



- 275** Avditorna nevropatija – skriti vzrok za nerazumevanje govora – *Alenka Kravos*
- 287** Fokalna segmentna glomeruloskleroza – od etiologije do zdravljenja – *Tilen Brečko, Željka Večerić Haler, Nika Kojc*
- 301** Luskavica: znana dejstva in novosti – *Nika Špajzer, Mateja Starbek Zorko*
- 321** Vpliv okoljskih dejavnikov tveganja na pojavnost in poslabšanja astme pri otrocih – *Katja Benčin, Tanja Rejc, Tanja Carli, Uroš Krivec, Aleksandra Zver, Andreja Kuček*
- 335** Čikungunja – *Jan Hafner, Miša Korva, Tadeja Kotar*
- 345** Restriktivna izogibajoča motnja prehranjevanja: prikaz kliničnih primerov – *Nika Šutar, Melita Bokalič, Anja Turin Drouet*
- 359** Diagnostični izziv – *Larisa Žerovnik*
- 363** Seznam diplomantov
- 365** Navodila avtorjem
- 371** 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

Hana Brezar, 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

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.

- 275** Avditorna nevropatija – skriti vzrok za nerazumevanje govora – *Alenka Kravos*
- 287** Fokalna segmentna glomeruloskleroza – od etiologije do zdravljenja – *Tilen Brečko, Željka Večerić Haler, Nika Kojc*
- 301** Luskavica: znana dejstva in novosti – *Nika Špajzer, Mateja Starbek Zorko*
- 321** Vpliv okoljskih dejavnikov tveganja na pojavnost in poslabšanja astme pri otrocih – *Katja Benčin, Tanja Rejc, Tanja Carli, Uroš Krivec, Aleksandra Zver, Andreja Kuvec*
- 335** Čikungunja – *Jan Hafner, Miša Korva, Tadeja Kotar*
- 345** Restriktivna izogibajoča motnja prehranjevanja: prikaz kliničnih primerov – *Nika Šutar, Melita Bokalič, Anja Turin Drouet*
- 359** Diagnostični izziv – *Larisa Žerovnik*
- 363** Seznam diplomantov
- 365** Navodila avtorjem
- 371** Guidelines for authors

Alenka Kravos¹

Avditorna nevropatija – skriti vzrok za nerazumevanje govora

Auditory Neuropathy – A Hidden Cause of Speech Incomprehension

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: razumevanje govora, upočasnen govorni razvoj, dissinhronija, zunanja slušna celica, slušni živec, notranja slušna celica

Avditorna nevropatija je oblika okvare sluha, pri kateri je moteno razumevanje govora in lokalizacija zvoka v hrupnih pogojih. Sluh je v približno polovici primerov popolnoma normalen, v ostali primerih je okvarjen. Okvara je lažja ali težja.

Pri osebah z avditorno nevropatijo je sluh (izmerjen s praznim tonskim audiogramom) večinoma normalen. Te imajo predvsem težave pri sporazumevanju z več osebami hkrati ali pri pogovoru v hrupu. Večjih težav pri njih ni zaslediti.

Bolezen precej bolj prizadene otroke. Lahko imajo težko okvaro sluha, ki se je zaradi avditorne nevropatije v najtežjih primerih ne da popraviti niti s polževim vsadkom. Avditorna nevropatija pomeni namreč okvarjeno sinhronizacijo prenosa zvoka. Če je okvara sinhronizacije pred vstopom zvoka v slušni živec, je polžev vsadek uspešen, če je na nivoju samega slušnega živca, rehabilitacija s polževim vsadkom ni uspešna. Težka okvara sluha z avditorno nevropatijo je redka. Pri otrocih je pogostejša blažja oblika avditorne nevropatije, ki povzroča upočasnen govorni razvoj. Za rehabilitacijo je dovolj uporaba slušnega aparata in/ali logopedске vaje.

ABSTRACT

KEY WORDS: speech understanding, delayed speech development, dyssynchrony, external auditory cell, auditory nerve, internal auditory cell

Auditory neuropathy is a form of hearing impairment in which speech understanding and sound localization in noisy conditions are impaired. Hearing is completely normal in about half of cases, but impaired in the rest. The impairment is mild or severe.

In people with auditory neuropathy, hearing (measured with audiogram) is mostly normal. They mainly have difficulty communicating with several people at the same time or talking in noise.

Children are much more affected by this disease. They can have severe hearing impairment, which due to auditory neuropathy cannot be corrected in the most severe cases even with a cochlear implant. Auditory neuropathy means that the synchronization of sound transmission is impaired. If the synchronization defect is before the sound enters

¹ Doc. dr. Alenka Kravos, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo, kirurgijo glave in vratu, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; kravosalenka@gmail.com

the auditory nerve, cochlear implantation is successful; if it is at the level of the auditory nerve itself, rehabilitation with a cochlear implant is not successful. Fortunately, severe hearing impairment with auditory neuropathy is rare. In children, a milder form of auditory neuropathy is more common, causing delayed speech development. The use of a hearing aid and/or speech therapy exercises is sufficient for rehabilitation.

UVOD

Sluh je pri otrocih ključnega pomena za razvoj govora. Zaznavanje sluha je temeljna lastnost, ki omogoča otrokom, da slišijo in posnemajo zvoke, kar je tudi temelj za razvoj veččin sporazumevanja. Motnje sluha pri otroku vplivajo na razvoj govora, saj so pomembno povezane s sposobnostjo otroka, da pravilno zaznava in obdeluje zvočne informacije (1).

Ena od specifičnih motenj sluha je avditorna nevropatija (AN). Pri njej ne gre za klasično okvaro sluha zaradi okvare zunanje slušne celice (ZSC), temveč gre za okvaro prenosa signala iz notranje slušne celice (NSC) na slušni živec (SŽ). Zato ne govorimo o klasični okvari sluha, temveč o slabšem razumevanju govora (2).

Ker ne gre za klasično okvaro sluha, je običajni načini meritve sluha ne zaznajo. Odkrijemo jo šele z natančnejšimi analizami sluha s pomočjo elektrofizioloških metod (otoakustične emisije (OAE), avditorni potenciali možganskega debla (APMD)). Z njimi dobimo nenormalne vrednosti prevajanja zvoka iz NSC do SŽ. Pri meritvi OAE, ki predstavljajo presejalno metodo odkrivanja okvar sluha pri novorojenčkih, je ne izsledimo. OAE predstavljajo zvočno energijo, ki ga ob svojem normalnem delovanju spontano oddaja vsako uho. Večina zvočne energije prihaja iz ZSC. Ker jih je v ušesu petkrat več kot NSC, lahko kljub okvari NSC dobimo popolnoma normalne rezultate meritve OAE. Zato okvaro sluha pri novorojencu, če ni dovolj velika, spregledamo (3).

Prav tako to specifično okvaro sluha spregledamo pri odraslem, saj tudi pri

pražnem tonskem avdiogramu (ADG), ki je standardna metoda meritve sluha pri odraslem, okvare NSC in SŽ ne zaznamo. ADG meri prag sluha, ki ga predstavlja skupek delovanja ZSC in NSC (4).

Vzrok za AN je v NSC ali v SŽ, še najpogosteje pa v njuni sinapsi. Ker je mogočih več mest okvare tako v NSC kot sinapsi in na SŽ, je mogočih več različic istega obolenja, zato lahko govorimo o spektru AN. Delovanje druge vrste slušnih celic, tj. ZSC, je večinoma v mejah normale, kar razloži fenomen, da ob hkratnem dovolj dobrem sluhu in dobrem rezultatu običajnih meritve praga sluha z OAE ali avdiometričnim, pacient govora ne razume. Razumevanje vpliva na razvoj govora in je ključnega pomena za pravočasno prepoznavanje težav in razvoj ključnih pristopov zdravljenja (5).

Začetek okvare je lahko že ob rojstvu ali pa nastopi kasneje v otroštvu ali v odrasli dobi. Odkrivanje te okvare otežuje dejstvo, da standardni slušni testi, ki ocenjujejo sposobnost zaznavanja zvoka, pogosto ne razkrijejo te napake. Le redko jo odkrijemo že ob rojstvu. To je takrat, ko se izrazi v svoji najslabši obliki, obojestranski gluhoti, kadar so hkrati poleg NSC okvarjene tudi ZSC in SŽ. Takrat AN izjemoma ugotovimo že pri poporodnem presejalnem testu z OAE, ki so patološke. Če pa je okvara samo na NSC, kar je bolj običajno za AN, AN pri poporodnem presejalnem testiranju na zaznamo. AN prepoznamo šele po prvem letu starosti, ko pri njem ugotavljamo upočasnen govorni razvoj (UGR), zato je pravočasno odkrivanje zelo pomembno. Pri tem nam pomaga poglobljeno znanje o razvo-

ju sluha pri otrocih in uporaba sodobnih elektrofizioloških metod (6).

Pri odraslih AN po navadi ne predstavlja bistvenega problema, le zagato, ker oboleli v hrupnem okolju govor slabše razume (7).

V tem članku bom prikazali vpliv AN na slušne in jezikovne sposobnosti otroka.

ZGODOVINA AVDITORNE NEVROPATIJE

AN je bolezen moderne dobe. Pred letom 1974, ko sta jo prva opisala Hecox in Galambos, je bil ta medicinski izraz razumljen drugače (8). AN je bila le klinični opis težav s sluhom pri bolnikih z dedno senzorično nevropatijo (9).

Šele modernejše elektrofiziološke naprave, kot sta APMD in OAE, so omogočile odkrivanje natančne anatomske lokacije bolezenskih sprememb prenosa zvoka iz notranjega ušesa do možganov. Podlaga tem predvidevanjem ni bil samo spremenjen SŽ, temveč tudi NSC in sinapsa med njo in SŽ. S tem se je odprl cel spekter možnih različic bolezenskih slik. Izraz AN je dobil nov pomen, predvsem pa začel predstavljati cel spekter bolezni. Tako se je začel potrjevati klinični sum na AN pri ostalih pacientih, ki niso bili nevrološki bolniki (10).

Dokazovanje AN se je začelo najprej pri odraslih osebah, ki so prišle same v avdiološko ambulanto, šele kasneje so začeli sumiti na to obolenje pri otrocih z težavami s poslušanjem po vstavitvi polževega vsadka in pri otrocih z UGR.

PREVALENCA

Prevalenca med odraslimi je nekoliko bolj znana kot pri otrocih. A tudi pri odraslih so podatki dokaj skopi in navajajo pogostnost 1–14 % (11). Ena redkih perspektivnih raziskav iz Indije je pokazala pogostnost 1,78 % med naglušnimi odraslimi osebami, starejšimi od 18 let (12). Ugotovili so, da ima približno 15 % otrok z okvaro sluha tudi AN, zato v zadnjih letih rutinsko opravimo še

APMD pri vseh dojenčkih, ki so bili po porodu v enotah intenzivne terapije, za katere je dokazano, da imajo večji delež okvar sluha in AN (13).

PATOFIZIOLOGIJA

AN je lahko samostojna bolezen ali sindromska oz. del nevrološke bolezni (14). Lahko je pridobljena ali prirojena. Gre za napako v spreminjanju energije zvoka v akcijski potencial v NSC ali sinapsi med NSC in SŽ. Kaže se s celim spektrom različnih kliničnih slik, ki jim je skupna napaka v prenosu živčnega signala iz ušesa do možganov predvsem zaradi disfunkcionalnega časovnega kodiranja zvočnega signala (15).

V NSC je lahko spremenjena katerakoli celična struktura, najpomembnejše pa so spremembe v področju sinapse, kamor se sproščajo nevrottransmitorji (16). Signal se na SŽ prenese čez sinapso NSC in SŽ. Katerakoli strukturna sprememba živca, ovojnice ali notranjosti nevronske celice spremeni potovanje signala (17). Lahko je vzrok tudi zmanjšano število nevronov SŽ. Vse vzroke lahko strnemo v dve skupini vzrokov: presinaptične in postsinaptične.

ETIOLOŠKI DEJAVNIKI

AN ima številne etiološke dejavnike, zato jih je smiselno razdeliti glede na čas nastanka (prenatalno, perinatalno in postnatalno) (tabela 1), anatomsko mesto (pre- in postsinaptična, aksonska) (tabela 2) in glede na izvor škodljivega dejavnika (genetski in negenetski).

Prenatalni vzroki vključujejo genetske in morfološke nepravilnosti, nepravilen embrionalni razvoj (kohlearne malformacije) in fetalne okužbe (rubela, mumps, citomegalovirus). Perinatalna vzroka sta hipoksija ali mehanična ventilacija. Postnatalni vzroki so genetski z zamaknjenim izražanjem, nedozorelost, zlatenica, septikemija, jemanje ototoksičnih antibiotikov in meningitis (18). Vsi možni dejavniki so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Prenatalni, perinatalni in postnatalni etiološki dejavniki (18).

Prenatalni vzroki	Perinatalni vzroki	Postnatalni vzroki
genetski	hipoksija	genetski
prirojene nepravilnosti	umetna ventilacija	nedozorelost
virusi	ototoksični antibiotiki	hiperbilirubinemija
		ototoksični antibiotiki
		virusi
		meningitis

Tabela 2. Presinaptični in postsinaptični genetski dejavniki. Imena genov so navedena v obliki okrajšav, ki so mednarodno priznane. Za navedene gene veljajo samo kode, redko gre za okrajšave, zato daljših različic imen ni na voljo. *OF* – otoferlin, *NSC* – notranja slušna celica, *ZSC* – zunanja slušna celica.

	Ime gena	Funkcija gena
Presinaptični geni	<i>OF</i>	V sinapso NSC omogoča eksocitozo sinaptičnih živčnih prenašalcev.
	<i>CACNA 1D</i>	V sinapso NSC, ZSC in miocitov v srcu omogoča eksocitozo.
	<i>CAPBP2-DFNB93</i>	Po eksocitotzi v sinapso pospravlja živčne prenašalce v skladišče v NSC.
	<i>SLC-17a8</i>	Po eksocitotzi v sinapso pospravlja živčne prenašalce nazaj v NSC.
	<i>DIAPH3</i>	Omogoča normalno delovanje stereocilijev ZSC in NSC.
Postsinaptični geni	<i>OPA1</i>	Nujen je za normalno delovanje mitohondrijev v postsinaptičnem področju ZSC, NSC in očesnega živca.
	<i>ROR1</i>	Beljakovina, ki je pomembna za normalno rast slušnega živca.
	<i>ATP1A3</i>	Transmembranska beljakovina, pomembna za prenos ionov skozi celično membrano.

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika je zelo raznolika zaradi številnih možnih mest okvar. Vsem pa so skupne naslednje značilnosti (19, 20):

- Normalno delovanje ZSC. Ključna značilnost AN je normalen izvid pri testiranju OAE, ki jih uporabljamo za meritve delovanja ZSC. ZSC so po navadi pri dojenčkih ohranjene, v večini primerov začnejo pešati šele po daljšem časovnem obdobju.
- Nenormalni APMD. Kažejo na motnjo v prenašanju zvočnega signala po SŽ. Motnja nastane zaradi nesinhronega prenosa zvočnega signala, kar pomeni, da je npr. en ton, ki ga slišimo, razdeljen na več komponent, ki pa se do možganov prenesejo vsaka s svojo hitrostjo.
- Spreminjajoče se zaznavanje zvoka, odvisno od okolja, v katerem oboleli poslušajo, posebej v hrupnem okolju. Oboleli se lahko pritožujejo nad razumevanjem poslušane, odvisno od vrste hrupa. Slišano lahko razume ali ne.

- Nihanje meritev praga poslušanja ob avdiometriiranju. Pri isti osebi z večkratnimi meritvami praga sluha dobimo različne rezultate. Različne osebe z isto diagnozo AN imajo lahko ob meritvi zelo različni prag sluha, in sicer od praktično normalnega sluha do težje izgube sluha. ADG je presenetljivo boljši glede na pričakovane vrednosti in je nesorazmeren s težo problemov. Pri otrocih nihajo vrednosti meritev sluha še izraziteje, lahko v obsegu do 40 dB.
- Težave z zaznavanjem časovnih vzorcev zvoka. Vzrok je v nesinhronem prenosu zvočnih signalov, ki je tudi temeljna značilnost AN. Bolniki imajo težave predvsem z zaznavanjem zelo hitrih časovnih sprememb v zvoku, zato je okrnjeno razločevanje posameznih glasov v besedah.
- Subjektivni simptomi, npr. občutek, da sicer slišijo, a nejasno, zato ne razumejo. Še posebej se to izrazi pri zapletenih zvočnih signalih.
- Raznolikost klinične slike. Kakšne težave bo imel bolnik, je odvisno od anatomskega mesta okvare v celici, na sinapsi ali SŽ.
- Nesposobnost lokalizacije zvoka.

AN le redko odkrijemo v prvih dneh življenja, saj v Sloveniji izvajamo le meritve OAE. Za novorojence, ki so bili takoj po rojstvu hospitalizirani v enoti za intenzivno terapijo, izvajamo poleg OAE tudi presejalno APMD preiskavo. Ta meri skupno delovanje ZSC in NSC. Ker je ZSC petkrat več kot NSC, OAE ne zazna okvare NSC. Izrazi se le ob hkrati okvari ZSC, kar pomeni pri novorojencu popolno gluhoto. V 10 % popolne gluhoto najdemo hkratno AN. Ostale primere AN pri novorojencih ciljano iščemo pri dojenčkih po hospitalizaciji v enotah intenzivne terapije, ker je znano, da je pri njih več okvar sluha kot v splošni populaciji novorojencev. Pri teh izgubah sluha je AN zastopana kar v 30 %. Pri teh dojenčkih rutinsko izvedemo še APMD preiskavo. Za celotno populacijo novorojencev bi bilo to praktično

neizvedljivo. Ciljano jo iščemo tudi pri dojenčkih z določenimi sindromi oz. hkratnimi okvarami npr. oči in ledvic. Zato je večina diagnoz AN postavljenih šele po prvem ali drugem letu življenja, ko začne okolica opažati UGR malčka. Takrat ciljano začnemo diagnostiko AN (21).

AN je tudi bolezen odraslih oseb, ki v otroštvu niso imele težav. Zanje je značilna triada težav:

- govor slišijo, a ga ne razumejo,
- katerikoli zvok, razen govora, težko slišijo v hrupu, v hrupu je razumevanje govora bistveno slabše kot v mirnem okolju in
- težavo jim predstavlja lokalizacija zvoka.

Vzrokov za nastanek AN v odrasli dobi je več, manj je genetskih, več je starostno-degenerativnih. Genetski vzroki so tisti, ki so zelo blago izraženi in jih je mladostnik lahko še kompenziral. AN spremlja odrasle tudi pri nekaterih nevrodegenerativnih obolenjih (demielinizacije, nevropatije).

Klinična slika se tako pri odraslih kot pri otrocih razlikuje glede na to, ali je okvara na sinapsi ali na živcu. Pri okvari sinapse je večja težava poslušanje v hrupu, pri okvari sinapse je večja težava že v okolju brez hrupa v ozadju oz. ne glede na okoliščine, v katerih posameznik posluša (22).

DIAGNOSTIKA

Približno 60 % bolnikov ima težjo izgubo sluha, zato otrokom z največjimi okvarami sluha, ki nujno potrebujejo čimprejšnjo rehabilitacijo, odkrijemo okvaro že takoj po rojstvu s presejalno preiskavo OAE (23).

Osnovne diagnostične metode predstavljajo meritve OAE, akustičnega refleksa *musculus stapedius* (angl. *acoustic musculus stapedius reflex*, ASR), APMD in ADG.

Otoakustične emisije

OAE so zvočni signal, ki ga ustvarja gibanje ZSC v lateralni smeri (slika 2). Signal ima izredno majhno energijo, ki je z razpoložljivimi merilnimi napravami nismo

sposobni meriti. Zato moramo ZSC dodatno spodbuditi v njihovem gibanju z dovajanjem zvočne energije skozi sluhovoda, da dosežemo merljive vrednosti. Energijo lahko dovajamo na dva načina: s tranzitorno stimulacijo (angl. *transitory otoacoustic auditory emissions*, TOAE) in s stimulacijo s hkratnima tonoma dveh različnih zvočnih frekvenc (angl. *distortion product otoacoustic emissions*, DPOAE) (24).

Metoda je primerna samo za oceno stanja ZSC. NSC je petkrat manj in je zaznavanje njihove energije težje, zato se poslužujemo metode rarefikacije in kondenzacije med elektrofiziološkimi meritvami oz. APMD. Pri nekaterih genetskih boleznih se še dodatno zniža število ZSC. Takrat postanejo sicer pozitivne OAE negativne (25).

Refleks *musculus stapedius*

ASR predstavlja objektivni način ocene delovanja srednjega ušesa, obraznega živca in slušnoravnotežnega živca. S to metodo ocenjujemo stopnjo disinhronije zvočnega signala in delovanje obraznega živca in slušnoravnotežnega živca. Če katerikoli od teh

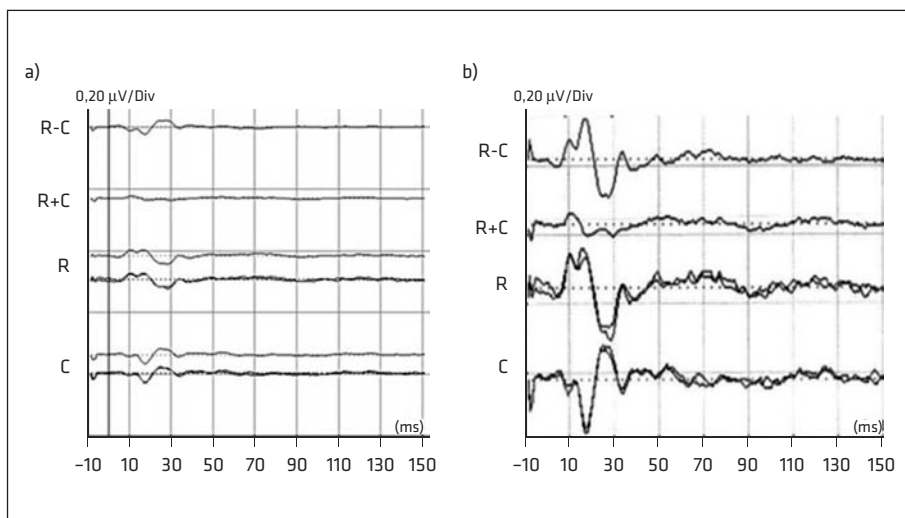
dveh živcev ne deluje, je refleks negativen (26). Prav tako je negativen pri AN.

Avditorni potenciali možganskega debla

APMD je elektrofiziološka metoda, s katero ocenjujemo stanje slušne poti od notranjega ušesa do možganov in stopnjo sinhronizacije (slika 1). Uporablja se zadnjih 50 let in nam omogoča prepoznavo naglušnih novorojenčkov in določanje stopnje okvare sinhronizacije. Od vseh novorojenčkov z okvaro sluha jih ima 15 % tudi okvaro sinhronizacije oz. AN (27).

Sinhronizacija prenosa živčnega signala je motena tudi pri nekaterih nevroloških boleznih, zato so elektrofiziologi našli način za razlikovanje med periferno in osrednjo AN. Osrednja AN pomeni okvaro procesiranja zvoka, ki je že prišel v možgane preko normalne sinhronizacije oz. normalnih sinaps in se v področju možganskih sinaps napačno procesira (17, 28).

Razlika med periferno in osrednjo napačno procesiranja zvočnega signala je v rezultatih elektrofiziološke meritve v področju



Slika 1. Prikazan je tipičen izvid avditornih potencialov možganskega debla pri novorojenčku iz enote intenzivne terapije. Levo (a) je prikazan rezultat bolnika z avditorno nevropatijo, desno (b) je prav tako avditorna nevropatija, a blažje stopnje. μV – mikrovolt, Div – ločen (angl. *diversed*), ms – milisekunda.

prvega vala pri APMD preiskavi. Pri osrednji napaki procesiranja namreč ostane vidna elektrofiziološka aktivnost kohlearnih mikrofonikov, ki jih oddajajo normalne ZSC in NSC. Prav tako se lahko zazna ostale tipične vale, a imajo vsi podaljšano latenco pojavljanja. Ostali značilni vali za APMD preiskavo so drugi, tretji, četrti in peti val. Vsak predstavlja po eno anatomsko področje na poti procesiranja zvoka od notranjega ušesa do možganov. Vsak ima svoj tipično časovni interval pojavljanja (latenco) in velikost (amplitudo). Če so poškodovane NSC, ni amplitude, če so poškodovani nevroni, pa je časovni interval podaljšan oz. je latenca daljša.

Avdioqram

ADG je ocena stanja slušne poti, ki jo določajo ZSC (slika 2). Del poti in meritev sta odvisna predvsem od subjektivne zaznave preiskovanca. Zato lahko pri AN dobimo številne zelo različne rezultate v daljšem časovnem obdobju. Kljub veliki variabilnosti vendarle obstaja za AN značilen temeljni vzorec, ki ima značilno okvaro sluha v tonih nižjih frekvenc, višje frekvence pa so bolj ohranjene. Poleg variabilnosti in neskladnosti s subjektivnimi pacientovimi težavami ima ADG še eno pomanjkljivost, in sicer njeno neuporabnost pri osebah, mlajših od štirih let, saj je preiskava subjektivna in odvisna od sodelovanja pacienta. Sodelovanje otrok do četrtega leta starosti je večinoma slabše.

Pri osebah te starosti se poslužujemo dveh metod, ki sta prav tako subjektivni in temeljita na opazovanju otroka, medtem ko predvajamo zvok v prosto polje okrog njega (angl. *behavioral observation audiometry*, BOA) ali preko slušalk na ušesa, ločeno levo in desno (angl. *visual reinforcement audiometry*, VRA) (29).

Slušni odziv v ustaljenem stanju

Slušni odziv v ustaljenem stanju (angl. *auditory steady state responses*) je objektivna avdiološka metoda za oceno stanja praga

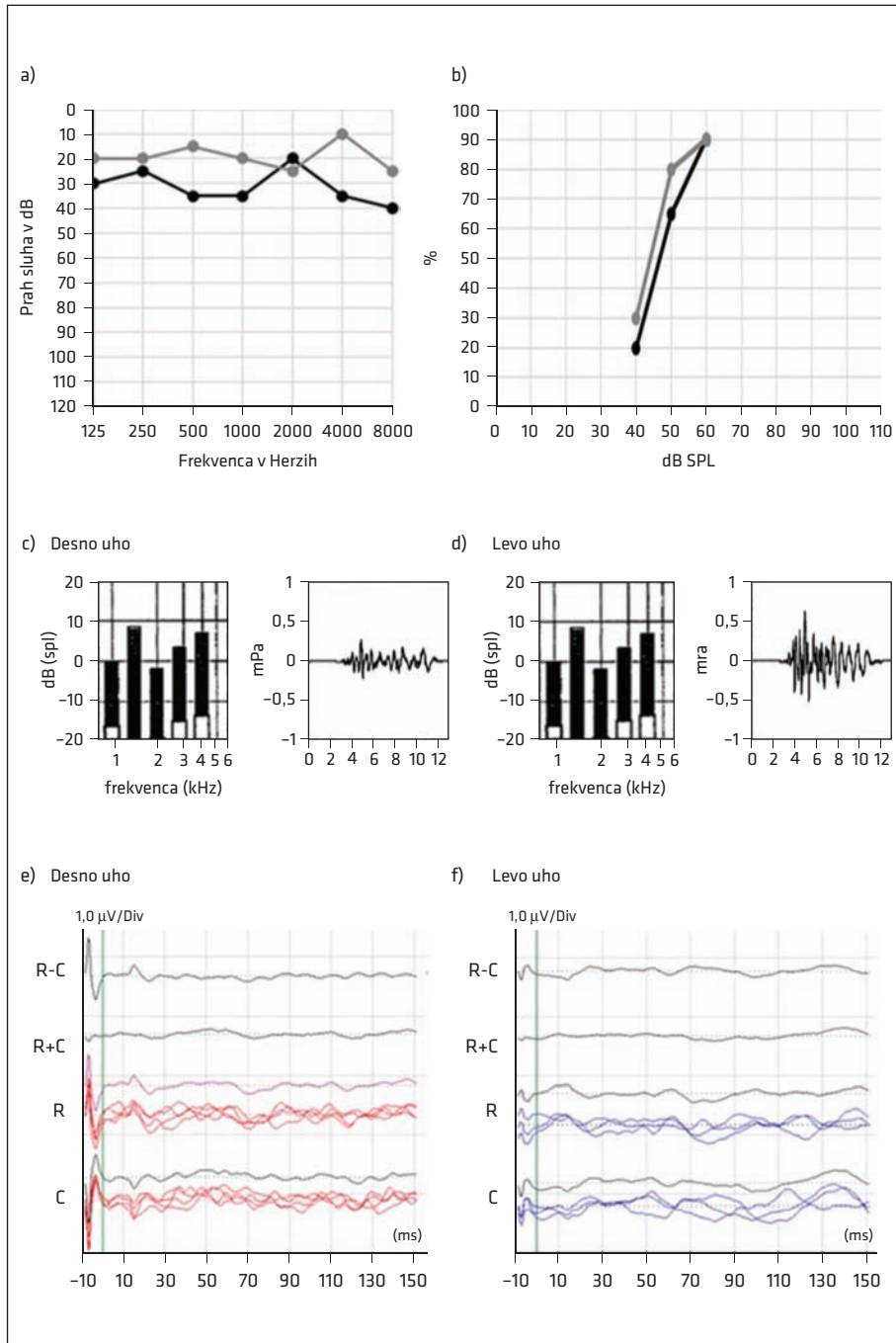
sluha pri različnih jakostih in frekvencah zvoka. Skozi slušalke v sluhovodih dovajamo ponavljajoče se zvočne dražljaje in ob tem merimo možgansko električno aktivnost. Merimo preko elektrod, ki jih namestimo na bolnikovo glavo, podobno kot pri meritvah elektroencefalografije (EEG). Izmerjene vrednosti možganskih aktivnosti ob dovajanju zvoka računalnik analizira in pretvori v graf. Graf je zelo podoben grafu pri določanju praga sluha. Preiskava je neinvazivna in neboleča, največkrat namenjena dojenčkom in majhnim otrokom, ki še niso sposobni sodelovanja pri klasičnem določanju praga sluha z ADG. Prav tako je metoda uporabna za osebe, ki pri preiskavi ne morejo zanesljivo sodelovati. Rezultat meritve je samo približek resničnega stanja, a vseeno pomaga pri odločitvah glede zdravljenja okvare sluha (30).

Govorna avdiometrija

Govorna avdiometrija je preiskava sluha, kjer pacientu preko slušalk dovajamo besede različnih frekvenc in jakosti; pri ADG dovajamo posamične tone. Zato je bolj podobna vsakodnevnim situacijam, ki jim je pacient izpostavljen in bolje oceni dejansko vsakodnevno funkcioniranje. Besede, ki jih pri testu uporabljamo, so standardizirane. Predvajajo se v različnih jakostih in na koncu preiskave dobimo naslednje podatke:

- prag razumevanja govora (v dB) – izražena je jakost v dB, pri kateri pacient razume 50 % besed,
- razločnost govora (v %) – pove odstotek pravilno ponovljenih besed in
- krivuljo razločnosti govora (kombinacija % in dB) (31).

Na osi x so po vrsti jakosti predvajanih besed v dB od najmanjših do največjih jakosti, na osi y pa je vrisan odstotek pravilno razumljenih besed. Normalna krivulja je zelo strma in ima vrh na 100 %, pri AN se ne dviga strmo, doseže plato in sega precej pod 100 % (32).



Slika 2. Prikaz rezultatov diagnostičnih preiskav za potrditev avditorne nevropatije. Na slikah so prikazane različne diagnostične metode: (a) avdiogram, (b) govorna avdiometrija, (c) otoakustične emisije desnega ušesa, (d) otoakustične emisije levega ušesa, (e) avditorni evocirani potenciali desnega ušesa, (f) avditorni evocirani potenciali levega ušesa. dB – decibel, SPL – nivo zvočnega tlaka (angl. *sound pressure level*), kHz – kilo Herz, Div – ločen (angl. *diversed*), μ V – mikrovolt, ms – milisekunda.

Če pri obolelih z AN primerjamo krivulji prazne tonske avdiometrije in govorne avdiometrije, sta si zelo različni. Prag slišnosti je nesorazmerno boljši, kot je prag razločnosti govora. Pacient kljub dovolj glasnemu govoru in dokaj dobremu sluhu razume zelo malo, pri AN od 10–30 % besed (33).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje AN je zelo zahtevno, ker nobena metoda zdravljenja ali pripomoček v celoti ne pomagajo. Cilj rehabilitacije je, da s pomočjo slušnih pripomočkov zaobidemo okvarjeno sinapso pri prenosu zvoka. Slušni aparati so pri tem nekoliko manj uspešni, saj zvok le ojačajo in pri tem okvarjenih sinaps ne zaobidejo, zato so primernejši le za lažje oblike AN (23).

Druga oblika rehabilitacije, ki je nekoliko uspešnejša, poteka s polževimi vsadki in je rezervirana le za obliko AN z okvaro na presinaptičnem nivoju. Uspeh vstavitve polževega vsadka je namreč odvisen, od tega katera struktura v sinapsi je okvarjena. Pacienti z mutacijami genov presinaptičnih okvar (*OTOF*, *SLC17A8*, *CACNA1D*, *CABP2*) imajo boljšo rehabilitacijo sluha s polževimi vsadki kot tisti z mutacijo postsinaptičnih genov (*OPAI*, *DFNB59*, *AIFM1*, *DIAPH3*) (24).

Pri AN, ki je posledica okvare SŽ in ne sinapse, polžev vsadek ne pomaga, ker se z njim ne da vplivati na sinhronizacijo signala po okvarjenem živcu. Rehabilitacija praktično ni možna (25).

Genetsko zdravljenje velja za eno najobetavnejših možnosti za zdravljenje AN (26). V zadnjih letih se izvajajo intenzivne raziskave na področju okvare gena otoferlina z obetavnimi rezultati.

ZAKLJUČEK

AN predstavlja zelo zapleteno klinično sliko, zato zahteva natančno diagnostiko z elektrofiziološkimi preiskavami. Predvsem moramo nanjo pomisliti pri presejanju sluha pri novorojenčkih. Marsikaterega otroka smo tako izpustili in smo na obolenje sluha pomislili šele pri njegovem UGR.

Šele v zadnjih letih se v strokovni literaturi srečujemo s pojmom AN kot samostojne bolezni notranjega ušesa. Njeno preučevanje je še posebej zanimivo zaradi vedno novih dognanj v genetiki zaradi odkritij novih genov. Z določanjem genov se odpirajo nove možnosti zdravljenja, ki jih je pri AN malo. V zadnjih letih smo začeli povezovati težave otrok z UGR s prej nerazložljivimi izvidi APMD. Čeprav je AN vse bolj opredeljena bolezen, so možnosti zdravljenja še vedno omejene in nezadostno raziskane.

LITERATURA

1. Lieu JEC, Kenna M, Anne S, et al. Hearing loss in children: A review. *JAMA*. 2020; 324 (21): 2195–205. doi: 10.1001/jama.2020.17647
2. Burdo S, Di Berardino F, Bruno G. Is auditory neuropathy an appropriate term? A systematic literature review on its aetiology and pathogenesis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021; 41 (6): 496–506. doi: 10.14639/0392-100X-N0932 Erratum in: *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2022; 42 (1): 97. doi: 10.14639/0392-100X-N0932-EC
3. Harrison RV. Models of auditory neuropathy based on inner hair cell damage. In: Sininger YS, Starr A, eds. *Auditory neuropathy: A new perspective on hearing disorders*. Albany, NY: Singular Thompson Learning; 2001. p. 51–66.
4. Lasak JM, Allen P, McVay T, et al. Hearing loss: Diagnosis and management. *Prim Care*. 2014; 41 (1): 19–31. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.003
5. Hood LJ. Auditory neuropathy/auditory synaptopathy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021; 54 (6): 1093–100. doi: 10.1016/j.otc.2021.07.004
6. Hood LJ. Auditory neuropathy/dys-synchrony disorder: Diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015; 48 (6): 1027–40. doi: 10.1016/j.otc.2015.06.006
7. Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for hearing loss in adults ages 50 years and older: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force [internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Mar. Report No.: 11-05153-EF-1. PMID: 21542547.
8. Hecox K, Galambos R. Brain stem auditory evoked responses in human infants and adults. *Arch Otolaryngol*. 1974; 99 (1): 30–3. doi: 10.1001/archotol.1974.00780030034006
9. Leonardis L, Zidar J, Peterlin B. Bolezen Charcot-Marie-Tooth. *Zdrav Vest* 2003; 72: 519–26.
10. Berry H, Briant TD, Winchester BT. Electrophysiologic assessment of the lower portion of the auditory pathway in the human subject. A preliminary report on auditory evoked eighth nerve and brain stem potentials including their relation to the electrocochleogram. *J Otolaryngol*. 1976; 5 (1): 3–11.
11. Penido RC, Isaac ML. Prevalence of auditory neuropathy spectrum disorder in an auditory health care service. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013; 79 (4): 429–33. doi: 10.5935/1808-8694.20130077
12. Muthukumar R, Vighnesh SS, Thenmozhi K. Prevalence and auditory characteristics of auditory neuropathy spectrum disorders in adult population with sensorineural hearing loss; A hospital based study in South India. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023; 75: 1906–11. doi: 10.1007/s12070-023-03766-6
13. Mahomva C, Liu YC, Raol N, et al. Diagnosis of auditory neuropathy spectrum disorder in the neonatal intensive care unit population. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 166 (5): 964–9. doi: 10.1177/01945998211029836
14. Kaga K, Nakamura M, Shinogami M, et al. Auditory nerve disease of both ears revealed by auditory brainstem response, electrocochleography and otoacoustic emissions. *Scand Audiol*. 1996; 25 (4): 233–8. doi: 10.3109/01050399609074960
15. Zeng GF, Oba S, Garde S, et al. Temporal and speech processing deficits in auditory neuropathy. *Neuroreport*. 1999; 10 (16): 3429–35. doi: 10.1097/00001756-199911080-00031
16. Fuchs PA. Time and intensity coding at the hair cell's ribbon synapse. *J Physiol* 2005; 566 (Pt 1): 7–12. doi: 10.1113/jphysiol.2004.082214
17. Nayagam BA, Muniak MA, Ryugo DK. The spiral ganglion: Connecting the peripheral and central auditory systems. *Hear Res* 2011; 278 (1–2): 2–20. doi: 10.1016/j.heares.2011.04.003
18. Huang Y, Yang J, Duan M. Auditory neuropathy: From etiology to management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Oct 1; 30 (5): 332–8. doi: 10.1097/MO0.0000000000000829.
19. Fontenot T.E., Giardina C.K., Teagle H.F., et al. Clinical role of electrocochleography in children with auditory neuropathy spectrum disorder. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017; 99: 120–27. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.05.026
20. Chandan HS, Prabhu P. Audiological changes over time in adolescents and young adults with auditory neuropathy spectrum disorder. *Eur Arch OtoRhinoLaryngol*. 2015; 272 (7): 1801–7. doi: 10.1007/s00405-015-3505-0
21. Ehrmann-Müller D, Cebulla M, Rak K, et al. Evaluation and therapy outcome in children with auditory neuropathy spectrum disorder (ANSO). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019 Dec; 127: 109681. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109681.
22. Wynne DP, Zeng FG, Bhatt S, et al. Loudness adaptation accompanying ribbon synapse and auditory nerve disorders. *Brain* 2013; 136 (Pt 5): 1626–38. doi: 10.1093/brain/awt056
23. Rance G, McKay C, Grayden D. Perceptual characterization of children with auditory neuropathy. *Ear Hear*. 2004; 25 (1): 34–46. doi: 10.1097/01.AUD.000011259.59690.B8
24. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am*. 1978; 64 (5): 1386–91. doi: 10.1121/1.382104

25. Uus K. Transient auditory neuropathy in infants: How to conceptualize the recovery of auditory brain stem response in the context of newborn hearing screening? *Semin Hear.* 2011; 32: 123–8. doi: 10.1055/s-0031-1277233
26. Borg E. On the neuronal organization of the acoustic middle ear reflex. A physiological and anatomical study. *Brain.* 1973; 49 (1): 101–23. doi: 10.1016/0006-8993(73)90404-6
27. Raveh E, Buller N, Badrana O, et al. Auditory neuropathy: Clinical characteristics and therapeutic approach. *Am J Otolaryngol.* 2007; 28 (5): 302–8. doi: 10.1016/j.amjoto.2006.09.006
28. Berlin CI, Bordelon J, StJohn P, et al. Reversing click polarity may uncover auditory neuropathy in infants. *Ear Hear.* 1998; 19 (1): 37–47. doi: 10.1097/00003446-199802000-00002
29. Bonino AY, Ramsey ME, McTee HM, et al. Behavioral assessment of hearing in 2- to 7-year-old children: Evaluation of a two-interval, observer-based procedure using conditioned play-based responses. *Am J Audiol.* 2019; 28 (3): 560–71. doi: 10.1044/2019_AJA-19-0004
30. Korczak P, Smart J, Delgado R, et al. Auditory steady-state responses. *J Am Acad Audiol.* 2012; 23 (3): 146–70. doi: 10.3766/jaaa.23.3.3
31. Coene M, van der Lee A, Govaerts PJ. Spoken word recognition errors in speech audiometry: A measure of hearing performance? *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 932519. doi: 10.1155/2015/932519
32. Bexelius C, Honeth L, Ekman A, et al. Evaluation of an internet-based hearing test--comparison with established methods for detection of hearing loss. *J Med Internet Res.* 2008; 10 (4): e32. doi: 10.2196/jmir.1065
33. Hoppe U, Hast A, Hocke T. Sprachverstehen mit Hörgeräten in Abhängigkeit vom Tongehör [Speech perception with hearing aids in comparison to pure-tone hearing loss]. *HNO.* 2014; 62 (6): 443–8. doi: 10.1007/s00106-013-2813-1. PMID: 24633376.
34. Pham NS. The management of pediatric hearing loss caused by auditory neuropathy spectrum disorder. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 25 (5): 396–9. doi: 10.1097/MOO.0000000000000390.
35. Shearer AE, Hansen MR. Auditory synaptopathy, auditory neuropathy, and cochlear implantation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019; 4: 429–40. doi: 10.1002/lio2.288
36. Breneman AI, Gifford RH, Dejong MD. Cochlear implantation in children with auditory neuropathy spectrum disorder: Long-term outcomes. *J Am Acad Audiol.* 2012; 23 (1): 5–17. doi: 10.3766/jaaa.23.1.2
37. Saidia AR, Ruel J, Bahloul A, et al. Current advances in gene therapies of genetic auditory neuropathy spectrum disorder. *J Clin Med.* 2023;12 (3): 738. doi: 10.3390/jcm12030738

Prispelo 2. 2. 2025

Tilen Brečko¹, Željka Večerić Haler², Nika Kojc³

Fokalna segmentna glomeruloskleroza - od etiologije do zdravljenja

Focal Segmental Glomerulosclerosis - From Etiology to Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fokalna segmentna glomeruloskleroza, glomerulna bolezen, nefrotski sindrom, podociti, proteinurija, ledvična biopsija, imunosupresija

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) je napredujoča ledvična bolezen, ki ob postavitvi diagnoze običajno prizadene manj kot 50 % glomerulov (fokalna) in le del posameznega glomerula (segmentna). Klinično se kaže z nefrotskim sindromom ali proteinurijo, ki je običajno v nefrotskem območju. Patogeneza vključuje poškodbe podocitov, kar vodi v povečano prepustnost glomerulne filtracijske pregrade. Vzroki za FSGS so lahko idiopatski (primarni) ali povezani z znanimi dejavniki, kot so sistemske bolezni, zdravila, okužbe ali genetske različice. Bolezen je pomemben vzrok končne odpovedi ledvic, saj skoraj v polovici primerov napreduje do končne ledvične odpovedi. Diagnoza temelji na ledvični biopsiji in histopatoloških ter elektronskomikroskopskih preiskavah, ki potrdijo segmentno sklerozo v glomerulih in pri idiopatski (primarni) FSGS praviloma difuzno zlitje nožic podocitov. Zdravljenje je odvisno od etiologije bolezni. Pri primarni obliki je zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, vključno s kortikosteroidi, kalcinevrinskimi zaviralci in biološkimi zdravili, ključno za doseganje remisije, medtem ko pri sekundarni in genetski obliki zdravljenje z imunosupresivi večinoma ni uspešno. Napoved bolezni je v veliki meri odvisna od vzroka bolezni, zgodnjega prepoznavanja in zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: focal segmental glomerulosclerosis, glomerular disease, nephrotic syndrome, podocytes, proteinuria, kidney biopsy, immunosuppression.

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a progressive kidney disease characterized by segmental and focal sclerosis of the glomeruli, affecting less than 50% of them at the time of diagnosis. Clinically, it presents with nephrotic syndrome or nephrotic range proteinuria. The pathogenesis involves podocyte injury, leading to an increased permeability of the glomerular filtration barrier. The causes of FSGS can be idiopathic (primary) or associated with known factors such as systemic diseases, medications, infections, or genetic mutations. The disease is a leading cause of end-stage renal failure in young adults,

¹ Tilen Brečko, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tilenbrecko@gmail.com

² Doc. dr. Željka Večerić-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; zeljka.vecerichaler@kclj.si

³ Izr. prof. dr. Nika Kojc, dr. med. Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; nika.kojc@mf.uni-lj.si

with nearly half of the patients progressing within a decade. Diagnosis is based on kidney biopsy and histopathological examinations, revealing sclerotic glomerular changes and, in idiopathic (primary) FSGS, also diffuse podocyte foot process effacement. Treatment depends on the etiology of the disease. In primary FSGS, immunosuppression, including corticosteroids and calcineurin inhibitors, is essential for achieving remission, while in secondary and genetic forms, therapy focuses on managing underlying causes without using immunosuppression. The prognosis largely depends on the cause of the disease, early recognition, and appropriate treatment.

UVOD

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) je skupina podocitopatij različnih etiologij, ki jih definira skleroza v glomerulih, ki zavzema manj kot 50 % glomerulov (fokalna) in le del posameznega ledvičnega telesca (segmentna). Zaradi porušene celične arhitekture podocitov pride do difuzno povečane prepustnosti glomerulne filtracijske pregrade, kar se klinično kaže z nefrotskim sindromom ali s proteinurijo, ki je običajno v nefrotskem območju (1–4). Podociti so terminalno diferencirane celice, katerih nožice z zunanje strani obdajajo glomerulno bazalno membrano (GBM); skupaj s fenestriranim endotelom in GBM tvorijo selektivno prepustno filtracijsko pregrado. Poškodbo podocitov lahko povzročijo različni vzroki, med drugimi avtoimunske bolezni, zdravila, okužbe in genetske različice, včasih pa vzroka ne poznamo (5). Gre za napredujočo obliko glomerulne bolezni, ki pri skoraj 50 % bolnikov v desetih letih privede do končne odpovedi ledvic. Edini način ugotavljanja histomorfološkega vzorca glomerulne poškodbe je ledvična biopsija s patohistološkim pregledom, ki vključuje svetlobnomikroskopske, imunofluorescenčne in elektronsko-mikroskopske preiskave. Poleg značilno prisotne segmentne glomerulne skleroze s svetlobnim mikroskopom (SM) lahko pod elektronskim mikroskopom (EM) vidimo difuzno zlitje nožic podocitov v vseh glomerulih, tudi v tistih brez sprememb pod SM. Z imunofluorescenco (IF) opazimo nespe-

cifične depozite imunoglobulina (Ig) M in sestavine komplementa C3 v območjih skleroze ali pomnoženega mezangijskega matriksa (1). Zdravljenje in napoved bolezni sta odvisna od etiološke in morfološke klasifikacije bolezni. Ločimo primarno (idiopatsko), sekundarno, genetsko (družinsko) obliko FSGS in FSGS zaradi nepredeljenega vzroka (1, 2). Zlasti primarna FSGS je povezana s slabo napovedjo, saj razpoložljiva zdravljenja dosežejo trajno remisijo pri < 50 % prizadetih posameznikov in pri večini ostalih pride do napredovanja v končno ledvično odpoved. Primarna FSGS se ponovi na presajeni ledvici v približno 30–50 % (1, 6).

Pojavnost fokalne segmentne glomeruloskleroze

FSGS je danes pomemben vzrok končne ledvične odpovedi pri odraslih. Incidenca FSGS je 1,4–21/1.000.000, prevalenca pa znaša približno 4 %. Pojavlja se v vseh starostnih skupinah, značilno med 18. in 45. letom. FSGS je pri odraslih bolnikih vzrok nefrotskega sindroma v 20–30 %, pri otrocih 7–10 %. FSGS je 1,5- do 2-krat pogostejša pri moških ter kar 3- do 7-krat pogostejša pri temnopoltih. Omenjena razlika je rezultat bistveno večje prevalence mutacije gena za težko verigo miozina tipa IIA (angl. *myosin heavy chain 9*, *MYH9*) in mutacije gena za apolipoprotein L1 (*APOL1*), ki sta povezani z večjim tveganjem za razvoj FSGS. Prisotni sta pri 60 % temnopoltih in pri le 5 % ljudi bele rase (2).

PATOFIZIOLOGIJA

Normalna zgradba filtracijske bariere

Glomerul je osnovna funkcionalna enota ledvic in del nefrona. Sestavljen je iz klobčiča kapilar, ki jih obdaja Bowmanova kapsula. Glavna funkcija glomerulov je selektivna ultrafiltracija. Dnevno se filtrira približno 180 litrov plazme preko filtracijske bariere v Bowmanov prostor, ki je omejen z zunanjim listom – parietalnimi kapsulnimi epitelijskimi celicami in notranjim visceralnim listom – podociti. Stena glomerulne kapilare predstavlja glomerulno filtracijsko pregrado, ki je zgrajena iz fenestriranih endotelijskih celic glomerulnih kapilar, GBM in podocitov. Ta tridelna struktura omogoča prehod vode in majhnih topnih delcev, medtem ko onemogoča prehod plazemskim beljakovinom, kot je albumin. Prisotnost beljakovin v urinu nakazuje na poškodbo vsaj ene od omenjenih struktur (7). Pomembno vlogo imajo tudi podporne mezangijske celice, ki se nahajajo v centru kapilarnega klobčiča. Predstavljajo 30–40% glomerulnih celic, imajo sposobnost kontrakcije in s tem vpliv na glomerulno filtracijo (GF) ter pomembno vplivajo na tvorbo zunajceličnega matriksa in GBM (8).

Fenestrirane endotelijske celice glomerulnih kapilar imajo 60–80 nm velike pore, ki jih na zunanji strani obdaja GBM. GBM je zgrajena iz negativno nabitega glikokalijskega matriksa, kar omogoča lažjo filtracijo majhnih pozitivno nabitih molekul in odbija negativno nabite molekule, kot je albumin. GBM sintetizirajo podociti in endotelijske celice. Zgrajena je iz laminina in kolagena tipa 4, ki ju povezuje nidogen-1 ali nidogen-2. Četrta komponenta je agrin, ki vsebuje veliko glikozaminoglikanov, kar daje GBM značilni negativni naboj (7).

Za razumevanje patofiziologije in etiologije FSGS je ključna predvsem zgradba podocitov in medceličnih stikov med njihovimi nožicami. Podociti so končno diferencirane celice, za katere se smatra, da so

nezmožne delitve. Z zunanje strani obdajajo glomerulni klobčič ter mejijo na Bowmanov prostor. Podociti imajo veliko centralno telo, iz katerega izhajajo posamezni primarni izrastki (nožice). Del podocita v področju nožic je pritrjen na GBM, medtem ko je osrednji del podocita z jedrom nepritrjen, prost v Bowmanovem prostoru, kar predstavlja tveganje za njihov odstop od GBM. Med posameznimi nožicami je 40 nm širok prostor, imenovan špranjasta membrana (angl. *slit diaphragm*), kjer poteka filtracija. Špranjasta membrana je zgrajena iz številnih transmembranskih beljakovin, ki tvorijo ustrezne medcelične, zlasti adherentne stike, povezane z aktinskim citoskeletom podocitov. Zunajcelične sestavine špranjaste membrane so nefrin (*NEPH1*), P-kadherin (*FAT*), in ephrin-B1, citoplazemske sestavine pa beljakovine ZO-1, podocin, CD2AP, MAGI in Par-kompleks. Poleg omenjenih so bile opisane številne druge beljakovine z vplivom na medcelične stike podocitov. Transmembranske beljakovine in citoskelet podocitov sodelujejo pri celičnem signaliziranju, ki vpliva na strukturo in funkcijo podocitov in posledično na GF. Napake v teh beljakovinah so povezane z razvojem proteinurije pri številnih glomerulnih boleznih (7, 9–11).

Poškodba podocitov

Za FSGS je značilno povečanje zunajceličnega matriksa v glomerulnem klobčiču z obliteracijo kapilarnega lumna. Do sprememb pride zaradi različnih mehanizmov, ki okvarijo podocite. Poškodba podocitov lahko poteka po štirih glavnih mehanizmih: patološke spremembe v sestavinah špranjaste membrane, uravnavanju aktinskega citoskeleta podocitov, patološke spremembe v GBM oz. interakciji s podociti ter patološke spremembe negativno nabite površine podocitov. Ne glede na vzrok vodi poškodba podocitov v zlitje njihovih nožic (angl. *foot process effacement*) in v končni fazi odstop podocitov od GBM v Bowmanov

prostor. Te spremembe vodijo v razvoj glomeruloskleroze (2, 3, 12–14).

Točen mehanizem zlitja nožic podocitov je še vedno v fazi raziskav, trenutno sta v veljavi zlasti dve teoriji. Prva pravi, da je zlitje nožic podocitov rezultat dezintegracije visoko organiziranega sistema, citoskeleta podocitov ali sestavin špranjaste membrane. Omenjeni mehanizem je zlasti izrazit pri genetski obliki FSGS, za katero so značilne genske različice (mutacije) v genih, ki kodirajo citoskeletne beljakovine, beljakovine adherentnih stikov v špranjasti membrani ali integracijske beljakovine, ki pritrjujejo podocitne nožice na GBM (2, 12). Druga teorija pa pravi, da je zlitje nožic podocitov prilagoditveni proces, ki nastane kot odgovor na poškodbo podocitov. To je zlasti izrazito pri sekundarni FSGS, kjer pride do povečane filtracije, kar predstavlja povečan mehanski stres za podocite (4, 12, 14). V obeh primerih je prvi odgovor podocitov na poškodbo sprememba ultrastrukture podocitov. Ta na molekularni ravni vključuje zamenjavo prehodnih adherentnih stikov v špranjasti membrani z neprehodnimi tesnimi stiki in okrepitev integrinskih povezav z GBM, kar se ultrastrukturno kaže s spremembo nožic podocitov, ki postanejo širše, tanjše in pokrivajo večjo površino kapilarnega klobčiča, kar definira zlitje nožic. Ultrastrukturno vidimo tudi mikrovilusno transformacijo proste površine podocitov in zgostitev citoskeleta tik ob GBM. Zlitje nožic je lahko povraten proces, saj si podociti povrnejo svojo normalno strukturo in funkcionalnost ob odstranitvi etiološkega dejavnika. Po drugi strani je odstop podocitov od GBM in izguba podocitov nepovraten proces (4).

Predpostavlja se, da so podociti nezmožni celične delitve, zato vsaka izguba podocitov predstavlja zmanjšanje absolutnega števila podocitov (podocitopenija). Kljub kompenzacijski hipertrofiji z zlitjem nožic podocitov podocitopenija vodi do okvare filtracijske bariere zaradi preobremenitve, ki

se dodatno pospeši, ko je izgubljenih > 40 % podocitov (2, 12–15).

Podocitopenija je povezana z razvojem proteinurije, glomeruloskleroze in napredovanjem ledvične bolezni, hkrati pa predstavlja signal za aktivacijo določenih podtipov parietalnih epitelijskih celic Bowmanove kapsule (PEC), ki naj bi imele sposobnost migracije do filtracijske bariere in nadomeščanja propadlih podocitov. Po drugi strani pa naj bi imeli drugi podtipi PEC glavno vlogo v razvoju glomeruloskleroze, saj povečajo tvorbo zunajceličnega matriksa v področju kapilarnega klobčiča. Prav tako PEC sprožijo povezave med nepokrito GBM in Bowmanovo kapsulo, kar vodi v razvoj sinehij. Aktivirane PEC lahko zaznamo z imunohistokemičnim označevalcem CD44 v področju visceralnih epitelijskih celic še pred razvojem mikroskopsko vidne FSGS. Zunajcelični matriks, ki ga tvorijo PEC v področju glomerulnega klobčiča, se lahko zazna z imunohistokemičnim označevalcem LKIV69. Oba označevalca sta odsotna pri večini primerov glomerulopatije z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*, MCD) (1, 12, 15, 16).

Nastanek sinehij v področju nepokrite GBM in še vedno pretočne kapilarne zanke povzroči filtracijo plazme v novo nastali prostor med kapilarno zanko in Bowmanovo kapsulo – paraglomerulni prostor. Naraščajoča tekočinska kolekcija aktivira intersticijske celice na zunanji strani Bowmanove kapsule, ki proliferirajo in izločajo zunajcelični matriks. V patohistološki sliki vidimo perikapsulno in intersticijsko fibrozo (12–14).

Poleg omenjenih PEC k razvoju skleroze prispevajo tudi druge celice, ki izločajo zunajcelični matriks. Raziskave so pokazale povezavo med poškodbo podocitov in endotelijsko disfunkcijo ter okvaro mezangijskih celic, pri čemer so opisane obojsmerne interakcije (15, 17, 18). Zaradi proteinurije pa se zveča tudi endocitoza

beljakovin v epitelijske celice proksimalnega tubula, kar vodi v izločanje številnih citokinov in rastnih dejavnikov, sledi pa aktivacija fibroblastov ter razvoj intersticijske fibroze in tubulne atrofije (1, 15). Novejše raziskave so pokazale, da ima pri razvoju FSGS pomembno vlogo tudi aktivacija alternativne poti komplementa. Pri bolnikih s FSGS so v urinu značilno prisotni komplementni fragmenti, medtem ko jih pri MCD s podobno proteinurijo niso dokazali. Fragmenta komplementa SC5b-9 in C5a sta povezana z aktivnostjo FSGS in lahko pomagata razlikovati MCD od FSGS (19).

ETIOLOGIJA

Bolezen delimo na primarno, sekundarno, genetsko obliko ter FSGS zaradi neopredeljenega vzroka. Razlikovanje med njimi je izrazito težavno. Primarna FSGS je verjetno posledica različnih krožečih dejavnikov, ki vplivajo na podocyte in povzročajo njihovo nenadno in običajno hudo poškodbo. Ker so prizadeti podociti, primarna FSGS spada med podocitopatije; značilno je prisotno 80–100-% zlitje nožic podocitov. Ugotovimo tudi izrazito mikrovilusno transformacijo proste površine podocitov in zgostitev citoskeleta.

Primarna FSGS se praktično vedno kaže s polno izraženim nefrotskim sindromom. Pri sekundarni FSGS je po navadi prisotna manj izrazita klinična slika, večinoma v obliki nefrotske ali še pogosteje subnefrotske proteinurije z normalno koncentracijo serumskega albumina. Podocitopatija je pri sekundarni obliki FSGS manj generalizirana in zlitje nožic zavzema manj kot 50 % kapilarne površine. Sekundarna FSGS nastane zaradi znanega etiološkega dejavnika in jo delimo na prilagoditveni tip, FSGS, povezan z okužbo, in FSGS, povezan z zdravili. Genetska oblika FSGS ima zelo raznoliko klinično sliko in lahko posnema tako primarno kot sekundarno FSGS. Nanjo pomislimo ob pozitivni družinski anamnezi, prezentaciji v otroštvu ali prisotnosti zna-

čilnih zunajledvičnih simptomov in znakov, še posebej, če se bolnik ne odziva na zdravljenje s kortikosteroidi (2, 4, 20). Pri FSGS zaradi neopredeljenega vzroka imajo bolniki histološko sliko skladno s FSGS, vendar nimajo tipičnih kliničnih in patoloških značilnosti primarne FSGS (odsotnost klinične slike nefrotskega sindroma in/ali difuznega zlitja nožic podocitov). Možno je, da imajo ti bolniki še neopredeljeno genetsko obliko FSGS.

Primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza

Predvideva se, da je primarna (idiopatska) FSGS posledica še nedefiniranega krožečega dejavnika, ki povzroča nenormalno glomerulno prepustnost. Najboljši dokaz te hipoteze je ponovitev FSGS na presajeni ledvici v nekaj urah do tednih po presaditvi ledvice (21).

Kot možni krožeči dejavniki so bili predlagani številni dejavniki, med njimi tudi topni urokinazni plazminogeni aktivatorski receptor (angl. *soluble urokinase plasminogen activator receptor*, suPAR) in kardiolipinu podobni citokin 1 (angl. *cardiolipin-like cytokine 1*, CLC-1). suPAR naj bi poškodoval podocitni integrinski receptor, medtem ko naj bi CLC-1 deloval imunomodulatorno in vplival na aktivnost nevtrofilnih granulocitov. V več raziskavah so pokazali povišan nivo serumskega suPAR pri bolnikih s primarno FSGS v primerjavi z zdravimi posamezniki kot tudi v primerjavi s posamezniki z drugimi glomerulopatijami. Vendar so v kasnejših raziskavah podobno povišan suPAR opazili tudi pri sekundarni FSGS, pa tudi pri številnih vnetnih ter malignih boleznih. Tudi CLC-1 ni bil potrjen kot etiološki dejavnik. Njegova inaktivacija z infuzijo galaktoze ni preprečila razvoja FSGS pri presajenih ledvicah. Krožeči dejavnik, povezan s FSGS, za zdaj ostaja neznanka, potekajo številne raziskave, ki ga poskušajo opredeliti (1, 2, 21, 22).

Sekundarna fokalna segmentna glomeruloskleroza

Sekundarno FSGS označuje histopatološka slika segmentne sklerotične lezije v manj kot 50% glomerulov in okvirno z manj kot 50% zlitjem nožic podocitov, ki lahko nastane zaradi zelo različnih vnetnih in nevnetnih bolezenskih dogajanj v glomerulu. Vsem mehanizmom je skupen vpliv na podocite. Vzroke lahko delimo v tri skupine, ki jih prikazuje tabela 1. Pri prilagoditveni obliki pride do sklerotičnega vzorca zaradi povečane GF na posamezni nefron, kar vodi v glomerulno hipertrofijo, hipertrofijo podocitov in njihov odstop s kasnejšo tvorbo sinehij in prekomerno nastajanje zunajceličnega matriksa. Omenjene spremembe po navadi nastajajo več let (1–3). Prilagoditvena različica, ki nastane zaradi zmanjšanja števila funkcionalnih nefronov in/ali prekomerne obre-

menitve normalnih nefronov, se primarno zdravi z zaviralci angiotenzin-konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) ali zaviralci angiotenzinskega receptorja (angl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB). FSGS, povezana z okužbo, in FSGS, povezana z zdravili, lahko izzvenita po pozdravljeni okužbi oz. odstranitvi vzročnega zdravila (3).

Genetska fokalna segmentna glomeruloskleroza

Do danes je bilo odkritih že več kot 50 genov, katerih genetske različice so povezane z razvojem FSGS. Gre zlasti za gene, vključene v strukturo in funkcijo špranjaste membrane, aktinskega citoskeleta in medceličnega signaliziranja podocitov. Odvisno od okvarjenega gena lahko gre za avtosomno dominantno ali recesivno, X-vezano ali mitohondrijsko dedovanje. Poznamo

Tabela 1. Vzroki sekundarne FSGS (1–3). FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, GFR – hitrost glomerulne filtracije (angl. *glomerular filtration rate*), CMV – citomegalovirus, EBV – Epstein-Barr virus, SARS-CoV-2 – hudi akutni respiratorni sindrom koronavirus-2, mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*).

Prilagoditvena FSGS	FSGS, povezana z okužbo
<p>Pri normalni ledvični masi in povečani GFR na nefron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prirojena cianotična srčna napaka, • srpastocelična anemija, • debelost, • zloraba androgenov, • spalna apneja, • arterijska hipertenzija in • visokobeljakovinska dieta. <p>Pri zmanjšani ledvični masi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • solitarna ledvica, • refluksna nefropatija, • renalna agenezija in displazija ter • druge sistemske ali primarne glomerulopatije. 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV, • CMV, • parvovirus B19, • EBV, • SARS-CoV-2, • <i>Plasmodium</i> spp., • <i>Schistosoma mansoni</i>, • filarije, • itd. <p>FSGS, povezana z zdravili</p> <ul style="list-style-type: none"> • pamidronat, • antivirusna zdravila (ledipasvir, sofosbuvir), • mTOR-zaviralci, • kalcinevinski zaviralci, • litij, • interferoni, • anabolni steroidi, • itd.

družinske, sporadične in sindromske oblike. Prevalenca monogenetskih oblik FSGS se s starostjo zmanjšuje. Pri otrocih je genetska oblika prisotna pod prvim letom starosti z »na kortikosteroide odporno FSGS« v več kot 50 %, pri adolescentih pa se ta verjetnost zmanjša na 11 %. Imunosupresivno zdravljenje je pri genetskih oblikah FSGS večinoma neučinkovito. Ponovitev FSGS po presaditvi ledvic je v teh primerih izredno nizka in znaša 0–2,5 %.

Najpogostejše je prisotna mutacija v genu za nefrin (angl. *nephrosis 1*, *NPHS1*), ki je ključna beljakovina v špranjasti membrani podocitov. *NPHS1* je prisoten na 19. kromosomu in se deduje avtosomno recesivno. Mutacije v *NPHS1* so značilne za kongenitalni nefrotski sindrom finskega tipa. Po navadi se klinično izrazi v starosti treh mesecev in pogosto napreduje v končno ledvično odpoved že v zgodnjem otroštvu. Ostale pogoste mutacije so še v *CD2AP*, ki je neposredno povezan z nefrinom in sodeluje pri ustreznem celičnem signaliziranju, *NPHS2*, ki zapisuje podocin, *ACTN4*, ki se deduje avtosomno dominantno in je povezan s preoblikovanjem aktinskega citoskeleta podocitov, *TRPC-6*, ki je kationski kanalček, katerega mutacija spremeni tok kalcija v podocite, *INF-2*, *PLCE1*, *WT1*, laminin B2 in druge (1, 2, 21, 23).

Številne ledvične bolezni, vključno s FSGS, so bistveno pogostejše pri temnopoltih. Vzrok je v večji prevalenci tveganih alelov *APOL1*, ki je zapisan na 22. kromosomu in ima tri različice G0, G1 in G2. G1 in G2 sta povezana z večjim tveganjem za razvoj nefropatije. Prvotna vloga rizičnih alelov *APOL1* je zaščita pred afriško tripanosomozo, kar razloži evlucijski pomen in večjo prevalenco pri ljudeh afriškega porekla. Mehanizem, kako G1- in G2-varianta *APOL1* povzročata ledvično okvaro, ni znan. Predlaganih je bilo več mehanizmov, in sicer ustvarjanje por v membranah ledvičnih celic ter poškodba in disfunkcija mitohondrijev. Prisotnost G1- ali G2-različice

APOL1 poveča tveganje za razvoj s hipertenzijo povezane končne ledvične odpovedi za 7- do 11-krat, tveganje za FSGS za 17-krat in s HIV-povezано nefropatijo pri okužbi s HIV za kar 29- do 89-krat (24).

PATOHISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI IN KLASIFIKACIJA

Za ustrežno biopsijsko diagnostiko je potreben dovolj velik vzorec ledvičnega tkiva, ki vključuje zadostno količino jukstamedularnih glomerulov. Vsaka ledvična biopsija naj bi vsebovala vsaj deset mikroskopsko vidnih glomerulov. Večji kot je vzorec, večja je verjetnost pravilne diagnoze, vendar se z večanjem vzorca tudi večja verjetnost zapletov med ledvično biopsijo (25). Značilna segmentna skleroza pri enem glomerulu je dovolj za postavitve diagnoze FSGS v primerjavi z MCD (1). Vse več raziskav sicer potrjuje, da sta MCD in FSGS različni pojavniki spektra iste bolezni, pri čemer MCD predstavlja bolj blago obliko, FSGS pa bolj napredovalo in težjo obliko bolezni (22, 26).

S SM z različnimi specialnimi barvanji vidimo obliteracijo glomerulnega klobčiča s povečanjem zunajceličnega matriksa, ki v končni fazi zajame celoten glomerul, ki postane globalno sklerotičen. Poleg glomeruloskleroze so lahko vidne glomerulokapsulne sinehije (povezave med kapilarnim klobčičem in Bowmanovo kapsulo). V napredovalih stopnjah FSGS vidimo tubulno atrofijo, intersticijsko fibrozo in infiltracijo limfocitov v intersticij ter pogosto žilno hialinozo. Z IF opazimo nespecifične depozite IgM in C3 v območjih skleroze. Z EM opazimo značilno zlitje nožic podocitov tudi v glomerulih brez svetlobnomikroskopsko vidne skleroze, ki se razlikuje glede na vzrok in različico FSGS. Značilno je prisotna zgostitev citoskeleta podocitov tik nad GBM. V primeru prisotnosti številnih tubuloretikularnih inkluzij v endotelijskih celicah ob prisotnosti kolapsa glomerulnih kapilar nam to namiguje na

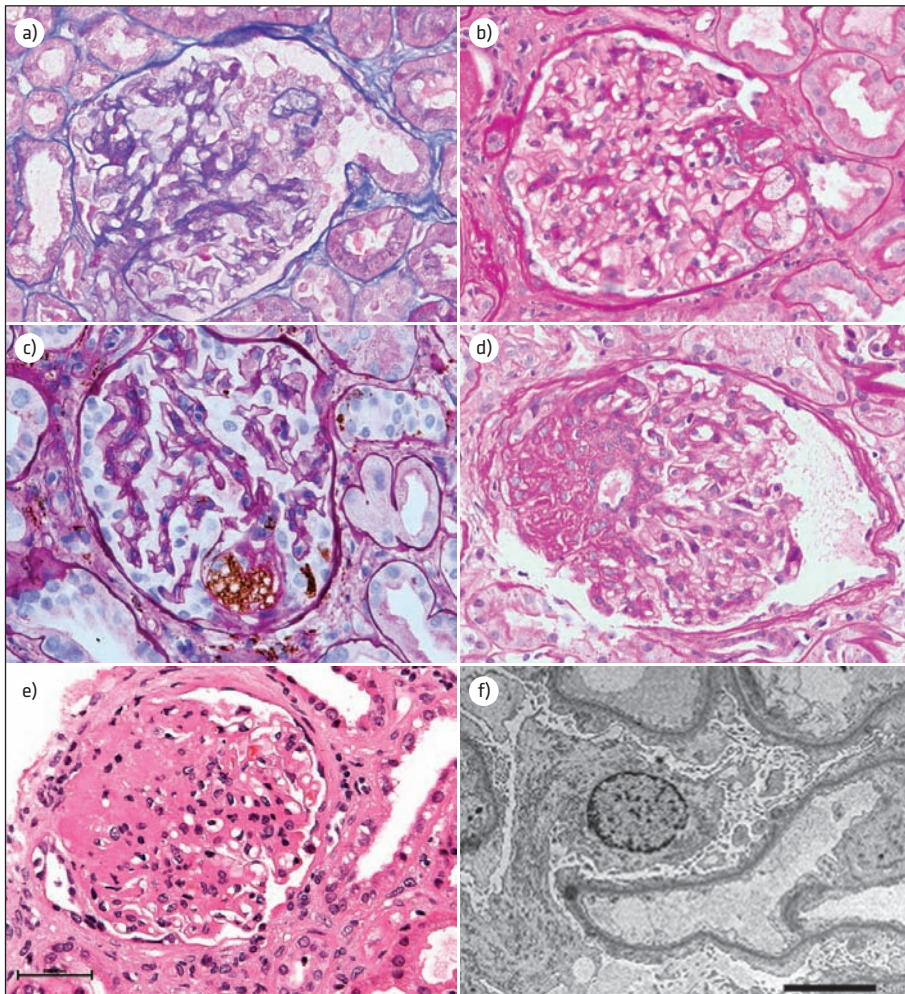
virusno etiologijo FSGS, npr. na s HIV povezano glomerulopatijo, okužbo s parvovirusom B19 ali okužbo s SARS-CoV-2 (1).

FSGS razvrstimo v pet različic po Kolumbijski klasifikaciji iz leta 2004, ki je zasnovana hierarhično in vključuje kolapsno, tip, celično, perihilarno različico in FSGS brez drugih oznak (angl. *not otherwise specified*, NOS), če lezije ne moremo drugače opredeliti. Če je prisotna vsaj ena kolapsna lezija, govorimo o kolapsni različici, če je vsaj ena

tip, gre za tip različico, če je ena celična, govorimo o celični različici. Če je več kot pol lezij perihilarno ob odsotnosti drugih različic FSGS, gre za perihilarno različico (1). Patohistološke značilnosti različnih tipov FSGS so vidne na sliki 1.

Kolapsna različica fokalne segmentne glomeruloskleroze

Kolapsna različica FSGS je najhujša oblika FSGS, za katero je značilen kolaps glome-



Slika 1. Patohistološke značilnosti FSGS. A - kolapsna različica, B - različica »tip«, C - celična različica, D - perihilarna različica, E - različica brez drugih oznak, F - difuzno spremenjen podocit z difuznim zlitjem nožic in mikroviluzno spremembo proste površine.

rulnega klobčiča s pomnoženimi in reaktivno spremenjenimi podociti. Pomnoženi podociti verjetno izvirajo iz omenjenih PEC, sposobnih migracije, pri katerih je izgubljeno izražanje zaviralca ciklin odvisne kinaze p27 (angl. *p27 kinase inhibitory protein 1*, p27kip1), kar omogoča njihovo dediferenciacijo in proliferacijo. Pogosto so v reaktivno spremenjenih podocitih vidne resorpcijske kapljice. Značilno so prisotne poškodbe tubulov, lahko je prisotno intersticijsko vnetje. Za diagnozo je dovolj en glomerul s takšno histopatološko sliko. Za kolapsno različico FSGS je značilna slaba napoved. Bolniki imajo nefrotski sindrom, ledvična funkcija se hitro slabša, prav tako se bolniki večinoma ne odzivajo na zdravljenje s kortikosteroidi (1).

Tip različica fokalne segmentne glomeruloskleroze

Tip različica FSGS je definirana s prisotnostjo vsaj ene lezije, ki je prisotna ob izhodu v proksimalni tubul. Za postavitev diagnoze je treba izključiti kolapsno različico FSGS. Pogosto so vidne penaste celice, prisotna je lahko tudi podocitna hipertrofija in hiperplazija. Bolezen se po navadi kaže z nefrotskim sindromom, velikokrat z ugodno napovedjo z dobrim odzivom na imunosupresivno zdravljenje. Pri približno 60 % bolnikov pride do popolne remisije bolezni (1).

Celična različica fokalne segmentne glomeruloskleroze

Celična različica FSGS je najredkejša oblika FSGS. Za postavitev diagnoze moramo najprej izključiti kolapsno in tip različico FSGS. Celična različica FSGS je definirana s prisotnostjo vsaj enega glomerula z endokapilarno hiperceličnostjo, ki zavzema vsaj 25 % kapilarnega klobčiča. Lumen kapilar obliterirajo endotelijske celice, penaste celice, ki predstavljajo makrofage. Prisotna je lahko tudi hipertrofija in hiperplazija podocitov. Bolniki imajo po navadi nefrotski sindrom (1).

Perihilarna fokalna segmentna glomeruloskleroza

Perihilarna različica FSGS je definirana s prisotnostjo skleroze in hialinoze (insudacija plazemskih beljakovin v kapilarno zanko) v perihilarnem delu ob aferentni in eferentni arterioli. Pogosto so prisotne adhezije in glomerulomegalija. Značilno ni hipertrofije in hiperplazije podocitov. Za postavitev diagnoze je treba izključiti kolapsno, tip in celično različico FSGS. Bolniki imajo po navadi le nefrotsko ali subnefrotsko proteinurijo, lahko imajo tudi arterijsko hipertenzijo. Perihilarna oblika je pogosta pri sekundarni, prilagoditveni obliki FSGS (1).

KLINIČNA SLIKA

FSGS se lahko kaže kot nefrotski sindrom, nefrotska proteinurija ali subnefrotska proteinurija. Nefrotski sindrom je sindrom, definiran s prisotnostjo nefrotske proteinurije (izločanje > 3 g beljakovin/24 h), vtisljivih edemov, hipoalbuminemije (serumski albumin < 30 g/l), hiperholesterolemije in lipidurije. Za nefrotski sindrom sta dodatno značilna tudi hiperkoagulabilno stanje s povečanim tveganjem za trombotične in embolične dogodke ter povečano tveganje za okužbe. Bolniki običajno poročajo o penjenju urina (zaradi proteinurije), hudem otekanju, dispneji ob naporu in pomembnem zvišanju telesne teže na račun otekanja (27, 28).

Primarna FSGS se po navadi izrazi s klinično sliko polno razvitega nefrotskega sindroma in difuznim zlitjem nožic podocitov, medtem ko se sekundarna FSGS pogosteje kaže s subnefrotsko ali nefrotsko proteinurijo in s segmentnim, tj. manj kot 50-% zlitjem nožic podocitov. Vzrok za blažjo klinično sliko sekundarne oblike FSGS ni znan. Predvideva se, da je posledica kompenzatornih mehanizmov, ki se aktivirajo ob počasnem postopnem nastajanju sekundarne FSGS v primerjavi s hitrim razvojem primarne FSGS (27).

DIAGNOSTIKA

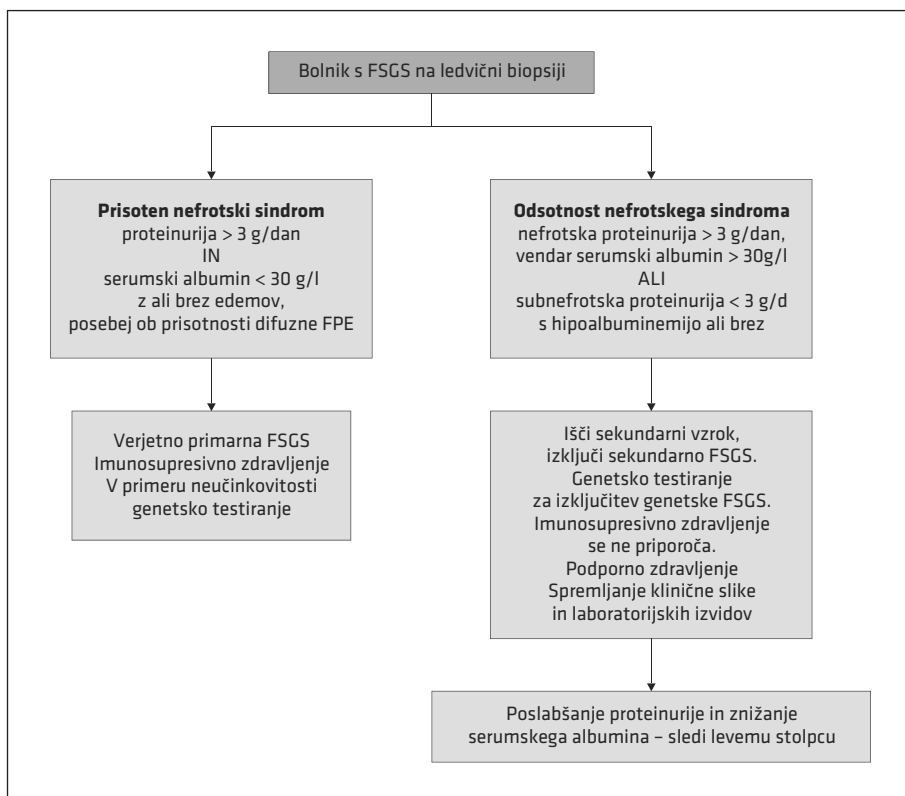
Diagnostika FSGS temelji na klinični sliki, laboratorijski diagnostiki in ledvični biopsiji s tipičnimi najdbami. Diagnoze FSGS ne moremo postaviti brez ledvične biopsije. Na sliki 2 je prikazan osnovni protokol obravnave bolnika s FSGS (26–28).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje FSGS je odvisno od etiologije. Imunosupresivno zdravljenje je indicirano le pri primarni FSGS, medtem ko ni priporočeno oz. učinkovito pri bolnikih s sekundarno in genetsko obliko FSGS. Pri bolnikih s sekundarno FSGS je potrebno podporno zdravljenje, ki vključuje ukrepe, kot so omejitve dnevnega vnosa soli, nadzor krvnega tlaka, izguba teže ob debelosti in zdravila

iz skupine zaviralcev ACE ali zaviralcev ARB in zaviralce SGLT2. Pri FSGS, povezani z okužbo oz. zdravili, je treba zdraviti vzrok oz. ukiniti zdravilo.

Pri primarni FSGS zdravljenje poleg splošnih ukrepov vključuje tudi imunosupresivna zdravila. Zdravljenje pričnemo z metilprednizolonom v odmerku 0,8 mg/kg/dan (največji dnevni odmerek 64 mg/dan) za obdobje 2–4 meseca, nato sledi postopno zmanjševanje odmerka. Bolniki, ki z zdravljenjem dosežejo popolno ali delno remisijo (40–80 % bolnikov), imajo dobro napoved, bolniki brez odgovora ali s slabim odgovorom na zdravljenje po 12–16 tednih zdravljenja pa žal ne. Pri bolnikih z večjim tveganjem za neželene učinke kortikosteroidov, kot so bolniki s sladkorno boleznijo,



Slika 2. Obravnava bolnika s FSGS (29). FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, FPE – nenadni pljučni edem (angl. *flash pulmonary edema*).

nijo in bolniki z osteoporozo, pride v poštev kombinacija metilprednizolona in kalcinevrinskih zaviralcev (angl. *calcineurin inhibitor*, CNI), v prvi vrsti ciklosporina. CNI so kontraindicirani v primeru GF pod 30 ml/min/1,73. V tem primeru lahko predpišemo mikofenolat mofetil (MFM).

Za zdravljenje na kortikosteroide odporne FSGS v prvi vrsti uporabljamo CNI s kortikosteroidi ali brez. Najbolj učinkovit je ciklosporin, uporabljamo pa lahko tudi takrolimus. Druga linija zdravljenja je MFM. Če niso učinkoviti niti CNI niti MFM, lahko posežemo po drugih imunosupresivih. V zadnjem času je vse bolj v uporabi rituksimab.

Trenutno je v fazi raziskav še nekaj novih imunosupresivov. Abatacept zavira T-celične kostimulatorne signale CD80, sparsentan je selektivni zaviralec receptorja za angiotenzin II in endotelijskega A-receptorja, voklosporin je zaviralec kalcinevrina s stabilnejšim metabolizmom kot starejše različice CNI. V kliničnih raziskavah so tudi bleseumab (monoklonsko protitelo proti CD40), fresolimumab (monoklonsko protitelo proti transformirajočemu rastnemu

faktorju β (angl. *transforming growth factor β* , TFG β)) ter zdravila, ki zavirajo delovanje komplementa. Pri bolnikih s ponovitvijo FSGS po presaditvi ledvice se je kot najučinkovitejša metoda zdravljenja izkazala plazmafereza (2, 29–31).

ZAKLJUČEK

FSGS je resna ledvična bolezen, ki jo delimo na primarno, sekundarno, genetsko in FSGS zaradi neopredeljenega vzroka. Pri primarni FSGS vzrok za poškodbo podocitov in difuzno zlitje njihovih nožic ostaja nepojasnen. Sekundarna FSGS lahko nastane kot prilagoditev na določene dejavnike, v povezavi z okužbo ali zdravili. Predvsem primarna FSGS se klinično kaže z nefrotskim sindromom in vodi do napredujoče poškodbe ledvic, kar lahko privede do končne odpovedi ledvic. Zdravljenje in napoved sta v veliki meri odvisna od etiologije FSGS, pri čemer je imunosupresivno zdravljenje ključno pri primarni obliki, medtem ko je pri sekundarni obliki osredotočeno na odpravljanje vzroka. Zgodnja diagnostika in ustrezno zdravljenje sta ključna za upočasnitev napredovanja bolezni.

LITERATURA

1. Fogo A, Kashgarian M. Glomerular diseases that cause nephrotic syndrome: Nonimmune complex. In: Diagnostic Atlas of Renal Pathology. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 16–54.
2. Shabaka A, Ribera AT, Fernández-Juárez G. Focal segmental glomerulosclerosis: State-of-the-Art and clinical perspective. *Nephron*. 2020; 144 (9): 413–27. doi: 10.1159/000508099
3. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (3): 502–17. doi: 10.2215/CJN.05960616
4. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, et al. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: A clinico-pathologic approach. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29 (3): 759. doi: 10.1681/ASN.2017090958
5. Podestà MA, Ponticelli C. Autoimmunity in focal segmental glomerulosclerosis: A long-standing yet elusive association. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 604961. doi: 10.3389/fmed.2020.604961
6. Jacobs-Cachá C, Vergara A, García-Carro C, et al. Challenges in primary focal segmental glomerulosclerosis diagnosis: From the diagnostic algorithm to novel biomarkers. *Clin Kidney J*. 2021; 14 (2): 482. doi: 10.1093/ckj/sfaa110
7. Arif E, Nihalani D. Glomerular filtration barrier assembly: An insight. *Postdoc J*. 2013; 1 (4): 33.
8. Zhao JH. Mesangial cells and renal fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1165: 165–94. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_9
9. Kawachi H, Fukusumi Y. New insight into podocyte slit diaphragm, a therapeutic target of proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2020; 24 (3): 193. doi: 10.1007/s10157-020-01854-3
10. Kocylowski MK, Aypek H, Bildl W, et al. A slit-diaphragm-associated protein network for dynamic control of renal filtration. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 6446. doi: 10.1038/s41467-022-33748-1
11. Kriz W, Shirato I, Nagata M, et al. The podocyte's response to stress: The enigma of foot process effacement. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 304 (4): F333–47. doi: 10.1152/ajprenal.00478.2012
12. Kim JS, Han BG, Choi SO, et al. Secondary focal segmental glomerulosclerosis: From podocyte injury to glomerulosclerosis. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 1630365. doi: 10.1155/2016/1630365
13. Kriz W, Gretz N, Lemley K V. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int*. 1998; 54 (3): 687–97. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00044.x
14. Kriz W, Lemley K V. Mechanical challenges to the glomerular filtration barrier: Adaptations and pathway to sclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32 (3): 405–17. doi: 10.1007/s00467-016-3358-9
15. Sun K, Xie Q, Hao CM. Mechanisms of scarring in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Dis (Basel)*. 2021; 7 (5): 350–8. doi: 10.1159/000517108
16. Smeets B, Stucker F, Wetzels J, et al. Detection of activated parietal epithelial cells on the glomerular tuft distinguishes early focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Am J Pathol*. 2014; 184 (12): 3239–48. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.007
17. Kriz W, Wiech T, Gröne HJ. Mesangial injury and capillary ballooning precede podocyte damage in nephrosclerosis. *Am J Pathol*. 2022; 192 (12): 1670–82. doi: 10.1016/j.ajpath.2022.08.007
18. Morita M, Mii A, Shimizu A, et al. Glomerular endothelial cell injury and focal segmental glomerulosclerosis lesion in idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0116700. doi: 10.1371/journal.pone.0116700
19. Cambier A, Patey N, Royal V, et al. A prospective study on complement activation distinguishes focal segmental glomerulosclerosis from minimal change disease. *Kidney Int Rep*. 2023; 9 (3): 661–70. doi: 10.1016/j.ekir.2023.12.015
20. Sethi S, Glasscock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: Towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (3): 375–84. doi: 10.1093/ndt/gfu035
21. Musiała A, Donizy P, Augustyniak-Bartosik H, et al. Biomarkers in primary focal segmental glomerulosclerosis in optimal diagnostic-therapeutic strategy. *J Clin Med*. 2022; 11 (12): 3292. doi: 10.3390/jcm11123292
22. Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, et al. Minimal change disease and idiopathic FSGS: Manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12 (12): 768–76. doi: 10.1038/nrneph.2016.147
23. Lepori N, Zand L, Sethi S, et al. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J*. 2018; 11 (2): 179–190. doi: 10.1093/ckj/sfx143
24. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 nephropathy: From genetics to clinical applications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16 (2): 294–303. doi: 10.2215/CJN.15161219
25. Dhaun N, Bellamy CO, Cattran DC, et al. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease. *Kidney Int*. 2014; 85 (5): 1039–48. doi: 10.1038/ki.2013.512

26. Ahn W, Bomback AS. Approach to diagnosis and management of primary glomerular diseases due to podocytopathies in adults: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75 (6): 955–64. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.019
27. Sprangers B, Meijers B, Appel G. FSGS: Diagnosis and diagnostic work-up. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 4632768. doi: 10.1155/2016/4632768
28. Kodner C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults. *Am Fam Physician.* 2016; 93 (6): 479–85.
29. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4): S1–276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
30. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100 (4): 753–79. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.015
31. Liew A, Gibson KL. How I treat focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022; 17 (12): 1814–6. doi: 10.2215/CJN.06850622

Prejeto 4. 3. 2025

Nika Špajzer¹, Mateja Starbek Zorko²

Luskavica: znana dejstva in novosti

Psoriasis Vulgaris: Known Facts and New Developments

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: luskavica, kronična vnetna bolezen, patogeneza luskavice, klinična slika luskavice, zdravljenje luskavice

Luskavica je kronična vnetna imunsko pogojena kožna bolezen, ki jo s sodobnimi načini zdravljenja zelo učinkovito obvladujemo, a je še vedno neozdravljiva. Tipične kožne lezije lahko opišemo kot ostro omejene, eritematozne, zadebeljene in luščiče plake, ki jih pogosto najdemo na izteznih površinah udov.

Ločimo več vrst luskavice, med katerimi je najpogostejša vulgarna oblika luskavice oz. t. i. luskavica v plakih. Čeprav jo običajno diagnosticiramo klinično, značilna histološka slika vključuje hiperkeratozo, parakeratozo in akantozo povrhnjice, z razširjenimi krvnimi žilami in limfocitnim infiltratom. Luskavica je imunsko pogojena bolezen in čeprav etiologija še ni popolnoma razjasnjena, so v nastanek bolezni vpleteni številni genetski in okoljski dejavniki. Obstajajo številne možnosti zdravljenja, od fizikalnih metod do zdravljenja z lokalnimi in konvencionalnimi sistemskimi zdravili, zmerne do težke oblike luskavice pa v zadnjih desetletjih zdravimo tudi z novejšimi zdravili (biološka zdravila in male molekule). Zdravljenje je prilagojeno posamezniku, glede na njegovo starost, spol, obseg in stopnjo luskavice, pridružene bolezni in glede na predhodno zdravljenje. Tako raziskave kot podatki iz vsakdanje prakse kažejo, da so luskavici lahko pridružene številne bolezni, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost in dolžino življenja bolnikov ter tudi na izbiro zdravljenja osnovne bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: psoriasis, chronic inflammatory disease, pathogenesis of psoriasis, clinical presentation of psoriasis, treatment

Psoriasis is a chronic inflammatory immune-mediated skin disease that can be managed very effectively with modern treatment methods, despite the fact it remains incurable. Typical skin lesions can be described as sharply defined, erythematous, thickened, and scaly plaques, often found on the extensor surfaces of the limbs.

Several types of psoriasis are distinguished, with the most common being the *psoriasis vulgaris*, also known as plaque psoriasis. Although it is usually diagnosed clinically, the characteristic histological profile includes hyperkeratosis, parakeratosis, and acanthosis of the epidermis, with dilated blood vessels and lymphocytic infiltration. Psoriasis

¹ Nika Špajzer, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nika.spajz@gmail.com

² Doc. dr. Mateja Starbek Zorko, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Gradiškova ulica 10, 1000 Ljubljana; Katedra za dermatovenerologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

is an immune-mediated disease, and even though the etiology is not fully understood yet, numerous genetic and environmental factors are involved in the onset of the disease. There are various treatment options, ranging from physical methods to treatment with topical and conventional systemic medications. In recent decades, moderate to severe forms of psoriasis have also been treated with newer medications, including biological drugs and small molecules. Treatment is tailored to the individual, taking into account their age, sex, extent and the severity of psoriasis, as well as comorbidities, and prior treatments. Both research and real-world data indicate that psoriasis can be associated with numerous diseases, which can significantly impact the quality and length of life of patients, as well as influence the choice of treatment for the underlying condition.

UVOD

Luskavica je pogosta, kronična, imunsko pogojena vnetna bolezen, za katero so značilni ostro omejeni, zadebeljeni, vneti in s sivkastimi luskami prekriti plaki, ki jih lahko najdemo kjerkoli po koži telesa (1). Poleg kože lahko prizadene tudi nohte, ki so lahko prizadeti v do 80 % bolnikov z luskavico. T. i. psoriatični artritis, ki prizadene sklepe, se lahko pokaže pri do 30 % bolnikov z luskavico (2, 3). Bolezen se kaže s poslabšanjem in izboljšanjem klinične slike skozi celotno življenje, spontana remisija brez zdravljenja pa je malo verjetna (1).

Luskavica prizadene približno 2 % svetovne populacije, njena pojavnost pa se razlikuje glede na geografske regije, starostno in spolno sestavo prebivalstva, okoljske in genetske dejavnike ter etnično poreklo (4, 5). Na splošno velja, da se pogosteje pojavlja v državah z večjo oddaljenostjo od ekvatorja in s tem povezano manjšo izpostavljenostjo soncu (1). Pogosteje zbolijo predvsem belci, redkeje prebivalci Afrike in Azije ter Inuiti in Indijanci (6, 7). Luskavica se lahko pojavi v vseh starostnih skupinah. Kljub temu se večinoma izrazi pred 40. letom starosti, z vrhom med 20. in 30. letom starosti (8). Drugi vrh pojavnosti je okrog 50. leta (4). Luskavica z zgodnejšim začetkom ima praviloma pozitivno družinsko anamnezo in hujši potek (6).

Pojavnost luskavice znotraj družin je pogosta, saj ima približno 30 % bolnikov

sorodnika z luskavico v prvem kolenu, tveganje za luskavico pa narašča s številom obolelih sorodnikov (1). To nakazuje na močno genetsko komponento luskavice, saj ima posameznik v družini brez luskavice samo 1–4 % verjetnost, da bo zbolel za luskavico (9).

Plaki luskavice so lahko moteči, močno srbeči in boleči. Kakovost življenja je lahko pomembno okrnjena in mnogi bolniki z luskavico poročajo o velikem socialnem in čustvenem bremenu ter negativnem vplivu luskavice na njihovo počutje. Funkcionalna invalidnost zaradi luskavice je primerljiva ali celo večja kot pri drugih resnih boleznih, vključno z rakom, depresijo in srčnimi boleznimi (1).

PATOGENEZA

Luskavica je imunsko pogojena bolezen. Patološka proliferacija in diferenciacija celic epidermisa, T-celični infiltrat in dilatacija ter angiogeneza so osnovne značilnosti luskavice, ki se na koži kažejo kot posledica lokalnih imunskih procesov. Včasih je veljalo, da je glavna imunska pot pot celice T pomagalke 1 (angl. *T-helper cell*, Th) (6, 10). V zadnjih desetletjih so raziskave pojasnile, da je patogeneza luskavice multifaktorsko pogojena z zapletenimi interakcijami med zunajceličnimi citokinskimi potmi in znotrajceličnimi signalnimi molekulami (11). Te vključujejo antimikrobno beljakovino (angl. *antimicrobial peptide*,

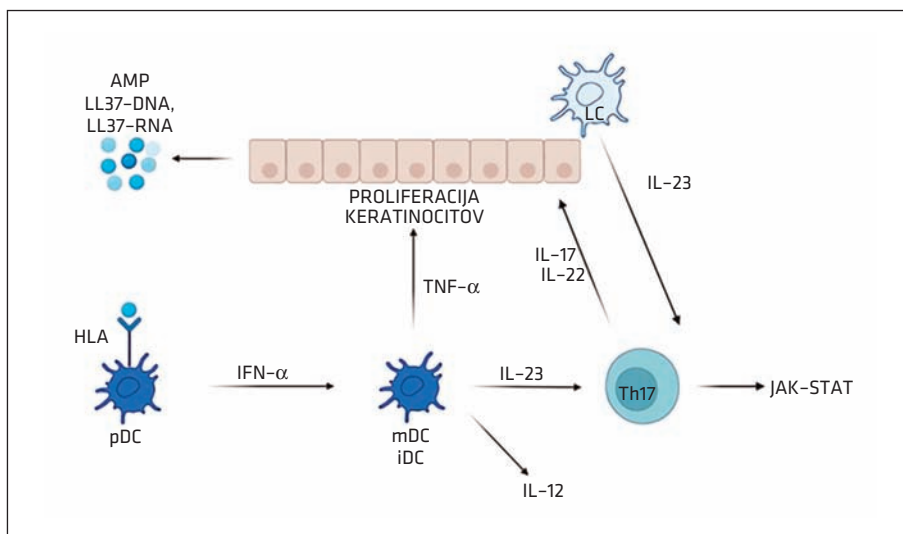
AMP), dendritične celice (DC), tumor nekrotizirajoči dejavnik α (angl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α), interleukin (IL) 23, celice Th17 ter z njimi povezane citokine IL-17 in IL-22, skupaj z aktivacijo signalne poti signalnega pretvornika in aktivatorja transkripcije 3 (angl. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT3) (slika 1) (12).

Raziskave so luskavico povezale z lokusom *PSORS1* poglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa (angl. *major histocompatibility complex*, MHC), kasneje je bil kot vzročni alel za luskavico prepoznani *PSORS1* humani levkocitni antigen (HLA) (10). V zadnjih letih so najnovejše raziskave odkrile več kot 60 različnih genov, ki kodirajo zapis za različne imunske mediatorje in vnetne IL (13). Vnetje pri genetsko nagnjenih posameznikih lahko sprožijo poškodbe kože (Koebernerjev fenomen), onesnaženost, izpostavljenost soncu, zdravlila, okužbe ali cepljenje. Glavno vlogo pri tem

imajo tolični receptorji (angl. *toll-like receptors*, TLR), ki prepoznajo vzorce, povezane s poškodbo, ali patogene in s tem izzovejo nastajanje citokinov in začetek vnetja (14).

Keratinociti, nevtrofilci in makrofagi v patoloških pogojih sprožajo AMP, aktivirani katelicidin (LL-37), ki tvori komplekse z DNA, LL37-DNA. Plazmocitne dendritične celice (pDC) prepoznajo lastno DNA s TLR9, LL-37 pa je glavni razlog za aktivacijo pDC pri luskavici, kar vodi do izločanja interferona α (IFN- α), ki prispeva k diferenciaciji celic CD4+ v podskupine Th1 in Th17 in deluje kot zgodnji sprožilec IL-23/IL-17 poti (slika 1) (12).

Nastanek kompleksa LL37-RNA dodatno stimulira pDC preko TLR7, poleg tega pa preko TLR8 deluje na mieloidne dendritične celice (mDC). Aktivirane mDC nato migrirajo v regionalne bezgavke, kjer izločajo TNF- α , IL-23 in IL-12. IL-23 in IL-12 spodbujata diferenciacijo naivnih



Slika 1. Povzetek patogeneze luskavice. Ustvarjeno s programom Biorender (12). AMP – antimikrobna beljakovina (angl. *antimicrobial peptide*), LL37-DNA – aktivirani katelicidin kompleks z DNA, LL37-RNA – aktivirani katelicidin kompleks z RNA, HLA – humani levkocitni antigen, pDC – plazmocitne dendritične celice, IFN- α – interferon- α , mDC – mieloidne dendritične celice, iDC – inflamatorne dendritične celice, TNF- α – tumor nekrotizirajoči dejavnik α (angl. *tumor necrosis factor alpha*), IL-12 – interleukin 12, IL-17 – interleukin 17, IL-22 – interleukin 22, LC – Langerhansova celica, IL-23 – interleukin 23, JAK-STAT – Janusov kinazno-signalni pretvornik in aktivator transkripcije (angl. *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*).

limfocitov T v podskupine Th17 oz. Th1. IL-23, ki ga proizvajajo tudi Langerhansove celice (LC), stimulira celice Th17 k proizvodnji IL-17 in IL-22 preko Janusove kinazne signalno pretvorne aktivatorske transkripcijske (angl. *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*, JAK-STAT) signalne poti (12). Skupaj nato TNF- α , IL-22 in IL-17 povzročajo epidermalno hiperplazijo. IL-18 rekrutira tudi nevtrofilce in makrofage ter skupaj s TNF- α okrepi izražanje provnetnih genov, kar vodi do kroničnega vnetja (slika 1) (12).

Na razvoj vnetja vplivajo tudi konvencionalne dendritične celice (angl. *conventional dendritic cells*, cDC), ki se aktivirajo s številnimi citokini, kot so IL-6, TNF- α , IFN- α in kompleks LL37-RNA, in proizvajajo IL-12 in IL-23 ter inflamatorne dendritične celice (iDC), ki proizvajajo TNF- α , IL-1, IL-6 in IL-23 (slika 1) (12).

Celoten proces, ki vključuje številne imunske celice in citokine, prispeva h kroničnemu vnetju pri luskavici (12).

HISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI

Za postavitev diagnoze luskavice običajno biopsija kože ni potrebna. Poslužujemo se je v nejasnih primerih, ko pripomore pri postavljanju diagnoze. Pri tem je bistvena povezava med klinično sliko in patološkim izvidom (1, 15).

Čas delitve celic je pri luskavici zmanjšan s 457 ur na 37 ur, celični prehod iz bazalne v roženo plast pa je zmanjšan z 28 dni na 4–7 dni. S tem je število mitoz v povrhnjici pri luskavici šestkrat višje kot v zdravi koži. Zaradi tega vidimo pri luskavici nekatere ključne histološke značilnosti, kot so hiperkeratoza (širša rožena plast), parakeratoza (prisotnost jeder v korneocitih), hipogranuloza (stanjšan zrnati sloj), epidermalna akantozna (zadebeljen epidermis), razširjeno in razvejano žilje in levkocitni infiltrat (6).

Ključna histološka označevalca sta prstasta akantozna in spongiformna Kogojeva

pustule, poimenovane po znanem slovenskem akademiku, znanstveniku in dermatologu prof. dr. Kogoju, ki jih je tudi odkril. V papulah dermisa, ki sega globoko v epidermalne prečke, so kapilare tipično vijugaste in razširjene, v dermisu in epidermisu najdemo vnetni celični infiltrat, sestavljen večinoma iz limfocitov CD4+ in antigen predstavitenih celic (APC) v dermisu ter limfocitov CD8+ in nevtrofilcev v epidermisu (6, 16).

DIAGNOSTICIRANJE

Diagnoza luskavice v večini primerov ni težavna, saj se diagnosticira na podlagi tipične klinične slike (spremembe na koži, spremembe nohtov, prizadetost sklepov) in razporeditve eflorescenc. Karakteristične lezije so ostro omejeni, s sivimi luskami prekriti, eritematozni plaki, ki lahko srbijo ali bolijo. Če lusko odstranimo, lahko pod njo vidimo pikčaste krvavitve, t. i. Auspitzov fenomen (6, 15). Občasno se pri bolnikih pojavijo atipične kožne lezije na nepričakovanih lokacijah, ki jih je treba razlikovati od številnih, luskavici podobnih kožnih obolenj. Pri postavitvi končne diagnoze nam lahko pomaga tudi pozitivna družinska anamneza luskavice, drugi simptomi in skrbna ocena vseh predelov telesa in kožnih priveskov, npr. nohtov (6, 15).

DIFERENCIALNE DIAGNOZE

Diferencialne diagnoze vključujejo tako številne pogoste kot tudi redke bolezni, kot so npr. atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, lichen planus, sekundarni sifilis, tinee, pityriasis rosea, kožni T-celični limfom, diskoidni lupus, numularni ekcematoidni ali seboroični dermatitis (15). Tudi reakcije na zdravila se lahko kažejo z eritematozno-papuloskvamoznimi psoriaziformnimi spremembami (1).

VRSTE LUSKAVICE

Luskavica v plakih (*psoriasis vulgaris*) je daleč najpogostejša vrsta luskavice, druge

oblike luskavice so: gutatna luskavica (kapljična luskavica), generalizirana pustulozna luskavica, palmoplantarna luskavica, eritrodermična luskavica, inverzna luskavica in artropatska luskavica. Občasno se pri istem bolniku istočasno ali zaporedoma lahko razvijejo različne oblike bolezni (6).

Luskavica v plakih, znana tudi kot vulgarna luskavica ali *psoriasis vulgaris*, je najpogostejša oblika luskavice in predstavlja kar 85–90 % primerov (4). Zanj so značilni ostro omejeni, simetrično razporejeni, eritematozni, luščiči plaki, ki jih najpogosteje najdemo na komolcih, kolenih, v lasišču, predelu popka in ledvenem področju. Velikosti plakov so različne, bolniki imajo lahko le posamezne plake ali pa razširjeno, tj. generalizirano obliko (4, 6, 11, 15).

Kapljično kuskavico, ki je primer eksantemske luskavice, najpogosteje najdemo pri otrocih in mlajših odraslih in prizadene 0,5–2 % pediatrične populacije ne glede na spol (17). Dokazana je bila močna povezava s *PSORS1* (18). Zanj so značilne drobne vnete in luščiče spremembe, ki so široko razsejane zlasti po koži proksimalnih okončin in po trupu. Pogosto izbruh te vrste luskavice povezujejo z β -hemolitičnimi streptokoknimi okužbami skupine A, za katero bolnik zbolí 2–4 tedne pred pojavom kožnih sprememb (17). Ta vrsta luskavice je pogosto samoomejujoča, posamezniki z akutno kapljično luskavico pa lahko razvijejo kronično kapljično luskavico ali pa bolezen preide v kronično luskavico v plakih (19). Raziskave so pokazale, da je uporaba antibiotikov in tonzilektomija pri rutinskem zdravljenju kapljične luskavice sporna (17).

Za generalizirano pustulozno luskavico so značilne sterilne pustule na eritematozni podlagi, napolnjene z nevtrofilci (20). Etiologija bolezni ostaja nejasna, a se kot možni sprožilci bolezni omenjajo različne okužbe, nenadno prenehanje zdravljenja s sistemskimi steroidi, nekatera zdravila, kot npr. litij, nekateri antibiotiki in neste-

roidni antirevmatiki (1, 21). Generalizirana pustulozna luskavica poteka blago in kronično ali pa se kaže kot akutna generalizirana oblika bolezni, t. i. psoriza von Zumbusch. Pustule se lahko zlivajo, lahko je prizadeto celo telo, vključno s sluznicami. Generalizirana prizadetost kože pri tej obliki luskavice privede do motenj termoregulacije, s posledično hipertermijo ali hipotermijo. Izguba tekočine skozi prizadeto kožo lahko vodi do dehidracije ali celo hipovolemičnega šoka. Prisotna je tudi izguba znatne količine elektrolitov, železa in beljakovin skozi kožo (1). Bolniki z akutno generalizirano pustulozno luskavico ob zagonu bolezni pogosto izpolnjujejo merila sindroma sistemskega vnetnega odziva (angl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), ki vključujejo nevtrofilijo, levkocitozo, povišano sedimentacijo eritrocitov in povišane jetrne encime (1). Tovrstni bolniki so zaradi okvarjene pregradne funkcije kože zelo dovzetni za bakterijske okužbe in posledično bakteriemijo ter sepsa. Obstaja več poročil o stafilokokni sepsi in smrti pri bolnikih z generalizirano pustulozno luskavico (1). Dodatni morebitno usodni zapleti so razvoj pnevmonitisa z dihalno odpovedjo, odpoved ledvic, odpoved jeter in srčno popuščanje. Ravno zaradi hitro napredujoče bolezni in možnih hudih zapletov je zelo pomembno, da k zdravljenju tovrstne luskavice pristopimo hitro in dovolj odločno oz. agresivno. Približno 50 % bolnikov med izbruhom namreč potrebuje hospitalizacijo, smrtnost med izbruhom pa znaša 2–16 % (22, 23).

Palmoplantarna luskavica je oblika luskavice, za katero je značilna omejenost tipičnih sprememb na dlani in podplate, kjer opažamo vnetje in hiperkeratoze. Pogosto so prisotne ragade, ki so zelo boleče in ovirajo vsakodnevne aktivnosti (1, 6, 24). Druga oblika je palmoplantarna pustulozna luskavica oz. palmoplantarna pustuloza, za katero so značilni ponavljajoči se izbruhi sterilnih pustul na vneti koži dlani in

podplattov (1, 6, 24). Običajno se pojavi med 30. in 40. letom starosti. Ta oblika boleznj se pogosteje kaže pri ženskah. Dokazana je tudi močna povezanost pojavnosti in težavnosti boleznj s kajenjem (1).

Lokalizirana oblika pustulozne luskavice ni življenjsko nevarna, kot je lahko generalizirana pustulozna luskavica, kljub temu pa je bolezen izčrpavajoča, saj imajo bolniki lahko hude bolečine. Ugotovljeno je bilo, da imajo bolniki z luskavico na dlaneh in podplattih slabšo kakovost življenja kot bolniki z obsežno prizadetostjo kože trupa (25).

Eritrodermična luskavica je še ena morebitno življenje ogrožujoča oblika luskavice, povezana z moteno pregradno funkcijo kože. Je redka bolezen, saj prizadene nekje do 1 % bolnikov z luskavico (1). Prizadetih mora bit vsaj 75 oz. 90 % površine kože celotnega telesa, ki je pordela in luščiča, lahko tudi zadebeljena oz. infiltrirana (26, 27). Eritrodermična luskavica se lahko postopoma razvije pri bolnikih s kronično luskavico v plakih, lahko pa se nenadoma pojavi tudi pri bolnikih brez predhodne anamneze luskavice (28). Sprožijo jo lahko zdravila, kot so antimalariki, hitra prekinitev uporabe lokalnih ali sistemskih kortikosteroidov (KS), prekomerna izpostavljenost soncu ali UV-svetlobi, stres, alkoholizem in okužbe (1, 28). Tako kot pri generalizirani pustulozni luskavici lahko izguba termoregulacijske in pregradne funkcije kože vodi do hipertermije ali hipotermije, prekomerne izgube vode s posledično dehidracijo in šokom (1).

Inverzna luskavica, znana tudi kot intertriginozna luskavica, prizadene 3–7 % bolnikov z luskavico (29). Za to obliko boleznj je značilna prizadetost kožnih gub, vključno s pazduhami, genitalnim predelom ter gubami pod dojkami in dimeljskimi gubami. Na teh mestih opažamo predvsem ostro omejene in intenzivno vnete plake, luščičenje je navadno odsotno oz. le minimalno (1). Pri močnem vnetju in zadebeljeni koži se na teh mestih pogosto pojavljajo ragade, ki

predstavljajo morebitno vstopno mesto za sekundarno bakterijsko ali glivično okužbo. Histološko med inverzno luskavico in luskavico v plakih ni razlik, ju pa razlikujemo klinično (29). Pri bolnikih s prizadetimi dlanmi je verjetnost za pojav inverzne luskavice v primerjavi s pojavnostjo te oblike luskavice pri bolnikih, ki imajo navadno obliko luskavice v plakih, približno petkrat večja (1).

Med hujše oblike luskavice štejemo tudi artropatsko luskavico, t. i. psoriatični artritis, za katero so značilne spremembe na sklepkih. Gre za serološko negativni artritis. Znana je tudi povezava s HLA-B27 (6). Pojavi se predvsem pri bolnikih s hujšimi oblikami in dolgotrajnejšim potekom boleznj, redko, v 10–15 %, pa bolnik najprej zbolj s sklepno simptomatiko, šele kasneje pa sledijo kožne spremembe, značilne za luskavico, ali pa se luskavica sploh nikoli ne pojavi (30). Praviloma je prognoza slabša pri bolnikih z zgodnjimi težavami s sklepi (6).

Psoriarzo nohtov vidimo pri 10–82 % bolnikov z luskavico (2, 6). V 5–10 % primerov se pojavi brez kožnih simptomov. Zanj so značilne pikčaste vdolbine, krhki, motni nohti in podnohtne trakaste krvavitve (*splinter* hemoragije). Subungvalna hiperkeratoza prispeva k zadebeljenim nohtom in distalni oniholizi. Prizadetost nohtov je prisotna pri do 80 % bolnikov s psoriatičnim artritisom in predstavlja pomemben napovedni dejavnik za razvoj psoriatičnega artritisa (1, 2, 6, 31).

OCENJEVANJE STOPNJE AKTIVNOSTI LUSKAVICE

Strokovnjaki so razvili več metod ocenjevanja stopnje aktivnosti in obsega luskavice v klinični praksi: NPF-PS (National Psoriasis Foundation Psoriasis Score), PGA (Physician Global Assessment) in prizadetost površine telesa (angl. *body surface area*, BSA). Kljub temu se poleg BSA, ki jo ocenimo v odstotkih (1 % predstavlja površino bolnikove dlani), še vedno najpogoste-

je uporabljaja PASI (Psoriasis Area and Severity Index). PASI v svojem izračunu upošteva rdečino oz. izraženost vnetja (eritem, E), debelino plakov (infiltracija, I) in luščenje (deskvamacija, D), ocenjeno s stopnjami od 0 do 4, kar pomnožimo s prilagojenim faktorjem prizadetosti površine kože (od 0 do 6). Človeško telo pri tem razdelimo na štiri dele: glavo (angl. *head*, h), roke (angl. *arms*, a), trup (angl. *torso*, t) in noge (angl. *legs*, l) (32). Vsak del ocenimo samostojno; za vsak del telesa ocenimo odstotek prizadete kože (A), ki ga pretvorimo v stopnje od 0 do 6 po spodnjem pravilu (32):

- 0 % je stopnja 0,
- 0–10 % je stopnja 1,
- 10–29 % je stopnja 2,
- 30–49 % je stopnja 3,
- 50–69 % je stopnja 4,
- 70–89 % je stopnja 5 in
- 90–100 % je stopnja 6.

Za vsak del telesa opredelimo tudi oceno prizadetosti kože, glede na tri klinične znake (E, I in D), ki jih ocenimo na lestvici od 0 do 4 (32).

Nato izračunamo PASI po enačbi 1 (32):

$$PASI = 0.1 \times (Eh + Ih + Dh) \times Ah + 0.2 \times (Eu + Iu + Du) \times Au + 0.3 \times (Et + It + Dt) \times At + 0.4 \times (El + Il + Dl) \times Al \quad (1)$$

Izračunane vrednosti PASI, katerih izračun prikazuje enačba 1, se gibljejo med 0 in 72 (32).

PASI uporabljamo tudi pri oceni uspešnosti sistemskega zdravljenja, kjer za zdaj izboljšanje PASI za vsaj 75 % še ostaja primarni cilj zdravljenja v Sloveniji (33). Poleg objektivne ocene teže bolezni se je predvsem pri luskavici na posebnih mestih kot klinično zelo pomembno in praktično uveljavilo tudi ocenjevanje vpliva bolezni na kakovost življenja bolnikov, kar lahko ovrednotimo z vprašalnikom Dermatološki indeks kakovosti življenja (Dermatology

Life Quality Index, DLQI). Vprašalnik vsebuje deset vprašanj, pri katerih bolnik izbira med odgovori: ni pomembno, nič, malo, precej ali zelo močno vpliva. Vprašanja so osredotočena predvsem na vpliv luskavice na vsakodnevno življenje in se nanašajo na obdobje tedna pred izpolnjevanjem vprašalnika (34). Skupni rezultat, ki lahko znaša od 0 do 30, omogoča oceno, kako izrazito bolezen vpliva na bolnikovo kakovost življenja (35). Izračunane vrednosti DLQI so, kot smo že omenili, zelo pomembne predvsem pri luskavici na posebnih mestih, kot so palmoplantarna luskavica, genitalna luskavica, inverzna luskavica, luskavica nohtov ali lasišča, kjer objektivni kazalci bolezni ne dosežejo vedno visokih vrednosti (npr. PASI nad 10), a bolezen kljub vsemu pomembno vpliva na kakovost življenja bolnika (DLQI nad 10), zato je pri tovrstnih bolnikih treba razmisliti o spremembi načina zdravljenja, npr. uvedbi sistemskega zdravljenja (36).

ZDRAVLJENJE LUSKAVICE

Luskavica je kronična bolezen s ponovitvami in vmesnimi izboljšanji, ki potrebuje dolgotrajno zdravljenje. Zdravljenje je prilagojeno posamezniku glede na resnost bolezni, pridružene bolezni in dostop do zdravstvene oskrbe. Večinoma ločimo bolnike z blago ali zmerno do hudo luskavico, kar določamo glede na klinično sliko sprememb, BSA in kakovost bolnikovega življenja. Oceno teže bolezni podamo z PASI in DLQI (7).

Glede definicije blage in zmerno do hude luskavice ni soglasja. Blaga oblika je večinoma opisana kot prizadetost manj kot 3–5 % BSA (37). Po evropskih smernicah je za zdravljenje zmerne do hude oblike luskavice pomembno doseganje pravila desetih: PASI nad 10, BSA nad 10 in/ali DLQI nad 10 (38).

Medtem ko blago do zmerno luskavico lahko zdravimo z lokalnimi pripravki KS, analogov vitamina D, zaviralcev kalcinevrina, keratolitikov in fototerapije, zmerna

do huda luskavica, ki obsega nad 10 % prizadetosti BSA, pogosto zahteva tudi sistemsko zdravljenje (7, 37).

Zdravljenje luskavice je v zadnjih desetletjih močno napredovalo, kar lahko pripišemo predvsem boljšemu razumevanju patogeneze te zapletene bolezni. Razvita in odobrena so bila biološka zdravila, usmerjena proti molekulam, kot so TNF- α , IL-23 in IL-17, ki so bistveno spremenila zdravljenje in obravnavo luskavice. Poleg bioloških zdravil v zadnjem času prihajajo za zdravljenje luskavice na trg tudi nova peroralna zdravila, male molekule, kamor sodijo zaviralci Janusove kinaze (JAK) in tirozin kinaze ter zaviralec fosfodiesteraze 4 (FDE4) (37, 39, 40). Kljub varnosti in učinkovitosti tovrstnih zdravil ostajajo številni izzivi zdravljenja luskavice, kot so neželeni učinki, odpornost na zdravljenje, relativno počasen odziv bolezni na uvedeno zdravljenje in visoki stroški nekaterih zdravljenj, ki omejujejo njihovo široko uporabo in učinkovitost. Poleg tega raznolikost odziva na zdravljenje med posamezniki poudarja potrebo po pristopih k obravnavi luskavice, ki so prilagojeni posamezniku. Kljub izpopolnjenemu tarčnemu zdravljenju luskavica še vedno ostaja bolezen, ki jo je mogoče zelo uspešno zdraviti, a še vedno ne ozdraviti (37, 39, 40).

Nefarmakološko obvladovanje bolezni

Uporaba alternativne medicine je med bolniki z luskavico zelo razširjena. Mnogi se zanjo odločijo zaradi njenega naravnega in celostnega pristopa ter redkejših stranskih učinkov v primerjavi s konvencionalnim zdravljenjem (41).

Znana je močna povezava med resnostjo luskavice in presnovnimi komorbidnostmi, tesnobo, depresijo, kajenjem in zlorabo alkohola. Nefarmakološko zdravljenje kljub temu vpliva na luskavico. Priporočeno je, da si bolniki z luskavico redno merijo krvni tlak, indeks telesne

mase, obseg pasu, vzdržujejo primerne spalne navade, se poslužujejo redne telesne vadbe in vzdržujejo stabilno in primerno telesno težo, ne kadijo in ne uživajo alkohola prekomerno (41, 42). Metaanaliza šestih randomiziranih kontroliranih raziskav je pokazala, da lahko zmanjšanje telesne teže izboljša simptome luskavice in psoriatičnega artritisa ter celo prepreči pojav luskavice pri prekomerno prehranjenih posameznikih. Zlasti pri tistih s hujšo obliko bolezni je smiselno občasno merjenje krvnega sladkorja na tešče, saj je sladkorna bolezen tipa 2 pri bolnikih z luskavico ena od pogostejših pridruženih bolezni (43).

Zelo pomembni so tudi izobraževalni programi, psihoterapija, psihoedukacija, programi za samopomoč in podporne skupine, preko katerih se posvetimo posamezniku tudi na socialni in psihološki ravni ter jim s tem izboljšujemo kakovost življenja. Ne smemo pozabiti, da je zdravljenje luskavice bolniku prilagojen pristop, ki potrebuje celostno in večdisciplinarno obravnavo (44).

LOKALNO ZDRAVLJENJE

Lokalno zdravljenje predstavlja temelj obvladovanja luskavice. Je varno in jo bolniki dobro prenašajo (45). Učinkovitost lokalnega sredstva je odvisna od lastnosti kože, predela kože, na katerem pripravke uporabimo (večja absorpcija na mestih, kjer so številni dlačni mešički, manjša na mestih z debelo roženo plastjo), kakovosti zaščitne površinske plasti, ki jo sestavljajo izločki lojnic, sestavina znoja in presnovki rožene plasti. Pomembno je tudi, da skozi vneto kožo prehaja večja količina zdravilne učinkovine, kar lahko vodi do morebitnih sistemskih učinkov zdravila (46). Težava uporabe lokalnega zdravljenja je slaba compliance, ki je pri bolnikih z luskavico pri lokalnem zdravljenju pogosta. Danska raziskava, ki so jo izvedli Storm in sodelavci, je pokazala, da približno 50 % bolnikov sploh ne prevzame prvega recepta,

številni pa lokalne pripravke uporabljajo nepravilno ali v prenizkih odmerkih. Pomembni razlogi za to so pomanjkanje znanja, zapleteni režimi, neželeni učinki, nerealna pričakovanja in zaznana nizka učinkovitost (47). Uspešnost zdravljenja se izboljša z jasnimi navodili, poenostavitvi-jo režima zdravljenja ter izbiro oblike zdravila po bolnikovih željah (47).

Razvite so bile nove oblike lokalnih pripravkov, kot so geli, losjoni, raztopine, šamponi, pene, z namenom izboljšanja fizikalno-kemijske lastnosti pripravka, kot so adherenca ali stopnja prodornosti, kar posledično zagotavlja optimalne rezultate. Napredki na področju nanotehnologije so omogočili izboljšanje učinkovitosti lokalnih sredstev s ciljnim delovanjem, adhezijo farmacevtskih oblik, stopnjo prodornosti zdravil in zmanjšanje stranskih učinkov (45). Kreme, vazelin in mazila so namenjeni zdravljenju neporaslega dela telesa, losjone, olja, gele in šampone pa navadno predpisujemo za zdravljenje prizadete kože lasišča in poraslih delov telesa (46).

Med lokalne učinkovine za zdravljenje luskavice sodijo lokalni KS, analogi vitamina D, salicilna kislina, zaviralci kalcinevrina, retinoidi, katran in antralin (48).

Lokalni kortikosteroidi

Lokalni KS se pogosto uporabljajo kot primarno zdravljenje blage ali lokalizirane luskavice, saj hitreje učinkujejo, so relativno poceni, enostavni za uporabo in varni. Delujejo imunosupresivno, vazokonstriktivno, protivnetno in antiproliferativno (37, 45, 49). Odkriti so bili leta 1950, že dve leti kasneje pa je bil objavljen prvi zapis o rabi lokalnega KS za zdravljenje dveh bolnikov z luskavico (39). Delujejo preko interakcije s celičnimi membranami in z delovanjem na genom preko interakcije z znotrajceličnimi KS receptorji. Poznamo dve vrsti genomskih učinkov, in sicer transrepresijo in transaktivacijo (49). Zavirajo transkripcijo mnogih genov za prosvetne

citokine, npr. IL-1, IL-6, interferon γ (IFN- γ) in TNF- α , ki so udeleženi v patogenezi luskavice (49).

Lokalni KS so v Evropi na voljo v štirih jakostih, in sicer blagi, zmerni, močni in zelo močni, kar se ocenjuje s pomočjo vazokonstriktorskega testa (48). Ameriška klasifikacija pozna sedem razredov GKS (50). Izbira jakosti in oblika lokalnega pripravka je prilagojena bolniku glede na lokacijo, tip in obseg lezije ter starost z namenom zmanjšanja neželenih učinkov (37, 49). Blage KS uporabljamo na obrazu, medgubnih področjih, pri otrocih in starostnikih. Pri odraslih večinoma uporabljamo zmerne do močne KS, medtem ko zelo močne uporabljamo samo v primerih zelo debelih lihenificiranih plakov na dlaneh in podplatih, kjer pride v poštev tudi uporaba okluzije. Začnemo z močnejšim KS, ki ga nanašamo do dvakrat dnevno za doseg nadzora nad boleznijo, nato pa postopoma znižujemo pogostost uporabe in jakost KS (40). Kombiniranje lokalnih KS z analogi vitamina D ali keratolitičnimi sredstvi je pogosto učinkovitejšo in povzroča manj stranskih učinkov v primerjavi z njihovo posamezno uporabo (37).

Kratkotrajno zdravljenje s KS je navadno zelo varno, v primeru nekontrolirane in dolgotrajne uporabe tovrstnih zdravil pa lahko opazimo na mestih nanosa atrofijo kože, vaskularno krhkost, ki se kaže kot purpura, aknam podobne spremembe, pojav perioralnega dermatitisa ali rozaceiformnega dermatitisa, hiperpigmentacije, prekomerno poraščenost in večjo pogostost okužb kože. Sistemski neželeni učinki, ki so pri lokalnih KS precej redkejši kot pri sistemskih, se pojavijo, kadar uporabljamo lokalne KS daljše obdobje, na večjih površinah kože ali v prevelikih odmerkih. To namreč lahko povzroči obsežno sistemsko absorpcijo, kar lahko vodi do Cushingovega sindroma, hiperglikemije, zavore osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, zaostanka v rasti in v osteoporozo (45, 49).

Analogi vitamina D

Koristni učinki vitamina D, ki nastaja v koži ob izpostavljenosti sončni svetlobi, so za zdravljenje psoriaze znani že desetletja (45). Tako so tudi naravni aktivni metabolit vitamina D, kalcitriol in dva sintetična analoga vitamina D, kalcipotriol in takalcitol, zelo učinkoviti pri zdravljenju luskavice v plakah in zmerno hude luskavice lasišča (45, 48). Uporabljamo jih kot monoterapijo. Apliciramo jih do dvakrat dnevno ali v kombinaciji s KS ali acitretinom (45). Delujejo z vezavo na znotrajcelični receptor za vitamin D, ki se nato veže na gene in jih uravnava (45). S tem zavirajo vnetje, proliferacijo keratinocitov in spodbujajo njihovo diferenciacijo (37). Ob visokih odmerkih povzročajo hiperkalcemijo, hiperkalcemijo, pekoč občutek, draženje kože in zavoro parathormona (37, 45, 48).

V Sloveniji imamo kot edini analog vitamina D na voljo kalcipotriol. Gre za sintetični vitamin D₃, ki je zelo podobne kemijske zgradbe kot sam naravni vitamin, a se bistveno hitreje metabolizira in ima posledično manj vpliva na raven kalcija v krvi. Lokalni analogi vitamina D so dolgoročno varna zdravila in jih uporabljamo tudi za zdravljenje luskavice pri otrocih (6, 51).

Salicilna kislina

Salicilna kislina je lokalni keratolitik, ki se uporablja že mnogo let, lahko v kombinaciji s kalcinevrinskimi zaviralci in lokalnimi KS z namenom izboljšanja absorpcije zdravila v plak. Salicilna kislina spodbuja luščenje korneocitov z raztapljanjem medceličnega vezivnega materiala, kar zmanjšuje povezovanje roženih celic, hkrati pa znižuje pH rožene plasti, kar poveča njeno hidracijo in jo zmešča. Nanesemo jo lahko v obliki mazila, kreme, paste, losjona itd. (6, 45, 48, 52). Pri spremembah na trupu in udih predpisujemo 3–6-% salicilno kislino, pri spremembah na lasišču 5–10-% salicilno olje, pri spremembah na dlaneh in stopalih pa 10–20-% koncentracijo. Glavna teža-

va uporabe topikalne salicilne kisline je tveganje za kronično ali akutno sistemsko zastrupitev, tj. salicilizem. Simptomi salicilizma vključujejo pekoč občutek v ustih, glavobol, žariščne nevrološke izpade, presnovno acidozo, tinitus, slabost, bruhanje. Zabeleženi so bili celo smrtni primeri, zato uporaba koncentracij nad 10 % in nanos na obsežne predele kože, zlasti pri otrocih, ni priporočljiva (6, 45, 48, 52).

Retinoidi

Retinoidi so derivati vitamina A (12). Lokalno se za zdravljenje blage do zmerno hude luskavice v plakah učinkovito uporablja le tazaroten, ki pa ga v Sloveniji ni na voljo. Primeren je za zdravljenje luskavice, ki ne presega 20 % BSA. Na plake se kot 0,05-% ali 0,1-% pripravek nanaša enkrat dnevno. Deluje s selektivno vezavo na β - in γ -receptorje retinoične kisline na celični membrani keratinocitov, se prenese v jedro in vpliva na transkripcijo genov v keratinocitih (12, 51–53). To pripelje do zmanjšanja epidermalne hiperproliferacije, hitrejša diferenciacije keratinocitov in zmanjšanja vnetja. Kombinacija tazarotena s šibkimi KS se je pokazala za učinkovitejšo kot monoterapija, ob tem pa se zmanjšajo tudi možnosti za z lokalnimi KS povzročene neželene učinke, kot je npr. atrofija kože (12, 52–54).

Najpomembnejše pri lokalnem zdravljenju z retinoidi je poučiti bolnika, kako zdravljenje izvajati, saj se pravi učinek pokaže šele po nekaj tednih oz. mesecih, prav tako pričakovani neželeni stranski učinki, med katerimi sta najpogostejša eritem in blago luščenje. Ne smemo ga nanašati na občutljivejša področja, kot so obraz, fleksure kože in genitalno, prav tako je kontraindiciran v nosečnosti. Ob lokalnih retinoidih svetujemo vsakodnevno nego kože in uporabe kreme z zaščitnim faktorjem (46, 52, 53).

Topikalni zaviralci kalcinevrina

Topikalne zaviralce kalcinevrina, kot sta mazilo takrolimus (0,03 % in 0,1 %) in krema

pimekrolimus (1 %), uporabljamo predvsem za psoriatične plake na obrazu in medgubnih predelih. Topikalni zaviralci kalcinevrina zavirajo aktivacijo limfocitov T in sintezo IL-2 in IFN- γ , primarno pa se jih uporablja za zdravljenje atopijskega dermatitisa (37, 52, 55).

Topikalni zaviralci kalcinevrina nimajo stranskih učinkov, značilnih za KS, zato predstavljajo možno alternativo predvsem pri bolnikih z intenzivno obliko genitalne luskavice in luskavico obraza, torej s prizadetimi predeli, kjer je koža že v osnovi občutljivejša in tanjša (56).

Glavni stranski učinki topikalnih zaviralcev kalcinevrina so podobni kot pri topikalnih analogih vitamina D, in sicer pekoč občutek in draženje kože. Izrazitejši so lahko na predelih z močnim vnetjem, predhodna uporaba lokalnih KS pa lahko pomaga zmanjšati njihovo verjetnost (37). Obstaja teoretično tveganje za razvoj raka pri dolgotrajni uporabi zaviralcev kalcinevrina, zaradi tega se topikalni zaviralci kalcinevrina ne bi smeli uporabljati za dolgotrajno zdravljenje ali na velikih površinah (52).

Katrani

Katrani zavirajo sintezo DNA in imajo protivnetni ter antiproliferativni učinek (45). V zdravljenju luskavice se uporabljajo že dolgo, in sicer predvsem premogov in drevesni katran. Naneseni na kožo so najbolj učinkoviti v 2–10-% koncentraciji v različnih podlagah (52). Učinek katranov se okrepi s sočasno izpostavljenostjo ultravijoličnim A (UVA) ali ultravijoličnim B (UVB) žarkom, saj svetloba iz katrana spusti kinone in perokside, ki reagirajo z beljakovinami v celicah kože. Čisti katrani se ne uporabljajo več zaradi možne karcinogenosti, zato so v številnih državah, tudi v Sloveniji, s trga umaknili tudi vse izdelke, ki vsebujejo katrane (45, 52, 57, 58). Možni neželeni učinki so obarvanje kože, iritativni kontaktni dermatitis, eritem, zbadanje, folikulitis in nastanek keratoakantomov (45).

Antralin

Antralin deluje protivnetno in zmanjšuje proliferacijo ter normalizira diferenciacijo keratinocitov (52). Antralinski derivat ditranol uporabljamo za zdravljenje blage do zmerne oblike luskavice, pri čemer so le nekateri derivati ditranola, ki tvorijo aktivno obliko 10-ditranol radikal, učinkoviti pri zdravljenju luskavice. Uporablja se lahko v obliki kratkotrajnega antralinskega zdravljenja za zdravljenje lokaliziranih, z luskami pokritih psoriatičnih plakov na telesu ali lasišču, ki se niso odzvali na druga zdravljenja. Antralinski pripravki srbijo in kožo obarvajo rjavo (6, 52, 59).

FOTOTERAPIJA

Fototerapija je obsevanje kože z UV-žarki. Najpogostejša indikacija zanjo je luskavica, med drugim pa se uporablja še za zdravljenje atopijskega dermatitisa in številnih drugih dermatoz (60). Je varna, učinkovita in brez resnejših sistemskih stranskih učinkov. Vključuje zdravljenje z ozkospektralnimi UVB, širokospektralnimi UVB in kombinacijo psoralena z ultravijoličnimi A žarki (PUVA). Globina dosega UV žarkov je določena z valovno dolžino le teh; UVB žarki imajo krajši doseg, dosežejo samo epidermis in površinski dermis, UVA žarki pa dosežejo dermis (37, 60, 61).

UV-žarki delujejo imunosupresivno in antiproliferativno. Absorbirajo jih kromofori, kot so DNA, nukleotidi, lipidi, aminokisliline, v katerih povzročijo strukturne in funkcijske spremembe. Pri tem nastajajo fotoprodukti, ki sodelujejo v apoptozi, vnetju, imunosupresiji in fotokarcinogenezi (60).

Ozkospektralno (311–313 nm) zdravljenje z UVB je boljše od širokospektralnega (290–320 nm) zaradi večje učinkovitosti in boljšega varnostnega profila, doseganja daljšega trajanja remisije, manjšega tveganja za nastanek kožnega raka in zmanjšanega eritema. Zdravljenje izvajamo večkrat dva- do trikrat na teden (37, 60).

PUVA-zdravljenje vključuje uporabo lokalno nanesenih ali sistemskih psoralenov, kot je metoksalen, dve uri pred obsevanjem, čemur sledi obsevanje z UVA-žarki. Psoralen deluje kot fotosenzibilizator in poveča občutljivost kože na UVA-žarke (37). Običajno se opravlja dva- do trikrat na teden, s progresivnim višanjem doze do blagega eritema. Po zdravljenju je nujno izogibanje soncu še 24 ur (60). Čeprav je sistemsko zdravljenje s PUVA učinkovitejše od UVB, zaradi povečanega tveganja za kožnega raka ni več v ospredju za dolgotrajno uporabo oz. zdravljenje. Topikalna oz. lokalno zdravljenje s PUVA se pogosto uporablja za palmoplantarno luskavico, kjer bolniki namakajo roke in stopala v vodi s psoralenom oz. se prizadet predel namaže s kremo ali mazilom s psoralenom, nato pa sledi obsevanje z UVA-žarki (37). Neželeni učinki zdravljenja s PUVA vključujejo prebavne težave (samo pri sistemski obliki), pekoč občutek, pruritus, hipertrihozo in fotostaranje (37, 60, 61).

Fototerapija se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice. Pred zdravljenjem je nujno potrebna ocena splošnih zmožnosti bolnika in aktivno iskanje kontraindikacij. Glavne težave so večinoma želja po potovanju, pomanjkanje časa in dolgotrajno zdravljenje (37, 59). Fototerapija se lahko uporablja v kombinaciji s topikalnimi oz. sistemskimi zdravili. Potrebno je stalno spremljanje bolnika in neželenih učinkov (37, 60).

Kljub njeni učinkovitosti in varnosti fototerapija ni primerna za vse. Kontraindikacije za fototerapijo vključujejo sistemske bolezni s fotosenzitivno komponento, kot so sistemski lupus eritematosus, kutani lupus eritematosus ali dermatomiozitis, odsvetujejo jo tudi pri genodermatozah, kot sta *xeroderma pigmentosum* in sindrom bazalnoceličnega nevusa, pri ljudeh, ki so bili v preteklosti prekomerno izpostavljeni sončni svetlobi, ali z anamnezo kožnega raka. Zdravljenje s PUVA ni primerno za

osebe s Fitzpatrickovim tipom kože 1 in 2, za nosečnice in med dojenjem (62).

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

Sistemsko zdravimo bolnike z zmerno do hudo obliko luskavice, pri katerih boleznimi ne moremo obvladati z lokalnim zdravljenjem ali fototerapijo ali zanju obstajajo kontraindikacije, ter bolnike z blago, na posebna mesta omejeno luskavico, ko lokalna zdravila niso uspešna, bolezen pa jim pomembno krni kakovost življenja. Po tovrstnem zdravljenju posežemo tudi, ko pride do hitre ponovitve bolezni po predhodno učinkovitem zdravljenju (37, 63, 64).

Pred odkritjem bioloških zdravil so se pogosto uporabljala t. i. konvencionalna peroralna zdravila. Med tovrstne možnosti zdravljenja spadajo metotreksat, ciklosporin in acitretin. Z izjemo ciklosporina imajo manjšo učinkovitost od bioloških zdravil, a so kljub temu pomembna alternativa pri bolnikih, ki dostopa do bioloških zdravil nimajo oz. je zdravljenje s konvencionalnim zdravljenjem pri njih učinkovito in brez večjih neželenih učinkov (37). Potrebne so redne kontrole s strani dermatologa zaradi spektra neželenih učinkov in številnih kontraindikacij (37).

Metotreksat

Med konvencionalno sistemsko zdravljenje luskavice je najpogosteje predpisan metotreksat, ki je antagonist folne kisline (64, 65). Zavira sintezo purinov, metionina in DNA. Nizki odmerki imajo protivnetne učinke in uravnavajo imunske celice (12). Še posebej učinkovit je pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, eritrodermično in pustulozno luskavico (65). Aplicira se peroralno ali v obliki podkožnih injekcij. Pri odraslih se po nekaterih smernicah zdravljenje začne z 5–10 mg odmerki enkrat tedensko, v Sloveniji pa največkrat pri odraslem bolniku pričnemo z odmerkom 15 mg tedensko, po dosegu izboljšanja bolezni pa odmerek postopoma nižamo (66). Metotreksat je

kontraindiciran pri zdravljenju žensk med nosečnostjo, pri načrtovanju nosečnosti, pri hudi jetrni bolezni in pri bolnikih z neustreznim ledvičnim delovanjem. Poleg tega ima tudi mnogo interakcij z drugimi zdravili. Ob tovrstnem zdravljenju je potrebno redno spremljanje laboratorijskih kazalcev, testiranje za hepatitis in HIV ter klinično spremljanje bolnika s strani dermatologa (65). Med najpogostejše neželene učinke sodijo slabost, bruhanje, utrujenost in razjede v ustih. Redki, a resni stranski učinki, so supresija kostnega mozga, okvara jeter in pljučna fibroza (12, 15, 65).

Ciklosporin

Ciklosporin je imunosupresiv iz skupine kalcinevrinskih zaviralcev, ki zavira celice T. Pri luskavici je uspešen kot induktor remisije in za vzdrževalno zdravljenje. Odmerjamo ga 2,5–5,0 mg/kg telesne mase, večina 10 oz. 16 tednov, pogosto tudi dlje (7). Priporočljivo je postopno zmanjševanje odmerka za preprečitev ponovitve bolezni (7). Prednost pred drugimi sistemskimi zdravili sta hitra učinkovitost in manjša možnost supresije kostnega mozga. Prav tako ni teratogen, zato ga v izjemnih primerih lahko predpišemo tudi v času nosečnosti. Ob tovrstnem zdravljenju je potrebno redno spremljanje laboratorijskih kazalcev, izključitev aktivnih malignomov in okužb, testiranje za okužbo s HIV in klinično spremljanje bolnika s strani dermatologa (65). Morebitni stranski učinki ciklosporina so arterijska hipertenzija, aritmije, hiperplazija dlesni, povišani trigliceridi, hiperkaliemija, nefrotoksičnost in nemelanomski kožni rak (7, 15, 45, 65).

Acitretin

Acitretin je sintetični retinoid, ki se predpisuje predvsem za zdravljenje pustulozne in eritrodermične luskavice, ali če zgoraj omenjeni zdravili nista primerni za zdravljenje oz. ob zdravljenju ni bilo zadostnega

učinka. Acitretin je teratogen in zato kontraindiciran v rodnem obdobju. Svetuje se, da ženska ne zanosi v obdobju dveh let po zaključenem zdravljenju z acitretinom (7, 15, 65). Pri bolnikih, ki jemljejo acitretin, je potrebno redno spremljanje laboratorijskih kazalcev (66). Acitretin se sprva dozira 0,3–0,5 mg/kg telesne mase na dan in ima maksimalni odmerek 1 mg/kg telesne mase na dan (7). Pogosti neželeni učinki so suhost sluznic, ustnic, kože, možne so še krvavitve iz nosu in povečana občutljivost na UV-sevanje. Potrebno je spremljanje krvne slike, jetrnih encimov, serumskega kreatinina in lipidov v krvi (7, 15, 65, 66).

NOVEJŠA ZDRAVILA Male molekule

Apremilast deluje kot zaviralec FDE4 (slika 2). Deluje protivnetno, saj zmanjša izražanje provnetnih citokinov, kot so TNF- α , IFN- γ in IL-12, in poveča raven protivnetnega citokina IL-10 (7). Uporabljamo ga za zdravljenje palmoplantarne luskavice, luskavice lasišča ter nohtov in psoriatičnega artritisa. Ne deluje kot imunomodulator, zato ob njegovi uporabi ni potrebno rutinsko spremljanje hematoloških kazalcev. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, bruhanje, driska, okužbe zgornjih dihal in glavobol, ki pa večinoma sami od sebe izzvenijo v prvih tednih zdravljenja (7, 45, 67).

Tudi deukravacitinib je mala molekula, ki deluje kot selektivni zaviralec tirozin kinaze 2. S tem posledično zavira imunsko signalizacijo IL-12 in IL-23. Neželeni učinki zdravila obsegajo povečano verjetnost za okužbe zgornjega dihalnega trakta, reaktivacijo herpes simplex virusa in afte (68, 69). Pred začetkom zdravljenja je treba izključiti tuberkulozo, nosečnost, kožnega raka in ostale aktivne kronične okužbe. V Evropi je že registriran za zdravljenje luskavice; v Sloveniji je že odobren, a je težko dobavljiv v praksi (68).

Biološka zdravila

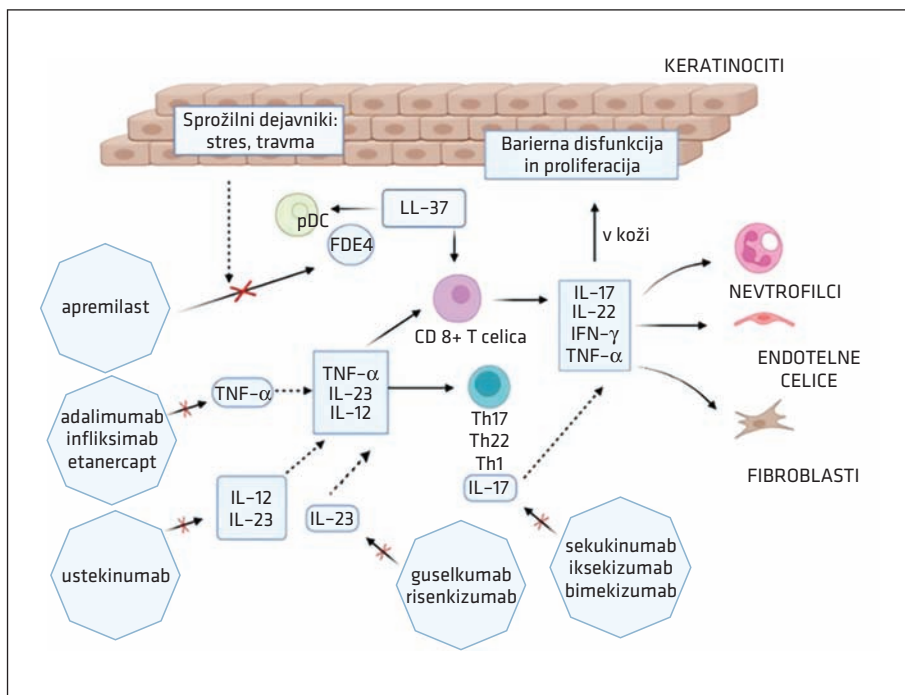
Biološka zdravila so zapletene rekombinantne molekule, kot so monoklonska protitelesa in receptor fuzijske beljakovine (7). Razlikujejo se od zgoraj opisanih sistemskih zdravljenj, saj ciljajo na specifične imunске procese, zato so učinkovitejša ter imajo manj morebitnih neželenih učinkov kot konvencionalno sistemsko zdravljenje. Aplicirajo se lahko subkutano ali intravensko (infliksimab), v različnih časovnih razmikih. Pred uvedbo je nujno potrebno presejanje za tuberkulozo in izključitev aktivnih okužb, kot so okužbe z virusom hepatitisa in HIV (7, 70).

Biološka zdravila so postala izjemno učinkovita možnost zdravljenja bolnikov z luskavico, pri katerih konvencionalno

sistemsko zdravljenje ne zagotavlja ustreznega odziva, ga bolniki ne prenašajo zaradi neželenih učinkov ali je neprimerno zaradi pridruženih bolezni (15).

Alefacept je prvo biološko zdravilo, ki je bilo odobreno za zdravljenje luskavice, a v Evropi ni bilo nikoli odobreno za zdravljenje (71). Prvo biološko zdravilo, ki so ga prejeli tudi bolniki z luskavico v Sloveniji, je efalizumab (protiteleso CD11a), ki je bil zaradi posameznih opisanih resnih neželenih učinkov s smrtnim izidom pred desetletji umaknjen iz proizvodnje in uporabe (72).

Trenutno dostopna biološka zdravila ciljajo na dve ključni poti pomembni za razvoj in kroničnost luskavice, in sicer na os IL-23/Th17 in signalizacijo TNF- α (7). Pri nas so trenutno na voljo: zaviralci TNF- α



Slika 2. Shematični prikaz tarčnega delovanja novjših zdravil za zdravljenje luskavice. Ustvarjeno s programom Biorender (75). TNF- α – tumorje nekrotizirajoči faktor α (angl. *tumor necrosis factor α*), IL-12 – interleukin 12, IL-23 – interleukin 23, pDC – plazmocitne dendritične celice, FDE4 – fosfodiesteraza 4, LL-37 – aktivna oblika katelicidina, Th17 – celica T pomagalka 17 (angl. *T-helper cell 17*), Th22 – celica T pomagalka 22 (angl. *T-helper cells 22*), Th1 – celica T pomagalka 1 (angl. *T-helper cell 1*), IL-17 – interleukin 17, IL-22 – interleukin 22, IFN- γ – interferon- γ .

(adalimumab, infliksimab, etanercept), zaviralci IL-12 in IL-23 (ustekinumab), zaviralci IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, bimekizumab) in zaviralca IL-23 (guselkumab, risankizumab) (slika 2) (72). Odgovor na biološka zdravila je običajno viden po 12–16 tednih zdravljenja, izjema je infliximab, kjer lahko odgovor na zdravljenje pričakujemo že po 8–10 tednih (37).

Kljub njihovi visoki učinkovitosti izzivi in omejitve njihove uporabe ostajajo. Eden glavnih izzivov je pojav primarnih in sekundarnih neuspehov v zdravljenju oz. nezadosten odziv na zdravljenje. Bolnik lahko že na začetku ne odgovori na zdravljenje, lahko pa se razvije sekundarna neuspešnost, katere vzrok so predvsem nevtralizirajoča protitelesa (37). Pri tem bi lahko pomagala kombinacija biološkega zdravila z metotreksatom, kar se je že izkazalo za učinkovito pri zdravljenju drugih imunskih boleznih predvsem z adalimumabom, vendar je pri zdravljenju luskavice le malo dokazov o uporabi metotreksata v kombinaciji z biološkimi zdravili, saj trenutno ni randomiziranih kontroliranih raziskav, ki bi podpirale to priporočilo (73).

Drug pomemben izziv biološkega zdravljenja so visoki stroški. Zdravila so pogosto draga, kar predstavlja finančno breme za bolnike in zdravstveni sistem. Poleg tega se lahko določeni podtipi luskavice, kot so luskavica lasišča, nohtov, genitalij ali palmoplantarna luskavica, slabše odzivajo na biološko zdravljenje (37).

V razvoju in dostopna so tudi že nekatera podobna biološka zdravila (biosimilarji). Gre za biološke izdelke, ki so zelo podobni originalnim biološkim zdravilom, in enako varni ter učinkoviti. Podobna biološka zdravila predstavljajo revolucijo zdravljenja luskavice, saj se razvijajo kot cenejše različice bioloških zdravil (7). Prvo podobno biološko zdravilo Remsima je odobrila Evropska medicinska agencija septembra 2013. V Evropi je danes odobrenih že več biosimilarjev za adalimumab, infliksimab,

ustekinumab in etanercept, kar niža stroške zdravljenja luskavice in povečuje dostop do biološkega zdravljenja (7, 74, 75).

Genetsko zdravljenje

Genetska komponenta je zelo pomembna v patogenezi luskavice (45). Kljub temu genetsko zdravljenje še ni ena od možnosti zdravljenja luskavice. Kljub pozivom, da je nujno treba zagotoviti nove oblike zdravljenja, je za zdaj uspešnost novih zdravil v kliničnih raziskavah zelo nizka. Monoklonska protitelesa, ki se uporabljajo za zdravljenje zmerne do hude luskavice, zagotavljajo začasno olajšanje simptomov brez genetskih sprememb (77, 78). V razvoju so tudi protismiselni nukleotidi, utiševalni RNA-kompleksi, zdravljenje z matičnimi celicami in zdravljenje na osnovi protiteles. V tretji fazi kliničnega testiranja je protismiselni oligonukleotid proti znotrajcelični adhezijski molekuli 1 (angl. *intracellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) (Alicaforsen). Genetsko zdravljenje obeta reševanje osnovnih vzrokov bolezni in dolgotrajne učinke, vendar je še vedno eksperimentalno in odpira varnostna ter etična vprašanja (77, 78).

PRIDRUŽENE BOLEZNI

Bolniki z luskavico, zlasti tisti, ki imajo zmerno do hudo obliko bolezni, se soočajo z velikim tveganjem za različne pridružene bolezni, zaradi katerih je življenjska doba kar šest let krajša (79). Najpogostejše sočasne bolezni pri bolnikih z luskavico so tveganja za razvoj srčno-žilne bolezni, kot sta hiperlipidemija in arterijska hipertenzija, in sladkorne bolezni (15). Pogoste so tudi številne druge sočasne bolezni, npr. debelost in metabolni sindrom, psoriatični artritis, depresija in anksioznost. Nedavne raziskave so pokazale tudi večjo razširjenost nealkoholne maščobne infiltracije jeter in kronične ledvične bolezni. Zaznali so tudi nizko, a povišano tveganje za ne-Hodgkinov limfom in T-celični kožni limfom (44, 79, 80).

Psoriatični artritis prizadene približno 30 % bolnikov z luskavico. Kožna manifestacija luskavice je navadno prva in se pojavi približno desetletje pred sklepno. Klinično se psoriatični artritis kaže z raznoliko klinično sliko, med najpogostejšimi manifestacijami bolezni pa sta daktilitis in entezitis (15). Psoriatični artritis lahko prizadene majhne in velike sklepe, ki se kažejo kot otekanje sklepov, bodisi gre za oligoartikularni bodisi za poliartikularni artritis. Psoriatični artritis lahko vpliva tudi na aksialni skelet in se kaže kot vnetna bolečina v hrbtu. Kljub temu se psoriatični artritis pogosto spregleda (15). Ena od raziskav kaže, da je bilo kar pri 30 % bolnikov z znano luskavico, ki so jih spremljali na dermatoloških klinikah, ugotovljeno, da nimajo diagnosticiranega psoriatičnega artritisa (81). Bolniki z luskavico lasišča, značilnostmi luskavice na nohtih in prizadetostjo medglutealnega ali perianalnega predela imajo večje tveganje za razvoj psoriatičnega artritisa (15).

ZAKLJUČEK

Luskavica je kronična imunsko pogojena vnetna bolezen, ki jo je s stopenjskim pristopom k zdravljenju in sodobnimi zdravi-

li mogoče bistveno omiliti oz. zazdraviti. Z ustreznim nego, lokalnim zdravljenjem in s skrbnim izogibanjem sprožilnih dejavnikov lahko podaljšamo obdobja remisije in povečamo učinkovitost zdravljenja. V zadnjih desetletjih so se pojavile različna nova zdravljenja, vendar luskavica kljub novim učinkovitim zdravilom ostaja neozdravljiva. Poleg farmakološkega zdravljenja so pri obvladovanju bolezni izrednega pomena tudi zdrav način življenja, primerno prehranjevanje, redna telesna aktivnost, vzdrževanje primerne telesne teže ter izogibanje prekomernemu uživanju alkohola in kajenju. Ker gre za kronično bolezen, ki pomembno vpliva na kakovost življenja bolnika, ki potrebujejo tudi čustveno in psihično podporo. Poleg prizadetosti kože in sklepov je luskavica povezana s številnimi pridruženimi boleznimi, ki neprepoznane in nezdravljene lahko vodijo v krajšo življenjsko dobo bolnikov. Luskavica še vedno ostaja prepogosto neprepoznana in predvsem nezadostno zdravljenja bolezen. Tako o sami bolezni kot predvsem o možnih pridruženih boleznih je potrebno osveščanje tako medicinske kot laične javnosti. Le-tako bodo tudi bolniki z luskavico deležni ustrezne celostne obravnave in zdravljenja.

LITERATURA

1. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and diagnosis. In: Bhutani T, Liao W, Nakamura M, eds. Evidence-based psoriasis: Diagnosis and treatment [internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1–16.
2. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, et al. Nail psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2022 May; 113 (5): 481–90. doi: 10.1016/j.ad.2022.01.006
3. Durham LE, Taams LS, Kirkham BW. Psoriatic arthritis. *Br J Hosp Med*. 2016; 77 (7): C102–8. doi: 10.12968/hmed.2016.77.7.C102
4. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361 (5): 496–509. doi: 10.1056/NEJMra0804595
5. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. *The BMJ*. 2020; 369: m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
6. Arzenšek J, Miljković J. Eritematoskvamozne kožne bolezni. In: Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. *Kožne in spolne bolezni*. 3rd ed., dopolnjena izdaja. Medicinska fakulteta Maribor; Medicinska fakulteta Ljubljana; Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017: p. 267–76
7. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23; 20 (6): 1475. doi: 10.3390/ijms20061475
8. Petronic-Rosic V, Basko-Plluska J. Psoriasis: Epidemiology, natural history, and differential diagnosis. *Psoriasis Targets Ther*. 2012; 67. doi: 10.2147/PTT.S24009
9. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, et al. Genetic counselling in psoriasis: Empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol*. 1997 Dec; 137 (6): 939–42.
10. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46 (1): 1–26. doi: 10.1067/mjd.2002.120568
11. Guo J, Zhang H, Lin W, et al. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Nov 27; 8 (1): 437. doi: 10.1038/s41392-023-01655-6
12. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 11; 21 (20): 7488. doi: 10.3390/ijms21207488
13. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, et al. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 1998; 111 (4): 645–9. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00347.x
14. Sieminska I, Pieniawska M, Grzywa TM. The immunology of psoriasis-current concepts in pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024; 66 (2): 164–91. doi: 10.1007/s12016-024-08991-7
15. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017; 63 (4): 278–85.
16. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014; 32: 227–55. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225
17. Leung AK, Barankin B, Lam JM, et al. Childhood guttate psoriasis: An updated review. *Drugs Context*. 2023; 12: 2023-8-2. doi: 10.7573/dic.2023-8-2
18. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2003; 120 (4): 627–32. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12094.x
19. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon*. 2019; 65 (3): 51–90. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.06.001
20. Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23 (Suppl 1): 13–9. doi: 10.1007/s40257-021-00655-y
21. Genovese G, Moltrasio C, Cassano N, et al. Pustular psoriasis: From pathophysiology to treatment. *Biomedicines*. 2021; 9 (12): 1746. doi: 10.3390/biomedicines9121746
22. Varman KM, Namias N, Schulman CI, et al. Acute generalized pustular psoriasis, von Zumbusch type, treated in the burn unit. A review of clinical features and new therapeutics. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2014; 40 (4): e35–9. doi: 10.1016/j.burns.2014.01.003
23. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical course and characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23 (Suppl 1): 21–9. doi: 10.1007/s40257-021-00654-z
24. Raposo I, Torres T. Palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: Current treatment and future prospects. *Am J Clin Dermatol*. 2016; 17 (4): 349–58. doi: 10.1007/s40257-016-0191-7
25. Spencer RK, Elhage KG, Jin JQ, et al. Apremilast in palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2023; 13 (2): 437–51. doi: 10.1007/s13555-022-00877-w
26. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, et al. Erythrodermic psoriasis: Pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis Auckl NZ*. 2016; 6: 93–104. doi: 10.2147/PTT.S101232

27. Potestio L, Camela E, Cacciapuoti S, et al. Biologics for the management of erythrodermic psoriasis: An updated review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023; 16: 2045–59. doi: 10.2147/CCID.S407813
28. Fernandes AR, Martins-Gomes C, Santini A, et al. Chapter 9 - Psoriasis vulgaris—pathophysiology of the disease and its classical treatment versus new drug delivery systems. In: Grumezescu AM, ed. *Design of Nanostructures for Versatile Therapeutic Applications* [internet]. Norwich: William Andrew Publishing; 2018 [citirano 2024 Dec 10]. p. 379–406. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128136676000097>
29. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis: Case presentation and review. *Am J Clin Dermatol*. 2011 apr 1; 12 (2): 143–6. doi: 10.2165/11532060-000000000-00000
30. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: State of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17 (1): 65–70. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65
31. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (3): 512–6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013
32. Manchanda Y, De A, Das S, et al. Disease assessment in psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2023; 68 (3): 278–81. doi: 10.4103/ijjd.ijd_420_23
33. Reich K, Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007; 5 (7): 566–74. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06343.x
34. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19 (3): 210–6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
35. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005; 125 (4): 659–64. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x
36. EDF: Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris [internet]. Zurich: European Dermatology Forum; 2024 [citirano 2024 Dec 10]. Dostopno na: <https://guidelines.edf.one//guidelines/psoriasis-guideline>
37. Lee HJ, Kim M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (17): 13313. doi: 10.3390/ijms241713313
38. Imafuku S, Kanai Y, Murotani K, et al. Utility of the dermatology life quality index at initiation or switching of biologics in real-life Japanese patients with plaque psoriasis: Results from the ProLOGUE study. *J Dermatol Sci*. 2021; 101 (3): 185–93. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.01.002
39. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and treatment: Past, present and future aspects. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100 (3): adv00032. doi: 10.2340/00015555-3386
40. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, et al. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (18): 4347. doi: 10.3390/ijms20184347
41. Rasanan FM, Kenari HM, Chasseemi M, et al. Non-pharmacological treatments of psoriasis in persian medicine a Narrative Review. *J Pharmacopuncture*. 2022; 25 (1): 1–6. doi: 10.3831/KPI.2022.25.1.1
42. van Acht MR, van den Reek JMPA, de Jong EMGJ, et al. The effect of lifestyle changes on disease severity and quality of life in patients with plaque psoriasis: A narrative review. *Psoriasis (Auckl)*. 2022; 12: 35–51. doi: 10.2147/PTT.5294189
43. Bellinato F, Maurelli M, Geat D, et al. Managing the patient with psoriasis and metabolic comorbidities. *Am J Clin Dermatol*. 2024; 25 (4): 527–40. doi: 10.1007/s40257-024-00857-0
44. Zhang X jie, Lin J, Feng L, et al. Non-pharmacological interventions for patients with psoriasis: A scoping review. *BMJ Open*. 2023; 13 (11): e074752. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074752
45. Petit RG, Cano A, Ortiz A, et al. Psoriasis: From pathogenesis to pharmacological and nano-technological-based therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (9): 4983. doi: 10.3390/ijms22094983
46. Tlaker V. Lokalno zdravljenje. In: Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. *Kožne in spolne bolezni*. 3rd ed., dopolnjena izdaja. Medicinska fakulteta Maribor; Medicinska fakulteta Ljubljana; Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017: p. 37–48
47. Pathak SN, Scott PL, West C, et al. Self-management in patients with psoriasis. *Psoriasis Targets Ther*. 2014; 4: 19–26. doi: 10.2147/PTT.523885
48. Mason AR, Mason J, Cork M, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (3): CD005028. doi: 10.1002/14651858.CD005028.pub3
49. Gorgievska-Sukarovska B, Lipozencić J, Vrzogić P. Topical corticosteroids and corticosteroid sparing therapy in psoriasis management. *Acta Medica Croat*. 2007; 61: 375–81.
50. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. *Topical Corticosteroids* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citirano 2025 Feb 19]. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/>

51. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36 (2 Pt 1): 203–8. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70281-0
52. Torsekar R, Gautam MM. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017; 8 (4): 235–45. doi: 10.4103/2229-5178.209622
53. Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4 (3): 197–202. doi: 10.2165/00128071-200304030-00006
54. Guenther L. Tazarotene combination treatments in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43 (2 Pt 3): S36–42. doi: 10.1067/mjd.2000.108320
55. EMA: Adtralza: povzetek glavnih značilnosti zdravila [internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [citirano 2025 Feb 10]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_sl.pdf
56. Amiri D, Willy Schwarz, Gether L, et al. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment facial and genital psoriasis: A systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2023; 103: adv00890 doi: 10.2340/actadv.v103.6525
57. Arbiser JL, Govindarajan B, Battle TE, et al. Carbazole is a naturally occurring inhibitor of angiogenesis and inflammation isolated from antipsoriatic coal tar. *J Invest Dermatol.* 2006; 126 (6): 1396–402. doi: 10.1038/sj.jid.5700276
58. Thami GP, Sarkar R. Coal tar: Past, present and future. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27 (2): 99–103. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.00995.x
59. Ferlan A. Antralini v terapiji psorizae – luskavice = Anthralines in therapy of psoriasis. *Farm Vestn.* 2000; 51 (3): 445–57.
60. Barros N de M, Sbroglio LL, Buffara M de O, et al. Phototherapy. *An Bras Dermatol.* 2021 Jul-Aug; 96 (4): 397–407. doi: 10.1016/j.abd.2021.03.001
61. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018; 33 (1): 173–80. doi: 10.1007/s10103-017-2360-1
62. Branisteanu DE, Dirzu DS, Toader MP, et al. Phototherapy in dermatological maladies (review). *Exp Ther Med.* 2022; 23 (4): 259. doi: 10.3892/etm.2022.11184
63. Feldman SR, Koo JYM, Menter A, et al. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53 (1): 101–7. doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.050
64. Bartenjev I. Fizikalne metode zdravljenja. In: Kansky A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. *Kožne in spolne bolezni. 3rd ed., dopolnjena izdaja.* Medicinska fakulteta Maribor; Medicinska fakulteta Ljubljana; Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017. p. 65–71
65. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Nov; 45 (5): 649–61 doi: 10.1067/mjd.2001.117047
66. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23 (Suppl 2): 1–70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x
67. Carrascosa JM, Del-Alcazar E. Apremilast for psoriasis treatment. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020; 155 (4): 421–33. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06684-5
68. EDF: Living EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris [internet]. Zurich: European Dermatology Forum; 2025 [citirano 2025 Feb 11]. Dostopno na: <https://guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline>
69. Estevinho T, Lé AM, Torres T. Deucravacitinib in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2023; 34 (1): 2154122. doi: 10.1080/09546634.2022.2154122
70. Grän F, Kerstan A, Serfling E, et al. Current developments in the immunology of psoriasis. *Yale J Biol Med.* 2020; 93 (1): 97–110.
71. Krueger GG, Ellis CN. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003; 148 (4): 784–8. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05239.x
72. Rustin MHA. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Review of current data. *Br J Dermatol.* 2012; 167 (Suppl 3): 3–11. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11208.x
73. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2014; 15 (6): 467–78. doi: 10.1007/s40257-014-0097-1
74. Subedi S, Gong Y, Chen Y, et al. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: Efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Jul 23; 13: 2491–502. doi: 10.2147/DDDT.S200147
75. Reese R, Nanavath SR, Martin J, et al. A review of biosimilars in psoriasis: Impacts on efficacy, safety, access, and a first-hand look at biosimilar cost savings within the department of veterans affairs. *J Dermatol Treat.* 2024 Dec; 35 (1): 2402912. doi: 10.1080/09546634.2024.2402912

76. Thakur V, Mahajan R. Novel therapeutic target(s) for psoriatic disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 712313. doi: 10.3389/fmed.2022.712313
77. Lin ZC, Hung CF, Aljuffali IA, et al. RNA-based antipsoriatic gene therapy: An updated review focusing on evidence from animal models. *Drug Des Devel Ther*. 2024; 18: 1277–96. doi: 10.2147/DDDT.S447780
78. Starbek Zorko M. Zaviranje izražanja provnetnih citokinov v keratinocitih s protismiselnimi oligonukleotidi in polifenolnim izvlečkom iz skorje bele jelke (*Abies alba*) ter njegov vpliv na blago obliko luskavice [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2017.
79. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021; 48 (6): 732–40. doi: 10.1111/1346-8138.15840
80. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76 (3): 377–90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
81. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (5): 736–40. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201706

Prejeto 7. 3. 2025

Katja Benčin¹, Tanja Rejc², Tanja Carli³, Uroš Krivec⁴, Aleksandra Zver⁵,
Andreja Kukec⁶

Vpliv okoljskih dejavnikov tveganja na pojavnost in poslabšanja astme pri otrocih

The Influence of Environmental Risk Factors on the Incidence and Exacerbation of Asthma in Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: boleznih dihal, astma, okoljski podatki, onesnaženost zunanjega zraka, onesnaženost notranjega zraka, izpostavljenost

Astma je kronična bolezen dihal, ki prizadene več kot 250 milijonov ljudi po svetu. Predstavlja veliko breme boleznih, saj lahko vodi v prezgodnjo smrt in zmanjša kakovost življenja. Skupna prevalenca astme po svetu je ocenjena na 9,1 % za otroke med 6. in 7. letom starosti, 11,0 % za mladostnike med 13. in 14. letom starosti ter 6,6 % za odrasle. V Evropski uniji o astmi samoporoča 6 % ljudi. V Sloveniji je po podatkih iz leta 2001 ocenjena prevalenca astme pri otrocih med 7. in 8. letom starosti 13,9 %. Najpomembnejši dejavniki tveganja zunanjega okolja za pojav/poslabšanje astme so onesnaženost zunanjega zraka, bivanje v bližini ceste z visoko gostoto prometa, izpostavljenost cvetnemu prahu in bivanje na kmetiji. Najpomembnejši dejavniki tveganja v notranjem okolju so tobačni dim, zračna vlaga in plesen, ponavljajoča se obolenja dihal, prenova stanovanja, uporaba neustrezno očiščenega in vzdrževanega sistema za ogrevanje, prezračevanje in hlajenje, čistilna sredstva, hišni ljubljenci ter uporaba plinskega štedilnika. Kljub napredku pri zdravljenju astme je pomembno, da spremljamo in obvladujemo okoljske dejavnike tveganja, ki prispevajo k poslabšanju simptomov astme. Bolnike in njihove družinske člane je treba ozaveščati o pomenu izogibanja dejavnikom tveganja iz okolja.

¹ Katja Benčin, mag. san. inž., Center za zdravstveno ekologijo, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana; katja.bencin@nijz.si

² Asist. Tanja Rejc, mag. san. inž., Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

³ Asist. dr. Tanja Carli, dr. med., univ. dipl. biol., Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; Center za zdravstveno ekologijo, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Uroš Krivec, dr. med., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

⁵ Aleksandra Zver, dr. med., Služba za pljučne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

⁶ Izr. prof. dr. Andreja Kukec, dipl. san. inž., Katedra za javno zdravje, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: respiratory diseases, asthma, environmental data, outdoor air pollution, indoor air pollution, exposure

Asthma is a chronic respiratory disease that affects more than 250 million people worldwide. It represents a high disease burden due to increased premature mortality and reduced quality of life. The overall prevalence of asthma is 9.1% for children between 6 and 7 years of age, 11.0% for adolescents between 13 and 14 years of age, and 6.6% for adults worldwide. In the European Union, 6% of people self-report asthma. In Slovenia, the estimated prevalence of asthma for children between 7 and 8 years of age was 13,9% in 2001. The most important asthma risk factors stemming from the outdoor environment are outdoor air pollution, living near a road with high traffic density, pollen and farm animals. The most important asthma risk factors stemming from the indoor environment are tobacco smoke, air humidity and mold, recurring respiratory diseases, apartment renovation, the use of an inadequately cleaned and maintained heating, ventilation and cooling system, cleaning agents, pets and the use of a gas stove. Despite advances in asthma treatment, it is important to control and eliminate environmental risk factors that contribute to the worsening of asthma symptoms. It is crucial for patients and their family members to understand the importance of avoiding environmental risk factors.

UVOD

Astma je kronična bolezen dihal, ki nastane zaradi vnetja dihalnih poti in krčenja gladkih mišic – t. i. bronhospazma (1–3). Simptomi so običajno izrazitejši ponoči ali po telesni aktivnosti, sprožita pa jih lahko tudi izpostavljenost različnim okoljskim dejavnikom tveganja in alergenom (cvetni prah, živalska dlaka, določena živila, cigaretni dim ipd.) ter hladen zrak (1, 4, 5). Pri mlajših otrocih je najpogostejši sprožitelj virusna okužba dihal (5). Na pojavnost astme pri otrocih in mladostnikih vpliva jo predvsem okužbe z rinovirusi in respiratornim sincicijskim virusom v zgodnjem otroštvu (6–8).

EPIDEMIOLOGIJA ASTME

Po oceni iz leta 2019 kronične boleznih dihal prizadenejo približno 262 milijonov ljudi po vsem svetu in predstavljajo 20,8 % vseh nezmožnostim prilagojenih let življenja (angl. *disability-adjusted life year*, DALY) (9). Pri tem veliko breme boleznih predstavlja astma, saj lahko vodi v prezgodnjo smrt

in zmanjšano kakovost življenja. Astma prizadene ljudi vseh starosti, ne glede na njihov socialno-ekonomski položaj. Dnevno v svetu zaradi astme umre približno 1.000 ljudi. Po ocenah Globalne mreže za astmo (Global Asthma Network, GAN) znaša skupna prevalenca astme za otroke med 6. in 7. letom starosti 9,1 %, za mladostnike med 13. in 14. letom starosti 11,0 % in za odrasle 6,6 % (10).

Po podatkih raziskave iz leta 2019, ki je zajela države Evropske unije, je o astmi samoporočalo približno 6 % ljudi. Višja prevalenca (približno 8 %) je bila ocenjena v Nemčiji, Franciji in na Finskem, nižja (2 %) pa v Romuniji in Bolgariji. Razširjenost astme se je v desetletnem obdobju (2009–2019) povečala zgolj v nekaterih državah (v Nemčiji, Estoniji in Latviji), v ostalih pa je ostala relativno stabilna (11).

Pri otrocih v Sloveniji je bila prevalenca astme nazadnje proučevana leta 2001. Kopriva in sodelavci so z vprašalnikom ocenjevali prevalenco astme pri 1.344 slovenskih otrocih, starih 7–8 let. Ocenili so, da

ima v Sloveniji astmo 13,9% otrok (12). Z novejšimi podatki o prevalenci astme med otroki in mladostniki v Sloveniji trenutno ne razpolagamo. O slednjih bo poročano konec leta 2025, ko bo končan raziskovalni projekt z naslovom Ocena povezanosti med prevalenco astme in okoljskimi dejavniki tveganja pri otrocih in mladostnikih: model za oblikovanje z dokazi podprtih ukrepov (13). Podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje iz leta 2022 kažejo, da se število primerov hospitalizacij zaradi astme pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji zmanjšuje; v zadnjem letu je bilo hospitalizacij zaradi poslabšanj astme za 11% manj v primerjavi s prejšnjimi leti (14).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZUNANJEGA OKOLJA

Onesnaženost ozračja

Podatki iz literature kažejo, da obstaja pozitivna povezanost med pojavom astme in izpostavljenostjo otrok ter mladostnikov onesnaženemu zraku (15–17). Negativni učinek izpostavljenosti otrok onesnaženemu zraku so raziskovalci dokazali za trdne delce (angl. *particulate matter*, PM) PM_{2,5} in PM₁₀ ter za žveplov dioksid (SO₂) in ozon (O₃) (15, 16). Nekatere raziskave so pokazale, da je že kratkotrajna izpostavljenost onesnaženemu zraku povezana s povečanimi obiski urgentnega centra zaradi poslabšanja astme. Tveganje za poslabšanje astme se pri otrocih poveča eno uro po izpostavitvi visokim koncentracijam O₃, štiri ure po izpostavitvi visokim koncentracijam dušikovega dioksida (NO₂) ter 24 ur po izpostavitvi visokim koncentracijam PM_{2,5} in PM₁₀ (18, 19). Pojav hude oblike astme je značilen za območja z bolj onesnaženim zrakom (20). Tudi večdnevna izpostavljenost mešanici onesnaževal (PM₁₀, PM_{2,5}, NO₂, SO₂, CO in O₃) pri nizkih koncentracijah lahko povzroči poslabšanje astme (15). Prav tako je znano, da obstaja povezanost med sprejemi v bolnišnico/drugimi akutnimi stanji različnih vzrokov pri otrocih z astmo

ter visokimi koncentracijami SO₄, SO₂, CO in NO₂ v ozračju (17, 21).

Raziskovalci še posebej poudarjajo pomen izpostavljenosti PM₁₀, PM_{2,5} in PM₁ ter NO₂ v zgodnjem otroštvu (22–26). Negativni učinek izpostavljenosti PM_{2,5} je največji pri otrocih v starosti 9–46 tednov (25). Številne raziskave so pokazale tudi povečano tveganje za razvoj astme pri otroku, če je bila visokim koncentracijam onesnaževal izpostavljena mati v nosečnosti (prenatalna izpostavljenost). Pri tem je za plod najbolj škodljiva izpostavljenost O₃ v tretjem tromesečju nosečnosti (27). Tudi izpostavljenost matere PM_{2,5} je pomembno povezana s povečanim pojavom astme pri otrocih; ključno je predvsem obdobje med 6. in 22. tednom nosečnosti (23, 25). Na drugi strani je pomemben zaščitni dejavnik pred razvojem astme dojenje. Zlasti daljše obdobje dojenja (več kot šest mesecev) lahko zmanjša tveganje za razvoj astme pri otrocih, ki so izpostavljeni onesnaženosti ozračja s PM (24).

Izpostavljenost onesnaženemu zraku, še posebej v zgodnjem otroštvu, lahko povzroči trajne spremembe v razvoju pljuč, ki se kasneje kažejo kot zmanjšana pljučna funkcija (forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi (FEV₁) in forsirana vitalna kapaciteta (FVC)), poveča pa se tudi tveganje za razvoj kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) v odrasli dobi. Raziskave in smernice Svetovne pobude o kronični obstruktivni pljučni bolezni (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) dokazujejo, da se ti učinki lahko pokažejo šele v odrasli dobi (28). Dolgotrajna izpostavljenost PM_{2,5} in PM₁₀ ter onesnaževalom iz prometa v zgodnjem otroštvu (še posebej v prvem letu starosti) lahko kasneje v življenju povzroči statistično značilno nižje vrednosti FEV₁ in FVC (29). Prav tako izpostavljenost onesnaženemu zraku lahko zmanjša tudi rast pljučnega tkiva, kar vodi v manjše število alveolov in trajno znižano pljučno funkcijo. Kitajska raziskava je

pokazala, da je v okoljih z visoko onesnaženostjo letna rast FVC zmanjšana za tretjino (30). Raziskave kažejo, da kombinacija zgodnjega poškodovanja pljučnega parenhima in nadaljnje izpostavljenosti onesnaževalom ter drugim škodljivim dejavnikom v odrasli dobi pospešuje upadanje pljučne funkcije, kar vodi v klinično KOPB po 30. letu. Mehanizem poškodbe vključuje kronično vnetje dihalnih poti in remodeliranje tkiva (31). Priporočila GOLD poudarjajo, da je pomembno zgodnje prepoznavanje simptomov, kar pomeni, da je treba spremljati pljučno funkcijo pri otrocih v izpostavljenih okoljih (28).

Večje tveganje za razvoj astme imajo otroci, ki živijo v območju do 200 m od ceste z visoko gostoto prometa – pri njih je prevalenca astme kar trikrat višja (32). Raziskave so pokazale, da so imeli otroci, ki živijo v bližini avtoceste, v enem letu opazovanja za kar 1,6-krat več poslabšanj astme v primerjavi z otroki, ki živijo v bližini mestnih hitrih cest, po katerih glavniko prometa predstavljajo le osebna vozila (33, 34). Pri nastanku in poslabšanju astme pri otrocih je pomembna tudi lokacija osnovnih šol, saj otroci veliko časa preživijo v šoli in njeni okolici. Raziskave kažejo, da imajo za vsakih 100 m oddaljenosti osnovne šole od ceste z visoko gostoto prometa otroci za 29 % manj simptomov astme, za 37 % manj potrebe po zdravstveni oskrbi in za 20 % manj poročanj o slabem obvladovanju astme v primerjavi z otroki, ki živijo in obiskujejo šolo v bližini ceste z visoko gostoto prometa (35). Poleg oddaljenosti od cest z visoko gostoto prometa je pomembna tudi oddaljenost bivališča od bencinske črpalke in trgovine z avtomobili, saj gre za objekta, kjer nastajajo velike količine izpušnih plinov (36, 37).

Cvetni prah

Izpostavljenost cvetnemu prahu dreves in trav je lahko sprožilni dejavnik za poslabšanje astme in za slabše obvladovanje bole-

zni, predvsem pri otrocih z alergijskim rinitisom (38–40). Tudi kratkotrajna izpostavljenost znatno poveča tveganje za pojav alergijskih in astmatičnih simptomov (41). Povišanje koncentracije cvetnega prahu za 10 pelodnih zrn/m³ je povezano z 2-% povečanjem tveganja za pojav astmatičnih simptomov in s 3-% povečanjem števila hospitalizacij zaradi astme (39, 41–44).

Bivanje na kmetiji

Zgodnja izpostavljenost šoloobveznih otrok (starih 6–12 let) živalim na kmetiji predstavlja varovalni dejavnik pred atopičnimi boleznimi, vključno z astmo (45). Varovalni učinek pripisujejo pestrejši sestavi mikrobiote v delcih in prahu, ki so mu otroci, ki živijo na kmetiji oz. v bližini kmetije, izpostavljeni, kot tudi uživanju pestrešje, doma pridelane prehrane, kar lahko vpliva na sestavo črevesne mikrobiote (46, 47). Post in sodelavci so v presečni raziskavi ugotavljali povezanost med izdajo zdravil za zdravljenje astme in KOPB ter okoljskimi dejavniki tveganja, povezanimi z bivanjem na oz. v bližini živinorejskih farm. Rezultati nakazujejo na manjšo zdravstveno obravnavo otrok zaradi astme pri otrocih, ki živijo bližje živinorejskim (predvsem govedorejskim in perutninskim) farmam in so izpostavljeni višjim koncentracijam PM v zraku, ki izhajajo iz kmetijske dejavnosti (48).

Adler in sodelavci so v presečni raziskavi ocenili, da imajo otroci, ki živijo na kmetiji, manjšo verjetnost za razvoj piskanja ali diagnozo astme. Astmo so diagnosticirali pri 22 % otrocih, ki živijo na kmetiji, ter pri 26 % otrocih, ki ne živijo na kmetiji (49). Nadalje so Kirjavainen in sodelavci ugotovili, da se sestava mikrobiote hišnega prahu med bivalnimi prostori, ki se nahajajo na kmetijah oz. v bližini kmetij, bistveno razlikuje od tistih v mestnem okolju, kar vpliva na pojavnost astme pri otrocih. V kohortni raziskavi so pokazali, da se pri otrocih, ki odraščajo v domovih, ki niso blizu kmetij, tveganje za astmo zmanj-

ša, ko je sestava mikrobiote bivalnih prostorov podobna tistim na kmetijah (47).

Pri tem je pomembno izpostaviti tudi raziskave, pri katerih raziskovalci prihajajo do nasprotnih ugotovitev. Kiss in sodelavci so med mladostniki ocenili, da ima življenje v bližini živinorejskih farm (vzreja goved in/ali konjev, koz, prašičev in perutnine) negativen učinek na zdravje dihal. Med mladostniki, ki so živeli na farmah, so izmerili nižji FEV₁, ne pa tudi nižje FVC. Rezultati raziskave kažejo na to, da izpostavljenost živalim na farmah poveča obstrukcijo dihalnih poti, ne vpliva pa na samo prostornino pljuč (50). Prav tako izsledki nekaterih raziskav kažejo, da je obiskovanje šole ali bivanje v bližini industrijskih obratov za pripravo živil živalskega izvora povezano z večjo prevalenco piskanja v pljučih in astme ter poslabšanja simptomov astme (51–53). Avtorji raziskav ugotavljajo, da bi bivanje na oz. v neposredni bližini farm ali kmetij lahko bil dejavnik tveganja za pojav oz. poslabšanje astme zaradi večje izpostavljenosti onesnaževalom, kot so PM₁₀ in endotoksini, ter antibiotikom, ki se uporabljajo za zdravljenje živali oz. so dodani v krmo (50, 51, 54).

Treba je izpostaviti, da so raziskave glede na zasnovo metodološko različne, kar se odraža na rezultatih. Na rezultate vplivajo zasnova epidemiološke raziskave, opazovana populacijska skupina, razlike v dejavnikih tveganja, patofiziološki mehanizmi ter ocena izpostavljenosti. V proučevanih raziskavah so uporabili različne pristope za ocenjevanje onesnaženosti zunanjega zraka ter proučevali izpostavljenost različnim živalim na kmetijah oz. farmah (perutnina, konji, prašiči, govedo itd.) (45–53).

DEJAVNIKI TVEGANJA NOTRANJEGA OKOLJA

Tobačni dim

Izpostavljenost tobačnemu dimu je povezana z nastankom astme v vseh obdobjih

otročstva. Otroci, katerih matere kadijo v času nosečnosti (prenatalna izpostavljenost), imajo večje tveganje za razvoj astme in piskanja v prsih v času zgodnjega otroštva, četudi matere opustijo kajenje zgodaj v nosečnosti (55, 56). Prav tako je tveganje za razvoj astme, astmi podobnih simptomov in piskanja v pljučih povečano za 24–30 %, če je mati v času nosečnosti izpostavljena tobačnemu dimu iz okolja, ne glede na trajanje in pogostost izpostavljenosti (55–57). Izpostavljenost tobačnemu dimu iz okolja v zgodnjem otroštvu je povezana z znatnim tveganjem za razvoj astme in piskanja v pljučih pri otrocih (55, 58). Večje tveganje za razvoj astme imajo novorojenčki, pri katerih kadijo matere, v primerjavi s tistimi, pri katerih kadijo očetje (55). To bi lahko razložili z razliko v dolžini časa, ki ga starša preživita z otrokom (55). S povečano dovzetnostjo za razvoj respiratornih obolenj je povezana tudi izpostavljenost tobačnemu dimu iz okolja v poznem otroštvu (60).

Zračna vlaga in glive

Številne raziskave potrjujejo, da je izpostavljenost določenim vrstam gliv povezana s pojavom astme pri otrocih (61–63). Poglavitni vzrok za razvoj gliv v bivalnih prostorih je neustrezna gradnja objektov, predvsem prodiranje vode v prostor (72 %), kapilarna vlaga (21 %) in pojav toplotnih mostov (7 %) (64). Pojav astme je povezan z izpostavljenostjo vrstam gliv iz rodov *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Alternaria* spp. in *Cladosporium* spp. (65–67). Tveganje za poslabšanje simptomov astme je ob izpostavljenosti glivam iz rodov *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Alternaria* spp. in *Cladosporium* spp. povečano za 36–48 % (65).

Prenova stanovanja in uporabljeni materiali v stanovanju

Prenova stanovanja je povezana z višjimi koncentracijami nekaterih onesnaževal v notranjem zraku (formaldehida, lahkohlapnih

organskih snovi itd.), kar lahko poveča tveganje za pojav oz. poslabšanje astme pri otroku (68). Prevalenca astme je višja v gospodinjstvih, ki uporabljajo stenske barve, lateksne stenske barve in dvojno zasteklitev oken s plinskim polnilom (58). Zaradi povezanosti med povečano prevalenco piskanja v pljučih pri otrocih, ki je eden od glavnih simptomov astme, in prenatalno izpostavljenostjo prenovi bivalnih prostorov, je med nosečnostjo ne glede na alergijski status matere smiselno izogibanje obnove stanovanja (69).

Na pojav astme pri otrocih vpliva tudi prisotnost preprog v bivalnem okolju. Uporaba preproge na tleh poveča verjetnost za poslabšanje/pojav astme za 13,4 % in poveča verjetnost za poslabšanje/pojav piskanja v pljučih za 27,4 % v primerjavi s prostori brez preprog (33).

Sistem ogrevanja, prezračevanja in hlajenja

Uporaba sistema ogrevanja, prezračevanja in hlajenja (angl. *heating, ventilation and air conditioning*, HVAC) pomembno vpliva na kakovost zraka v notranjih prostorih, s tem pa posledično na razvoj in poslabšanje respiratornih bolezni (70, 71).

Po drugi strani uporaba prezračevalnega sistema zmanjša prenos gliv in njihovih spor, pršic ter alergenov v bivalnih prostorih, s čimer zmanjšamo izpostavljenost in pripomoremo k boljšemu obvladovanju astme, vendar le, če je sistem ustrezno vzdrževan, skladno z navodili proizvajalca (70–72). Pri izboljšanju respiratornega zdravja otrok s potrjeno diagnozo astme je učinkovita kombinacija uporabe enote za čiščenje zraka in prezračevanja v otrokovi sobi, saj s tem zmanjšamo vnetje in simptome astme na račun znižanja koncentracije PM_{10} (za 72 %), lahkih organskih spojin (za 59 %), CO_2 (za 19 %) in CO (za 30 %) (74). Za znižanje koncentracij $PM_{2,5}$ in PM_{10} v prostorih so učinkoviti tudi prenosni čistilci zraka z visoko učinkovitimi

zračnimi filtri za delce (angl. *high-efficiency particulate air filters*, HEPA-filtri) (75). Ustrezno vgrajevanje in vzdrževanje prezračevalnega sistema v kuhinjah in kopalnicah ter njihova redna uporaba med kuhanjem in tuširanjem je negativno povezana z resnim poslabšanjem astme pri otrocih (76).

Uporaba določenih sistemov za ogrevanje lahko predstavlja vir onesnaževal notranjega okolja. Uporaba stenske plinske peči npr. predstavlja vir NO_2 v notranjem okolju, kar predstavlja znatno tveganje za razvoj oz. poslabšanje astme pri otrocih (77). Ocenjena je pozitivna povezanost med pojavom astme in alergij ter uporabo kaminov, ogrevalnih sistemov in centralne klimatske naprave pri šoloobveznih otrocih (78, 79). Z uporabo prenosnih filtracijskih sistemov lahko znižamo koncentracijo $PM_{2,5}$ ter posledično zmanjšamo tveganje za pojav respiratornih obolenj (80).

Na filtrih klimatskih naprav se pogosto nahajajo visoke koncentracije gliv in bakterij, kar je povezano z razvojem oz. poslabšanjem astme (81). Prevalenca astme je namreč višja v gospodinjstvih, kjer uporabljajo klimatske naprave, saj le-te običajno niso pravilno vzdrževane (58). Za zmanjševanje mikrobiološkega tveganja za pojav/poslabšanje astme ob uporabi klimatskih naprav je zato nujno redno in kakovostno vzdrževanje naprav, čiščenje naprav in sistema za dovod zraka ter izboljšanje učinkovitosti filtrirnega sistema (73, 81).

Način čiščenja prostorov in čistilna sredstva

Z uporabo mokrega načina čiščenja prostorov odstranimo večino prahu in delcev, brez ponovnega sproščanja v zrak, medtem ko je suho čiščenje povezano z višjo koncentracijo gliv in delcev v zraku, kar negativno vpliva na zdravje dihal (82, 83).

V povezavi s koncentracijo PM v zraku ima pomembno vlogo tudi izbira tipa sesalca (vakuum z uporabo vrečke, pralna filtrirna

vrečka, mokri vakuum). Najučinkovitejše je čiščenje s sesalcem s HEPA-filtrom, saj ne zvišuje koncentracije PM_{10} v zraku (84).

Številne raziskave ugotavljajo, da je prenatalna izpostavljenost kemičnim čistilnim sredstvom povezana s povečanim tveganjem za razvoj astme pri otroku (85). Večja kot je izpostavljenost matere kemičnim sredstvom iz čistil, večja je verjetnost za razvoj astme pri otroku (86). Celotna izpostavljenost različnim kemičnim sredstvom je pomembnejša od izpostavljenosti posameznemu kemičnemu sredstvu (87).

Večje tveganje za razvoj astme, astme z alergijami in/ali piskanja v pljučih imajo tudi otroci, katerih matere so poklicno izpostavljene čistilnim sredstvom in razkužilom pred spočetjem, v času spočetja ali v obdobju nosečnosti (86, 88, 89). Izpostavljenost v zgodnjem otroštvu ima močnejšo povezanost z razvojem astme pri otrocih kot prenatalna izpostavljenost (90).

Hišni ljubljenci

Na razvoj astme in alergijskih bolezni pri otrocih v povezavi z izpostavljenostjo hišnim ljubljencem vpliva več dejavnikov, in sicer vrsta živali, genetsko ozadje otroka ter izpostavljenost alergenom, ki vplivajo na črevesno mikrobioto in imunski sistem (91). Več raziskav je ocenilo, da je izpostavljenost otrok hišnim ljubljencem povezana z večjim tveganjem za razvoj astme (92–94). Tveganje je povečano pri tistih otrocih, ki imajo mačke ali ptice, in pri tistih, ki spijo s hišnimi ljubljenci (94). Med mladostniki je višja prevalenca astme ocenjena pri tistih, ki so izpostavljeni psom, mačkam, zajcem in pticam (95, 96). Delež pojavov astme med mladostniki, ki jih lahko pripišemo izpostavljenosti psom, znaša približno 18 % (95).

Po drugi strani so Gao in sodelavci ter Taniguchi in sodelavci ocenili, da ima izpostavljenost hišnim ljubljencem v domačem okolju varovalni učinek pri razvoju astme

pri otrocih (94, 97). Prevalenca astme in piskanja v pljučih je nižja pri otrocih do šestega leta starosti, kjer so v domačem okolju imeli psa ali mačko v prvih letih življenja, v primerjavi z otroki, ki niso nikoli imeli hišnega ljubljenca ali pa so ga imeli šele po tretjem letu starosti (98).

Uporaba plinskega štedilnika

Raziskave so pokazale, da obstaja povezanost med razvojem astme in piskanjem v pljučih ter izpostavljenostjo plinskemu štedilniku. Avtorji so pokazali, da je pri skoraj 13 % otrok razvoj astme povezan z uporabo plinskega štedilnika (33, 99). Na Kitajskem so raziskovalci izračunali, da bi ob zamenjavi plinskega štedilnika z električnim lahko preprečili približno 296.000 pojavov astme pri otrocih, in sicer zaradi zmanjšanja emisij NO_2 v bivalnem okolju (100). Za zmanjšanje izpostavljenosti plinu ob uporabi plinskega štedilnika je učinkovita uporaba kuhinjske nape in odpiranje oken med uporabo štedilnika, saj s tem zmanjšamo koncentracije onesnaževal (PM_{2,5}, PM₁₀, CO₂ in CO), ki se običajno sproščajo ob kuhanju s plinskim štedilnikom (98, 99, 101).

Po drugi strani tem ugotovitvam nasprotujejo izsledki sistematičnega pregleda in metaanalize iz leta 2024. Puzzolo in sodelavci so med 46 raziskavami, ki so ocenjevale razvoj astme pri otrocih, ugotovili, da uporaba plinskega štedilnika ni povezana s povečanim tveganjem za astmo v primerjavi z uporabo štedilnika na trda goriva (razmerje obojestranskih tveganj (angl. *odds ratio*, OR): 1,04; 95-% interval zaupanja (angl. *confidence interval*, CI): 0,70–1,55; p = 0,84) in v primerjavi z uporabo električnega štedilnika (OR: 1,09; 95-% CI: 0,90–2,27; p = 0,13). Pri analizi raziskav (n = 13), kjer referenčna skupina ni bila opredeljena, pa je bilo tveganje za astmo statistično značilno povečano pri uporabnikih plinskega štedilnika v primerjavi z neuporabniki (102).

ZAKLJUČEK

Pregled novejših raziskav na področju povezanosti med prevalenco astme in okoljskimi dejavniki tveganja pri otrocih in mladostnikih je pokazal negativen vpliv izpostavljenosti otrok določenim zunanjim okoljskim dejavnikom tveganja. Izpostavljenost onesnaženosti ozračja, cesti z visoko gostoto prometa in cvetnemu prahu je povezana z večjo verjetnostjo za poslabšanje astme in za slabše obvladovanje bolezni. Med notranjimi okoljskimi dejavniki tveganja raziskave ocenjujejo negativen vpliv izpostavljenosti otrok tobačnemu dimu, zračni vlagi in plesni, prenovi stanovanja in čistilnim sredstvom. Sistem ogrevanja, prezračevanja in hlajenja predstavlja tveganje za razvoj astme, če naprave niso ustrezno očiščene in vzdrževane. Za zmanjšanje tveganja med čiščenjem je najučinkovitejše mokro čiščenje ali uporaba sesalnika s HEPA-filtrom. Za zmanjšanje izpostavljenosti plinskemu štedilniku je smiselna uporaba kuhinjske nape in odpiranje oken

med kuhanjem. Glede izpostavljenosti otrok živalim na kmetiji in hišnim ljubljencem zaključki raziskav niso enotni, zato bi bile na tem področju potrebne dodatne raziskave.

Poleg proučenih okoljskih dejavnikov tveganja se je treba zavedati, da na pojavnost in razvoj astme pri otrocih in mladostnikih vplivajo tudi drugi dejavniki tveganja; med njimi imajo pomembno vlogo zlasti genetski dejavniki in ponavljajoča se obolenja dihal v zgodnjem otroštvu.

Kljub napredku pri zdravljenju astme je bistvenega pomena, da z javnozdravstvenimi ukrepi obvladujemo in odpravljamo okoljske dejavnike tveganja, ki prispevajo k poslabšanju simptomov astme. Pri tem je treba bolnike in njihove družinske člane ozaveščati o pomenu izogibanja oz. zmanjšanja izpostavljenosti dejavnikom tveganja iz okolja. V prihodnosti bi bilo smiselno ovrednotiti doprinos dosledne rabe okoljske anamneze v klinični praksi pri obravnavi otrok in mladostnikov z astmo.

LITERATURA

1. Škrgat S. Astma. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al, eds. *Interna medicina*. 6th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; Slovensko zdravniško društvo; Buča; 2022. p. 413–22.
2. WHO: Asthma [internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citirano 2023 Nov 16]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Kotnik Pirš A, Krivec U. Epidemiologija astme v svetu. In: Krivec U, Praprotnik M, eds. *Astma pri otroku*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2015. p. 9–13.
4. King-Biggs MB. Asthma. *Ann Intern Med*. 2019; 171 (7): ITC49–64. doi: 10.7326/AITC201910010
5. Praprotnik M. Diagnoza in vodenje astme pri otroku, mlajšem od 5 let. In: Krivec U, Praprotnik M, eds. *Astma pri otroku*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2015. p. 65–74.
6. Bergroth E, Aakula M, Elenius V, et al. Rhinovirus type in severe bronchiolitis and the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8 (2): 588–95.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.043
7. Lopes GP, Amorim ÍPS, Melo BO, et al. Identification and seasonality of rhinovirus and respiratory syncytial virus in asthmatic children in tropical climate. *Biosci Rep*. 2020; 40 (9): BSR20200634. doi: 10.1042/BSR20200634
8. Shi T, Ooi Y, Zaw EM, et al. Association between respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection in early life and recurrent wheeze and asthma in later childhood. *J Infect Dis*. 2020; 222 (Suppl 7): S628–33. doi: 10.1093/infdis/jiz311
9. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258): 1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020; 396 (10262): 1562. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1
10. The global asthma report. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022; 26 (Suppl 1): S1–S104. doi: 10.5588/ijtld.22.1010
11. OECD/European Union. *Health at a glance: Europe 2022: State of health in the EU cycle*. Paris: OECD Publishing; 2022. doi: 10.1787/507433b0-en
12. Kopriva S, Maček V, Župevc M, et al. Epidemiologija astme pri otrocih v Sloveniji. In: Maček V, Kopriva S, eds. *Astma pri otroku*. Ljubljana: Klinični center, Pediatrična klinika, Služba za pulmologijo; 2003. p. 7–17.
13. Rejc T, Kukec A, Carli T, et al. Linkage health and environmental data: A case study on asthma prevalence in children and adolescents in Slovenia. *Stud Health Technol Inform*. 2023; 302: 913–4. doi: 10.3233/SHTI230307
14. NIJZ: Zdravje v občini 2024: Novi podatki o zdravju prebivalcev slovenskih občin [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Nov 17]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/zivljenjski-slog/zdravje-v-obcini-2024-novi-podatki-o-zdravju-prebivalcev-slovenskih-obcin/>
15. Altman MC, Kattan M, O'Connor GT, et al. Associations between outdoor air pollutants and non-viral asthma exacerbations and airway inflammatory responses in children and adolescents living in urban areas in the USA: A retrospective secondary analysis. *Lancet Planet Health*. 2023; 7 (1): e33–44. doi: 10.1016/S2542-5196(22)00302-3
16. Cho CI, Chen JJ, Chuang KJ, et al. Associations of particulate matter, gaseous pollutants, and road traffic noise with the prevalence of asthma in children. *Chemosphere*. 2023; 338: 139523. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.139523
17. Nguyen TTN, Vu TD, Vuong NL, et al. Effect of ambient air pollution on hospital admission for respiratory diseases in Hanoi children during 2007–2019. *Environ Res*. 2024; 241: 117633. doi: 10.1016/j.envres.2023.117633
18. Cheng J, Tong S, Su H, et al. Association between sub-daily exposure to ambient air pollution and risk of asthma exacerbations in Australian children. *Environ Res*. 2022; 212 (Pt D): 113556. doi: 10.1016/j.envres.2022.113556
19. Kim J, Kim H, Kweon J. Hourly differences in air pollution on the risk of asthma exacerbation. *Environ Pollut*. 2015; 203: 15–21. Available from: doi: 10.1016/j.envpol.2015.03.040
20. Shakerkhatibi M, Benis KZ, Asghari-Jafarabadi M, et al. Air pollution-related asthma profiles among children/adolescents: A multi-group latent class analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 219: 112344. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112344
21. To T, Zhu J, Terebessy E, et al. Does exposure to air pollution increase the risk of acute care in young children with asthma? An Ontario, Canada study. *Environ Res*. 2021; 199: 111302. doi: 10.1016/j.envres.2021.111302
22. Lu C, Norbäck D, Zhang Y, et al. Furry pet-related wheeze and rhinitis in pre-school children across China: Associations with early life dampness and mould, furry pet keeping, outdoor temperature, PM₁₀ and PM_{2.5}. *Environ Int*. 2020; 144: 106033. doi: 10.1016/j.envint.2020.106033
23. Lu C, Wang L, Liao H, et al. Impacts of intrauterine and postnatal exposure to air pollution on preschool children's asthma: A key role in cumulative exposure. *Build Environ*. 2023; 245: 110874. doi: 10.1016/j.buildenv.2023.110874

24. Zhang Y, Wei J, Shi Y, et al. Early-life exposure to submicron particulate air pollution in relation to asthma development in Chinese preschool children. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148 (3): 771–82.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2021.02.030
25. Jung CR, Chen WT, Tang YH, et al. Fine particulate matter exposure during pregnancy and infancy and incident asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (6): 2254–62.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2019.03.024
26. Lavigne É, Talarico R, van Donkelaar A, et al. Fine particulate matter concentration and composition and the incidence of childhood asthma. *Environ Int.* 2021; 152: 106486. doi: 10.1016/j.envint.2021.106486
27. Liu X, Fu L, Yang X, et al. Exposure to O₃ during pregnancy and offspring asthma induced by OVA: Sensitive window identification. *Environ Pollut.* 2021; 270: 116297. doi: 10.1016/j.envpol.2020.116297
28. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207(7): 819–37. doi: 10.1164/rccm.202301-0106PP
29. Garcia E, Rice MB, Gold DR. Air pollution and lung function in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148(1): 1–14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.006
30. Wang T, Wang H, Chen J, et al. Association between air pollution and lung development in schoolchildren in China. *J Epidemiol Community Health.* 2020; 74(10):792–98. doi: 10.1136/jech-2020-214283
31. Dai X, Dharmage SC, Lodge CJ. The relationship of early-life household air pollution with childhood asthma and lung function. *Eur Respir Rev.* 2022; 31(165): 220020. doi: 10.1183/16000617.0020-2022
32. Idris IB, Ghazi HF, Zhie KH, et al. Environmental air pollutants as risk factors for asthma among children seen in pediatric clinics in UKMMC, Kuala Lumpur. *Ann Glob Health.* 2016; 82 (1): 202–8. doi: 10.1016/j.aogh.2016.01.021
33. Huang S, Garshick E, Weschler LB, et al. Home environmental and lifestyle factors associated with asthma, rhinitis and wheeze in children in Beijing, China. *Environ Pollut.* 2020; 256: 113426. doi: 10.1016/j.envpol.2019.113426
34. Yu W, Tian J, Zhang J, et al. Influence of residential location on asthma symptoms in children: A cross-sectional study in Shanghai, China. *J Transp Health.* 2024; 34: 101727. doi: 10.1016/j.jth.2023.101727
35. Hauptman M, Gaffin JM, Petty CR, et al. Proximity to major roadways and asthma symptoms in the School Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 119–26.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.038
36. Huang HC, Zou ML, Chen YH, et al. Effects of indoor air quality and home environmental characteristics on allergic diseases among preschool children in the Greater Taipei Area. *Sci Total Environ.* 2023; 897: 165392. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.165392
37. Liu W, Cai J, Huang C, et al. Residence proximity to traffic-related facilities is associated with childhood asthma and rhinitis in Shandong, China. *Environ Int.* 2020; 143: 105930. doi: 10.1016/j.envint.2020.105930
38. De Roos AJ, Kenyon CC, Zhao Y, et al. Ambient daily pollen levels in association with asthma exacerbation among children in Philadelphia, Pennsylvania. *Environ Int.* 2020; 145: 106138. doi: 10.1016/j.envint.2020.106138
39. Shrestha SK, Lambert KA, Erbas B. Ambient pollen concentrations and asthma hospitalization in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma.* 2021; 58 (9): 1155–68. doi: 10.1080/02770903.2020.1771726
40. Li Z, Xu X, Thompson LA, et al. Longitudinal effect of ambient air pollution and pollen exposure on asthma control: The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) pediatric asthma study. *Acad Pediatr.* 2019; 19 (6): 615–23. doi: 10.1016/j.acap.2019.03.010
41. Kitinoja MA, Hugg TT, Siddika N, et al. Short-term exposure to pollen and the risk of allergic and asthmatic manifestations: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020; 10 (1): e029069. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029069
42. Lappe BL, Ebelt S, D'Souza RR, et al. Pollen and asthma morbidity in Atlanta: A 26-year time-series study. *Environ Int.* 2023; 177: 107998. doi: 10.1016/j.envint.2023.107998
43. Simunovic M, Boyle J, Erbas B, et al. Airborne grass pollen and thunderstorms influence emergency department asthma presentations in a subtropical climate. *Environ Res.* 2023; 236 (Pt 1): 116754. doi: 10.1016/j.envres.2023.116754
44. Batra M, Vicendese D, Newbigin E, et al. The association between outdoor allergens – Pollen, fungal spore season and high asthma admission days in children and adolescents. *Int J Environ Health Res.* 2022; 32 (6): 1393–402. doi: 10.1080/09603123.2021.1885633
45. Chu LM, Rennie DC, Kirychuk S, et al. Atopy risk among school-aged children in relation to early exposures to a farm environment: A systematic review. *Respir Med.* 2021; 186: 106378. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106378
46. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med.* 2011; 364 (8): 701–9. doi: 10.1056/NEJMoa1007302
47. Kirjavainen PV, Karvonen AM, Adams RI, et al. Farm-like indoor microbiota in non-farm homes protects children from asthma development. *Nat Med.* 2019; 25 (7): 1089–95. doi: 10.1038/s41591-019-0469-4. Erratum in: *Nat Med.* 2019; 25 (8): 1319. doi: 10.1038/s41591-019-0546-8

48. Post PM, Houthuijs D, Sterk HAM, et al. Proximity to livestock farms and exposure to livestock-related particulate matter are associated with lower probability of medication dispensing for obstructive airway diseases. *Int J Hyg Environ Health*. 2021; 231 :113651. doi: 10.1016/j.ijheh.2020.113651
49. Adler A, Tager I, Quintero DR. Decreased prevalence of asthma among farm-reared children compared with those who are rural but not farm-reared. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115 (1): 67–73. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.008
50. Kiss P, de Rooij MMT, Koppelman GH, et al. Residential exposure to livestock farms and lung function in adolescence – The PIAMA birth cohort study. *Environ Res*. 2023; 219: 115134. doi: 10.1016/j.envres.2022.115134
51. Pavilonis BT, Sanderson WT, Merchant JA. Relative exposure to swine animal feeding operations and childhood asthma prevalence in an agricultural cohort. *Environ Res*. 2013; 122: 74–80. doi: 10.1016/j.envres.2012.12.008
52. Mirabelli MC, Wing S, Marshall SW, et al. Asthma symptoms among adolescents who attend public schools that are located near confined swine feeding operations. *Pediatrics*. 2006; 118 (1): e66–75. doi: 10.1542/peds.2005-2812
53. Rasmussen SG, Casey JA, Bandeen-Roche K, et al. Proximity to industrial food animal production and asthma exacerbations in Pennsylvania, 2005–2012. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14 (4): 362. doi: 10.3390/ijerph14040362
54. Merchant JA, Naleway AL, Svendsen ER, et al. Asthma and farm exposures in a cohort of rural Iowa children. *Environ Health Perspect*. 2005; 113 (3): 350–6. doi: 10.1289/ehp.7240
55. He Z, Wu H, Zhang S, et al. The association between secondhand smoke and childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55 (10): 2518–31. doi: 10.1002/ppul.24961
56. Wada T, Adachi Y, Murakami S, et al. Maternal exposure to smoking and infant's wheeze and asthma: Japan Environment and Children's Study. *Allergol Int*. 2021; 70 (4): 445–51. doi: 10.1016/j.alit.2021.04.008
57. Tanaka K, Arakawa M, Miyake Y. Perinatal smoking exposure and risk of asthma in the first three years of life: A prospective prebirth cohort study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48 (6): 530–6. doi: 10.1016/j.aller.2020.03.008
58. Sun Y, Hou J, Sheng Y, et al. Modern life makes children allergic. A cross-sectional study: Associations of home environment and lifestyles with asthma and allergy among children in Tianjin region, China. *Int Arch Occup Environ Health*. 2019; 92 (4): 587–98. doi: 10.1007/s00420-018-1395-3
59. Friedman D, Masek B, Barreto E, et al. Fathers and asthma care: Paternal involvement, beliefs, and management skills. *J Pediatr Psychol*. 2015; 40 (8): 768–80. doi: 10.1093/jpepsy/jsv035
60. Wang YW, Yeh KW, Huang JL, et al. Longitudinal analysis of the impact of smoking exposure on atopic indices and allergies in early childhood. *World Allergy Organ J*. 2023; 16 (7): 100802. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100802
61. Kumari J, Jat KR, Lodha R, et al. Prevalence and risk factors of allergic bronchopulmonary aspergillosis and aspergillus sensitization in children with poorly controlled asthma. *J Trop Pediatr*. 2020; 66 (3): 275–83. doi: 10.1093/tropej/fmz066
62. Bush A. Kids, difficult asthma and fungus. *J Fungi (Basel)*. 2020; 6 (2): 55. doi: 10.3390/jof6020055
63. Vesper S, Wyrmer L, Kroner J, et al. Association of mold levels in urban children's homes with difficult-to-control asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149 (4): 1481–5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.047
64. Felipe R, Charpin D. Structural home defects are the leading cause of mold in buildings: The housing and health service experience. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (24): 16692. doi: 10.3390/ijerph192416692
65. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, et al. Indoor fungal diversity and asthma: A meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (1): 110–22. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.002
66. Reponen T, Lockey J, Bernstein DI, et al. Infant origins of childhood asthma associated with specific molds. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (3): 639–44.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.030
67. Gent JF, Kezik JM, Hill ME, et al. Household mold and dust allergens: Exposure, sensitization and childhood asthma morbidity. *Environ Res*. 2012; 118: 86–93. doi: 10.1016/j.envres.2012.07.005
68. Lu C, Liao H, Liu Z, et al. Association between early life exposure to indoor environmental factors and childhood asthma. *Build Environ*. 2022; 226: 109740. doi: 10.1016/j.buildenv.2022.109740
69. Fujino T, Hasunuma H, Okuda M, et al. Association between house renovation during pregnancy and wheezing in the first year of life: The Japan environment and children's study. *Allergol Int*. 2021; 70 (4): 439–44. doi: 10.1016/j.alit.2021.05.003
70. Kalayci O, Miligkos M, Pozo Beltrán CF, et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma. *World Allergy Organ J*. 2022; 15 (3): 100634. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100634
71. Wu TD, Zaeh S, Eakin MN, et al. Association of school infrastructure on health and achievement among children with asthma. *Acad Pediatr*. 2023; 23 (4): 814–20. doi: 10.1016/j.acap.2022.10.007
72. Acevedo N, Zakzuk J, Caraballo L. House dust mite allergy under changing environments. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019; 11 (4): 450–69. doi: 10.4168/aair.2019.11.4.450

73. Ahluwalia SK, Matsui EC. Indoor environmental interventions for furry pet allergens, pest allergens, and mold: Looking to the future. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6 (1): 9–19. doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.009
74. Xu Y, Raja S, Ferro AR, et al. Effectiveness of heating, ventilation and air conditioning system with HEPA filter unit on indoor air quality and asthmatic children's health. *Build Environ*. 2010; 45 (2): 330–7. doi: 10.1016/j.buildenv.2009.06.010
75. Riederer AM, Krenz JE, Tchong-French MI, et al. Effectiveness of portable HEPA air cleaners on reducing indoor endotoxin, PM₁₀, and coarse particulate matter in an agricultural cohort of children with asthma: A randomized intervention trial. *Indoor Air*. 2021; 31 (6): 1926–39. doi: 10.1111/ina.12858
76. Tieskens KF, Milano CW, Underhill LJ, et al. The impact of energy retrofits on pediatric asthma exacerbation in a Boston multi-family housing complex: A systems science approach. *Environ Health*. 2021; 20 (1): 14. doi: 10.1186/s12940-021-00699-x
77. Achakulwisut P, Brauer M, Hystad P, et al. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO₂ pollution: Estimates from global datasets. *Lancet Planet Health*. 2019; 3 (4): e166–78. doi: 10.1016/S2542-5196(19)30046-4
78. Svendsen ER, Gonzales M, Commodore A. The role of the indoor environment: Residential determinants of allergy, asthma and pulmonary function in children from a US-Mexico border community. *Sci Total Environ*. 2018; 616–7: 1513–23. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.162
79. Saijo Y, Yoshioka E, Sato Y, et al. Relations of mold, stove, and fragrance products on childhood wheezing and asthma: A prospective cohort study from the Japan Environment and Children's Study. *Indoor Air*. 2022; 32 (1): e12931. doi: 10.1111/ina.12931
80. Walker ES, Noonan CW, Belcourt A, et al. Efficacy of air filtration and education interventions on fine particulate matter among rural Native American homes heated with wood stoves: Results from the EldersAIR randomized trial. *Sci Total Environ*. 2022; 843: 157029. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.157029
81. Lv Y, Wang C, Yuan W, et al. Actual measurement and analysis on microbial contamination in central air conditioning system at a venue in Dalian, China. *Procedia Eng*. 2016; 146: 147–54. doi: 10.1016/j.proeng.2016.06.365
82. Shinohara N, Tokumura M, Yanagi U. Indoor fungal levels in temporary houses occupied following the Great East Japan Earthquake of 2011. *Build Environ*. 2018; 129: 26–34. doi: 10.1016/j.buildenv.2017.11.044
83. Sousa J. Comparison of household environmental factors among children with reported asthma and controls. *Adv Environ Eng Res*. 2023; 04 (01): 1–25. doi: 10.21926/aeer.2301025
84. Vicente ED, Vicente AM, Evtugina M, et al. Impact of vacuum cleaning on indoor air quality. *Build Environ*. 2020; 180: 107059. doi: 10.1016/j.buildenv.2020.107059
85. Pape K, Svanes C, Sejbæk CS, et al. Parental occupational exposure pre- and post-conception and development of asthma in offspring. *Int J Epidemiol*. 2021; 49 (6): 1856–69. doi: 10.1093/ije/dyaa085
86. Tjalvin G, Svanes Ø, Igland J, et al. Maternal preconception occupational exposure to cleaning products and disinfectants and offspring asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149 (1): 422–31.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.025
87. Mikeš O, Vrbová M, Klánová J, et al. Early-life exposure to household chemicals and wheezing in children. *Sci Total Environ*. 2019; 663: 418–25. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.01.254
88. Forster F, Heumann C, Schaub B, et al. Parental occupational exposures prior to conception and offspring wheeze and eczema during first year of life. *Ann Epidemiol*. 2023; 77: 90–7. doi: 10.1016/j.annepidem.2022.11.009
89. Kojima R, Shinohara R, Kushima M, et al. Prenatal occupational disinfectant exposure and childhood allergies: The Japan Environment and Children's study. *Occup Environ Med*. 2022; 79 (8): 521–6. doi: 10.1136/oemed-2021-108034
90. Christensen BH, Thulstrup AM, Hougaard KS, et al. Maternal occupational exposure to asthrogens during pregnancy and risk of asthma in 7-year-old children: A cohort study. *BMJ Open*. 2013; 3 (4): e002401. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002401
91. Indolfi C, D'Addio E, Bencivenga CL, et al. The primary prevention of atopy: Does early exposure to cats and dogs prevent the development of allergy and asthma in children? A comprehensive analysis of the literature. *Life (Basel)*. 2023; 13 (9): 1859. doi: 10.3390/life13091859
92. Ji X, Yao Y, Zheng P, et al. The relationship of domestic pet ownership with the risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022; 10: 953330. doi: 10.3389/fped.2022.953330
93. Neto ACP, Solé D, Hirakata V, et al. Risk factors for asthma in schoolchildren in Southern Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48 (3): 237–43. doi: 10.1016/j.aller.2019.07.003
94. Zhang HL, Wang BY, Luo Y, et al. Association of pet-keeping in home with self-reported asthma and asthma-related symptoms in 11611 school children from China. *J Asthma*. 2021; 58 (12): 1555–64. doi: 10.1080/02770903.2020.1818772

95. Morales-Romero J, Bedolla-Pulido TI, Bedolla-Pulido TR, et al. Asthma prevalence, but not allergic rhinitis nor atopic dermatitis, is associated to exposure to dogs in adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48 (1): 34–41. doi: 10.1016/j.aller.2019.04.008
96. AlShatti KA, Ziyab AH. Pet-keeping in relation to asthma, rhinitis, and eczema symptoms among adolescents in Kuwait: A cross-sectional study. *Front Pediatr*. 2020; 8: 331. doi: 10.3389/fped.2020.00331
97. Gao X, Yin M, Yang P, et al. Effect of exposure to cats and dogs on the risk of asthma and allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2020; 34 (5): 703–14. doi: 10.1177/1945892420932487
98. Taniguchi Y, Yamazaki S, Michikawa T, et al. Associations of dog and cat ownership with wheezing and asthma in children: Pilot study of the Japan Environment and children's study. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0232604. doi: 10.1371/journal.pone.0232604
99. Gruenwald T, Seals BA, Knibbs LD, et al. Population attributable fraction of gas stoves and childhood asthma in the United States. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 20 (1): 75. doi: 10.3390/ijerph20010075
100. Hu Y, Ji JS, Zhao B. Restrictions on indoor and outdoor NO₂ emissions to reduce disease burden for pediatric asthma in China: A modeling study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022; 24: 100463. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100463
101. Giwa SO, Oladosu JO, Sulaiman MA, et al. Influence of stove locations and ventilation conditions on kitchen air quality and thermal comfort during oil-cooking activities. *Atmos Pollut Res*. 2023; 14 (10): 101882. doi: 10.1016/j.apr.2023.101882
102. Puzzolo E, Fleeman N, Lorenzetti F, et al. Estimated health effects from domestic use of gaseous fuels for cooking and heating in high-income, middle-income, and low-income countries: A systematic review and meta-analyses. *Lancet Respir Med*. 2024; 12 (4): 281–93. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00427-7

Jan Hafner¹, Miša Korva², Tadeja Kotar³

Čikungunja

Chikungunya

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: čikungunja, artralgija, komarji, cepivo, preprečevanje

Čikungunjo povzroča virus čikungunje. Gre za arbovirus, ki spada med alfaviruse, iz družine *Togaviridae*. Glavni prenašalci so komarji iz rodu *Aedes*, kamor spadajo tigrasti komarji in komarji ščitarki. Predvsem tigrasti komarji se zaradi podnebnih sprememb širijo severneje v evropske države. V Sloveniji zasledimo bolezen le pri popotnikih, ki so potovali v kraje, kjer je čikungunja endemična. Kljub temu bodo v prihodnje zaradi ustreznih prenašalcev tudi pri nas možni primeri avtohtone čikungunje, ki bi lahko vodili v manjše izbruhe. Glavna težava, ki jo navajajo bolniki poleg vročine in kožnega izpuščaja, so hude bolečine v sklepih. Pri nekaterih bolnikih se razvije kronična faza, ki se kaže kot revmatično obolenje. V letu 2024 je bilo na svetu potrjenih okoli 480.000 primerov čikungunje, večina v Braziliji. Izrednega pomena je ustrezna diferencialna diagnoza, saj lahko bolezen posnema nekatere druge okužbe, kot sta zika in denga. Za preprečevanje bolezni se priporočajo ukrepi, ki ščitijo pred piki komarjev. V letih 2024 in 2025 sta bili odobreni dve cepivi proti čikungunji, ki sta v Sloveniji priporočljivi za popotnike, ki potujejo v kraje, kjer se bolezen pojavlja.

ABSTRACT

KEY WORDS: chikungunya, arthralgia, mosquitoes, vaccine, prevention

Chikungunya is caused by the Chikungunya virus. It is an arbovirus of the Alphavirus genus which belongs to the *Togaviridae* family. It's mainly transmitted by the *Aedes* spp. mosquitoes, such as tiger and forest mosquitoes. Due to global warming, we are seeing an increase in the distribution of mosquitoes, especially the tiger mosquitoes, which are spreading into the northern climates of Europe. In Slovenia, we only have imported cases of chikungunya in travelers returning from endemic regions. Due to an increase in suitable vectors, we can predict that in the future we will also experience autochthonous cases of chikungunya, which could also lead to small outbreaks of the disease in our region. In addition to the fever and rash, patients experience severe joint pain as the main symptom. In some patients, the disease may progress to the chronic phase, which presents as a rheumatism. In 2024, approximately 480,000 cases of chikungunya were reported worldwide, the majority of which were from Brasil. An appropriate differential diagnosis is crucial as the disease is similar to zika and dengue fever. The main way to prevent the disease is to avoid mosquito bites. In Slovenia, the vaccines, approved in 2024 and 2025, are mainly recommended for individuals traveling to regions with chikungunya.

¹ Jan Hafner, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jan.hafner65@gmail.com

² Doc. dr. Miša Korva, univ. dipl. mikr., Inštitut za mikrobiologijo in imunologija, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Tadeja Kotar, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Čikungunja (angl. *chikungunya*, CHIK) je bolezen, ki jo povzroča virus čikungunje (angl. *Chikungunya virus*, CHIKV). Najpogosteje ga prenašajo komarji iz rodu *Aedes* (A.), predvsem *A. aegypti* (komar ščitar) in *A. albopictus* (tigrasti komar). Ime bolezn izvirja iz bantujskega jezika in pomeni »ta, ki zvije«, kar opisuje držo in rigidno hojo bolnikov s CHIK zaradi hudih sklepnih bolečin (1, 2). Glavni simptomi, ki se pojavijo nekaj dni po piku okuženega komarja, so vročina, bolečine v sklepih ter izpuščaji (3). Kljub temu da so smrti zaradi CHIK redke, je pravočasna obravnava bolezn pomembna zaradi razvoja kroničnega revmatizma, ki močno zmanjša kakovost življenja (4, 5). CHIKV je bil včasih značilen le za podsaharsko Afriko in Jugovzhodno Azijo, zadnja leta pa se izbruhi in epidemije pojavljajo tudi v Južni Ameriki (2, 6). Zaradi širjenja komarjev in globalizacije bo CHIKV v prihodnosti zelo verjetno povzročal epidemije tudi v Evropi (5). Pri preprečevanju okužbe s CHIKV imajo ključno vlogo preprečevanje pikov komarjev in novi cepivi proti CHIKV (3).

VIRUS

CHIKV je arbovirus iz družine *Togaviridae* in spada v rod *Alfavirus* (7). Gre za majhen, okrogel, pozitivno-vijačni RNA-virus z ovojnicco, ki v premeru meri 60–70 nm (5). 11,8 kB dolga RNA, ki je obdana z beljakovino C, tvori v kompleksu nukleokapsido, kodira štiri nestrukturane beljakovine (nsP1–4) in pet strukturnih beljakovin (C, E1–3 in 6K/TF) (7, 8). Virusna ovojnica obdaja nukleokapsido in je sestavljena iz lipidnega dvosloja, ki je strukturno podoben celični membrani gostiteljevih celic, ter dveh transmembranskih glikoproteinov, E1 in E2, ki tvorita konice na površini virusa (8, 9).

Poznamo štiri genetske različice CHIKV: azijsko, zahodnoafriško, vzhodno-centralno-južnoafriško (VCJ) in indijsko-oceansko (IO) (7).

ZGODOVINA ČIKUNGUNJE

CHIK je bila prvič opisana leta 1779 v Džakarti, kjer so izbruh bolezn pripisali dengi zaradi podobnosti v akutni fazi (2, 10). CHIKV je bil prvič osamljen in prepoznan kot povzročitelj CHIK leta 1952 v Tanzaniji med epidemijo neznane bolezn, ki je povzročala hude težave s sklepi (2). Domačini so bolezen zaradi drže in hoje obolelih poimenovali čikungunja, kar v bantujskem jeziku pomeni »ta, ki zvije« (1, 11). Od takrat so se zvrstili številni manjši izbruhi v pod-Saharski Afriki in Jugovzhodni Aziji, med katerimi se ciklično v intervalu 7–20 let pojavljajo tudi večji (2, 5).

Leta 2004 se je po epidemiji v Keniji različica VCJ CHIKV razširila na otok Réunion (fra. *La Réunion*), kjer je prišlo med letoma 2005 in 2006 do ene izmed največjih epidemij CHIK (5, 12). Glavna razloga za epidemijo sta bila najverjetneje dva. Prvi razlog: pred letom 2005 prebivalstvo otoka še nikoli ni bilo izpostavljeno virusu (t. i. naivna populacija). Drugi razlog: na otoku je najbolj razširjen prenašalec tigrasti komar. CHIKV se je prilagodil tako, da je nastala aminokislinska sprememba (A226V) v ovojničnem glikoproteinu E1. Mutacija je omogočila hitrejšo podvajanje virusa v tigrastih komarjih, s čimer se je olajšal tudi prenos virusa na nove gostitelje (1, 12).

Zaradi lažjega prenosa in velike razširjenosti tigrastih komarjev se je IO CHIKV preko popotnikov hitro razširil po Aziji in tudi v Evropo (12). Prva evropska država z zabeleženim primerom CHIK je bila Italija, in sicer so se leta 2007 na severovzhodnem delu pojavili prvi avtohtoni primeri (5, 12). Leta 2010 so CHIK prepoznali tudi v Franciji. Z letom 2013 so se postopoma začeli pojavljati izbruhi, predvsem različice VCJ, v Severni in 2014 v Južni Ameriki, kjer se je CHIKV hitro širil, saj je bila, podobno kot na otoku Réunion, populacija naivna za virus (2, 12).

PRENOS

CHIKV prenašajo predvsem okuženi komarji iz rodu *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus* in *A. polynesiensis*), čeprav se omenja tudi prenos s komarji iz rodu *Anopheles* in *Culex* (1, 7).

Virus kroži znotraj dveh krogov, silvatičnega in urbanega. Silvatični oz. enzootični je odgovoren predvsem za manjše izbruhe bolezni v Afriki, kjer različni komarji rodu *Aedes* prenašajo CHIKV med primati. Ti predstavljajo rezervoar, od katerih se lahko preko istih komarjev CHIKV prenese tudi na človeka. V naravi se CHIKV zadržuje

v različnih živalih, kot so npr. opice, ptice in glodavci. Zunaj Afrike je edini rezervoar CHIKV človek. CHIKV kroži znotraj urbanega oz. endemičnega/epidemičnega kroga. Tu se prenaša hitreje kot v silvatičnem krogu, saj glavna prenašalca, tigrasti komar in komar ščitar, živita v neposredni bližini ljudi (5).

EPIDEMIOLOGIJA

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) je bilo v letu 2023 potrjenih 410.754 primerov in 419 smrti zaradi CHIK (13). Leta

Tabela 1. Število potrjenih vnesenih primerov čikungunje za Slovenijo med letoma 2004 in 2024 in najverjetnejše lokacije okužbe.

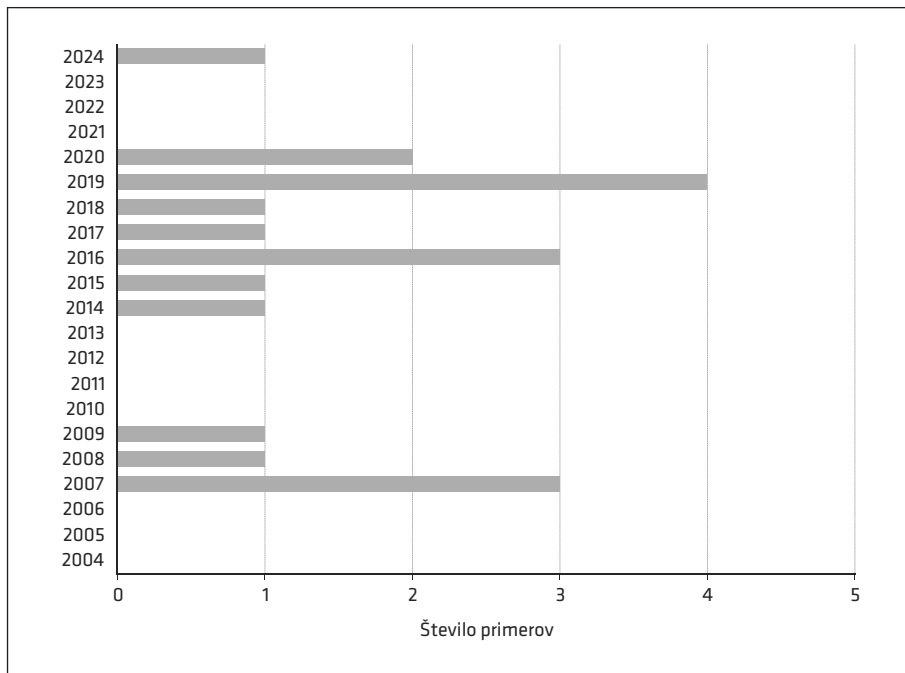
Leto	Število primerov	Najverjetnejše lokacije okužbe
2004	0	
2005	0	
2006	0	
2007	3	Mavricij
2008	1	Tajska
2009	1	Maldivi
2010	0	
2011	0	
2012	0	
2013	0	
2014	1	Indonezija, Malezija
2015	1	Ekvador
2016	3	Filipini, dva primera iz Indije
2017	1	Indija
2018	1	Tajska
2019	4	Afrika (zahodna obala); dva primera z Maldivov; Indija, Južna Amerika, Vietnam (točen kraj okužbe ni znan)
2020	2	Maldivi
2021	0	
2022	0	
2023	0	
2024	1	Indija
POTRJENI	19	

2024 je bilo po podatkih Evropskega centra za preprečevanje in nadzor bolezni (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) do konca novembra zabeleženih približno 480.000 primerov in 203 smrti (6). Večina primerov smrti je bila prijavljena v Braziliji. Zunaj Južne Amerike je največ CHIK v Indiji (okoli 69.000), Pakistanu in na Maldivih. V Afriki je bilo prijavljenih le devet primerov, in sicer v Senegalu. V Evropi je bil v letu 2024 prijavljen le en primer avtohtone bolezni, ki so ga zabeležili v Franciji (6). Ker gre za samoomejujoče vročinsko stanje, podobno dengi, je število primerov CHIK najverjetneje podcenjeno, saj se predvsem v področjih z veliko denge diagnostika ne izvaja vedno (14).

Po podatkih Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo smo v Sloveniji med letoma 2004 in 2024 laboratorijsko potrdili okužbo pri 19 bolnikih (tabela 1, slika 1).

V zadnjih letih v Evropi beležimo vedno višje temperature in daljša poletja, vse

pogostejše so tudi poplave. Te spremembe olajšajo preživetje komarjev ščitarjev in tigrastih komarjev severneje in na višjih nadmorskih višinah (5, 15). V letu 2023 so bile v Evropi prisotne populacije tigrastih komarjev v 13 državah in 337 regijah, kar je veliko več kot pred desetletjem (2013), ko so bile prisotne v osmih državah in 114 regijah. Tigrasti komarji so razširjeni tudi v Sloveniji. Komarje ščitarje, glede na podatke iz leta 2023, najdemo v Evropi le na jugu Rusije, v Gruziji in severnem delu Turčije (15). Zaradi podnebnih sprememb pričakujemo, da bodo tudi okužbe z virusi, ki jih prenašajo komarji *Aedes*, pogostejše. Pri zamejevanju avtohtonih izbruhov CHIK je pomembno pravočasno odkrivanje viremičnih popotnikov, saj se lahko komar okuži ob hranjenju na viremičnem bolniku in potem prenese virus na novega gostitelja, s čimer nastane lokalni izbruh bolezni. To je še posebej pomembno na območjih z naivno populacijo (4, 12).



Slika 1. Število potrjenih vnesenih primerov čikungunje za Slovenijo med letoma 2004 in 2024.

PATOGENEZA

Ob piku okuženega komarja se CHIKV veže na membranske receptorje kožnih celic, kot so npr. fibroblasti in makrofagi, ter vstopi v celico s klatrinsko posredovano endocitozo (2, 3, 5). V celici usnjice se nato začne podvajanje CHIKV (3). V dva do štirih dnevih po okužbi CHIKV preko limfatičnega sistema vstopi v krvni obtok, kar mu omogoča razširitev po telesu v različna periferna tkiva (2, 8). Najpogosteje so prizadete mišice, sklepi, bezgavke, vraničica in koža, v redkejših primerih tudi jetra in osrednje živčevje (2). Periferno se podvajanje nadaljuje in vodi do visoke viremije, ki traja od pet do sedem dni. Prav visoka koncentracija CHIKV v krvi bolnikov omogoča uspešen prenos CHIKV s človeka na komarja in nato naprej na naslednjega človeka (2, 10).

Podvajanje CHIKV v akutni fazi bolezni spodbudi močan naravni imunski odziv, ki s privabljanjem in delovanjem vnetnih celic v okuženem tkivu povzroči smrt celic in obsežno vnetje (2, 3, 16). Slednje se kaže z značilno povečano tvorbo interferona α (INF- α) in vnetnih interleukinov (IL). Pomembna je tudi pridobljena imunost, pri kateri so v začetni fazi povišane vrednosti predvsem limfocitov T z označevalcem pripadnosti (angl. *cluster of differentiation*, CD) 8 (16, 17). Pri omejitvi okužbe imajo pomembno vlogo tudi imunoglobulini. V raziskavi na miših brez limfocitov B in T so dokazali, da so za preprečitev bolezni učinkovita specifična protitelesa proti CHIKV (16).

Od kroničnih posledic CHIK so v ospredju težave s sklepi, ki so podobne revmatoidnemu artritisu. Tudi patogeneza bolezni je zelo podobna, saj so tudi pri bolnikih s kronično CHIK povišane vrednosti IL-6 in IL-17. Oba sodelujeta pri nastanku bolezenskih sprememb na kosteh in sklepih. Najverjetneje se imunski odziv vzdržuje zaradi sklepnih makrofagov, znotraj katerih so še prisotne virusne beljakovine in RNA (3).

KLINIČNA SLIKA

Inkubacijska doba traja od dva do štiri, lahko pa tudi do 12 dni (5). CHIK poteka v dveh fazah, in sicer akutni, ki se začne nenadno in se kaže s triado vročine, bolečin v sklepih in izpuščaja, ter kronični, ki se kaže kot revmatsko obolenje (2–4). Možen je tudi asimptomatski potek, ki se pojavi v do 28 % primerov (2). CHIK redko ogroža življenje, kljub temu da so zabeležili posamezne smrtne primere (5). Umrli so predvsem bolniki s pridruženimi boleznimi, pri katerih je prišlo do atipičnega poteka CHIK (3, 18). Najpogostejši vzroki smrti so srčna odpoved, sindrom večorganske odpovedi in toksični hepatitis (18).

Akutna faza se pojavi skupaj z viremijo in traja 21 dni od nastopa prvih simptomov (3, 10). Bolezen se začne z visoko vročino, ki jo lahko spremlja tudi mrzlica (4, 10). Nato se pri večini bolnikov pojavijo hude obojestranske, simetrične bolečine predvsem distalnih sklepov, ki lahko bolnika popolnoma onesposobijo (2, 3, 5). Najpogosteje se pojavijo v gležnjih, zapestjih in sklepih prstov (2). V več kot polovici primerov se v prvih štirih dnevih predvsem na trupu in udih pojavi srbeč makulopapularni izpuščaj, lahko pa se razširi tudi na sluznice. Obraz je prizadet le redko (3–5, 10). Neredko imajo bolniki bolečine v mišicah, glavobol, prebavne simptome in so utrujeni (4). Prisotne so lahko tudi manjše krvavitve, povezane s trombocitopenijo (3).

Kronična faza nastopi pri 40–80 % bolnikov v prvih treh mesecih po akutni fazi bolezni in značilno poslabša posameznikovo kakovost življenja. Pogosto se kaže s ponavljajočimi se vnetji in revmatoidnemu artritisu podobnimi simptomi, ki se postopoma slabšajo (3, 4). Revmatizem se klinično lahko kaže kot tenosinovitis v gležnjih in zapestjih in kot mono- oz. poliartritis distalnih sklepov, pri katerem je lahko prisotna jutranja okorelost. Pri posameznikih s predhodno prizadetimi sklepi in kostmi lahko bolezen poslabša bolečine v le-teh (4, 19).

Prav tako se lahko pojavi hipertrofični tenosinovitis, pri katerem se lahko razvije sindrom karpalnega oz. tarzalnega kanala. Zaradi prisotnosti krioglobulinov se lahko pojavi tudi Raynaudov sindrom (4). Redko so lahko prizadete tudi oči, kar se najpogosteje kaže kot bolečina oz. težave z vidom, izjemoma kot izguba vida (3, 4).

Zapleti pri CHIK so najpogosteje nevrološki: meningoencefalitis, epileptični napadi in Guillain-Barrejev sindrom (4). Težje so lahko prizadeti tudi srce, jetra in ledvice (4, 5). Zapletom so izpostavljeni predvsem novorojenčki, starostniki nad 65 let in posamezniki s pridruženimi boleznimi (2, 20).

Kongenitalne okužbe so najpogostejše pri novorojenčkih, ki se rodijo materam z viremijo. Klinično se bolezen izrazi pri polovici okuženih novorojenčkov, in sicer kot vročinsko stanje z izpuščajem, bolečinami v sklepih ter edemi udov (3, 21). Pri težjem poteku lahko nastanejo hujši nevrološki zapleti ali celo sepsa (3).

DIAGNOSTIKA

Na CHIK pomislimo pri popotnikih, ki so potovali v endemičnih krajih in imajo vročino ter bolečine v več sklepih. Za potrditev diagnoze je ob anamnezi in kliničnem pregledu pomembna tudi mikrobiološka diagnostika (3).

V akutni fazi lahko okužbo s CHIKV potrdimo z dokazom virusne RNA v krvi (najboljši vzorec je kri z dodanim EDTA, lahko pa tudi plazma ali serum, vendar je občutljivost testa nekoliko slabša) bolnika z verižno reakcijo s polimerazo in reverzno transkriptazo v realnem času (angl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR). Neposredni dokaz virusne RNA je uporaben le v fazi viremije, kar je od dva do tri dni pred pojavom vročine in nato v prvem tednu bolezn (3, 22). Virusno okužbo lahko potrdimo tudi posredno, s serološkimi preiskavami, kot sta encimsko-immunska metoda (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) in metoda posredne imunofluorescence (angl. *indirect immunofluorescent assay*, IFA). Specifična protitelesa razreda IgM in IgG večinoma lahko dokažemo že po prvem tednu bolezn. Najprej se pojavijo protitelesa razreda IgM, ki nastanejo do drugega oz. petega dneva bolezn in dosežejo najvišje vrednosti v tretjem tednu bolezn. Protitelesa razreda IgG večinoma nastanejo pet do šest dni po pojavu simptomov. Dokaz specifičnih protiteles IgM in IgG ali štirikratni porast titra protiteles IgG v parnem vzorcu je specifična potrditev okužbe s CHIKV, kljub temu pa je treba upoštevati tudi možnost navzkrižne reaktivnosti z drugimi alfavirusi (npr. virus O'nyong-nyong) (3).

Tabela 2. Primerjava klinične slike zike, denge in čikungunje. - - odsotno, + - prisotno, ++ - pogosto, +++ - zelo pogosto.

	Zika	Denga	Čikungunja
Vročina	++	+++	+++
Izpuščaj	+++	+	++
Konjunktivitis	++	-	+
Artralgije	++	+	+++
Mialgije	+	++	+
Glavobol	+	++	++
Krvavitve	-	++	-
Šok	-	+	-

Bolniki imajo v izvidih krvi povišano sedimentacijo eritrocitov, zvišano vrednost C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP), levkocitopenijo s prevlado limfocitov, blago trombocitopenijo in hipokalcijemijo (3, 10).

Diferencialna diagnoza

Pri popotnikih z vročino, bolečinami v sklepih in izpuščajem moramo pomisliti predvsem na dengo in ziko, ki imata zelo podobno klinično sliko v akutni fazi in krožita na istih endemičnih območjih kot CHIKV (tabela 2) (12, 20). Zaradi tega bi bilo v prihodnje smiselno razmišljati o skupnem testiranju, pri katerem bi iskali CHIKV ter oba flavivirusa. Prav tako moramo upoštevati možnost okužbe z drugimi alfavirusi (20).

ZDRAVLJENJE

CHIK je samoomejujoča bolezen, ki večinoma mine brez hujših zapletov, zato je cilj zdravljenja le blaženje bolečine in vnetja. Ob težjem poteku bolezni pride v poštev tudi hospitalizacija (3). Gre za večdisciplinarno oskrbo, saj je poleg farmakološkega zdravljenja pomembno tudi nefarmakološko, pri čemer sta pri blaženju mišično-skeletnih manifestacij zelo uspešni fizioterapija in kinezioterapija (3).

Akutno fazo blažimo z analgetiki in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). Pomembna sta tudi počitek in nadomeščanje tekočin (3, 4). Kljub številnim raziskavam ustreznega vzročnega zdravljenja še nismo odkrili (2). Uporaba zdravil za zniževanje telesne temperature po navedbah nekaterih avtorjev včasih iz neznanih razlogov ne učinkuje (4, 10). Protibolečinska zdravila predpisujemo stopenjsko, in sicer začnemo s paracetamolom, po potrebi pa uporabimo še tramadol ali kodein. Pri nevzdržni in dolgotrajni bolečini pridejo v poštev tudi močnejši opioidni analgetiki. Če je izvor bolečine nevrološki, uporabljamo tri-

ciklične antidepresive in antikonvulzive, kot sta pregabalin ter gabapentin (3). Za blaženje vnetja in bolečine uporabljamo tudi NSAID (najpogosteje naproksen, ibuprofen in diklofenak), pri čemer se izogibamo acetylsalicilni kislini zaradi tveganja za krvavitve (3, 10).

Bolečina in vnetje se lahko nadaljujeta v kronično fazo, kjer poleg prej omenjenih zdravil uporabljamo tudi sistemske kortikosteroide v nizkih dozah (3). V sklopu revmatizma se je kratkotrajna uporaba kortikosteroidov izkazala za zelo uspešno pri zdravljenju tenosinovitisa, artritis pa je nekoliko izboljšala uporaba NSAID (4). V kronični fazi so učinkovita tudi zdravila, ki spreminjajo potek bolezni (angl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), pri čemer je izpostavljena predvsem uporaba metotreksata (3).

PREPREČEVANJE

Popotnikom, ki potujejo v endemične kraje, se na prvem mestu za preprečevanje okužbe priporoča zaščito pred piki komarjev: svetla oblačila z dolgimi rokavi, uporaba zaščitnih mrež za okna in postelje, uporaba insekticidov za prostor ter repelentov (10, 23). Repelenti naj vsebujejo DEET (N,N-diethyl-meta-toluamid) v koncentraciji med 30–50 % oz. pikaridin v koncentraciji 20 % (23, 24). Za dodatno zaščito lahko popotniki preprijijo svojo opremo oz. oblačila z insekticidom permetrinom (24).

V letih 2024 in 2025 je Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) odobrila prvi dve cepivi proti CHIKV (25, 26). Pri nas pride njuna uporaba v poštev le za popotnike, ki potujejo v kraje, endemične za CHIKV (2).

Prvo cepivo, ki je bilo odobreno 28. junija 2024, se imenuje Ixchiq. To je živo, oslABLjeno cepivo in za doseg zaščite zadošča že en odmerek. Kljub temu da z raziskavami niso dokazali, da cepivo učinkovito preprečuje bolezen, predvidevajo njegovo zaščitno vlogo, saj je 97 % cepljenih oseb

dve leti po cepljenju imelo visoke koncentracije protiteles (25). Najpogostejši neželeni učinki so podobni kot pri drugih oslabljenih, živih cepivih: vročina, glavobol, utrujenost, bolečine v mišicah ter rdečina, otekline in bolečina na mestu cepljenja. Cepivo je odobreno za osebe med 12. in 65. letom starosti (27). Kontraindicirano je za ljudi, ki so preobčutljivi na sestavine cepiva, ter za bolnike z imunsko pomanjkljivostjo (25, 27, 28). Med kontraindikacijami je tudi starost nad 65 let, vendar se bo na podlagi raziskav to najverjetneje spremenilo (27, 28).

Drugo cepivo, odobreno 28. februarja 2025, se imenuje Vimkunya. Slednje za razliko od Ixchiqua ne vsebuje CHIKV, temveč virusu podobne delce (angl. *virus-like particles*, VLP), ki ne morejo povzročiti bolezni. VLP gradita strukturni beljakovini E1 in E2, ki sta pridobljeni z rekombinantno tehnologijo (26, 29). Za zaščito zadošča en odmerek. Raziskave kažejo, da je v starostni skupini 12–64 let razvilo ustrezne koncentracije protiteles kar 98 % cepljenih oseb. V starostni skupini nad 65 let pa je delež nekoliko nižji, in sicer 87 % cepljenih. V obeh skupinah je tudi pol leta po cepljenju večina obdržala ustrezen imunski odziv. Najpogostejši neželeni učinki so: glavobol, bolečine v mišicah, utrujenost in bolečina na mestu cepljenja. Njegova uporaba je odobrena za starejše od 12 let in omogoča zaščito tudi tistim, ki živih cepiv ne smejo prejeti (26). Cepivo je kontraindicirano za ljudi, ki so preobčutljivi na sestavine cepiva (29).

V regijah, endemičnih za CHIKV, je za preprečevanje epidemij ključnega pomena nadzor nad populacijo komarjev, kar je v urbanem okolju nekoliko težje doseči, saj uporaba insekticidov ne pride v poštev. Omenja se predvsem uporaba različnih pasti za komarje, med katerimi so tudi vodne pasti z uporabo interferentne RNA, ki povzroči smrt ličink komarjev (3).

ZAKLJUČEK

CHIK je virusna bolezen, ki jo povzroča arbovirus CHIKV. Gre za večinoma samoomejujočo bolezen, ki se kaže z vročino, bolečinami v sklepih ter izpuščajem. Le redko je smrtna. Zaradi podobnosti z dengo v akutni fazi je virusa težko razločevati, zato je ključna ustreza diferencialna diagnostika. Ker lahko CHIK napreduje v kronično fazo z značilnim revmatizmom, epidemije močno vplivajo na kakovost življenja velikega števila obolelih. Za okužbo komarjev in nadaljnje širjenje virusa je potreben okužen posameznik, tako da je popotnikom pred potovanjem v kraje, kjer se pojavlja CHIK, pomembno svetovati, kako preprečevati pike komarjev (oblačila z dolgimi rokavi, repelenti, zaščitne mreže itd.) ter ponuditi možnost cepljenja proti CHIKV. Kljub temu da CHIK v Sloveniji ne predstavlja večjega bremena, je treba misliti nanjo, saj se bo v prihodnosti zaradi podnebnih sprememb in posledičnega širjenja glavnih prenašalcev, komarjev rodu *Aedes*, zelo verjetno pojavila tudi pri nas.

LITERATURA

1. Lo Presti A, Lai A, Cella E, et al. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: A review. *Asian Pac J Trop Med*. 2014; 7 (12): 925–32. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60164-4
2. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus: Epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *J Clin Invest*. 2017; 127 (3): 737–49. doi: 10.1172/JCI84417
3. Bartholomeeusen K, Daniel M, LaBeaud DA, et al. Chikungunya fever. *Nat Rev Dis Primers*. 2023; 9 (1): 17. doi: 10.1038/s41572-023-00429-2
4. Simon F, Javelle E, Oliver M, et al. Chikungunya virus infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2011; 13 (3): 218–28. doi: 10.1007/s11908-011-0180-1
5. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, et al. Chikungunya virus infection: An overview. *New Microbiol*. 2013; 36 (3): 211–27.
6. ECDC: Chikungunya worldwide overview [internet]. Solna: European Center for Disease Prevention and Control; 2024 [citirano 2024 Dec 25]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/chikungunya-monthly>
7. Montalvo Zurbia-Flores G, Reyes-Sandoval A, Kim YC. Chikungunya virus: Priority pathogen or passing trend? *Vaccines (Basel)*. 2023; 11 (3): 568. doi: 10.3390/vaccines11030568
8. Van Duijl-Richter MKS, Hoornweg TE, Rodenhuis-Zybert IA, et al. Early events in chikungunya virus infection—From virus cellbinding to membrane fusion. *Viruses*. 2015; 7 (7): 3647–74. doi: 10.3390/v7072792
9. Zhang YN, Deng CL, Li JQ, et al. Infectious chikungunya virus (CHIKV) with a complete capsid deletion: A new approach for a CHIKV vaccine. *J Virol*. 2019; 93 (15): e00504-19. doi: 10.1128/JVI.00504-19
10. Suhrbier A, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Arthritogenic alphaviruses—An overview. *Nat Rev Rheumatol*. 201; 8 (7): 420–9. doi: 10.1038/nrrheum.2012.64
11. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953. I. Clinical Features. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1955; 49 (1): 28–32. doi: 10.1016/0035-9203(55)90080-8
12. de Lima Cavalcanti TVV, Pereira MR, de Paula SO, et al. A review on chikungunya virus epidemiology, pathogenesis and current vaccine development. *Viruses*. 2022; 14 (5): 969. doi: 10.3390/v14050969
13. PAHO: Epidemiological update - Chikungunya in the region of the Americas - 22 April 2024 [internet]. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2024 [citirano 2024 Aug 18]. Dostopno na: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-chikungunya-region-americas-22-april-2024>
14. WHO: Chikungunya [internet]. Geneva: World Health Organisation; 2024 [citirano 2024 Sep 22]. Dostopno na: <https://www.afro.who.int/health-topics/chikungunya>
15. ECDC: Increasing risk of mosquito-borne diseases in EU/EEA following spread of *Aedes* species [internet]. Solna: European Center for Disease Prevention and Control; 2023 [citirano 23. september 2024]. Dostopno na: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increasing-risk-mosquito-borne-diseases-eueea-following-spread-aedes-species>
16. Traverse EM, Millsapps EM, Underwood EC, et al. Chikungunya immunopathology as it presents in different organ systems. *Viruses*. 2022 Aug; 14 (8): 1786. doi: 10.3390/v14081786
17. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, et al. The acute phase of chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *J Infect Dis*. 2011; 204 (1): 115–23. doi: 10.1093/infdis/jiq006
18. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, et al. Atypical Chikungunya virus infections: Clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005–2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect*. 2009; 137 (4): 534–41. doi: 10.1017/S0950268808001167
19. Simon F, Parola P, Grandadam M, et al. Chikungunya infection: An emerging rheumatism among travelers returned from Indian ocean islands. Report of 47 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86 (3): 123–37. doi: 10.1097/MD/0b013e31806010a5
20. Natrajan MS, Rojas A, Waggoner JJ. Beyond fever and pain: Diagnostic methods for chikungunya virus. *J Clin Microbiol*. 2019; 57 (6): e00350-19. doi: 10.1128/JCM.00350-19
21. Contopoulos-Ioannidis D, Newman-Lindsay S, Chow C, et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12 (6): e0006510. doi: 10.1371/journal.pntd.0006510
22. Korva M, Avšič-Županc T. Mikrobiološka diagnostika virusnih okužb pri potnikih. *Med razgl*. 2023; 62 (Suppl 2): 111–24.
23. NIJZ: Nasveti za zaščito zdravja na potovanju [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [2024 Aug 18]. Dostopno na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/potovalna-medicina/nasveti-za-zascito-zdravja-na-potovanju/>

24. CDC: Mosquitoes, ticks & other arthropods [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2024 [2024 Sep 11]. Dostopno na: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/environmental-hazards-risks/mosquitoes-ticks-and-other-arthropods>
25. EMA: Ixchiq: EPAR - Medicine overview [internet]. Amsterdam: European Medicines Association; 2025 [2025 Aug 20]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ixchiq-epar-medicine-overview_en.pdf
26. EMA: Vimkunya: EPAR - Medicine overview [internet]. Amsterdam: European Medicines Association; 2025 [2025 Aug 20]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vimkunya-epar-medicine-overview_en.pdf
27. EMA: Ixchiq: EPAR - Product information [internet]. Amsterdam: European Medicines Association; 2024 [2024 Jul 31]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ixchiq-epar-product-information_en.pdf
28. EMA: Ixchiq: temporary restriction on vaccinating people 65 years and older to be lifted [internet]. Amsterdam: European Medicines Association; 2025 [2025 Aug 22]. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ixchiq-temporary-restriction-vaccinating-people-65-years-older-be-lifted-0>
29. EMA: Vimkunya: EPAR - Product information [internet]. Amsterdam: European Medicines Association; 2025 [2025 Aug 20]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimkunya-epar-product-information_en.pdf

Prispelo 4. 5. 2025

Nika Šutar¹, Melita Bokalič², Anja Turin Drouet³

Restriktivna izogibajoča motnja prehranjevanja: prikaz kliničnih primerov

Avoidant Restrictive Food Intake Disorder: Case Reports

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: restriktivna izogibajoča motnja prehranjevanja, otroci in mladostniki, motnje hranjenja, duševne motnje, motnja avtističnega spektra

Restriktivna izogibajoča motnja prehranjevanja je motnja prehranjevanja, pri kateri se posameznik zaradi različnih razlogov izogiba določenemu živilu ali skupini živil, pri tem pa izogibanje ni povezano z željo po zmanjšanju telesne mase. Ta značilnost jo ločuje od sorodne motnje hranjenja anoreksije nervoze, ki ima sicer lahko zelo podobno klinično sliko. Vnos nezadostne količine ali pomanjkljivo raznolike hrane lahko resno ogrozi zdravje posameznika, vodi do podhranjenosti, zaostanka v rasti, pomanjkanja ključnih hranil ter do upada šolskega, socialnega in splošnega delovanja. Prevalenca v splošni pediatrični populaciji je ocenjena na 0,5–5,0 %. V članku sta predstavljena dva klinična primera. Prvi je primer 11-letnega dečka, ki je bil zaradi motnje prehranjevanja usmerjen v ambulantno pedopsihiatrično obravnavo in nato ob prepoznavi restriktivno izogibajoči motnji prehranjevanja hospitaliziran na oddelku za otroško psihiatrijo, kar je privedlo do popolne povrnitve telesne mase in splošnega delovanja. Drugi klinični primer opisuje 16-letno mladostnico z neprepoznano tesnobno motnjo ob značilnostih spektroatistične motnje in pridruženo dalj časa trajajočo motnjo prehranjevanja, ki je pripeljala do pomembnega zaostanka v rasti in kronifikacije težav.

ABSTRACT

KEY WORDS: avoidant restrictive food intake disorder, children and adolescents, eating disorders, mental disorders, autism spectrum disorder

Restrictive avoidant food intake disorder (ARFID) is a feeding disorder in which an individual avoids a certain food or group of foods for various reasons, but the avoidance is not related to a desire to lose weight. This is an important characteristic that distinguishes it from related eating disorders such as anorexia nervosa, which can have a very similar clinical picture. Insufficient or inadequate food intake can have serious consequences for an individual's health, leading to malnutrition, stunted growth, a lack of essential nutrients, as well as a decline in educational, social, and overall functioning. The prevalence in general pediatric population is estimated to be between 0.5% and 5.0%. The article will present two clinical cases. The first case will be that of an 11-year-old boy

¹ Nika Šutar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nu7439@student.uni-lj.si

² Melita Bokalič, dr. med., Služba za otroško psihiatrijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

³ Dr. Anja Turin Drouet, dr. med., Služba za otroško psihiatrijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

who was referred to outpatient pediatric psychiatric treatment due to a feeding disorder. He was later hospitalized at the department of child psychiatry after a diagnosis of avoidant restrictive food intake disorder, which led to complete restoration of body weight and functional recovery. The second clinical case describes a 16-year-old female adolescent with an unrecognized anxiety disorder with characteristics of spectroautistic disorder and a long-standing feeding disorder that led to significant growth retardation and chronic problems.

UVOD

Motnje hranjenja in prehranjevanja sodijo med pogostejše duševne motnje v otroštvu, lahko pa se pojavijo v katerem koli življenjskem obdobju in imajo resne posledice za zdravje posameznika ter se uvrščajo med duševne motnje z najvišjo smrtnostjo (1, 2). Restriktivna izogibajoča motnja prehranjevanja (angl. *avoidant restrictive food intake disorder*, ARFID) se v 11. mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-11; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th Revision, ICD-11) uvršča v skupino motenj hranjenja in prehranjevanja pod samostojno diagnozo. V trenutno še vedno uporabljeni 10. Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, ICD-10) pa ARFID še ni šifrirana kot samostojna motnja in je opredeljena v kategorijah Druge motnje prehranjevanja ali Motnje hranjenja v detinstvu in otroštvu (3, 4). ARFID lahko vodi do hude podhranjenosti in/ali pomanjkanja določenih hranil, kar resno ogroža otrokovo življenje in pusti trajne posledice na telesnem in duševnem razvoju (2, 5–7). Nova diagnostična kategorija omogoča zgodnjo prepoznavo, diagnostiko in zdravljenje (5, 6, 8, 9).

OPREDELITEV

ARFID je motnja prehranjevanja, pri kateri se posameznik zaradi različnih razlogov izogiba določenemu živilu ali skupini živil, kar vodi v nezadostno pokritje energijskih

in nutritivnih potreb ter posledično do motenega delovanja organov, pri tem pa izogibanje ni povezano z željo po zmanjšanju telesne mase. Ta značilnost jo ločuje od sorodne motnje hranjenja anoreksije nervoze, ki ima lahko sicer zelo podobno klinično sliko (1–3, 9). ARFID je treba razlikovati tudi od »izbirčnosti pri hrani« (angl. *picky eating*), ki po klasifikaciji v Diagnostičnem in statističnem priločniku duševnih motenj (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) ni motnja prehranjevanja (10). Slednja namreč ne vpliva na posameznikovo telesno maso, rast in psihosocialno delovanje, prav tako običajno izzveni; nasprotno pa se ARFID brez zdravljenja nadaljuje v odraslo dobo in je redko samoomejujoča (1, 2, 9). Med pogostimi razlogi za izogibanje določeni hrani so netoleranca do senzoričnega dražljaja ob zaužitju (npr. okus, tekstura, itd.), strah, povezan z zaužitjem živila (npr. strah pred zadužitvijo, bruhanjem, itd.), pomanjkanje teka in drugi (1–3, 11).

EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenca bolezni v splošni pediatrični populaciji je ocenjena na 0,5–5,0%, pri obeh spolih pa se pojavlja enako pogosto (2). V več kot polovici primerov je ARFID pridružena še druga duševna motnja. Najpogosteje pridružene so motnje avtističnega spektra, motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), obsesivno-kompulzivne motnje in anksiozne motnje (5, 12).

ETIOLOGIJA

Vzroki za razvoj ARFID za zdaj niso poznani, najverjetneje gre za preplet genetske predispozicije in dejavnikov okolja. Motnja se večinoma razvije v otroštvu in se brez zdravljenja lahko nadaljuje v odraslost (1, 2, 5).

Posameznikovi razlogi za izogibanje določeni hrani so pomanjkanje zanimanja za hrano, netoleranca do senzoričnega dražljaja (tekstura, okus, temperatura itd.) ali strah pred posledicami zaužitja živila, npr. bruhanje in bolečine v trebuhu (2, 13, 14). Razvoj motnje je pogojen z različnimi dejavniki tveganja (2, 8, 9, 13, 14):

- Predispozicijski dejavniki povečajo nagnjenost posameznika za razvoj motnje. Sem spadajo: tesnobne motnje oz. nagnjenost k le tem, motnja avtističnega spektra, ADHD, gastrointestinalne in nevrološke bolezni, alergija na hrano ter izbirčnost v zgodnjem otroštvu.
- Sprožilni dejavniki sprožijo motnjo pri dovzetnejših posameznikih. To so lahko travmatični dogodki, povezani z zaužitjem hrane (bruhanje, dušenje, bolečine v trebuhu itd.), izkušnja bolečine po hranjenju ob boleznih požiralnika ali želodca (ezofagitis, gastritis itd.), boleči posegi v ustih in prebavilih ali pa stresni dogodki v otrokovem življenju (nasilje, smrt bližnjega, neprijetno zdravljenje itd.).
- Vzdrževalni dejavniki otežujejo ali celo preprečujejo posamezniku, da bi ozdravel. Med vzdrževalnimi dejavniki so pomembni odzivi staršev na otrokove prehranjevalne navade ter pomanjkanje motivacije pri otroku za preizkušanje novih živil.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI

ARFID delimo glede na razloge za izogibanje hrani na tri podtipe, pri čemer se pri posamezniku lahko prepletajo značilnosti vseh treh. Za podtip 1 je značilno, da ima posameznik zmanjšan tek oz. zmanjšano zanimanje za hrano in hranjenje ter oslabljen občutek lakote. Pogosto se pojavijo tudi posebnosti pri hranjenju, kot so zelo

majhni grizljaji ali podaljšan čas trajanja obroka. Podtip 2 se razvije pri posameznikih s senzoričnimi omejitvami. Zaradi senzoričnih lastnosti, kot so okus, tekstura, temperatura, vonj ali barva hrane, se posameznik izogiba določenim živilom ali skupinam živil. Pri tem je pogosto prisotna tudi neofobija, tj. strah pred preizkušanjem novih živil. Pri podtipu 3 se posameznik izogiba določenim živilom ali skupinam živil zaradi travmatične izkušnje, povezane z njihovim zaužitjem (bruhanje, zadušitev, bolečine v trebuhu), ali zaradi strahu, ki ga povezuje s hranjenjem (npr. strah pred bruhanjem ali davljenjem). Pri tem je pogosto prisotna tudi tesnobnost (2, 3, 5, 8, 15).

Posameznik z ARFID je lahko podhranjen ali normalno prehranjen (6, 8, 15). V anamnezi lahko navaja specifične in nespecifične simptome, ki so posledica pomanjkanja hranil in morebitne podhranjenosti (utrujenost, hujšanje, pogoste okužbe, spremembe razpoloženja, amenoreja itd.) (6, 8, 15, 16). V kliničnem statusu in s krvnimi preiskavami lahko prepoznamo znake pomanjkanja hranil (bledica, petehije, zmanjšana mišična masa, slabokrvnost itd.) (8, 15). Ob sprejemu v bolnišnico so najpogosteje prisotni simptomi slabost, bruhanje in strah pred bruhanjem, med kliničnimi znaki pa sta najpogostejši bradikardija in ortostatska hipotenzija (15).

DIAGNOSTIKA

Za postavitev diagnoze ARFID je potrebna natančna anamneza, ki vključuje natančne podatke o prehranjevalnih navadah, njihovem časovnem poteku, vrsti in količini zaužite hrane, razporeditvi obrokov, načinu priprave jedi, zavračanju določenih živil in razlogih za to ter tudi o preteklih neprijetnih ali travmatskih izkušnjah, povezanih s hranjenjem (5, 8). Povprašati moramo tudi po nespecifičnih simptomih, ki se pojavijo pri pomanjkanju hranil in morebitnem nezadostnem kaloričnem vnosu. Pri kliničnem pregledu moramo biti pozorni na vse

znake, ki so lahko posledica pomanjkanja določenega hranila ali podhranjenosti (2, 3). Pomembno je poudariti, da niso vsi pacienti z ARFID podhranjeni, temveč imajo lahko normalno telesno maso in hkrati pomanjkanje specifičnega hranila (6, 8). Bolnika je pomembno napotiti na laboratorijske preiskave, vključno s hemogramom, biokemičnimi preiskavami, jetrnimi testi, ledvičnimi retenti, določitvijo koncentracije izbranih vitaminov in hormonov ter sedimentacijo,

kakor tudi na pregled h gastroenterologu (2). Izključiti je treba presnovne bolezni, bolezni prebavil, vnetne bolezni in onkološka obolenja. Pri dolgotrajajoči bolezni z vztrajajočo nizko telesno maso je smiselno preveriti tudi kostno gostoto (5, 10).

Klinična slika ARFID se med posamezniki zelo razlikuje, kar otežuje prepoznavo in potrditev diagnoze. Kriteriji za postavitve diagnoze v skladu z ICD-11 in DSM-5 so prikazani v tabelah 1 in 2.

Tabela 1. Kriteriji za postavitve diagnoze restriktivne izogibajoče motnje prehranjevanja v ICD-11 (3). ICD – 11. mednarodna klasifikacija bolezni (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th Revision).

Opis kriterija	
Kriterij 1	Izogibanje ali omejevanje vnosa hrane, ki povzroči eno ali obe izmed posledic: <ul style="list-style-type: none"> • Vnos nezadostne količine ali raznolikosti hrane, da bi zadostili ustreznim energijskim ali prehranskim potrebam, kar povzroči pomembno izgubo telesne mase, klinično pomembno prehransko pomanjkljivost, odvisnost od peroralnih prehranskih dodatkov ali hranjenja po sondi ali pa kako drugače negativno vpliva na telesno zdravje posameznika. • Pomemben upad na različnih področjih delovanja (osebnem, družinskem, socialnem, šolskem, delovnem in drugih področjih; upad je povezan z negativnim stresom, izhajajočim iz socialnih situacij, ki vključujejo prehranjevanje).
Kriterij 2	Vzorec prehranjevanja ni motiviran s pretirano zaskrbljenostjo s telesno maso ali obliko telesa oz. motnjo telesne sheme.
Kriterij 3	Omejen vnos hrane in posledična izguba telesne mase (ali neuspešno pridobivanje telesne mase) ali drug vpliv na telesno zdravje ni posledica pomanjkanja dostopa do hrane, zdravstvenega stanja (npr. alergije na hrano, hipertiroze itd.), duševne motnje ali delovanja snovi/zdravil (npr. amfetamina), vključno z odtegnitvenimi simptomi.

Tabela 2. Kriteriji za postavitve diagnoze restriktivne izogibajoče motnje prehranjevanja v DSM-5 (10). DSM-5 – Diagnostični in statistični priročnik duševnih motenj (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders).

Opis kriterija	
Kriterij A	Motnja prehranjevanja, za katero je značilno trajno neizpolnjevanje prehranskih in/ali energijskih potreb telesa, ki imajo za posledico: <ul style="list-style-type: none"> • klinično pomembno izgubo telesne mase oz. v pediatrični populaciji zaostanek v rasti, • klinično pomembno pomanjkanje hranil, • potrebo po enteralnem hranjenju ali nadomeščanju hranil s prehranskimi dopolnili in • težave v delovanju na psiho-socialnem področju.
Kriterij B	Motnje prehranjevanja ni mogoče razložiti z nerazpoložljivostjo hrane ali s kulturno/versko sprejeto prakso.
Kriterij C	Motnja prehranjevanja se ne pojavlja izključno med morebitnimi epizodami anoreksije nervoze ali bulimije nervoze, prav tako posameznik nima motene zaznave lastne telesne mase ali oblike.
Kriterij D	Omejevanja/izogibanja hrani ne moremo pripisati drugi bolezni ali duševni motnji. Če se motnja prehranjevanja pojavi v okviru drugega stanja ali motnje, njena resnost presega običajno povezavo s tem stanjem ali motnjo.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Pomisliti moramo na naslednje bolezni oz. motnje: anoreksijo nervozo in druge motnje hranjenja, gastroezofagealno refluksno bolezen, eozinofilni ezofagitis, kronične vnetne črevesne bolezni, alergije na hrano, celiakijo, kronično zaprtje, strukturne anomalije orofarinksa ali prebavil, ki vplivajo na vnos hrane, ter endokrine motnje (Addisonova bolezen ali hipotiroidizem) (17). Pomembno je poudariti, da pri posameznikih z ARFID ni prisotnega pretiranega vrednotenja pomena telesne mase in postave, kar sicer predstavlja pomemben del klinične slike anoreksije nervoze in nekaterih drugih motenj hranjenja (1, 2, 9). Podobno klinično sliko lahko povzroči tudi strah pred novo hrano, ki je zelo pogosta pri otrocih od drugega do petega leta starosti, vendar sama po sebi ni motnja hranjenja oz. prehranjevanja (14).

Pozorni moramo biti tudi na sočasno prisotnost razvojno-nevroloških (motnja avtističnega spektra, ADHD) ter dugih duševnih motenj (depresivna motnja, socialna fobija, obsesivno-kompulzivna motnja, posttravmatska stresna motnja itd.) (18, 19).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje ARFID poteka postopno in zahteva večdisciplinaren pristop, ki vključuje zdravnika (poleg psihiatra po potrebi še gastroenterologa in endokrinologa), psihologa, dietetika in družinske člane (2, 8). Na začetku zdravljenja je potrebna natančna ocena bolnikovega prehranskega in telesnega stanja (morebitno pomanjkanje hranil in vitaminov na podlagi laboratorijskih izvidov in natančnega telesnega pregleda), pri obravnavi je treba upoštevati njegovo starost, motivacijo in resnost bolezni (prisotnost podhranjenosti in telesnih zapletov) (2, 8, 13). Sledi načrtovanje prehranske obravnave ob pomoči dietetika, kjer se na podlagi natančne analize posameznikovih prehranskih navad postopoma uvaja prilagojen prehranski načrt, ki upošteva posameznikove

senzorične občutljivosti in prehranske potrebe. Vzporedno dietetski obravnavi poteka psihološka obravnava, ki temelji na kognitivno-vedenjski terapiji, osredotočeni na zmanjševanju tesnobe, povezane s hranjenjem, ter na postopnem širjenju prehranskega repertoarja (2, 20). Specifično se pri ARFID, ki je nastala kot posledica travmatične izkušnje (podtip 3), uporablja terapija, ki temelji na trenutno dobro uveljavljeni kognitivno-vedenjski terapiji za panično motnjo (ang. *panic control therapy*, PCT) (21).

Pri zdravljenju so pomembni tudi pristopi na družino usmerjenega zdravljenja (angl. *family-based treatment*), ki v obravnavo ves čas vključujejo otrokovo družino z namenom podpore pri razvoju bolj funkcionalnih načinov prehranjevanja in dolgoročnejšega vzdrževanja zdravja. Staršem je treba nuditi psihoedukacijo o vzrokih in značilnostih motnje, jim predstaviti prehranski načrt in nuditi pomoč pri podpori svojega otroka v zdravljenju. V obravnavo pediatričnih bolnikov, tako ambulantno kot tudi med hospitalizacijo, je treba vključiti tudi vrtec ali šolo in druge morebitne ustanove, ki jih otrok obiskuje (2, 8, 13, 22).

V začetnih fazah obravnave je pripočljivo postopno širjenje bolnikovega prehranskega repertoarja z uvajanjem novih živil k tistim, ki jih redno uživa (t. i. varna živila). Takšen pristop zmanjšuje tesnobo in senzorno občutljivost. Pogosto uporabljena je metoda veriženja hrane, pri kateri novo živilo temelji na podobnosti z varnim (8, 13). Ker so varna živila pogosto nezdrava, jih postopoma spreminjamo v nutricijsko ustrenejša (npr. z uporabo polnozrnatih drobtin pri paniranju). Spremembe se uvajajo postopoma in ob krepitvi motivacije, pogosto z nagrajevalnim sistemom in rutino, ki zmanjšujeta tesnobo. Pri otrocih se lahko uvajanje novih hranil izvaja skozi igro, ob upoštevanju otrokovega temperamenta in čustvenega stanja, da se ustvari mirno in varno okolje, ki spodbuja sprejemanje novih živil kot varnih (13, 14).

Poleg navedenih pristopov se v zdravljenju lahko uporabljajo tudi zdravila, predvsem za zmanjšanje s prehranjevanjem povezane tesnobe in za spodbujanje teka (1). V pediatrični populaciji v začetnih fazah zdravljenja pogosto uporabljamo nizke odmerke anksiolitikov (lorazepam) z namenom zmanjševanja postravmatskega strahu, vezanega na prehranjevanje, za dolgoročnejši anksiolitični učinek pa uvajamo sertralin (22). V klinični praksi uporabljamo tudi olanzapin, za katerega sicer še ni znanstveno potrjenih dokazov za zdravljenje ARFID, je pa v posameznih kliničnih primerih opisan kot učinkovita oblika farmakološkega zdravljenja ob celostni obravnavi. Olanzapin pomaga pri zmanjševanju tesnobe in miselne preobremenitve, vezane na prehranjevanje, spodbudno vpliva na tek in s sedativnim učinkom zmanjšuje motorični nemir, ki je pogosto prisoten pri posameznikih z motnjami hranjenja oz. prehranjevanja ter pomaga pri urejanju spanja (2, 22, 23).

Za hospitalizacijo se odločimo, ko je bolnikov delež srednjega indeksa telesne mase (ITM) nižji od 75 % priporočenega s pridruženim hudim pomanjkanjem hranil ali ob drugih akutnih zapletih, ki ogrožajo pacientovo življenje (npr. elektrolitske motnje, huda dehidracija, srčnožilna nestabilnost itd.) (5). Tudi pri hospitaliziranih bolnikih ima prednost peroralno nadomeščanje hranil, v nekaterih primerih pa je treba hrano in specifična hranila nadomeščati preko nazogastrične sonde in/ali parenteralno (5, 15). Ob ponovnem uvajanju hranjenja moramo biti pozorni na razvoj t. i. sindroma ponovnega hranjenja (angl. *refeeding syndrome*). Da se mu izognemo, je pomembno postopno višanje kaloričnega vnosa in spremljanje laboratorijskih izvidov (elektrolitov). Ob prisotni podhranjenosti in primarno nizkem kaloričnem vnosu se lahko preventivno dodaja tudi fosfat (15).

PRIKAZ PRVEGA PRIMERA

V prvem primeru predstavljamo 11-letnega dečka z letom in pol trajajočo ARFID s pridruženo gastroezofagealno refluksno boleznijo. Težave so se pri prej zdravem dečku začele po padcu na drsanju, ko se je udaril v predel prsnega koša in trebuha. Dogodek ga je zelo prestrašil, po padcu je tožil za bolečinami v trebuhu in ob tem težko dihal. Opravljen RTG prsnega koša in klinični pregled sta bila po poškodbi v mejah normale. Simptomi so začasno izzveneli, vendar so se bolečine v trebuhu ponovno pojavile čez pet mesecev po obroku v restavraciji. Deček je navajal izrazite bolečine po jedi, ki so se zmanjšale po tem, ko se je spahnil. Povedal je, da je moral hrano zelo prežvečiti in da je občasno občutil težave pri požiranju. V kliničnem statusu je izstopal blago občutljiv trebuh v epigastriju. ITM ob takratnem pregledu je znašal 16,43 kg/m² (38. percentil) (24). Izbrana pediaterka ga je zaradi vztrajajočih bolečin v trebuhu usmerila v gastroenterološko ambulantno. V času do prvega pregleda je v nekaj mesecih izgubil 2,5 kg. V gastroenterološki ambulanti so zaradi suma na eozinofilni ezofagitis opravili gastroskopijo, ki je pokazala znake gastroezofagealne refluksne bolezni. Histološki izvid odvzetih vzorcev po protokolu za celiakijo in eozinofilni ezofagitis so bili v mejah normale. Deček je nato prejel zdravljenje s pantoprazolom, vendar tudi po nekaj mesecih zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke bolečine v trebuhu niso izvenele. Ob kontrolnem pregledu pri gastroenterologu je bil napoten na UZ trebuha, ki je bil v mejah normale. Simptomi so se sprva nekoliko umirili, v naslednjih mesecih pa so se znova stopnjevali, ob tem se je nadaljevalo tudi izgubljanje telesne mase. Deček je bil zaradi suma na motnjo hranjenja usmerjen v pedopsihiatrično ambulantno. V tednih do pregleda se je družina ukvarjala le še s prehrano ter dečku kupovala posebna živila, ki jih nato ni pojedel. Užival je le še

smutije in prehranske napitke ter vidno izgubljal na telesni masi (v pol leta je izgubil 5 kg). Telesno je postajal vse bolj šibak, tako da ni več zmožeg športnih aktivnosti in je s težavo sledil pouku. Ob pregledu je bil njegov ITM $13,4 \text{ kg/m}^2$ (0. percentil; odstotek srednjega ITM 79 %) (24). Pedopsihiatrinja je ugotavljala prisotnost ARFID s strahom pred bolečinami v trebuhu ob hranjenju. V psihičnem statusu je izstopala tesnoba, vezana na hranjenje, ob odsotni tako želji po zmanjšanju telesne mase kot tudi odsotnih miselnih preobremenitvah, vezanih na telesno maso. Razpoloženje je bilo v srednji legi, brez druge psihopatologije. Deček premorbidno ni imel čustveno-vedenjskih težav. Zgodnji razvoj je potekal brez posebnosti.

Opravljena je bila psihoedukacija dečka in staršev o motnji prehranjevanja ter predlagana uvedba nagrajevalnega sistema z namenom ponovne vzpostavitve hranjenja. Za dodatno podporo pri zniževanju tesnobe in za spodbujanje teka pri oblikovanju primernih obrokov je bilo uvedeno farmakološko zdravljenje z olanzapinom, skupaj z vitaminski nadomestki in prehranskimi napitki. Po treh tednih ambulantne obravnave je bil zaradi nenapredovanja pri vzpostavljanju količinsko in vsebinsko ustreznih obrokov ter vztrajajoči stiski, povezani s prehranjevanjem, sprejet na oddelek za otroško psihiatrijo.

V začetni fazi zdravljenja je prevladovala tesnobna simptomatika, povezana z ločitvijo od mame in prehranjevanjem, ki pa se je ob podpori farmakološkega zdravljenja in psihoedukacije postopoma umirjala. S postopnim povečevanjem energijskega vnosa je deček dosegel povrnitev telesne mase. Obravnava je temeljila na večdisciplinarnem pristopu, ki je vključeval pedopsihiatrično, psihološko, dietetsko in specialno pedagoško obravnavo. Uporabljeni so bili kognitivno-vedenjski pristopi za postopno izpostavljanje virom tesnobe ob uvajanju količinsko in vsebinsko primernih

obrokov, podprti z motivacijskim nagrajevalnim sistemom. Pri delu s starši so bili vključeni elementi družinske terapije. Z namenom krepitve vedenjskih sprememb, povezanih s hranjenjem, je deček tedensko odhajal na terapevtske izhode v domače okolje, da bi spremembe prenesel tudi izven bolnišnice.

V okviru farmakološkega zdravljenja je prehodno v prvem tednu hospitalizacije v anksiolitične namene prejemal lorazepam pred obroki. Nadalje je prejemal olanzapin v nespremenjenem odmerku, pantoprazol ter multivitaminske nadomestke. Za zmanjšanje tesnobne simptomatike je bil uveden nizek odmerek sertralina, ki je bil ukinjen po šestih mesecih ob stabilnem razpoloženju in odsotnosti hujše tesnobe.

Po enomesečni hospitalizaciji, z rednimi tedenskimi terapevtskimi izhodi v domače okolje, je bil deček odpuščen iz bolnišnice v nadaljnjo ambulantno obravnavo. Pred odpustom smo opravili timski sestanek z matično šolo z namenom predaje informacij in zagotavljanja podpore v šolskem okolju. Ob odpustu je bil njegov ITM $16,1 \text{ kg/m}^2$ (22. percentil), ob zadnji ambulantni kontroli pa 18 kg/m^2 (57. percentil). Deček je uspešno vključen v šolski sistem, motnja prehranjevanja je v remisiji, farmakološkega zdravljenja več ne potrebuje.

PRIKAZ DRUGEGA PRIMERA

V drugem primeru predstavljamo 16-letno mladostnico, ki je bila zaradi suma na motnjo hranjenja usmerjena v pedopsihiatrično ambulanto. Pri treh letih je bila zaradi nižje rasti prvič pregledana v gastroenterološki ambulanti. Starši večjih prebavnih težav niso navajali, so pa izpostavili, da je deklica pri hrani zelo izbirčna in ima spremenljiv tek. Opisala sta jo kot sicer dobro razpoloženo, živahno in aktivno deklico. Gastroenterolog je priporočil vključevanje kalorično obogatene hrane ter prehranskih napitkov, skupaj z rednim spremljanjem telesne mase pri izbranem pediatru.

Pri enajstih letih je bila deklica s strani izbranega pediatra zaradi nizke rasti in nizke telesne mase usmerjena v endokrinološko ambulantno. ITM je takrat znašal $13,1 \text{ kg/m}^2$ (0. percentil; odstotek srednjega ITM 76 %) (25). Odvzeti laboratorij krvi, vključno s hormonskimi preiskavami, je bil v mejah normale. Opravljena meritev kostne gostote je bila ocenjena kot retardirana, kar je bilo z vidika nadaljnje rasti ocenjeno kot ugodno. Za opredelitev vzroka nizke rasti so bile opravljene kariotipizacija in molekularno-genetske preiskave, pri katerih ni bilo ugotovljenih odstopanj, ki bi lahko pojasnila klinični fenotip. V endokrinološko ambulantno je bila ponovno naročena čez eno leto. V tem času je deklica pridobila na telesni višini (141,7 cm, 5. percentil), manj pa na telesni teži (25,9 kg, 0. percentil), ITM je padel na $12,9 \text{ kg/m}^2$ (0. percentil; odstotek srednjega ITM 72 %) (25). Svetovano je bilo povečanje kaloričnega vnosa in predvideno nadaljnje spremljanje. Ob naslednjem kontrolnem pregledu je dodatno pridobila na telesni masi, vendar pa ob vseh nadaljnjih obravnavah ni dosegla vzpostavitve zadostne telesne mase, ITM je vztrajal v območju 0. percentila. Z namenom zmanjševanja pomanjkanja telesne mase je bilo ponovno priporočeno povišanje kaloričnega vnosa, dodatno je bila vključena še v dietetsko obravnavo. Pri starosti 14 let jo je endokrinolog zaradi anamnestičnih podatkov o prisotni bolečini v trebuhu ponovno usmeril v gastroenterološko ambulantno. Ob pregledu je mladostnica navajala prisotnost bolečin v trebuhu, ki jih je spremljal občutek slabosti. Navajala je tudi občutek zgage in bolečine v epigastriju ter za prsnico. Zaradi bolečin naj bi ponoči težje zaspala. Tek naj bi bil ustrezen, po navedbah mame pa je bila mladostnica ves čas zelo izbirčna pri prehrani; od mesa je uživala le piščančje meso, odklanjala je sadje in zelenjavo. Od nekdanje uživala majhne obroke na dve uri. Opravljeni laboratorijski izvidi so bili v mejah

normale. Ob sumu na gastritis je bil uveden zaviralec protonske črpalke in svetovano redno uživanje prehranskega napitka. Nadaljevala je z dietetsko obravnavo in kontrolami v gastroenterološki ambulanti, kjer so ob ugotovljeni izbirčnosti pri hrani svetovali postopno uvajanje novih živil. Kljub redni dietetski obravnavi in spremljanju s strani gastroenterologinje, mladostnica na telesni masi ni pridobivala. Zaradi suma na motnjo hranjenja je bila nato usmerjena še v pedopsihiatrično ambulantno.

Ob prvem pregledu v pedopsihiatrični ambulanti je imela takrat 16-letna mladostnica 36 kg pri višini 155,6 cm (10. percentil), ITM je znašal $14,9 \text{ kg/m}^2$ (0. percentil; odstotek srednjega ITM 72 %) (25). Imela je redne menstruacije (menarha pri 14. letih). Ob pregledu je povedala, da ima težave s hrano, zaradi pomanjkanja teka namreč ne uspe jesti toliko, kot bi morala. Takšne težave so bile sicer prisotne že od nekdaj; vedno je imela nizko telesno maso, zaradi česar je tudi obiskovala številne zdravnike. Povedala je, da kljub močni lakoti ne zmore veliko jesti, ob hranjenju pa pogosto občuti slabost. Opisala je tudi prisotnost strahu pred slabostjo in bruhanjem ter povedala, da jo je strah pogoltniti zdravila. Izrazito zmanjšanega teka opaza od osmega razreda osnovne šole, ko je bila izpostavljena zbadanju s strani vrstnikov. Zbadanje je bilo občasno tako vplivno, da hrane sploh ni mogla zaužiti in je zaradi tega izostajala od pouka.

Pri hranjenju je bila od nekdaj zelo izbirčna – nikoli naj ne bi jedla zelenjave, od sadja pa samo banane. Navajala je določene senzorične posebnosti – že ob vonju zelenjave naj bi ji bilo slabo, če je bila ob drugi hrani na krožniku tudi surova zelenjava, ni zmogla jesti niti ostalega, kuhano zelenjavo je izločala iz obrokov. Kot najljubšo hrano je navedla palačinke s čokoladnim namazom. Izražala je željo, da bi pridobila na telesni masi. Navajala je še težave z usnavanjem. Povedala je, da je pred spa-

njem pogosto zaskrbljena (da bi se njenim bližnjim kaj zgodilo ali da se ne bi prebudila). Ob strahu pred bruhanjem in jemanjem zdravil je navedla tudi prisotnost številnih drugih strahov (pred govornimi nastopi, ocenjevanjem, višino, smrtjo, žuželkami, iglami, psi itd.).

Mama je glede zgodnjega razvoja povedala, da jo je bilo kot dojenčico težko pomiriti in se je pomirila le ob njej, medtem ko je druge osebe zavračala. Dolgo je imela težave z uspavanjem in ni potrebovala veliko spanja. Mama je izpostavila tudi težave s prilagajanjem na spremembe, vključno z uvajanjem v vrtec in šolo, selitvami ter odhodi na dopust. Pri treh letih je težje sprejela prihod sestrice, kasneje pa je razvila izrazit strah zanjo (če je npr. sestrice padla, je bila izrazito vznemirjena). Nikoli ni bila vodena v razvojni ambulanti. Razvojni mejniki so bili doseženi normalno, hitro se je naučila brati in pisati. Uvajanje hrane je sprva potekalo brez posebnosti, težava z zavračanjem hrane pa se je pojavila v vrtcu. Doma hrane sprva ni zavračala. Od nekdanj sicer ni marala, če je v hrani videla koščke, tako da so hrano doma pasirali, zaradi kisa pa je zavračala solato. Težje se je vključevala med vrstnike, ni imela veliko prijateljev in pogosto se je igrala sama. Kot otrok je imela namišljenega prijatelja. V začetku osnovne šole je opravila pregled pri psihologu, ki pa ni ugotavljal odstopanj v njenem psihološkem razvoju ali prisotnosti čustvenih oz. razvojno-nevroloških težav.

Sedaj je dijakinja drugega letnika srednje šole, ocenjevanja in izpostavljanja pred razredom pa zanjo predstavljajo velik vir stresa. V šoli ima dve prijateljici, s katerima se v popoldanskem času ne družijo.

V psihičnem statusu smo ob pregledu ugotavljali prisotnost dalj časa trajajoče tesnobe simptomatike z znižanim tekom in telesnimi ekvivalenti, ki se je dodatno okrepila v zadnjih razredih osnovne šole. Razpoloženska lega ob pregledu ni bila pomembneje znižana. Izstopala je prisotnost

selektivnega prehranjevanja brez sočasno prisotnega strahu pred pridobivanjem telesne mase ali motene telesne sheme in nekatere druge posebnosti zgodnjega razvojnega obdobja (že kot dojenčica se je težko pomirila ter uspavala, dolgo ni usvojila dnevno-nočnega ritma, prisotna je bila izrazita ločitvena tesnoba, težave s prilagajanjem na spremembe in slabša socialna vključenost v vrtcu). Zaradi slednjih smo posumili, da je v ozadju aktualne simptomatike neprepoznana motnja avtističnega spektra.

Mladostnica je bila vključena v nadaljnjo ambulantno obravnavo zaradi tesnobe motnje in ARFID. Opravili smo obsežno psihoedukacijo o naravi njenih aktualnih težav in predlagali proces zdravljenja: uvedbo farmakološkega zdravljenja z namenom zmanjševanja tesnobe in nato postopno prilagajanja jedilnika z namenom povečanja kaloričnega vnosa s ciljem povrnitve telesne teže.

Zaradi strahu pred požiranjem smo v zdravljenje z namenom anksiolize uvajali risperidon v raztopini, ki ga je bolnica zaužila le enkrat, kasneje pa kljub spodbudi staršev nadaljnje jemanje zavračala. Ob kontrolnih pregledih smo jo poskušali dodatno motivirati za sodelovanje v zdravljenju in dosledno farmakološko zdravljenje. Zaradi stresa, ki ga je doživljala v povezavi s šolskim okoljem in ocenjevanji, smo predlagali pomoč šolske svetovalne službe in prilagoditev šolskega procesa, ki so ji prinesle vidno razbremenitev.

Od farmakološkega zdravljenja smo ji nato uvedli sertralin v raztopini, ki ga je samoiniciativno opustila, nazadnje pa smo v anksiolitične namene predlagali še uvedbo olanzapina, ki ga prav tako ni želela jemati. Med ambulantno obravnavo ni prišlo do pomembnejšega napredka v pridobivanju telesne mase.

Mladostnico smo usmerili tudi v klinično-psihološko obravnavo, ki je pokazala prisotnost izrazite tesnobe simptomatike ter

znižane odpornosti na stres ob določenih značilnostih motnje avtističnega spektra. Ugotovljene so bile povprečne besedne in nebesedne intelektualne sposobnosti ter blage težave na področju izvršilnih funkcij (načrtovanje, delovni spomin in organizacija dela). Na podlagi ugotovitev smo svetovali začetek postopka usmerjanja po Zakonu o usmerjanju otrok s posebnimi potrebami z namenom dolgoročneje podpore in prilagoditev šolskega okolja.

Mladostnica bo še naprej vključena v redno ambulantno pedopsihiatrično vodenje. Za sodelovanje v obravnavi je sicer slabše motivirana in odklonilna tako do farmakološkega zdravljenja kot tudi do morebitne bolnišnične obravnave.

RAZPRAVA

ICD-11 uvaja novo diagnostično kategorijo ARFID, ki bo podlaga za zgodnejšo prepoznavo in obravnavo otrok z motnjami prehranjevanja, ki so bili do sedaj pogosto spregledani, saj je bila pri njih psihopatologija bolj znanih motenj hranjenja odsotna (2, 3). Še posebej pomembna je prepoznavna motnja prehranjevanja pri otrocih z motnjo avtističnega spektra (12, 19).

Predstavljeni primera prikazujeta dve različni klinični sliki ARFID, ki poudarjata zapletenost njenega poteka ter ključni pomen zgodnje prepoznave in ustreznega terapevtskega odziva. Pri 11-letnem dečku je bila motnja prepoznana v zgodnji fazi, kar je omogočilo hitro ukrepanje z večdisciplinarnim pristopom. S pravočasnim ukrepanjem večdisciplinarnega tima ter aktivno vlogo družine je bil dosežen ustrezen prehranski vnos, kar je vodilo do normalizacije telesne mase in preprečilo nadaljnje fizične ter psihosocialne zaplete.

V primeru 16-letne mladostnice je prepletenih več dejavnikov, ki so vplivali na razvoj ARFID ter kronifikacijo težav. Med ključne dejavnike spada temperamentna občutljivost, ki je prisotna že od najzgodnejšega obdobja (težave z vzpostavitvijo

dnevno-nočnega ritma, izrazita ločitvena tesnoba, selektivnost pri hranjenju in težave z uvajanjem na spremembe), kar nakazuje na razvojno-nevrološke posebnosti. V obdobju mladostništva se je tesnoba simptomatika dodatno stopnjevala, spremljali so jo zmanjšana prehranjevalna aktivnost ter številni strahovi, povezani s telesnimi občutki ob hranjenju.

Pozna prepoznavna razvojno-nevrološke in tesnobe simptomatike ter s tem dolgotrajnejša prisotnost težav je pomemben dejavnik, ki prispeva k slabšemu uspehu zdravljenja (21). Specifične značilnosti psihološkega razvoja, izhajajoče iz razvojno-nevroloških posebnosti, so zaradi prenizke telesne mase privedle do upočasnjenega telesnega razvoja in zastoja rasti. Posebnosti v prehranjevanju ob senzornih omejitvah je glede na njihovo trajanje psihološko težje naslavljati in bi jih bilo nujno prepoznati in obravnavati v zgodnjem razvojnem obdobju. Otroci z motnjo avtističnega spektra imajo pogosto pridružene motnje hranjenja, zato bi bilo ob zgodnji prepoznavi osnovne razvojno-nevrološke motnje nujno naslavljati senzornih omejitev ter presejanje za pridružene motnje (7, 12, 19).

Tesnoba se pri otrocih pogosto izraža s somatizacijo, telesna bolečina pa po principu pozitivne povratne zanke stopnjuje tesnobo. Telesni simptomi otrok pogosto povečajo tesnobo tudi pri starših, kar lahko zaplete situacijo, saj se njihova zaskrbljenost ob prisotnosti simptoma, ki mu številne preiskave ne pokažejo izvora, stopnjuje do te mere, da povzroča dodatno tesnobo pri otroku (26). Opisan proces otežuje zdravljenje zlasti v začetnih fazah, zato je pomembno, da je pristop od samega začetka večdisciplinaren in temelji na jasno izdelanem načrtu zdravljenja, ki ga razumejo in sprejemajo tudi starši (2, 8). V začetku zdravljenja je zelo pomembno staršem razložiti naravo otrokovih težav, način zdravljenja, korake v procesu do ozdravitve ter dejavnike, ki vplivajo na okrevanje. Pri tem je

bistvenega pomena, da so starši ves čas vključeni v proces in predstavljeni kot pomemben dejavnik otrokove ozdravitve (8, 27). Pri dečku je bila zaradi nenapredovanja v ambulantnem zdravljenju ob pomembni podhranjenosti in kritičnem zmanjšanju kaloričnega vnosa potrebna hospitalizacija. Večdisciplinarno zasnovana obravnava je prispevala k zmanjšanju tesnobe pri starših, hkrati pa je uvedba nagrajevalnega sistema okrepila motivacijo dečka za spopadanje z neprijetnimi telesnimi občutki (5). K dečkovemu okrevanju so pomembno pripomogli tudi varovalni dejavniki, ki smo jih med hospitalizacijo naslavljali in krepili: podpora in razumevanje družine, šolska uspešnost, vključenost med vrstnike in želja po vračanju v domače okolje.

Predstavljena mladostnica je bila do sedaj vodena le ambulantno, želeni napredek v zdravljenju pa še ni dosežen. Tudi pri njej je prisotna izrazita tesnobna simptomatika, ki pa ni omejena zgolj na hrano in negativno vpliva na potek in uspešnost zdravljenja motnje prehranjevanja (9, 17). Prisotnost zmanjšanih prilagoditvenih in socialnih spretnosti, ki izhajajo iz osnovnih razvojno-nevroloških posebnosti, ji povzročajo težave pri vzpostavljanju in ohranjanju medvrstniških odnosov ter pri učinkovitem spoprijemanju z učnimi obremenitvami (12, 19). Obravnava je pri njej dodatno otežena zaradi slabše motivacije in odklonilnosti do farmakološkega zdravljenja ter hospitalne obravnave. Kot pozitivna sprememba se je izkazala individualizacija učnega procesa, saj je pripomogla k zmanjšanju tesnobe, vezane na šolske obremenitve in posledično tudi splošne tesnobe, kar je zmanjšalo negativen vpliv le-te na tek (28).

V nadaljnji obravnavi bo ključnega pomena nadaljevati s stopenjskim in celostnim pristopom, z namenom krepitve sodelovanja mladostnice v zdravljenju in zaupanja do terapevtov, kar bi posledično

zmanjšalo tesnobno simptomatiko in težave s prehranjevanjem. Nadaljevali bomo s psihoedukacijo mladostnice in njenih staršev ter mladostnici pomagali pri razvijanju strategij za učinkovitejše spoprijemanje s stresnimi situacijami. Pri tem bomo za krepitev motivacije za sodelovanje v obravnavi uporabljali tehnike motivacijskega intervjuja z željo po ponovnem poskusu uvedbe anksiolitičnega zdravljenja z zaviralcem ponovnega prevzema serotonina, ki bi pripomogel k zmanjšanju tesnobne simptomatike in prispeval k večjemu uspehu psiholoških intervenc, z željo po večji funkcionalnosti tako pri hranjenju kot spopadanju z vsakdanjimi izzivi (29).

Zgodnja prepoznavna ARFID je ključnega pomena za ugodnejši potek bolezni (9, 21). Pravočasno postavljena diagnoza omogoča preventivo pred težjimi telesnimi zapleti ter omogoča boljšo prognozo zaradi večje prilagodljivosti prehranjevalnih navad v zgodnejšem razvojnem obdobju (15). Poleg tega zgodnji terapevtski pristop pogosto zmanjša potrebo po invazivnih posegih, kot je npr. hranjenje po sondi, ter izboljša kakovost življenja bolnika in njegove družine (15). Ključnega pomena je tudi, da je obravnava že od prepoznave problema večdisciplinarna, temelji na usklajenem razumevanju med vključenimi strokovnjaki ter vključuje jasno opredeljene terapevtske cilje, oblikovane v sodelovanju s starši in otrokom oz. mladostnikom (1, 2, 8). Pri zgodnji prepoznavi imajo pomembno vlogo pediatri, ki lahko ob spremljanju otrokovega razvoja vključujejo tudi presejalna vprašanja o vrsti hrane, ki jo otrok redno uživa, ter o prehranjevalnih navadah v družini (30). Tako lahko pediater usmerja starše pri vzpostavljanju ustreznih prehranjevalnih vzorcev in zdravega odnosa do hrane pri otroku, po potrebi pa v zgodnjem razvojnem obdobju vključi tudi druge strokovnjake (dietetika, psihologa itd.) (30).

Kratkoročni cilj zdravljenja ARFID je telesna stabilizacija in povrnitev telesne

mase (8, 15, 21). Vzporedno si prizadevamo za večanje nabora hranil in zmanjševanje tesnobe ob hranjenju, kar omogoča trajno okrevanje (2). Dolgoročni cilj je vzdrževanje telesne mase v zdravem območju oz. nadaljnje pridobivanje telesne mase ter telesna rast v skladu z ravnimi krivuljami. Cilj je tudi vzdrževanje ustrežnejših vzorcev prehranjevanja in dolgoročna normalizacija le-teh (manjša obremenitev družine s strukturo in vsebino obrokov, spontanost pri hranjenju, prehod iz rigidnosti v večjo fleksibilnost obrokov) (2, 15). Prav tako si prizadevamo za izboljšanje splošne funkcionalnosti bolnika ter za zmanjšanje tesnobe simptomatike in morebitnih pridruženih duševnih motenj (8, 15, 20).

Trenutno podatkov o prevalenci ARFID za Slovenijo še ni na voljo, saj se je v preteklosti otroke z omenjenimi težavami vodilo v diagnostičnih kategorijah Druge motnje prehranjevanja (F50.8) in Motnja hranjenja v detinstvu in otroštvu (F98.2), ki pa zajemata tudi druge motnje hranjenja in prehranjevanja. Nova diagnostična kategorija je natančneje opredeljena in bo zato prispevala k boljši prepoznavi, diagnostiki in oceni razširjenosti v slovenski populaciji ter s tem spodbudila nadaljnji razvoj kliničnega dela z bolniki z ARFID, pripravo kliničnih smernic in preventivnih programov.

ZAKLJUČEK

ARFID je zapletena duševna motnja z zelo raznoliko klinično sliko, ki na primarni ravni

otežuje prepoznavo ter napotitev v specialistično obravnavo. Zaradi resnih in dolgoročnih posledic za zdravje posameznika je zgodnja prepoznavna izjemno pomembna. Posebno ključna je pri bolnikih s pridruženimi razvojno-nevrološkimi motnjami, kot je motnja avtističnega spektra. Pri slednji je ARFID pogostejša kot v splošni populaciji. Nova diagnostična kategorija v ICD-11 omogoča natančnejšo opredelitev težav, ki so bile v preteklosti opisane pod kategorijama Druge motnje prehranjevanja ali Motnje hranjenja v detinstvu. Nova kategorizacija bo prispevala k uspešnejši in zgodnejši prepoznavi ARFID pri otrocih in mladostnikih ter preprečila kronifikacijo težav. Prav tako bo spodbudila razvoj večdisciplinarnih obravnav na primarni ravni ter usmerjenega raziskovalnega dela z namenom izboljšanja kakovosti obravnave. Nova diagnostična kategorija bo omogočila tudi oceno prevalence ARFID v slovenski populaciji, ki je pri nas še nimamo, ter na podlagi teh podatkov razvoj strokovnih smernic za obravnavo.

SOGLASJA

Deček in mladostnica v predstavljenih primerih sta ustno privolila v anonimizirano uporabo zdravstvene dokumentacije in kliničnih podatkov za strokovne in/ali izobraževalne namene. Iz obeh opisov primerov identitete bolnika ni mogoče razbrati.

LITERATURA

1. Di Cara M, Rizzo C, Corallo F, et al. Avoidant restrictive food intake disorder: A narrative review of types and characteristics of therapeutic interventions. *Children*. 2023; 10 (8): 1297. doi: 10.3390/children10081297
2. Fonseca NKO, Curtarelli VD, Bertoletti J, et al. Avoidant restrictive food intake disorder: Recent advances in neurobiology and treatment. *J Eat Disord*. 2024; 12 (1): 74. doi: 10.1186/s40337-024-01021-z
3. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision (ICD-11) [internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [citirano 2025 Jun 20]. Dosegljivo na: <https://icd.who.int>
4. World Health Organization. International classification of diseases, 10th revision (ICD-10) [internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [citirano 2025 Jun 20]. Dosegljivo na: <https://icd.who.int>
5. Eddy KT, Harshman SG, Becker KR, et al. Radcliffe ARFID Workgroup: Toward operationalization of research diagnostic criteria and directions for the field. *Int J Eat Disord*. 2019; 52 (4): 361–6. doi: 10.1002/eat.23042
6. James RM, O'Shea J, Micali N, et al. Physical health complications in children and young people with avoidant restrictive food intake disorder (ARFID): A systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open*. 2024; 8 (1): e002595. doi: 10.1136/bmjpo-2024-002595
7. Yazdani S, Bloomberg Z, Klauber R, et al. Avoidant restrictive food intake disorder emerging during COVID-19 pandemic resulting in superior mesenteric artery syndrome. *Eat Weight Disord*. 2022; 27 (7): 2943–5. doi: 10.1007/s40519-022-01415-5
8. Kambanis PE, Thomas JJ. Assessment and treatment of avoidant/restrictive food intake disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2023; 25 (2): 53–64. doi: 10.1007/s11920-022-01404-6
9. Becker KR, Breithaupt L, Lawson EA, et al. Co-occurrence of avoidant/restrictive food intake disorder and traditional eating-disorder psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020; 59 (2): 209–12. doi: 10.1016/j.jaac.2019.09.037
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington (DC): American Psychiatric Publishing; 2013 [citirano 2025 jun 20].
11. Sanchez-Cerezo J, Nagularaj L, Gledhill J, et al. What do we know about the epidemiology of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents? A systematic review of the literature. *Eur Eat Disord Rev*. 2023; 31 (2): 226–46. doi: 10.1002/erv.2964
12. Keski-Rahkonen A, Ruusunen A. Avoidant-restrictive food intake disorder and autism: Epidemiology, etiology, complications, treatment, and outcome. *Curr Opin Psychiatry*. 2023; 36 (6): 438–42. doi: 10.1097/YCO.0000000000000896
13. Białek-Dratwa A, Szymańska D, Grajek M, et al. ARFID-Strategies for dietary management in children. *Nutrients*. 2022; 14 (9): 1739. doi: 10.3390/nu14091739
14. Torres TO, Gomes DR, Mattos MP. Factors associated with food neophobia in children: Systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2020; 39: e2020089. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020089
15. Cucinotta U, Romano C, Dipasquale V. A systematic review to manage avoidant/restrictive food intake disorders in pediatric gastroenterological practice. *Healthcare*. 2023; 11 (16): 2245. doi: 10.3390/healthcare11162245
16. Estrem HH, Pederson JL, Dodrill P, et al. A US-based consensus on diagnostic overlap and distinction for pediatric feeding disorder and avoidant/restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord*. 2025; 58 (3): 489–99. doi:10.1002/eat.24349
17. Seetharaman S, Fields EL. Avoidant/restrictive food intake disorder. *Pediatr Rev*. 2020; 41 (12): 613–22. doi: 10.1542/pir.2019-0133
18. Kambanis PE, Harshman SG, Kuhnle MC, et al. Differential comorbidity profiles in avoidant/replay a restrictive food intake disorder and anorexia nervosa: Does age play a role? *Int J Eat Disord*. 2022; 55 (10): 1397–1403. doi:10.1002/eat.23777
19. Sader M, Weston A, Buchan K, et al. The co-occurrence of autism and avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID): A prevalence-based meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2025; 58 (3): 473–88. doi:10.1002/eat.24369
20. Zickgraf H, Schwartz R. Broadening the conceptualization of panic disorder to include the fear presentation of avoidant/restrictive food intake disorder: The legacy of panic control therapy. *Behav Res Ther*. 2024; 185 (12): 104677. doi:10.1016/j.brat.2024.104677
21. Mulkens S, Waller G. New developments in cognitive-behavioural therapy for eating disorders (CBT-ED). *Curr Opin Psychiatry*. 2021; 34 (6): 576–83. doi: 10.1097/YCO.0000000000000745
22. Morrison M, Steel LA. Avoidant/Restrictive food intake disorder: Origins, neurobiology, and psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020; 59 (10): 184–5. doi:10.1016/j.jaac.2020.08.181

23. Muratore AF, Attia E. Psychopharmacologic management of eating disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2022; 24 (7): 345–51. doi:10.1007/s11920-022-01340-5
24. Centers for Disease Control and Prevention. 2 to 20 years: Boys, body mass index-for-age percentiles [internet]. Atlanta: National Center for Health Statistics; 2000 [citirano 2025 Aug 12]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1clinical/cj41c021.pdf>
25. Centers for Disease Control and Prevention. 2 to 20 years: Girls, body mass index-for-age percentiles [internet]. Atlanta: National Center for Health Statistics; 2000 [citirano 2025 Aug 12]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/growthcharts/data/set1clinical/cj41c024.pdf>
26. Fostini A, Zaravinos Tsakos F, Kolaitis G, et al. Parents' reflective functioning, emotion regulation, and health: Associations with children's functional somatic symptoms. *Psychol Int.* 2025; 7 (2): 31. doi: 10.3390/psycholint7020031
27. Kim YK, Di Martino JM, Nicholas J, et al. Parent strategies for expanding food variety: Reflections of 19,239 adults with symptoms of avoidant/restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord.* 2022; 55 (1): 108–19. doi: 10.1002/eat.23639
28. Steare T, Gutiérrez Muñoz C, Sullivan A, et al. The association between academic pressure and adolescent mental health problems: A systematic review. *J Affect Disord.* 2023; 339: 302–17. doi: 10.1016/j.jad.2023.07.028
29. Herbst RB, Corley AMS, McTate E, et al. Motivational interviewing in pediatric mental health. *Pediatr Clin North Am.* 2024; 71 (6): 1047–58. doi: 10.1016/j.pcl.2024.07.012
30. Feillet F, Bocquet A, Briend A, et al. Nutritional risks of ARFID (avoidant restrictive food intake disorders) and related behavior. *Arch Pediatr.* 2019; 26 (7): 437–41. doi: 10.1016/j.arcped.2019.08.005

Prispelo 6. 7. 2025

Larisa Žerovnik¹

Hotelska večerja z neprijetnimi posledicami

V urgentno ambulanto v noči z nedelje na ponedeljek prihaja 23-letna bolnica, ki je v enem popoldnevu nenadoma razvila hudo slabost in obilno bruhanje. Pove, da se ravnokar vrača z izleta v Sahari, kjer se je med tridnevnim bivanjem v hotelu prehranjevala s hrano iz bifeja v hotelski restavraciji. Večer pred nastopom težav je jedla meso in morske sadeže z zelenjavno prilogo, naslednje jutro pa je zajtrkovala sveže sadje.

Bolnica navaja, da so se pri več drugih članih skupine podobni simptomi pojavili skoraj istočasno ali v razmiku nekaj ur, pri nekaterih pa nekoliko kasneje. Vsi od obolelih so jedli različne jedi. Sama je prvič začutila slabost okoli 14. ure in ni imela teka, sprva je to pripisala posledicam visokih temperatur v puščavi. Okoli 18. ure je nenadoma začela intenzivno bruhati, bruhalo je več ur in nekajkrat za kratek čas izgubila zavest.

Pri pregledu opazite, da ima bolnica še vedno znake zmerne dehidracije, zato jo tekočinsko stabilizirate in sprejmete na oddelek.

V ponedeljek okoli 12. ure se pri bolnici pojavijo obilne vodene driske brez primesi krvi ali sluzi, blato odvaja šest- do osemkrat dnevno. Ima tudi krče v spodnjem delu trebuha, na splošno je zelo utrujena in ima blago povišano telesno temperaturo (37,8 °C). Podoben razvoj simptomov je imela tudi večina ostalih članov skupine, pri čemer so nekateri zboleli celo z večdnevnim zamikom ali pa so po kratkem izboljšanju čez nekaj dni ponovno bruhalo.

Odločite se narediti osnovne laboratorijske preiskave, ki pokažejo blago levkocitozo ($10,8 \times 10^9$ levkocitov/l) in blago povišano C-reaktivno beljakovino (angl. C-reactive protein, CRP) (14 mg/l), bakterijske kulture blata so negativne. Bolnici predpišete zdravila proti driski in jo po izboljšanju pošljete v domačo oskrbo, po dveh do treh dneh popolnoma okreva.

Vprašanja

1. Kaj bi bila vaša diferencialna diagnoza glede na potek bolezni in epidemiološke podatke?
2. Na podlagi katerih kliničnih kriterijev posumimo, da je povzročitelj izbruha akutnega gastroenteritisa najverjetneje norovirus?
3. Katero preiskavo bi uporabili za zanesljivo potrditev povzročitelja?
4. Kako poteka zdravljenje okužbe z norovirusom?
5. Kateri ukrepi so nujni za preprečevanje širjenja okužbe?
6. Kaj so možne pozne posledice okužbe z norovirusom in kako jih lahko zdravimo?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Larisa Žerovnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; larisa.zerovnik@medrazgl.si

Odgovori:

1. Pri bolnici moramo glede na simptomatiko pomisliti na akutni gastroenteritis (AGE). AGE je vnetna bolezen prebavil, ki se kaže z drisko, bruhanjem, bolečinami v trebuhu in vročino (1). Povzročijo jo lahko bakterije (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica* in *Clostridioides difficile*), virusi (kalicivirusi – norovirus (NoV) in sapovirus, rotavirus in adenovirus), paraziti (*Cryptosporidium* spp. in *Giardia duodenalis*) ali bakterijski toksini (toksini *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*) (1, 2).

Glede na klinično sliko, hitrost nastopa simptomatike, epidemiološke podatke in rezultate preiskav je najverjetnejši povzročitelj NoV. NoV je pogost pri odraslih, zlasti v skupinskih nastanitvah. Simptomi okužbe običajno nastopijo 12–48 ur po izpostavitvi virusu in se kažejo kot nenadna slabost, bruhanje, trebušni krči, bolečine v mišicah in subfebrilnost (3, 4). Kasneje v poteku bolezni se pojavi tudi huda vodena driska, ki nastane zaradi delovanja virusa v tankem črevesju, kjer zmanjšuje površino črevesnih resic in povzroča apoptozo enterocitov (5). Simptomi okužbe z NoV trajajo 1–3 dni. Okužba je večinoma samoomejujoča, lahko pa povzroči dehidracijo, zlasti pri ranljivejših skupinah (1-3).

2. Pri opredelitvi NoV kot najverjetnejšega povzročitelja izbruha AGE si pomagamo s Kaplanovimi kliničnimi in epidemiološkimi merili, ki vključujejo:

- pojav bruhanja pri več kot polovici obolelih,
- povprečno inkubacijsko dobo 24–48 ur,
- povprečno trajanje bolezni 12–60 ur in
- odsotnost bakterijskega povzročitelja v kulturi blata.

Če so vsa merila pozitivna, je verjetnost, da gre za izbruh NoV, zelo visoka (4).

3. Diagnoza okužbe z NoV je najpogosteje postavljena na podlagi značilne klinične slike in epidemioloških podatkov (Kaplanovi kriteriji). Za zanesljivo potrditev okužbe se uporablja kvantitativna metoda obratne transkripcije in verižne reakcije s polimerazo (*reverse-transcription quantitative polymerase chain reaction*, RT-qPCR), ki omogoča neposredno zaznavo virusne RNA v vzorcih blata, izbruhanine ali rektalnih brisih. RT-qPCR je metoda z najvišjo občutljivostjo in specifičnostjo za NoV ter omogoča tudi genotipizacijo povzročitelja, kar je ključno pri ugotavljanju skupnega izvora izbruha v zaprtih skupnostih, kot so hoteli, križarke ali zdravstveni zavodi za oskrbo (3, 4). Rutinske bakteriološke kulture pri okužbi z NoV niso ustrezne, saj virusa ni mogoče gojiti na standardnih gojiščih, zato so te metode uporabne le za izključitev bakterijskih povzročiteljev in jih pri sumu na NoV ne uporabljamo. (4).

4. Zdravljenje okužbe z NoV je simptomatsko in se osredotoča predvsem na preprečevanje in zdravljenje dehidracije. Pri blažjih oblikah bolezni zadostuje enteralno nadomeščanje tekočin, pri zmernih do hudih dehidracijah pa moramo tekočine nadomeščati parenteralno. Ob tem se lahko po potrebi dodajo elektroliti (2, 4). Svetuje se prilagoditev prehrane in vnos lahko prebavljive hrane, ki ne pospešuje peristaltike (kuhana zelenjava, banane, žitarice in živila, bogata s škrobom) (2–4). Pri hudem bruhanju so koristni antiemetiki, npr. ondansetron (6, 7). Antimotilitetna zdravila, kot je loperamid, zmanjšujejo pogostost

odvajanja, zato se lahko uporabljajo kot dopolnilno simptomatsko zdravljenje pri driski (2, 7). Antibiotiki za zdravljenje takšne okužbe niso indicirani (7).

5. Norovirusi so zelo kužni. Prenašajo se po fekalno-oralni poti in z aerosolizacijo ob bruhanju ter močno onesnažijo površine (4). Za preprečevanje širjenja NoV je zato ključno dosledno izvajanje stroge higiene rok po vsakem stiku z okuženim. V bolnišničnem okolju je nujna omejitev obiskov in osamitev obolelih, ki naj traja do vsaj 48 ur po prenehanju simptomov, da se prepreči sekundarno okužbo. Površine, s katerimi je bil okužen v stiku, je treba skrbno razkužiti z virucidnimi razkužili. Pri izbruhih v skupinah je priporočljivo ločiti okužene osebe od zdravih, omejiti skupinskih dejavnosti in dosledno spoštovanje higienskih standardov pri pripravi in strežbi hrane, kar skupaj zmanjšuje širjenje okužbe znotraj skupnosti (4, 8).
6. Čeprev je okužba z NoV pri večini imunokompetentnih posameznikov akutna in samo-omejujoča, lahko pri določenem deležu povzroči tudi dolgotrajne posledice. Najpogosteje je opisan postinfekcijski sindrom razdražljivega črevesja (angl. *post-infectious irritable bowel syndrome*, PI-IBS), ki se razvije tedne do mesece po preboleli okužbi in je povezan s spremembami črevesne motilitete in povečano visceralno občutljivostjo (9-11). Pri nastanku PI-IBS sodeluje tudi črevesna disbioza, saj okužba z NoV spremeni sestavo črevesne mikrobiote s povečanjem deleža bakterij vrste *Bacteroidetes* in *Proteobacteria* in sočasnim zmanjšanjem bakterij vrst *Firmicutes* (2, 7). Čeprev se črevesna mikrobiota postopoma normalizira, lahko motnje vztrajajo več tednov. Obvladovanje zapletov temelji na simptomatskem zdravljenju. Pri PI-IBS se za lajšanje bolečin uporablja farmakološko zdravljenje (benzodiazepini, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina in triciklični antidepresivi). Motnje motilitete zdravimo z loperamidom (pri PI-IBS s prevladujočo drisko) ter osmotskimi odvajali in stimulanji (pri PI-IBS s prevladujočim zaprtjem) (12). Pomembna je tudi podpora ponovni vzpostavitvi ravnovesja mikrobiote s probiotiki in prebiotiki. Poleg PI-IBS se lahko pojavijo tudi druge prebavne motnje, kot so kronično zaprtje, ki ga zdravimo s prokinetiki in odvajali, ter funkcionalna dispepsija in gastroezofagealna refluksna bolezen, pri katerih je osnovni pristop prilagoditev prehrane in ciljno usmerjeno farmakološko zdravljenje, npr. zaviralci protonske črpalke (10, 11).

LITERATURA

1. Alberer M, Moe CL, Hatz C, et al. Norovirus acute gastroenteritis amongst US and European travellers to areas of moderate to high risk of travellers' diarrhoea: A prospective cohort study. *J Travel Med.* 2024; 31 (7): taad051. doi: 10.1093/jtm/taad051
2. Berlec K, Kotar T. Potovalna driska. *Med Razgl.* 2023; 62 (Suppl 2): 99–110.
3. Mirza S, Hall A. Norovirus. In: *CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel.*
4. Patel MM, Hall AJ, Vinjé J, et al. Noroviruses: A comprehensive review. *J Clin Virol.* 2009; 44 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.jcv.2008.10.009
5. Karst SM. Pathogenesis of noroviruses, emerging RNA viruses. *Viruses.* 2010; 2 (3): 748–81. doi:10.3390/v2030748
6. Mehta S, Goldman RD. Ondansetron for acute gastroenteritis in children. *Can Fam Physician.* 2006; 52 (11): 1397–1398.
7. Simons MP, Pike BL, Hulseberg CE, et al. Norovirus: New developments and implications for travelers' diarrhea. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2016; 2: 1. doi: 10.1186/s40794-016-0017-x
8. Barclay L, Park GW, Vega E, et al. Infection control for norovirus. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (8): 731–40. doi: 10.1111/1469-0691.1267
9. Nelson AM, Walk ST, Taube S, et al. Disruption of the human gut microbiota following Norovirus infection. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e48224. doi: 10.1371/journal.pone.0048224
10. Porter CK, Faix DJ, Shiao D, et al. Postinfectious gastrointestinal disorders following norovirus outbreaks. *Clin Infect Dis.* 2012; 55 (7): 915–22. doi:10.1093/cid/cis576
11. Harer KN, Hasler WL. Functional dyspepsia: A review of the symptoms, evaluation, and treatment options. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020; 16 (2): 66–74.
12. Chen L, Ilham SJ, Feng B. Pharmacological approach for managing pain in irritable bowel syndrome: A review article. *Anesth Pain Med.* 2017; 7 (2): e42747. doi: 10.5812/aapm.42747

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 3. junija do 26. avgusta 2025

Diplomanti medicine

Pirmanšek Jaka	4.6.2025	Novljan Eva	24.6.2025
Rigler Martin	16.6.2025	Pavkovič Anja	24.6.2025
Matajurc Nataša	18.6.2025	Nasteska Andrijana	30.6.2025
Bahčič Erazem	19.6.2025	Fajdiga Neja	1.7.2025
Češljarac Danilo	19.6.2025	Toš Nik Aleksander	1.7.2025
Grazer Katarina	19.6.2025	Labović Andela	4.7.2025
Jankovski Lucia	19.6.2025	Lajnšček Rok	4.7.2025
Karner Nina	19.6.2025	Osmankić Erna	4.7.2025
Križaj Nives	19.6.2025	Pevec Valentina	4.7.2025
Laganis Andrej	19.6.2025	Vidic Teja	4.7.2025
Pagon Katja	19.6.2025	Zupančič Tina	4.7.2025
Pungartnik Primož	19.6.2025	Kravanja Pia	7.7.2025
Pušenjak Matevž	19.6.2025	Kržan Jan Igor	7.7.2025
Raj Sergeja	19.6.2025	Ledinek Ana	7.7.2025
Seljak Kristina	19.6.2025	Fijavž Katja	8.7.2025
Smole Juš	19.6.2025	Logar Klara	8.7.2025
Vidmar Jakob	19.6.2025	Mavri Marjeta	8.7.2025
Zugan Lea	19.6.2025	Pečnik Lovro	9.7.2025
De Luisa Tjaša	20.6.2025	Kirar Angelika	10.7.2025
Turk Gaja	20.6.2025	Rojc Vid	14.7.2025
Tušak Maks	20.6.2025	Bartolj Karin	17.7.2025
Bregar Manca	24.6.2025	Pečavar Nežmah Patrik	1.8.2025
Medle Nastja	24.6.2025		

Diplomanti dentalne medicine

Korošec Tija	13.6.2025	Teršek Tim	16.7.2025
Klanjšček Aleksandra	19.6.2025	Farkaš Katarina	21.8.2025
Jager Maruša	20.6.2025	Kotnik Jana	22.8.2025
Strmčnik Tjaša	4.7.2025		

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Majer Kovačič Maja	4.6.2025	Dreu Lara	9.7.2025
Španring Tajda	9.6.2025	Kočevar Meta	9.7.2025
Daković Bor	10.6.2025	Šenk Ajda	9.7.2025
Dragović Klara	11.6.2025	Kostić Milica	10.7.2025
Muzek Matej	11.6.2025	Šarenac Žan	10.7.2025
Podlesnik Lana	11.6.2025	Gajšek Matic	11.7.2025
Dražić Luka	12.6.2025	Kokalj Bor	11.7.2025
Belak Tjaša	13.6.2025	Domadenik Klara	14.7.2025
Goričanec Nina	13.6.2025	Gajšek Saša	15.7.2025
Hodžić Emina	13.6.2025	Čop Hernaus Neža	16.7.2025
Kobal Barbara	13.6.2025	Jovič Fiona Jožefa	16.7.2025
Hozjan Nuša	16.6.2025	Keber Evelina	18.7.2025
Kreslin Alma	16.6.2025	Kovač Anea Mercedes	18.7.2025
Gubič Blaž	18.6.2025	Lilek Ana	18.7.2025
Horvat Jan	18.6.2025	Schaubach Tim	18.7.2025
Plavec Ela	18.6.2025	Zidar Melanija	18.7.2025
Bitežnik Jan	19.6.2025	Čretnik Tija	21.7.2025
Ačko Urša Zala	23.6.2025	Feguš Anže	21.7.2025
Puljek Sanja	30.6.2025	Gregorn Ana	21.7.2025
Ravnak Manca	30.6.2025	Sošič Alenka	21.7.2025
Krajnc Ana	1.7.2025	Mencigar Nejc	29.7.2025
Mohorko Borut	2.7.2025	Vrečič Vanessa	29.7.2025
Krpič Nina	3.7.2025	Zemljič Lara	29.7.2025
Perdigal Nina	3.7.2025	Korče Tina	1.8.2025
Šapek Katja	3.7.2025	Štrucl Julij	4.8.2025
Miklič Rok	8.7.2025	Novak Neja	11.8.2025
Kovačič Zarja	8.7.2025	Vitez Tomaž	19.8.2025
Arzenšek Luka	9.7.2025	Marinček Gašper	22.8.2025
Cekovski Taja	9.7.2025		

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.

Izvleček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

Slike

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-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

Hana Brezar, 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 Hočever Gregorič

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.



275 Auditory Neuropathy – A Hidden Cause of Speech Incomprehension – *Alenka Kravos*

287 Focal Segmental Glomerulosclerosis - From Etiology to Treatment – *Tilen Brečko, Željka Večerič Haler, Nika Kojc*

301 Psoriasis Vulgaris: Known Facts and New Developments – *Nika Špajzer, Mateja Starbek Zorko*

321 The Influence of Environmental Risk Factors on the Incidence and Exacerbation of Asthma in Children – *Katja Benčin, Tanja Rejc, Tanja Carli, Uroš Krivec, Aleksandra Zver, Andreja Kukec*

335 Chikungunya – *Jan Hafner, Miša Korva, Tadeja Kotar*

345 Avoidant Restrictive Food Intake Disorder: Case Reports – *Nika Šutar, Melita Bokalič, Anja Turin Drouet*

359 Diagnostic Challenge – *Larisa Žerovnik*

363 List of graduated students

371 Guidelines for authors