

- 379** Uvodnik – *Manca Bregar*
- 381** Epidemiologija in diagnostika perioperativnih alergijskih reakcij v Sloveniji – *Živa Zidarn, Manica Voje, Elena Pelivanova, Peter Kopač*
- 399** Vpliv posledic prebolele okužbe s SARS-CoV-2 na funkcijo srčno-žilnega sistema pri odraslih bolnikih – *Žan Milan Žujič, Robert Marčun, Boštjan Rituper*
- 421** Povezanost med osebnim odnosom zdravnika družinske medicine do jemanja protibolečinskih zdravil in pogostostjo predpisovanja bolnikom – *Bernarda Javornik, Aleksander Stepanovič*
- 431** Goldman-Hodgkin-Katzev model membranskega potenciala in njegova primerjava z ohmskim modelom membranskega potenciala – *Maja Duh, Andraž Stožer*
- 445** Periferna znotrajžilna litotripsija: prikaz primera in pregled literature – *Andrej Juretič, Vid Vincenc Boc, Tadeja Kolar, Pavel Kavčič*
- 453** Sladkorna bolezen tipa 2 – vloga genetskih polimorfizmov pri odzivu na zdravljenje z zaviralci natrij-glukoznega koprenašalca 2 ter agonisti receptorja za glukagonu podobni peptid 1 – *Gašper Tonin, Jasna Klen*
- 465** Prikaz bolnice s sindromom rumenih nohtov – izzivi zdravljenja in prva uporaba mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije – *Melanija Zidar, Tim Schaubach, Vesna Breznik*
- 475** Akutni levostranski divertikulitis debelega črevesa – *Katarina Kunčič, Jurij Janež*
- 487** Diagnostični izziv
- 491** Zahvala recenzentom
- 493** Seznam diplomantov
- 495** Navodila avtorjem
- 501** Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 543 79 44
E info@medrazgl.si
S www.medrazgl.si
POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Matija Kiker

ODGOVORNA UREDNICA

Eva Pušnik

TEHNIČNI UREDNIKI

Rok Erzar, Niko Farič, Julija Kalcher,
Gaj Kušar, Leonie Vrtačnik Horvat,
Nina Zimič

UREDNIŠKI ODBOR

Manca Bregar, Hana Brezar, Ela Cerar,
Ema Grašič, Katja Halilovič, Anja
Horvat, Matic Ivančič, Ana Jazbec,
Pia Maria Kerčmar, Nike Klun, Tinka
Mesarič, Hana Rakuša, Larisa Žerovnik

LEKTORJA

Ana Kumperger, Jerca Polc

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Zala Julija Kavčič

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Larisa Žerovnik

PODPORNIKI

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

Revija izhaja štirikrat letno v 700 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.

- 379** Uvodnik – *Manca Bregar*
- 381** Epidemiologija in diagnostika perioperativnih alergijskih reakcij v Sloveniji – *Živa Zidarn, Manica Voje, Elena Pelivanova, Peter Kopač*
- 399** Vpliv posledic prebolele okužbe s SARS-CoV-2 na funkcijo srčno-žilnega sistema pri odraslih bolnikih – *Žan Milan Žujič, Robert Marčun, Boštjan Rituper*
- 421** Povezanost med osebnim odnosom zdravnika družinske medicine do jemanja protibolečinskih zdravil in pogostostjo predpisovanja bolnikom – *Bernarda Javornik, Aleksander Stepanovič*
- 431** Goldman-Hodgkin-Katzev model membranskega potenciala in njegova primerjava z ohmskim modelom membranskega potenciala – *Maja Duh, Andraž Stožer*
- 445** Periferna znotrajžilna litotripsija: prikaz primera in pregled literature – *Andrej Juretič, Vid Vincenc Boc, Tadeja Kolar, Pavel Kavčič*
- 453** Sladkorna bolezen tipa 2 – vloga genetskih polimorfizmov pri odzivu na zdravljenje z zaviralci natrij-glukoznega koprenašalca 2 ter agonisti receptorja za glukagonu podobni peptid 1 – *Gašper Tonin, Jasna Klen*
- 465** Prikaz bolnice s sindromom rumenih nohtov – izzivi zdravljenja in prva uporaba mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije – *Melanija Zidar, Tim Schaubach, Vesna Breznik*
- 475** Akutni levostranski divertikulitis debelega črevesa – *Katarina Kunčič, Jurij Janež*
- 487** Diagnostični izziv
- 491** Zahvala recenzentom
- 493** Seznam diplomantov
- 495** Navodila avtorjem
- 501** Guidelines for Authors

Drage bralke in bralci,

še eno leto je naokoli in ponovno se lahko z zadovoljstvom ozremo na neštete trenutke, ki delo uredništva v trenutni zasedbi še naprej prepletajo v edinstveno zgodbo Medicinskih razgledov. Veliko smo se družili, prav tako veliko delali, in prepričana sem, da se to še dolgo ne bo spremenilo.

Poleg tega, da smo letos izdali štiri redne številke, smo vse moči usmerili k izidu novega študijskega gradiva za študente splošne in dentalne medicine na področjih, kjer ga najbolj primanjkuje. Tako sta luč sveta že letos ugledala univerzitetni učbenik z naslovom Nujna stanja v abdominalni kirurgiji, ki je nastal v sodelovanju s Kliničnim oddelkom za abdominalno kirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana ob podpori Katedre za kirurgijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, in učbenik Glavobol s kliničnimi primeri, ki je rezultat uspešnega nadaljnega sodelovanja Medicinskih razgledov s Katedro za nevrologijo ljubljanske medicinske fakultete. Oba učbenika polnita vrzel v kakovostni medicinski literaturi v slovenskem jeziku, zato smo na oba izpeljana projekta zelo ponosni, sodelujočim pa hvaležni za izkazano zaupanje. Upamo, da bodo kolegi gradivo dobro uporabljali na svoji študijski poti. Poleg tega smo nadaljevali z dolgoletnim sodelovanjem z Združenjem nevrologov Slovenije, saj smo tudi letos poskrbeli za izdajo zbornika prispevkov 7. Srečanja z multiplo sklerozo. Uredništvo že intenzivno dela na več novih projektih, ki jih bomo z veseljem razkrili v prihodnjem letu.

Ob tem ne smem pozabiti na dolgoletno podporo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani ter Študentskega sveta fakultete, ki Medicinskim razgledom omogočata uspešno delovanje in nadaljnji razvoj na raziskovalnem in izobraževalnem področju. Letos smo vzpostavili tudi temelje za sodelovanje z Založbo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, pri kateri bomo zastopali glas celotnega študentskega telesa naše fakultete, ob tem pa s svojimi uredniškimi izkušnjami podprli pripravo karseda kakovostne in bralcu prijazne strokovne literature.

Vsem urednikom bi se rada iz srca zahvalila za izkazano zaupanje med svojim vodenjem uredništva, saj je bilo to osnova za naše uspešno sodelovanje in izvedbo zastavljenih ciljev. S tako ekipo je bil vsak zaplet rešljiv, vsaka zmaga toliko slajša, in prepričana sem, da uredništvo zapuščam v dobrih rokah. Medicinske razglede nedvomno čaka svetla prihodnost.

Nazadnje se želim zahvaliti še vsem avtorjem, recenzentom, sodelavcem in bralcem ter podpornikom naše revije, s katerimi soustvarjamo zgodbo Medicinskih razgledov že sedem desetletij.

Želim vam prijetno branje zadnje letošnje številke in vse dobro v tem prazničnem obdobju ter prihajajočem letu.

Manca Bregar,
glavna urednica v odhodu

Živa Zidarn^{1*}, Manica Voje^{2*}, Elena Pelivanova³, Peter Kopač⁴

Epidemiologija in diagnostika perioperativnih alergijskih reakcij v Sloveniji

Epidemiology and Diagnosis of Perioperative Allergic Reactions in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: alergijska reakcija, incidenca, epidemiologija, diagnoza, zaviralci živčno-mišičnega stika, serumska tripsaza

IZHODIŠČA. Perioperativne alergijske reakcije so redke. Večinoma se pojavijo nepričakovano, ni jih mogoče napovedati in imajo lahko resen potek. METODE. Gre za retrospektivno analizo bolnikov, ki so bili obravnavani v Alergološki enoti Klinike Golnik v letih 2017–2022. Analizirali smo demografske in klinične podatke ter potek alergološkega testiranja. REZULTATI. Diagnoza perioperativne alergijske reakcije je bila potrjena pri 56,6 %, sprožilec pa smo ugotovili pri 45,6 % obravnavanih bolnikov. Največ reakcij se je pojavilo med ortopedskimi posegi in med indukcijo anestezije. Najpogostejši alergeni so bili zaviralci živčno-mišičnega stika. Pri 30 % bolnikov je bila med reakcijo odvzeta kri za tripsazo. Pri 19,4 % bolnikov, ki so doživeli perioperativno alergijsko reakcijo, kljub intenzivni alergološki diagnostiki sprožilec ni bil ugotovljen. RAZPRAVA. Glede na razpoložljive podatke je incidenca perioperativnih alergijskih reakcij v Sloveniji 8,7/1.000.000 letno, vendar je dejanska incidenca verjetno višja, saj vsi bolniki z alergijsko reakcijo niso bili testirani oz. niso bili vključeni v našo raziskavo. Zaradi nizkega deleža odvzetih vzorcev krvi za tripsazo med reakcijo in relativno visokega deleža nepojasnjenih reakcij je treba izboljšati ozaveščenost zdravstvenega osebja in zagotoviti tesnejše sodelovanje med anesteziologi in alergologi.

ABSTRACT

KEY WORDS: allergic reaction, incidence, epidemiology, allergy diagnosis, neuromuscular blocking agents, serum trypsinase

BACKGROUNDS. Perioperative allergic reactions are rare, mostly occur unexpectedly, cannot be predicted, and can have a serious course. METHODS. This is a retrospective analysis of patients treated at the Allergy Unit of the Golnik Clinic between 2017 and 2022. RESULTS. The diagnosis of perioperative allergic reaction was confirmed in 56.6% of patients, and the cause was confirmed in 45.6%. Most reactions occurred during

* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

¹ Živa Zidarn, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; z.zidarn@gmail.com

² Manica Voje, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Elena Pelivanova, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁴ Doc. dr. Peter Kopač, dr. med., Univerzitetna klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

orthopedic surgeries. The most common allergens were neuromuscular blocking agents. Most reactions occurred during the induction of anesthesia. Tryptase was measured in 30% of patients. Despite extensive allergy testing, the cause of perioperative allergic reactions could not be confirmed in 19.4% of patients. DISCUSSION. The recorded incidence of allergic reactions during anesthesia in Slovenia is 8.7 cases per 1,000,000 inhabitants per year, although the actual incidence is likely higher, as not all patients with allergic reactions were tested or included in our research. Due to the low percentage of tryptase samples taken during the reactions and the relatively high percentage of unexplained allergic reactions, it is necessary to improve the awareness of healthcare professionals and foster closer cooperation between anesthesiologists and allergists.

IZHODIŠČA

Takojšnja alergijska reakcija je nepričakovana in nepredvidljiva preobčutljivostna reakcija, ki jo izzove stik z določenim antigenom oz. alergenom. Anafilaksija je akutna, sistemska in potencialno smrtno nevarna preobčutljivostna reakcija, ki nastopi hitro (v minutah do nekaj urah po izpostavitvi sprožilcu) in prizadene več organskih sistemov (1).

Stik z alergenom povzroči aktivacijo in degranulacijo mastocitov ter selitev bazofilcev iz krvnega obtoka v tkiva. Mastociti se aktivirajo z imunološkimi ali neimunološkimi mehanizmi. Imunološke delimo na mehanizme, ki so odvisni od imunoglobulinov E (IgE), in mehanizme, ki niso posredovani z IgE (2). Med slednje sodita aktivacija komplemента in reakcija, posredovana z imunoglobulini G (IgG). Mastociti se lahko aktivirajo tudi z neimunološki mehanizmi, med katerimi so najpogostejši zdravila, kot so opioidi, vankomicin, nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *non-steroid anti-inflammatory drugs*, NSAID), zaviralci živčno-mišičnega stika (angl. *neuromuscular blocking agent*, NMBA), kinoloni in rentgenska kontrastna sredstva (3). Vzrok za anafilaksijo je redko lahko tudi neodvisen od aktivacije bazofilcev in mastocitov, npr. z vplivom na encim ciklooksigenazo 1 (angl. *cyclooxygenase-1*, COX-1) (4). O idiopatski anafilaksiji govorimo, če vzroka za anafilaksijo ne najdemo (1).

Dejavniki, sproščeni iz mastocitov, povzročijo sistemsko vazodilatacijo, hipotenzijo, tahikardijo, bronhokonstrikcijo, vazokonstrikcijo koronarnih arterij, aktivacijo sistema komplemента in tvorbo bradikinina (1, 5).

Predvideva se, da naj bi vsaj enkrat v življenju anafilaksijo doživelo 0,1 % ljudi. Smrtnost anafilaksije je okrog 0,3 % (1, 6).

Simptomi anafilaksije se običajno razvijajo v nekaj minutah po stiku z alergenom (7). Klinično se kaže s prizadetostjo več organskih sistemov. Prizadeti so predvsem dihala, obtočila, prebavila in koža – organski sistemi, ki vsebujejo največ mastocitov (8–10). Kožni simptomi vključujejo koprivnico, angioedem, generaliziran eritem in srbenje. Bolnikova koža je pordela in topla (8).

Pri prizadetosti dihal opazimo bronhospazem, oteklino sluznice grla, otekanje jezika in dispnejo (8).

Srčno-žilni simptomi vključujejo hipotenzijo, motnje srčnega ritma in sinkopo (8). Pogosto je prisotna tahikardija, vendar je v primeru hude hipovolemije bolnikov srčni utrip lahko tudi normalen ali upočasnen (11).

Simptomi prebavil vključujejo drisko, slabost, bruhanje, kovinski okus v ustih in spastične bolečine v trebuhu (8, 9).

Življenje najbolj ogrožajoče so reakcije, ki se pojavijo na dihalih in obtočilih. Najtežje oblike anafilaksije lahko potekajo

brez kožnih sprememb, bolnik pa je lahko bradikarden (1).

Zdravila so med glavnimi vzroki za anafilaksijo med odraslimi in med najpogostejšimi vzroki smrtnosti pri anafilaksiji (5, 11). Perioperativne anafilaksije so posledica uporabe anestetikov in drugih zdravil med operacijo. Najpogostejše so pri indukciji anestezije, vendar se lahko pojavijo tudi kasneje (12).

Ocenjujejo, da je pojavnost perioperativne anafilaksije v Evropi med 1 : 736 in 1 : 2.297 posegov (13). Zaradi zahtevnosti statistične analize perioperativnih anafilaksij obstajajo razlike med državami, ki so posledica genetske raznolikosti med narodi ter različnih zdravstvenih sistemov in diagnostičnih kriterijev. Vse naštetje je tudi razlog, da je določanje incidence in stopnje umrljivosti zaradi perioperativne anafilaksije oteženo (4, 7).

Diagnoza anafilaksije je klinična, kar pa je med anestezijo lahko oteženo, saj lahko podobna klinična slika nastane tudi zaradi drugih vzrokov (npr. direkten učinek zdravil, bronhokonstrikcija zaradi ventilacije, padec tlaka zaradi začetka umetnega predihavanja ali krvavitve itd.). Klinično se lahko preobčutljivostne reakcije kažejo na različne načine, od kožnih simptomov do življenje ogrožajoče anafilaksije, ki prizadene več organskih sistemov (12). Značilna je prizadetost srčno-žilnega sistema in dihal (1). Na anafilaksijo obvezno pomislimo pri nenadnem padcu krvnega tlaka med operacijo. Ta se lahko spregleda, saj ob anesteziji pričakujemo padec krvnega tlaka, ki ni posledica alergične reakcije. Pri bolniku je lahko prisotna tahikardija, vendar ob predhodnem prejetanju zaviralcev adrenergičnih receptorjev β lahko opazimo tudi upočasnjeno ali nespremenjen srčni utrip. Pri nekaterih bolnikih je bil zabeležen tudi pojav paradoksalne bradikardije kot posledice skrajne hipovolemije (12).

Koprivnica in eritem sta pogosti manifestaciji reakcije, a sta lahko odsotni. Dia-

gnostiko prav tako oteži dejstvo, da bolnik v kratkem času prejme večje število zdravil, zato je težko določiti, katero je bilo vzrok anafilaksiji (12). Ker so bolniki anestezirani, ne morejo poročati o subjektivnih simptomih, kot so srbež, rinitis in kašelj. Običajno imajo večino telesa prekritega z rjuhami in kompresami, zato ne moremo takoj opaziti nastajajoče kožne simptomatike.

Trenutno nimamo na voljo nobenega rutinsko dostopnega testa, ki bi lahko že med reakcijo potrdil anafilaksijo.

V primeru suma perioperativne alergijske reakcije se bolniku odvzame vzorec seruma za določitev vrednosti triptaze. Med dodatne preiskave, s katerimi preiskujemo vzrok perioperativne alergijske reakcije, sodijo kožni testi, določanje specifičnih imunoglobulinov E (sIgE) in test aktivacije bazofilcev (angl. *basophil activation test*, BAT). Največjo težavo predstavlja pomanjkanje standardiziranih testov (11).

Za optimalno obravnavo potrebujemo anestezijski zapisnik, v katerem so zabeleženi vrsta operacije ter vsa zdravila in snovi, ki jim je bil bolnik izpostavljen.

Cilj alergološkega testiranja po preboleli epizodi perioperativne alergijske reakcije je določiti, katero zdravilo ali snov je povzročilo reakcijo, katera zdravila so navzkrižno reaktivna in jih bolnik prav tako ne sme dobiti ter katera zdravila lahko bolnik v prihodnje varno prejme. Na alergološko testiranje je treba napotiti vse paciente s težjo reakcijo s prizadetostjo več organskih sistemov in hipotenzijo ter vse reakcije s koprivnico ne glede na stopnjo. Reakcije s prehodnim ali lokaliziranim eritemom, ki spontano izzveni, verjetno ne pomenijo pomembne preobčutljivosti in jih ni treba napotiti na preiskavo (14).

Trenutno v Sloveniji nimamo lastnih podatkov o incidenci in kliničnem poteku alergijskih reakcij ter najpogostejših sprožilcih perioperativnih alergijskih reakcij. Zato smo analizirali dokumentacijo bolnikov,

ki so bili obravnavani v Alergološki enoti Klinike Golnik zaradi suma na perioperativno alergijsko reakcijo.

Namen te raziskave je oceniti incidenco, demografske značilnosti pacientov, klinični potek in najpogostejše sprožilce perioperativne alergijske reakcije v Sloveniji ter učinkovitost in uporabnost alergoloških testov, pri čemer smo rezultate primerjali z evropskimi podatki (4, 7, 11, 15, 16).

METODE

V retrospektivni opazovalni raziskavi smo analizirali vse preglede v Alergološki enoti Klinike Golnik, ki so bili opravljeni zaradi suma na perioperativno alergijsko reakcijo v letih 2017–2022. Pregledali smo medicinsko dokumentacijo, ki je dostopna v bolnišničnem informacijskem sistemu BIRPIS.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka vloge 0120-257/2023/3).

Kožne vbodne in intradermalne teste (IDT) smo opravljali na volarni strani podlakti z ustreznimi negativnimi (fiziološka raztopina) in pozitivnimi (histamin) kontrolami. V delovni skupini Evropske mreže za alergijo na zdravila (European Network for Drug Allergy, ENDA) je bila razvita standardizirana metoda za IDT: vbrižgamo 0,02 ml zdravila, da nastane 3–5 mm velik podkožni mehurček, okrog katerega narišemo krog. Rezultati se odčitajo po 15–20 minutah, pri čemer se kot pozitiven rezultat šteje povečanje velikosti podkožnega mehurčka za ≥ 3 mm.

V serumu smo določali sIgE za lateks, klorheksidin, etilenoksid, galaktozo- α -1,3 galaktozo (α -gal), v določenih primerih tudi za formaldehid, morfij, sukcinilholin, penicilin in amoksicilin. Teste smo izvajali po navodilih s sistemom ImmunoCAP™ (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ZDA) (11).

Triptazo v serumu smo določali po navodilih proizvajalca s sistemom ImmunoCAP™ (11).

Upoštevali smo rezultat koncentracije triptaze med reakcijo (sproščene iz degra-

nulirajočih mastocitov), če je bil vzorec seruma odvzet od 15 minut do 2 uri po sumu na perioperativno alergijsko reakcijo. To vrednost smo primerjali z bazalno vrednostjo triptaze, izmerjene več kot 24 ur po dogodku.

Za BAT smo celotno heparinizirano kri spodbujali z zdravilom. Aktivacijo bazofilcev smo nato ovrednotili z analizo izražanja lizosomskega membranskega glikoproteina CD63 na bazofilcih (CD123+, HLA-DR- na celicah) z metodo pretočne citometrije, kot je bilo že opisano (12, 17).

Stopenjski provokacijski test s celotnim terapevtskim odmerkom smo opravljali z antibiotiki, analgetiki in lokalnimi anestetiki. Stopenjski provokacijski test z 10 % terapevtskega odmerka smo opravljali s hipnotiki in sedativi. Provokacijskega testiranja z mišičnimi relaksanti v naši enoti ne opravljamo, saj nimamo na voljo anesteziologa.

Diagnozo perioperativne alergijske reakcije smo potrdili, če smo pri skladni klinični sliki s katero izmed zgoraj opisanih metod potrdili alergijo na snov, uporabljeno med anestezijo.

Pri nekaterih bolnikih z dokazano perioperativno alergijsko reakcijo, potrjeno s povišanjem triptaze, odvzete med reakcijo, smo identificirali sprožilec na podlagi časovne korelacije med aplikacijo zdravil in nastopom prvih simptomov. Poleg tega smo z zgoraj opisanimi testi z zdravili, ki jih je bolnik prejel do ene ure pred nastopom simptomov, izključili druge možne sprožilce.

Težo perioperativne alergijske reakcije smo določili iz dostopnih kliničnih podatkov bolnikov. Pri določanju stopnje in resnosti perioperativne alergijske reakcije smo si pomagali s poenostavljenim modelom iz prispevka Hopkinsa in sodelavcev (18). Določanje stopenj je prikazano v tabeli 1.

Porazdelitev podatkov smo ugotavljali s testom normalnosti porazdelitve podatkov D'Agostino-Pearson omnibus ali Shapiro-Wilk. Glede na porazdelitev podatkov smo uporabljali t-test ali test Mann-Whitney. Za primerjavo nominalnih kate-

Tabela 1. Stopnje teže perioperativnih alergijskih reakcij.

Stopnja	Sistem	Simptomi
1	izolirana kožna simptomatika	koprivnica, eritem
2	bronhokonstrikcija	oteženo predihavanje bolnika, dvig tlaka pri predihavanju, slišni piski nad pljuči
3	hemodinamska prizadetost	nepričakovan padec krvnega tlaka
4	prizadetost vsaj dveh zgoraj opisanih organskih sistemov	

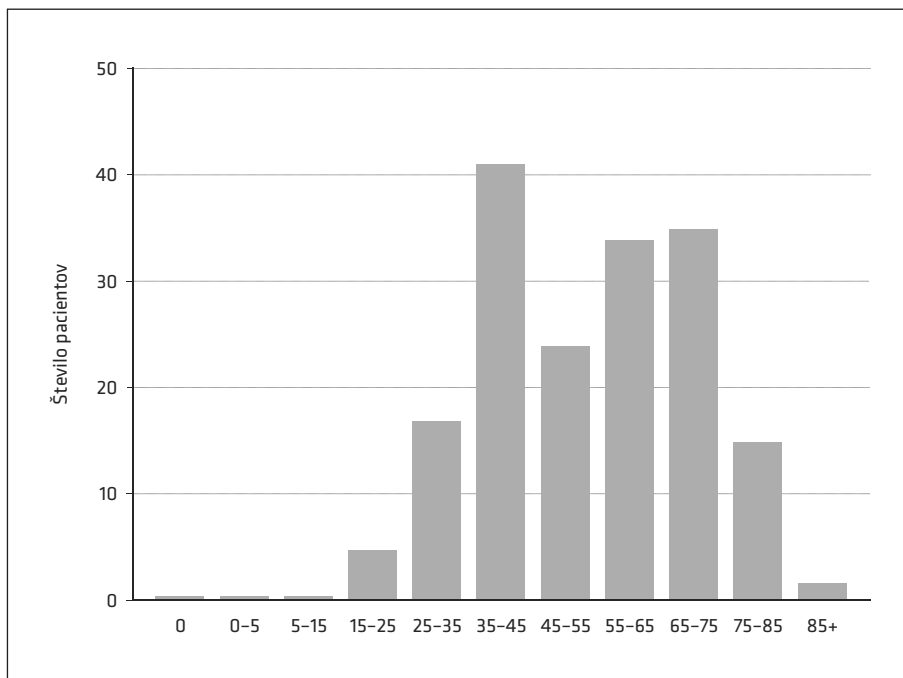
goričnih podatkov smo uporabili test χ^2 . Kot statistično pomembno smo upoštevali vrednost $p < 0,05$. Analize smo izvedli s programom GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, ZDA).

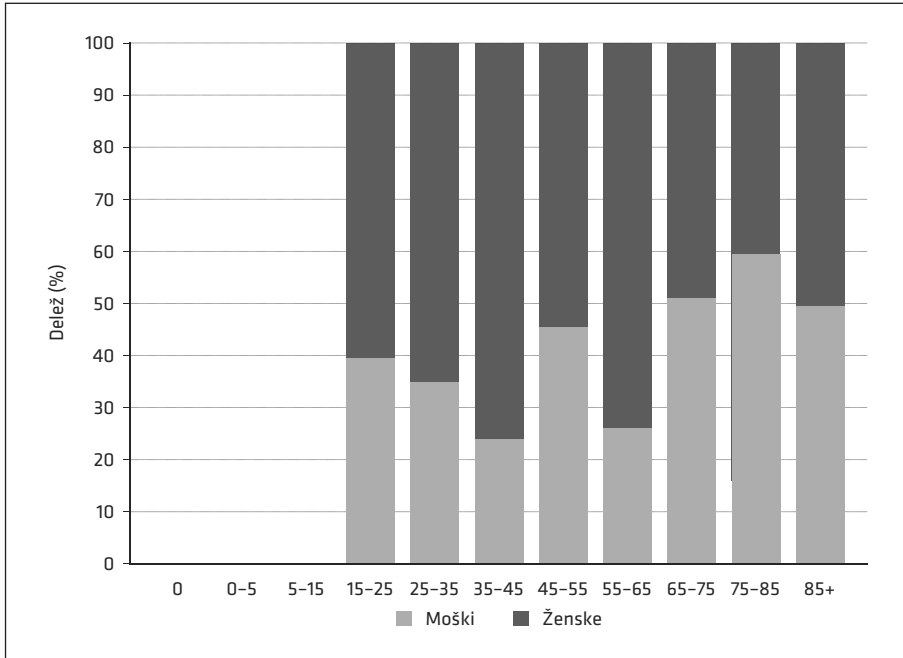
REZULTATI

Med januarjem leta 2017 in majem leta 2022 je bilo v Alergološki enoti Klinike Golnik pregledanih 173 pacientov s sumom na perioperativno alergijsko reakcijo. Povprečna starost napotenih bolnikov je bila

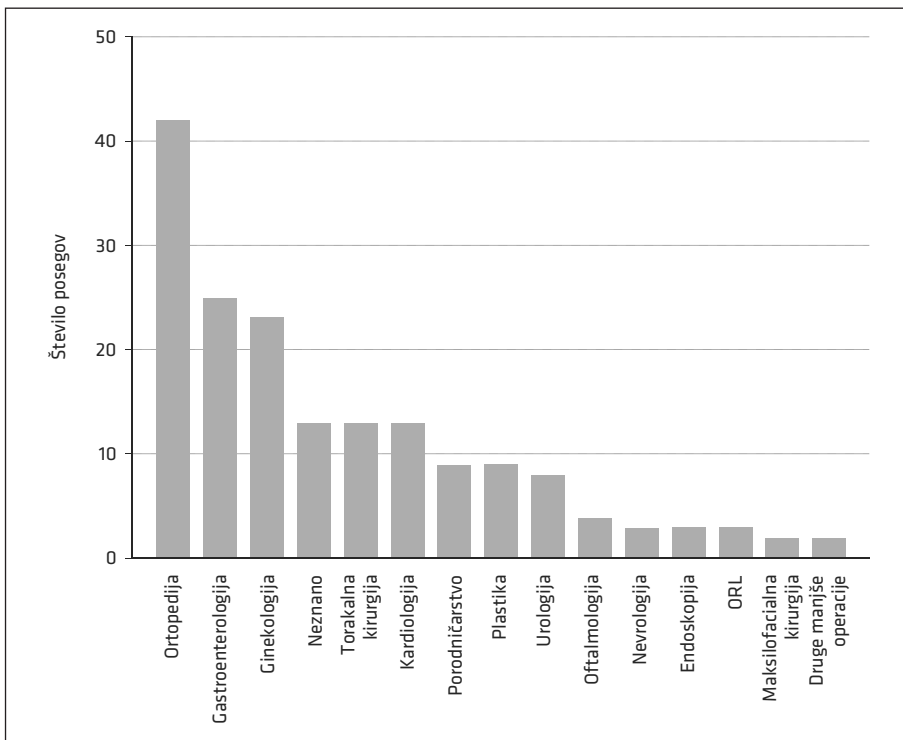
54,6 let (standardna deviacija (SD) = 16,3 let), večino (61,85%) so predstavljale ženske (slika 1 in slika 2).

Najprej smo analizirali demografske in klinične značilnosti vseh napotenih bolnikov, ne glede na to, ali smo kasneje potrdili perioperativno alergijsko reakcijo ali ne. Največ napotenih bolnikov je imelo zaplete med ortopedsko operacijo (24,4%), sledile so gastroenterološke operacije (14,5%), ginekološke operacije (13,4%) in kardiološki, torakalni ter neznani posegi (7,6%) (slika 3).

**Slika 1.** Razporeditev starosti vseh napotenih bolnikov.



Slika 2. Razmerje med spoloma vseh napotenih bolnikov glede na starost.



Slika 3. Vrste posegov, med katerimi so bolniki doživeli zaplet. ORL - otorinolaringologija.

Največ reakcij se je zgodilo med indukcijo anestezije (47,9%), med operacijo jih je bilo manj (28,9%), najmanj se jih je zgodilo po zaključeni operaciji (16,2%). V 7% iz dokumentacije ni bilo razvidno, kdaj se je reakcija zgodila.

Glede teže reakcije ugotavljamo, da je šlo najpogosteje za prizadetost vsaj dveh sistemov (prizadetost enega od teh se je kazala s hemodinamsko spremembo), sledila je izolirana kožna simptomatika, najredkeje je šlo za izolirano bronhokonstrikcijo (slika 4).

Bolniki s težjo reakcijo so bili starejši od tistih z izolirano kožno prizadetostjo. Povprečna starost pacientov s težjo reakcijo je bila 57,16 let (SD = 17,22 let), povprečna starost pacientov z izolirano kožno simptomatiko pa 50,79 let (SD = 15,45 let).

Skupno število opravljenih obravnav je bilo 173. V letu 2017 smo opravili 22 obravnav, leta 2018 pa 27. V letih 2019 in 2020

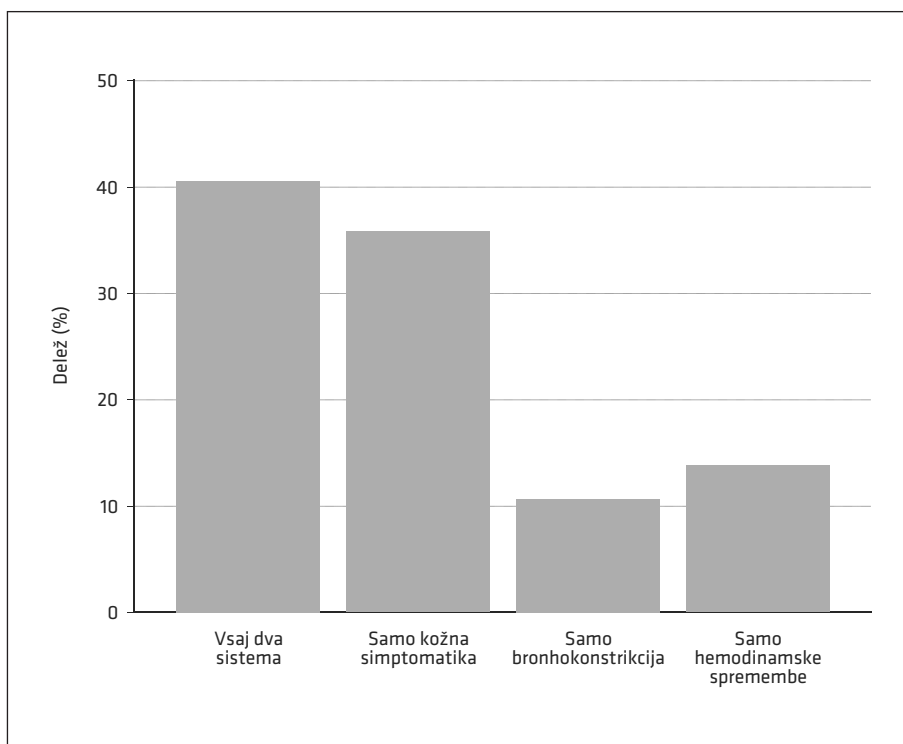
smo opravili po 38 obravnav, v letu 2021 pa 40. Za leto 2022 smo analizirali le obravnave iz začetka leta, in sicer 8.

Triptaza je bila analizirana pri 30% bolnikov.

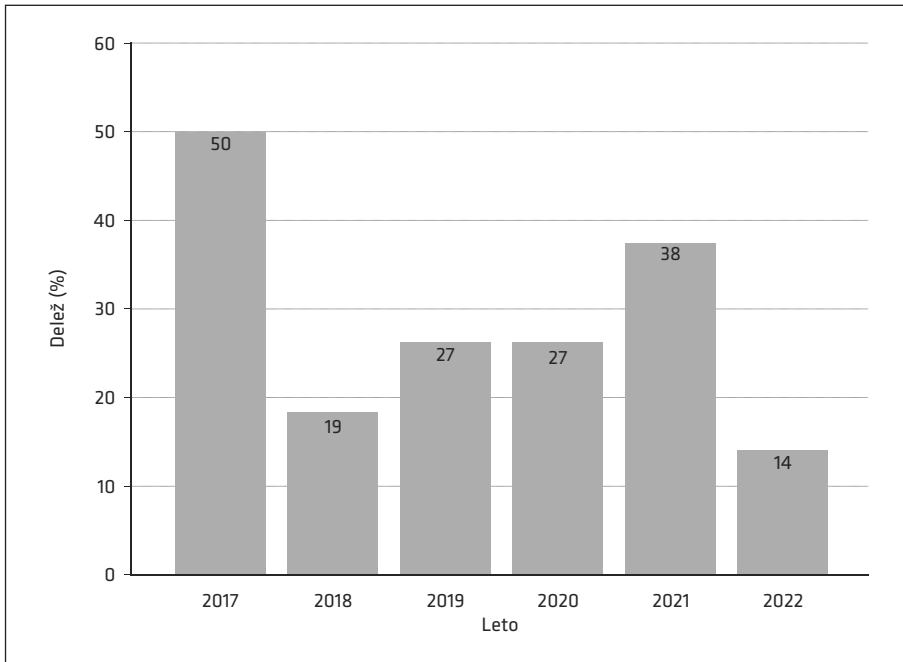
Med letoma 2018 in 2021 je odstotek odvzetih vzorcev za določitev triptaze med reakcijo naraščal (slika 5).

V letih 2017–2022 smo opravili povprečno 2,46 (SD = 1,11) meritev serumskih IgE, 4,85 (SD = 3,90) kožnih testov z različnimi zdravili, 1,39 (SD = 1,86) BAT in 0,55 (SD = 0,81) provokacij na bolnika.

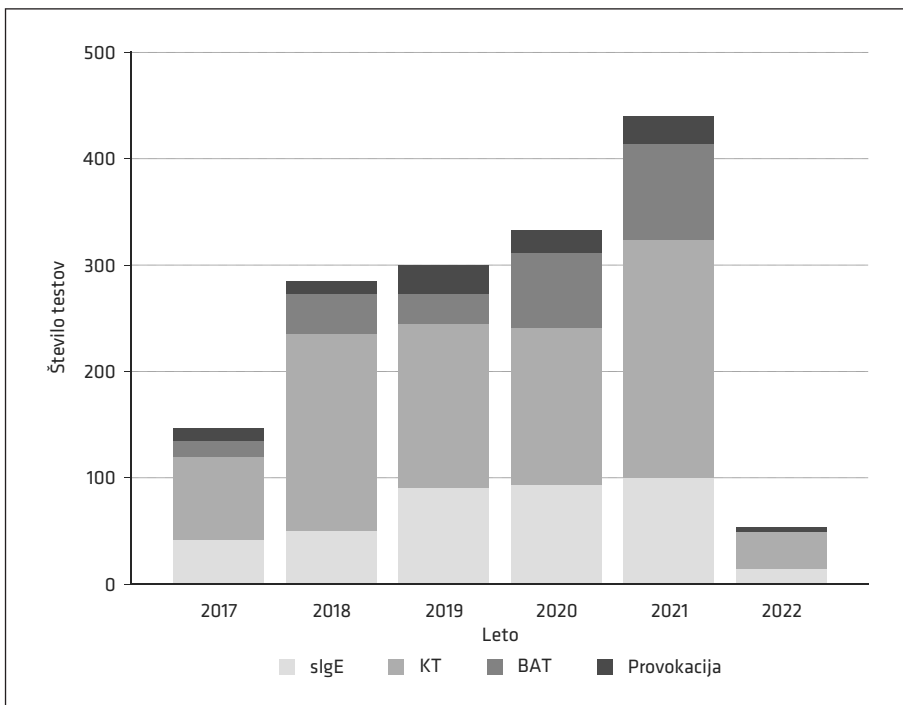
V zadnjih letih se je število opravljenih testov pomembno povečalo. Leta 2017 smo opravili skupno 147 preiskav, od tega 45 meritev sIgE, 77 kožnih testov alergije, 15 BAT in 10 provokacij, leta 2021 pa se je število preiskav povečalo na 441, od tega smo opravili 102 meritvi sIgE, 223 kožnih testov, 89 BAT in 27 provokacij (slika 6).



Slika 4. Klinična slika reakcije pri vseh napotnih bolnikih.



Slika 5. Delež bolnikov, pri katerih je bila med reakcijo odvzeta kri za določitev triptaze.



Slika 6. Število opravljenih testov. slgE – specifični imunoglobulini E, KT – kožni test, BAT – test aktivacije bazofilcev (angl. *basophil activation test*).

Diagnozo perioperativne alergijske reakcije smo postavili pri 98 od 173 obravnavanih bolnikov.

Z opravljenimi testi smo pri bolnikih s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo ugotovili sprožilec pri 79 (80,6 %) pacientih. Vzrok za perioperativno alergijsko reakcijo smo ugotovili s pozitivnim izvidom kožnega testa v 54,4 %, s pozitivnim izvidom sIgE v 24,1 %, v 8,9 % smo perioperativno alergijsko reakcijo potrdili s porastom triptaze, sprožilec pa s časovno korelacijo med danim zdravilom in začetkom reakcije ter izključitvijo drugih možnih vzrokov, BAT je bil pozitiven v 7,6 %, v 5,1 % je bila pozitivna provokacija z zdravilom.

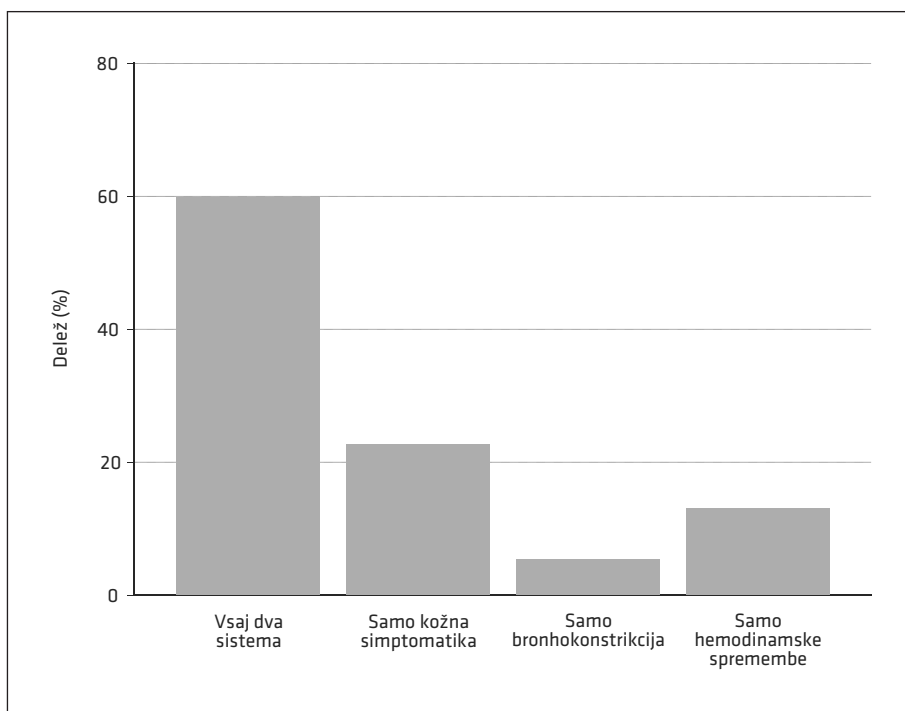
Povprečna starost bolnikov, pri katerih smo potrdili perioperativno alergijsko reakcijo, je bila 54,61 let (SD = 16,02 let); večji del so predstavljale ženske (n = 98; 53,06 %).

Največ napotenih bolnikov, pri katerih smo potrdili perioperativno alergijsko reak-

cijo, je imelo zaplete med ortopedsko operacijo (21,4 %), sledile so gastroenterološke operacije (16,3 %), ginekološke operacije (12,2 %), kardiološke operacije (12,2 %) in torakalna kirurgija (9,2 %).

Pri bolnikih s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo je kriterije za anafilaksijo izpolnjevalo 56 bolnikov, saj so imeli opisano prizadetost več kot enega organskega sistema. Pri ostalih, ki so imeli prizadet le en organski sistem, je verjetno šlo za blažjo alergijsko reakcijo. Možno je tudi, da vsi simptomi in znaki niso bili prepoznani in ustrezno dokumentirani (slika 7).

Sprožilci perioperativnih alergijskih reakcij so bili naslednji: 37,8 % NMBA (od tega 64,3 % rokuronij, 19,0 % atrakurij, 4,8 % cisatrakurij, 4,8 % suksametonij, 4,8 % vekuronij in 2,4 % mivakurij), 18 % klorheksidin, 10,8 % antibiotik (od tega 83,3 % cefazolin in 16,7 % amoksicilin) in ostali sprožilci (33,4 %). Med redkimi sprožilci so



Slika 7. Klinična slika reakcije v skupini s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo.

bili posamezni primeri preobčutljivosti za sugamadeks, svežo zmrznjeno plazmo, dipidolor, makrogol 3350, tiopental in lateks.

Sprožilci anafilaksije pri ženskah so bili naslednji: 47,6 % NMBA (od tega 63,2 % rokuronij, 26,3 % atrakurij, 5,3 % cisatrakurij in 5,3 % suksametonij), 9,5 % klorheksidin, 7,9 % antibiotik (od tega 66,7 % cefazolin in 33,3 % amoksicilin) in ostali spro-

žilci (35,0 %). Sprožilci anafilaksije pri moških so bili naslednji: 38,5 % NMBA (od tega 36,4 % rokuronij, 36,4 % suksametonij, 18,2 % cisatrakurij in 9,1 % vekuronij), 26,9 % klorheksidin, 11,5 % antibiotik (od tega 66,7 % cefazolin in 33,3 % amoksicilin) in ostali sprožilci (23,1 %).

V skupini bolnikov s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo je bil pri reak-

Tabela 2. Primerjava značilnosti bolnikov, pri katerih smo potrdili preobčutljivost za zdravila, uporabljena v splošni anesteziji, in bolnikov, pri katerih perioperativne alergijske reakcije nismo ugotovili. ORL – otolaringologija.

	Bolniki s potrjeno alergijsko reakcijo (n = 98)	Ostali testirani bolniki (n = 75)	Vrednost p
Starost	57 (20–88)	53 (23–87)	0,92
Spol (moški/ženske)	23/52	43/55	0,08
Teža reakcije ^a :			< 0,0001 ^b
stopnja 1	25 (25,5 %)	44 (58,7 %)	
stopnja 2	5 (5,1 %)	12 (16,0 %)	
stopnja 3	12 (12,2 %)	9 (12,0 %)	
stopnja 4	56 (57,1 %)	10 (13,3 %)	
Čas reakcije ^c :			0,20
indukcija	53 (54,1 %)	30 (40,0 %)	
med operacijo	33 (33,7 %)	17 (22,7 %)	
po operaciji	8 (8,2 %)	20 (26,7 %)	
neznano	4 (4,1 %)	8 (10,7 %)	
Vrsta operacije:			0,7444
ortopedija	21	21	
gastroenterologija	16	9	
ginekologija	12	11	
neznano	7	6	
torakalna kirurgija	9	4	
kardiologija	12	1	
porodničarstvo	3	6	
plastika	4	5	
urologija	5	3	
oftalmologija	3	1	
nevrologija	3	0	
endoskopija	0	3	
ORL	1	2	
maksilofacialna kirurgija	1	1	
druge manjše operacije	1	2	

^a stopnje teže perioperativnih alergijskih reakcij, kot so opisane v tabeli 1

^b statistično značilna vrednost p ($p < 0,05$)

^c čas reakcije glede na fazo anestezije: indukcija, med operacijo, po operaciji, neznan

cijah, ki so se začele ob indukciji, sprožilec najpogosteje rokuronij (16 primerov). Pri reakcijah med operacijo razlog najpogosteje ni bil odkrit (8 primerov). Najpogosteje odkrita sta bila rokuronij (6 primerov) in klorheksidin (6 primerov). Pri reakcijah, ki so se zgodile po operaciji, je bil najpogosteje odkrit sprožilec rokuronij (4 primeri).

Pri 19 (19,4 %) bolnikih, ki so doživeli perioperativno alergijsko reakcijo, potrjeno s porastom triptaze, nismo odkrili sprožilca. Klinična slika teh bolnikov je bila v 52,6 % težka (hemodinamska prizadetost), v 21,0 % pa je šlo za opisano izolirano kožno simptomatiko. Pri njih smo opravili povprečno 2,95 (SD = 0,62) meritev serumskih IgE, 4,68 (SD = 2,14) kožnih testov, 2,05 (SD = 2,50) BAT in 0,53 (SD = 0,90) provokacij. Kožni testi in serumski IgE so bili izvedeni pri vseh, BAT je bil opravljen pri manj kot polovici (47 %) ter provokacija pri skoraj tretjini (31,5 %). V povprečju je bilo

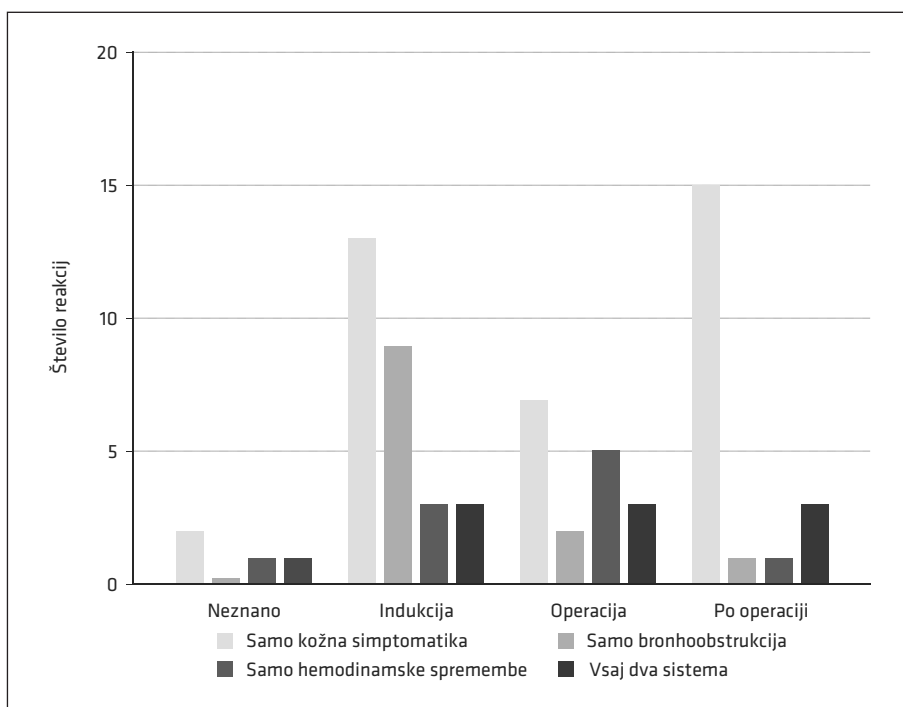
v tej skupini opravljenih 10,21 (SD = 3,7) različnih testov na bolnika.

Izvedli smo statistično analizo, da bi ocenili, ali obstajajo pomembne razlike v starosti, spolu, teži reakcije in času začetka reakcije med skupino bolnikov, pri katerih smo potrdili sum na perioperativno alergijsko reakcijo, ter skupino, v kateri smo ga ovrgli. Rezultati so prikazani v tabeli 2.

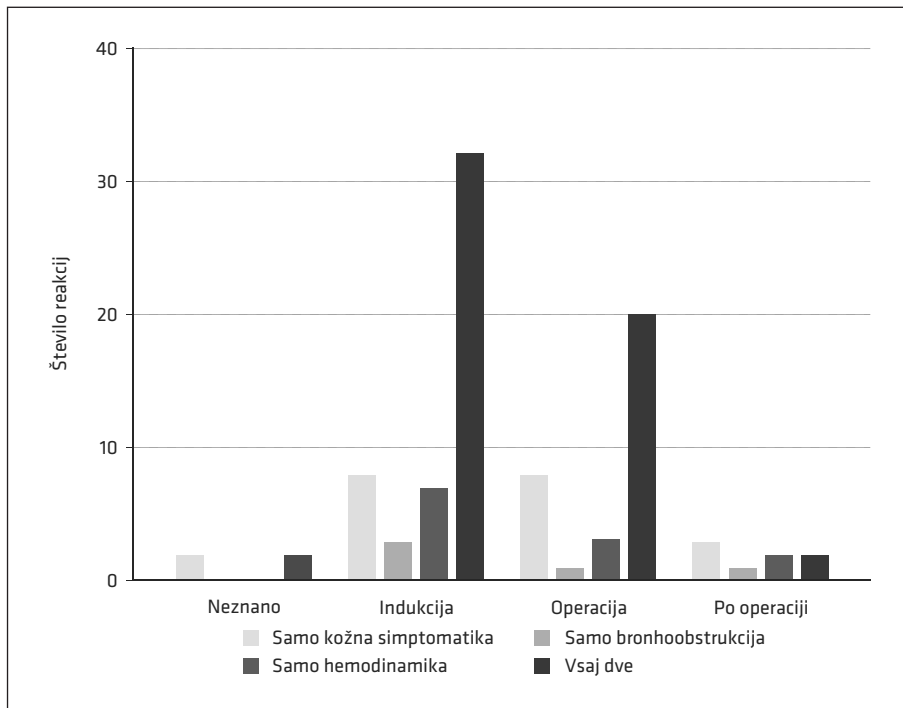
Skupini se nista razlikovali po starosti, spolu in času reakcije, prav tako ne po vrsti operacije.

Statistično pomembno razliko ($p < 0,0001$) smo potrdili pri teži reakcije.

Pri skupini s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo je bil med indukcijo anestezije in operacijo prevladujoč zelo težek potek reakcije, medtem ko se je po operaciji reakcija pogosteje kazala zgolj s kožno simptomatiko. Pri skupini brez potrjenega sprožilca je v vseh fazah prevladovala kožna simptomatika (slika 8). Težje



Slika 8. Teža reakcije glede na fazo anestezije v skupini brez potrjene perioperativne alergijske reakcije.



Slika 9. Teža reakcije glede na fazo anestezije v skupini s potrjeno perioperativno alergijsko reakcijo.

reakcije glede na fazo anestezije pri ostalih testiranih bolnikih prikazuje slika 9.

RAZPRAVA

Naša raziskava je prva retrospektivna raziskava v Sloveniji, ki ocenjuje incidenco, najpogostejše sprožilce in značilnosti klinične slike perioperativnih alergijskih reakcij. V obdobju med letoma 2017 in 2022 je bilo v Alergološki enoti Klinike Golnik obravnavanih 173 bolnikov, ki so bili napoteni zaradi suma na perioperativno alergijsko reakcijo.

Večina napotenihi je bila žensk, starih med 20 in 87 let, kar je skladno s podatki iz literature (15). Zakaj je prevalenca alergije za zdravlila višja pri ženskah, zaenkrat ni pojasnjeno. Raziskave kažejo, da večja pogostost perioperativnih alergijskih reakcij korelira s splošno večjim deležem operativnih posegov pri ženskah. Druge raziskave ne opisujejo večjih razlik v vzorcu

sprožilcev med spoloma, razen v primeru klorheksidina in metilenskega modrila, kar smo ugotovili tudi v svoji raziskavi. Klorheksidin je najpogostejše sprožilec alergijske reakcije pri uroloških operacijah, ki so pogostejše pri moških, metilensko modrilo pa je najpogostejše sprožilec alergijske reakcije pri operacijah dojk, ki so pogostejše pri ženskah (15).

Najpogostejša vrsta operacije, med katero je prišlo do zapleta, je bila ortopedska operacija (24,2%), sledili so gastroenterološke operacije (14,5%), ginekološke operacije (13,4%) in kardiološki, torakalni ter neznan posegi (7,6%). Ti podatki so skladni s poročili drugih skupin, saj so bile ortopedske in ginekološke operacije med najpogostejšimi tudi pri poročilih angleške skupine (15). Razlike so najverjetneje posledica neenotne uporabe zdravil in materialov med posameznimi vrstami operativnih posegov. Za Slovenijo trenutno ni na voljo obja-

vljenih podatkov o tem, katera zdravila in materiali se najpogosteje uporabljajo pri različnih kirurških tehnikah. Pomembno je tudi upoštevati, da so ortopedske, ginekološke in gastroenterološke operacije na splošno najpogosteje izvajani posegi (12, 19–21).

Med vsemi napotenimi bolniki je bila perioperativna alergijska reakcija najpogosteje opisana med indukcijo anestezije, kar je skladno s podatki iz literature. V tem času bolnik dobi največ intravenskih zdravil. Pri večini teh bolnikov je bil potek anafilaktične reakcije težak, s hemodinamsko prizadetostjo. Reakcije po intravenskih zdravilih lahko nastopijo tako hitro, da se kožni znaki ne razvijejo, zato je pri odsotnosti koprivnice ali angioedema pomembno opazovanje drugih simptomov alergijske reakcije. Ker je diferencialna diagnoza med operacijo široka, je koristen vzorec triptaze, odvzete med reakcijo, vendar je bil v naši raziskavi tak vzorec odvzet le v tretjini primerov (1, 4, 12, 22). To pomeni, da je treba zdravstveno osebje še bolj izobraževati in ozaveščati. Delež bolnikov z izmerjeno triptazo med reakcijo se z leti povečuje, kar kaže na napredek pri ozaveščanju. Skupni sestanek alergologov in anesteziologov na temo perioperativne anafilaksije je bil izveden v letu 2013. V letu 2014 je bil izdan slovenski dogovor o obravnavi bolnikov z anafilaksijo, kar je lahko vplivalo na ozaveščenost strokovne javnosti. Ponovni strokovni sestanek alergologov in anesteziologov je bil izveden leta 2022; možno je, da je bil premor med obema sestankoma predolg in je to vplivalo na manjšo ozaveščenost v vmesnih letih (23).

Z alergološkim testiranjem smo potrdili senzibilizacijo z zdravili pri polovici vseh napotenih pacientov. Bolniki, pri katerih smo potrdili senzibilizacijo, se po spolu, starosti in vrsti operacije niso razlikovali od napotenih bolnikov, pri katerih senzibilizacije nismo potrdili.

Bolniki s perioperativno alergijsko reakcijo so imeli v večini primerov težjo reak-

cijo, s prizadetostjo vsaj dveh organskih sistemov, medtem ko so bolniki, pri katerih perioperativne alergijske reakcije nismo potrdili, imeli večinoma prehodno, blago, izolirano kožno simptomatiko. Bolniki s prehodno kožno simptomatiko so bili najverjetneje na testiranje poslani zaradi preprečevanja prihodnjih težjih alergijskih reakcij. Diferencialna diagnoza neželenih reakcij med splošno anestezijo je široka. Nekatera anesteziološka zdravila (npr. propofol) lahko povzročajo tudi prehodne rdečine (4, 24). Tudi po mednarodnih smernicah prehodne rdečine med operacijo ni treba alergološko obravnavati (12).

Diagnostika perioperativne alergijske reakcije je med najzahtevnejšimi v alergologiji. Za opredelitev do diagnoze je bilo v povprečju treba opraviti 10 testov različnih vrst (serumski IgE, kožni testi, BAT, provokacija). Število opravljenih testov se je vsako leto povečevalo, kar kaže na razvoj stroke in vedno širšo dostopnost novih diagnostičnih metod. Z večjim številom testov smo sprožilec odkrili pogosteje, vendar razlika ni bila statistično značilna.

Napotenih primerov, v katerih smo anafilaksijo zanesljivo potrdili z alergološko obravnavo, je bilo v petih letih 56. Tako je ocenjena incidenca perioperativne anafilaksije v Sloveniji vsaj 5,0/1.000.000 letno, če upoštevamo vse primere potrjene perioperativne alergijske reakcije, pa 8,7/1.000.000. To je nekoliko pod evropskim povprečjem, kar kažejo primerjave z Anglijo (9,4/1.000.000) in Francijo (12,0/1.000.000). Naša definicija anafilaksije je v primerjavi z britanskim (The 6th National Audit Project, NAP6) in francoskim (Mertes in sodelavci) kriterijem strožja v tem, da zahteva prizadetost vsaj dveh organskih sistemov. V omenjenih raziskavah je za potrditev anafilaksije zadoščevala tudi izolirana, vendar huda prizadetost le enega vitalnega sistema (npr. hud bronhospazem ali hipotenzija) (9, 16).

Najpogostejši sprožilci perioperativne anafilaksije so bili NMBA, klorheksidin,

antibiotiki in α -gal. Rokuronij je v Sloveniji najpogosteje uporabljen NMBA, zato je tudi najpogostejši vzrok perioperativne alergijske reakcije. Ti podatki so skladni s podatki iz drugih raziskav: NMBA so eden izmed najpogostejših vzrokov za perioperativno alergijsko reakcijo na svetu. V naši raziskavi se je izkazalo, da je bil rokuronij povezan s štirimi primeri perioperativne alergijske reakcije, diagnosticiranimi v pooperativnem obdobju. Na prvi pogled je to presenetljivo, saj se rokuronij običajno uporablja v fazi uvajanja v anestezijo. Vendar pa podrobnejša analiza primerov ponuja verjetno razlago. Trije primeri so se pojavili pri krajših abdominalnih operacijah, četrti pa pri daljšem ortopedskem posegu. Pri dolgotrajnih operacijah je za vzdrževanje ustrezne živčno-mišične blokade treba ponovno aplicirati mišični relaksant. Prav tako je pri abdominalnih posegih pogosto potrebna globoka mišična relaksacija vse do zaključka operacije, saj ta olajša zapiranje trebušne stene. Ker ima rokuronij na voljo specifičen antidot – sugamadeks, ki omogoča hitro prekinitev njegovega delovanja – je njegova uporaba v zaključni fazi operacije varna in zato možna praksa. Poleg tega je treba upoštevati, da so klinični znaki anafilaksije med splošno anestezijo pogosto prikriti, kar je lahko vzrok za zapoznelo prepoznavo. Možno je, da se je alergijska reakcija v teh primerih začela že intraoperativno po aplikaciji rokuronija, vendar je bila v celoti prepoznana šele v pooperativnem prostoru (4, 25). Največ primerov perioperativne alergijske reakcije zaradi preobčutljivosti za mišične relaksante so zabeležili v Franciji, Avstraliji in na Novi Zelandiji, v Združenem kraljestvu, Norveški, Belgiji, Južni Koreji in Španiji (4). Manj pogoste so v ZDA, na Švedskem in Danskem (12). Ena izmed teorij, zakaj na Švedskem praktično ni alergije na NMBA, medtem ko je ta najpogostejša v ostalih evropskih državah, je ta, da je zdravilo folkodin, ki se uporablja za zaviranje

kašlja, navzkrižno reaktivno z NMBA. Pacienti se lahko senzibilizirajo z jemanjem folkodina in nato razvijejo alergijo ob prvi aplikaciji NMBA. Na Švedskem in Danskem folkodin nikoli ni prišel v uporabo. To bi lahko bil pomemben razlog za bistveno nižjo pogostost alergije na NMBA. V Sloveniji in v ostalih evropskih državah je bil folkodin umaknjen šele leta 2023. Ker naša analiza obravnava primere iz obdobja pred tem umikom, pričakovanega padca incidence v svoji raziskavi še nismo mogli zabeležiti. Vpliv te spremembe na področju javnega zdravja bo tako viden šele v prihodnjih analizah (26, 27).

Med antibiotiki sta bila najpogostejša sprožilca perioperativne alergijske reakcije cefazolin (83,3%) in amoksicilin (16,7%), kar je najverjetneje posledica pogoste uporabe teh dveh antibiotikov med operativnimi posegi.

Ugotovili smo, da je drugi najpogostejši sprožilec perioperativne alergijske reakcije v Sloveniji klorheksidin. Klorheksidin je t. i. skriti alergen, saj na alergijo za klorheksidin redko pomislimo, čeprav je skoraj vedno prisoten v operacijskem okolju (15). Klorheksidin je v številnih državah pogosto razkužilo; z njim so prevlečeni venski katetri, nahaja se tudi v lubrikantih. Bolniki in zdravstveni delavci so klorheksidinu izpostavljeni tudi z razkuževanjem kože (4). Pojavnost perioperativne alergijske reakcije, povzročene s klorheksidinom, se med državami zelo razlikuje. V Združenem kraljestvu predstavlja 9% reakcij, na Danskem 9,6% in v Belgiji 14,9%, v Franciji pa manj kot 1% (4, 15, 16, 28–30). Ta razlika je lahko povezana tako z razlikami v postopkih razkuževanja kot s pomanjkanjem standardiziranega alergološkega testiranja (4). Prav tako je pomembno omeniti alergijo na α -gal. Gre za še en skriti alergen, ki se nahaja v mesu in nekaterih zdravilih, kot je npr. cetuksimab, zdravilo za zdravljenje tumorjev, prisoten pa je tudi v preparatih, ki vsebujejo derivate želatine, kot so npr. Gelaspan (31).

Lateks je pri nas redkejši sprožilca perioroperativne alergijske reakcije, kar se razlikuje od podatkov, pridobljenih v okviru angleškega projekta NAP6. Lateks je pogosta sestavina številnih medicinskih in zobozdravstvenih pripomočkov (rokavice za enkratno uporabo, zobne zapornice, cevke za dihalne poti in intravenske cevke, brizge, stetoskopi, katetri, obloge in povoji) (32). Raziskave, narejene v Evropi med letoma 2014 in 2015, so pokazale, da se število prijavljenih primerov alergij na lateks v zadnjih desetih letih zmanjšuje. Vzrok je najverjetneje prizadevanje proizvajalcev in zdravstvenih delavcev za zmanjšanje nepotrebne izpostavljenosti lateksu (15, 27, 32–37). Primarni ukrepi temeljijo na večji osveščenosti o tveganju alergije na lateks, izogibanju lateksu pri ogroženih skupinah prebivalstva, zlasti pri otrocih, uporabi rokavic iz lateksa brez prahu in prepoznavanju kliničnih znakov anafilaksije (4). Lateks se še posebej odsvetuje v primerih, v katerih je bolnik že doživel klinične znake alergije ob stiku z lateksom, pri bolnikih, ki so imeli mnogo kirurških ali uroloških kanilacij (zaradi visoke incidence senzibilizacije) in pri bolnikih z alergijo na tropsko sadje (zaradi visoke stopnje navzkrižne reaktivnosti z lateksom) (38).

Pomemben rezultat je, da pri 19 bolnikih (19,4 %) s perioroperativno alergijsko reakcijo, potrjeno s porastom triptaze, sprožilca nismo uspeli potrditi. To pomeni, da verjetno nismo bili dovolj natančni pri iskanju in testiranju možnih sprožilcev. V tem primeru sta potrebna ponoven posvet z anesteziologom in pregled dokumentacije glede tega, ali je bil bolnik izpostavljen še kakšnemu drugemu zdravilu ali skritemu alergenu, ki ga nismo testirali. Pogosti skriti alergeni so razkužila (npr. klorheksidin, etilenoksid itd.), barvila, polietilen glikol, metil celuloza, derivati želatine in lidokain. Preveriti je treba tudi, ali ima bolnik pridruženo klonsko bolezen mastocitov. Naši podatki se nekoliko razlikujejo od

podatkov iz drugih evropskih raziskav. V okviru projekta NAP6 so bili zbrani in pregledani podatki 266 pacientov iz vseh bolnišnic Nacionalne zdravstvene službe (The National Health Service, NHS) v Združenem kraljestvu, ki so doživeli anafilaksijo med operacijo. Najpogostejši vzroki perioroperativne anafilaksije so bili antibiotiki, sledili so NMBA, klorheksidin in barvilo Patent Blue (15). Raziskava v Franciji med letoma 1997 in 2004 je pokazala, da so bili najpogostejši vzrok perioroperativne anafilaksije NMBA, ki so jim sledili lateks in antibiotiki. Večina reakcij je bila posredovana z IgE, incidenca reakcij je bila nekoliko višja pri ženskah (16). Podobno kot v Franciji so bili najpogostejši vzrok perioroperativne anafilaksije v Španiji NMBA, sledili so opioidi in analgetiki. Večina reakcij se je zgodila med indukcijo anestezije, povprečna starost je bila 45,8 let (7). Na Portugalskem so bili glavni vzroki perioroperativne anafilaksije NSAID in antibiotiki. Reakcija je bila opažena pri vseh starostnih skupinah (1–74 let), povprečna starost ob prvi anafilaksiji je bila 36,4 let (11). Možne razlage za te razlike so, da različne države uporabljajo različne protokole za anestezijo in se poraba vrste anestetikov lahko pomembno razlikuje. Razlike so tudi v diagnostičnih in klasifikacijskih merilih (39). Citirane raziskave se med seboj razlikujejo tudi po različni zasnovi.

Naša raziskava je bila retrospektivna, medtem ko je bila npr. angleška raziskava NAP6 prospektivna in natančnejša (15). Največja omejitev naše raziskave je, da niso bili zajeti vsi bolniki, ki so doživeli perioroperativno alergijsko reakcijo. Analizirali smo lahko samo tiste bolnike, ki so bili napoteni in so prišli na alergološko testiranje na Kliniko Golnik. Bolnikov, ki niso bili napoteni ali so zavrnili alergološko testiranje, nismo vključili v analizo. Zavedamo se, da obstaja skupina bolnikov, ki so doživeli perioroperativno alergijsko reakcijo, vendar jih po zaključeni obravnavi niso napotili na nadaljnjo diagnostiko.

Incidenca blagih reakcij je verjetno podce-
njena, saj takšni bolniki morda niso bili
napoteni na nadaljnje testiranje. Prav tako
nismo mogli vključiti bolnikov, ki so umrli
med anafilaksijo med anestezijo, saj do
teh podatkov nismo uspeli dostopati.

Menimo pa, da smo lahko zajeli večino reak-
cij, saj je v Sloveniji samo en terciarni
alergološki center (v sklopu Klinike Golnik),
v katerem se obravnavajo najtežji alergo-
loški primeri.

LITERATURA

1. SZD: Dogovor o obravnavi anafilaksije [internet]. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; c2015 [citirano 2024 Apr 4]. Dogovorjeno: <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2018/07/szd-ais-dogovor-o-obravnavi-anafilaksije.pdf>
2. Mendoza RP, Anderson CC, Fudge DH, et al. Metabolic consequences of IgE- and Non-IgE-mediated mast cell degranulation. *J Immunol.* 2021; 207 (11): 2637–2648. doi: 10.4049/jimmunol.2001278
3. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017; 8: 1193. doi: 10.3389/fimmu.2017.01193
4. Mertes PM, Ebo G, Garcez T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (1): 16–28. doi: 10.1016/j.bja.2019.01.027
5. Khan BQ, Kemp SF. Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11 (4): 319–25. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283481ab6
6. Dribin TE, Motosue MS, Campbell RL. Overview of allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023 Aug;43(3):435–451. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.009.
7. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, et al. The incidence of perioperative hypersensitivity reactions: a single-center, prospective, cohort study. *Anesth Analg.* 2015; 121 (1): 117–123. doi: 10.1213/ANE.0000000000000776
8. Poziomkowska-Gęsiccka I, Kurek M. Clinical manifestations and causes of anaphylaxis. Analysis of 382 cases from the anaphylaxis registry in West Pomerania province in Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (8): 2787. doi: 10.3390/ijerph1708278
9. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020; 13 (10): 100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
10. AAAAI: Mast Cell Activation Syndrome [internet]. Milwaukee: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; c2024 [citirano 2024 Jul 4]. Dosegljivo na: <https://www.aaaai.org/conditions-treatments/related-conditions/mcas#top>
11. Mota I, Gaspar Á, Benito-García F, Correia M, et al. Drug-induced anaphylaxis: Seven-year single-center survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018; 50 (5): 211–6. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.66
12. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2019; 74 (10): 1872–1884. doi: 10.1111/all.13820
13. Gonzalez-Estrada A, Avila-Castano K, Irizarry-Alvarado JM, et al. Incidence of perioperative hypersensitivity reactions: A single-center, prospective, US cohort experience. *J Allergy Clin Immunol Global.* 2023; 2 (1): 88–92. doi: 10.1016/j.jacig.2022.09.010
14. SZD: Alergijske reakcije med splošno in regionalno anestezijo. Sestanek alergološke sekcije SZD in Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino [internet]. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; c2022 [citirano 2024 Jul 25]. Dosegljivo na: <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2022/12/szd-jesenski-sestaneke-alergosekcije-zbornik-2022.pdf>
15. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: Epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018; 121 (1): 159–71. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.014

16. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128 (2): 366–73. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.003
17. Klinika Golnik: Test aktivacije bazofilcev (BAT). Klinika Golnik - Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik [internet]. Golnik: Klinika Golnik; c2024 [citirano 2024 Apr 4]. Dosegljivo na: <https://www.klinika-golnik.si/strokovna-javnost/laboratorij-za-klinicno-imunologijo-molekularno-genetiko/test-aktivacije-bazofilcev-bat>
18. Hopkins PM, Cooke PJ, Clarke RC, et al. Consensus clinical scoring for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth*. 2019; 123 (1): 29–37. doi: 10.1016/j.bja.2019.02.029
19. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71 (5): 647–58. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03913.x
20. Althoff, F. C., Xu, X., Wachtendorf, L. J., Shay, D., Patrocinio, M., Schaefer, M. S., Houle, T. T., Fassbender, P., Eikermann, M., & Wongtangman, K. Provider variability in the intraoperative use of neuromuscular blocking agents: a retrospective multicentre cohort study. *BMJ Open*. 2021; 11 (4): e048509. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048509
21. Eurostat: Surgical operations and procedures statistics [internet]. Luxembourg: Eurostat; c2024 [citirano 2024 Apr 4]. Dosegljivo na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Surgical_operations_and_procedures_statistics
22. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015; 8 (1): 32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1
23. Klinika Golnik. Strokovne prireditve [internet]. Golnik: Klinika Golnik; c2024 [citirano 2024 Jun 15]. Dosegljivo na: <https://www.klinika-golnik.si/strokovne-prireditve>
24. CBZ: Navodila za uporabo - Propofol Claris 20 mg/ml emulzija za injiciranje ali infundiranje [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; c2024 [citirano 2024 Jun 25]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/ZZZS/pao/bazazdr2.nsf/o/B9418688EC129736C12579EC00200769/\\$File/a-008806.pdf](http://www.cbz.si/ZZZS/pao/bazazdr2.nsf/o/B9418688EC129736C12579EC00200769/$File/a-008806.pdf)
25. Takahoko K, Iwasaki H, et al. The association between intraoperative objective neuromuscular monitoring and rocuronium consumption during laparoscopic abdominal surgery: A single-center retrospective analysis. *Cureus*. 2021; 13 (11): e19245. doi: 10.7759/cureus.19245
26. Florvaag E, Johansson SGO. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am* [internet]. 2009; 29 (3): 419–27. doi: 10.1016/j.iac.2009.04.002
27. EMA: Pholcodine-containing medicinal products - referral [internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c2024 [citirano 2025 Jun 27]. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pholcodine-containing-medicinal-products>
28. Opstrup MS, Malling HJ, Krøigaard M, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy - a large single-centre evaluation. *Allergy*. 2014; 69 (10): 1390–6. doi: 10.1111/all.12466
29. Leysen J, Witte L, Bridts C, et al. Anaphylaxis during general anaesthesia: A 10-year survey at the University Hospital of Antwerp [internet]. Seattle: Semantic Scholar; c2013 [citirano 2025 Jun 27]. Dosegljivo na: <https://www.semanticscholar.org/paper/Anaphylaxis-during-general-anaesthesia%3A-a-10-year-Leysen-Witte/3fd26aba6c39cc15ba97960f64778db0a234caaa>
30. Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: The 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017; 61 (3): 290–9. doi: 10.1111/aas.12855
31. Zurbano-Azqueta L, Antón-Casas E, Duque-Gómez S, Jiménez-Gómez I, Fernández-Pellón L, López-Gutiérrez J. Alpha-gal syndrome. Allergy to red meat and gelatin. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022; 222 (7): 401–5. doi: 10.1016/j.rceng.2021.06.005
32. AAAAI: Latex Allergy [internet]. Milwaukee: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; c2024 [citirano 2024 Apr 4]. Dosegljivo na: <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/latex-allergy>
33. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18 (5): 350–6.
34. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, et al. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: A 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology*. 2005; 102 (5): 897–903. doi: 10.1097/0000542-200505000-00006
35. Saager L, Turan A, Egan C, et al. Incidence of intraoperative hypersensitivity reactions: A registry analysis. *Anesthesiology*. 2015; 122 (3): 551–9. doi: 10.1097/ALN.0000000000000529
36. Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, et al. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005–2007). *Minerva Anesthesiol*. 2012; 78 (8): 868–78.
37. Mertes MP, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology*. 2003; 99 (3): 536–45. doi: 10.1097/0000542-200309000-00007

38. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia controversies and new insights. *Anesthesiology*. 2009; 111 (5): 1141–50. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181bbd443
39. Turner, PJ, Campbell DE, Motosue MS, et al. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8 (4): 1169–76. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027

Prispelo 25. 8. 2024

Žan Milan Žujić¹, Robert Marčun², Boštjan Rituper³

Vpliv posledic prebolele okužbe s SARS-CoV-2 na funkcijo srčno-žilnega sistema pri odraslih bolnikih

The Impact of the Consequences of SARS-CoV-2 Infection on the Cardiovascular System in Adult Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dolgi covid, srčno-žilni sistem, maksimalna aerobna kapaciteta, variabilnost srčne frekvence, UZ srca

IZHODIŠČA. Po nekaterih raziskavah se pri več kot 50 % bolnikov po preboleli okužbi s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) razvijejo nespecifični simptomi, kot so dispneja, bolečina v prsih, palpitacije, vrtoglavica in občutek zmanjšane fizične zmogljivosti. Skupek opisanih simptomov v strokovni literaturi imenujejo »dolgi covid«. Etiološko dolgega covidja še ne znamo pojasniti, v patogenezo pa je poleg drugih organskih sistemov zelo verjetno vpletena disfunkcija srčno-žilnega sistema v okviru prizadetosti avtonomnega živčevja. Namen raziskave je preučiti vpliv posledic prebolele okužbe s SARS-CoV-2 na srčno-žilni sistem pri odraslih bolnikih. **METODE.** V opazovalno klinično raziskavo je bilo vključenih 44 odraslih bolnikov (povprečna starost $45,2 \pm 11,5$ let), ki so preboleli okužbo s SARS-CoV-2 in imeli za dolgi covid značilne simptome, ter 20 zdravih kontrolnih preiskovancev (povprečna starost $48,5 \pm 11,5$ let). Pri vseh smo izvedli 24-urni EKG, cikloergometrijo in UZ srca. Za statistično analizo smo uporabili dvosmerni Studentov t-test in Fisherjev eksaktni test. **REZULTATI.** Razlike v odstotku predvidene maksimalne aerobne kapacitete ($p = 0,120$), povprečni srčni frekvenci v mirovanju ($p = 0,607$) in variabilnosti srčne frekvence ($p = 0,680$) med skupinama niso bile statistično značilne. Z UZ preiskavo srca nismo opredelili statistično značilnih strukturnih in funkcionalnih sprememb srca med skupinama ($p = 0,064$). **RAZPRAVA.** Kljub temu da razlike niso bile statistično značilne, so imeli pacienti z dolgim covidom v povprečju slabšo aerobno zmogljivost, višjo srčno frekvenco v mirovanju in nižjo variabilnost srčne frekvence. Skladno z literaturo nismo ugotovili z UZ opredeljivih sprememb srca.

¹ Žan Milan Žujić, dr. med., Zdravstveni zavod Zdravje, Vilharjev podhod 1, 1000 Ljubljana; zanzujic@gmail.com

² Doc. dr. Robert Marčun, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

³ Asist. dr. Boštjan Rituper, dr. med., Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

ABSTRACT

KEY WORDS: long covid, cardiovascular system, maximal aerobic capacity, heart rate variability, echocardiography

BACKGROUND. According to some studies, more than 50% of patients develop non-specific symptoms such as dyspnoea, chest pain, palpitations, dizziness, and a feeling of reduced physical performance after infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). This cluster of symptoms is referred to as long coronavirus disease (COVID) syndrome. Its etiology is not yet clear, but the pathogenesis likely involves cardiovascular dysfunction in the context of autonomic nervous system involvement. The aim of this research is to investigate the impact of the consequences of SARS-CoV-2 infection on the cardiovascular system in adult patients. **METHODS.** The observational clinical study included 44 adult patients (mean age 45.2 ± 11.5 years) with symptoms of long COVID and 20 healthy control subjects (mean age 48.5 ± 11.5 years) without symptoms typical of long covid. All subject underwent a 24-hour electrocardiogram, cycle ergometry, and echocardiography. The results were statistically analyzed using the two-tailed Student's t-test and Fisher's exact test. **RESULTS.** Differences in the percentage of predicted maximal aerobic capacity ($p = 0.120$), mean resting heart rate ($p = 0.607$), and heart rate variability ($p = 0.680$) between the groups were not statistically significant. Echocardiography did not reveal statistically significant structural and functional changes of the heart between the groups ($p = 0.064$). **DISCUSSION.** Although no statistically significant differences were demonstrated, patients with long COVID exhibited a trend toward lower aerobic capacity, higher resting heart rate, and lower heart rate variability. It was also expected, given the existing research, that we would not find ultrasound-identifiable cardiac changes in these patients.

IZHODIŠČA

Dolga koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19), tudi dolga koronavirusna bolezen (angl. *coronavirus disease*, COVID) in dolgi covid, je sindrom, za katerega je značilen širok nabor novih, vztrajajočih ali ponavljajočih se zdravstvenih težav pri osebah, ki so bile okužene s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), ki povzroča COVID-19. COVID-19 je po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) infektivna bolezen, ki jo povzroča SARS-CoV-2 (1). Glede na različne vire zaenkrat še ne poznamo enotne definicije dolgega covida. Po definiciji ameriških Centrov za nadzor in prepreče-

vanje bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) z dolgim covidom poimenujemo skupek simptomov, ki se pojavi vsaj štiri tedne po okužbi z virusom SARS-CoV-2 (2). WHO opredeljuje dolgi covid kot bolezen, ki se pojavi pri posameznikih z anamnezo verjetne ali potrjene okužbe s SARS-CoV-2, navadno tri mesece po začetku COVID-19, s simptomi, ki trajajo najmanj dva meseca in jih ni mogoče razložiti z drugimi diagnozami (3). Britanski Nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) je z dolgim covidom poimenoval simptome in znake, ki se razvijejo med ali po okužbi, skladni s COVID-19, in zajema simptomatski COVID-19, ki traja od 4 do 12 tednov, in tudi pokovidni sindrom s trajanjem simptomov

in znakov 12 tednov ali več, kjer ti niso razložljivi z alternativnimi diagnozami (4). Pri bolnikih z dolgim covidom se najpogosteje pojavljajo utrujenost, ki moti vsakodnevne aktivnosti, dispneja, bolečina v prsnem košu, palpitanje, težave s spominom in koncentracijo, motnje spanja, glavoboli, spremembe v zaznavanju vonja in okusa ter depresivno in anksiozno razpoloženje (2, 5).

Glede na podatke WHO se po preboleli okužbi s SARS-CoV-2 simptomi, ki so značilni za dolgi covid, pojavijo pri 10–20 % ljudi. Čeprav natančnega števila ne poznamo, WHO ocenjuje, da je med prvima dvema letoma pandemije COVID-19 znotraj Evrope za dolgim covidom zbolelo več kot 17 milijonov ljudi (6). Glede na rezultate več raziskav se dolgi covid razvije pri 10–35 % oseb, ki ob prebolevanju COVID-19 niso potrebovale hospitalizacije, medtem ko znaša prevalenca dolgega covid pri bolnikih po preboleli težki obliki bolezni ali po hospitalizaciji do 80 % (7–11). Raziskave so pokazale, da so določeni posamezniki za razvoj dolgega covid dovzetnejši. Analiza dejavnikov tveganja, ki je bila opravljena na 384.137 polnoletnih posameznikih, okuženih s SARS-CoV-2, ki so jih spremljali najmanj 12 tednov, je pokazala, da so ženski spol, pripadnost etničnim manjšinam, slabše socioekonomsko stanje, kajenje in kajenje v preteklosti, visok indeks telesne mase in različne spremljajoče bolezni povezani z višjim tveganjem za pojav simptomov dolgega covid (12). Tveganje za razvoj simptomov, skladnih z dolgim covidom, povečujeta še daljši čas hospitalizacije med akutno obliko bolezni in visoka viremija, starost pa je obratno sorazmerna s tveganjem za razvoj dolgega covid (12–14).

Etiološko dolgega covid še ne znamo popolnoma pojasniti (15). Najpogostejši simptomi dolgega covid kažejo na vpletenost dihalnega, srčno-žilnega in živčno-mišičnega sistema (5). Glede na raziskave

je v patogenezo verjetno vpletena tudi disfunkcija avtonomnega živčevja (16–18).

Patogeneza dolgega covid

Patogeneza dolgega covid je kompleksna in multifaktorska. Raziskave omenjajo vpletenost različnih patogenetskih mehanizmov: vztrajanje SARS-CoV-2 in/ali njegovih fragmentov v različnih tkivih, reaktivacija drugih virusov, npr. virusa Epstein-Barr, in odziv nanje, avtoimunost, nekontrolirano vnetje in nastanek mikrostrdkov (5). Najpogosteje naj bi SARS-CoV-2 vztrajal v dihalnih poteh, vendar je bil zaznan tudi v srcu, ledvicah, prebavilih, mišicah, možganih in bezgavkah še mesece po okužbi (19). Predpostavlja se, da je za perzistentno okužbo potrebno ravnovesje med virusom in gostiteljsko celico, kjer naj bi proces transkripcije reguliral virus na način, da poteka namnožitev virusa nemoteno z izmikanjem gostiteljevemu imunskemu sistemu in pri tem ne pride do celične smrti (5). Vzpostavitev perzistentne okužbe je povezana z imunosupresijo, zmanjšanim izražanjem ribosomalnih beljakovin in možno integracijo določenih sekvenc SARS-CoV-2 v genom okuženih celic (20–22). Čas izločanja virusa je glede na raziskave zelo raznolik, in sicer od 6 do 105 dni z mediano trajanja 20 dni od začetka bolezni (23–26). Čeprav vpliv perzistence na patogenezo še vedno ni popolnoma jasen, bi hipotetično virusna RNA in/ali določene virusne beljakovine lahko delovale kot stalni dražljaj, ki ohranja vnetno reakcijo in povzroča disregulacijo imunskega sistema (5). Aktivacija imunskega sistema in avtoimunost sta mehanizma, ki ju že od pojava prvih primerov povezujejo z razvojem dolgega covid (27). Aktivacijo avtoimunskih limfocitov T so beležili že med akutno fazo COVID-19 (28). V raziskavi, ki je vključevala 215 preiskovancev (175 prebolevnikov in 40 oseb v kontrolni skupini) in je primerjala rezultate z validacijsko kohorto s 395 posamezniki, je bila koncentracija imunoglobulinov M (IgM)

in imunoglobulinov G3 (IgG3) sorazmerna z verjetnostjo razvoja dolgega covid (29).

Phetsouphanh in sodelavci so v raziskavi, v katero so vključili skupno 147 oseb, primerjal osebe, pri katerih se je razvil dolgi covid (31 oseb), z osebami, ki so COVID-19 prebolele, vendar niso imele simptomov bolezni štiri mesece po okužbi (31 oseb). Vključili so tudi osebe, ki so bile okužene z drugimi tipi koronavirusa. Pri osebah, ki so bolele za dolgim covidom, so ugotovili večjo aktivnost celic prirojenega imunskega odziva, primanjkljaj naivnih limfocitov T in B ter večje izražanje interferona- β (IFN- β) in interferona- $\lambda 1$ (IFN- $\lambda 1$), katerih vrednosti so bile visoke tudi osem mesecev po okužbi. Kombinacija mediatorjev vnetja IFN- β , beljakovine, povezane s pentraksom 3 (angl. *pentraxin-related protein 3*, PTX3), interferona- γ (IFN- γ), interferona- $\lambda 2/3$ (IFN- $\lambda 2/3$) in interleukina-6 (IL-6) je napovedala povezavo z dolgim covidom z natančnostjo 78,5–81,6-% (30).

Pri nastanku dolgega covid (31) ima potencialno vlogo tudi nastajanje mikrostrdkov (31). Ob okužbi s SARS-CoV-2 in po njej lahko aktivacija endotelnih celic in lektinske poti spodbudi nastanek strdkov (31–38). Fibrinogen v plazmi bolnikov z dolgim covidom, v kateri primanjkuje trombocitov, se lahko spremeni v amiloidno obliko fibrina, ki je odporna na fibrinolizo. Predpostavljajo, da proteom SARS-CoV-2 vsebuje amiloidogene peptide, ki bi lahko prispevali k razvoju nevroloških simptomov pri dolgim covidu (39).

Vpliv posledic koronavirusne bolezni 2019 na srčno-žilni sistem

Pacienti, ki so preboleli COVID-19, imajo v primerjavi s kontrolno skupino povečano tveganje za razvoj možganske kapi, motenj srčnega ritma (npr. atrijske fibrilacije), miokarditisa, ishemične bolezni srca, srčnega popuščanja in trombemboličnih bolezni (40). Simptomi, ki spremljajo dolgi

covid, so različni in vključujejo bolečino v prsni, dispnejo, fizično oslabelelost in avtonomne manifestacije, kot sta npr. posturalna ortostatska tahikardija in ortostatska hipotenzija (41–44). Pogosto se pojavi nesorazmerna sinusna tahikardija, ki jo verjetno vzdržuje neravnovesje v vplivu avtonomnega živčnega sistema na srce in je posledica znižane aktivnosti parasimpatičnega živčevja (45). Večina srčno-žilnih zapletov, ki so povezani s prebolevanjem COVID-19 (zmanjšana sistolična ali okvarjena diastolična funkcija levega ventrikla (LV), zvišan pulmonalni sistolični tlak, perikardni izliv), je prehodnih in se izboljša po od treh do šestih mesecih od prebolele okužbe. V nekaterih primerih lahko simptomi vztrajajo in posnemajo dolgi covid (46).

Poškodba miokarda, ki je lahko povezana s sistemskim vnetnim odzivom ali pa je posledica virusnega miokarditisa, se pogosto pojavi med akutno obliko COVID-19 in je povezana z večjo umrljivostjo med hospitalizacijo. Glede na rezultate raziskav znaša incidenca s COVID-19 povezanega miokarditisa 150 primerov na 100.000 obolelih, med hospitaliziranimi bolniki pa med 8 in 12 % (47–51).

SARS-CoV-2 vstopa v celico po vezavi na angiotenzin-konvertazo 2 (angl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2), ki je na membrano vezani glikoprotein (52, 53). Veliko ACE2 se izraža v srčno-žilnem tkivu, vključno z endotelijem, ter v pljučnem, ledvičnem in črevesnem tkivu (34, 54–57). Fiziološko ACE2 pretvori angiotenzin 2 v angiotenzin 1–7, ki nato z vezavo na specifični receptor Mas povzroči znižanje krvnega tlaka zaradi vazodilatacije in povečane diureze. Poleg tega angiotenzin 1–7 deluje zaščitno na endotelij tako, da spodbuja nastajanje dušikovega oksida (NO) in na ta način zmanjšuje vnetje in poveča stabilnost aterosklerotičnih plakov (58–61). Med okužbo s SARS-CoV-2 pride do zaviiranja ACE2, zaradi česar naraste koncentracija angiotenzina 2. Med posledice spada

višji krvni tlak in prooksidativno stanje (55, 59, 62–64). Ostali mehanizmi, ki lahko povzročijo akutno okvaro kardiomiocitov, so: citokinski vihar, ki ga povzroči neuravnotežen odziv T-celic pomagalk tipa 1 in 2, spremenjena povezava med porabo kisika in oskrbo s kisikom v miokardu, ki je povezana s povečano porabo kisika zaradi systemskega vnetnega odziva, in destabilizacija aterosklerotičnih plakov (58–72). Postakutna poškodba srca verjetno nastane zaradi perzistentnih rezervoarjev virusa v srčnem tkivu, ki spodbujajo kronično vnetje. Drug možen mehanizem je avtoimuni odziv na srčne antigene zaradi molekularne mimikrije (73).

Baum in sodelavci so v kohortni raziskavi, v katero so vključili 227 preiskovancev z diagnozo dolgega covida najmanj tri mesece po akutni obliki bolezni, s trans-torakalnim UZ srca preučevali srčno funkcijo in pri več kot 95 % preiskovancev niso ugotovili odstopanj od normale, ne glede na prisotne simptome fizične oslabelosti, bolečine v prsih in dispneje (74). V raziskavi, v kateri je sodelovalo 56 pacientov s simptomi dolgega covida (bolečina v prsih, dispneja, zmanjšana fizična zmogljivost), so z UZ srca ocenjevali sistolično in diastolično funkcijo LV in funkcijo zaklopk. Pri vseh pacientih so ugotovili normalni iztisni delež ($67 \pm 7\%$) brez znakov relevantne diastolične disfunkcije. Le pri 1 od 56 pacientov so z UZ srca ugotovili blag perikardni izliv (75).

V švicarski raziskavi so preučevali maksimalno aerobno zmogljivost (angl. *maximum aerobic volume*, VO_2 max) pri 68 mlajših odraslih bolnikih 45 dni po začetku simptomatske okužbe s SARS-CoV-2 in jo primerjali s 77 osebami, ki so COVID-19 prebolele asimptomatsko, in s 54 osebami, ki COVID-19 niso prebolele. Ugotovili so statistično značilno zmanjšan predviden VO_2 max pri simptomatskih prebolevniki v primerjavi tako z asimptomatsko kot kontrolno skupino. Pri simptomatskih pre-

bolevniki so ugotovili statistično značilno znižanje vrednosti VO_2 max v primerjavi z njihovimi individualnimi vrednostmi pred začetkom epidemije COVID-19. Simptomatski prebolevniki so se razlikovali tudi v absolutni vrednosti VO_2 max, in sicer je bila pri njih značilno nižja v primerjavi z osebami, ki COVID-19 niso prebolele (76). Tudi Singh in sodelavci so v raziskavi primerjali predviden VO_2 max med desetimi sicer zdravimi prebolevniki in desetimi kontrolnimi osebami. Podobno kot v drugih raziskavah so ugotovili statistično značilno znižanje predvidenega VO_2 max pri prebolevniki (77).

Variabilnost srčne frekvence

Variabilnost v času med dvema srčnima utripoma imenujemo variabilnost srčne frekvence (angl. *heart rate variability*, HRV) (78). HRV predstavlja neinvazivno, objektivno in validirano metodo za ocenjevanje delovanja avtonomnega živčnega sistema (79). Visoka vrednost HRV naj bi nakazovala na zdravo stanje, medtem ko je nizka vrednost HRV povezana s patološkimi stanji (78). Višja aktivnost parasimpatičnega sistema povečuje HRV in obratno (80).

Kurtoğlu in sodelavci so izvedli raziskavo HRV na 50 posamezniki, ki so dokazano preboleli COVID-19, in jih primerjali s 50 necepljenimi osebami proti SARS-CoV-2, ki bolezni COVID-19 niso prebolele. Pri vseh vključenih so opravili UZ srca in 24-urno snemanje EKG. Medtem ko z UZ srca niso odkrili značilnih razlik, so bili parametri časovne domene HRV, to so standardni odklon normalnega do normalnega medutripnega intervala (angl. *standard deviation of the normal to normal inter-beat intervals*, SDNN), njegov indeks, standardni odklon zaporednega petminutnega intervala RR (angl. *standard deviation of sequential five-minute R-R interval*) in indeks variabilnosti srčne frekvence (angl. *heart rate variability index*, HRVI) statistično značilno znižani. Tudi parametri povprečni

kvadratni koren zaporednih razlik (angl. *root mean square of successive differences*, RMSSD), odstotek zaporednih normalnih intervalov RR, ki presegajo 50 ms (angl. *percentage of successive normal RR intervals exceeding 50 milliseconds*, pNN50), srčno popuščanje in normalizirana visoka frekvenca (angl. *normalized high frequency*, nHF), ki opredeljujejo vagalno aktivnost, so bili statistično značilno znižani, kar kaže na znižano aktivnost parasimpatičnega živčevja (81). V italijanski raziskavi so posneli krajše, a vsaj 5-minutne EKG-posnetke med 9. in 14. uro med počitkom in v temperaturno idealnih pogojih vsaj tri dni po izzvenetju simptomov pri 44 zdravstvenih delavcih, ki so preboleli blažjo obliko COVID-19, in jih primerjali z EKG-posnetki 44 kontrolnih oseb, ki COVID-19 niso prebolele. S pomočjo analize HRV so ugotovili znižane vrednosti SDNN in RMSSD, ki predstavljajo parametre časovne domene HRV, ter povečane vrednosti normalizirane moči nizke frekvence (angl. *normalized low frequency power*, nLF) ter razmerja moči med nizko in visoko frekvenco (angl. *low/high-frequency power ratio*, LF/HF), kar nakazuje na neravnovesje v delovanju avtonomnega živčevja, in sicer povečan vpliv simpatičnega živčevja na srce in zmanjšano aktivnost parasimpatičnega živčevja (manjši nHF) (82). Shah in sodelavci so v svoji opazovalni raziskavi z analizo HRV primerjali 60-sekundne posnetke EKG med 92 prebolevniki COVID-19 (39 od teh je bilo simptomatskih) in 120 kontrolnimi osebami. Rezultati njihove raziskave kažejo, da je bil HRV, natančneje parameter RMSSD, statistično značilno nižji pri prebolevnikih kot v kontrolni skupini in da je bila odvisnost med HRV in kazalci vnetja obratno sorazmerna. Diagnozo srčno-žilne disavtonomije so postavili pri 15,21 % prebolevnikov. Pri 13,04 % se je dokazalo ortostatsko hipotenzijo, pri 2,17 % pa posturalni ortostatski tahikardni sindrom (83). Brazilska raziskava je primerjala 155

posameznikov, ki so imeli simptome dolgega covid, s 94 kontrolnimi preiskovaneci. V skupini prebolevnikov so ugotovili znižanje parametrov HRV, to so respiratorna frekvenca (angl. *respiratory rate*, RR), SDNN, standardna deviacija 2 (SD2), ki korelira z dolgoročnim HRV, in razmerje med standardno deviacijo 1 (SD1), ki korelira s kratkoročnim HRV, ter standardno deviacijo 2 (SD1/SD2), povečan vpliv simpatičnega živčevja (nLF, LF/HF) in zmanjšano parasimpatično modulacijo (RMSSD, SD1 in HF) v primerjavi s kontrolno skupino (84). Vendar pa so rezultati raziskav korelacije dolgega covid in HRV različni. Soliński in sodelavci so v raziskavi primerjali skupino 65 prebolevnikov od štiri do šest tednov po COVID-19, ki so imeli le še blage simptome, npr. suh kašelj, dispnejo ter motnje voha in okušanja, s kontrolno skupino 26 posameznikov, ki COVID-19 niso preboleli. Skupini sta se med seboj razlikovali v rezultatih v sklopu nelinearnih parametrov, ki kažejo kompleksnost intervalov RR, in bi lahko kazali na povečano parasimpatično modulacijo (85).

Patofiziološki mehanizmi vpliva COVID-19 na disfunkcijo avtonomnega živčevja v sklopu dolgega covid še niso jasni. Predvideva se, da bi lahko bolečina, vročina, nočno potenje, čustveni stres in motnje spanja, ki se pojavijo med COVID-19, aktivirali simpatični živčni sistem z dolgoročnejsimi posledicami. SARS-CoV-2 lahko okuži nevrone v možganskem deblu in spremeni funkcije medularnih središč, kar bi lahko vplivalo na povečan tonus simpatičnega živčevja (81). Zadnje raziskave na SARS-CoV-2 so pokazale, da lahko virus vdre v tkiva z vezavo na ACE2-receptor tudi na glialnih celicah, nevronih in endotelijskih celicah v možganih (86). Tudi olfaktorni živec bi lahko predstavljal potencialno pot vdora SARS-CoV-2 v možgane, saj se v olfaktornem epiteliju, nevronske membrani in citoplazmi izraža ACE2 (87).

Namen in hipoteze

Dolgi covid je pogost pojav. Namen tega dela je raziskati vpliv posledic prebolele okužbe s SARS-CoV-2 na srčno-žilni sistem pri odraslih bolnikih. Nekateri bolniki po preboleli okužbi razvijejo nespecifične bolezenske znake in simptome (npr. dispneja, bolečina v prsih, palpitacije, vrtoglavica in občutek zmanjšane fizične zmogljivosti), ki jih medicinska stroka še ne zna zadovoljivo pojasniti, zato smo se odločili izvesti raziskavo, kjer smo z obremenitvenim testiranjem, UZ srca in 24-urnim Holter-EKG preučevali vpliv prebolele okužbe s SARS-CoV-2 na funkcijo srčno-žilnega sistema. Skladno z dostopno strokovno literaturo smo pričakovali pri bolnikih z dolgim covidom zmanjšano aerobno zmogljivost, v povprečju višjo srčno frekvenco v mirovanju in zmanjšan HRV, nismo pa pričakovali z UZ-preiskavo opredeljivih strukturnih in funkcionalnih sprememb srca.

METODE

Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je obravnavala vlogo št. 0120-152/2021/9 na seji 18. 5. 2021 in ugotovila, da je vloga popolna in etično sprejemljiva, zato je izdala soglasje za izvedbo naše raziskave.

Značilnosti raziskave

Gre za opazovalno prospektivno klinično raziskavo.

Preiskovanci

Vključili smo bolnike s simptomi dolgega covid, napotene v ustrezno internistično (kardiološko ali pulmološko) ambulanto Klinike Golnik. Na prvi pregled je zaradi suma na dolgi covid prišlo 56 bolnikov, od teh jih 7 zaradi neizpolnjevanja vključitvenih kriterijev v raziskavo nismo vključili, 5 pa jih je bilo izključenih zaradi ugotovljene druge diagnoze. Torej je končno število vključenih oseb z dolgim covidom znaša-

lo 44. Vsi vključeni so preboleli COVID-19 največ 12 tednov pred vključitvijo, od zadnjega pozitivnega testa pa je minilo več kot 10 dni. Od tega so bili trije preiskovanci vključeni v raziskavo 19., 20. in 26. dan po pojavu akutnih simptomov COVID-19, ostalih 41 preiskovancev pa je bilo vključenih v raziskavo vsaj 4 tedne in največ 12 tednov po pojavu akutnih simptomov COVID-19. V kontrolno skupino smo vključili 20 zdravih oseb, ki COVID-19 niso prebolele oz. so ga prebolele asimptomatsko. Zdrave preiskovance smo našli med zaposlenimi v sodelujočih ustanovah, med sorodniki bolnikov in v splošni zdravi populaciji. Preiskovanci so bili na preiskavo vabljeni po spletnih straneh v raziskavo vključenih ustanov.

V skupini prebolevnikov je bilo s cepivom proti SARS-CoV-2 popolno, tj. z dvema ali več odmerki cepiva, cepljenih 16 od 44 oseb. V kontrolni skupini je bilo s cepivom proti SARS-CoV-2 popolno cepljenih 15 od 20 oseb. V kontrolni skupini smo zabeležili odsotnost imunoglobulinov G (IgG) anti-SARS-CoV-2 le pri 3 osebah. Vsaj 2 vključeni osebi sta okužbo preboleli asimptomatsko.

Vključitveni kriteriji so bili podpisano soglasje, ki ga je podpisal bolnik ali njegov pooblaščenec oz. legalni zastopnik, starost 18–70 let, dokazana okužba s SARS-CoV-2 (ustrezna klinična slika in pozitiven test verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) oz. dokaz protiteles pri bolniku, ki ni bil cepljen) v zadnjih 12 tednih, vendar je moralo od zadnjega pozitivnega testa miniti več kot deset dni (bolnik ni smel biti več kužen), vodilni simptom dispneja in/ali bolečina v prsnem košu in/ali palpitacije in/ali zmanjšana zmogljivost ter sinusni ritem na EKG.

Izključitveni kriteriji so bili odsotnost dokazane okužbe s SARS-CoV-2 (bolnik ni imel opravljenega testa PCR oz. dokazanih protiteles in ustrezne anamneze prebolele okužbe s SARS-CoV-2), motnje ritma (blok visoke stopnje (atrioventrikularni bloki

z izjemo atrioventrikularnega bloka 1. stopnje); dopustni so bili kratki zagoni atrijske fibrilacije/paroksizmalne supraventrikularne tahikardije), vgrajen aktiven srčni spodbujevalnik, znana avtonomna disfunkcija, dokazana oz. zelo verjetna pomembna prizadetost srca med prebolevanjem (hospitalizirani bolniki) ali po preboleli okužbi s SARS-CoV-2 (npr. perikarditis ali miokarditis), dokazana pljučna embolija, napredovalo srčno popuščanje in neprimernost bolnika po presoji preiskovalca.

24-urni elektrokardiogram

24-urni EKG smo snemali s pomočjo EKG Holter Medilog AR12 ali BTL Cardiopoint Holter H600 po standardnem protokolu za diagnostiko motenj ritma. Zajeti podatki so bili shranjeni na lokalnem (bolnišničnem) strežniku ponudnika Schiller, od koder smo izvozili intervale RR, ki smo jih analizirali s pomočjo programskega paketa Schiller Medilog DARWIN 2. V času snemanja 24-urnega EKG je vsak preiskovanec izpolnil dnevnik aktivnosti, kamor je zapisal čas, aktivnost in morebitne spremljajoče težave (npr. omotica, slabost, razbijanje srca, nereden utrip, bolečina v prsih, težka sapa...). Vključeni v raziskavo so bili obveščeni, da en dan pred snemanjem 24-urnega EKG in na dan snemanja ne smejo početi aktivnosti, ki zahtevajo prekomerne telesne napore. Vsak posnetek je nato pregledal specialist. V analizo je bilo vključenih 38 EKG-posnetkov bolnikov z dolgim covidom in 20 EKG-posnetkov kontrolnih preiskovancev.

Obremenitveno testiranje (cikloergometrija)

Obremenitveno testiranje smo izvedli z modificiranim standardnim protokolom na diagnostičnem sistemu CS-200 Excellence za cikloergometrijo Schiller ali BTL Cardiopoint-Ergo E600. Testiranje smo izvajali v dopoldanskem času na sobni temperaturi (22–24 °C). Preiskovanec je bil obveščen, da naj se 24 ur pred obremenitvijo izogiba

fizičnemu naporu in vsaj 5 ur pred obremenitvijo ne uživa alkohola in tobaka. Pred obremenitvijo je bolnik vsaj 10 minut sedel v mirnem in tihem prostoru. Pred pričetkom obremenitve je bil opravljen 10-minutni EKG v mirovanju za izračun HRV pred pričetkom obremenitve na cikloergometru. Obremenitev je bila stopenjska po standardnem protokolu in je vključevala meritve EKG, arterijskega tlaka, volumna porabljenega kisika (VO_2) in volumna proizvedenega ogljikovega dioksida (VCO_2).

Standardni protokol

Prvih 10 minut sta potekala meritve krvnega tlaka in snemanje EKG, sočasno tudi izvajanje hiperventilacije okvirno 20–30 sekund. Nato smo začeli s postopno obremenitvijo. Vsake 3 minute smo dvignili obremenitev za eno stopnjo. Višina dviga je bila odvisna od pričakovane maksimalne obremenitve. Primer grafičnega izpisa cikloergometrije prikazuje slika 1. Z obremenitvijo smo prenehali, ko preiskovanec ni več zmogel oz. če je preiskovanec imel katero od kontraindikacij za nadaljevanje, in sicer dvig ST-spojnice za > 1 mm v odvodih brez zobca Q, zmerno/hudo stenokardijo, hipotenzijski odziv s simptomi ali z znaki ishemije (> 10 mmHg pod izhodiščno vrednostjo ali za > 10 mmHg med dvema stopnjama), hipotenzijski odziv brez znakov ishemije, znake zmanjšanja minutnega volumna srca (bledica, periferna cianoza, hladna koža), obstojno prekatno tahikardijo oz. druge motnje ritma, ki ne omogočajo povečanja minutnega volumna srca, nevrološko simptomatiko, horizontalno ali descendentno znižanje ST-spojnice > 2 mm 60–80 mm za točko J, stopnjujočo se prsno bolečino, motnje srčnega ritma, ki bi lahko povzročile prekatno nestabilnost, hudo utrujenost/dispnejo/klavdikacije, pretiran hipertenzijski odziv ali izzvani levokračni blok. Po obremenitvi smo nadaljevali z ohlajanjem (angl. *cool-down*) po protokolu (približno od 2 do 3 minute, zabeležili smo stop-

njo obremenitve in čas trajanja obremenitve) in snemanjem 10-minutnega EKG v mirovanju (za izračun HRV po obremenitvi). Med izvedbo preiskave je bil navzoč zdravnik ali kvalificirano medicinsko osebje. Podatki so bili shranjeni na lokalnem (bolnišničnem) strežniku ponudnika Schiller, od koder smo izvozili intervale RR, ki smo jih analizirali s pomočjo programskega paketa Kubios. V analizo smo vključili 44 bolnikov z dolgim covidom in 19 oseb iz kontrolne skupine.

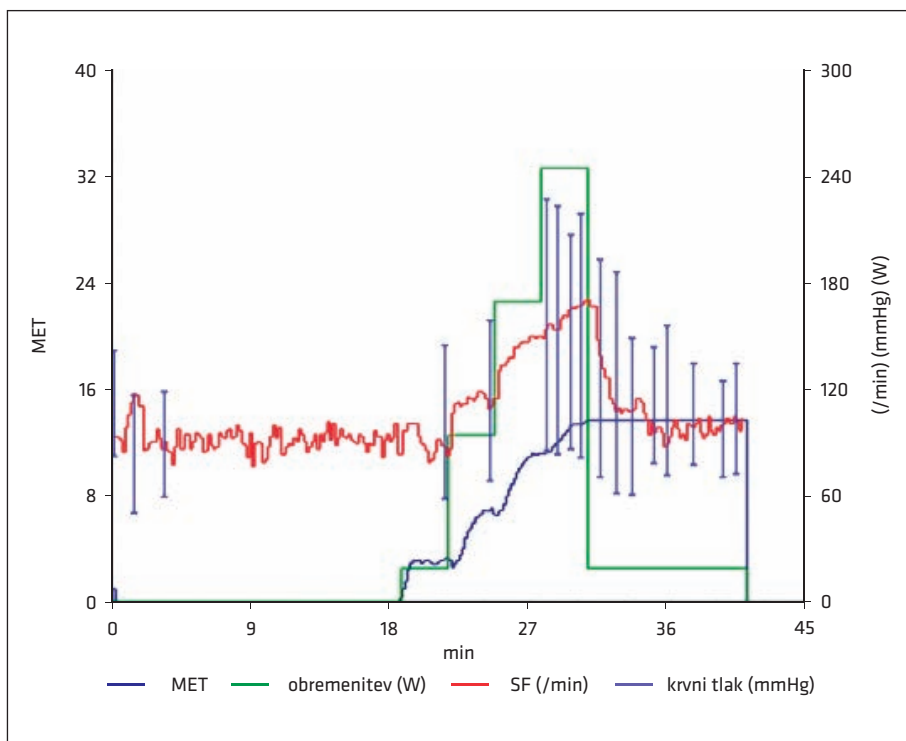
Ultrazvočne meritve srca

UZ-meritve srca in dodatne meritve in analize so bile opravljene na eno-, dvo- in tridimenzionalnih (1D, 2D in 3D) posnetkih UZ srca, opravljenih na napravi GE Vivid™ E95 in shranjenih na delovni postaji EchoPAC™ v kardiološki ambulanti na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in

alergijo Golnik. V analizo smo vključili meritve indeksa globalne deformacije miokarda in izračun iztisnega deleža LV na podlagi 3D-posnetka srca.

Indeks globalne longitudinalne deformacije miokarda

Indeks globalne longitudinalne deformacije miokarda (angl. *strain*) je mera deformacije ali spremembe v obliki miokarda med dvema točkama, ponavadi izražena kot odstotek deformacije. Po definiciji so vrednosti indeksa deformacije negativne, kadar je izmerjena razdalja (L) manjša od originalne razdalje (Lo). Indeks deformacije [%] izračunamo s formulo $((L - Lo)/Lo) \times 100\%$ (88). Za oceno indeksa deformacije miokarda smo uporabili avtomatsko funkcijsko slikanje (angl. *automated function imaging*, AFI), ki predstavlja pomembno orodje za oceno funkcije LV v mirovanju. AFI

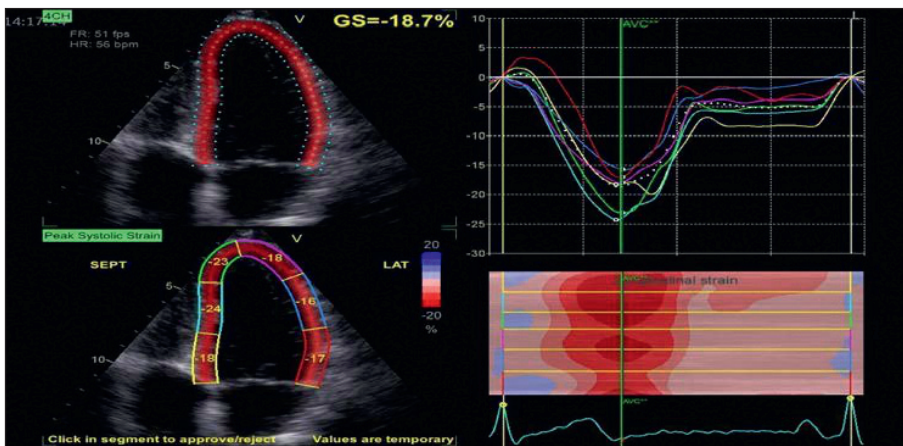


Slika 1. Grafični izpis cikloergometrije. MET – metabolični ekvivalent, SF – srčna frekvenca.

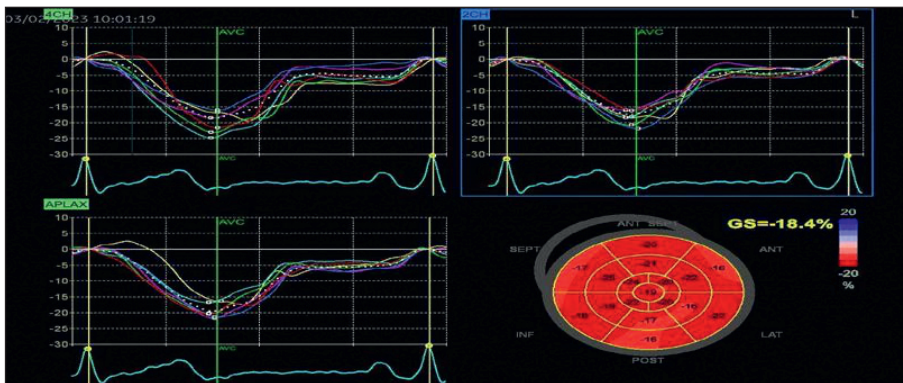
omogoča objektivno kvantitativno analizo celotnega vzdolžnega gibanja miokarda LV skozi srčni cikel v dveh dimenzijah. Sistem se lahko nastavi tako, da avtomatsko najde lokacijo meje endokarda v steni, ali pa ročno označimo dve točki na srčni bazi in eno na apeksu, da označimo polje, ki nas zanima (angl. *region of interest*, ROI). ROI je dinamične narave, saj sledi premikanju srčnega tkiva. Sistem nato izračuna

indeks deformacije vzdolž označenega polja (slika 2) (88).

Algoritem AFI sledi odstotku podaljšanja in krajšanja stene LV v treh vzdolžnih 2D-presekih (apikalna dolga ravnina, ravnina dveh in štirih srčnih votlin) in prikaže rezultate za vsako od teh ravnin. Nato združi rezultate vseh treh ravnin in jih prikaže v obliki tarče (angl. *bull's eye*), ki predstavlja analizo deformacije vsakega



Slika 2. Levo – projekcija štirih srčnih votlin z označenim poljem, ki nas zanima (angl. *region of interest*, ROI) in najvišjim sistoličnim indeksom deformacije. Desno – krivulja z odstotkom indeksa vzdolžne deformacije skozi srčni cikel. 4CH – štiri srčne votline (angl. *4 chambers*), GS – celotna sistolična vrednost za levi ventrikel (angl. *global strain*).



Slika 3. Analiza deformacije levega ventrikla: krivulje, ki prikazujejo odstotek deformacije miokarda skozi srčni cikel, in tarča. 4CH – štiri srčne votline (angl. *4 chambers*), 2CH – dve srčni votlini (angl. *2 chambers*), APLAX – apikalna dolga ravnina (angl. *apical long-axis*), GS – celotna sistolična vrednost za levi ventrikel (angl. *global strain*).

od 17 segmentov miokarda LV, in vrednost globalne longitudinalne deformacije (slika 3) (89).

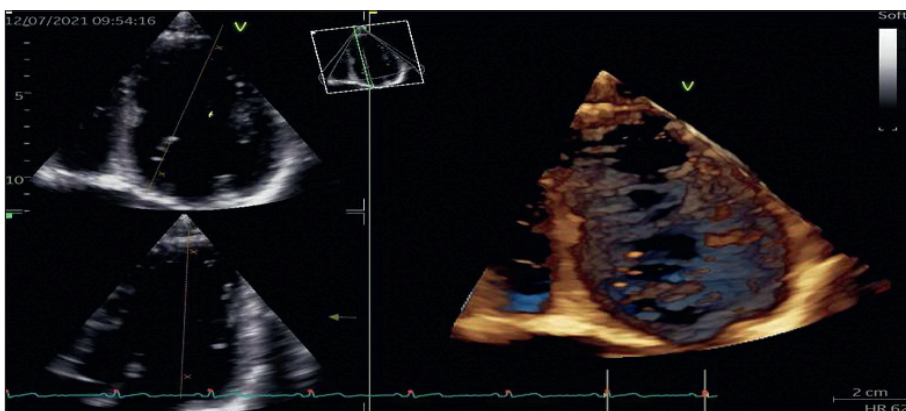
Izračun iztisnega deleža levega ventrikla

S 3D-UZ LV (slika 4) smo lahko s pomočjo ocenjenega končnega diastoličnega volumna (angl. *end-diastolic volume*, EDV) LV in končnega sistoličnega volumna (angl. *end-systolic volume*, ESV) LV izračunali iztisni delež levega ventrikla (angl. *left ventricular*

ejection fraction, LVEF) po naslednji enačbi:
$$\text{LVEF} = ((\text{EDV} - \text{ESV}) / (\text{EDV})) \times 100 \%$$

Statistične metode

Statistično analizo smo izvedli s programom GraphPad Prism, različica 9.4.1. Za analizo zveznih spremenljivk smo uporabili t-test, za analizo opisnih spremenljivk pa Fisherjev eksaktni test. Vrednost p je bila manjša od 0,05, zato smo jo opredelili kot statistično značilno.



Slika 4. UZ levega ventrikla. Levo – dvodimenzionalen UZ levega ventrikla. Desno – tridimenzionalen UZ levega ventrikla.

REZULTATI

Demografski podatki

Demografski podatki preiskovancev so prikazani v tabeli 1.

Simptomatika

Prevalenca simptomov pri bolnikih z dolgim covidom je prikazana v tabeli 2.

Variabilnost srčne frekvenca

Tabela 3 prikazuje primerjavo SDNN in okrevanja srčne frekvenca (angl. *heart rate recovery*, HRR).

Cikloergometrija

Primerjava nekaterih parametrov cikloergometrije med bolniki z dolgim covidom in kontrolno skupino je prikazana v tabeli 4.

Tabela 1. Demografski podatki preiskovancev. SD – standardna deviacija, CI – interval zaupanja (angl. *confidence interval*), AH – arterijska hipertenzija, KOPB – kronična obstruktivna pljučna bolezen.

Spremenljivka	Bolniki z dolgim covidom	Kontrolna skupina	Vrednost p
Starost [leta]; povprečje ± SD (95-% CI)	45,2 ± 11,5 (42–49)	48,5 ± 11,5 (43–54)	0,293 ^a
Spol [moški/preiskovanci]	22/44 (50 %)	5/20 (25 %)	0,100 ^b
Precepljenost [cepljeni/preiskovanci]	16/44 (36 %)	15/20 (75 %)	0,007 ^b
Pridružene bolezni [oboleli/preiskovanci]:	25/44 (57 %)	8/20 (40 %)	0,283 ^b
• AH	9/44 (20 %)	0/20 (0 %)	0,047 ^b
• dislipidemija	2/44 (4 %)	2/20 (10 %)	0,583 ^b
• respiratorne bolezni (astma, KOPB)	6/46 (14 %)	3/20 (15 %)	1,000 ^b
• ščitnične bolezni	3/44 (7 %)	3/20 (15 %)	0,366 ^b
• malignom	0/44 (0 %)	1/20 (5 %)	0,313 ^b
Kadilec (tudi nekdanji) [kadilci/preiskovanci]	15/44 (34 %)	8/20 (40 %)	0,780 ^b

^a t-test

^b Fisherjev eksaktni test

Tabela 2. Prevalenca simptomov pri bolnikih z dolgim covidom.

Simptom	Prevalenca (%)
Slaba zmogljivost	37/44 (84 %)
Dispneja	34/44 (77 %)
Palpitacije	24/44 (55 %)
Bolečina v prsnem košu	24/44 (55 %)
Kašelj	17/44 (39 %)
Omotica ali vrtoglavica	15/44 (34 %)
Glavobol	8/44 (18 %)
Motnje spomina	6/44 (14 %)

Tabela 3. Primerjava standardne deviacije normalnega do normalnega medutripnega intervala (angl. *standard deviation of the normal to normal inter-beat intervals*, SDNN) in okrevanja srčne frekvenca (angl. *heart rate recovery*, HRR). Pri preiskavah, kjer je bilo število preiskovancev različno od tistega iz povzetka, je novo število označeno z N. SD – standardna deviacija, CI – interval zaupanja (angl. *confidence interval*), HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*).

Spremenljivka	Bolniki z dolgim covidom	Kontrolna skupina	Vrednost p
SDNN 24-urni Holter; povprečje ± SD (95-% CI)	142 ± 41 (130–155) N = 38	153 ± 29 (138–168) (N = 20)	0,679 ^a
HR v mirovanju (5 minut); [utripov/min] povprečje ± SD (95-% CI)	88 ± 2 (84–93) (N = 44)	86 ± 3 (80–92) N = 19	0,607 ^a
SDNN v mirovanju (5 minut); povprečje ± SD (95-% CI)	31,2 ± 15,3 (26,6–35,6) (N = 44)	36,4 ± 15,5 (28,9– 43,9) N = 19	0,227 ^a
SDNN med okrevanjem (5 minut); povprečje ± SD (95-% CI)	9,3 ± 5,2 (7,7–10,8) (N = 44)	11,5 ± 18,0 (9,41–13,5) N = 19	0,111 ^a
HRR v 1. minuti [utripov/min]; povprečje ± SD (95-% CI)	21 ± 9 (18–24) (N = 44)	27 ± 8 (23–31) N = 19	*0,023^a
HRR v 2. minuti [utripov/min]; povprečje ± SD (95-% CI)	35 ± 12 (31–39) (N = 44)	41 ± 9 (37–45) N = 19	0,061 ^a
HRR v 3. minuti [utripov/min]; povprečje ± SD (95-% CI)	42 ± 12 (38–46) (N = 44)	48 ± 10 (43–53) N = 19	0,046 ^a

^at-test

Tabela 4. Primerjava izbranih parametrov cikloergometrije pri bolnikih z dolgim covidom s kontrolno skupino. Pri preiskavah, kjer je bilo število preiskovancev različno od tistega iz povzetka, je novo število označeno z N. VO₂ max – maksimalna aerobna kapaciteta (angl. *maximum aerobic volume*), SD – standardna deviacija, CI – interval zaupanja (angl. *confidence interval*), max HR – maksimalen srčni utrip (angl. *maximum heart rate*).

Spremenljivka	Bolniki z dolgim covidom (N = 44)	Kontrolna skupina (N = 19)	Vrednost p
VO ₂ max [L/min]; povprečje ± SD (95-% CI)	25,1 ± 7,4 (22,8–27,3)	27,2 ± 9,3 (22,8–31,6)	0,330 ^a
Odstotek predvidenega VO ₂ max; povprečje ± SD (95-% CI)	74,4 ± 18,7 % (68,7–80,1%)	82,7 ± 21,0 % (72,8–92,5%)	0,120 ^a
Max HR [utripov/min]; povprečje ± SD (95-% CI)	163 ± 17 (158–169)	164 ± 14 (157–170)	0,980 ^a
Odstotek predvidenega max HR; povprečje ± SD (95% CI)	103 ± 10 % (100–106%)	106 ± 8 % (102–109%)	0,318 ^a

^at-test

Ultrazvok srca

Primerjava nekaterih parametrov UZ srca med bolniki z dolgim covidom in kontrolno skupino je prikazana v tabeli 5.

Tabela 5. Primerjava vrednosti izbranih parametrov UZ srca bolnikov z dolgim covidom s kontrolno skupino. Pri preiskavah, kjer je bilo število preiskovancev različno od tistega iz povzetka, je novo število označeno z N. EDVi – normaliziran volumen srca (angl. *end-diastolic volume index*), CI – interval zaupanja (angl. *confidence interval*), 3D EF – iztisni delež tridimenzionalne slike (angl. *3-dimensional ejection fraction*).

Spremenljivka	Bolniki z dolgim covidom	Kontrolna skupina	Vrednost p
EDVi [mL/m ²] (95-% CI)	66 ± 1 (63–68)	62 ± 2 (58–67)	0,220 ^a
3D EF (95-% CI)	62,6 ± 0,6 % (61,4–63,8 %) N = 42	62,4 % ± 0,4 % (60,9–64,0 %) N = 20	0,810 ^a
Indeks globalne longitudinalne deformacije (angl. <i>strain</i>) (95-% CI)	-19,4 ± 0,4 ((-18,7)–(-20,1)) N = 28	-20,5 ± 0,4 ((-19,5)–(-21,4)) N = 16	0,064 ^a

^a t-test

RAZPRAVA Demografski podatki

V raziskavo smo vključili osebe, stare med 18 in 70 let. Med skupino z dolgim covidom in kontrolno skupino v povprečni starosti ($p = 0,3$) in spolu ($p = 0,1$) nismo beležili statistično značilnih razlik. Bolniki z dolgim covidom so imeli diagnozo arterijske hipertenzije statistično značilno pogosteje kot kontrolna skupina ($p = 0,047$). V prevalenci drugih pridruženih bolezni nismo beležili razlik med skupinama. Glede na rezultate raziskav Tleyjeha in sodelavcev je arterijska hipertenzija dejavnik tveganja za razvoj dolgega covidia pri bolnikih, ki so med procesom prebolevanja okužbe potrebovali bolnišnično zdravljenje (90). Potencialno bi lahko arterijska hipertenzija tudi v vzorcu naše raziskave vplivala na

razvoj dolgega covidia, čeprav nihče od vključenih bolnikov ni potreboval bolnišničnega zdravljenja.

Ugotovili smo statistično značilno nižjo precepljenost s cepivom proti SARS-CoV-2 v skupini z dolgim covidom v primerjavi s kontrolno skupino ($p = 0,006$). Rezultat lahko kaže na učinkovitost cepiv pri zaščiti pred okužbo s SARS-CoV-2 in morda štiti pred razvojem dolgega covidia. Upoštevati moramo tudi dejstvo, da so bili kontrolni preiskovanci v raziskavo vključeni kasneje, ko je bil delež precepljenosti med slovenskim prebivalstvom višji.

Skupini se nista statistično značilno razlikovali v deležu kadilcev v posamezni skupini, čeprav je kajenje verjetno dejavnik tveganja za razvoj dolgega covidia (91).

Simptomatika

Bolniki z dolgim covidom, vključeni v našo raziskavo, so najpogosteje poročali o slabši zmogljivosti (84 %), dispneji (77 %) ter palpacijah in bolečini v prsnem košu (55 %). Kašelj (39 %), omotica oz. vrtoglavica (34 %), glavobol (18 %) in motnje spomina (14 %) so bili manj pogosti. Ugotovitev je skladna s preglednim člankom Pavlija in sodelavcev, ki so pregledali 45 relevantnih člankov. Navajajo slabšo fizično zmogljivost oz. utrujenost kot najpogostejši simptom pri bolnikih z dolgim covidom (z incidenco 17,5–72 %), temu pa po pogostosti sledi dispneja (incidenca 10–40 %) ter ostali redkejši simptomi (bolečina v prsnem košu, olfaktorna/gustatorna disfunkcija, težave z mentalnim zdravjem) (90).

Variabilnost srčne frekvence

Naša druga delovna hipoteza je bila, da je srčna frekvenca v mirovanju (merjena v 5-minutnem intervalu pred obremenitvijo) v povprečju višja v skupini bolnikov z dolgim covidom. Statistično značilno se povprečni srčni frekvenci v 5-minutnem intervalu pred obremenitvijo med skupinama nista razlikovali ($p = 0,6$; t-test), s čimer smo delovno hipotezo ovrgli. Podobno so ugotavljali v turški raziskavi z 99 preiskovanci, kjer med skupino bolnikov z dolgim covidom in kontrolno skupino zdravih niso ugotovili statistično značilne razlike v povprečni srčni frekvenci pri 24-urnih meritvah ($p = 0,424$) (79).

Naša tretja delovna hipoteza je bila, da je HRV v skupini bolnikov z dolgim covidom manjša. Za oceno HRV smo uporabili parameter SDNN. V nobeni od naslednjih spremenljivk se skupini nista statistično značilno razlikovali: 24-urni SDNN ($p = 0,4$), 5-minutni SDNN v mirovanju pred obremenitvijo ($p = 0,81$) in 5-minutni SDNN med okrevanjem po obremenitvi ($p = 0,11$). Nasprotno so v že zgoraj omenjeni turški raziskavi in nekaterih drugih raziskavah ugotovili statistično značilno nižjo vrednost

SDNN v skupini bolnikov z dolgim covidom (79, 81, 84). Kljub temu da razlika med skupinama v naših meritvah SDNN ni bila statistično značilna, so bile vrednosti SDNN nižje v skupini bolnikov z dolgim covidom. Za doseganje statistične značilnosti v omenjenih parametrih bi verjetno potrebovali večji vzorec preiskovancev.

Ugotavljamo statistično značilno razliko v HRR po maksimalni obremenitvi v 1. ($p = 0,02$) in 3. minuti ($p = 0,05$). Skladno z našimi ugotovitvami so Inanc in sodelavci v raziskavi, kjer so primerjali 65 bolnikov najmanj 1 leto po COVID-19 s 57 zdravimi kontrolnimi preiskovanci med aprilom 2020 in 2021, ugotovili statistično značilno večji delež upočasnjene HRR (definiran z razliko med maksimalno srčno frekvenco in srčno frekvenco 1 minuto po maksimalni srčni frekvenci ≤ 12 utripov/min) v skupini preiskovancev po prebolelem COVID-19 (delež 38,5 %, $p \leq 0,001$) (92).

Po koncu fizične aktivnosti nastopita aktivacija parasimpatičnega živčevja in deaktivacija simpatičnega živčevja, vendar njun relativen prispevek k srčni frekvenci še ni popolnoma jasen (93). Glede na prejšnje raziskave na preiskovancih, ki so telovadili z blokado avtonomnega živčevja ali brez nje, so Savin in sodelavci predpostavili, da takoj po obremenitvi k okrevanju srčne frekvence prispeva deaktivacija simpatičnega živčevja, parasimpatično živčevje pa naj bi imelo večjo vlogo kasneje med okrevanjem po aktivnosti (94). Nasprotno so Imai in sodelavci v raziskavi, v kateri so primerjali atlete s srčnimi bolniki, zaključil, da se takoj po obremenitvi srčna frekvenca zmanjša primarno zaradi parasimpatičnega živčevja (95). To naj bi bilo podprto z dejstvom, da je vrh plazemske koncentracije noradrenalina eno minuto po maksimalni obremenitvi, kar je v skladu z aktivnostjo simpatičnega živčevja tudi takoj po obremenitvi, zato naj bi bilo znižanje srčne frekvence v zgodnji fazi okrevanja odvisno predvsem od reaktivacije

parasimpatičnega živčevja (96). Na podlagi omenjenih raziskav bi lahko sklepali, da je značilno znižan HRR v skupini bolnikov z dolgim covidom posledica kasnejše reaktivacije parasimpatičnega živčevja po obremenitvi, kar bi lahko nakazovalo na avtonomno disfunkcijo po prebolelem COVID-19.

Cikloergometrija

Čprav se v naši raziskavi izmerjene vrednosti VO_2 max med kohortama niso statistično značilno razlikovale ($p = 0,12$), smo v skupini z dolgim covidom beležili v povprečju nižje vrednosti. Obstaja več raziskav, ki to potrjujejo (82, 87, 97). Verjetno je bila največja omejitev naše raziskave relativno majhno število vključenih preiskovancev, saj bi glede na tendenco predvidenega VO_2 max k nižjim vrednostim v skupini z dolgim covidom pri večjem številu preiskovancev najverjetneje dokazali statistično značilno razliko. V naši raziskavi tudi nismo dokazali statistično značilne razlike v maksimalni srčni frekvenci med obremenitvijo med skupinama ($p = 0,98$). Inanc in sodelavci sto v svoji raziskavi z obremenitvenim testom na tekalni stezi primerjali 65 bolnikov najmanj eno leto po COVID-19 s 57 zdravimi kontrolnimi preiskovanci brez prejetega cepiva proti SARS-CoV-2 in brez prebolelega COVID-19 med aprilom 2020 in 2021. Ugotovili so statistično značilno višji VO_2 max med obremenitvijo pri bolnikih po COVID-19 (158 utripov/min) v primerjavi s kontrolno skupino (151 utripov/min) ($p = 0,026$) (92). Razlike v maksimalni porabi kisika verjetno lahko pripišemo zmanjšani sposobnosti mitohondrijev za uporabo kisika, kar so že pokazali med prebolevanjem okužbe s SARS-CoV-2 (98).

Ultrazvok srca

Potrdili smo delovno hipotezo, da pri bolnikih z dolgim covidom UZ-opredeljivih sprememb ne bomo dokazali. EDV se med

skupinama ni statistično značilno razlikoval, LVEF je bil v obeh skupinah znotraj normalnih vrednosti. Indeks globalne longitudinalne deformacije je bil v skupini bolnikov z dolgim covidom sicer nižji kot pri kontrolni skupini, vendar razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,08$) V obeh skupinah so bili rezultati znotraj referenčnih vrednosti. Z rezultati naše raziskave so skladni tudi zaključki že obstoječih raziskav. Danska raziskava na 22 posameznikih z vztrajajočimi srčnimi simptomi z mediano 382 dni po diagnozi COVID-19 ni pokazala nobenih razlik v LVEF ($61,45 \pm 6,59\%$) ter indeksom globalne deformacije miokarda ($-19,80 \pm 3,12\%$) v primerjavi z zdravo kontrolno skupino (99). Po drugi strani so v preglednem članku, ki je zajemal 35 raziskav, ocenjevali srčno-žilne posledice okužbe s SARS-CoV-2 pri 52.609 bolnikih. V 29 raziskavah je bila opravljena objektivna srčna ocena, od tega so v 15 uporabili UZ srca. V srednjeročnem obdobju po okužbi (3–6 mesecev) je bila najpogostejša sprememba zmanjšan indeks globalne longitudinalne deformacije LV, in sicer pri 30 % bolnikov. Avtorji opozarjajo, da je bilo tveganje pristranskosti pri večini raziskav precejšnje. Gre namreč za UZ, kjer igra izrazito vlogo natančna meritev oz. izkušnost UZ-tehnika. COVID-19 naj bi bil sicer povezan predvsem s subkliničnimi miokardialnimi poškodbami v zgodnji fazi in razvojem diastolične disfunkcije v kasnejšem obdobju (100).

Najpomembnejše ugotovitve iz naše raziskave so, da imajo bolniki z dolgim covidom v primerjavi s kontrolno skupino statistično značilno počasnejši HRR po maksimalnem naporu in statistično značilno manjšo verjetnost, da so bili cepljeni proti SARS-CoV-2. Med skupinama nismo ugotovili statistično značilnih razlik v aerobni zmogljivosti, povprečni srčni frekvenci, HRV in izbranih UZ-parametrih.

Glede na zastavljene hipoteze lahko zaključimo:

1. Nismo mogli potrditi hipoteze, da je aerobna zmogljivost pri bolnikih z dolgim covidom zmanjšana.
2. Nismo mogli potrditi hipoteze, da imajo bolniki z dolgim covidom v povprečju višjo srčno frekvenco.
3. Nismo mogli potrditi hipoteze, da imajo bolniki z dolgim covidom zmanjšan HRV.
4. Potrdili smo hipotezo, da pri bolnikih z dolgim covidom ni prisotnih z UZ-preiskavo opredeljivih strukturnih in funkcionalnih sprememb srca.

LITERATURA

1. WHO: Coronavirus disease (COVID-19) [internet]. Geneva: World Health Organization; [citirano 2023 Jan 10]. Dosegljivo na: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. CDC: Long COVID or Post-COVID Conditions [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; [citirano 2023 Jan 10] Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
3. WHO: Post COVID-19 condition. [internet]. Geneva: World Health Organization; [citirano 2023 Jan 10]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/post-covid-19-condition>
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [internet]. 2022 [citirano 2023 Jan 10]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>
5. Mantovani A, Morrone MC, Patrono C, et al. Long Covid: Where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ.* 2022; 29 (10): 1891-1900. doi: 10.1038/s41418-022-01052-6
6. WHO: Post Covid-19 condition (Long COVID) [internet]. Geneva: World Health Organization; [citirano 2023 Jan 10]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>
7. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA.* 2021; 325 (19): 2015-6. doi: 10.1001/jama.2021.5612
8. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020; 370: m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
9. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (30): 993-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
10. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (2): 258-63. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
11. Becker RC. COVID-19 and its sequelae: A platform for optimal patient care, discovery and training. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51 (3): 587-94. doi: 10.1007/s11239-021-02375-w
12. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med.* 2022; 28 (8): 1706-14. doi: 10.1038/s41591-022-01909-w
13. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, et al. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iran J Med Sci.* 2021; 46 (6): 428-36. doi: 10.30476/ijms.2021.92080.2326
14. Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022; 185 (5): 881-95.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014
15. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ.* 2020; 371: m3981. doi: 10.1136/bmj.m3981

16. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': Rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21 (1): e63–e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
17. Del Rio R, Marcus NJ, Inestrosa NC. Potential Role of Autonomic Dysfunction in Covid-19 Morbidity and Mortality. *Front Physiol*. 2020; 11: 561749. doi: 10.3389/fphys.2020.561749
18. Goldstein DS. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020; 30 (4): 299–315. doi: 10.1007/s10286-020-00714-0
19. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022; 23 (2): 194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
20. Moran E, Cook T, Goodman AL, et al. Persistent SARS-CoV-2 infection: The urgent need for access to treatment and trials. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (10): 1345–7. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00464-3
21. Yang B, Fan J, Huang J, et al. Clinical and molecular characteristics of COVID-19 patients with persistent SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 3501. doi: 10.1038/s41467-021-23621-y
22. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021; 118 (21): e2105968118. doi: 10.1073/pnas.2105968118
23. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020; 323 (15): 1488–94. doi: 10.1001/jama.2020.3204
24. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health*. 2020; 25 (3): 210–5. doi: 10.1016/j.idh.2020.05.002
25. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020; 26 (8): 1200–4. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6
26. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell*. 2020; 183 (7): 1901–12.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.049
27. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (8): 413–4. doi: 10.1038/s41584-020-0448-7
28. Casanova JL, Abel L. Mechanisms of viral inflammation and disease in humans. *Science*. 2021; 374 (6571): 1080–6. doi: 10.1126/science.abj7965
29. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 446. doi: 10.1038/s41467-021-27797-1
30. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022; 23 (2): 210–6. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
31. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: Origins and therapeutic implications. *Biochem J*. 2022; 479 (4): 537–59. doi: 10.1042/BCJ20220016
32. Cecconi M, Forni G, Mantovani A. Ten things we learned about COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (8): 1590–3. doi: 10.1007/s00134-020-06140-0
33. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (2): 120–8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
34. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
35. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: Evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e575–e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
36. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020; 41 (32): 3038–44. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623
37. Rambaldi A, Gritti G, Micò MC, et al. Endothelial injury and thrombotic microangiopathy in COVID-19: Treatment with the lectin-pathway inhibitor narsoplimab. *Immunobiology*. 2020; 225 (6): 152001. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152001
38. Stravalaci M, Pagani I, Paraboschi EM, et al. Recognition and inhibition of SARS-CoV-2 by humoral innate immunity pattern recognition molecules. *Nat Immunol*. 2022; 23 (2): 275–86. doi: 10.1038/s41590-021-01114-w
39. Charnley M, Islam S, Bindra GK, et al. Neurotoxic amyloidogenic peptides in the proteome of SARS-COV2: Potential implications for neurological symptoms in COVID-19. *Nat Commun*. 2022; 13 (1): 3387. doi: 10.1038/s41467-022-30932-1

40. Wang W, Wang CY, Wang SI, Wei JC. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine*. 2022; 53: 101619. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101619
41. Crea F. European Society of Cardiology guidance for the management of cardiovascular disease during the pandemic and a focus on long COVID. *Eur Heart J*. 2022; 43 (11): 1017–21. doi: 10.1093/eurheartj/ehac087
42. Martínez-Salazar B, Holwerda M, Stüdle C, et al. COVID-19 and the Vasculature: Current Aspects and Long-Term Consequences. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 824851. doi: 10.3389/fcell.2022.824851
43. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, et al. Long COVID: Post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022; 43 (11): 1157–72. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031
44. Salem AM, Yar T, Al Eid M, et al. Post-Acute Effect of SARS-CoV-2 Infection on the Cardiac Autonomic Function. *Int J Gen Med*. 2022; 15: 7593–603. doi: 10.2147/IJGM.S382331
45. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 298. doi: 10.1038/s41598-021-03831-6
46. Tudoran C, Tudoran M, Cut TG, et al. Evolution of Echocardiographic Abnormalities Identified in Previously Healthy Individuals Recovering from COVID-19. *J Pers Med*. 2022; 12 (1): 46. doi: 10.3390/jpm12010046
47. Li DL, Davogusto G, Soslow JH, et al. Characteristics of COVID-19 Myocarditis With and Without Multisystem Inflammatory Syndrome. *Am J Cardiol*. 2022; 168: 135–41. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.12.031
48. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (18): 2352–71. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
49. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70 (35): 1228–32. doi: 10.15585/mmwr.mm7035e5
50. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
51. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
52. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
53. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 181 (2): 281–92.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
54. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020; 309: 70–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063
55. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (4): 586–90. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
56. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97 (5): 829–38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
57. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020; 158 (6): 1518–9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
58. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, et al. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16 (6): 305–7. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4
59. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 318 (5): H1084–H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020
60. Zhang C, Zhao YX, Zhang YH, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates atherosclerotic lesions by targeting vascular cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (36): 15886–91. doi: 10.1073/pnas.1001253107
61. Dong B, Zhang C, Feng JB, et al. Overexpression of ACE2 enhances plaque stability in a rabbit model of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28 (7): 1270–6. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.164715
62. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020; 109 (5): 531–8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
63. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol*. 2007; 22 (4): 311–5. doi: 10.1097/HCO.0b013e3281532b53
64. Masi S, Uliana M, Virdis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. *Vascul Pharmacol*. 2019; 115: 13–7. doi: 10.1016/j.vph.2019.01.004

65. Nakamura S, Imamura T, Okamoto K. Tissue factor in neutrophils: Yes. *J Thromb Haemost.* 2004; 2 (2): 214–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00548.x
66. Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): A report from China. *J Pathol.* 2003; 200 (3): 282–9. doi: 10.1002/path.1440
67. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (15): 762–8. doi: 10.1093/cid/ciaa248
68. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (3): 247–50. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
69. Amodio G, Moliterno O, Fasano D, et al. PERK-Mediated Unfolded Protein Response Activation and Oxidative Stress in PARK20 Fibroblasts. *Front Neurosci.* 2019; 13: 673. doi: 10.3389/fnins.2019.00673
70. Caggiano R, Cattaneo F, Moliterno O, et al. miR-128 Is Implicated in Stress Responses by Targeting MAFG in Skeletal Muscle Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 9308310. doi: 10.1155/2017/9308310
71. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
72. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22 (2): 240–73. doi: 10.1128/CMR.00046-08
73. Blagova O, Varionchik N, Zaidenov V, et al. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur J Immunol.* 2021; 51 (4): 893–902. doi: 10.1002/eji.202048930
74. Baum P, Do L, Deterding L, et al. Cardiac function in relation to functional status and fatigue in patients with post-COVID syndrome. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 19575. doi: 10.1038/s41598-022-24038-3
75. Breitbart P, Koch A, Schmidt M, et al. Clinical and cardiac magnetic resonance findings in post-COVID patients referred for suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110 (11): 1832–40. doi: 10.1007/s00392-021-01929-5
76. Cramer GAG, Bielecki M, Züst R, et al. Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25 (36): 2001542. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001542
77. Singh I, Joseph P, Heerd PM, et al. Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest.* 2022; 161 (1): 54–63. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.010
78. Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev.* 2021; 17 (5): e160721189770. doi: 10.2174/1573403X16999201231203854
79. Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Osken A, et al. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022; 63 (3): 715–21. doi: 10.1007/s10840-022-01138-8
80. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996; 93 (5): 1043–65.
81. Kurtoglu E, Afsin A, Aktaş İ, et al. Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2022; 27 (1): e12916. doi: 10.1111/anec.12916
82. Liviero F, Scapellato ML, Folino F, et al. Persistent Increase of Sympathetic Activity in Post-Acute COVID-19 of Paucisymptomatic Healthcare Workers. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20 (1): 830. doi: 10.3390/ijerph20010830
83. Shah B, Kunal S, Bansal A, et al. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2022; 22 (2): 70–6. doi: 10.1016/j.ipej.2022.01.004
84. Marques KC, Silva CC, Trindade SDS, et al. Reduction of Cardiac Autonomic Modulation and Increased Sympathetic Activity by Heart Rate Variability in Patients With Long COVID. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 862001. doi: 10.3389/fcvm.2022.862001
85. Soliński M, Pawlak A, Petelczyc M, et al. Heart rate variability comparison between young males after 4–6 weeks from the end of SARS-CoV-2 infection and controls. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 8832. doi: 10.1038/s41598-022-12844-8
86. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: Central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep.* 2010; 12 (3): 170–5. doi: 10.1007/s11906-010-0105-7
87. Xiao L, Haack KK, Zucker IH. Angiotensin II regulates ACE and ACE2 in neurons through p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013; 304 (11): C1073–C1079. doi: 10.1152/ajpcell.00364.2012
88. Hansen G, Langeland S, Snare S, et al. Evaluation of left ventricular longitudinal global and segmental strain- AFI 2.0. GE Healthcare [internet]. 2019 [citirano 2023 Jan 30].

89. Phillip S, Friedman Z, Harrison E. Automated Function Imaging (AFI). *Ge Healthcare* [internet]. 2006 [citirano 2023 Jan 30].
90. Tleyjeh IM, Saddik B, AlSwaidan N, et al. Prevalence and predictors of Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) after hospital discharge: A cohort study with 4 months median follow-up. *PLoS One*. 2021; 16 (12): e0260568. doi: 10.1371/journal.pone.0260568
91. de Granda-Orive JJ, Solano-Reina S, Jiménez-Ruiz CA. Are Smoking and Vaping Risk Factors of Developing Long and Persistent Post-COVID-19?. *Open Respir Arch*. 2022; 4 (4): 100195. doi: 10.1016/j.opresp.2022.100195
92. Inanc IH, Sabanoglu C. Autonomic dysfunction and metabolic disorders as the possible sequelae of COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26 (15): 5587-95. doi: 10.26355/eurrev_202208_29431
93. Pierpont GL, Adabag S, Yannopoulos D. Pathophysiology of exercise heart rate recovery: A comprehensive analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013; 18 (2): 107-17. doi: 10.1111/anec.12061
94. Savin WM, Davidson DM, Haskell WL. Autonomic contribution to heart rate recovery from exercise in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982; 53 (6): 1572-5. doi: 10.1152/jappl.1982.53.6.1572
95. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24 (6): 1529-35. doi: 10.1016/0735-1097(94)90150-3
96. Perini R, Orizio C, Comandè A, et al. Plasma norepinephrine and heart rate dynamics during recovery from submaximal exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1989; 58 (8): 879-83. doi: 10.1007/BF02332222
97. Barbagelata L, Masson W, Iglesias D, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Post-COVID-19 Syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2022; 159 (1): 6-11. doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.007
98. Ajaz S, McPhail MJ, Singh KK, et al. Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021; 320 (1): C57-C65. doi: 10.1152/ajpcell.00426.2020
99. Wood G, Kirkevang TS, Agergaard J, et al. Cardiac Performance and Cardiopulmonary Fitness After Infection With SARS-CoV-2. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 871603. doi: 10.3389/fcvm.2022.871603
100. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: A systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (9): 1250-61. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.015

Bernarda Javornik¹, Aleksander Stepanović²

Povezanost med osebnim odnosom zdravnika družinske medicine do jemanja protibolečinskih zdravil in pogostostjo predpisovanja bolnikom

The Relationship Between Family Medicine Doctors' Personal Attitude Towards the Use of Analgesics and the Frequency of Prescribing them to Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: protibolečinska zdravila, zdravniki družinske medicine, bolniki, bolečina, odnos

IZHODIŠČA. Bolečina je eden najpogostejših simptomov, zaradi katerih bolniki obišejo zdravnika družinske medicine. Protibolečinska zdravila so nujna za lajšanje bolečin, vendar njihova uporaba ni brez tveganj. Med najpomembnejšimi dejavniki, ki vplivajo na predpisovanje zdravil, se omenjajo zdravnikove osebnostne lastnosti, cena zdravila ter tržne in promocijske strategije farmacevtske industrije. V raziskavi smo preučili vpliv osebnega odnosa specializantov in specialistov družinske medicine do jemanja protibolečinskih zdravil in njihovo prakso predpisovanja teh zdravil bolnikom. Cilj raziskave je bil ugotoviti, ali osebna stališča zdravnikov vplivajo na pogostost lastne uporabe protibolečinskih zdravil in njihovega predpisovanja bolnikom. **METODE.** Raziskava je bila korelacijska presečna raziskava z anketo in statistično obdelavo podatkov v programu SPSS Statistics. **REZULTATI.** Ugotovili smo, da obstaja statistično pomembna povezava med tem, kako pogosto zdravniki jemljejo protibolečinska zdravila, in njihovo prakso predpisovanja bolnikom. Zdravniki, ki sami pogosto vzamejo protibolečinska zdravila, jih tudi pogosteje predpisujejo svojim bolnikom. **RAZPRAVA.** Omenjene razlike zmanjšujejo enotnost in predvidljivost zdravstvene oskrbe, kar je smiselno upoštevati pri načrtovanju izobraževanj, pripravi strokovnih priporočil in smernic ter razvoju strategij za izboljšanje odločitev predpisovalcev zdravil.

ABSTRACT

KEY WORDS: analgesics, family physicians, patients, pain, attitude

BACKGROUNDS. Pain is one of the most common symptoms leading patients to visit their family physicians. Analgesics are essential for pain relief, but their use is not without risks. Among the most important factors influencing drug prescribing practices are the physician's personality traits, drug price, and the marketing and advertising strategies of

¹ Bernarda Javornik, dr. med., Zdravstveni dom Piran, Cesta solinarjev 1, 6320 Portorož; bernarda.javornik@gmail.com

² Prim. asist. dr. Aleksander Stepanović, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Zdravstveni dom Škofja Loka, Osnovno zdravstvo Gorenjske, Stara cesta 10, 4220 Škofja Loka

the pharmaceutical industry. In this study, we investigated the influence of residents' and general practitioners' personal attitudes toward analgesic use on their practice of prescribing these drugs to patients. The study aimed to determine whether physicians' personal attitudes influence the frequency with which they take and prescribe analgesics. **METHODS.** This was a correlational cross-sectional study using a survey and statistical data analysis conducted with SPSS Statistics software. **RESULTS.** We found that there is a statistically significant relationship between the frequency of analgesic use by physicians and their prescribing practice. Doctors who frequently take analgesics themselves are also more likely to prescribe them to their patients. **DISCUSSION.** These differences reduce the consistency and predictability of care, which should be considered when planning training, developing professional recommendations and guidelines, and creating strategies to improve physicians' prescribing decisions.

IZHODIŠČA

Zdravniki družinske medicine so pogosto prvi stik bolnikov z zdravstvenim sistemom in imajo ključno vlogo pri obvladovanju bolečin s predpisovanjem protibolečinskih zdravil. Če bolečina ni učinkovito zdravljena in lajšana, negativno vpliva na kakovost življenja, ne glede na vrsto bolečine ali starost bolnika (1). Zato so protibolečinska zdravila nujna za lajšanje različnih vrst bolečine. Njihova uporaba pa ni brez tveganj, saj lahko vodi do odvisnosti, zlorabe in drugih neželenih učinkov (2–4).

Obstajajo precejšnje razlike v ocenah razširjenosti bolečine na populacijski ravni med različnimi državami. Pri tem imajo zelo pomembno vlogo socialni, gospodarski in politični dejavniki. V raziskavi Zimmerja in sodelavcev, ki je zajemala 52 držav, so ocenili razširjenost neopredeljene bolečine pri odraslih, starejših od 25 let (5). Celokupna razširjenost bolečine, standardizirana glede na starost in spol, je bila ocenjena na 27,5 %, s precejšnjimi razlikami med državami (9,9–50,3 %). Ženske, starejši ljudje in prebivalci s podeželja so znatno pogosteje poročali o bolečini. Na ravni države so ugotovili pomembne povezave med razširjenostjo bolečine in koncentracijo dohodkov (Ginijev količnik), gostoto prebivalstva, indeksom neenakosti spolov, pričakovano

življenjsko dobo in globalno regijo. Model, ki vključuje indeks neenakosti med spoloma, je razložil največjo razliko med državami. Vendar tudi ob upoštevanju spremenljivk na ravni države ostaja nekaj variacij v razširjenosti bolečine, kar kaže na zapleten medsebojni vpliv med osebnimi, lokalnimi, ekonomskimi in političnimi dejavniki kot tudi na neizogibne razlike v jeziku, interpretacijah zdravja in drugih kulturnih posebnostih, ki jih je težko oceniti. Raziskave kažejo, da je uporaba protibolečinskih zdravil med ljudmi pogosta. Na Finskem so ugotovili, da vsakodnevno vzame protibolečinsko zdravilo 8,5 % prebivalcev, nekajkrat tedensko pa 13,6 %. Prilagojena prevalenca uporabe izključno predpisanih protibolečinskih zdravil vsakodnevno ali nekajkrat tedensko je bila 8,7 %, uporaba izključno protibolečinskih zdravil v prosti prodaji pa 8,8 %. Skupna prevalenca sočasne pogoste uporabe predpisanih protibolečinskih zdravil je bila 4,6 %. Pogosta uporaba protibolečinskih zdravil je bila povezana zlasti z dnevno ali neprekinjeno bolečino in visoko intenzivnostjo bolečine. Znižano razpoloženje in nezaposlenost sta prav tako povečala verjetnost dnevne uporabe protibolečinskih zdravil (6). V Nemčiji približno eden od petih odraslih, starih od 18 do 79 let, vzame protibole-

činsko zdravilo vsaj enkrat tedensko (7). Raziskava v ZDA je pokazala, da je 10,7 % Američanov vzelo protibolečinsko zdravilo v zadnjih 30 dneh (8). S protibolečinskimi zdravili se pogosto zdravijo tudi zdravstveni delavci. Na Norveškem so protibolečinska zdravila med najpogostejše predpisanimi zdravili za samozdravljenje med zdravniki, ki so diplomirali v zadnjih devetih letih, takoj za antibiotiki in kontraceptivi (9). V raziskavi, ki so jo izvajali med študenti zdravstvene nege v Savdski Arabiji, so ugotovili, da se je 87 % študentov posluževalo samozdravljenja s protibolečinskimi zdravili v zadnjih treh mesecih. Rezultate so primerjali s podobnimi raziskavami, ki so jih izvedli po svetu med letoma 2015 in 2020. Odstotek samozdravljenja med študenti zdravstvenih ved se je gibal med 25 % pa vse do 98,7 % (10). V letu 2018 so izvedli raziskavo med zdravstvenimi delavci v Nigeriji, kjer so ugotovili, da je bila prevalenca uporabe neopioidnih protibolečinskih zdravil za samozdravljenje zelo visoka (85,4 %), 10,7 % anketiranih pa je vzelo protibolečinsko zdravilo v zadnjih sedmih dneh (11). Protibolečinska zdravila najpogostejše uporabljajo proti različnim vrstam bolečine, največkrat proti glavobolu (12).

Na predpisovanje zdravil vplivajo številni dejavniki, ki so zelo pomembni pri razvoju strokovnih smernic in zdravstvene politike ter oblikovanju predpisov za farmacevtski trg (13, 14). Med najpomembnejšimi dejavniki, ki vplivajo na predpisovanje zdravil, se omenjajo zdravnikove osebnostne lastnosti, cena zdravila ter tržne in promocijske strategije farmacevtske industrije. Raziskovanje teh dejavnikov pomaga oblikovati strukturiran način za racionalizacijo procesa oskrbe bolnikov in izdatkov za zdravstveno varstvo (15).

Kljub pomembnosti uravnoveženega predpisovanja protibolečinskih zdravil je presenetljivo malo raziskav, ki bi preučevale, kako osebni odnos zdravnikov vpliva

na odločitve pri njihovem predpisovanju. Pomanjkanje raziskav na tem področju kaže na vrzel v obstoječem znanju in poudarja potrebo po natančnejšem preučevanju tega vidika zdravniške prakse. S svojo raziskavo smo želeli ugotoviti, kakšen je odnos družinskih zdravnikov do protibolečinskih zdravil, kako pogosto jih vzamejo sami ob npr. glavobolu, povišani telesni temperaturi in bolečinah v sklepih ter kakšna je možnost povezave s predpisovanjem teh zdravil bolnikom.

Hipoteze:

1. Vsaj 50 % zdravnikov družinske medicine samih posega po protibolečinskih zdravilih ob blažjih težavah, kot so npr. blag glavobol, povišana telesna temperatura do 38 °C, blažje bolečine (vizualna analogna skala (VAS) do 5) ipd.
2. Družinski zdravniki, ki vzamejo protibolečinska zdravila ob blažjih bolečinah (VAS do 5), bodo ta pogostejše predpisovali bolnikom s podobnimi težavami.

METODE

Opravili smo korelacijsko presečno raziskavo z anketo in statistično obdelavo podatkov v programu SPSS. Anketa je bila dostopna med 18. 4. 2024 in 11. 6. 2024 na spletnem portalu l.ka.si. Komisija za medicinsko etiko je raziskavo odobrila 8. 4. 2024 (št. odobritve: 0120-101/2024-2711-3).

V raziskavi so sodelovali specializanti in specialisti družinske medicine. Povezavo do ankete smo delili po elektronski adresi Združenja zdravnikov družinske medicine, ki dosega 349 zdravnikov družinske medicine, ter v zaprti skupini specializantov in specialistov družinske medicine na socialnem omrežju Facebook, v katero je včlanjenih 538 specializantov in mladih specialistov družinske medicine. Po podatkih Zdravniške zbornice Slovenije je bilo 1. 8. 2024 aktivnih specializantov in specialistov družinske medicine v Sloveniji 1.368.

Prvi del ankete so sestavljala tri demografska vprašanja. Sledilo je pet vprašanj, ki so se navezovala na anketirančev osebno ukrepanje ob vnaprej določenih bolezenskih in bolečinskih stanjih. Sledilo je vprašanje o dejanski uporabi protibolečinskega zdravila v zadnjih 30 dneh. Anketa se je nadaljevala s petimi vprašanji o anketirančevem ukrepanju, ko ima v ambulanti bolnika z vnaprej določenimi bolezenskimi ali bolečinskimi stanji. Vse predlagane ukrepe so tudi posamezno ocenili glede na njihove lastnosti (kakovost, zanesljivost, priročnost, preizkušenos, učinkovitost in hitrost delovanja), anketa pa se je zaključila s pregledom predpisanih protibolečinskih zdravil na spletni strani <https://kakovost.zzzs.si/>. Napisali so lahko,

na katerem mestu je posamezno protibolečinsko zdravilo med najpogosteje predpisanimi zdravili v letu 2023.

Pridobljeni podatki so bili obdelani v programu SPSS Statistics. Uporabili smo analize, ki so podale opisne rezultate, ter analize sodvisnosti, ob čemer se upošteva (vsaj) 95-% stopnja statistične značilnosti.

REZULTATI

Do ankete je po spletni povezavi dostopalo 205 uporabnikov, izpolnjenih anket je bilo 86. Odziv na anketo je bil 41,95%. Glede na število registriranih zdravnikov pri Zdravniški zbornici Slovenije smo zajeli 6,29 % zdravnikov družinske medicine v Sloveniji. Uporabili smo vse popolno izpolnjene ankete. Anketirani so bili v večjem deležu (90 %) ženskega spola. Starostna

Tabela 1. Starostna struktura anketiranih.

Starost	Število odgovorov	Delež odgovorov
Do 30 let	16	19 %
31–40 let	45	52 %
41–50 let	15	17 %
51–60 let	6	7 %
Nad 61 let	4	5 %

Tabela 2. Območje delovanja anketiranih. OE – območna enota, ZZZS – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Območje delovanja	Število odgovorov	Delež odgovorov
OE ZZZS Celje	4	5 %
OE ZZZS Koper	15	17 %
OE ZZZS Krško	1	1 %
OE ZZZS Kranj	6	7 %
OE ZZZS Ljubljana	32	37 %
OE ZZZS Maribor	12	14 %
OE ZZZS Murska Sobota	2	2 %
OE ZZZS Nova Gorica	4	5 %
OE ZZZS Novo mesto	3	3 %
OE ZZZS Ravne na Koroškem	7	8 %

struktura sodelujočih je prikazana v tabeli 1, njihovo območje delovanja pa v tabeli 2.

Rezultate prvega dela ankete prikazuje tabela 3. Zanimalo nas je, kako pogosto zdravniki družinske medicine ob vnaprej določenih bolezenskih stanjih vzamejo protibolečinsko zdravilo sami oz. ga predpišejo bolnikom. V tabeli 3 so predstavljeni odstotki vzetih in predpisanih protibolečinskih zdravil v primeru vnaprej določenih bolezenskih stanj.

S koeficientom φ (fi-koeficientom) povezanosti smo preverili povezanost med vzetimi in predpisanimi protibolečinskimi

zdravili v primeru vnaprej določenih bolezenskih stanj. Preverjali smo povezanost za vsak posamezen ukrep ter kakšno je anketirančevo stališče (ali ukrep, ki ga sam izbere, uporabi oz. predpiše tudi pri svojih bolnikih). Preverili smo tudi povezanost med skupno vzetimi in skupno predpisanimi protibolečinskimi zdravili s Cramerjevim V-koeficientom.

Kot je vidno v tabeli 4, koeficient φ povezanosti kaže statistično pomembno povezanost na stopnji $p < 0,01$ za vse predlagane ukrepe z izjemo glavobola, pri katerem je povezanost še vedno statistično

Tabela 3. Primerjava med vzetimi in predpisanimi protibolečinskimi zdravili v primeru vnaprej določenih bolezenskih stanj. TT – telesna temperatura, VAS – vizualna analogna skala.

Bolezensko stanje	Zdravnik vzame sam		Zdravnik predpiše bolniku	
	Število odgovorov	Delež odgovorov	Število odgovorov	Delež odgovorov
Prehlad, povišana TT do 38 °C	45	51,7%	41	47,1%
Glavobol VAS 1-5/10	44	50,6 %	59	67,1 %
Bolečine v križu in sklepih VAS 1-5/10	34	39,1%	69	79,3 %
Zobobol VAS 1-5/10	59	67,8 %	68	78,2 %
Bolečina v trebuhu VAS 1-5/10	29	33,3 %	58	66,7 %

Tabela 4. Koeficient φ (fi-koeficient) korelacije in Cramerjev V-koeficient za vsakega od izbranih ukrepov. TT – telesna temperatura, VAS – vizualna analogna skala.

Bolezensko stanje	Prehlad, povišana TT do 38 °C	Glavobol VAS 1-5/10	Bolečine v križu VAS 1-5/10	Zobobol VAS 1-5/10	Bolečina v trebuhu VAS 1-5/10	Skupno
Prehlad, povišana TT do 38 °C	0,418 ^b					
Glavobol VAS 1-5/10		0,264 ^a				
Bolečine v križu VAS 1-5/10			0,164			
Zobobol VAS 1-5/10				0,348 ^b		
Bolečina v trebuhu VAS 1-5/10					0,327 ^b	
Skupno						0,466 ^b

^a $p < 0,05$

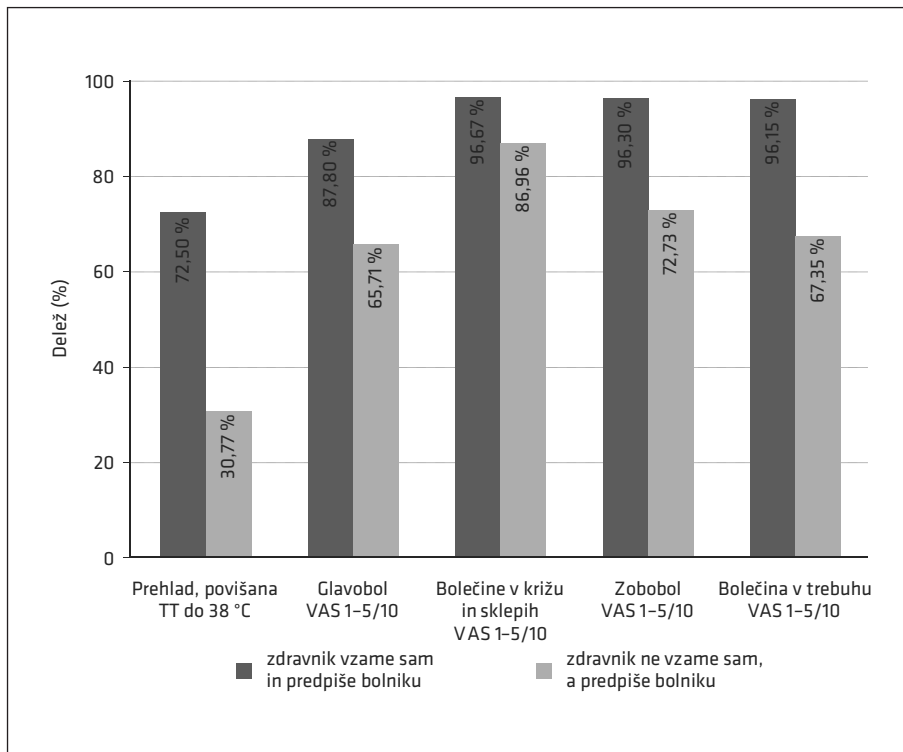
^b $p < 0,01$

pomembna, a na stopnji $p < 0,05$, ter bolečin v križu, pri katerih korelacijski koeficient kaže, da ukrep lastnega uživanja protibolečinskih sredstev ob zmernih bolečinah v križu ne igra pomembne vloge pri nadaljnjem predpisovanju zdravil ob bolečinah v tem predelu. Statistično pomembna povezava obstaja tudi med skupno vzetimi in skupno predpisanimi protibolečinskimi zdravili.

Na sliki 1 je prikazan delež zdravnikov, ki sami vzamejo protibolečinska zdravila in jih predpišejo bolnikom, ter zdravnikov, ki sami protibolečinskih zdravil ne vzamejo, ampak jih predpišejo bolnikom ob vnaprej določenih bolezenskih stanjih.

V tabeli 5 je prikazan delež zdravnikov, ki sami vzamejo protibolečinska zdravila in jih predpišejo bolnikom, ter zdravnikov, ki

sami protibolečinskih zdravil ne vzamejo, ampak jih predpišejo bolnikom ob vnaprej določenih bolezenskih stanjih. Izveden je bil preizkus χ^2 (hi-kvadrat), s katerim smo preverili, ali se skupini med seboj statistično značilno razlikujeta. Preizkus χ^2 z Yatesovo korekcijo je pokazal, da se pri vseh vnaprej določenih bolezenskih stanjih skupini razlikujeta med seboj. Pri prehladu, povišani telesni temperaturi do 38°C , glavobolu in zobobolu je večje število zdravnikov vzelo protibolečinsko zdravilo in ga tudi predpisalo v primerjavi s tistimi, ki zdravila niso vzeli, a so ga predpisali. Pri bolečinah v križu in sklepih ter pri bolečinah v trebuhu pa je bilo ravno obratno, večje število zdravnikov je zdravilo predpisalo, a ga niso vzeli sami in so ga tudi predpisali.



Slika 1. Stolpčni prikaz deleža zdravnikov, ki sami vzamejo protibolečinska zdravila in jih predpišejo bolnikom, ter zdravnikov, ki protibolečinskih zdravil sami ne vzamejo, ampak jih predpišejo bolnikom ob vnaprej določenih bolezenskih stanjih. TT - telesna temperatura, VAS - vizualna analogna skala.

Tabela 5. Primerjava med zdravniki, ki protibolečinsko zdravilo vzamejo sami in ga tudi predpišejo, ter zdravniki, ki protibolečinsko zdravilo predpišejo, vendar ga ne vzamejo sami. TT – telesna temperatura, VAS – vizualna analogna skala.

Bolezensko stanje	Zdravnik vzame sam in predpiše	Zdravnik predpiše bolniku, a ne vzame sam	χ^2	Vrednost p
	Število odgovorov	Število odgovorov		
Prehlad, povišana TT do 38 °C	29	12	36,31	< 0,001
Glavobol VAS 1-5/10	36	23	54,87	< 0,001
Bolečine v križu in sklepih VAS 1-5/10	29	40	64,96	< 0,001
Zobobol VAS 1-5/10	52	16	62,56	< 0,001
Bolečina v trebuhu VAS 1-5/10	25	33	53,99	< 0,001

Za vsakega od predlaganih ukrepov smo želeli izvedeti, kakšno je mnenje anketirancev o posameznih lastnostih protibolečinskega ukrepa. Ukrepi so bili jemanje protibolečinskih zdravil (paracetamola, metamizola ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (angl. *non-steroid anti-inflammatory drugs*, NSAID)) ter uporaba nefarmakoloških ukrepov. Ocenjevali pa so njihovo kakovost, zanesljivost, priročnost, preizkušeno, učinkovitost ter hitrost delovanja. Možne ocene so bile 1–5 (1 – najmanj pomembno, 5 – najbolj pomembno). V tabeli 6 so prikazane ocene posameznih lastnosti.

Z usmerjenim vprašanjem o jemanju protibolečinskih zdravil v zadnjih 30 dneh smo

ugotovili, da je 78,5% anketiranih vzelo vsaj enega od naštetih protibolečinskih zdravil (paracetamol, metamizol ali NSAID).

RAZPRAVA

Namen raziskave je bil ugotoviti, ali obstaja povezava med zdravnikovim odnosom do jemanja protibolečinskih zdravil in predpisovanjem protibolečinskih zdravil, kakšen je splošen osebni odnos družinskih zdravnikov do jemanja protibolečinskih zdravil, kako pogosto družinski zdravniki sami posežejo po protibolečinskih zdravilih in ali obstaja možnost soodvisnosti med osebnim odnosom družinskih zdravnikov do jemanja protibolečinskih zdravil ter njihovim predpisovanjem.

Tabela 6. Ocene posameznih ukrepov na 5-stopenjski lestvici (1 – najmanj pomembno, 5 – najbolj pomembno). NSAID – nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *non-steroid anti-inflammatory drugs*).

Lastnost protibolečinskega zdravila	Paracetamol	Metamizol	NSAID	Nefarmakološki ukrepi
Kakovost	4,3	4,2	4,3	3,6
Zanesljivost	4,1	4,2	4,4	3,2
Priročnost	4,7	4,2	4,1	3,9
Preizkušeno	4,9	4,4	4,5	3,8
Učinkovitost	3,7	4,4	4,6	3,2
Hitro delovanje	3,5	4,1	4,3	2,4
Skupno	4,2	4,25	4,367	3,35

Z raziskavo smo ugotovili, da je v zadnjih 30 dneh iz katerega koli razloga 78,5 % anketiranih zdravnikov družinske medicine vzelo protibolečinsko zdravilo. Rezultati so primerljivi z opravljenimi raziskavami po svetu, v katerih so ugotovili, da je bila poraba med študenti medicine in zdravstvenimi delavci zelo visoka (10–12). Samozdravljenje je močno zasidrano v kulturi tako zdravnikov kot študentov medicine kot sprejet način zdravljenja. V metaanalizi 27 raziskav, objavljeni leta 2011, je bilo ugotovljeno, da sta samozdravljenje in samopredpisovanje zdravil pomemben problem tako pri zdravnikih kot pri študentih medicine. V 76 % raziskav je bilo poročano, da je bilo samozdravljenje prisotno pri več kot 50 % anketirancev (razpon: 12–99 %). Podrobnejša analiza raziskav je pokazala, da so zdravniki menili, da je samozdravljenje primerno tako ob akutnih kot ob kroničnih stanjih ter da so bile neformalne poti oskrbe v zdravniškem poklicu pogoste, kar predstavlja poklicno tveganje za zdravniški poklic (16). Nekoliko nižji odstotek samozdravljenja (59,4 %) so ugotovili v novejši raziskavi leta 2025. To je možno razložiti z dejstvom, da je bila v tej raziskavi večina anketiranih (45 %) medicinskih sester, ali pa se je stanje v zadnjih letih vendarle nekoliko izboljšalo (17).

Ob vnaprej določenih bolezenskih stanjih bi protibolečinsko zdravilo vzelo 50,3 % anketiranih zdravnikov družinske medicine. Rezultati kažejo, da obstaja povezava med pogostostjo lastnega jemanja protibolečinskih zdravil in pogostostjo predpisovanja protibolečinskih zdravil. Zdravniki, ki sami pogosto posegajo po protibolečinskih zdravilih, ta zdravila pogosteje predpisujejo svojim bolnikom. Poleg tega je raziskava pokazala, da večina anketiranih zdravnikov pogosto predpiše protibolečinska zdravila v primerih, ko sami ne bi nujno posegli po njih. To še posebej velja za primera bolečin v križu ali sklepah ter zobobol, kar nakazuje, da so zdravniki pri

zdravljenju bolečin pri bolnikih bolj naklonjeni uporabi protibolečinskih zdravil kot pri sebi.

Naše ugotovitve kažejo, da lahko osebni odnos zdravnika družinske medicine do protibolečinskih zdravil vpliva na odločitve o njihovem predpisovanju. Osebnostne razlike lahko vodijo do nedoslednih praks med zdravniki, kar zmanjša enotnost in predvidljivost zdravstvene oskrbe. To je smiselno upoštevati pri izobraževanju, strokovnih priporočilih in razvoju strategij za izboljšanje odločitev predpisovalcev zdravil. Veščine sporazumevanja, samozavedanje in klinično odločanje lahko izboljšamo z rednim izobraževanjem, strokovnim vodenjem in nadzorom. Sodelovanje z drugimi strokovnjaki, npr. s kliničnimi farmacevti, zmanjša vpliv posameznih osebnostnih pristranskosti. Upamo, da bo tudi ta raziskava spodbudila zdravnike k razmišljanju o lastnih vzorcih vedenja, analizi praks predpisovanja zdravil, odkrivanju morebitnih odstopanj in korektivnim ukrepom, če so potrebni.

Slabost raziskave je, da smo zaradi lažje analize združili vsa preiskovana protibolečinska zdravila v eno skupino ter uporabo konzervativnih ukrepov v drugo.

V prihodnjih raziskavah bi bilo smiselno tudi ugotoviti, kakšna je poraba protibolečinskih zdravil po posameznih starostnih skupinah zdravnikov družinske medicine, in jo primerjati s splošno populacijo v Sloveniji.

Čeprav je raziskava osvetlila določene vzorce v praksah predpisovanja zdravil zdravnikov družinske medicine, so potrebne dodatne raziskave, da bi pridobili zanesljivejša podatke in utemeljene predloge za izboljšanje klinične prakse.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se Heleni Fabris, dr. med., za raziskovalno idejo in vse spodbude, za pomoč pri obdelavi podatkov pa Renati Javornik, mag. psihologije, Valeriji Javornik, mag. inž. strojništva, ter dr. Tini Pivec.

LITERATURA

1. Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 24 (1): S38–47. doi: 10.1016/s0885-3924(02)00411-6
2. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC Clinical practice guideline for prescribing opioids for pain – United States, 2022. *MMWR Recomm Rep.* 2022; 71 (3): 1–95. doi: 10.15585/mmwr.rr7103a1
3. Graham GG, Davies MJ, Day RO, et al. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013; 21 (3): 201–32. doi: 10.1007/s10787-013-0172-x
4. Slater D, Kunnathil S, McBride J, et al.. Pharmacology of nonsteroidal antiinflammatory drugs and opioids. *Semin Intervent Radiol.* 2010; 27 (4): 400–11. doi: 10.1055/s-0030-1267855
5. Zimmer Z, Fraser K, Grol-Prokopczyk H, et al. A global study of pain prevalence across 52 countries: Examining the role of country-level contextual factors. *Pain.* 2022; 163 (9): 1740–50. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002557
6. Turunen JHO, Mäntyselkä PT, Kumpusalo EA, et al. Frequent analgesic use at population level: Prevalence and patterns of use. *Pain.* 2005; 115 (3): 374–81. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.013
7. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015; 16: 28. doi: 10.1186/s40360-015-0028-7
8. Hales CM, Martin CB, Gu Q. Prevalence of prescription pain medication use among adults: United States, 2015–2018. *NCHS Data Brief.* 2020; (369): 1–8.
9. Hem E, Stokke G, Tyssen R, et al. Self-prescribing among young Norwegian doctors: A nine-year follow-up study of a nationwide sample. *BMC Med.* 2005; 3: 16. doi: 10.1186/1741-7015-3-16
10. Faqihi AHMA, Sayed SF. Self-medication practice with analgesics (NSAIDs and acetaminophen), and antibiotics among nursing undergraduates in University College Farasan Campus, Jazan University, KSA. *Ann Pharm Fr.* 2021; 79 (3): 275–85. doi:10.1016/j.pharma.2020.10.012
11. Fidelis C, Kanmodi KK, Olajolumo J. Prevalence, sources and purpose of self-prescribed non-opioid analgesic among health professionals in Sokoto metropolis, Nigeria: A cause for concern. *Curr. Issues Pharm Med Sci.* 2018; 31 (1): 13–7. doi: 10.1515/cipms-2018-0003
12. Galvan M, Dal Pai D, Echevarría-Guanilo M. Self medication among health professionals. *REME Rev Min Enferm.* 2016; 20 (1): e959. doi: 10.5935/1415-2762.20160029
13. Oshikoya KA, Oreagba I, Adeyemi O. Sources of drug information and their influence on the prescribing behaviour of doctors in a teaching hospital in Ibadan, Nigeria. *Pan Afr Med J.* 2011; 9 (13). doi: 10.4314/pamj.v9i1.71188
14. Al-Areefi MA, Hassali MA. The role of pharmaceutical marketing and other factors in prescribing decisions: The Yemeni experience. *Res Social Adm Pharm.* 2013; 9 (6): 981–8. doi: 10.1016/j.sapharm.2012.10.006
15. Davari M, Khorasani E, Tigabu BM. Factors influencing prescribing decisions of physicians: A review. *Ethiop J Health Sci.* 2018; 28 (6): 795–804. doi: 10.4314/ejhs.v28i6.15
16. Montgomery AJ, Bradley C, Rochfort A, et al. A review of self-medication in physicians and medical students. *Occup Med (Lond).* 2011; 61 (7): 490–7. doi: 10.1093/occmed/kqr098
17. Cotobal-Calvo EM, Mata-Pérez C, Bocchino A, et al. Self-medication practice and associated factors among health professionals in Spain. *Nurs Rep.* 2025; 15 (2): 53. doi: 10.3390/nursrep15020053

Maja Duh¹, Andraž Stožer²

Goldman-Hodgkin-Katzev model membranskega potenciala in njegova primerjava z ohmskim modelom membranskega potenciala

The Goldman-Hodgkin-Katz Model of Membrane Potential and Its Comparison With the Ohmic Model of Membrane Potential

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mirovni membranski potencial, Goldman-Hodgkin-Katzev model, Nernst-Planckova enačba

Kadar je celična membrana prepustna za več vrst ionov, za določitev toka posameznega iona in mirovnega membranskega potenciala obstaja več pristopov. Eden izmed njih je preprost linearni ohmski model, ki predvideva linearno odvisnost med tokom in membranskim potencialom ter je konceptualno preprost in univerzalen. Vendar eksperimentalni podatki kažejo, da odnos med tokom in membranskim potencialom pogosto ni linearen. V tem članku zahtevnejšim bralcem predstavljamo drugi, kompleksnejši nelinearni oz. t. i. Goldman-Hodgkin-Katzev model za tok in membranski potencial, ki izhaja iz Nernst-Planckove enačbe za difuzijo ionov pod vplivom različnih polj. Enačbo, ki izraža odvisnost toka od membranskega potenciala v tem modelu, imenujemo Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba za tok in predstavlja ekvivalent Ohmovemu zakonu v primeru preprostejšega ohmskega modela. Enačbo, ki predstavlja vrednost membranskega potenciala v odvisnosti od koncentracij posameznih ionov in prepustnosti membrane, pa imenujemo Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba za membranski potencial. Medtem ko sta enačbi za tok vsakega od modelov zelo različni, pa sta si enačbi za membranski potencial na prvi pogled precej podobni, kar predstavlja potencialen vir napak in težav pri razumevanju, še posebej zato, ker tudi najboljši učbeniki tipično obravnavajo samo enega od modelov, brez izpeljave in predstavitve razlik. Zato v zadnjem delu članka kvantitativno grafično primerjamo rezultate, ki jih podajata oba modela za tok in za membranski potencial v odvisnosti od koncentracij ionov in prevodnosti oz. prepustnosti membrane za ione.

¹ Asist. dr. Maja Duh, mag. fiz., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; Oddelek za fiziko, Fakulteta za naravoslovje in matematiko, Univerza v Mariboru, Koroška cesta 160, 2000 Maribor; Univerza Alma Mater Europaea, Slovenska ulica 17, 2000 Maribor; maja.duh3@gmail.com

² Prof. dr. Andraž Stožer, dr. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

ABSTRACT

KEY WORDS: resting membrane potential, Goldman-Hodgkin-Katz model, Nernst-Planck equation

When the cell membrane is permeable to several ion species, there are different approaches to determining the current carried by each ion and the resting membrane potential. One of these approaches is the simple linear ohmic model, which assumes a linear relationship between current and membrane potential and is conceptually straightforward and widely applicable. However, experimental data show that the relationship between current and membrane potential is often not linear. In this article, we present a second, more complex nonlinear model of membrane potential called the Goldman-Hodgkin-Katz model, which is derived from the Nernst-Planck equation for ion diffusion under the influence of various external fields. The equation for current as a function of membrane potential in this model is called the Goldman-Hodgkin-Katz current equation and is analogous to Ohm's law in the simpler ohmic model. Similarly, the equation for the membrane potential as a function of ion concentrations and permeabilities is called the Goldman-Hodgkin-Katz voltage equation. While the current equations differ substantially between the two models, the equations for membrane potential are very similar, which is a potential source of errors and confusion. This is further complicated by the fact that even the best textbooks typically present only one of the two models, without derivation from basic principles or a presentation of the differences between them. Therefore, in the final part of the article, we quantitatively and graphically compare the results that the two models yield for ionic currents and membrane potential as functions of ion concentrations and membrane conductances or permeabilities.

UVOD

V prvem delu članka Nernstov potencial in ohmski model za membranski potencial smo opredelili in izpeljali izraz za izračun Nernstovega potenciala, ki je enak membranskemu potencialu v primeru, da je celična membrana prepustna za samo eno vrsto ionov (I). V drugem delu tega prispevka pa smo spoznali preprost model za razlago nastanka in vrednosti membranskega potenciala v primeru, ko je membrana prepustna za več vrst ionov. Ta model temelji na predpostavki, da se ioni obnašajo kot elektroni v analognem elektronskem vezju, v katerem predstavimo celično membrano kot kondenzator, prevodnosti za posamezne ione pa kot upornike oz. prevodnike. Ta preprost ohmski model upošteva Ohmov zakon in zato predvideva, da

je odnos med tokom in napetostjo za posamezen ion linearen. Model je zelo uporaben, ker je konceptualno preprost in univerzalen. Uporabimo ga lahko za vse ione, za katere je membrana prepustna, ne glede na njihovo valenco (I).

Rezultati elektrofizioloških poskusov kažejo, da odnos med tokom in napetostjo ni linearen. Zato bomo v tem prispevku predstavili še t. i. Goldman-Hodgkin-Katzev model, ki predvideva nelinearen odnos med tokom in napetostjo. Model je matematično precej zahtevnejši od prejšnjega, k sreči pa še vedno ni prezahteven za raven matematičnega znanja tipičnega bralca tega prispevka. Med mnogimi različnimi nelinearnimi modeli smo Goldman-Hodgkin-Katzev model izbrali zato, ker bolje od ohmskega razloži določene vidike dogaja-

nja v električno vzdražnih celicah in ker je med vsemi nelinearnimi modeli najpreprostejši. Glavna motivacija za podrobnejšo predstavitev tega modela je dejstvo, da mnogi fiziološki učbeniki navajajo bodisi preprostejši ohmski model bodisi zahtevnejši Goldman-Hodgkin-Katzev model, vendar žal vedno brez predstavitve osnovnih predpostavk izbranega modela, brez izpeljave in brez primerjave z drugimi modeli (2-7). Ravno slednja pomanjkljivost pa skupaj s podobnostjo enačb enega in drugega modela otežuje razlikovanje med Goldman-Hodgkin-Katzevim in preprostejšim ohmskim modelom ter razumevanje glavnih prednosti in pomanjkljivosti vsakega od modelov. V tem prispevku bomo v prvem delu izpeljali Goldman-Hodgkin-Katzevi enačbi za tok določenega iona in membranski potencial v primeru prepustnosti celične membrane za več ionov. V drugem delu bomo na kvantitativen grafičen način predstavili razlike med obema modeloma in ocenili toka in membranskega potenciala.

GOLDMAN-HODGKIN-KATZEV MODEL

Preden po korakih izpeljemo Goldman-Hodgkin-Katzevi enačbi za tok in membranski potencial, izpostavimo, da mora vsaka modelna enačba za tok (tako ohmska kot Goldman-Hodgkin-Katzeva, pa tudi vsaka druga) zadostiti pogoju, da je tok določenega iona enak nič, kadar je vrednost membranskega potenciala enaka Nernstovemu potencialu tega iona. Prav tako mora enačba, ki izraža odvisnost membranskega potenciala od koncentracije posameznih ionov, dati za rezultat Nernstov potencial določenega iona, če je membrana prepustna samo za ta ion. Enačbo za Nernstov potencial smo namreč izpeljali neposredno iz osnovnih termodinamskih zakonov in zato ne more biti odvisna od vrste izbranega modela. Zpomnimo si ti dve zahtevi, saj ju bomo kasneje uporabili za preverjanje ustreznosti dobljenih enačb.

Pri tem velja poudariti, da pogoj, da je vsota vseh tokov skozi membrano enaka nič, v splošnem ne drži. Med akcijskim potencialom ali v elektrofizioloških poskusih, kjer membranski potencial namerno vsilimo (npr. pri depolarizaciji ali hiperpolarizaciji), skozi membrano teče neto tok. V nadaljevanju bomo obravnavali poseben primer stacionarnega stanja, ko se membranski potencial s časom ne spreminja in je vsota vseh ionskih tokov enaka nič. Ta predpostavka omogoča izpeljavo izraza za mirovni membranski potencial, ki je cilj naše prispevka.

Gostota toka določenih ionov (j) v smeri x s področja z določeno koncentracijo (in posledično določeno kemično potencialno energijo) teh ionov ter določenim električnim potencialom na področje z drugačno koncentracijo (in drugačno kemično potencialno energijo) teh ionov ter drugačnim električnim potencialom na najbolj splošen način opisuje t. i. Nernst-Planckova enačba (enačba 1). V enačbi je Nernstov člen prvi, Planckov pa drugi.

$$j = -D \cdot \frac{dc}{dx} - \frac{D \cdot c \cdot z \cdot e}{k \cdot T} \cdot \frac{d\varphi}{dx} \quad (1)$$

Pri tem so D difuzijska konstanta, c koncentracija in z valenca danega iona. φ predstavlja električni potencial, e osnovni naboj ($e = 1,6 \cdot 10^{-19}$ As), k Boltzmanovo število ($k = 1,38 \cdot 10^{-23}$ JK⁻¹) in T temperaturo sistema. Prvi člen na desni strani enačbe predstavlja prispevek k skupni gostoti toka j zaradi koncentracijskega gradienta $\frac{dc}{dx}$, drugi člen pa prispevek zaradi gradienta električnega potenciala $\frac{d\varphi}{dx}$. Negativna predznaka označujeta dejstvo, da je tok pozitivnih ionov usmerjen v smeri nižje koncentracije in nižjega električnega potenciala. Ta oblika enačbe 1 predvideva gradient koncentracije in potenciala samo v eni smeri, v tem primeru v smeri osi x . To je za gradienta koncentracije in potenciala prek celične membrane dober približek. V primeru, da je tok ionov enak nič ($j = 0$), lahko

enačbo 1 preoblikujemo v enačbo za Nernstov potencial. Za osvežitev spomina smo enačbo za Nernstov potencial določene vrste ionov izpeljali v dodatku i.

V nadaljevanju bomo enačbo 1 uporabili za izpeljavo enačb za tok in membranski potencial v primeru, ko je membrana prepustna za več različnih ionov. Izpeljava bo veliko lažja, če predpostavimo, da je električno polje prek celične membrane konstantno. Ta predpostavka je za vse nadaljnje korake tako ključna, da se v literaturi imenuje približek za primer konstantnega električnega polja (8, 9).

Če je električno polje prek celične membrane konstantno, (napetost (MP) prek debeline celične membrane (l), potem velja enačba 2:

$$\frac{d\varphi}{dx} = -\frac{MP}{l} \quad (2).$$

Če to upoštevamo v enačbi 1, dobimo enačbo 3:

$$j = -D \cdot \frac{dc}{dx} + \frac{D \cdot c \cdot z \cdot e}{k \cdot T} \cdot \frac{MP}{l} \quad (3).$$

Pri tem je j gostota toka množine delcev ($\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$). Da bi dobili gostoto električnega toka (i), moramo obe strani enačbe 3 pomnožiti z valenco (z), osnovnim nabojem (e) in Avogadrovim številom ($N_A = 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$). Na levi strani enačbe simbol j po tem množenju nadomestimo s simbolom i , ki označuje električni tok na enoto površine ($A \text{ m}^{-2}$), in dobimo enačbo 4:

$$i = -D \cdot z \cdot e \cdot N_A \cdot \frac{dc}{dx} + \frac{D \cdot c \cdot z^2 \cdot e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{MP}{l} \quad (4).$$

Za izpeljavo enačbe, ki izraža električni tok v odvisnosti od koncentracij ionov na obeh straneh celične membrane, moramo enačbo integrirati. Izpeljavo do končnega rezultata najdejo najzahtevnejši bralci v dodatku ii. Za bolj tekoče nadaljevanje na tem mestu preskočimo na enačbo 5, ki predstavlja rezultat integriranja:

$$i = \frac{D \cdot z^2 \cdot e^2 \cdot N_A \cdot MP}{k \cdot T \cdot l} \cdot \frac{c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (5).$$

Tukaj c_{EC} predstavlja koncentracijo ionov v zunajceličnem prostoru in c_{IC} koncentracijo ionov v znotrajceličnem prostoru. Razmerje med difuzijsko konstanto danega iona (D) in debelino membrane (l) je enako prepustnosti membrane za ta ion (P , izražena v ms^{-1}), kot je prikazano v enačbi 6:

$$P = \frac{D}{l} \quad (6).$$

Za boljše razlikovanje Goldman-Hodgkin-Katzevega modela od ohmskega modela je ključno poudariti, da prepustnost (P , izražena v ms^{-1}), ki nastopa v tem modelu, in prevodnost (p , izražena v enoti siemens (S)), ki nastopa v ohmskem modelu, ne predstavljata iste fizikalne količine (l). Prepustnost (P) meri hitrost difuzije ionov čez membrano in je sorazmerna z gostoto toka, medtem ko je prevodnost (p) del analognega električnega modela, kjer nastopa kot obratna vrednost upornosti ionov ter določa razmerje med tokom in potencialno razliko (Ohmov zakon). Če v enačbi 5 upoštevamo enačbo 6, dobimo razmerje med gostoto električnega toka, prepustnostjo membrane za ta ion (ne prevodnostjo), membranskim potencialom in koncentracijo iona na obeh straneh membrane, znano tudi kot Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba za tok (enačba 7):

$$i = P \cdot MP \cdot \frac{z^2 \cdot e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (7).$$

Praden nadaljujemo, preverimo, ali ta enačba zadosti pogoju, da mora biti membranski potencial enak Nernstovemu potencialu, ko je tok ionov enak nič. V tem primeru (enačba 8) mora biti števec na desni strani enačbe enak nič, torej:

$$c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}} = 0 \quad (8).$$

V naslednjem koraku (enačba 9) izpostavimo eksponentno funkcijo:

$$\frac{c_{EC}}{c_{IC}} = e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}} \quad (9)$$

in enačbo logaritmiramo (enačba 10):

$$\ln \frac{c_{EC}}{c_{IC}} = \frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T} \quad (10)$$

Za membranski potencial po izpostavitvi dobimo enačbo 11:

$$MP = -\frac{k \cdot T}{z \cdot e} \cdot \ln \frac{c_{IC}}{c_{EC}} \quad (11)$$

kar je enačba za Nernstov potencial. Tako lahko zaključimo, da je Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba za tok združljiva z zahtevo, postavljeno v uvodu – tok določenega iona je enak nič, kadar je vrednost membranskega potenciala enaka Nernstovemu potencialu tega iona. Glavna prednost Goldman-Hodgkin-Katzeve enačbe v primerjavi z ohmsko je, da predvideva, da tudi ob konstantnih prepustnostih odnos med tokom in membranskim potencialom ni linearen, kar je bližje resničnemu stanju kot v primeru preprostejših ohmske enačbe.

V nadaljevanju bomo enačbo 7 uporabili za izpeljavo enačbe, ki ponazarja odvisnost mirovnega membranskega potenciala od koncentracije ionov in prepustnosti. To bomo storili na podoben način, kot smo v primeru ohmskega modela uporabili Ohmov zakon za zvezo med tokom in napetostjo (1). Z drugimi besedami, ponovno bomo izhajali iz predpostavke, da je v stacionarnem stanju vsota tokov vseh ionov, za katere je membrana prepustna, enaka nič. Če vsota tokov ionov ni enaka nič, se namreč vrednost membranskega potenciala spreminja (npr. med akcijskim potencialom ali elektrotoničnim širjenjem depolarizacije). Zelo pomembna omejitev Goldman-Hodgkin-Katzevega modela je, da bo dobljena enačba (enačba 12) za odnos med membranskim potencialom in koncentracijami posameznih ionov razmeroma

preprosta le, če bomo upoštevali izključno enovalentne ione, to so ioni Na^+ , K^+ in Cl^- :

$$i_{Na} + i_K + i_{Cl} = 0 \quad (12)$$

V izrazu za vsoto tokov je členom (za posamezne ione) veliko parametrov v števcu skupnih (MP , e , N_A in tudi z po absolutni vrednosti) in jih lahko izpostavimo. Prav tako pa je vsem skupen tudi imenovalac (glej enačbo 7). Ker so izpostavljeni faktorji v imenovalcu konstante, različne od nič, mora veljati, da je seštevek enačb 7 za posamezne ione K^+ , Na^+ in Cl^- enak nič, da bi vsota tokov bila nič (enačba 13):

$$P_K \cdot ([K]_{EC} - [K]_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}) + P_{Na} \cdot ([Na]_{EC} - [Na]_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}) + P_{Cl} \cdot ([Cl]_{IC} - [Cl]_{EC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}) = 0 \quad (13)$$

Namesto oznake c za zapis koncentracij ionov smo uporabili oznako $[\]$. S tem se izognemo dvojnemu indeksiranju in bralcu olajšamo sledenje. Nadalje velja enačba 14:

$$P_K \cdot [K]_{EC} + P_{Na} \cdot [Na]_{EC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{IC} = (P_K \cdot [K]_{IC} + P_{Na} \cdot [Na]_{IC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{EC}) \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{k \cdot T}} \quad (14)$$

kjer smo upoštevali, da so vsi ioni enovalentni ($z_K = 1$, $z_{Na} = 1$ in $z_{Cl} = -1$). Če obe strani delimo z izrazom $(P_K \cdot [K]_{IC} + P_{Na} \cdot [Na]_{IC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{EC})$ in enačbo logaritmiramo, dobimo enačbo 15:

$$\frac{e \cdot MP}{k \cdot T} = \ln \left(\frac{P_K \cdot [K]_{EC} + P_{Na} \cdot [Na]_{EC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{IC}}{P_K \cdot [K]_{IC} + P_{Na} \cdot [Na]_{IC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{EC}} \right) \quad (15)$$

Od tod pa za membranski potencial sledi mnogim bralcem po obliki poznana Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba za membranski potencial (enačba 16):

$$MP = \frac{k \cdot T}{e} \cdot \ln \left(\frac{P_K \cdot [K]_{EC} + P_{Na} \cdot [Na]_{EC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{IC}}{P_K \cdot [K]_{IC} + P_{Na} \cdot [Na]_{IC} + P_{Cl} \cdot [Cl]_{EC}} \right) \quad (16)$$

Ker je enačbo 16 mogoče izpeljati do takšne oblike samo za enovalentne ione, z njeno pomočjo ni mogoče upoštevati prispevka

v mnogih primerih zelo pomembnih dvovalentnih ionov, npr. Ca^{2+} in Mg^{2+} . Izpeljava enačbe, ki vključuje tudi dvovalentne ione Ca^{2+} in izvira iz enakih predpostavk, je precej zahtevnejša. Najzahtevnejši bralci jo najdejo v dodatku iii.

PRIMERJAVA GOLDMAN-HODGKIN-KATZEVEGA IN OHMSKEGA MODELA

V prejšnjem poglavju smo izpeljali Goldman-Hodgkin-Katzeva izraza za električni tok iona v odvisnosti od koncentracij (enačba 7) in membranskega potenciala in za vrednost membranskega potenciala v odvisnosti od koncentracij in prepustnosti membrane za ione (enačba 16). V tem poglavju bomo vrednosti, ki jih podajata Goldman-Hodgkin-Katzeva izraza, primerjali z vrednostmi, dobljenimi s preprostejšimi ohmskimi enačbami. Ohmski izraz za tok smo spoznali v prispevku Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala (1). Tukaj ga ponovno zapišimo v obliki, ki vsebuje specifično prevodnost membrane za ion y , g_y , ki predstavlja prevodnost na enoto površine membrane (enačba 17):

$$i_y = g_y \cdot (MP - N_y) \quad (17).$$

Pri tem je N_y Nernstov ravnotežni potencial za ion y (enačba 11). Ta oblika enačbe podaja vrednosti električnega toka, ki so primerljive z vrednostmi, dobljenimi po Goldman-Hodgkin-Katzevi enačbi. Za večjo preglednost na tem mestu še enkrat napišimo tudi analogno Goldman-Hodgkin-Katzevo enačbo za gostoto električnega toka (enačba 7, enačba 18):

$$i_y = P_y \cdot MP \cdot \frac{z^2 \cdot e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{-\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{-\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (18).$$

Za kvantitativno primerjavo obeh pristopov k izračunu toka bomo grafično prikazali tok Na^+ in K^+ kot funkcijo membranskega potenciala v razponu od -100 mV do $+100$ mV. V enačbi 17 je g_y specifična prevodnost mem-

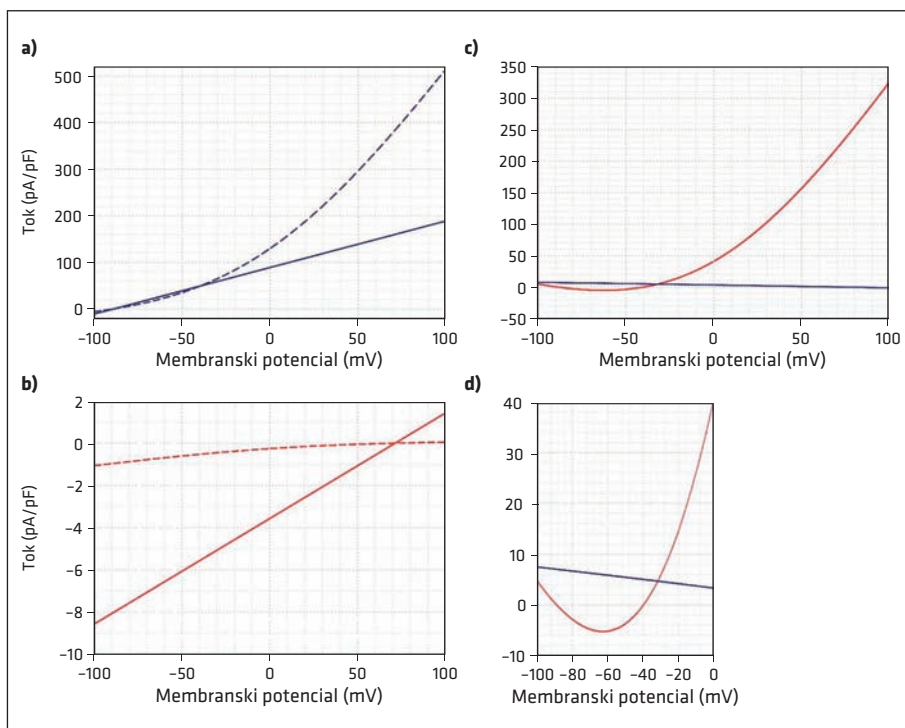
brane za ion y , izražena na enoto površine membrane (S/m^2). Poudariti pa je treba, da se v elektrofiziološki literaturi pogosto uporablja nekoliko drugačna konvencija, pri kateri prevodnost ni izražena na enoto površine, temveč na enoto kapacitivnosti. Glavni razlog za to je, da se v elektrofizioloških meritvah z metodami, kot je metoda vpete krpice membrane (angl. *patch-clamp*), neposredno ocenjuje kapacitivnost in ne površina membrane. Za biološke membrane pa obstaja neposredna povezava med površino in kapacitivnostjo – specifična kapacitivnost znaša za praktično vse tipe celic približno $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ (kar ustreza $0,01 \text{ F}/\text{m}^2$). To pomeni, da lahko iz kapacitivnosti vedno izračunamo površino in obratno, kar upravičuje takšno obliko izraza. Če s c_m označimo specifično kapacitivnost v enoti F/m^2 , velja zveza, prikazana z enačbo 19:

$$g_y \left(\frac{\text{nS}}{\text{pF}} \right) = g_y \left(\frac{\text{S}}{\text{m}^2} \right) \cdot 1000 \quad (19).$$

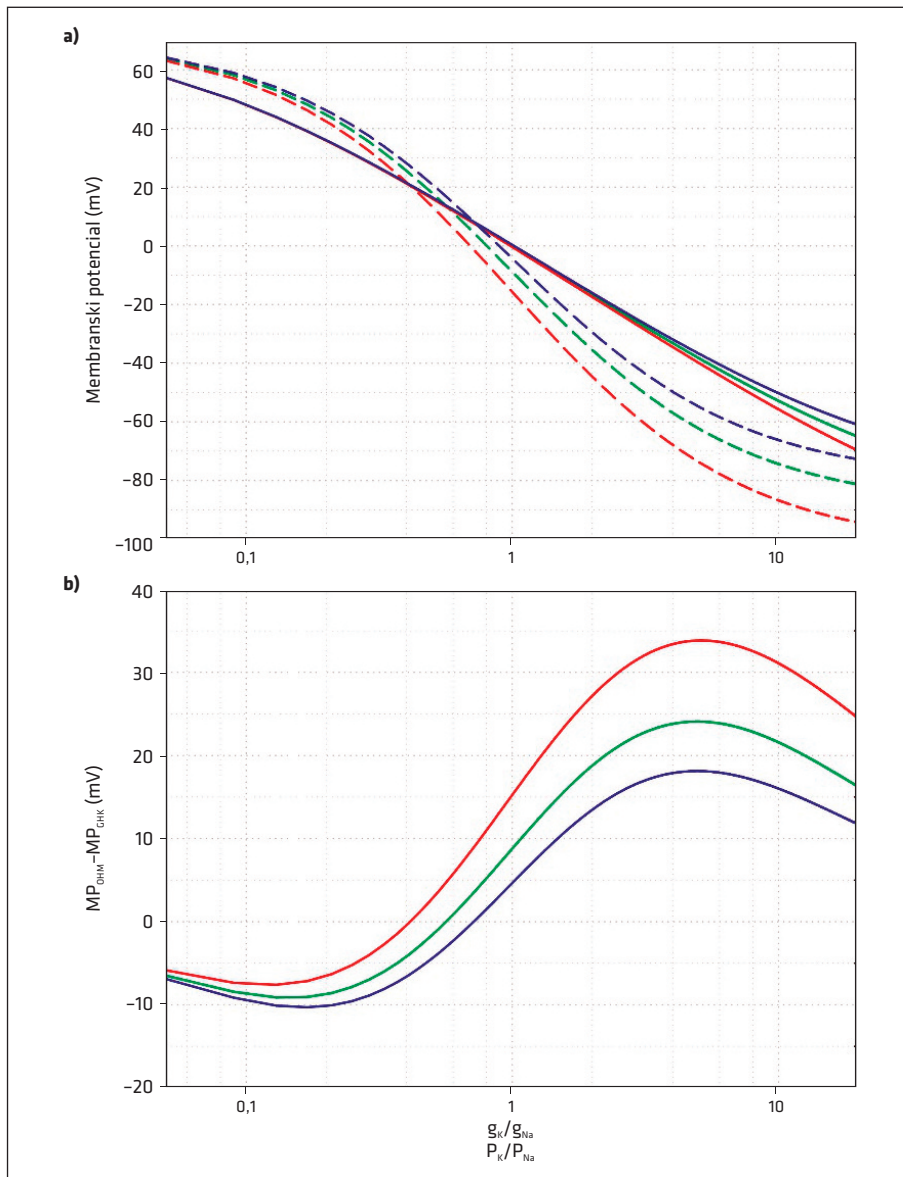
Specifična prevodnost se torej lahko izrazi tudi v enoti nS/pF. V nadaljevanju bomo uporabili slednjo konvencijo, v kateri so upoštewane vrednosti $g_K = 1 \frac{\text{nS}}{\text{pF}}$ in $g_{\text{Na}} = 0,05 \frac{\text{nS}}{\text{pF}}$ ter $P_K = 1 \cdot 10^{-7} \frac{\text{m}}{\text{s}}$ in $P_{\text{Na}} = 2 \cdot 10^{-10} \frac{\text{m}}{\text{s}}$ (10–12). Za koncentracije ionov upoštevamo vrednosti, ki smo jih uporabljali že v prejšnjem prispevku, $[K]_{EC} = 5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ in $[K]_{IC} = 140 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ ter $[Na]_{EC} = 145 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ in $[Na]_{IC} = 10 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ (1). Na podlagi teh vrednosti dobimo Nernstova potenciala (enačba 11): $N_K = -89$ mV in $N_{\text{Na}} = 71$ mV. Odvisnost toka od membranskega potenciala in od modela je prikazana na sliki 1A za K^+ ter na sliki 1B za Na^+ . Slika 1C prikazuje razliko v toku med modeloma v odvisnosti od membranskega potenciala, medtem ko slika 1D prikazuje izsek slike 1C, tako da je razlika med tokovoma za Na^+ bolj razločna.

Na sliki 1 vidimo, da je odnos med tokom in membranskim potencialom za ohmski model linearen, za Goldman-Hodgkin-Katzev model pa nelinearen. Prav tako vidimo, da je tok za oba modela enak nič, ko je membranski potencial enak Nernstovemu potencialu ($N_K = -89$ mV in $N_{Na} = 71$ mV). Absolutna razlika med vrednostmi, ki jih predvidevata modela, je za Na^+ na celotnem področju vrednosti membranskega potenciala majhna, vendar velika v relativnem smislu, če vrednosti razlik med modeloma primerjamo z absolutnimi vrednostmi tokov po enem in drugem modelu. Za K^+ je razlika med modeloma raz-

meroma majhna za negativne vrednosti membranskega potenciala, predvsem pod -40 mV. Glede na absolutne vrednosti tokov v tem področju je za K^+ razlika tudi v relativnem smislu na tem področju vrednosti membranskega potenciala bistveno manjša kot v primeru Na^+ . V področju membranskih potencialov nad -40 mV pa razlika med modeloma narašča, kar pomeni, da postane modela vse manj skladna pri bolj pozitivnih membranskih potencialih. Takšne vrednosti so v fizioloških pogojih redkejšje in značilne predvsem za faze depolarizacije med akcijskim potencialom. Zato ima povečano neskladje med modeloma nad



Slika 1. Primerjava med Goldman-Hodgkin-Katzevim in ohmskim modelom za tok K^+ in Na^+ na enoto kapacitivnosti membrane. Zaradi zveze med površino membrane in kapacitivnostjo predstavlja tok, izražen na enoto kapacitivnosti membrane, pravzaprav posebno obliko zapisa površinske gostote toka. A – tok na enoto kapacitivnosti membrane v odvisnosti od membranskega potenciala za K^+ , kot ga predvideva Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba (črtkana črta) in ohmska enačba (polna črta). B – tok na enoto kapacitivnosti membrane v odvisnosti od membranskega potenciala za Na^+ , kot ga predvideva Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba (črtkana črta) in ohmska enačba (polna črta). C – razlika med tokom, ki ga da ohmska enačba, in tokom, ki ga da Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba, za K^+ (modra krivulja) in Na^+ (rdeča krivulja). D – izsek slike C za membranski potencial v razponu od -100 mV do 0 mV.



Slika 2. Membranski potencial v odvisnosti od razmerja prevodnosti oz. prepustnosti membrane za K^+ in Na^+ ter razlika med modeloma. A – Membranski potencial kot funkcija razmerja prevodnosti oz. prepustnosti na področju od $\frac{g_K}{g_{Na}} = 0,05$ do $\frac{g_K}{g_{Na}} = 20$ oz. od $\frac{P_K}{P_{Na}} = 0,05$ do $\frac{P_K}{P_{Na}} = 20$ za $[K]_{EC} = 5 \frac{mmol}{l}$ (zeleni krivulji), $[K]_{EC} = 3 \frac{mmol}{l}$ (rdeči krivulji) in $[K]_{EC} = 7 \frac{mmol}{l}$ (modri krivulji). Polne krivulje predstavljajo membranski potencial, kot ga predvideva ohmska enačba, črtkane krivulje pa membranski potencial, kot ga predvideva Goldman-Hodgkin-Katzeva enačba. B – Razlika med vrednostjo membranskega potenciala, izračunano po ohmskem pristopu (MP_{OHM}) in izračunano po Goldman-Hodgkin-Katzevem pristopu (MP_{GHR}) za zgoraj navedene koncentracije K^+ v zunajceličnem prostoru ($[K]_{EC}$).

-40 mV večji pomen predvsem pri analizi hitrih sprememb membranskega potenciala, medtem ko pri oceni mirovnega potenciala ostaja zanemarljivo.

Rezultate, ki jih modela podata za membranski potencial, bomo primerjali s pomočjo slike 2, na kateri je membranski potencial za oba modela predstavljen v odvisnosti od razmerja prevodnosti za K^+ in Na^+ , $\frac{g_K}{g_{Na}}$. Primerjali smo vrednosti tega razmerja od $\frac{g_K}{g_{Na}} = 0,05$ do $\frac{g_K}{g_{Na}} = 20$ (oz. vrednosti med 20-krat večjo prevodnostjo za Na^+ do 20-krat večjo prevodnostjo za K^+), in sicer za tri različne zunajcelične koncentracije K^+ (slika 2).

ZAKLJUČEK

V članku Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala smo poudarili, da v primeru, ko je celična membrana prepustna za več vrst ionov, za določitev toka določenega iona in vrednosti mirovnega membranskega potenciala obstaja več modelov (1). Prav tako smo predstavili preprost linearni ohmski model. Tok iona je po tem modelu linearna funkcija membranskega potenciala, membranski potencial pa obtežena vsota Nernstovih potencialov vseh vrst ionov, za katere je membrana prevodna. Obtežitveni faktor je pri tem delež, ki ga prevodnost za določeno vrsto ionov predstavlja glede na skupno prevodnost membrane. Ker pa eksperi-

mentalni podatki kažejo, da odnos med tokom in membranskim potencialom ni linearen, smo v tem prispevku obravnavali še kompleksnejši Goldman-Hodgkin-Katzev model, ki predvideva nelinearni odnos med tokom in membranskim potencialom ter omogoča natančnejši opis ionskega toka v primerih, ko linearen model ni zadosten.

Poznavanje Goldman-Hodgkin-Katzevega modela pomaga razumeti, da med vsemi elektrofiziološkimi koncepti edino Nernstov potencial izhaja iz osnovnih termodinamskih nastavkov in ni odvisen od modela, ki ga izberemo za obravnavo toka ionov prek membrane in za določitev vrednosti membranskega potenciala, ko je membrana hkrati prepustna za več ionov. Niti preprostejši ohmski niti kompleksnejši Goldman-Hodgkin-Katzev model ne predstavljata absolutne resnice in ne podajata pravih vrednosti tokov in membranskega potenciala, ampak sta naši orodji, s pomočjo katerih si sploh lahko predstavljamo kompleksno elektrofiziološko dogajanje v mikrokozmosu celične membrane in ionskih kanalov. Avtorja prispevka upava, da sva tako študentom kot bolj izkušenim bralcem v tem prispevku razjasnila pomembno resnico in na poglobljen način odgovorila na vprašanje, katera enačba je boljša za določitev vrednosti mirovnega membranskega potenciala, ko je membrana prepustna za več ionov.

DODATEK

i. Kako iz Nernst-Planckove enačbe dobimo izraz za Nernstov potencial?

Ponovimo enačbo 1, ki predstavlja Nernst-Planckovo enačbo (enačba 20):

$$j = -D \cdot \frac{dc}{dx} - \frac{D \cdot c \cdot z \cdot e}{k \cdot T} \cdot \frac{d\varphi}{dx} \quad (20).$$

Če v Nernst-Planckovi enačbi predpostavimo pogoj, da je tok danega iona enak nič ($j = 0$) in izpostavimo iz obeh členov difuzijsko konstanto D , dobimo enačbo 21:

$$-D \cdot \left[\frac{dc}{dx} + \frac{c \cdot z \cdot e}{k \cdot T} \cdot \frac{d\varphi}{dx} \right] = 0 \quad (21)$$

in od tod enačbo 22:

$$\frac{1}{c} \cdot \frac{dc}{dx} + \frac{z \cdot e}{k \cdot T} \cdot \frac{d\varphi}{dx} = 0 \quad (22).$$

Enačbo 22 integriramo od znotrajceličnega prostora s koncentracijo ionov c_{IC} in električnim potencialom V_{IC} do zunajceličnega prostora s koncentracijo ionov c_{EC} in električnim potencialom V_{EC} (enačba 23):

$$\int_{c_{IC}}^{c_{EC}} \frac{1}{c} \cdot \frac{dc}{dx} = - \frac{z \cdot e}{k \cdot T} \int_{V_{IC}}^{V_{EC}} \frac{d\varphi}{dx} \quad (23)$$

in dobimo enačbo 24:

$$\ln \frac{c_{EC}}{c_{IC}} = \frac{z \cdot e}{k \cdot T} \cdot (V_{IC} - V_{EC}) \quad (24).$$

Ker je membranski potencial $MP = V_{IC} - V_{EC}$ in ker je v trenutku, ko je tok iona enak nič ($j = 0$), membranski potencial enak Nernstovemu potencialu (torej $MP = N$), dobimo izraz za Nernstov potencial (enačba 25, enačba 26):

$$N = \frac{k \cdot T}{z \cdot e} \cdot \ln \frac{c_{EC}}{c_{IC}} \quad (25)$$

oZ.

$$N = - \frac{k \cdot T}{z \cdot e} \cdot \ln \frac{c_{IC}}{c_{EC}} \quad (26),$$

kot smo to izpeljali v našem prejšnjem članku Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala (1).

ii. Izpeljava integrala Nernst-Planckove enačbe

Pri iskanju integrala za enačbo 3 je v veliko pomoč, če tok ionov na enoto površine (j) najprej nadomestimo z električnim tokom na enoto preseka (i), tako da enačbo 3 pomnožimo z valenco (z), osnovnim nabojem (e) in Avogadrovim številom (N_A). Potem dobimo enačbo 27 (8, 9):

$$i = -D \cdot z \cdot e \cdot N_A \cdot \frac{dc}{dx} + \frac{D \cdot c \cdot z^2 \cdot e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{MP}{l} \quad (27).$$

Nadalje izpostavimo $\frac{dc}{dx}$ (enačba 28):

$$\frac{dc}{dx} = \frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T \cdot l} \cdot c - \frac{i}{D \cdot z \cdot e \cdot N_A} \quad (28).$$

Zaradi večje preglednosti pri nadaljnjem izpeljevanju enačbo 28 poenostavimo v enačbo 29:

$$\frac{dc}{dx} = a \cdot c - b \quad (29),$$

pri čemer smo vpeljali dve novi spremenljivki $a = \frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T \cdot l}$ in $b = \frac{i}{D \cdot z \cdot e \cdot N_A}$.

Enačbo 29 preoblikujemo v obliko, za katero bomo lahko ugotovili vrednost integrala (enačba 30):

$$\frac{\frac{dc}{dx}}{c - \frac{b}{a}} = a \quad (30).$$

Za rešitev enačbe je treba uporabiti substitucijo $u = c - \frac{b}{a}$, s čimer enačbo poenostavimo v obliko, ki omogoča enostavno integracijo. Enačba 30 se tako preoblikuje v enačbo 31:

$$\frac{1}{u} du = a dx \quad (31).$$

Integrala za levo in desno stran sta prikazana v enačbi 32:

$$\ln\left(c - \frac{b}{a}\right) = a \cdot x + m \quad (32),$$

kjer je m integracijska konstanta. Z obratnim postopkom logaritmiranja (eksponentiranjem) dobimo enačbo 33:

$$c - \frac{b}{a} = e^{a \cdot x + m} \quad (33).$$

Če na desni strani izraz e^m nadomestimo z A in izraz preuredimo tako, da izpostavimo c , dobimo enačbo 34:

$$c = A \cdot e^{a \cdot x} + \frac{b}{a} \quad (34).$$

Predpostavimo zdaj za znotrajceličnino $x = 0$ in $c = c_{IC}$ za zunajceličnino pa $x = l$ in $c = c_{EC}$. Za koncentracijo ionov v znotrajceličnini potem velja enačba 35:

$$c_{IC} = A + \frac{b}{a} \quad (35),$$

za koncentracijo ionov v zunajceličnini pa velja enačba 36:

$$c_{EC} = A \cdot e^{a \cdot l} + \frac{b}{a} \quad (36).$$

Če enačbi 35 in 36 odštejemo (da dobimo izraz za A), dobimo enačbo 37:

$$c_{IC} - c_{EC} = A \cdot (1 - e^{\alpha t}) \quad (37).$$

Za A pa dobimo (enačba 38):

$$A = \frac{c_{IC} - c_{EC}}{1 - e^{\alpha t}} \quad (38).$$

V naslednjem koraku vstavimo enačbo 38 v eno od zgornjih dveh enačb, npr. v enačbo 35, in dobimo enačbo 39:

$$c_{IC} = \frac{c_{IC} - c_{EC}}{1 - e^{\alpha t}} + \frac{b}{a} \quad (39).$$

Za b (ki vsebuje tok (i), ki nas zanima) potem dobimo enačbo 40:

$$b = \frac{c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{\alpha t}}{1 - e^{\alpha t}} \cdot a \quad (40).$$

Ker vemo, da je $b = \frac{i}{D \cdot z \cdot e \cdot N_A}$ (izvirne spremenljivke), lahko gostoto električnega toka (i) zapišemo z enačbo 41:

$$i = D \cdot z \cdot e \cdot N_A \cdot b \quad (41).$$

Če zdaj v enačbi 41 upoštevamo enačbo 40 in simbol a nadomestimo z izvirnimi spremenljivkami $a = \frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T \cdot l}$, dobimo izraz za gostoto električnega toka (enačba 42):

$$i = \frac{D \cdot z^2 \cdot e^2 \cdot N_A \cdot MP}{k \cdot T \cdot l} \cdot \frac{c_{EC} - c_{IC} \cdot e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{z \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (42).$$

iii. Izpeljava Goldman-Hodgkin-Katzeve enačbe za membranski potencial v primeru prispevka dvovalentnih ionov

Ponovno bomo izhajali iz predpostavke, da je v stacionarnem stanju vsota tokov vseh ionov, za katere je membrana prepustna, enaka nič. V primeru ionov Na^+ , K^+ in Ca^{+2} potem mora veljati enačba 43:

$$i_{Na} + i_K + i_{Ca} = 0 \quad (43).$$

Za lažje sledenje bralcev bomo v enačbah 44, 45, in 46 izpisali gostote tokov posameznih ionov (enačba 7):

$$i_{Na} = P_{Na} \cdot MP \cdot \frac{e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{[Na]_{EC} - [Na]_{IC} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (44),$$

$$i_K = P_K \cdot MP \cdot \frac{e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{[K]_{EC} - [K]_{IC} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (45),$$

$$i_{Ca} = P_{Ca} \cdot MP \cdot \frac{4 \cdot e^2 \cdot N_A}{k \cdot T} \cdot \frac{[Ca]_{EC} - [Ca]_{IC} \cdot e^{\frac{2 \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}}{1 - e^{\frac{2 \cdot e \cdot MP}{k \cdot T}}} \quad (46).$$

Pri tem smo upoštevali, da sta Na^+ in K^+ enovalentna, Ca^{2+} pa dvovalenten ($z_{\text{Na}} = 1$, $z_{\text{K}} = 1$ in $z_{\text{Ca}} = 2$).

Težava nastane, ker ima gostota električnega toka i_{Ca} (enačba 46) drugačen imenovalc kot izraza i_{Na} (enačba 44) in i_{K} (enačba 45). To težavo lahko obidemo z uvedbo novega koeficienta prepustnosti za kalcij (enačba 47):

$$P'_{\text{Ca}} = \frac{P_{\text{Ca}}}{1 + e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}} \quad (47).$$

Če enačbo 47 upoštevamo v enačbi 46, dobimo enačbo 48:

$$i_{\text{Ca}} = P'_{\text{Ca}} \cdot MP \cdot \frac{4 \cdot e^2 \cdot N_A}{kT} \cdot \frac{[\text{Ca}]_{\text{EC}} - [\text{Ca}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{2 \cdot e \cdot MP}{kT}}}{1 - e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}} \quad (48).$$

Ker imajo zdaj vse enačbe posameznih tokov enak imenovalc, lahko upoštevamo enačbe 44, 45 in 48 v enačbi 43 in izpostavimo parametre, ki so skupni vsem trem izrazom. Dobimo enačbo 49:

$$P_{\text{Na}}([\text{Na}]_{\text{EC}} - [\text{Na}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}) + P_{\text{K}}([\text{K}]_{\text{EC}} - [\text{K}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}) + 4 \cdot P'_{\text{Ca}}([\text{Ca}]_{\text{EC}} - [\text{Ca}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{2 \cdot e \cdot MP}{kT}}) = 0 \quad (49).$$

Če najprej izpostavimo eksponentno funkcijo, nato obe strani delimo z izrazom $(P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]_{\text{IC}} + P_{\text{K}} \cdot [\text{K}]_{\text{IC}} + 4 \cdot P'_{\text{Ca}} \cdot [\text{Ca}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{kT}})$ in potem enačbo logaritmiramo, dobimo enačbo 50:

$$\frac{e \cdot MP}{kT} = \ln \left(\frac{P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]_{\text{EC}} + P_{\text{K}} \cdot [\text{K}]_{\text{EC}} + 4 \cdot P'_{\text{Ca}} \cdot [\text{Ca}]_{\text{EC}}}{P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]_{\text{IC}} + P_{\text{K}} \cdot [\text{K}]_{\text{IC}} + 4 \cdot P'_{\text{Ca}} \cdot [\text{Ca}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}} \right) \quad (50),$$

od tod pa enačbo 51:

$$MP = \frac{kT}{e} \cdot \ln \left(\frac{P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]_{\text{EC}} + P_{\text{K}} \cdot [\text{K}]_{\text{EC}} + 4 \cdot P'_{\text{Ca}} \cdot [\text{Ca}]_{\text{EC}}}{P_{\text{Na}} \cdot [\text{Na}]_{\text{IC}} + P_{\text{K}} \cdot [\text{K}]_{\text{IC}} + 4 \cdot P'_{\text{Ca}} \cdot [\text{Ca}]_{\text{IC}} \cdot e^{\frac{e \cdot MP}{kT}}} \right) \quad (51).$$

LITERATURA

1. Stožer A. Nernstov potencial in ohmski model membranskega potenciala. *Med Razgl.* 2014; 53 (2): 193–202.
2. Silbernagl S, Despopoulos A. *Color atlas of physiology. Fundamentals and Cell Physiology.* Stuttgart: Thieme; 2015.
3. Costanzo LS. *Physiology. Cellular Physiology.* Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2018.
4. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie. Nervenzelle und Umgebung.* Heidelberg: Springer; 2018.
5. Klinker R, Pape HC, Kurtz A, et al. *Physiologie. Membranpotenzial und Signalübertragung in Zellverbänden.* Stuttgart: Thieme; 2010.
6. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall textbook of medical physiology. Membrane Potentials and Action Potentials.* Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2020.
7. Petersen OH. *Lecture notes: Human physiology. Cell Physiology.* Chichester: Wiley; 2019.
8. Keener J, Sneyd J. *Mathematical physiology: I: Cellular physiology. Cellular Homeostasis.* New York: Springer; 2010.
9. Hobbie RK, Roth BJ. *Intermediate physics for medicine and biology. Impulses in Nerve and Muscle Cells.* New York: Springer; 2015.
10. Strickholm A, Clark HR. Ionic permeability of K, Na, and Cl in crayfish nerve. Regulation by membrane fixed charges and pH. *Biophys J.* 1977; 19 (1): 29–48. doi: 10.1016/S0006-3495(77)85560-4
11. Strickholm A. Ionic permeability of K, Na, and Cl in potassium-depolarized nerve. Dependency on pH, cooperative effects, and action of tetrodotoxin. *Biophys J.* 1981; 35 (3): 677–97. doi: 10.1016/S0006-3495(81)84820-5
12. Hodgkin AL, Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of giant axon of the squid. *J Physiol.* 1949; 108 (1): 37–77. doi: 10.1113/jphysiol.1949.sp004310

Prispelo 6. 2. 2025

Andrej Juretič¹, Vid Vincenc Boc², Tadeja Kolar³, Pavel Kavčič⁴

Periferna znotrajžilna litotripsija: prikaz primera in pregled literature

Peripheral Intravascular Lithotripsy: Case Report and Literature Review

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: znotrajžilna litotripsija, endarterektomija, znotrajžilni arterijski poseg, periferna arterijska bolezen, skupna femoralna arterija

Predstavljamo uspešno uporabo znotrajžilne litotripsije pri zdravljenju močno kalciniranega aterosklerotičnega plaka leve skupne femoralne arterije pri 81-letni bolnici s periferno arterijsko boleznijo, ki je bila predhodno na istem arterijskem mestu že zdravljena s kirurško revaskularizacijo. Periferna znotrajžilna litotripsija je novejša metoda revaskularizacijskega zdravljenja močno kalciniranih aterosklerotičnih plakov, pri kateri kalcinacije v plakih razbijemo z uporabo nizkoenergjskih UZ-udarnih valov. Na ta način plak zmehčamo, kar omogoča lažje in učinkovitejše širjenje zožene arterije z navadnim balonskim katetrom. Čeprav je standardna metoda zdravljenja kalciniranih lezij skupne femoralne arterije kirurška endarterektomija, ki zagotavlja visoko dolgoročno prehodnost, lahko periferna znotrajžilna litotripsija predstavlja obetavno alternativo, predvsem pri starejših in polimorbidnih bolnikih, ki imajo večje tveganje za zaplete pri kirurškem zdravljenju. V prispevku predstavljamo tudi pregled doslej objavljenih znanstvenih prispevkov o uporabi znotrajžilne litotripsije pri zdravljenju perifernih arterij spodnjega uda. Literatura je zaenkrat precej omejena; naš primer predstavlja prvi dokumentirani primer uporabe te metode za zdravljenje skupne femoralne arterije v Sloveniji.

ABSTRACT

KEY WORDS: intravascular lithotripsy, endarterectomy, endovascular arterial procedure, peripheral arterial disease, common femoral artery

We report a case of successful use of peripheral intravascular lithotripsy in the treatment of a significantly calcified atherosclerotic plaque of the left common femoral artery in an 81-year-old patient with peripheral arterial disease and a history of surgical revascularization of the same arterial segment. Peripheral intravascular lithotripsy presents a relatively new approach to revascularization of heavily calcified plaques in peripheral arteries,

¹ Asist. Andrej Juretič, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andrej.juretic1@gmail.com

² Vid Vincenc Boc, štud. med. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Asist. dr. Tadeja Kolar, dr. med., Klinični oddelek za kirurgijo srca in ožilja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴ Dr. Pavel Kavčič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

in which low-energy ultrasonic shock waves are used to shatter the calcifications and thus soften the plaque. The softened plaques are then more easily dilated with a regular balloon catheter. The current gold standard for the treatment of calcified lesions of the common femoral artery is surgical endarterectomy, due to its high long-term patency. Peripheral intravascular lithotripsy may serve as a viable alternative, particularly in elderly and polymorbid patients who face an increased risk of complications from surgical interventions. In this report, we also provide an overview of the current published literature on the treatment of lower limb peripheral arteries using intravascular lithotripsy. The literature is still comparatively limited, and our case represents the first reported Slovenian case of common femoral artery treatment using this approach.

UVOD

Periferna arterijska bolezen (PAB) spodnjih udov je pogosta klinična manifestacija ateroskleroze in v razvitih državah, vključno s Slovenijo, predstavlja pomembno zdravstveno težavo. V letu 2019 je znašala prevalenca PAB v Evropi okrog 1,9 %, v Sloveniji pa 1,2 %, kar je približno 24.500 bolnikov (1). Osnovno zdravljenje PAB temelji na skrbnem nadzoru dejavnikov tveganja za aterosklerozo in preprečevanju ishemičnih dogodkov v koronarnem in karotidnem povirju, kot sta srčni infarkt in možganska kap, katerih tveganje je pri bolnikih s PAB povečano (2). Zdravljenje simptomov PAB, povezanih z ishemijo spodnjega uda, pa je odvisno od napredovalosti bolezni. Nove evropske smernice pri bolnikih z intermitentno klavdikacijo kot prvi ukrep priporočajo nadzorovani intervalni trening hoje, ki spodbudi razvoj naravnih kolateral in tako predstavlja učinkovito dolgoročno revaskularizacijo prizadetega uda (2). Napredovale oblike PAB, ki se običajno izrazijo z zelo kratko klavdikacijsko razdaljo (in tako preprečujejo izvedbo intervalnega treninga hoje) ali kot kronična kritična ishemija uda, pa zahtevajo revaskularizacijski poseg. Znotrajžilna revaskularizacija je zaradi manjše invazivnosti in izvedbe v lokalni anesteziji danes pogostejša od odprte kirurške revaskularizacije, ki zahteva splošno anestezijo in dolgotrajnejše okrevanje (3). Med indikacijami za kirurško revaskularizacijo spodnjega uda pa

ostajajo aortoiliakalna obstruktivna bolezen (sindrom Leriche), dolge zapore iliakalnih arterij in povrhnje femoralne arterije ter zapora skupne femoralne arterije (4).

Znotrajžilna litotripsija (angl. *intravascular lithotripsy*, IVL) je nov način zdravljenja močno kalciniranih zapor v koronarnih in perifernih arterijah. Predstavlja inovativno uporabo že obstoječe tehnologije, ki se sicer uporablja za zdravljenje ledvičnih in žolčnih kamnov (5, 6). Gre za minimalno invazivno metodo, pri kateri z vodilno žico na mesto kalcinirane lezije uvedemo poseben IVL-balonski kateter, ki ga priključimo na IVL-generator. Slednji ustvarja nizkoenergijske udarne valove, ki lomijo kalcijeve obloge, ob tem pa ne poškodujejo mehkih tkiv (notranja žilna plast oz. *tunica intima* ostaja intaktna). Plak, ki ga s pomočjo valov zmehčamo, nato lažje razširimo z navadnim balonskim kate-trom oz. na mesto plaka lažje postavimo žilno opornico, če je ta potrebna (7).

V prispevku predstavljamo klinični primer periferne IVL in pregled doslej objavljen literature o IVL-zdravljenju perifernih arterij.

KLINIČNI PRIMER

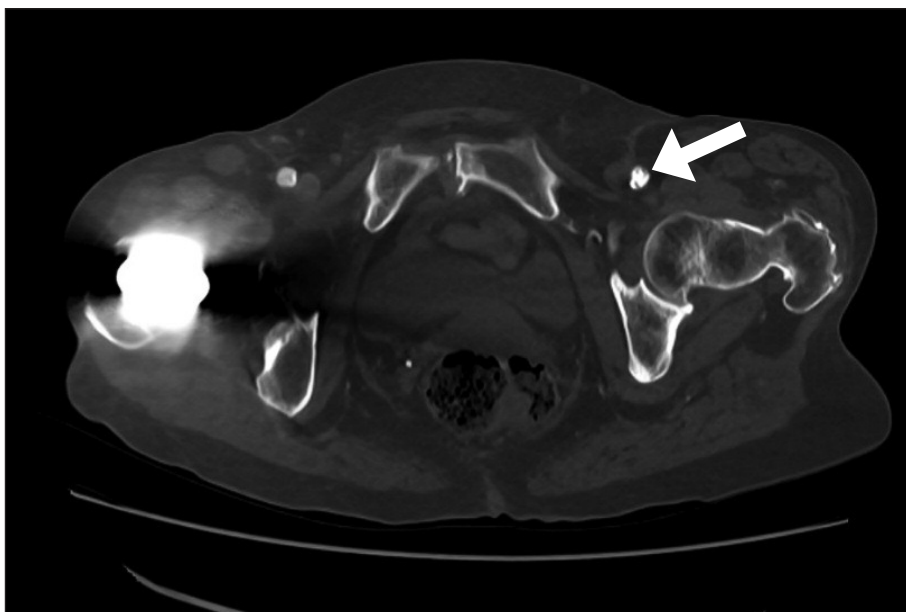
81-letna bolnica s povišanim krvnim tlakom, dislipidemijo, anamnezo dolgoletnega kajenja in znano PAB je tožila zaradi hudih bolečin v levih mečih, ki so nastopile že po nekaj korakih. Imela je že tri pred-

hodne revaskularizacijske posege na spodnjih okončinah, in sicer vstavitve žilne opornice v obe skupni iliakalni arteriji pred sedmimi leti, kirurško endarterektomijo desne skupne femoralne arterije pred šestimi leti in kirurško endarterektomijo leve skupne femoralne arterije pred petimi leti. Ob tokratni diagnostični obravnavi je CT-angiografija na levem spodnjem udu razkrila pomembno zoženo in močno kalcinirano skupno femoralno arterijo ter kronično zaporo povrhne femoralne arterije, ob tem pa prehodne iliakalne arterije in globoko femoralno arterijo (slika 1). Bolničina dokumentacija je bila predstavljena na angiokirurškem konziliju, ki je namesto ponovnega kirurškega zdravljenja predlagal znotrajžilno revaskularizacijo leve skupne femoralne arterije.

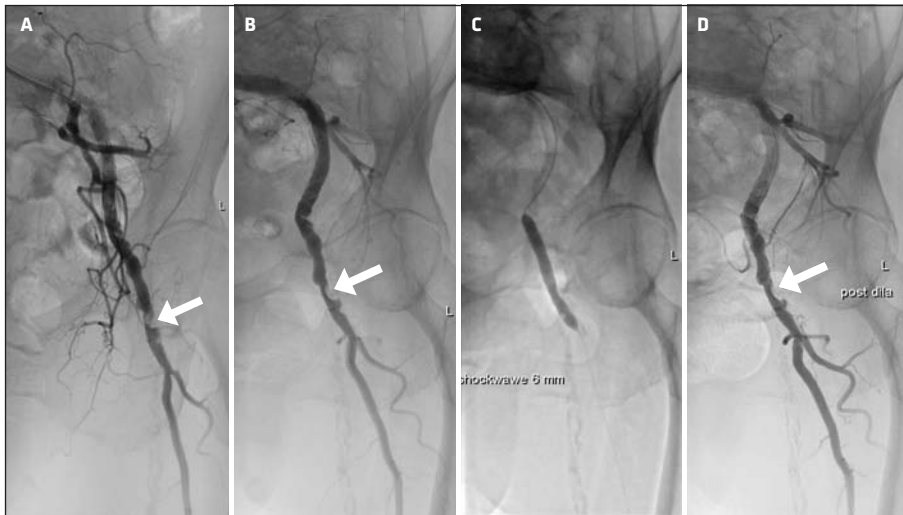
Ob sprejemu je bila bolnica hemodinamsko stabilna, z arterijskim tlakom 150/75 mmHg, utripom 70/min in 97-% nasičenostjo krvi s kisikom brez dodanega kisika. Tipna sta bila oba femoralna pulza,

a je bil levi šibek. Poplitealni in stopalni pulzi so bili obojestransko odsotni. Stopali sta bili topli in vitalni.

Znotrajžilno zdravljenje smo začeli z lokalno anestezijo v področju desnega femoralnega trikotnika. S pomočjo UZ-nadzora smo retrogradno punkturali desno skupno femoralno arterijo in nato kontralateralno uvedli žilno uvajalo širine 6 Frenchev (obseg 6,3 mm, zunanji premer 2 mm) in dolžine 45 cm. Za preprečitev nastanka strdka na uporabljenem materialu smo v arterijski sistem z uvajalom vbrizgali 2.000 enot standardnega heparina. Arteriografija je potrdila pomembno, močno kalcinirano zožitev leve skupne femoralne arterije (slika 2A). Zožitev smo najprej razširili z balonskim katetrom premera 5 mm (slika 2B), nato pa na mesto zožitve uvedli IVL-kateter premera 6 mm (slika 2C). Kateter smo priklopili na IVL-generator in sprožili štiri serije UZ-valov s po 30 pulzi. Po izvleku IVL-katetra smo mesto zožitve ponovno razširili z visokotlačnim balonom



Slika 1. CT-angiografija – prečni prerez v višini skupnih femoralnih arterij. Z belo puščico je označena kalcinirana zožitev leve skupne femoralne arterije.



Slika 2. Arteriografija leve spodnje okončine v ingvinalnem področju. A – Bela puščica prikazuje kalcinirano zožitev leve skupne femoralne arterije pred rekanalizacijo. B – Bela puščica prikazuje mesto zožitve po širjenju z balonskim katetrom premera 5 mm. C – Znotrajžilni litotripsijski balonski kateter premera 6 mm na mestu zožitve. D – Kontrolna arteriografija po posegu; bela puščica prikazuje do 30-%, hemodinamsko nepomembno rezidualno zožitev.

premera 6 mm. Za uporabo z zdravilom prevlečenega balona se zaradi slabše reabsorpcije paklitaksela ob še vedno prisotnih kalcinacijah nismo odločili (8). Kontrolna arteriografija je pokazala do 30-% hemodinamsko nepomembno rezidualno zožitev (slika 2D). Izvlekli smo kateter in vbdno mesto zašili s šivalnim sistemom. Po posegu je bil femoralni pulz levo dobro tipen.

Dan po posegu smo zdravljenno mesto pregledali z UZ, ki je prikazal prehodno levo skupno femoralno arterijo. Dopplerske meritve so potrdile, da preostala zožitev hemodinamsko ni pomembna. Gospa se je dobro počutila in je bila še isti dan odpuščena v domačo oskrbo. Poleg zdravil za zniževanje krvnega tlaka in urejanje lipidov, ki jih je prejela že ob sprejemu, smo ji predpisali antitrombotično zdravljenje s kombinacijo aspirina (100 mg/dan) in žilnega odmerka rivaroksibana (2,5 mg/12 ur) ter ji svetovali opustitev kajenja in izvajanje intervalnega treninga hoje.

Tri mesece po posegu je bolnica navažala izrazito izboljšanje stanja s podaljša-

njem klavdikacijske razdalje na več sto metrov.

RAZPRAVA

Skupna femoralna arterija leži v bližini kolčnega sklepa in je zato med gibanjem izpostavljena mehanični deformaciji. Poleg tega turbulentni tok krvi in njeno vrtnčenje na mestu odcepitev globoke femoralne arterije ustvarjata strižno napetost, ki škodljivo deluje na žilno steno in nemalokrat vodi v nastanek kalciniranih plakov (9). Arterija je manj primerna za znotrajžilno revaskularizacijo, posebej za vstavev žilne opornice, ki bi bila zaradi gibov v kolčnem sklepu močno izpostavljena dislokaciji, deformaciji in zlomu (10). Zdravljenje izbora zato predstavlja kirurška endarterektomija. Skupna femoralna arterija je zaradi svoje površinske lege dobro dostopna in endarterektomija, ki jo lahko opravimo v lokalni ali splošni anesteziji, običajno traja od eno do dve uri, povprečno trajanje bolnišničnega zdravljenja pa je od tri do štiri dni. Uspešnost posega je od 95 do 100 %,

5-letna prehodnost zdravljenih arterij pa je med 60 in 100 % (11–13). Vendar pa je kirurški poseg lahko povezan z lokalnimi zapleti v področju operativne rane in tudi s povečanim tveganjem za smrt, na katerega poleg polimorbidnosti vpliva tudi bolnikova starost (14). Tako je raziskava o vplivu starosti na izid tovrstnega zdravljenja po sedmih letih opazovanja pokazala bistveno slabše preživetje pri bolnikih, starejših od 80 let, v primerjavi z mlajšimi (15,7 % proti 59,1 %). Starejši od 80 let so imeli tudi višjo 30-dnevno umrljivost (7,6 % proti 1,6 %) in več amputacij zdravljenega uda (2,9 % proti 0,7 %) (15).

Balonsko širjenje se pri zdravljenju skupne femoralne arterije ni izkazalo za uspešno – po letu dni je bila prehodnost ohranjena pri manj kot 60 % bolnikov, tri leta po zdravljenju pa pri manj kot 40 % bolnikov (16). Boljše rezultate kot balonsko širjenje je pokazala kombinacija uporabe žilne opornice in znotrajžilne aterektomije, z ohranjenostjo pri 88 % bolnikov po letu dni (17). Vendar pa ima znotrajžilna aterektomija več slabosti. Poleg že omenjene izpostavljenosti žilne opornice dislokaciji in deformacijam je povečano tveganje za nastanek distalne embolizacije, perforacije žilne stene in disekcije zdravljenega odseka arterije (14, 18, 19). Opornica v skupni femoralni arteriji tudi omeji možnost ponovne punkcije arterije v primeru potrebe po revaskularizaciji drugih arterijskih odsekov (20). Zaradi naštetih omejitev se za znotrajžilno revaskularizacijo skupne femoralne arterije danes odločimo zelo redko, najpogosteje pri bolnikih z visokim operativnim tveganjem in kratkimi nekalciniranimi lezijami (21).

IVL je bila prvič opisana leta 2019, ko je bila objavljena raziskava o njeni učinkovitosti pri zdravljenju bolnikov s koronarno boleznijo. V raziskavo je bilo vključenih 70 bolnikov z močno kalciniranimi plaki v koronarnih arterijah, zdravljenih v letih 2015 in 2016, pri katerih so z upo-

rabo IVL zmanjšali stenozo za več kot 80 % (22). Vzporedno s koronarno IVL so začeli izvajati tudi periferno IVL, in sicer za zdravljenje kalciniranih aterosklerotičnih plakov v arterijah spodnjega uda. Metaanaliza, objavljena leta 2021, je zajela 9 raziskav in pokazala, da lahko z uporabo periferne IVL pri revaskularizaciji arterij spodnjega uda zmanjšamo kalciniranost lezij za skoraj 60 %, ob tem pa je stopnja zapletov nizka; pretok omejujoča disekcija je tako nastala le v 1,25 % primerov (23). V metaanalizo je bila vključena tudi manjša raziskava, opravljena na 21 bolnikih, zdravljenih s periferno IVL femoralne arterije. Zdravljenje je bilo uspešno pri vseh bolnikih; povprečna preostala stenoza po posegu je znašala 21,3 %, s povprečnim akutnim prirastom lumna $3,1 \pm 1,3$ mm (0,7–5,2 mm). Med zapleti posega so zabeležili le pet hemodinamsko nepomembnih disekcij (24). Leta 2024 je bila objavljena večja raziskava Disrupt PAD III, ki je preučevala varnost in učinkovitost periferne IVL pri zdravljenju močno kalciniranih lezij v skupni femoralni arteriji. Vanjo je bilo vključenih 177 bolnikov s povprečno dolžino lezij 53,6 mm. S periferno IVL so dosegli pomembno zmanjšanje povprečne zožitve s 74,8 % na 23,6 %, do hemodinamsko pomembne disekcije pa je prišlo samo pri enem bolniku (25).

Pri naši bolnici je bil razlog za znotrajžilno revaskularizacijo poleg starosti predvsem pretekli kirurški poseg na mestu tokratne kalcinirane zožitve arterije. Ponoven kirurški poseg bi bil namreč zaradi pretekega tehnično zahtevnejši. Opisani primer predstavlja prvo uporabo periferne IVL pri zdravljenju skupne femoralne arterije v Sloveniji.

ZAKLJUČEK

Čeprav je kirurška endarterektomija povezana z večjim tveganjem za lokalne zaplete in s povečano pooperativno umrljivostjo, ostaja zaradi visoke dolgoročne prehodnosti metoda izbire pri zdravljenju

kalciniranih lezij skupne femoralne arterije. Periferna IVL pa predstavlja učinkovito alternativo kirurškemu zdravljenju. Zanj se zaradi večje varnosti, ki jo nudi, odločamo predvsem pri polimorbidnih bolnikih in bolnikih, starejših od 80 let, ki imajo povečano tveganje za zaplete po kirurškem zdravljenju. Poleg tega pa bi lahko bila njena izbira smiselna tudi pri ponovnih revaskularizacijskih posegih pri bolnikih, ki so že imeli predhodno kirurško zdravljenje skupne femoralne arterije.

VIRI FINANČNIH SREDSTEV, OPREME, ZDRAVIL

Za izvedbo obravnave so bili uporabljeni sredstva, oprema in zdravila iz rednih virov zdravstvene ustanove, brez dodatnega zunanjega financiranja.

IZJAVA AVTORJEV O MOŽNIH NAVZKRIŽJIH INTERESOV

Avtorji prispevka izjavljamo, da nobeden od nas nima navzkrižja interesov.

ETIČNA NAČELA

Bolnica je podala pisno privolitve za objavo predstavitve primera.

LITERATURA

1. ESC: prevalence of peripheral arterial disease, both sexes (per 100,000) [Internet]. ESC Atlas of Cardiology [citirano 2025 Apr 29]. Dosegljivo na: https://eatlas.escardio.org/Data/Cardiovascular-disease-morbidity/hs_prev_pad_std_100k_t_r-prevalence-of-peripheral-arterial-disease-both
2. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024; 45 (36): 3538–700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179
3. Goodney PP, Beck AW, Nagle J, et al. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *J Vasc Surg*. 2009; 50 (1): 54–60. doi: 10.1016/j.jvs.2009.01.035
4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45 (1): S5–67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
5. McAteer JA, Bailey MR, Williams JC, et al. Strategies for improved shock wave lithotripsy. *Minerva Urol Nefrol*. 2005; 57 (4): 271–87.
6. Davros WJ, Garra BS, Zeman RK. Gallstone lithotripsy: Relevant physical principles and technical issues. *Radiology*. 1991; 178 (2): 397–408. doi: 10.1148/radiology.178.2.1987600
7. Shockwave Medical Inc [internet]. Peripheral Intravascular Lithotripsy (IVL) Catheter Instructions for Use (IFU) [citirano 2021 Maj 24]. Dosegljivo na: https://shockwavemedical.com/wp-content/uploads/2019/02/PN-61773-Rev-B-S4-Peripheral-IVL-Catheter-IFU-US_WEBSITE-VERSION.pdf
8. Tzafiriri AR, Garcia-Polite F, Zani B, et al. Calcified plaque modification alters local drug delivery in the treatment of peripheral atherosclerosis. *J Control Release*. 2017; 264: 203–10. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.08.037
9. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension*. 1995; 26 (1): 2–9. doi: 10.1161/01.hyp.26.1.2
10. Maleckis K, Anttila E, Aylward P, et al. Nitinol stents in the femoropopliteal artery: A mechanical perspective on material, design, and performance. *Ann Biomed Eng*. 2018; 46 (5): 684–704. doi: 10.1007/s10439-018-1990-1
11. Ballotta E, Gruppo M, Mazzalai F, et al. Common femoral artery endarterectomy for occlusive disease: An 8-year single-center prospective study. *Surgery*. 2010; 147 (2): 268–74. doi: 10.1016/j.surg.2009.08.004

12. Kang JL, Patel VI, Conrad MF, et al. Common femoral artery occlusive disease: Contemporary results following surgical endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2008; 48 (4): 872–7. doi: 10.1016/j.jvs.2008.05.025
13. Chang RW, Goodney PP, Baek JH, et al. Long-term results of combined common femoral endarterectomy and iliac stenting/stent grafting for occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2008; 48 (2): 362–7. doi: 10.1016/j.jvs.2008.03.042
14. Nguyen BN, Amdur RL, Abugideiri M, et al. Postoperative complications after common femoral endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2015; 61 (6): 1489–94.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2015.01.024
15. Uhl C, Götzke H, Zeman F, et al. Long-term outcome of common femoral artery endarterectomy in octogenarians and non-octogenarians. *Scand J Surg.* 2021; 110 (3): 400–6. doi:10.1177/1457496920907733
16. Johnston KW, Rae M, Hogg-Johnston SA, et al. 5-year results of a prospective study of percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Surg.* 1987; 206 (4): 403–13. doi: 10.1097/00000658-198710000-00002
17. Stavroulakis K, Schwindt A, Torsello G, et al. Directional atherectomy with antirestenotic therapy vs drug-coated balloon angioplasty alone for common femoral artery atherosclerotic disease. *J Endovasc Ther.* 2018; 25 (1): 92–9. doi: 10.1177/1526602817748319
18. Giusca S, Lichtenberg M, Schueler M, et al. Safety, effectiveness and mid-term follow-up in 136 consecutive patients with moderate to severely calcified lesions undergoing phoenix atherectomy. *Heart Vessels.* 2021; 36 (3): 366–75. doi: 10.1007/s00380-020-01695-w
19. Davis T, Ramaiah V, Niazi K, et al. Safety and effectiveness of the Phoenix Atherectomy System in lower extremity arteries: Early and midterm outcomes from the prospective multicenter EASE study. *Vascular.* 2017; 25 (6): 563–75. doi: 10.1177/1708538117712383
20. Setacci C, de Donato G, Teraa M, et al. Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 42 Suppl 2: S43–59. doi: 10.1016/S1078-5884(11)60014-2
21. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019; 69 (6): 3S-12S.e40. doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016
22. Brinton TJ, Ali ZA, Hill JM, et al. Feasibility of shockwave coronary intravascular lithotripsy for the treatment of calcified coronary stenoses. *Circulation.* 2019; 139 (6): 834–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036531
23. Wong CP, Chan LP, Au DM, et al. Efficacy and safety of intravascular lithotripsy in lower extremity peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022; 63 (3): 446–56. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.10.035
24. Brodmann M, Schwindt A, Argyriou A, et al. Safety and feasibility of intravascular lithotripsy for treatment of common femoral artery stenoses. *J Endovasc Ther.* 2019; 26 (3): 283–7. doi: 10.1177/1526602819844998
25. Shammam NW, Mangalmurti S, Bernardo NL, et al. Intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified common femoral artery disease: Results from the disrupt PAD III observational study. *J Endovasc Ther.* 2024. doi: 10.1177/15266028241255622

Gašper Tonin¹, Jasna Klen²

Sladkorna bolezen tipa 2 – vloga genetskih polimorfizmov pri odzivu na zdravljenje z zaviralci natrij-glukoznega koprenašalca 2 ter agonisti receptorja za glukagonu podobni peptid 1

Type 2 Diabetes and Obesity – The Role of Genetic Polymorphisms in the Response to Treatment with Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen tipa 2, genetski polimorfizem, farmakogenetika, inkretini

Razvoj sladkorne bolezni tipa 2 je etiopatogenetsko povezan z okoljskimi dejavniki, poleg tega pa je močno genetsko pogojen. Bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 zdravimo z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi, pri čemer so se v zadnjih desetletjih v klinični rabi pojavile nove skupine antihiperглиkemičnih zdravil. Agonisti receptorja za glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor*, GLP-1R) so novejša zdravila, ki delujejo kot od glukoze odvisni sekretagogi inzulina, poleg tega pa učinkujejo tudi na prebavni in živčni sistem ter s tem izboljšajo glikemijo in znižajo telesno maso. Zaviralci natrij-glukoznega koprenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) so prav tako pomemben razred novejših antihiperглиkemikov, ki imajo zaradi zaviranja resorpcije glukoze v proksimalnih tubulih ledvic in posledične glukozurije ugoden učinek na homeostazo glukoze, krvni tlak in pojavnost srčno-žilnih bolezni. Znano je, da k interindividualnim razlikam v odzivu na zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 prispevajo tudi genetski dejavniki. V genu za GLP-1R (*GLP-1R*) in v genu za SGLT2 (*SLC5A2*) so opisani polimorfizmi posameznega nukleotida, ki vplivajo na razvoj sladkorne bolezni tipa 2 in njenih poznih zapletov, z njimi pa je povezan tudi odziv bolnikov na zdravljenje z agonisti GLP-1R in zaviralci SGLT2. Vloga polimorfizmov *GLP-1R* in *SLC5A2* pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 z zdravili, ki tarčno delujejo na beljakovini omenjenih genov, je slabo poznana. V prispevku predstavljamo obstoječe raziskave o vplivu polimorfizmov omenjenih genov na odziv na zdravljenje.

¹ Gašper Tonin, dr. med., mag. slov. in mag. spl. jezikosl., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 1000 Ljubljana; toningasper@gmail.com

² Doc. dr. Jasna Klen, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: obesity, type 2 diabetes mellitus, genetic polymorphism, pharmacogenomics, incretins

The development of type 2 diabetes mellitus is etiopathogenetically linked to environmental factors and a strong genetic component. Type 2 diabetes mellitus patients are treated with non-pharmacological and pharmacological measures to achieve good glycemic control and thus prevent or delay micro- and macrovascular complications in the long term. In recent decades, new classes of antihyperglycemic drugs have entered clinical use, based on novel pharmacological approaches. Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonists are newer drugs that act as glucose-dependent insulin secretagogues and affect the gastrointestinal and nervous systems to improve glycemia and lower body weight. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are also an important class of newer antihyperglycemic agents that improve glucose homeostasis by inhibiting glucose reabsorption in the proximal convoluted tubule, resulting in glucosuria and beneficial effects on blood pressure as well as cardiovascular disease. It has been known for some time that interindividual differences in response to type 2 diabetes mellitus treatment may also be influenced by genetic factors. Single nucleotide polymorphisms in the GLP-1R gene (*GLP-1R*) and the SGLT2 gene (*SLC5A2*) have been described as having an impact on the development of type 2 diabetes mellitus and its late complications. Moreover, they could also have an impact on the patients' response to treatment with GLP-1R agonists and SGLT2 inhibitors. The role of *GLP-1R* and *SLC5A2* polymorphisms in the treatment of type 2 diabetes mellitus with drugs targeting the proteins of these genes is poorly understood. In this paper, we present existing research on the impact of polymorphisms in these genes on response to treatment.

UVOD

Sladkorna bolezen tipa 2 (SB2) je zapletena poligenska bolezen, ki je tako v Sloveniji kot po svetu čedalje pogostejša, raziskovalci pa se vedno bolj intenzivno poglobljajo tudi v njeno genetsko, epigenetsko in transkriptomsko osnovo.

Danes SB2 ne obravnavamo le kot kronično presnovno bolezen, ki se kaže z vztrajno povečano koncentracijo serumske glukoze, ampak jo razumemo kot zapleteno presnovno bolezen (1). Etiopatogeneza SB2 je večfaktorska, pri čemer je razvoj bolezni odvisen tako od notranjih kot od zunanjih dejavnikov. Asociacijske analize na celotnem genomu (angl. *genome-wide association study*, GWAS) so pokazale, da je s patogenezo SB2 povezanih kar okoli 400 različnih genetskih sprememb, ki so pogosto močno povezane tudi s patogenezo

nekaterih drugih patoloških stanj, kot so debelost, hipertrigliceridemija, koronarna arterijska bolezen, depresija in motnje spanja (2–4). Kljub temu jih je večina redkih, poleg tega pa še ni znano, kako prispevajo k celotnemu bremenu bolezni na populacijski ravni in kakšna je njihova vloga ob vplivu različnih zunanjih dejavnikov (1, 5). Genotip prav tako vpliva na klinično sliko posameznika, kar deloma razloži veliko fenotipsko raznolikost bolnikov s SB2, pomemben pa je tudi pri zdravljenju. Povezanost genetskih polimorfizmov z odzivom na zdravljenje SB2 je sicer slabo raziskana, čeprav so v populaciji pogosti, zaradi mehanizma delovanja in glede na rezultate GWAS pa bi lahko imeli pomembno vlogo pri odzivu bolnikov na zdravljenje. Glede na sodobna načela personalizirane medicine so tako vedno pomembnejše

raziskave, ki proučujejo, kako lahko na podlagi posameznikovega genotipa določimo zanj najprimernejšo obravnavo, saj s tem bolnika razbremenimo nepotrebnega zdravljenja, povečamo učinek zdravljenja, obenem pa omogočimo večjo ekonomsko učinkovitost zdravstvenega sistema. Uporaba farmakogenomike tako predstavlja eno od pomembnejših poti do personalizirane diabetologije (6).

Glede na naraščajočo prevalenco SB2 in debelosti ter vse širšo uporabo agonistov receptorja za glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*, GLP-1RA) in zaviralcev natrij-glukoznega koprenašalca 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2) postaja razumevanje individualnih razlik v odzivu na zdravljenje vse pomembnejše. V prispevku najprej predstavljamo osnovne značilnosti SB2, v nadaljevanju pa se osredotočamo na vpliv genetskih polimorfizmov na učinkovitost in varnost zdravljenja z GLP-1RA in zaviralci SGLT2.

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2

V zadnjih letih smernice poleg nadzora glikemije z zdravili večji poudarek nameenjajo celostnemu pristopu, ki vključuje osrednjo vlogo bolnika pri zdravljenju. Farmakološko zdravljenje SB2 je prilagojeno stanju osebe, pri čemer načrt zdravljenja vedno sooblikujemo z bolnikom, ob tem pa upoštevamo njegovo biopsihosocialno stanje. Pomagamo si lahko s krogom odločanja za pristop k osebi s SB2, ki sta ga razvila Ameriško združenje za sladkorno bolezen (American Diabetes Association, ADA) in Evropsko združenje za raziskovanje sladkorne bolezni (European Association for the Study of Diabetes, EASD). Poudarja na osebo osredotočen, ponavljajoč se proces, ki pri izbiri zdravil združuje klinične in individualne dejavnike. Poleg urejanja glikemije so pomembni cilji zdravljenja tudi zmanjšanje telesne mase ter nadzor nad srčno-žilnimi dejavniki, pridruženimi

boleznimi in ledvično zaščito (7, 8). Že ob postavitvi diagnoze lahko oblikujemo glikemične cilje in ciljni glikirani hemoglobin (HbA1c), ob začetku zdravljenja pa običajno združujemo zdravilo prve izbire (najpogosteje metformin) in nefarmakološke ukrepe. Če bolnik ne dosega ciljnih vrednosti, lahko antihiperглиkemično zdravilo zamenjamo ali pa k obstoječemu zdravljenju dodamo drugo zdravilo (9). V prihodnosti bodo verjetno čedalje pomembnejši tudi posameznikovemu genotipu in fenotipu prilagojeno zdravljenje, obvladovanje telesne mase ter izboljšanje kakovosti življenja in duševnega zdravja (1).

GLUKAGONU PODOBNI PEPTID 1, RECEPTOR ZA GLUKAGONU PODOBNI PEPTID 1 IN NJEGOVI AGONISTI

Čeprav poznamo več vrst glukagonu podobnih peptidov, se v prispevku osredotočamo predvsem na glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1), katerega delovanje z vezavo na njegov receptor posnemajo raziskovana novejša zdravila za zdravljenje SB2 (10).

GLP-1 je polipeptidni hormon, ki se izloča iz L-celic, enteroendokrinih celic v sluznici jejunuma. Izloča se tudi v osrednjem živčevju, kjer sodeluje pri homeostazi energije v telesu (10–12). Predoblika hormona, iz katere s potranskripcijskimi in potranslacijskimi modifikacijami nastane GLP-1, je proglukagon. Čeprav se majhne količine GLP-1 sproščajo nenehno, se njegova koncentracija močno poveča po obroku. Hormon v portalni veni, jetrih in drugih tkivih razgrajuje encim dipeptidil peptidaza 4 (angl. *dipeptidyl peptidase-4*, DPP-4), zato ga zaradi kratke razpolovne dobe (dve minuti) sistemski obtok doseže le manjši del (10–15 %) (10–13).

Hormon deluje na receptor za glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor*, GLP-1R), ki spada med G-proteini sklopljene receptorje (14, 15).

Izražen je v številnih tkivih, in sicer na β -celicah trebušne slinavke, epitelijskih celicah pljuč, miocitih atrijev, sluznici tankega črevesa, gangliju vagalnega živca in nevronih v številnih možganskih področjih. Ima več raznolikih učinkov. V β -celicah trebušne slinavke poveča sintezo inzulina, zavira apoptozo, izboljšuje funkcijo celic in jih varuje pred glukolipotoksičnostjo, v α -celicah trebušne slinavke pa zavira izločanje glukagona. Našteto zmanjša nastajanje glukoze v jetrih, kar vodi do izboljšanja homeostaze glukoze. Ker je receptor del pomembnih neuroendokrinih povezav tudi v perifernem in osrednjem živčevju, ima njegova aktivacija tudi centralne učinke – z regulacijo apetita uravnava vnos hrane. Vpliva tudi na prebavila, saj upočasni praznjenje želodca in zmanjša izločanje želodčne kisline. Ti učinki se posredno in neposredno kažejo kot zmanjšanje apetita, telesne mase, serumske koncentracije aterogenih lipoproteinov, sistoličnega krvnega tlaka in vnetja (16, 17).

GLP-1RA so novejša skupina antihiper-glikemičnih zdravil, ki so jih najprej začeli uporabljati za zdravljenje SB2, nato pa tudi za zdravljenje debelosti (18). Glede na čas delovanja in način vnosa v telo ločimo več različnih oblik – kratkodelujoče in dolgodelujoče GLP-1RA ter tiste, ki jih v telo vnesemo peroralno ali pa subkutano (19). Poleg ugodnega učinka na glikemijo imajo GLP-1RA še druge ugodne učinke na (3–6, 20–36):

- srčno-žilno zdravje,
- ledvično funkcijo (predvsem albuminurijo),
- jetrno funkcijo (uporabni bi bili lahko predvsem pri obravnavi nealkoholne zamaščenosti jeter) in
- nevrološke bolezni, saj naj bi imeli nevroprotektivni učinek tako pri možgansko-žilnih kot pri nevrodegenerativnih boleznih.

Ob uporabi GLP-1RA se pojavljajo tudi neželeni učinki; najpogostejši so slabost, driska

in bruhanje (37). Raziskava iz leta 2022 na 152 preiskovancih je pokazala, da sta genetska polimorfizma rs2254336 in rs3765467 povezana s tveganjem za gastrointestinalne neželene učinke (38). GLP-1RA so povezani tudi s povečanim tveganjem za sarkopenijo, zato je pred njihovo uporabo smiselna prehranska obravnava z meritvijo telesne sestave, uvedemo pa jih le ob sočasnih drugih ukrepih (telesna dejavnost, psihološka podpora, prehranska podpora) (39, 40).

Genetska variabilnost gena za receptor za glukagonu podobni peptid 1

Genetske spremembe vplivajo tako na znotrajpopulacijsko kot medpopulacijsko raznovrstnost in imajo pomembno vlogo pri fenotipskih razlikah, našem odzivu na okoljske dejavnike, razvoju bolezni in zdravljenju z različnimi zdravili (41). Genom lahko delimo na kodirajoča področja DNA, ki predstavljajo 2 % celotnega genoma in služijo kot nosilec zapisa, ki se nato prepíše v informacijsko ribonukleinsko kislino (angl. *messenger ribonucleic acid*, mRNA) ter prevede v beljakovine, in na nekodirajoča področja (41). Čeprav so v populaciji genetske spremembe lahko raznolike, se določene pojavljajo pri večjem deležu bolnikov. Spremembe gena, ki se pojavljajo vsaj pri 1 % populacije, imenujemo genetski polimorfizem (42). Ob tem polimorfizem posameznega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) predstavlja spremembo v enem nukleotidu. SNP so zelo pogoste spremembe človeškega genoma, poleg tega pa so tudi zelo dobro opisane. Vodijo lahko do sinonimnih (tihih) sprememb (če novo zaporedje nukleotidov kodira isto aminokislino) ali pa do nesinonimnih sprememb, ki so lahko drugačnosmiselne (novo zaporedje kodira drugo aminokislino in s tem spremeni funkcijo) ali nesmiselne (sprememba pomeni nastanek novega stop kodona ali pa tega odstrani). Poleg tega se SNP lahko pojavijo tudi v promotorju ali

Tabela 1. Pregled raziskav polimorfizmov gena za receptor za glukagonu podobni peptid 1, rs6923761 in rs10305420 (19). HbA1c – glikirani hemoglobin, SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, PCOS – sindrom policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*), SNP – polimorfizem posameznega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphism*), GLP-1RA – agonist receptorja za glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor agonist*), GLP-1 – glukagonu podobni peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*).

Identifikacijska številka polimorfizma	Frekvenca redkejšega alela v evropski populaciji	Povezane klinične značilnosti	Vir
rs10305420 (pogostejši alel C)	0,37027 (T)	zmanjšan odziv na eksenatid (telesna masa in HbA1c) pri bolnikih s prekomerno telesno maso in SB2	(52)
		slabši odziv na zmanjšanje telesne mase ob 12-tedenskem zdravljenju z liraglutidom pri bolnicah s PCOS	(53)
		znižane ravni HbA1c, zmanjšano tveganje za srčno popuščanje in povečanje iztisnega deleža levega prekata	(54)
		brez spremembe kostne gostote lumbalnih vretenc pri ženskah po menopavzi	(55)
		brez povezav med SNP in psihosomatskimi simptomi, povezanimi z odvisnostjo od alkohola	(56)
rs6923761 (pogostejši alel G)	0,324771 (A)	povečana izguba telesne mase in izboljšava presnove pri bolnikih, ki so prejeli liraglutid	(57)
		večja izguba deleža telesne maščobe po 16 tednih zdravljenja z liraglutidom	(58)
		večji zamik praznjenja želodca ob zdravljenju z liraglutidom in eksenatidom	(59)
		manjši odziv v glikemiji po 6-mesečnem zdravljenju z gliptini	(60)
		manjše znižanje HbA1c po zdravljenju z gliptini	(61)
		manjše znižanje HbA1c po zdravljenju z GLP-1RA	(62)
		zmanjšano izločanje inzulina pri bolnikih brez SB2 dve uri po infuziji GLP-1	(45)

intronu, kjer lahko spremenijo vezavna mesta za transkripcijske dejavnike ali pa drugače vplivajo na izrezovanje intronov, kar prav tako lahko spremeni funkcijo končne beljakovine (41).

GLP-1R kodira gen *GLP-1R*, ki se nahaja na kromosomu 6p21.2 (43, 44). Spremembe njegove fiziološke funkcije vplivajo tudi na odziv na GLP-1RA (43, 44). Ločimo več različnih sprememb, ki lahko vplivajo na genetsko variabilnost GLP-1R – zanj so pomembne predvsem spremembe v regulatornih področjih (npr. promotor, 3'-neprevedeno področje) in kodirajočih področjih

(eksoni ter meje med eksoni in introni). Nukleotide sestavljajo specifična zaporedja adenozina (A), citozina (C), gvanina (G) in timina (T). Najpogostejši SNP, ki vodi do spremembe funkcije GLP-1R, so rs1042044 (Leu260Phe, TTA → TTC), rs10305420 (Pro7Leu, CCG → CTG), rs6923761 (Gly168Ser, GGC → AGC) in rs3765467 (Arg131Gln, CGA → CAA) (45).

Večina raziskav se je osredotočala predvsem na to, kako prisotnost različnih SNP vpliva na tveganje za razvoj SB2 in značilnosti razvite bolezni. V raziskavi Sathananthana in sodelavcev so na 88

bolnikih ugotovili, da sta polimorfizma rs6923761 in rs3765467 povezana z zmanjšanim odzivom β -celic na hiperglikemijo in infuzijo GLP-1 (45). Ena izmed največjih raziskav s tega področja je ob pregledu razkrila povezavo med redkim polimorfizmom rs10305492 in znižano koncentracijo glukoze na tešče ter povečano koncentracijo glukoze dve uri po oralnem glukoznem tolerančnem testu (46). Raziskave so ugotovljale tudi povezavo med praznjenjem želodca in polimorfizmi *GLP-1R* (47).

Le nekaj raziskav se je osredotočalo na to, kakšen vpliv imajo polimorfizmi *GLP-1R* na inkretinski odziv. Ena izmed raziskav je poskušala na 36 bolnikih s slabo vodeno SB2 pokazati, kako SNP (rs3765467 in rs761386) vplivajo na odziv na zdravljenje z eksenatidom, a statistične značilnosti (verjetno tudi zaradi majhnega števila preiskovancev) niso dokazali (48). Druga raziskava na 156 preiskovancih pa je ugotovila, da je bila različica alela GG polimorfizma rs3765467 povezana z večjim zmanjšanjem HbA1c (1,7 %) v primerjavi z genotipom GA ali AA (0,8 %), poleg tega pa so bolniki s to različico v večjem deležu dosegli tarčnih 7,0 % HbA1c (49). Različni avtorji so zaradi pomanjkanja raziskav tako že pozvali k novim farmakogenetskim raziskavam, ki bi se osredotočile na polimorfizme *GLP-1R* in njihovo povezavo z odzivnostjo na GLP-1RA (50, 51).

V tabeli 1 predstavljamo dva pogostejše omenjena polimorfizma *GLP-1R*, rs6923761 in rs10305420.

NATRIJ-GLUKOZNI KOPRENAŠALEC 2 IN NJEGOVI ZAVIRALCI

Natrij-glukozni prenašalci (angl. *sodium-glucose transport protein*, SGLT) spadajo v družino aktivnih glukoznih prenašalcev (angl. *solute carrier family 5*, SLC5) (63). SGLT2 se nahaja v proksimalnem tubulu in v fizioloških razmerah reabsorbira 90 % filtrirane glukoze, preostanek pa reabsorbira natrij-

-glukozni koprenašalec 1 (angl. *sodium-glucose cotransporter 1*, SGLT1) v distalnem tubulu (64). V nadaljevanju se podrobneje osredotočamo samo na SGLT2, na katerega kot antihiperglikemična zdravila delujejo zaviralci SGLT2 (65–67).

Reabsorpcija glukoze v ledvicah poteka z aktivnim transportom proti koncentracijskemu gradientu med lumnom in apikalno membrano celice, kar omogoča sklopljenost tega prenašalca s prenosom natrija (66, 67). Tubulni maksimum za reabsorpcijo glukoze je ocenjen na približno 320–375 mg/min, kar pri zdravih posameznikih ustreza približno 10 mmol/l glukoze v serumu (63, 67, 68). Če je presežen (npr. ob hiperglikemiji zaradi SB2), se vsa glukoza ne more več reabsorbirati, zato se je nekaj izloči v urin, čemur pravimo glukozurija (63). Izražanje SGLT2 je pri bolnikih s SB2 znatno večje kot pri zdravih posameznikih, kar omogoča tudi večji potencial za zdravljenje z zaviralci SGLT2 (63, 64, 69, 70).

Zaviralci SGLT2 so antihiperglikemična zdravila, ki so bila prvotno namenjena za zdravljenje SB2, v zadnjih letih pa se je izkazalo, da imajo številne pozitivne učinke tudi pri drugih boleznih, saj zmanjšajo tveganje za srčno-žilne zaplete in ledvične bolezni, in sicer neodvisno od sočasne prisotnosti SB2 (71). Najpreprostejši mehanizem, s katerim lahko pojasnimo njihovo delovanje, je zaviranje reabsorpcije glukoze v proksimalnem tubulu, kar povzroči glukozurijo, s tem pa se zmanjša tudi hiperglikemija (67). Poleg tega imajo številne učinke na različne organske sisteme, pri čemer je mehanizem teh zapleten in za zdaj patofiziološko še slabo razumljen (72). Povezani so z nevrohumoralnimi in hemodinamičnimi učinki ter učinki na energijsko ravnovesje, hematološki sistem, oksidativni stres in vnetje. Povečajo nastajanje eritropoetina in zmanjšajo telesno maso, a obenem presnovno usmerijo v ketogenezo in povečajo tveganje za hipovolemijo (73). Najpogostejši neželeni učinek so genitalne,

predvsem glivične okužbe, ki se sicer pogosteje pojavljajo pri ženskah (10–15 % bolnic) (9, 74).

Genetska variabilnost gena za natrij-glukozni koprenašalec 2

Beljakovino SGLT2 zapisuje gen *SLC5A2* (angl. *solute carrier family 5 member 2*, sicer imenovan tudi gen *SGLT2*), ki se nahaja na kromosomu 16 (63, 75). Mutacije tega gena so povezane z družinsko glukozurijo, ki se izrazi kot močno izražena glukozurija ob normalnih vrednostih glukoze v krvi. Ker se SGLT2 nahaja tudi v α -celicah trebušne slinavke, se je pojavila hipoteza, da bi lahko zaviralci SGLT2 zaradi polimorfizmov gena različno vplivali tudi na izločanje glukoza, a to še ni bilo potrjeno (65). Čeprav so nekatere raziskave že pokazale, da bi mutacije tega gena lahko vplivale na raz-

voj SB2 in njenih poznih zapletov ter na odziv na zdravljenje z zaviralci SGLT2, pa se rezultati razlikujejo (67).

V nadaljevanju predstavljamo enega od pomembnejših polimorfizmov *SLC5A2* in njegov vpliv na odziv na zdravljenje z zaviralci SGLT2. Polimorfizem rs9934336 se nahaja v intronu 1 *SLC5A2*, njegova natančna molekularna vloga pa še ni povsem znana (76). Čeprav Ordelheide in sodelavci niso odkrili povezave med tem polimorfizmom ter razvojem in kliničnimi značilnostmi SB2, so poznejše večje raziskave pokazale, da ta obstaja (65). Redkejši alel je bil povezan z boljšo glikemično sliko bolnika in je bil manj pogost pri bolnikih s SB2 (razmerje obojetov (angl. *odds ratio*, OR) = 0,82 [0,68–0,99]). Podobno je tudi raziskava na japonskih bolnikih pokazala, da je med bolniki s SB2 manj nosilcev redkejšega

Tabela 2. Pregled raziskav polimorfizma gena za natrij-glukozni koprenašalec 2 rs9934336. SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, HbA1c – glikirani hemoglobin, OGTT – oralni glukozni tolerančni test, NT-proBNP – N-terminalni fragment pro B-tipa natriuretičnega peptida (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*).

Identifikacijska številka polimorfizma	Frekvenca redkejšega alela v evropski populaciji	Povezane klinične značilnosti	Vir
rs9934336 (pogostejši alel G)	0,26652 (A)	povezav med polimorfizmom in spremembo kliničnih značilnosti ob zdravljenju z empagliflozinom ni bilo	(79)
		večja glukozurija pri manjši povprečni ravni glukoze v krvi (pri genotipu A/A); nosilci redkejšega alela so imeli v metaanalizi nižje tveganje za SB2	(76)
		znižan HbA1c pri bolnikih, poleg tega zmanjšano tudi tveganje za SB2 pri tistih, ki so močno ogroženi za srčno-žilni dogodek	(80)
		manjša koncentracija glukoze 30 in 120 minut po OGTT pri posameznikih brez SB2	(81)
		zmanjšana glukoza na tešče in dve uri po OGTT, poleg tega pa tudi zmanjšan HbA1c in manjše tveganje za SB2	(82)
		povečana koncentracija glukoze na tešče, povezava z večjim tveganjem za razvoj diabetične retinopatije	(78)
		nižji NT-proBNP pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni in nakazana povezava z manjšim tveganjem za srčno popuščanje	(83)

alela rs9934336 (OR = 0,86 [0,78–0,94]), kar avtorji pripisujejo ugotovljeni povezavi med večjo glukozurijo in tem alelom ($\beta = 0,17$). Povečana glukozurija naj bi imela tako varovalen učinek na bolnikovo toleranco za glukozo (76). Ker tudi klinične raziskave nakazujejo, da naj bi se bolniki z manj izraženo glukozurijo bolje odzivali na zdravljenje z zaviralci SGLT2, avtorji predvidevajo, da bi polimorfizem rs9934336 lahko predstavljal tarčo za personalizirano zdravljenje (76, 77). Kljub omenjenim povezavam pa so Klen in sodelavci pokazali, da naj bi bil omenjeni polimorfizem povezan s povečano koncentracijo glukoze na tešče, pogostejši pa naj bi bil tudi v skupini bolnikov z diabetično retinopatijo (OR = 7,62 [1,65–35,28]) (78). Raziskave si glede vpliva polimorfizma rs9934336 na klinično sliko in razvoj SB2 tako za zdaj še nasprotujejo, polimorfizem pa je bil zaradi svoje pogostosti v populaciji sicer že predlagan kot mogoča tarča za personalizirani pristop k zdravljenju SB2 (6). Glavne raziskave, ki so se ukvarjale s polimorfizmom rs9934336, so predstavljene v tabeli 2.

Edina raziskava, ki se je osredotočala na vpliv polimorfizmov *SLC5A2* na odziv na zdravljenje z zaviralci SGLT2, je raziskava

Zimdahl in sodelavcev, ki pa ni pokazala vpliva proučevanih polimorfizmov na klinične značilnosti. Raziskava je sicer raziskovala le učinek enega od zaviralcev SGLT2 (empagliflozina) in ne zaviralcev SGLT2 kot razreda zdravil (79).

ZAKLJUČEK

SB2 je presnovna bolezen z zapleteno genetsko in molekularno podlago, ki se ne kaže le kot motnja homeostaze glukoze, ampak tudi s sistemskimi učinki na več organov. Napredek na področju farmakoterapije, zlasti GLP-1RA in zaviralcev SGLT2, je povzročil revolucijo pri zdravljenju SB2, saj ta zdravila omogočajo nadzor glikemije in imajo sočasne koristi za srčno-žilni sistem. Kljub temu pa raznolikost odziva na zdravljenje kaže na potrebo po prilagojenem pristopu k obravnavi te bolezni. Polimorfizmi v genih, ki kodirajo prenašalce in encime, vključene v presnovo zdravil, lahko znatno vplivajo na terapevtsko učinkovitost in profil neželenih učinkov. Razumevanje te genetske podlage zagotavlja okvir za precizno medicino, omogoča posamezniku prilagojeno strategijo zdravljenja in utira pot za personalizirano diabetologijo.

LITERATURA

1. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, et al. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022; 400 (10365): 1803–20. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5
2. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018; 50 (11): 1505–13. doi: 10.1038/s41588-018-0241-6
3. Cai L, Wheeler E, Kerrison ND, et al. Genome-wide association analysis of type 2 diabetes in the EPIC-InterAct study. *Sci Data*. 2020; 7 (1): 393. doi: 10.1038/s41597-020-00716-7
4. Strausz S, Ruotsalainen S, Ollila HM, et al. Genetic analysis of obstructive sleep apnoea discovers a strong association with cardiometabolic health. *Eur Respir J*. 2021; 57 (5): 2003091. doi: 10.1183/13993003.03091-2020
5. Dimas AS, Lagou V, Barker A, et al. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes*. 2014; 63 (6): 2158–71. doi: 10.2337/db13-0949
6. Venkatachalapathy P, Padihilahouse S, Sellappan M, et al. Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Type 2 Diabetes Mellitus: Potential Implications for Clinical Practice. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021; 14: 1441–55. doi: 10.2147/PGPM.S329787
7. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022; 45 (11): 2753–86. doi: 10.2337/dci22-0034
8. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022; 65 (12): 1925–66. doi: 10.2337/dci22-0034
9. Janež A. Zdravljenje hiperglikemije z zdravili. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2, Ljubljana, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2022, pp. 51–83.
10. Viljoen A, Bain SC. Glucagon-Like Peptide 1 Therapy: From Discovery to Type 2 Diabetes and Beyond. *Endocrinol Metab*. 2023; 38 (1): 25–33. doi: 10.3803/EnM.2022.1642
11. Klen J, Dolžan V. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: The Impact of Pharmacological Properties and Genetic Factors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (7): 3451. doi: 10.3390/ijms23073451
12. Diz-Chaves Y, Herrera-Pérez S, González-Matías LC, et al. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in the Integration of Neural and Endocrine Responses to Stress. *Nutrients*. 2020; 12 (11): 3304. doi: 10.3390/nu12113304
13. Holst JJ, Ørskov C. The Incretin Approach for Diabetes Treatment. *Diabetes*. 2004; 53 (suppl_3): S197–S204. doi: 10.2337/diabetes.53.suppl_3.s197
14. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 166 (1): 27–41. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01687.x
15. Willard FS, Sloop KW. Physiology and Emerging Biochemistry of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. *Journal of Diabetes Research*. 2012; 2012: e470851. doi: 10.1155/2012/470851
16. Nauck MA, Vilsbøll T, Gallwitz B, et al. Incretin-based therapies: Viewpoints on the way to consensus. *Diabetes Care*. 2009; 32 Suppl 2 (Suppl 2): S223–31. doi: 10.2337/dc09-S315
17. D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: Whether and when?. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016; 7 (S1): 50–5. doi: 10.1111/jdi.12466
18. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes?. *Eur J Endocrinol*. 2019; 181 (6): R211–R234. doi: 10.1530/EJE-19-0566
19. El Eid L, Reynolds CA, Tomas A, et al. Biased agonism and polymorphic variation at the GLP-1 receptor: Implications for the development of personalised therapeutics. *Pharmacological Research*. 2022; 184: 106411. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106411
20. Pedrosa MR, Franco DR, Gieremek HW, et al. GLP-1 Agonist to Treat Obesity and Prevent Cardiovascular Disease: What have we achieved so far?. *Curr Atheroscler Rep*. 2022; 24 (11): 867–84. doi: 10.1007/s11883-022-01062-2
21. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021; 9 (10): 653–62. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5
22. Berndt J, Ooi SL, Pak SC. What is the mechanism driving the reduction of cardiovascular events from glucagon-like peptide-1 receptor agonists? – A mini review. *Molecules*. 2021; 26 (16): 4822. doi: 10.3390/molecules26164822

23. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375 (4): 311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
24. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019; 7 (10): 776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
25. van Baar MJB, van der Aart AB, Hoogenberg K, et al. The incretin pathway as a therapeutic target in diabetic kidney disease: A clinical focus on GLP-1 receptor agonists. *Therapeutic Advances in Endocrinology*. 2019; 10: 2042018819865398. doi: 10.1177/2042018819865398
26. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Review of Cardiovascular and Renal Outcome Trials. *Diabetes Ther*. 2020; 11 (2): 369–86. doi: 10.1007/s13300-019-00747-3
27. Petit J-M, Cercueil J-P, Loffroy R, et al. Effect of Liraglutide Therapy on Liver Fat Content in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The Lira-NAFLD Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017; 102 (2): 407–15. doi: 10.1210/jc.2016-2775
28. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016; 387 (10019): 679–90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
29. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384 (12): 1113–24. doi: 10.1056/NEJMoa2028395
30. Cariou B. The metabolic triad of non-alcoholic fatty liver disease, visceral adiposity and type 2 diabetes: Implications for treatment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022; 24 (52): 15–27. doi: 10.1111/dom.14651
31. Cusi K, Sattar N, García-Pérez L-E, et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med*. 2018; 35 (10): 1434–9. doi: 10.1111/dme.13697
32. Banerjee M, Pal R, Mukhopadhyay S, Nair K, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Adverse Cerebrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2023; 108 (7). doi: 10.1210/clinem/dgad076
33. Muscogiuri G, DeFronzo RA, Gastaldelli A, et al. Glucagon-like Peptide-1 and the Central/Peripheral Nervous System: Crosstalk in Diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017; 28 (2): 88–103. doi: 10.1016/j.tem.2016.10.001
34. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, et al. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest*. 2013; 123 (6): 2730–6. doi: 10.1172/JCI68295
35. Edison P, Femminella GD, Ritchie CW, et al. Evaluation of liraglutide in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2021; 17 (S9): e057848. doi: 10.1002/alz.089799
36. Reich N, Hölscher C. The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: An in-depth review. *Frontiers in Neuroscience*. 2022; 16. doi: 10.3389/fnins.2022.970925
37. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017; 19 (3): 336–47. doi: 10.1111/dom.12824
38. Long J, Liu Y, Duan Y, et al. Effect of GLP-1R rs2254336 and rs3765467 polymorphisms on gastrointestinal adverse reactions in type 2 diabetes patients treated with liraglutide. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022; 78 (4): 589–96. doi: 10.1007/s00228-021-03225-7
39. Memel Z, Gold SL, Pearlman M, et al. Impact of GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Patients High Risk for Sarcopenia. *Curr Nutr Rep*. 2025; 14 (1): 63. doi: 10.1007/s13668-025-00649-w
40. Linge J, Birkenfeld AL, Neeland IJ. Muscle Mass and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Adaptive or Maladaptive Response to Weight Loss?. *Circulation*. 2024; 150 (16): 1288–98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.067676
41. Slavec L, Geršak K, Karas Kuželički N, et al. Humane genetske spremembe in njihovo določanje: Trenutno stanje in obeti za prihodnost. *Slovenska pediatrija*. 2020; 27 (4): 63–171. doi: 10.38031/slovediatr-2020-4-01
42. Al-Koofee DAF, Mubarak SMH, Al-Koofee DAF, et al. Genetic Polymorphisms. *The Recent Topics in Genetic Polymorphisms*, IntechOpen, 2019. DOI: 10.5772/intechopen.88063
43. Stoffel M, Espinosa R III, Michelle MLB, et al. Human Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Gene: Localization to Chromosome Band 6p21 by Fluorescence In Situ Hybridization and Linkage of a Highly Polymorphic Simple Tandem Repeat DNA Polymorphism to Other Markers on Chromosome 6. *Diabetes*. 1993; 42 (8): 1215–8. doi: 10.2337/diab.42.8.1215

44. Tokuyama Y, Matsui K, Egashira T, et al. Five missense mutations in glucagon-like peptide 1 receptor gene in Japanese population. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2004; 66 (1): 63–9. doi: 10.1016/j.diabres.2004.02.004
45. Sathananthan A, Man CD, Micheletto F, et al. Common genetic variation in GLP1R and insulin secretion in response to exogenous GLP-1 in nondiabetic subjects: a pilot study. *Diabetes Care*. 2010; 33 (9): 2074–6. doi: 10.2337/dc10-0200
46. Wessel J, Chu AY, Willems SM, et al. Low-frequency and rare exome chip variants associate with fasting glucose and type 2 diabetes susceptibility. *Nat Commun*. 2015; 6 (1): 5897. doi: 10.1038/ncomms6897
47. Yau AMW, McLaughlin J, Maughan RJ, et al. A Pilot Study Investigating the Influence of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Single Nucleotide Polymorphisms on Gastric Emptying Rate in Caucasian Men. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9. doi: 10.3389/fphys.2018.01331
48. Lin C-H, Lee Y-S, Huang Y-Y, et al. Polymorphisms of GLP-1 Receptor Gene and Response to GLP-1 Analogue in Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 176949. doi: 10.1155/2015/176949
49. Guan Z, Du Y, Li R, et al. Association between glucagon-like peptide-1 receptor gene polymorphism and treatment response to GLP1R agonists in Chinese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022; 78 (5): 793–9. doi: 10.1007/s00228-021-03249-z
50. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019; 35 (3): e3109. doi: 10.1002/dmrr.3109
51. Zeng Z, Huang S-Y, Sun T. Pharmacogenomic Studies of Current Antidiabetic Agents and Potential New Drug Targets for Precision Medicine of Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020; 11 (11): 2521–38. doi: 10.1007/s13300-020-00922-x
52. Yu M, Wang K, Liu H, et al. GLP1R Variant is Associated with Response to Exenatide in Overweight Chinese Type 2 Diabetes Patients. *Pharmacogenomics*. 2019; 20 (4): 273–7. doi: 10.2217/pgs-2018-0159
53. Jensterle M, Pirš B, Goričar K, et al. Genetic Variability in GLP-1 Receptor is associated with Inter-individual Differences in Weight Lowering Potential of Liraglutide in Obese Women with PCOS: A Pilot Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71 (7): 817–24. doi: 10.1007/s00228-015-1868-1
54. Daghlis I, Karhunen V, Ray D, et al. Genetic Evidence for Repurposing of GLP1R (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor) Agonists to Prevent Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2021; 10. doi: 10.1161/JAHA.120.020331
55. Zhang L, He J, Sun X, et al. Relationship between glucagon-like peptide-1 receptor gene polymorphism and bone mineral density in postmenopausal women in Shanghai. *Ann Palliat Med*. 2020; 9 (4): 1732–41. doi: 10.21037/apm-19-396
56. Tsermpini EE, Goričar K, Kores Plesničar B, et al. Genetic Variability of Incretin Receptors and Alcohol Dependence: A Pilot Study. *Front Mol Neurosci*. 2022; 15: 908948. doi: 10.3389/fnmol.2022.908948
57. de Luis DA, Diaz Soto G, Izaola O, et al. Evaluation of weight loss and metabolic changes in diabetic patients treated with liraglutide, effect of RS 6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor. *J Diabetes Complications*. 2015; 29 (4): 595–8. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.02.010
58. Maselli D, Atieh J, Clark MM, et al. Effects of Liraglutide on Gastrointestinal Functions and Weight in Obesity: A Randomized Clinical and Pharmacogenomic Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2022; 30 (8): 1608–20. doi: 10.1002/oby.23481
59. Chedid V, Vijayvargiya P, Carlson P, et al. Allelic Variant in the Glucagon-like peptide 1 Receptor Gene Associated with Greater Effect of Liraglutide and Exenatide on Gastric Emptying: A Pilot Pharmacogenetics Study. *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30 (7): e13313. doi: 10.1111/nmo.13313
60. Úrgeová A, Javorský M, Klimčáková L, et al. Genetic variants associated with glycemic response to treatment with dipeptidylpeptidase 4 inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2020; 21 (5): 317–23. doi: 10.2217/pgs-2019-0147
61. Javorský M, Gotthardová I, Klimčáková L, et al. A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18 (9): 941–4. doi: 10.1111/dom.12682
62. Tonin G, Goričar K, Tanja Blagus, et al. Genetic variability in sodium-glucose cotransporter 2 and glucagon-like peptide 1 receptor effect on glycemic and pressure control in type 2 diabetes patients treated with SGLT-2 inhibitors and GLP-1RA in the everyday clinical practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16: 1547920. doi: 10.3389/fendo.2025.1547920
63. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metabolism*. 2017; 26 (1): 27–38. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.011
64. Ilias I, Thomopoulos C, Michalopoulos H, et al. Antidiabetic drugs and blood pressure changes. *Pharmacological Research*. 2020; 161: 105108. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105108

65. Ordelheide A-M, Böhm A, Kempe-Teufel D, et al. Common variation in the sodium/glucose cotransporter 2 gene SLC5A2 does neither affect fasting nor glucose-suppressed plasma glucagon concentrations. *PLOS ONE*. 2017; 12 (5): e0177148. doi: 10.1371/journal.pone.0177148
66. Kanai Y, Lee WS, You G, et al. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT-2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest*. 1994; 93 (1): 397-404. doi: 10.1172/JCI116972
67. Klen J, Dolžan V. Treatment Response to SGLT-2 Inhibitors: From Clinical Characteristics to Genetic Variations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (18): 9800. doi: 10.3390/ijms22189800
68. Garcia-Ropero A, Badimon JJ, Santos-Gallego CG. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT-2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: The latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018; 14 (12): 1287-302. doi: 10.1080/17425255.2018.1551877
69. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Renal Handling of Ketones in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40 (6): 771-6. doi: 10.2337/dc16-2724
70. Ferrannini E, Natali A, Muscelli E, et al. Natural history and physiological determinants of changes in glucose tolerance in a non-diabetic population: The RISC Study. *Diabetologia*. 2011; 54 (6): 1507-16. doi: 10.1007/s00125-011-2112-x
71. Chan JCH, Chan MCY. SGLT-2 Inhibitors: The Next Blockbuster Multifaceted Drug?. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59 (2): 388. doi: 10.3390/medicina59020388
72. Lam-Chung CE. Comprehensive review of SGLT-2 inhibitors' efficacy through their diuretic mode of action in diabetic patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1174692. doi: 10.3389/fendo.2023.117469
73. Klen J, Dolžan V. SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Diabetic Kidney Disease: More than Just Glucose Regulation. *Pharmaceutics*. 2023; 15 (7): 1995. doi: 10.3390/pharmaceutics15071995
74. Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7: 2824. doi: 10.1038/s41598-017-02733-w
75. Yu L, Lv J-C, Zhou X, et al. Abnormal expression and dysfunction of novel SGLT-2 mutations identified in familial renal glucosuria patients. *Hum Genet*. 2011; 129 (3): 335-44. doi: 10.1007/s00439-010-0927-z
76. Monobe K, Noso S, Babaya N, et al. Clinical and genetic determinants of urinary glucose excretion in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2021; 12 (5): 728-37. doi: 10.1111/jdi.13417
77. Hwang YC, Kim JH, Lee BW, et al. A Lower Baseline Urinary Glucose Excretion Predicts a Better Response to the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2019; 43 (6): 898-905. doi: 10.4093/dmj.2018.0257
78. Klen J, Goričar K, Dolžan V. Genetic variability in sodium-glucose cotransporter 2 influences glycemic control and risk for diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Journal of Medical Biochemistry*. 2020; 39 (3): 276-82. doi: 10.2478/jomb-2019-0040
79. Zimdahl H, Haupt A, Brendel M, et al. Influence of common polymorphisms in the SLC5A2 gene on metabolic traits in subjects at increased risk of diabetes and on response to empagliflozin treatment in patients with diabetes. *Pharmacogenet Genomics*. 2017; 27 (4): 135-42. doi: 10.1097/FPC.0000000000000268
80. Drexel H, Leiherer A, Saely CH, et al. Are SGLT-2 polymorphisms linked to diabetes mellitus and cardiovascular disease? Prospective study and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019; 39 (8): BSR20190299. doi: 10.1042/BSR20190299
81. Enigk U, Breitfeld J, Schleinitz D, et al. Role of genetic variation in the human sodium-glucose cotransporter 2 gene (SGLT-2) in glucose homeostasis. *Pharmacogenomics*. 2011; 12 (8): 1119-26. doi: 10.2217/pgs.11.69
82. Muendlein A, Ebner J, Leiherer A, et al. Evaluation of the association of single nucleotide polymorphisms in the sodium glucose co-transporter 2 gene with glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2018; 275: e185-e186. doi: 10.1016/S0735-1097(18)32376-3
83. Katzmann JL, Mason AM, März W, et al. Genetic Variation in Sodium-glucose Cotransporter 2 and Heart Failure. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 110 (1): 149-58. doi: 10.1002/cpt.2153

Melanija Zidar¹, Tim Schaubach², Vesna Breznik³

Prikaz bolnice s sindromom rumenih nohtov – izzivi zdravljenja in prva uporaba mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije

The Presentation of a Patient with Yellow Nail Syndrome – Therapeutic Challenges and the First Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sindrom rumenih nohtov, limfedem, bronhiektazije, koronavirusna bolezen 2019, mikronizirana prečiščena flavonoidna frakcija

Sindrom rumenih nohtov je redko stanje, ki vključuje rumeno obarvanje nohtov (ksantonihija), limfedem in pljučne manifestacije. Za postavitev diagnoze sta potrebna vsaj dva od treh kriterijev, najpogostejši med njimi je prizadetost nohtov, ki jo najdemo pri 80 % bolnikov. Prikazali bomo primer 43-letne bolnice, ki se ji je tri mesece po preboleli koronavirusni bolezni 2019 razvil sindrom rumenih nohtov z izraženo celotno triado – ksantonihijo, limfedemom goleni, kašljem in bronhiektazijami. Zdravili smo jo z inhalacijskim beklometazon dipropionatom, formoterolijevim fumarat dihidratom, kompresijskimi krožno tkanimi dokolenkami, sistemskimi in lokalnimi antimikotiki, peroralnim vitaminom E, cinkom in mikronizirano prečiščeno flavonoidno frakcijo. Slednjo smo, po svojem védenju prvič doslej, uporabili za zdravljenje sindroma rumenih nohtov. Po 18 mesecih smo dosegli izboljšanje ksantonihije in limfedema, medtem ko je pljučna simptomatika vztrajala. Primer poudarja diagnostične izzive in izzive zdravljenja ter predstavlja prvo uporabo mikronizirane prečiščene flavonoidne frakcije pri zdravljenju tega sindroma, ob čemer dodatno izpostavlja možno povezavo s koronavirusno boleznijo 2019.

ABSTRACT

KEY WORDS: yellow nail syndrome, lymphedema, bronchiectasis, coronavirus disease 2019, micronized purified flavonoid fraction

Yellow nail syndrome is a rare condition characterized by yellowing of the nails (xanthonychia), lymphedema, and pulmonary manifestations. Diagnosis requires at least two of the three criteria, with nail involvement being the most common, present in 80% of patients. We present the case of a 43-year-old woman who developed yellow nail syndrome with the full triad – xanthonychia, lymphedema of the lower leg, cough, and bronchiectasis,

¹ Melanija Zidar, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; melanija.zidar@student.um.si

² Tim Schaubach, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Asist. dr. Vesna Breznik, dr. med, Klinični oddelek za kožo in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

three months after recovering from coronavirus disease 2019. She was treated with inhaled beclometasone dipropionate and formoterol fumarate dihydrate, compression stockings, systemic and topical antifungals, oral vitamin E, zinc, and micronized purified flavonoid fraction. To our knowledge, this is the first time micronized purified flavonoid fraction has been used in the treatment of yellow nail syndrome. After 18 months, improvement in xanthonychia and lymphedema was achieved, while pulmonary symptoms persisted. This case highlights diagnostic and therapeutic challenges and represents the first use of micronized purified flavonoid fraction in treating this syndrome, while at the same time raising the possibility of a link with coronavirus disease 2019.

UVOD

Sindrom rumenih nohtov (angl. *yellow nail syndrome*, YNS) je redko stanje, ki vključuje rumenkasto obarvanje nohtov (ksantonihija), limfedem in pljučne manifestacije. Prvi primer YNS je bil opisan leta 1927, termin pa sta opredelila Samman in White leta 1964. Najpogosteje gre za pridobljen sindrom, ki se običajno pojavi po 50. letu starosti. Opisanih je tudi nekaj primerov juvenilnega, kongenitalnega in familiarnega YNS, kar nakazuje na možen vpliv genetskih dejavnikov (1–3). Za diagnozo YNS je treba potrditi vsaj dva od treh kriterijev, vsi trije pa so prisotni le pri 1/3 bolnikov (1, 2). Ksantonihija je najpogostejši znak, ki je prisoten pri vsaj 80 % bolnikov, vendar ni nujen za postavitev diagnoze, če sta prisotna druga dva kriterija. Prizadeti so lahko nohti rok in nog. Obarvanje nohtov se giblje od blede rumenih do temno zelenih, nohti so lahko prosojni ali motni, zadebeljeni in z distalno oniholizo, njihova rast je zelo počasna. Velikokrat jih napačno diagnosticiramo kot onihomikozo, ki je sicer lahko prisotna sekundarno (1, 4). Dihala so prizadeta pri več kot polovici bolnikov v obliki kroničnega kašlja z izmečkom, plevralnega izliva, hiltoraksa, bronhiektazij, ponavljajočih se pljučnic, sinuzitisov in pljučne fibroze. Plevralni izliv, v katerem prevladujejo limfociti, je eksudativen in je pri 70 % bolnikov obojestranski. Testiranje pljučne funkcije in biopsija pljuč v večini primerov ne pripomoreta k diagnozi (1, 4–6).

Limfedem je prisoten pri 30–80 % bolnikov z YNS in se skoraj v vseh primerih kaže na obeh spodnjih okončinah. Edemi so vtisljivi in jih zlahka zamenjamo z edemi pri srčnem popuščanju, predvsem pri bolnikih s pridruženim plevralnim izlivom. Epidemiologija YNS ni znana, saj večino literature predstavljajo prikazi primerov, ki nakazujejo na relativno enakomerno porazdelitev med spoloma. Prevalenco YNS ocenjujejo na približno 1/1.000.000 (1, 6).

Etiologija YNS ni povsem pojasnjena zaradi majhne incidence in pomanjkanja raziskav. Glavni teoriji zajemata disfunkcijo limfnega sistema in mikrovaskulopatijo z znižano vsebnostjo beljakovin v krvi ter povečano kapilarno prepustnostjo. Disfunkcijo limfnega sistema lahko dokažemo z limfoscintigrafijo ali drugo slikovno diagnostiko limfnega sistema. Patofiziološko gre pri limfedemu v sklopu YNS za funkcionalne in reverzibilne motnje (1, 4, 6). Opisanih je nekaj primerov YNS kot paraneoplastičnega sindroma, katerega simptomi so se po kemoterapiji razrešili. YNS je lahko povezan tudi z določenimi avtoimunskimi boleznimi in imunsko pomanjkljivostjo. Opisanih je več primerov YNS po preboleli pljučnici. Burglund in sodelavci so leta 2011 objavili raziskavo o možni vzročni povezavi med titanom in YNS, saj so v vzorcih nohtov vseh preiskovanih bolnikov z YNS izmerili povišane vrednosti titana, za razliko od normalnih vrednosti titana v nohtih oseb iz kontrolne skupine.

Povišane vrednosti titana so v večini primerov povezovali s titanovimi endoprotezami, redkeje pa z zaužitjem izdelkov, ki so vsebovali titanov dioksid – aditiv E171 (zobne paste, zdravila, hrana). Z odstranitvijo endoprotez in drugih virov titana so se simptomi YNS razrešili (4, 7).

Pri diagnosticiranju YNS je ključna natančna in poglobljena anamneza, pri čemer se moramo zavedati, da so lahko simptomi blagi in ponavljajoči s prekinitvami. Pri telesnem pregledu moramo natančno pregledati nohte rok in nog ter iskati znake limfedema (med njimi so predvsem oteklina, pozitiven Stemmerjev znak, kožne spremembe, kot so vnetje, papilomatoza in hiperkeratoza), kroničnega kašlja in sinuzitisa. Za izključitev diferencialnih diagnoz lahko opravimo avskultacijo pljuč, RTG prsnega koša, UZ srca, CT pljuč ali sinusov, mikrobiološko analizo izmečka, mikološko gojenje vzorcev nohtov, torakocentezo in slikanje limfnih žil (npr. radionuklidna limfoscintigrafija, MR-limfangiografija) (1).

Zdravljenje YNS je simptomatsko. Če odkrijemo vzrok, recimo karcinom, ga zdravimo. YNS v nekaterih primerih izgine spontano. Pogosto se z izboljšanjem enega od kliničnih znakov izboljšata tudi ostala dva (7).

V primeru plevralnega izliva naredimo torakocentezo. Ker se v večini primerov plevralni izliv ponavlja, je potrebna dokončna oskrba s plevrodezo, dekortikacijo ali embolizacijo torakalnega voda (lat. *ductus thoracicus*). Pri plevralnih izlivih, hilonem ascitesu in limfedemu lahko koristi somatostatinski analog oktreotid (8). Pri ponavljajočih se okužbah pljuč in napredovalih bronhiektazijah se priporoča usmerjeno antibiotsko zdravljenje. Pogosto se uporablja zdravljenje s klaritromicinom, ki naj bi delovalo tudi protivnetno, protiedematotno in naj bi vzpodbujalo rast nohtov (9). V nekaterih objavljenih primerih poročajo o izboljšanju ksantonihije po izboljšanju simptomatike dihal. Priporočljiva so pre-

ventivna cepljenja, npr. proti pnevmokoku in sezonski gripi (6).

Opisani so posamezni primeri izboljšanja ksantonihije po uporabi vitamina E, cinka, antimikotikov in lokalnih kortikosteroidnih injekcij v kutikulo nohta (1).

Prognoza YNS je razmeroma dobra in je odvisna od moči simptomov ter časa do postavitve diagnoze. Nekaterim bolnikom simptomi spontano izzvenijo, večinoma pa vztrajajo kljub zdravljenju in pomembno vplivajo na kakovost življenja in funkcioniranje. Možnih je več zapletov YNS, kot so ponavljajoče se okužbe mehkih tkiv, pljučnice, odpornost na antibiotike in fibroza pljuč (1). Pogosti plevralni izlivi so neprijetni in večajo verjetnost okužbe, še posebej kadar so potrebne številne torakocenteze. Limfedem predstavlja tveganje za celulitis in druge okužbe, dolgoročno pa povzroča nepovratno okvaro tkiva. To je še posebej pomembno pri nabiranju limfe v peritoneju, periorbitalnem predelu in v spolovilu. V literaturi ni opisanih smrtnih primerov, ki bi bili neposredno povezani z YNS, kljub temu pa lahko imajo ti bolniki krajšo življenjsko dobo v primerjavi s splošno populacijo (1, 6, 10).

PRIKAZ PRIMERA

43-letna bolnica je tri mesece po preboleli koronavirusni bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) leta 2021 začela opazati spremembe nohtov palcev nog, ki so se razširile na vse nohte nog in rok. Ob tem so se ji pojavljale otekline goleni po dolgotrajnejšem stanju, blage otekline prstov rok, kroničen produktiven kašelj in ponavljajoči se sinuzitisi, zaradi katerih je bila obravnavana pri specialistu pulmologu. Nihče izmed družinskih članov ni imel podobnih sprememb nohtov, limfedema ali kroničnih težav s pljuči.

Ob pregledu smo ugotavljali nevtisljiv edem distalno od kolen, ki je vključeval prste nog in narte (slika 1). Stemmerjev znak je bil pozitiven. Izmerili smo obsege goleni

5 cm nad notranjim gležnjem in 10 cm pod spodnjim robom pogačice: desno 26 cm/40 cm in levo 26 cm/41 cm. Nohti rok in nog so bili zadebeljeni, rumeno obarvani in brez leska. Na posameznih prstih rok je bila vidna tudi blaga paronihija, najverjetneje v sklopu kandidne paronihije. Na več nohtih so bile odsotne lunice (slika 2, slika 3).

V laboratorijskih preiskavah hemograma, sedimentacije eritrocitov, tirotropina, tiroksina, trijodtironina, imunoglobulinov A, G in M ter tumorskih označevalcev (alfa fetoproteina, karcinoembrionalnega antigena (angl. *carcinoembryonic antigen*, CEA) ter karcinomskih antigenov (angl. *carcino- ma antigen*, CA) CA 19-9, CA 15-3 in CA 125)



Slika 1. Limfedem goleni in nog.



Slika 2. Rumeni, motno zadebeljeni nohti rok z distalno oniholizo.



Slika 3. Ksantonihija 20 nohtov z limfedemom rok in nog.

ni bilo odstopanj od normale. Iz vzorcev nohtov nog sta bili izolirana *Candida guilliermondii* in *Cryptococcus uniguttulatus*, kasneje pa še *Aureobasidium pullulans*. Limfoscintigrafija je prikazala manj limfnih poti v levi kot desni spodnji okončini, manjši relativen zastoj limfe lateralno na področju leve goleni in slabši prikaz levih ingvinalnih bezgavk, kar je lahko združljivo z levostranskim limfatičnim popuščajem. Specialist pulmolog je indiciral RTG prsnega koša, kjer je bil poudarjen intersticij obojestransko bazalno. Na CT prsnega koša so bile vidne manjše bronhiektazije, brez izliva. Spirometrija je pokazala pljučno funkcijo na spodnji meji normale: forsirana vitalna kapaciteta (angl. *forced vital capacity*, FVC) je bila 3.700 ml (81 %), forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi (angl. *forced expiratory volume in one second*, FEV1) 2.820 ml (77 %), Tiffeneaujev indeks (TI) 76 % in difuzijska kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid (angl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLCO) 95 %.

Ob pojavu prvih sprememb na nohtih nog je bila zaradi izoliranih kvasovk zdravljenja z antimikotiki: peroralnim flukonazolom 150 mg tedensko 3 mesece, ciklopiroksom v obliki laka in klotrimazolom v kremi, ki niso privedli do izboljšanja. Glede na prisotnost zgolj saprofitne plesni (*Aureobasidium pullulans*) v kontrolni mikološki preiskavi nohtov se za ponovno antimikotično zdravljenje nismo odločili.

Na podlagi nohtne simptomatike, klinično in limfoscintigrafsko potrjenega limfedema ter sočasne prizadetosti dihal (bronhiektazije, kronični kašelj, sinuzitisi) smo bolnici postavili diagnozo YNS. Za zdravljenje limfedema stadija II smo ji predpisali krožno tkane kompresijske dokolenke stopnje 2 v kombinaciji z ročnimi limfnimi drenažami, redno telesno aktivnost in peroralno mikronizirano prečiščeno flavonoidno frakcijo (MPFF) 500 mg sprva 3 × 2 tableti dnevno 5 mesecev, nato

pa 2 × 1 tableto dnevno 10 mesecev. Ob tem smo ji predpisali vitamin E v odmerku 800 enot dnevno in cink 300 mg dnevno. Odsvetovali smo ji prehranske dodatke z vsebnostjo titanijevega dioksida. Dosegli smo zmanjšanje limfedema goleni, nohti so postali tanjši in svetlejši (slika 4, slika 5, slika 6). Izmerjeni obsegi goleni 5 cm nad notranjim gležnjem in 10 cm pod spodnjim robom pogačice po izboljšanju so bili: desno 24 cm/39 cm in levo 24 cm/39 cm. Bolnica ni imela kirurških posegov nohtov. Prihajalo je do spontanega odpadanja končnih delov nohtov, na katerih je bila prisotna oniholiza, medtem ko so ji proksimalno izraščale nove, tanjše nohtne plošče (slika 4, slika 5, slika 6). Ker so spremembe nohtov rok imele negativen psihosocialni vpliv na bolničino življenje, smo ji svetovali manikuro.

Specialist pulmolog je bolnici predpisal inhalacijsko zdravljenje z beklometazon dipropionatom in formoterolijevim fumarat dihidratom, vendar se simptomatika kašlja ni izboljšala. V izmečku je porastla *Moraxella catarrhalis*, zato je bolnica prejela 14-dnevno



Slika 4. Delno izboljšanje ksantonihije rok po zdravljenju – mestoma so še vidne distalne zadebelitve in oniholize.



Slika 5. Delno izboljšanje simptomatike nohtov rok in nog ter limfedema goleni po zdravljenju.



Slika 6. Izraščajoči nohti nog po zdravljenju so bili tanjši in svetlejši.

zdravljenje s peroralnim klaritromicinom. Zaradi kroničnega kašlja in slabšanja pljučne funkcije (FVC = 3.480 ml (77 %), DLCO = 84 %) je prejela električni inhalator za respiratorno fizioterapijo s 3-% natrijevim kloridom (NaCl).

RAZPRAVA

Diagnozo YNS postavimo z izključitvijo drugih vzrokov kožnih in pljučnih manife-

stacij (lat. *per exclusionem*). Za postavitev diagnoze zadoščata dva od treh kriterijev. Prikazana bolnica je imela izražene vse tri klinične znake YNS, kar je opisano pri zgolj 1/3 bolnikov (1, 2, 6). Prizadetost nohtov se je pri bolnici kazala s spremembami na vseh nohtih rok in nog, ki so bili rumeni in zadebeljeni z distalno oniholizo in so rastle zelo počasi. Nismo opažali brazd na nohtnih ploščah, ki so jih opisovali drugi avtorji (1, 4). Nekateri avtorji priporočajo kot zdravljenje prvega izbora ksantonihije pri YNS azolne antimikotike, kot sta flukonazol in itrakonazol, ki naj bi delovali tudi s spodbujanjem linearne rasti nohtov (8, 11). Pri bolnici kljub usmerjenemu sistemskemu in lokalnemu antimikotičnemu zdravljenju ni bilo doseženo izboljšanje prizadetosti nohtov, zato smo sklepali, da gre za prizadetost nohtov v okviru sindroma. Ker zdravljenje ni privedlo do izboljšanja in ker klinična slika ni kazala bistvenih sprememb, se za ponovno mikološko ali bakteriološko preiskavo nismo odločili. Potrditev popolnega izkoreninjenja glivične okužbe bi bila sicer mogoča s kontrolno mikološko preiskavo – z mikroskopskim

pregledom, gojenjem na gojišču ali verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR).

Z limfoscintigrafijo smo potrdili manj limfnih poti v levi kot v desni spodnji okončini, kar bi lahko pojasnjevalo klinično nekoliko izrazitejši limfedem leve goleni. Klinično in laboratorijsko s preiskavami pri bolnici nismo ugotovili znakov morebitne novotvorbe ali bolezni ščitnice (1, 4, 7). Zanimivo je, da se je YNS pri prikazani bolnici razvil po prebolelem COVID-19, kar bi lahko nakazovalo na virusni sprožilec. V dostopni literaturi nismo našli opisane povezave med COVID-19 in YNS, vendar je opisanih več primerov pojava omenjenega sindroma po preboleli pljučnici (12). Splošno znano je, da lahko nepravilnosti na nohtih nudijo dragocene informacije o morebitnih sistemskih boleznih (13). V doslej objavljeni literaturi so pri bolnikih po prebolelem COVID-19 opisovali različne izolirane spremembe nohtov (Beaujeve brazde, onihomadeza, prečna levkonihija, oranžno obarvanje nohtne plošče, ozeblinam podobne spremembe in žilne poškodbe obnohtij), a brez pridruženega limfedema ali pljučnih manifestacij. Te spremembe nohtov so povezovali z okužbo, z zdravljenjem s sistemskimi virostatiki in s prejetimi cepivi (13, 14). Tammaro in sodelavci so poročali o primeru starejše bolnice, ki je v sklopu pokovidnega sindroma razvila sideropenično anemijo, sarkopenijo in oranžno obarvanost nohtov v predelu lunul, a brez pljučne simptomatike in limfedema (15).

Ker anamneza opazovane bolnice ni nakazovala na povečano izpostavljenost titanovemu dioksidu, se za analizo njegove vsebnosti v nohtih nismo odločili (4, 7). Glede na poročila o posamičnih primerih in serijah bolnikov z YNS, ki so bili zaradi ksantonihije uspešno zdravljeni s sistemskim vitaminom E in cinkom, smo tudi svoji bolnici svetovali tovrstna prehranska dopolnila (1, 6).

Peroralno nadomeščanje vitamina E (α -tokoferola) naj bi izboljšalo stanje nohtov zaradi antioksidativnega delovanja vitamina E in zaviranja sinteze pigmenta lipofuscina. Slednji nastane iz predhodnikov lipidov, ki se z oksidacijo preoblikujejo v različne stopnje rumene barve. Priporočena količina vitamina E je 800–1200 enot dnevno, po morebitnem izboljšanju simptomatike pa je priporočen vzdrževalni odmerek 400 enot dnevno. Prav tako je možen kožni nanos vitamina E, vendar je še premalo obetavnih dokazov o učinkovitosti, zato ga svoji bolnici nismo svetovali (6, 8).

Poleg tega smo prikazani bolnici z YNS, po svojem védenju prvič doslej, predpisali zdravljenje z MPFF, ki je indiciran in registriran tudi za zdravljenje limfedema (16, 17). Po 17-mesečnem kompresijskem zdravljenju nog, 15-mesečnem zdravljenju s peroralnim cinkom in vitaminom E ter 10-mesečnem zdravljenju z MPFF smo ugotavljali manjše edeme nog in izboljšano simptomatiko nohtov, predvsem nog, manj pa rok. Najbolj poznana je učinkovitost MPFF pri edemih in drugih simptomih, povezanih s kronično vensko boleznijo, manj pa pri pomastektomijskem limfedemu, idiopatskem cikličnem edemu in edemih zaradi zdravil (16, 18). Uporaba in učinkovitost MPFF pri zdravljenju limfedema v sklopu YNS doslej v literaturi nista bili opisani. V skladu s Priporočili za obravnavo bolnikov z limfedemom smo bolnici za limfedem goleni in nog stadija II predpisali kompresijske krožno tkane dokolenke (19). Glede na blago izražen limfedem rok pri bolnici bi lahko v prihodnje poskusili tudi z uporabo kompresijskih rokavic in ročnimi limfnimi drenažami ter vodeno telesno aktivnostjo, kar bi morda prispevalo k dodatnemu izboljšanju simptomatike limfedema in ksantonihije. Kljub izboljšanju teh dveh manifestacij YNS in pulmološkemu zdravljenju, nasprotno od podatkov v literaturi, pri predstavljeni

bolnici zaenkrat nismo dosegli izboljšanja pljučne simptomatike (6).

ZAKLJUČEK

Prikazali smo prvi primer bolnice z YNS, ki se je razvil po prebolelem COVID-19, zato menimo, da bi lahko bila ta bolezen sprožilec sindroma. Pri prikazani bolnici je bila prisotna celotna triada YNS, ki se je kazal z zmerno izraženo ksantonihijo, limfedemom nog in rok ter postopnim slabšanjem pljučne simptomatike. Prvič doslej smo bolnici z YNS predpisali zdravljenje z MPPF, ki je uradno indiciran za zdravljenje kro-

nične venske bolezni in tudi limfedema. Po omenjenem flavonoidnem zdravljenju v kombinaciji z vitaminom E, cinkom in kompresijskimi krožno tkanimi dokolenkami smo dosegli izboljšanje limfedema goleni in ksantonihije, medtem ko ugodnega učinka na pljučno simptomatiko YNS pri bolnici nismo dosegli. Ta primer prispeva k boljšemu poznavanju redke entitete YNS s poudarkom na diagnostičnih izzivih in možnostih zdravljenja. Odpira tudi vprašanje o možni vzročni povezavi YNS s prebolelim COVID-19, kar bi bilo smiselno preveriti v nadaljnjih raziskavah.

LITERATURA

1. Cheslock M, Harrington WD. Yellow Nail Syndrome. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 [citirano 2024 Maj 5]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557760/>
2. Kalomenidis I, Lee YCG. Pleural Effusions: Chylothorax, pseudochylothorax, LAM, and yellow nail syndrome. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2006; 388–93.
3. Maldonado F. Yellow Nail syndrome [internet]. Quincy: National Organization for Rare Disorders. 2023. [citirano 2024 Dec 19]. Dosegljivo na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/yellow-nail-syndrome/>
4. Berglund F, Carlmark B. Titanium, sinusitis, and the yellow nail syndrome. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 143 (1): 1–7. doi: 10.1007/s12011-010-8828-5
5. Valdes L, Huggins TJ, Gude F, et al. Characteristics of patients with yellow nail syndrome and pleural effusion. *Respirology*. 2014; 19 (7): 985–92. doi: 10.1111/resp.12357
6. Kurin M, Wiesen J, Mehta CA. Yellow nail syndrome: A case report and review of treatment options. *Clin Respir J*. 2017; 11 (4): 405–10. doi: 10.1111/crj.12354
7. Hsu TE, Lin CC, Lee MD, et al. Titanium dioxide in toothpaste causing yellow nail syndrome. *Pediatrics*. 2017; 139 (1). doi: 10.1542/peds.2016-0546
8. Vignes S, Baran R. Yellow nail syndrome: A review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017; 12 (1): 42. doi: 10.1186/s13023-017-0594-4
9. Matsubayashi S, Suzuki M, Suzuki T, et al. Effectiveness of clarithromycin in patients with yellow nail syndrome. *BMC Pulm Med*. 2018; 18 (1): 138. doi: 10.1186/s12890-018-0707-4
10. Maldonado F, Tazelaar H, Wang CW, et al. Yellow nail syndrome: Analysis of 41 consecutive patients. *Chest*. 2008; 134 (2): 375–81. doi: 10.1378/chest.08-0137
11. Schachtel A, Lipner RS. Highlights of the council for nail disorders semiannual meeting 2024. *JAAD Reviews*. 2024; 2: 34–35. doi: 10.1016/j.jdrv.2024.08.007
12. Sidbury R, Turcios LN. Pulmonary manifestations of dermatologic diseases. In: *Pulmonary manifestations of pediatric diseases*. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 256–273
13. Wollina U, Kanitakis J, Baran R. Nails and COVID-19 – A comprehensive review of clinical findings and treatment. *Dermatol Ther*. 2021; 34 (5). doi: 10.1111/dth.15100

14. Hadelér E, Morrison BW, Tosti A. A review of nail findings associated with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35 (11): 699–709. doi: 10.1111/jdv.17448
15. Tammaro A, Erasmus HP, Chello C, et al. Transverse orange nail lesions following SARS-CoV-2 infection. *Dermatologic Therapy.* 2020; 34 (1). doi: 10.1111/dth.14688
16. Olszewski W. Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in edema. *Angiology.* 2000; 51 (1): 25–9. doi: 10.1177/000331970005100106
17. Badger CMA, Preston JN, Seers K, et al. Benzo-pyrone for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 2. doi: 10.1002/14651858.CD003140.pub2.
18. Kalinin RE, Suchkov IA, Maksaev DA. Clinical effectiveness of bioflavonoids in the treatment of secondary lower limb lymphedema. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2021; 29 (2): 245–50. doi: 10.17816/PAVLOVJ63283
19. Planinšek RT, Kozak M, Slana A, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z limfedemom. *Zdrav Vestn.* 2018; 87 (7–8): 393–402.

Prispelo 2. 2. 2025.

Katarina Kunčič¹, Jurij Janež²

Akutni levostranski divertikulitis debelega črevesa

Acute Left-Sided Colonic Diverticulitis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutni divertikulitis, Hartmannova operacija, resekcija s primarno anastomozo, operacija omejevanja škode

Akutni levostranski divertikulitis debelega črevesa je posledica lokalnega vnetja divertiklov, ki se razvijejo predvsem v sigmi. Incidenca divertikuloze in posledično divertikulitisa v razvitem svetu narašča zaradi nezdravih prehranskih navad, sedečega načina življenja, kajenja in staranja prebivalstva. Divertikulitis s klasifikacijo po Hincheyju ločimo na nezapleteno (stopnja 0) in zapleteno bolezen (stopnje od I do IV). Diagnoza temelji na klinični sliki (bolečina v levem spodnjem kvadrantu trebuha, bruhanje), laboratorijskih kazalcih (povišana C-reaktivna beljakovina) in slikovni diagnostiki (UZ in/ali CT trebuha). Zdravljenje je večinoma izkustveno z antibiotiki, pri nezapleteni bolezni lahko samo podporno z zadostnim vnosom tekočin v domači oskrbi. V primeru abscesa je možna tudi UZ- ali CT-vodena perkutana drenaža skupaj z antibiotiki. Kirurško zdravljenje divertikulitisa s peritonitisom zajema več metod – predvsem Hartmannovo operacijo in resekcijo prizadetega odseka z anastomozo, v primeru sepse tudi operacije omejevanja škode. Uporablja se odprte kot tudi laparoscopske pristope. Umrljivost po veliko pogostejšem, nezapletenem divertikulitisu ni večja, pri zapleteni bolezni pa je dvakrat večja v primerjavi s splošno populacijo. Mogoče so kasnejše ponovitve bolezni, ki pa so večinoma nezapletene, zato trenutne smernice odsvetujejo načrtovanje izbirne sigmoidektomije pri vsakem bolniku ob ponovitvi bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute diverticulitis, Hartmann's procedure, primary anastomosis, damage control surgery

Acute left-sided colonic diverticulitis results from local inflammation of diverticula, which are found mainly in the sigmoid colon. The incidence of diverticulosis and diverticulitis is on the rise in the Western world due to unhealthy dietary choices, a sedentary lifestyle, smoking, and an aging population. The Hinchey classification divides the disease into uncomplicated (stage 0) and complicated (stages I to IV) diverticulitis. Diagnosis is based on clinical findings (pain in the left lower quadrant of the abdomen, vomiting), laboratory tests (elevated C-reactive protein levels), and imaging techniques (ultrasound and/or CT

¹ Katarina Kunčič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; katarina.kuncic@gmail.com

² doc. dr. Jurij Janež, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

of the abdomen). In most cases, treatment includes empiric antibiotic therapy, but uncomplicated disease can also be sufficiently managed with supportive care, including hydration and home rest. In the case of abscess formation, ultrasound- or CT-guided percutaneous drainage combined with antibiotic therapy can be used. Different surgical methods are available for diverticulitis with peritonitis: Hartmann's procedure, resection with primary anastomosis, and damage control surgery (in septic patients). Surgical resection can be accomplished using an open or laparoscopic approach. The mortality rate after an episode of diverticulitis is not increased for patients with uncomplicated diverticulitis, but after a complicated episode, it is twice as high as that of the general population. Recurrence of diverticulitis is possible, but new episodes of the disease are uncomplicated in most cases. Therefore, current guidelines do not recommend elective sigmoidectomy for every patient after recurrence of the disease.

UVOD

Akutni levostranski divertikulitis debelega črevesa (ALDDČ) je pogosto bolezensko stanje zahodnega sveta. Incidenca in prevalenca divertikulitisa naraščata, najverjetneje zaradi sodobnega načina življenja (porast pri mlajših bolnikih) in staranja prebivalstva (pogostejši pri starejših) (1, 2). Bolezenski proces najpogosteje prizadene sigmoidni del debelega črevesa, potek pa je zelo raznolik – od nezapletenega ALDDČ z okrevanjem v domačem okolju (najpogosteje) do septične prezentacije s peritonitisom, ki zahteva intenzivno podporno in kirurško zdravljenje in je povezan z visoko obolenostjo in smrtnostjo. Zaradi velike pojavnosti je ALDDČ pogosta težava in potencialno urgentno stanje, s katerim se srečujejo predvsem kirurgi (1). Namen tega preglednega članka je predstavitev ALDDČ s pomočjo aktualnih smernic in raziskav s poudarkom na pregledu možnosti zdravljenja.

EPIDEMIOLOGIJA

Divertikuloza debelega črevesa je v zahodnem svetu široko razširjena. Njena pogostost narašča, vsaj do neke mere zaradi vse večje uporabe diagnostičnih metod (kolonoskopije in CT) za odkrivanje drugih patologij črevesa. Glede na raziskave ima divertikulozo več kot 50 % Američanov, starejših od 60 let (3).

ALDDČ se razvije pri približno od 4 do 5 % vseh ljudi z divertikulozo (1, 3, 4). Incidenca je približno 200 na 100.000 prebivalcev in narašča (2). Do 60. leta starosti je pogostejši pri moških, v višji starosti pa pri ženskah. Glede na ameriške raziskave je razvoj divertikulitisa povezan s starostjo – posamezniki z divertikulozo, odkrito pri nižji starosti, imajo večjo verjetnost za razvoj divertikulitisa kot starejši (4). To nakazuje tudi na starost vezan porast incidence – čeprav se je incidenca povečala v vseh starostnih skupinah, je bil porast v zadnjih letih največji pri mlajših od 50 let, najbolj v starostnih obdobjih med 18 in 29 let ter med 40 in 49 let. Pri mlajših posameznikih je bil potek bolezni lažji in so imeli manjšo verjetnost za razvoj lokalnih in sistemskih zapletov (2).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Izrazit porast divertikulitisa predvsem pri mlajših od 50 let poraja vprašanje o vplivu okoljskih dejavnikov na razvoj bolezni. Debelost (ocenjena z indeksom telesne mase in obsegom pasu) je povezana z znatno povečano verjetnostjo divertikulitisa tako pri moških kot pri ženskah (5–7). Vlogo pri tem ima tudi prehrana. Glede na prospektivno kohortno raziskavo je prehrana, bogata z rdečim mesom in procesiranimi mesninami, rafiniranimi ogljikovimi hidrati, sladkarijami in polnomastnimi mlečnimi

izdelki, povezana z večjo verjetnostjo divertikulitisa. Nasprotno ima prehrana z velikim deležem sadja, zelenjave, polnovrednih žit, stročnic, perutnine in rib varovalni učinek. Med specifičnimi živili sta najbolj poudarjena negativen učinek uživanja rdečega mesa (zaradi česar je večja verjetnost simptomatskega divertikulitisa) in koristen učinek uživanja vlaknin (ki pripomore k nižanju verjetnosti razvoja simptomatske bolezni in hospitalizacije) (8). Glede na britansko raziskavo je, poleg visoke vsebnosti vlaknin, z manjšo verjetnostjo divertikulitisa povezana tudi vegetarijanska prehrana (9). Telesna aktivnost je povezana z manjšo verjetnostjo, sedeč način življenja (manj kot 30 minut telesne vadbe dnevno) pa z večjo verjetnostjo za divertikulitis (7, 10). Večje tveganje je povezano s kajenjem. Največje je pri aktivnih kadilcih, povečano pa ostane tudi pri bivših kadilcih in je nelinearno povezano s številom pokajenih cigaret. Kadilci so prav tako bolj ogroženi za razvoj zapletov (npr. perforacije) (11). Kot dejavnik tveganja se omenjajo nekatera zdravila, predvsem nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *non-steroid anti-inflammatory drugs*, NSAID), opiodi in kortikosteroidi. Potencialno škodljive bi bile lahko tudi druge oblike imunosupresije (3).

MORFOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Divertikli debelega črevesa so herniacije črevesne stene, ki se pojavljajo predvsem v sigmoidu. Sestavljeni so iz izstopne odprtine oz. vratu (pogosto zoženega zaradi krčenje okolne mišične plasti) in izbočenega svoda, ki je zgrajen iz sluznice (mukoze) in podsluznice (submukoze), ti pa sta prekriti s serozno plastjo. Ker mišična plast v njih ni zastopana, gre morfološko torej za psevdodivertikle, vendar se v literaturi vsesplošno uporablja izraz divertikli (12).

Razvoj divertiklov je pogojen z lastnostmi stene debelega črevesa, ki je od zno-

traj navzven sestavljena iz sluznice, podsluznice, mišične plasti in serozne plasti. Sluzničnega tkiva je v debelem črevesu relativno več in je prožnejše kot v drugih predelih prebavne cevi. vzdolžno mišičje je razdeljeno na tri vzporedno potekajoče, nesklenjene trakke (lat. *taeniae coli*), med katerimi potekajo žile, ki prehranjujejo črevesno steno (lat. *vasa recta*) in so obdane z vezivom. Zaradi prepletanja teh treh dejavnikov v steni obstajajo točke najmanjšega upora (lat. *loci minoris resistentiae*) oz. mesta z največjo verjetnostjo razvoja divertiklov. S tem lahko poskusimo pojasniti, zakaj se divertikli najpogosteje pojavljajo v gosto ožiljenem descendentnem kolonu, predvsem v sigmoidu (12).

Prisotnost divertiklov oz. divertikuloza črevesa je pogoj, vendar ne samostojni vzrok za razvoj akutnega divertikulitisa in spremljajočih simptomov. Divertikuloza sama po sebi namreč ni dokazano povezana s sluzničnim vnetjem, sindromom razdražljivega črevesa in kronično bolečino v trebuhu (13). V prid odsotnosti kroničnega črevesnega vnetja pri posameznikih z divertikulozo govori tudi dejstvo, da večina ljudi z divertikli nikoli ne razvije slike simptomatskega divertikulitisa (12). Zato ALDDČ povezujemo z zagonom lokalnega vnetja, katerega patofiziološki dejavniki so (12):

- lokalna ishemija: teža ujete črevesne vsebine lahko zaradi vleka skozi vrat divertikla poleg sluznice potegne tudi lokalno žilje, ki se stisne in razširi, kar poveča možnost za razvoj vnetja,
- ozek/stisnjen vrat: za njim zastaja črevesna vsebina z bakterijami – daljši čas izpostavljenosti vodi v prenos patogenov v sluznico,
- poškodba sluznice zaradi zastalega blata: zgoščen ali otrdel del črevesne vsebine (fekolit) lahko povzroči mehansko poškodbo in posledično vnetje ter
- tanka stena svoda: predstavlja nizko-uporovno mesto za razpok in širitev vsebine ali vnetja.

RAZDELITEV AKUTNEGA DIVERTIKULITISA

Aktualna razdelitev ALDDČ izhaja iz priporočil Svetovnega združenja za urgentno kirurgijo (World Society of Emergency Surgery, WSES) iz leta 2020. Izhaja iz posodobljene delitve po Hincheyju, upošteva izvide CT-diagnostike in je enostavna za vsakodnevno uporabo. Bolezen deli na nezapleteni in zapleteni akutni divertikulitis ter zajema stopnje od I do IV; stopnji I in II dodatno deli na Ia/Ia in Ib/Ib (1). Prikazana je v tabeli 1.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

Klinična slika ALDDČ je nespecifična. Najznačilnejša je akutno nastala bolečina oz. otipna občutljivost v levem spodnjem kvadrantu trebuha, ki se lahko poslabša ob premikanju. Pacienti ob tem običajno ne bruhaajo, vendar pa to ni nujno. Koristen je še podatek o morebitnih zagonih divertikulitisa v preteklosti (1).

Pri laboratorijski diagnostiki je C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP) najbolj poveden biokemijski kazalec bolezni. Vrednosti nad 50 mg/L govorijo v prid diagnozi, vrednosti nad 170 mg/L (v nekaterih virih nad 150 mg/L) pa so

povezane z večjo verjetnostjo za zapleteni divertikulitis in s tem z večjo potrebo po bolj invazivnih oblikah zdravljenja (perkutana drenaža, kirurško zdravljenje). Pri zanašanju na vrednosti CRP pa je potrebna previdnost – če pacient poišče zdravniško pomoč v roku 6–8 ur od nastopa simptomov, vrednosti še ne bodo nujno porasle, vrh pa dosežejo šele po 48 urah (1).

Dodatna slikovna diagnostika je potrebna pri približno tretjini bolnikov. Najuporabnejša sta UZ in CT trebuha (14). UZ-preiskava je hitra, bolnika ne izpostavlja sevanju ter je široko in preprosto dostopna, vendar je odvisna od spretnosti izvajalca in ima omejeno uporabnost pri bolnikih z debelostjo ter zaznavi prostega zraka in globlje ležečih abscesov. V primeru omejenih omejitev zato lahko uporabimo CT. Z njim lahko odkrijemo divertikulozo z zadebelitvijo stene debelega črevesa, hiperdenznost perikolične maščobe, zrak zunaj črevesnega lumna, flegmono ali abscese ter prosto tekočino v trebušni votlini. Hkrati s CT izključimo druge patologije (npr. na rodilih, na žilju), vendar pacienta izpostavimo sevanju (1). Okvirna občutljivost UZ za odkrivanje divertikulitisa je 90 % v primerjavi s 95 % pri CT, okvirna specifičnost UZ pa 90 % proti 96 % pri CT. Zaradi visoke

Tabela 1. Razdelitev akutnega levostranskega divertikulitisa debelega črevesa glede na smernice Svetovnega združenja za urgentno kirurgijo iz leta 2020 (1).

Nezapleteni	
0	prisotnost divertiklov, zadebeljena stena debelega črevesa, povišana gostota občrevesnega (perikoličnega) maščevja
Zapleteni	
Ia	občrevesni zračni mehurčki ali majhna količina proste tekočine, brez prisotnosti abscesa, oddaljeni do 5 cm od vnetega odseka črevesa
Ib	absces v premeru ≤ 4 cm
Ila	absces v premeru > 4 cm
Ilb	prosti zrak, distalno (oddaljen več kot 5 cm od vnetega odseka črevesa)
III	difuzno prisotna tekočina, brez distalno prisotnega zraka (tudi gnojni peritonitis)
IV	difuzno prisotna tekočina, z distalno prisotnim zrakom (tudi fekalni peritonitis)

specifičnosti in občutljivosti obeh metod je smiseln stopenjski pristop – začetni UZ trebuha in v primeru nejasnosti nadgradnja s CT (14).

ZDRAVLJENJE Konzervativno zdravljenje akutnega divertikulitisa

Pri lokaliziranem vnetju divertiklov brez perforacije, abscesa ali širjenja na peritonej je zdravljenje podporno (predvsem z nadomeščanjem tekočin in nadzorom elektrolitskega ravnovesja), z uporabo antibiotikov ali celo brez nje (1, 15). Nezapleteni ALDDČ je namreč samoomejujoč, lokalni vnetni proces, raziskave pa kažejo, da uporaba antibiotikov pri imunokompetentnih posameznikih niti ne pospeši okrevanja niti ne prepreči zapletov ali ponovitve bolezni. Okrevanje pri sicer zdravih posameznikih lahko poteka v domačem okolju, če so sposobni zaužiti dovolj veliko količino tekočin. Smiseln je kontrolni pregled po sedmih dneh, po potrebi prej (1, 16).

Tudi za divertikulitis po klasifikaciji Hinchey Ia (brez zračnih mehurčkov na CT) raziskave ne kažejo razlik med podpornim in antibiotičnim zdravljenjem, če gre za prvo epizodo akutnega vnetja pri posameznikih brez pridruženih bolezni. Med bolniki, zdravljenimi z antibiotiki ali brez njih, ni bilo statistično pomembnih razlik v pogostosti zapletov, vztrajanju ali ponovitvi bolezni, potrebi po operativnem zdravljenju in umrljivosti. Neuporaba antibiotikov je bila povezana s krajšim časom hospitalizacije (1, 17).

Antibiotično zdravljenje akutnega divertikulitisa

Antibiotično zdravljenje je zdravljenje izbora pri starejših, imunokompromitiranih bolnikih in bolnikih s komorbidnostmi, sistemskimi znaki okužbe in nagnjenostjo k sepsi. Antibiotik mora zajeti po Gramu pozitivne in negativne bacile ter anaerobe; način jemanja je lahko peroralni ali intravenški (s čimprejšnjim prehodom na režim

per os) glede na bolnikovo splošno stanje. Prav tako je antibiotično zdravljenje svetovano pri stopnji Ia po Hincheyju, če so na CT ob prizadetem odseku črevesa prisotni zračni mehurčki. Pri ALDDČ z abscesom (po Hincheyju Ib in IIa) so antibiotiki osnova zdravljenja, pri višjih stopnjah pa se združujejo s kirurškim zdravljenjem. Po uspešnem kirurškem nadzoru izvora vnetja je potrebno še štiridnevno antibiotično zdravljenje. Raziskave kažejo, da podaljšanje zdravljenja ne vpliva na izid (1).

Izbira antibiotika je v osnovi izkustvena in odvisna od regionalne odpornosti, epidemioloških podatkov ter bolnikove pretekle izpostavljenosti antibiotikom in bolnišničnemu okolju (1). Režim lahko vsebuje posamezen antibiotik ali zdravljenje z več antibiotiki. Za samostojno zdravljenje nižjih in srednjih stopenj po Hincheyju so primerni amoksicilin s klavulansko kislino, moksifloksacin, ertapenem, tigeciklin in cefoksitin, za hujši potek in pri tveganih bolnikih pa karbapenemi in piperacilin s tazobaktamom. Sočasna uporaba metronidazola s cefalosporini (cefuroksimom, cefazolinom, cefotaksimom, ceftriaksonom) ali fluorokinoloni (levofloksacinom, ciprofloksacinom) je lahko uporabna pri blažjih oblikah, pri hujših pa skupna uporaba metronidazola s cefepimom ali cefepimom (15). V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana hospitalizirani bolniki najprej intravensko prejemajo metronidazol in gentamicin, ob prehodu na zdravljenje *per os* pa metronidazol in ciprofloksacin ali amoksicilin s klavulansko kislino.

Zdravljenje v primeru abscesa

Od 15 do 20 % bolnikov z ALDDČ ima glede na CT prisoten absces (po Hincheyju Ib in IIa). Pri njih je v vsakem primeru priporočeno antibiotično zdravljenje. Kadar absces v premeru presega 4–5 cm, sta dodatno smiselni še UZ- ali CT-vodena perkutana izpraznilna punkcija in drenaža. Če punkcija ni mogoča ali bolnikovo stanje

dopušča konzervativnejši pristop, je začetno zdravljenje samo antibiotično. Treba pa je natančno spremljati bolnikovo stanje – v primeru poslabšanja klinične slike ali zmanjšanja abscesa je indicirano operativno zdravljenje (1).

Smernice za obravnavo bolnika z ALDDČ z abscesom temeljijo na opazovalnih raziskavah, saj randomizirane kontrolne raziskave (RKR) niso na voljo, število bolnikov z ALDDČ in abscesom, ki kasneje potrebujejo operativno zdravljenje, pa se v zadnjih treh desetletjih ni zmanjšalo (1, 18). Italijanska retrospektivna opazovalna raziskava je zato raziskovala dejavnike tveganja, ki bi bili povezani z neuspehom konzervativnega zdravljenja (pri 27 % njihovih bolnikov). Ugotovljeni neodvisni napovedni dejavniki so bili prisotnost za punkcijo nedostopnega abscesa s fistulo, kajenje in prisotnost zračnih mehurčkov v abscesu. Pri abscesih s premerom nad 5 cm je bila starost pod 40 let edini napovedni dejavnik za neuspeh konzervativnega zdravljenja. Ponovitev bolezni (v 90-dnevnem opazovalnem oknu) je bila povezana s prebolevanjem epizod ALDDČ v preteklosti. Perkutana drenaža ni bila statistično pomembno povezana s krajšim časom hospitalizacije, krajšim obdobjem jemanja antibiotikov ali manjšo potrebo po operativnem zdravljenju in se tako ni bistveno razlikovala od zdravljenja samo z antibiotiki (18).

Kirurško zdravljenje akutnega divertikulitisa

Čprav večino bolnikov z akutnim divertikulitisom lahko zdravimo konzervativno, celo v domačem okolju, do 25 % bolnikov potrebuje urgentno operativno zdravljenje (pri stopnjah IIb, III in IV po Hincheyju, slabšanju kliničnega stanja, neučinkovitosti konzervativnega zdravljenja) (1, 15). Pri stopnji IIb (na CT distalno od prizadetega odseka črevesa prisoten prosti zrak) se za hemodinamsko stabilne posameznike brez pridruženih bolezni omenja možnost ne-

operativnega zdravljenja, ki pa ima visoko stopnjo zapletov in kasnejše potrebe po kirurškem zdravljenju. Pri takih bolnikih je zato potrebno natančno spremljanje klinične slike in ponovitve slikovne diagnostike. Skoraj 60 % vseh bolnikov z ALDDČ stopnje IIb je že v osnovi zdravljenih kirurško (1).

Hartmannova operacija in resekcija s primarno anastomozo

Stopnji III in IV po Hincheyju predstavljata bolnike z difuznim peritonitisom. Pri teh je temeljno zdravljenje kirurško – Hartmannova operacija (HO) ali resekcija s primarno anastomozo (PA), z odprtim ali laparoskopskim pristopom (1).

HO je dvostopenjski pristop, ki je v 80. letih prejšnjega stoletja postal zlati standard operativnega zdravljenja ALDDČ. V prvi fazi vključuje resekcijo prizadetega odseka črevesa (sigmoidno kolektomijo) z oblikovanjem terminalne kolostome, v drugi fazi (običajno po od treh do šestih mesecih, po umiritvi vnetja) pa zaprtje kolostome s ponovno vzpostavitevijo kontinuitete črevesa, t. i. kontinuitetna operacija (19, 20). HO se danes še vedno uporablja za zdravljenje bolnikov z generaliziranim peritonitisom, še posebej kadar gre za kritično bolnega posameznika ali bolnika s številnimi pridruženimi boleznimi. Slabosti tega pristopa sta velika obolevnost, povezana s kontinuitetno operacijo, in velik delež bolnikov s trajno kolostomo (1). PA je novejša metoda, pri kateri je kontinuiteta debelega črevesa vzpostavljena že pri prvem posegu, po odstranitvi prizadetega odseka. Ob tem lahko kirurg po potrebi vzpostavi začasno razbremenilno ileostomo, zaprtje katere je enostavnejše ter povezano z manjšo obolevnostjo in umrljivostjo kot kontinuitetna operacija pri HO. Zato je tudi delež bolnikov s trajno stomo po PA nižji (1, 15).

Pri izbiri med HO in PA si do neke mere lahko pomagamo z rezultati aktualnih raziskav. Sistematični pregled literature in metaanaliza iz leta 2018 je vključila 14 razi-

skav (12 opazovalnih raziskav in 2 RKR) in s tem 765 bolnikov stopnje III in IV po Hincheyju. Metaanaliza je pokazala večjo obolevnost (51,2 %) in umrljivost (20,7 %) po HO v primerjavi s PA (obolevnost 41,8 % in umrljivost 10,6 %), vendar ta razlika ni bila statistično pomembna. Dve RKR nista pokazali statistično pomembnih razlik v obolevnosti in umrljivosti med operacijama. Poročani vzroki za umrljivost so bili sepsa, multiorganska, respiratorna in ledvična odpoved, srčni infarkt, aritmije, cerebrovaskularni inzult, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pljučna embolija in puščanje anastomoze. Slednje je bilo vzrok 4 smrti od 131 poročanih oz. 3,1 %. Zato se pojavlja vprašanje, ali je višja umrljivost po HO povezana z operacijo ali je posledica slabšega začetnega kliničnega stanja bolnikov, ki so bili operirani s to metodo (20). Sistematični pregled literature in metaanaliza iz leta 2020, ki je vključila 14 raziskav (10 opazovalnih raziskav in 4 RKR, 1.066 bolnikov stopenj III in IV po Hincheyju) ni ugotovila statistično pomembne razlike v obolevnosti, umrljivosti in potrebi po ponovnem urgentnem posegu med HO in PA. Ugotovila pa je, da so bili bolniki, operirani z metodo PA, mlajši in so imeli blažji potek ALDDČ (glede na stopnjo po Hincheyju in Mannheimskem peritonitnem indeksu) (21). Tudi druge raziskave poročajo o slabšem splošnem stanju bolnikov, operiranih s HO (1).

Vseeno pa raziskave opisujejo prednosti pri posegu s PA. Ena izmed ključnih je nižji delež bolnikov s trajno stomo. V metaanalizi iz leta 2018 je sedem vključenih raziskav poročalo o odstotku bolnikov s trajno stomo po operacijah, ki je bil izrazito višji po HO (36,9 %) kot po PA (8,9 %) (20). Metaanaliza iz leta 2020 ugotavlja podobno – med kontrolnim zdravniškim pregledom je bilo brez stome 83,8 % bolnikov po PA in le 62,3 % bolnikov po HO. Poročana razloga za vzdržanost do kontinuitetne operacije sta bila bolnikova odločitev in

odločitev kirurga (slabo klinično stanje bolnika) (21). Pri obolevnosti po kontinuitetni operaciji metaanaliza iz leta 2018 ugotavlja večjo stopnjo po drugi fazi HO (23,5 %) v primerjavi z zaprtjem ileostome po PA (4,5%). Prav tako je kontinuitetni poseg po Hartmannu povezan z večjo stopnjo operativnih zapletov in traja dlje (povprečno 183 min, zaprtje ileostome pa 73 min) (20). Skladno s temi rezultati tudi metaanaliza iz leta 2020 poroča o izrazito večji obolevnosti po kontinuitetnem posegu HO (27,0 %) kot po PA (11,9 %) in večji stopnji pomembnih oboperativnih zapletov po HO (21).

Minimalno invazivno kirurško zdravljenje

V večini primerov se urgentne operacije bolnikov z ALDDČ izvajajo z odprto tehniko, skozi mediano laparatomijo. V zadnjih letih pa v veljavo prihaja tudi laparoskopopska sigmoidektomija, ki je pri hemodinamsko stabilnem bolniku, izkušenem kirurgu in dostopni potrebni kirurški opremlitvi lahko indicirana za bolnika z gnojnim ali fekalnim peritonitisom (po Hincheyju III in IV) (1). Evropska metaanaliza iz leta 2017 je vključila 360 bolnikov iz treh RKR. Pooperativni zapleti, zgodnja obolevnost ter 30-dnevna obolevnost in umrljivost po posegu so bili med bolniki po odprtem in laparoskopopskem posegu primerljivi. Prav tako ni bilo statistično pomembnih razlik v izgubi krvi in deležu reoperacij zaradi puščanja anastomoze. Trajanje laparoskopopske operacije je bilo daljše, pooperativna bolečina pa je bila nekoliko manjša (po bolečinski lestvici razlika za približno eno točko), vendar so dokazi za to šibki (22). Tudi metaanaliza iz leta 2020, ki je zajela 11 raziskav (8 opazovalnih raziskav in 3 RKR, skupno 918 bolnikov) ni ugotovila statistično pomembnih razlik v pooperativni umrljivosti, zapletih in potrebi po reoperacijah med laparoskopopskim in klasičnim pristopom v urgentnih primerih, je pa zaznala pomembno manjšo pooperativno

obolevnost po laparoskopski kolektomiji (23). Nekatere opazovalne raziskave kažejo tudi manjši delež zapletov in krajši čas hospitalizacije, metaanalizi pa tega ne ugotavljata (19, 22, 23).

Vloga laparoskopske lavaže z drenažo

Laparoskopska lavaža je minimalno invazivna metoda, ki je v zadnjih 15 letih tema razprav o učinkovitem nadzoru difuznega peritonitisa pri ALDDČ. Njena potencialna prednost je, da se bolnik izogne stomi, vendar so raziskave do metode zadržane. Metaanalize treh RKR prejšnjega desetletja so namreč pokazale, da je laparoskopska lavaža pri bolnikih z divertikulitisom stopnje III po Hincheyju po umrljivosti primerljiva z urgentnimi operacijami z resekcijo, vendar je povezana s pogostejšo potrebo po reoperacijah zaradi vztrajajočega peritonitisa, razvoja abscesov in globokih okužb operativnih mest (1, 15, 23). Smernice tako zaradi velike pojavnosti pooperativnih zapletov odsvetujejo uporabo laparoskopske lavaže kot prve linije zdravljenja difuznega peritonitisa in sepse pri ALDDČ. Metodo je smiselno uporabiti le pri skrbno izbranih bolnikih (1).

Operacije omejevanja škode

Operacije omejevanja škode so pristopi, ki se uporabljajo za zdravljenje poškodb in bolezni pri kritično bolnih posameznikih v (abdominalni) kirurgiji. Pri difuznem ali generaliziranem peritonitisu zaradi perforacije divertikla pride v poštev dvo- ali tri-stopenjsko zdravljenje. Prva faza je prešitje perforacije ali resekcija prizadetega črevesnega odseka z obilnim izpiranjem trebušne votline in začasnim zaprtjem votline z vakuumskim sistemom z negativnim tlakom. Pri drugem posegu (sledi po 24–48 urah) se izvede dokončna rekonstrukcija debelega črevesa, bodisi s HO s kolostomo ali s PA, z ileostomo ali brez nje. Če rekonstrukcija v drugi fazi še ni mogoča, se trebušno votlino lahko še za 24–48 ur zaščiti

z vakuumsko podprto prevezo in kontinuiteto vzpostavi med tretjo operacijo (24). Za učinkovitost posega je pomembna zgodnja izvedba ter intenzivno podporno in antibiotično zdravljenje v enoti intenzivne terapije (EIT) (15).

Prednosti operacije omejevanja škode pri ALDDČ so boljši in hitrejši nadzor nad napredovanjem sepse, odložitev kompleksnih operacij do bolnikove hemodinamske stabilizacije in večja verjetnost, da bo bolnik po zaključni operaciji brez kolostome. Smrtnost (9,8% in 7–33% glede na različne vire) in obolevnost sta primerljivi s klasičnim pristopom (1, 15). Kljub prednostim gre za zahteven večstopenjski proces, ki je povezan z dolgotrajno hospitalizacijo in zdravljenjem v EIT, nastankom zunanjih fistul tankega črevesa in visokimi stroški obravnave. Zato smernice priporočajo uporabo operacij omejevanja škode pri kritično bolnih, hemodinamsko nestabilnih, septičnih bolnikih z namenom omejevanja in ustavljanja smrtonosne triade (hipotermija, metabolna acidoza in koagulopatija) ter sistemskega vnetnega odziva (1, 15, 24).

PROGNOZA

Obolevnost in smrtnost po epizodi ALDDČ sta odvisni od resnosti bolezni. Glede na britansko pregledno raziskavo nezapleten divertikulitis ni povezan z večjo umrljivostjo. Ta je v primerjavi s splošno populacijo celo manjša, kar spekulativno povezujejo z večjo mero opravljenih kolonoskopij (odstranitve polipov in identifikacija zgodnjih rakov debelega črevesa) in višjim socioekonomskim standardom. Zapleten divertikulitis pa je povezan s skoraj dvakrat večjo umrljivostjo glede na splošno populacijo (25). Norveška opazovalna raziskava, ki je vključila 650 bolnikov z ALDDČ različnih stopenj po Hincheyju, je poročala o njihovem preživetju (do 100 dni in ocenjeno 5-letno preživetje, mediani čas opazovanja 6,95 let) ter ponovni pojavnosti

bolezni. 100-dnevno relativno preživetje je bilo 97 % za nezapleteni divertikulitis, 79 % za ALDDČ z abscesi ter 84 % za divertikulitis z gnojnim in 44 % s fekalnim peritonitisom. Glavni vzroki smrti pri bolnikih po perforaciji so bili septični zapleti, po nezapletenem ALDDČ pa dogodki s področja srca in ožilja. Po 100 dneh opazovanja med različnimi podtipi divertikulitisa ni bilo več statistično pomembnih razlik v dolgotrajnem preživetju. 85 % bolnikov je prebolelo nezapleteno epizodo divertikulitisa, ki se je ponovila pri 22,3 %, večinoma z nezapletenim potekom. Ponovitve so bile manj pogoste po zapletenem divertikulitisu (26). Nekatere raziskave poročajo o še nižjem odstotku ponovitev ALDDČ (1,7 % in 11,2 %). Glede na sistematični pregled opazovalnih raziskav iz leta 2014 je pojavnost zapletenega divertikulitisa po preboleli epizodi nezapletenega manjša od 5 %. Glede na te podatke smernice odsvetujejo načrtovanje izbirne sigmoidektomije pri vsakem bolniku po ponovitvi ALDDČ, saj tudi sama operacija predstavlja določeno stopnjo tveganja. Svetujejo individualno odločanje glede na bolnikovo starost, pridružene bolezni, s posegom povezana tveganja in število prebolelih epizod. Nekatere raziskave nakazujejo povezanost med ponovitvami ALDDČ ter kajenjem in debelostjo, torej dejavniki, na katere lahko bolniki vplivajo tudi sami (1).

ZAKLJUČEK

Glede na aktualno literaturo je akutni divertikulitis debelega črevesa klinično heterogena bolezen. Povezan je z lokalnim

zagonom vnetja v divertiklkih debelega črevesa, najpogosteje sigmoidnega dela, in je v porastu, tudi pri mladih. Za učinkovito obravnavo bolnikov je potrebna zgodnja opredelitev ALDDČ s pomočjo klinične slike, laboratorijskih kazalcev (predvsem CRP) in slikovne diagnostike (UZ in v nekaterih primerih tudi CT), še posebej ob sumu na zapleteno obliko. Metode zdravljenja so vezane na klasifikacijo po Hincheyju in so pri nezapletni obliki ter stopnji Ia predvsem konzervativne s podpornim zdravljenjem. Pri nižjih stopnjah zapletenega divertikulitisa se poslužujemo antibiotičnega zdravljenja, ki ga v primeru abscesov lahko združujemo s perkutano izpraznilno punkcijo z drenažo. Pri višjih stopnjah pa je kirurgija (HO in PA) še vedno zlati standard zdravljenja. Vse večjo veljavo, tudi v urgentnih primerih, pridobiva minimalno invazivna kirurgija. Pri hemodinamsko nestabilnih, septičnih bolnikih pride v poštev operacija omejevanja škode. Pri jasni opredelitvi prednosti in uporabnosti ostalih metod zdravljenja, še posebej laparoskopske lavože z drenažo, pa tudi UZ- ali CT-vodene punkcije abscesov, so za postavitev jasnih smernic potrebne dodatne, prospektivne randomizirane raziskave s kontrolami. Izbirna sigmoidektomija po ponovitvah ALDDČ ni splošno priporočena, še posebej pri nezapletenih ponovitvah. Nezapleteni divertikulitis ni povezan z večjo splošno umrljivostjo, drugače pa velja za zapletene oblike, predvsem s peritonitisom in septičnim potekom, pri katerih sta smrtnost in obolevnost še vedno visoki.

LITERATURA

1. Sartelli M, Weber DG, Kluger Y, et al. 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg.* 2020; 15 (1): 32. doi: 10.1186/s13017-020-00313-4
2. Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I, et al. Temporal trends in the incidence and natural history of diverticulitis: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110 (11): 1589–96. doi: 10.1038/ajg.2015.302
3. Strate LL, Morris AM. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis. *Gastroenterology.* 2019; 156 (5): 1282–98. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.033
4. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11 (12): 1609–13. doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.020
5. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, et al. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology.* 2009; 136 (1): 115–22. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.025
6. Ma W, Jovani M, Liu PH, et al. Association between obesity and weight change and risk of diverticulitis in women. *Gastroenterology.* 2018; 155 (1): 58–66. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.057
7. Hjern F, Wolk A, Håkansson N. Obesity, physical inactivity, and colonic diverticular disease requiring hospitalization in women: A prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107 (2): 296–302. doi: 10.1038/ajg.2011.352
8. Strate LL, Keeley BR, Cao Y, et al. Western dietary pattern increases, and prudent dietary pattern decreases, risk of incident diverticulitis in a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2017; 152 (5): 1023–30. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.038
9. Crowe FL, Appleby PN, Allen NE, et al. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): Prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *BMJ.* 2011; 343: 4131. doi: 10.1136/bmj.d4131
10. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. Prospective study of physical activity and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Gut.* 1995; 36 (2): 276–82. doi: 10.1136/gut.36.2.276
11. Aune D, Sen A, Leitzmann MF, et al. Tobacco smoking and the risk of diverticular disease - a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Colorectal Dis.* 2017; 19 (7): 621–33. doi: 10.1111/codi.13748
12. Wedel T, Barrenschee M, Lange C, et al. Morphologic basis for developing diverticular disease, diverticulitis, and diverticular bleeding. *Viszeralmedizin.* 2015; 31 (2): 76–82. doi: 10.1159/000381431
13. Peery AF, Keku TO, Addamo C, et al. Colonic diverticula are not associated with mucosal inflammation or chronic gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16 (6): 884–91. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.051
14. Andeweg CS, Wegdam JA, Groenewoud J, et al. Toward an evidence-based step-up approach in diagnosing diverticulitis. *Scand J Gastroenterol.* 2014; 49 (7): 775–84. doi: 10.3109/00365521.2014.908475
15. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Current aspects on the management of perforated acute diverticulitis: A narrative review. *Cureus.* 2022; 14 (8): e28446. doi: 10.7759/cureus.28446
16. Chabok A, Pählman L, Hjern F, et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg.* 2012; 99(4): 532–9. doi: 10.1002/bjs.8688
17. Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg.* 2017; 104 (1): 52–61. doi: 10.1002/bjs.10309
18. Podda M, Ceresoli M, Di Martino M, et al. Towards a tailored approach for patients with acute diverticulitis and abscess formation. The DivAbsc2023 multicentre case-control study. *Surg Endosc.* 2024; 38 (6): 3180–94. doi: 10.1007/s00464-024-10793-z
19. Wiegand N, Geltzeiler CB, Tsikitis VL. Trends in the surgical management of diverticulitis. *Ann Gastroenterol.* 2015; 28 (1): 25–30.
20. Shaban F, Carney K, McGarry K, et al. Perforated diverticulitis: To anastomose or not to anastomose? A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2018; 58: 11–21. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.08.009
21. Lambrichts DP, Edomskis PP, van der Bogt RD, et al. Sigmoid resection with primary anastomosis versus the Hartmann's procedure for perforated diverticulitis with purulent or fecal peritonitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2020; 35 (8): 1371–86. doi: 10.1007/s00384-020-03617-8
22. Abraha I, Binda GA, Montedori A, et al. Laparoscopic versus open resection for sigmoid diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11 (11): CD009277. doi: 10.1002/14651858.CD009277.pub2
23. Lin H, Zhuang Z, Huang X, et al. The role of emergency laparoscopic surgery for complicated diverticular disease. *Med (Baltimore).* 2020; 99 (40): e22421. doi: 10.1097/MD.0000000000002241

24. Zizzo M, Manenti A, Ugoletti L. Current treatment of acute perforated diverticulitis: The role of damage control surgery. *J Inflamm Res.* 2018; 11: 319–20. doi: 10.2147/JIR.S177481
25. Cameron RA, Jones MP, Eslick GD, et al. Colonic diverticulosis and uncomplicated diverticulitis are associated with a lower not higher risk of mortality when confounding factors are held constant. *J Gastroenterol Hepatol.* 2025; 40 (5): 1221–9. doi: 10.1111/jgh.16928
26. Edna TH, Jamal Talabani A, Lydersen S, et al. Survival after acute colon diverticulitis treated in hospital. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29 (11): 1361–7. doi: 10.1007/s00384-014-1946-3

Prispelo 11. 7. 2025.

Nike Klun¹

Ko ponavljajoče se lezije skritih in intimnih mest ostajajo neprepoznane

Prikaz primera

28-letna ženska obišče izbranega zdravnika zaradi ponavljajočih se bolečih sprememb v predelu pazduh in dimelj. Težave trajajo približno tri leta. Sprva so se pojavljale redko, v zadnjih šestih mesecih pa so se spremembe pojavile dvakrat. Opisuje jih kot boleče podkožne zatrdline, ki se v nekaj dneh povečajo in pogosto spontano počijo, pri čemer izteče gnojni izcedek z izrazito neprijetnim vonjem. Po izbruhu se bolečina zmanjša, rane pa se celijo zelo počasi. Na mestih preteklih sprememb opaža zadebeljeno in brazgotinasto kožo.

Bolnica pove, da so se težave prvič pojavile pri 20. letih brez jasnega sprožilnega dejavnika. Sčasoma je opazila, da se spremembe pojavljajo pogosteje v obdobjih stresa in med menstruacijo. Zaradi bolečine se težko ukvarja s športom, občasno pa ima težave že pri dvigovanju rok, saj ji lezije v pazduhah povzročajo napetost in nelagodje.

Sicer se počuti dobro, povišane telesne temperature ne navaja. Je aktivna kadilka (pokadi približno 10 cigaret dnevno) in ima prekomerno telesno težo (indeks telesne mase (ITM) = 31 kg/m²). Zdravil ne jemlje, uporablja pa hormonsko kontracepcijo.

Ob pregledu so v obeh pazduhah prisotne večje vnetne zatrdline (nodusi), nekatere že predrte, in številne brazgotine, v predelu nekaterih je na otip možno zaznati podkožno fluktuacijo. V dimljah so manjše spremembe podobnega videza, obkrožene s hiperpigmentiranimi brazgotinami. Koža je na teh mestih boleča, zadebeljena in rahlo toplejša od okolice.

Laboratorijski izvidi pokažejo rahlo povišano C-reaktivno beljakovino (18 mg/L) in levkocitozo ($10,5 \times 10^9/L$). Bolnica nima sistemskih znakov okužbe. UZ razkrije več hipoehogenih kolekcij, deloma med seboj povezanih s kanalnimi strukturami, brez globljih abscesov. Na podlagi anamneze in klinične slike zdravnik posumi na kronično vnetno bolezen kože.

Vprašanja

1. Kakšna bi bila delovna diagnoza in na katere diferencialne diagnoze moramo še pomisliti?
2. Kaj je ključno pri postavitvi diagnoze?
3. Katere značilnosti iz bolnikove anamneze so skladne s tipičnim potekom iskane bolezni?
4. Katere dodatne preiskave bi lahko uporabili za potrditev diagnoze?
5. Kako ocenjujemo stopnjo resnosti te bolezni?
6. Kako poteka zdravljenje opisane bolezni?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Nike Klun, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nike.klun@medrazgl.si

Odgovori

1. Na podlagi anamneze in dermatološkega statusa sumimo, da gre za supurativni hidradenitis (lat. *hidradenitis suppurativa*, HS; tudi lat. *acne inversa*). Gre za kronično, ponavljajočo se kožno bolezen z vnetjem v predelih kože, kjer so prisotne terminalne dlake in apokrine žleze (1). Za HS je značilno ponavljanje nodusov in sterilnih abscesov, ki so lahko zelo boleči in se postopoma povečujejo. V nekaj dneh se nodusi zmeščajo, lahko se tudi nekrotizirajo, in pojavi se smrdeč gnojni izcedek. Prisotni so lahko tudi sinusi in fistule. Najpogosteje se HS pojavi v intertriginoznih predelih (2).

HS je v začetnih fazah lahko podoben drugim boleznim. Diferencialno diagnostično pridejo v poštev folikularne piodermije, kot so folikulitis, furunkli, karbunkli, abscesi, vnetje pilonidalnega sinusa, izjemoma pa tudi granuloma inguinale, aktinomikoza in limfogranuloma venereum (3).

Kljub širokemu naboru možnih diferencialnih diagnoz se stafilokokne okužbe (furunkel, karbunkel) pogosteje pojavljajo na drugih predelih telesa, žarišča pa so bolj pustuloznega videza. Bakterijske okužbe kože je v začetku težko ločiti od HS, vendar kronični potek, recidivi na istih mestih in neučinkovitost antibiotičnega zdravljenja govorijo v prid HS. Pri postavitvi diagnoze nam lahko pomaga tudi starost, saj se spremembe pri HS najpogosteje pojavijo po puberteti, med 20. in 40. letom (1).

2. Diagnoza HS temelji predvsem na klinični sliki, saj specifičnih testov ni. Za postavitev diagnoze morajo biti izpolnjeni trije diagnostični kriteriji (4):

- prisotnost značilnih, ponavljajočih se lezij,
- lokalizacija lezij na značilnih predelih in
- vsaj dve ponovitvi sprememb v obdobju šestih mesecev.

Med značilne kožne spremembe sodijo boleči vozlički, abscesi, supurativni sinusni trakti ali podkožni fistulni kanali. Lahko so prisotne brazgotine. Podkožni vozlički in abscesi lahko počijo, krvavijo ali se iz njih izceja gnojna vsebina. Bolniki pogosto poročajo o bolečini, neprijetnem vonju, pekočem občutku in srbežu (4).

Najpogosteje prizadeta področja so pazduhe, predel med in pod dojka, dimlje, spolovilo, presredek, okolica zadnjika in zadnjica. Manj pogosto so prizadeti spodnji del trebuha, predel za uhljem, zatilje in lasišče (4).

3. Pri bolnici opazimo, da izpolnjuje vse diagnostične kriterije za postavitev diagnoze HS. Klinična slika je tipična: prisotni so podkožni vozlički, iz katerih izteka gnoj, opazne pa so tudi brazgotine kot posledica preteklih izbruhov. Lezije so lokalizirane v pazduhah in dimljah, kar ustreza značilnim predelom bolezni. Potek bolezni pri bolnici traja že tri leta, spremembe pa so se v šestih mesecih pojavile dvakrat, kar ustreza tretjemu kriteriju.

Poleg klinične slike so pri bolnici prisotni številni dejavniki in značilnosti, ki so pogosto povezani s HS. Pomemben dejavnik tveganja je kajenje, ki poveča delovanje pro-vnetnih citokinov (5). Kadilci imajo tako večjo verjetnost za nastanek HS v primerjavi z nekadilci (6). Prav tako ima bolnica tudi prekomerno telesno težo ($ITM = 31 \text{ kg/m}^2$), kar je pogosta značilnost pri bolnikih s HS in je lahko del širšega metabolnega sindroma (7).

HS je povezan tudi z različnimi presnovnimi in sistemskimi boleznimi, kot so sladkorna bolezen tipa 2, sindrom policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*,

PCOS), nealkoholna zamaščenost jeter, depresija, spolna disfunkcija, vnetni artritis in vnetne črevesne bolezni, npr. Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis (8). Pogosti sprožilni dejavniki bolezni so lahko tudi stres in hormonske spremembe, kar se sklada z anamnezo bolnice (5).

4. Diagnozo HS postavimo klinično, na podlagi treh kriterijev, zato pri večini bolnikov za postavitev diagnoze dodatne diagnostične metode niso potrebne. Vseeno pa so uporabne za oceno razširjenosti zapletov (7).

Pri zgodnjih oblikah bolezni je UZ-preiskava kože zelo uporabna, saj omogoča prikaz vnetnih sprememb v dermisu in podkožju, kot so abscesne kolekcije, sinusni trakti in fistule, pogosto še preden so klinično opazne. Mikrobiološke analize pri HS ne opravljamo, saj ne gre za infekcijsko bolezen, temveč za kronično, neinfekcijsko vnetje foliklov. Analiza bi prikazala normalno kožno mikrofloro. Histološka preiskava lahko pri napredovali bolezni z ulceracijami izključi druge diagnoze, kot sta pioderma gangrenosum ali ploščatocelični karcinom. Pri načrtovanju kirurškega zdravljenja, zlasti anogenitalnega predela, imata pomembno vlogo UZ in MR, saj omogočata natančno oceno globine in razsežnosti fistulnih kanalov (7).

5. Natančna in zanesljiva ocena ter razvrstitev resnosti bolezni pri bolnikih s HS sta izjemno pomembni za izbiro optimalnega zdravljenja. Resnost in aktivnost HS lahko ocenjujemo z različnimi lestvicami (9).

Za enostavno klinično opredelitev stopnje bolezni se uporablja Hurleyjev sistem razvrščanja, na podlagi katerega HS razvrstimo v tri stopnje (10):

- Stadij I (blag HS): prisotni so abscesi in vnetni vozlički brez fistul in brazgotinjenja.
- Stadij II (zmeren HS): ponavljajoči se abscesi z nastankom fistul in brazgotin, lezije so lahko posamezne ali večkratne, vendar so med seboj ločene.
- Stadij III (težak HS): razširjeni ali večkrat med seboj povezani fistulni trakti in abscesi po celotnem prizadetem območju.

Za objektivnejšo oceno vnetne aktivnosti bolezni lahko uporabimo mednarodni sistem ocenjevanja resnosti supurativnega hidradenitisa (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System, IHS4), ki temelji na številu vnetnih nodusov, abscesov in fistulnih kanalov (9).

6. Zdravljenje HS je večstopenjsko in individualno prilagojeno, saj bolezen poteka kronično in ima različno izraženo klinično sliko. Glavni cilji zdravljenja so zmanjšanje vnetne aktivnosti bolezni, zmanjšanje pogostosti izbruhov, preprečevanje nastanka novih lezij, lajšanje simptomov ter upočasnitev napredovanja bolezni in pridruženih bolezni (11). Ključno je obvladovanje dejavnikov tveganja, kot so kajenje, debelost in mehanske poškodbe kože. Bolnike je treba aktivno izobraževati o naravi bolezni, obvladovanju bolečine in o negi sprememb. Priporoča se uporaba antiseptičnih pripravkov (2, 11). Zdravljenje je dolgotrajno in odvisno od stopnje vnetja ter se določa glede na IHS4-indeks. Pri blagi obliki bolezni se priporoča lokalno zdravljenje z antibiotiki, najpogosteje s klindamicinom, ki se nanaša dvakrat dnevno v obdobju treh mesecev. Pri zmereni obliki je terapija prve izbire sistemsko antibiotično zdravljenje, običajno s tetraciklini ali klindamicinom in rifampicinom. Čeprav HS primarno ni infekcijska bolezen, antibiotiki zmanjšujejo vnetni odziv in pogostost izbruhov. Med zdravila drugega izbora sodijo sistemski retinoidi ter pri ženskah antiandrogeno hormonsko zdravljenje.

Pri zmerno do hudo izraženih oblikah HS se lahko v primeru neučinkovitosti zdravljenja ali neželenih učinkov zdravljenja po presoji konzilija uvede biološko zdravljenje z zaviralci TNF- α , med katerimi se najpogosteje uporablja adalimumab, v zadnjem času pa terapevtsko možnost predstavljajo tudi zaviralci interleukina-17 (sekukinumab, bimekizumab) (4, 12).

V vseh stadijih bolezni ima pomembno vlogo kirurško zdravljenje, ki omogoča učinkovito odstranitev prizadetega tkiva (4). V začetnih stadijih se uporabljajo lokalna ekscizija posameznih nodusov in laserske tehnike. V napredovalnih stadijih pa je v uporabi zlasti radikalna kirurška ekscizija celotnega obolelega področja (1).

Poleg farmakološkega in kirurškega zdravljenja je nujen celosten, psihosocialno usmerjen pristop zdravljenja, saj bolečina, izcedek, vonj in prizadetost občutljivih predelov pomembno zmanjšujejo kakovost življenja bolnikov. HS je kronična, obremenjujoča vnetna bolezen kože, ki prizadene približno 1 % prebivalstva ter močno vpliva na kakovost življenja bolnikov (4).

Zahvala

Za strokovno pomoč in dragocene nasvete pri sestavi diagnostičnega izziva se iskreno zahvaljujem asist. Vidu Bajuku in izr. prof. dr. Mateji Dolenc-Voljč.

LITERATURA

1. Mateja Dolenc-Voljč. Kronične imunske pogojene vnetne bolezni kože; acne inversa – Hidradenitis suppurativa. Kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini (starostniki, paliativna oskrba, referenčne ambulante, revmatologija, psihiatrija, medicinsko nepojasnjena stanja, odnos med bolnikom in zdravnikom, urologija, stanovske teme, delavnice); 2016 May 20–1; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Družinska medicina; 2016. p. 36–40.
2. K Kanský A, Miljković J, Dolenc-Voljč M. Bolezni dlak. In: KOŽNE IN SPOLNE BOLEZNI III dopolnjena izdaja. Maribor-Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017. p. 368–70.
3. Ballard K, SatheNC, Shuman VL. Hidradenitis suppurativa. In: StatPearls [internet]. Trusare Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. c2025 [citirano 2025Nov 8]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534867/>
4. Marovt M. Suporativni hidradenitis. Med Razgl. 2022; 61 (4): 531–38.
5. Mokus ZB, Miše J, Balić A, Marinović B. Understanding the Relationship Between Smoking and Hidradenitis Suppurativa. Acta Dermatovenerol Croat. 2020; 28 (1): 9–13.
6. Abu Rached N, Gambichler T, Dietrich JW, et al. The Role of Hormones in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2022; 23 (23): 15250. doi:10.3390/ijms232315250
7. Sabat R, Alavi A, Wolk K, et al. Hidradenitis suppurativa. Lancet. 2025; 405 (10476): 420–38. doi:10.1016/S0140-6736(24)02475-9
8. Cartron A, Driscoll MS. Comorbidities of hidradenitis suppurativa: A review of the literature. Vol. 5, International Journal of Women's Dermatology. Elsevier Inc.; 2019. p. 330–4.
9. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. Br J Dermatol. 2017; 177 (5): 1401–9. doi:10.1111/bjd.15748
10. Koerts Koerts NDK, Bouwman K, Prens LM, Horváth B. Assessment tools and phenotype classification for hidradenitis suppurativa. Clin Dermatol. 2023; 41 (5): 601–10. doi:10.1016/j.clindermatol.2023.08.016
11. van Straalen KR, Prens EP, Gudjonsson JE. Insights into hidradenitis suppurativa. J Allergy Clin Immunol. 2022; 149 (4):1150–61. doi:10.1016/j.jaci.2022.02.003
12. Zouboulis CC, Bechara FG, Benhadou F, et al. European S2k guidelines for hidradenitis suppurativa/acne inversa part 2: Treatment J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025; 39 (5): 899–941. doi:10.1111/jdv.20472

Zahvala recenzentom

Acknowledgement to Reviewers

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

doc. dr. Mateja Legan, dr. med.

dr. Nadan Gregorič, dr. med.

Martina Gajšek Grbec, dr. med.

doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med.

Melita Bokalič, dr. med.

izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.

prof. dr. Mojca Globočnik Petrovič

prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med.

izr. prof. dr. Aneta Soltirovska Šalamon, dr. med.

Helena Jamnik, dr. med.

Maja Ravnik, dr. med.

Gregor Kunst, dr. med.

prim. Janez Pšenica Manfredo, dr. med.

prof. dr. Borut Jug, dr. med.

izr. prof. dr. Igor Frangež, dr. med., dr. dent. med.

asist. Manja Hribar, dr. med.

doc. dr. Eva Jakopin, dr. med.

asist. Vid Bajuk, dr. med.

izr. prof. dr. Matjaž Fležar, dr. med.

izr. prof. dr. Maja Sočan, dr. med.

dr. Marija Anderluh, dr. med.

prof. dr. Mitja Košnik, dr. med.

doc. dr. Vesna Homar, dr. med.

prof. dr. Aleš Blinc, dr. med.

izr. prof. dr. Mateja Dolenc-Voljč, dr. med.

doc. dr. Bojan Božič, univ. dipl. fiz.

asist. dr. Matej Makovec, dr. med.

izr. prof. dr. Vilma Urbančič Rovan, dr. med.

izr. prof. dr. Bojan Krebs, dr. med.

Najlepša hvala vsem!

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 28. avgusta do 11. novembra 2025

Diplomanti medicine

Bernhardt Sara	28.8.2025	Klemenčič Rebeka	19.9.2025
Černe Lara	28.8.2025	Pražnikar Eva	24.9.2025
Habibović Lejla	28.8.2025	Gorše Tjaša	8.10.2025
Ivanišević Filip	28.8.2025	Ločniškar Jaka	22.10.2025
Punčuh Kevin	28.8.2025	Smajić Elnur	22.10.2025
Rakuša Hana	28.8.2025	Vrabič Neli	23.10.2025
Wahibi Adam	28.8.2025	Krnojelac Milan	27.10.2025
Hrastovec Nika	29.8.2025	Milaković Andrea	27.10.2025
Kovačič Chiara	29.8.2025	Banko Neja	28.10.2025
Križanec Oscar	3.9.2025	Brečko Kristina	28.10.2025
Klemenc Kaja	4.9.2025	Mihelič Pečar Barbara	28.10.2025
Lakoseljac Anja	4.9.2025	Pirnovar Lucija	28.10.2025
Mervic Mark	4.9.2025	Senčar Lara	28.10.2025
Mušić Timur	5.9.2025	Štefe Anja	28.10.2025
Lukšič Nik	10.9.2025	Štrumbelj Martin	28.10.2025
Pregeljc Katja	10.9.2025	Urbas Anja	28.10.2025
Jereb Matej	11.9.2025	Vučko Hana	28.10.2025
Laubry Lucija Lucie	15.9.2025	Žarn Ajda	28.10.2025
Rožman Nik	15.9.2025	Žvar Tjaš	28.10.2025
Hammami Adela	17.9.2025	Šuštar Mihaela	4.11.2025
Mujnović Ajla	17.9.2025	Tisovic Maja	11.11.2025

Diplomanti dentalne medicine

Jerše Zala	29.8.2025	Kuhar Eva	13.10.2025
Rebernik Teja	1.9.2025	Težak Miha	13.10.2025
Šelih Tjaša	1.9.2025	Korelc Nika	13.10.2025
Oštir Žiga	10.9.2025	Kulovec Kristina	17.10.2025
Križnar Mana	16.9.2025	Obrez Valentina	17.10.2025
Pavec Andraž	16.9.2025	Požek Ajda	19.11.2025
Krebs Nik	30.9.2025	Tofant Val	19.11.2025
Berčič Andraž	8.10.2025		

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Marinc Andraž Martin	3.09.2025	Dretar Maja	9.10.2025
Kröpfl Tilen	8.09.2025	Štabuc Cirila	20.10.2025
Tasevska Natalija	8.09.2025	Bezjak Živa	21.10.2025
Miklič Lara	24.09.2025	Remškar Anja	21.10.2025
Mogu Jan	24.09.2025	Kunstič Christian Peter	22.10.2025
Čadej Neli	1.10.2025	Jereb Žana	27.10.2025
Goršek Jure	1.10.2025	Vidovič Enej	29.10.2025
Vizler Ana	2.10.2025	Zagožen Anamarija	4.11.2025
Zadravec Nika	8.10.2025	Žitnik Matija	19.11.2025

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 pripravljani 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 dovoljen je 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 spremeno 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 spremeno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

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

Knjiga na internetu

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

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

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

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

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

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

Guidelines for Authors

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

Language

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

Authorship

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

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

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

Ethical considerations and conflicts of interest

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

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

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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

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

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

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

EDITORIAL WORK

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

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

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


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

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



m

MEDICINSKI
RAZGLEDI



V letu 2026 naj bodo sreča, zdravje in
prijateljstvo vaši vsakodnevni spremljevalci.

VSE DOBRO IN
SREČNO NOVO LETO
VAM ŽELI

UREDNIŠTVO
MEDICINSKIH RAZGLEDOV.



MEDICINSKI RAZGLEDI

**vabijo pisce
znanstvenih prispevkov!**

KDO SMO: Medicinski razgledi so **recenzirana strokovna revija s 60-letno tradicijo**, ki izhaja štirikrat letno. Revija je indeksirana v zbirkah, kot so Biomedicina Slovenica, Crossref, Chemical Abstracts, Bowker International in Biological Abstracts.



OBJAVLJAMO:

- raziskovalne članke,
- pregledne članke in
- prikaze kliničnih primerov.



PREDNOSTI OBJAVE:

- brezplačno vodimo uredniški postopek in
- omogočamo akreditirane objave.

PRISPEVKE POŠLJITE na prispevki@medrazgl.si



Podrobnejša navodila lahko najdete v vsaki številki revije in na naši spletni strani:



Medicinski razgledi



medrazgl



medrazgl.si

Namenite del dohodnine Društvu Medicinski razgledi

Vsi davčni zavezanci imate možnost nameniti do 1 % dohodnine, odmerjene po Zakonu o dohodnini od dohodkov, ki se všttevajo v letno davčno osnovo, za financiranje upravičencev do donacij, med katere zaradi svoje nepridobitne dejavnosti spada tudi Društvo Medicinski razgledi. Donacije nam bodo v veliko pomoč pri ohranjanju dosedanje ravni kakovosti revije in vlaganju v njen nadaljnji razvoj.

Davčni zavezanec lahko posameznemu upravičencu nameni 0,1 %, 0,2 %, 0,3 % ... ali 1 % dohodnine, seštevek vseh pa ne sme presežati 1 % odmerjene dohodnine.

*Hvaležni bomo vaše podpore!
Uredništvo Medicinskih razgledov*

Kako nas lahko podprete?

1. Vlogo izpolnite elektronsko preko storitev elektronskega poslovanja FURS eDavki (edavki.durs.si).



MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 543 79 44
E info@medrazgl.si
W www.medrazgl.si
POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Matija Kiker

MANAGING EDITOR

Eva Pušnik

PRODUCTION EDITORS

Rok Erzar, Niko Farič, Julija Kalcher,
Gaj Kušar, Leonie Vrtačnik Horvat,
Nina Zimič

EDITORIAL BOARD

Manca Bregar, Hana Brezar, Ela Cerar,
Ema Grašič, Katja Halilovič, Anja
Horvat, Matic Ivančič, Ana Jazbec,
Pia Maria Kerčmar, Nike Klun, Tinka
Mesarič, Hana Rakuša, Larisa Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Ana Kumperger, Jerca Polc

READER FOR ENGLISH

Zala Julija Kavčič

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FRONT COVER

Larisa Žerovnik

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine UL
Slovenian Research and Innovation
Agency (ARIS)

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 700 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.



- 379** Editorial – *Manca Bregar*
- 381** Epidemiology and Diagnosis of Perioperative Allergic Reactions in Slovenia – *Živa Zidarn, Manica Voje, Elena Pelivanova, Peter Kopač*
- 399** The Impact of the Consequences of SARS-CoV-2 Infection on the Cardiovascular System in Adult Patients – *Žan Milan Žujič, Robert Marčun, Boštjan Rituper*
- 421** The Relationship Between Family Medicine Doctors' Personal Attitude Towards the Use of Analgesics and the Frequency of Prescribing them to Patients – *Bernarda Javornik, Aleksander Stepanovič*
- 431** The Goldman-Hodgkin-Katz Model of Membrane Potential and Its Comparison With the Ohmic Model of Membrane Potential – *Maja Duh, Andraž Stožer*
- 445** Peripheral Intravascular Lithotripsy: Case Report and Literature Review – *Andrej Juretič, Vid Vincenc Boc, Tadeja Kolar, Pavel Kavčič*
- 453** Type 2 Diabetes and Obesity – The Role of Genetic Polymorphisms in the Response to Treatment with Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists – *Gašper Tonin, Jasna Klen*
- 465** The Presentation of a Patient with Yellow Nail Syndrome – Therapeutic Challenges and the First Use of Micronized Purified Flavonoid Fraction – *Melanija Zidar, Tim Schaubach, Vesna Breznik*
- 475** Acute Left-Sided Colonic Diverticulitis – *Katarina Kunčič, Jurij Janež*
- 487** Diagnostic challenge
- 491** Thanks to the reviewers
- 493** List of Graduated Students
- 501** Guidelines for Authors