


- 
- 3** Primerjava zdravljenja migrene z akupunkturo in hipnoakupunkturo – *Jasmina Markovič Božič, Nika Jeromel, Eva Poteko, Alenka Spindler Vesel*
- 15** Infuzijske raztopine: fiziološke osnove, klinična uporaba in pomen ohranjanja euvolemije – *Iztok Potočnik*
- 29** Anestezija brez opioidov: pregled klinične učinkovitosti in varnosti – *Milan Krnojelac, Lea Andjelkovič Juvan*
- 49** Neplodnost in postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo – *Anamarija Mihovec, Nina Jančar*
- 59** Nujno hipertenzivno stanje pri bolniku brez predhodne diagnoze arterijske hipertenzije: prikaz primera – *Timur Mušič, Amela Kabaklić*
- 77** Obsežna ruptura desne diafragme zaradi visoko energetske tope poškodbe prsnega koša: prikaz primera – *Jan Igor Kržan, Žan Čebren, Ana Mavko, Jan Grosek*
- 89** Reverzibilna elektroporacija v terapiji raka – *Amadej Šenk Juh, Barbara Šenk, Maja Čemažar*
- 99** Diagnostični izziv
- 105** Seznam diplomantov
- 107** Navodila avtorjem
- 113** 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,
Tinka Mesarič, Leonie Vrtačnik Horvat,
Nina Zimič

UREDNIŠKI ODBOR

Hana Brezar, Ela Cerar, Ema Grašič,
Katja Halilovič, Matic Ivančič, Ana
Jazbec, Pia Maria Kerčmar, Nike Klun,
Larisa Žerovnik

LEKTORJA

Ana Kumperger, Uršula Vimer Kovaček

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Zala Julija Kavčič

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Rok Erzar

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 2026

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

- 3** Primerjava zdravljenja migrene z akupunkturo in hipnoakupunkturo – *Jasmina Markovič Božič, Nika Jeromel, Eva Poteko, Alenka Spindler Vesel*
- 15** Infuzijske raztopine: fiziološke osnove, klinična uporaba in pomen ohranjanja euvolemije – *Iztok Potočnik*
- 29** Anestezija brez opioidov: pregled klinične učinkovitosti in varnosti – *Milan Krnojelac, Lea Andjelković Juvan*
- 49** Neplodnost in postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo – *Anamarija Mihovec, Nina Jančar*
- 59** Nujno hipertenzivno stanje pri bolniku brez predhodne diagnoze arterijske hipertenzije: prikaz primera – *Timur Mušič, Amela Kabaklić*
- 77** Obsežna ruptura desne diafragme zaradi visoko energetske tope poškodbe prsnega koša: prikaz primera – *Jan Igor Kržan, Žan Čebren, Ana Mavko, Jan Grosek*
- 89** Reverzibilna elektroporacija v terapiji raka – *Amadej Šenk Juh, Barbara Šenk, Maja Čemažar*
- 99** Diagnostični izziv
- 105** Seznam diplomantov
- 107** Navodila avtorjem
- 113** Guidelines for Authors

Jasmina Markovič Božič¹, Nika Jeromel², Eva Poteko³, Alenka Spindler Vesel⁴

Primerjava zdravljenja migrene z akupunkturo in hipnoakupunkturo

Comparison of Migraine Treatment with Acupuncture and Hypnoacupuncture

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: migrena, zdravljenje, akupunktura, medicinska hipnoza

IZHODIŠČA. Migrena je kompleksna nevrološka motnja, za katero so značilni ponavljajoči se napadi glavobola, ki nastajajo zaradi medsebojnega vpliva genetskih in okoljskih dejavnikov. Poleg farmakološkega zdravljenja se uveljavljajo nefarmakološki pristopi, kot sta akupunktura in medicinska hipnoza, ki prispevajo k dolgoročnemu obvladovanju bolezn. **METODE.** V enocentrični raziskavi smo primerjali učinkovitost klasične akupunkture in hipnoakupunkture (kombinacije skalp akupunkture in medicinske hipnoze) pri bolnicah z migreno. Udeleženske smo naključno razdelili v dve skupini: kontrolna skupina je prejela deset ciklov akupunkture, preiskovalna skupina pa dodatno štiri hipnoakupunkturne seanse pred ali po zaključenem akupunkturnem zdravljenju. Beležili smo število migrenskih dni, jakost bolečine, porabo analgetikov, odsotnost z dela in vpliv glavobola na počutje ter opravilno sposobnost. **REZULTATI.** Med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik v spremljanih parametrih. Obe metodi sta pokazali klinično pomembne ugodne učinke na zmanjšanje intenzitete glavobola in števila migrenskih dni, ki so vztrajali še eno leto po zaključku zdravljenja. Vse udeleženske so izrazile visoko zadovoljstvo z zdravljenjem. Analiza primerjave izhodiščnih in enoletnih podatkov je pokazala statistično značilno izboljšanje v obeh skupinah. **RAZPRAVA.** Akupunktura in hipnoakupunktura sta učinkoviti nevromodulacijski metodi za lajšanje migrenskih glavobolov ter predstavljata pomembno dopolnitev farmakološkemu zdravljenju. Aktivna vključenost bolnikov in učenje strategij za obvladovanje stresorjev dodatno prispevata k dolgoročnemu uspehu zdravljenja. Omejitve raziskave vključujejo majhno velikost vzorca, enocentričnost in odsotnost kontrolne skupine brez intervencije. Potrebne so večje, randomizirane, multicentrične raziskave, ki bodo potrdile ugotovitve in opredelile optimalno integracijo nefarmakoloških metod v klinično prakso.

¹ Doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jasmina.markovic1@kclj.si

² Nika Jeromel, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana; Chengdujska cesta 45, 1260 Ljubljana; nika.jeromel@gmail.com

³ Eva Poteko, dr. med. Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; evapoteko@gmail.com

⁴ Doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; alenka.spindler@guest.arnes.si

ABSTRACT

KEYWORDS: migraine, treatment, acupuncture, medical hypnosis

BACKGROUND. Migraine is a complex neurological disorder characterized by recurrent headache attacks influenced by genetic and environmental factors. In addition to pharmacological therapy, nonpharmacological approaches such as acupuncture and medical hypnosis are increasingly used and may provide long-term benefits. **METHODS.** In this single-center study, we compared classical acupuncture with hypnoacupuncture (scalp acupuncture supported by medical hypnosis) in patients with migraine. Participants were randomly assigned to two groups: the control group received ten acupuncture sessions, while the experimental group received four additional hypnoacupuncture sessions before or after acupuncture treatment. Outcomes included the number of migraine days, pain intensity, analgesic use, absenteeism, and headache impact on well-being and daily functioning. **RESULTS.** No statistically significant differences were observed between groups in any measured parameters. Both interventions demonstrated clinically relevant improvements in headache intensity and migraine frequency, with effects persisting for up to one year after treatment. All participants reported high satisfaction with therapy. Comparative analysis of baseline and one-year follow-up data showed significant improvement in both groups. **DISCUSSION.** Acupuncture and hypnoacupuncture are effective neuromodulatory methods for migraine management and represent valuable complements to pharmacological treatment. Active patient involvement and stress-management strategies further enhance long-term outcomes. Limitations include a small sample size, single-center design, and absence of a non-intervention control group. Larger randomized multicenter trials are needed to confirm these findings and define optimal integration of nonpharmacological methods into clinical practice.

UVOD

Migrena je posledica součinkovanja dejavnikov okolja in genetske predispozicije. Patofiziološki mehanizmi migrene niso dokončno pojasnjeni, najbolj uporabljeni razlagi sta teorija nevrogenega vnetja in homeostatska teorija (1, 2). Glavobol se razvije kot posledica nevrogenega vnetja, ki draži bolečinske receptorje (nociceptorje) (1). Kronična migrena je predvsem posledica patološke nevroplastičnosti, ki privede do prevelike odzivnosti sinaps na bolečinske dražljaje. Povečana občutljivost osrednjega živčevja je med migrenskim napadom prisotna v talamusu in senzoričnem gangliju trovejnega živca (3, 4). Zdravila sicer učinkovito zmanjšujejo jakost akutnega glavobola in pogostost kroničnih glavobolov, vendar imajo stranske učinke, poleg

tega pa se lahko glavoboli ob pretirani uporabi protibolečinskih sredstev še poslabšajo. Pri bolnikih s kroničnimi migrenami je to problem, saj brez pogoste uporabe zdravil težko živijo kakovostno življenje (5).

Akupunktura vpliva na vse organske sisteme in je učinkovita nefarmakološka metoda zdravljenja kronične bolečine. Protibolečinski učinek se pojavi z zakasnitvijo po odstranitvi igel ter po več akupunkturnih terapijah v obdobju nekaj tednov. Učinki lahko trajajo več mesecev, v nekaterih primerih več kot leto po zaključku terapije (5–8).

Po raziskavah je akupunktura učinkovita metoda pri zdravljenju različnih tipov kronične bolečine. Pri zdravljenju tenzijskih glavobolov in migren učinki akupunkture presegajo učinek placeba (7–14). Zmanjšuje

namreč pogostost in jakost epizodičnih migren, kroničnih tenzijskih glavobolov in glavobolov po poškodbeni okvari možganov (7, 8, 15, 16). Vpliv na zmanjšanje pogostosti migrenskih napadov je primerljiv z rezultati redne terapije s profilaktičnimi zdravili, vendar pa je pri akupunkturi opisanih manj stranskih učinkov (7, 17). Akupunktura je tako možna rešitev za bolnike, ki ne smejo ali si ne želijo jemati zdravil (17). V praksi je najpogostejši integrativen pristop k zdravljenju, torej kombinacija redne farmakološke terapije z zdravili in različnih nefarmakoloških pristopov. Bolniki, ki so bili ob jemanju redne terapije za migreno deležni akupunkturne stimulacije, so imeli manj intenzivne glavobole, manj migrenskih dni, manj obiskov pri zdravniku in manjšo porabo analgetikov kot bolniki samo na farmakološki terapiji (18).

Skalp akupunktura je specializirana oblika akupunkture, osredotočena na specifične točke in področja na skalpu, ki pripadajo določenemu delu možganov. Najpogosteje se uporablja kot dodatno terapevtsko orodje pri nevroloških boleznih (npr. pri stanju po možganski kapi, stanju po poškodbi glave, Parkinsonovi bolezni, multipli sklerozi) in kronični bolečini. Klasična skalp akupunktura temelji na načelih tradicionalne kitajske medicine. Ena novejših metod skalp akupunkture je Yamamotova nova skalp akupunktura (angl. *Yamamoto new scalp acupuncture*, YNSA), ki združuje nevroznanost s tradicionalno kitajsko medicino. Temelji na mikrosistemu, v katerem je celo telo projicirano v specifične točke na skalpu. V ta namen uporablja poseben palpatorni diagnostični algoritem. Z uporabo tega dodatnega diagnostičnega algoritma je v primerjavi s klasično akupunkturo bolj specifična in zahteva manj zbadanja (19, 20). Pri preprečevanju in zdravljenju migrene je njena učinkovitost podobna (21).

S pomočjo medicinske hipnoze so v preteklosti medicinske posege izvedli manj boleče, kar je raziskovanja usmerilo v upo-

rabo hipnoze za obvladovanje kronične bolečine (22–24). Hipnotična analgezija vpliva na nevrofiziološke procese, ki vplivajo na izkustvo bolečine na periferiji in centralno – vključno s talamusom, senzoričnim korteksom, insulo in anteriornim cingularnim korteksom (22, 25, 26). S pomočjo medicinske hipnoze bolnike motiviramo k iskanju načinov za spopadanje s stresom in drugimi sprožitelji migrene. Na takšen način se bolniki naučijo nadzorovati bolečino. V procesu obvladovanja kronične bolečine lahko bolnike naučimo tehnike avtohipnoze ali jim ponudimo zvočne posnetke, ki jih nato uporabljajo v domačem okolju (22–24).

Namen raziskave je bil ugotoviti razlike med skupino, ki je bila deležna samo akupunkturnih stimulacij, in skupino, kjer smo to zdravljenje dopolnili s kombinacijo hipnoze in akupunkture (hipnoakupunkturo). Primerjali smo stopnjo bolečine, porabo analgetikov, število migrenskih dni, odsotnost z dela in vpliv glavobola na počutje ter opravilno sposobnost. Spremljali smo tudi razlike v zadovoljstvu z zdravljenjem.

METODE

V raziskavo smo vključili bolnike z migrenskimi glavoboli, ki so se zdravili na Oddelku za zdravljenje kronične bolečine Kliničnega oddelka za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko v Ljubljani (0120–411/2022/7). Bolniki so podpisali privolitev za sodelovanje v raziskavi. Raziskavo smo izvajali skladno z načeli Helsinško-Tokijske deklaracije in Kodeksa etike zdravstvenih delavcev Slovenije.

Bolnike smo zdravili z akupunkturno stimulacijo kot eno od nefarmakoloških metod zdravljenja oz. smo akupunkturno zdravljenje dopolnili s štirimi cikli kombinacije skalp akupunkture po metodi YNSA in medicinske hipnoze (hipnoakupunkturo).

Primarni ciljni spremenljivki sta bili jakost bolečine in število migrenskih dni po zaključenem zdravljenju.

Sekundarne ciljne spremenljivke so bile poraba analgetikov, točkovanje vprašalnikov o vplivu glavobola (headache impact test, HIT-6) in o prizadetosti zaradi migrene (migraine disability assessment, MIDAS), odsotnost z dela, ocena zadovoljstva z obravnavo na lestvici od 1 do 5 in kvalitativna ocena uspešnosti zdravljenja.

Vpliv glavobola na počutje ter opravilno sposobnost smo ocenili z uporabo vprašalnikov HIT-6 in MIDAS.

HIT-6: Z vprašalnikom se ocenjuje vpliv glavobola na počutje in kakovost življenja. Sestavlja ga šest vprašanj, vezanih na bolečino, vitalnost, spoznavne sposobnosti, socialno in družbeno vlogo ter psihološki stres. Vsako vprašanje ima možnost odgovora: nikoli, redko, včasih, pogosto in vedno. Seštevek točk znaša najmanj 36 (če so odgovori na vsa vprašanja »nikoli«, je vsak odgovor točkovan s 6 točkami) in največ 78 (če so odgovori na vsa vprašanja »vedno«, je vsak odgovor točkovan s 13 točkami).

MIDAS: Z vprašalnikom se ocenjujeta stopnja bolečine in zmanjšanje opravilne sposobnosti zaradi glavobola v zadnjih treh mesecih. Zmanjšanje opravilne sposobnosti se nanaša na ocenitev zmanjšanih delovnih in življenjskih sposobnosti zaradi migrene. Stopnja bolečine se ocenjuje z 11-številčno lestvico ocene jakosti bolečine (numeric rating scale, NRS) 0–10, kjer 0 pomeni stanje brez bolečin, 10 pa najhujšo možno bolečino. Vprašalnik vključuje še število migrenskih dni v zadnjih treh mesecih.

Vključevanje bolnikov

Kriterija za vključitev bolnikov v raziskavo sta bila: polnoletnost in zdravljenje migrene z akupunkturno stimulacijo oz. s kombinacijo akupunkture in medicinske hipnoze. Izključitveni kriterij je bilo nestri-

njanje bolnika. Pred vključitvijo v raziskavo smo od bolnikov pridobili pisno privolitev za sodelovanje v raziskavi.

Bolnike smo vključili v dve skupini. V vsako skupino smo vključili 18 bolnikov z migrenskimi glavoboli. V kontrolni skupini (KS) smo migreno zdravili z desetimi ciklusi akupunkturne stimulacije. V preiskovalni skupini (PS) so bili bolniki poleg akupunkture dodatno zdravljeni s hipnoakupunkturo, ki smo jo izvedli štirikrat pred končanim klasičnim akupunkturnim zdravljenjem (8 bolnikov) ali po njem (10 bolnikov).

Klinično vodenje

Klasično akupunkturo sta izvajala dva anesteziologa, eden izmed njiju je izvajal tudi hipnoakupunkturo.

Pri vseh bolnikih smo izbrali lokalni točki Baihui-GV20 (vrh glave) in posebno točko Yintang-M-HN-3 (nad nosnim korenem med obrvmi) ter distalne točke Hegu-LI4 (na zadnji strani dlani med palcem in kazalcem), Zusanli-ST 36 (lateralno na zgornji tretjini goleni) in Xingjian-LIV2 (med prvo in drugo metatarzalno kostjo). Ostale točke smo izbrali glede na klinično sliko. Ciklus desetih akupunkturnih stimulacij je potekal dvakrat do trikrat tedensko in so ga bolniki zaključili v štirih do šestih tednih. Hipnoakupunktura se je izvajala na en do tri mesece. Zdravljenje je trajalo od pol do enega leta. Po zaključenem zdravljenju smo vse bolnike povabili na kontrolni pregled, ki smo ga načrtovali eno leto po zaključku zdravljenja KS. V PS smo vključili osem bolnikov, ki so se najprej zdravili s hipnoakupunkturo in nato s klasično akupunkturo, ter deset bolnikov, ki so bili po klasični akupunkturi deležni terapij s hipnoakupunkturo.

Zbiranje podatkov

Pred začetkom zdravljenja in ob kontrolnem pregledu smo zabeležili naslednje parametre:

- Število migrenskih dni, jakost bolečine z NRS, porabo analgetikov in odsotnost z dela.
- Vpliv glavobola na počutje ter opravilno sposobnost s pomočjo vprašalnikov HIT-6 in MIDAS.
- Zadovoljstvo z zdravljenjem na lestvici od 1 do 5 in kvalitativno oceno uspešnosti zdravljenja.

Statistična analiza

Število bolnikov smo izračunali s pomočjo a priori analize (angl. *a priori power analysis*) moči raziskave dveh neodvisnih vzorcev. Razlika v stopnji bolečine med skupinama je bila osnova za izračun števila bolnikov. Za izračun statistično značilne razlike 5% ($\alpha = 0,05$) in moči raziskave 80% ($\beta = 0,2$) smo izračunali, da moramo v raziskavo vključiti najmanj 30 bolnikov. Vključili smo 36 bolnikov.

V statistično analizo smo vključili 35 bolnikov, ker je ena bolnica sočasno prebolevala drugo bolezen in ocena bolečine ni bila relevantna (slika 1).

Številčne spremenljivke smo izrazili kot povprečne vrednosti, opisne spremenljivke pa kot število.

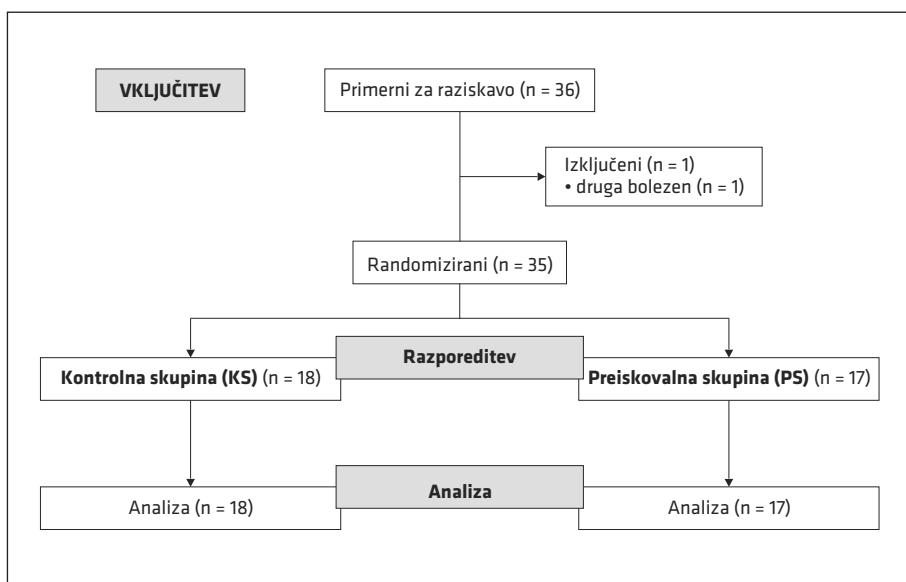
Številčne spremenljivke smo analizirali s pomočjo analize variance (angl. *analysis of variance*, ANOVA) in dvosmernega t-testa dveh neodvisnih in dveh odvisnih vzorcev. Opisne spremenljivke smo analizirali s pomočjo testa χ^2 . Rezultate smo primerjali s pomočjo t-testa dveh odvisnih vzorcev ter regresijske in korelacijske analize.

Kot statistično značilna je bila sprejeta vrednost $p < 0,05$. Podatke smo analizirali s pomočjo SPSS® 13.0.

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 35 bolnic z migreno, od tega jih je bilo 18 zdravljenih z akupunkturo (KS) in 18 z akupunkturo in hipnoakupunkturo (PS). Iz statistične analize je bila izključena ena bolnica iz PS (slika 1).

Povprečna starost bolnic se med skupinama ni statistično značilno razlikovala (48 let v KS in 43 let v PS; $p = 0,13$).



Slika 1. Prikaz vključitve bolnikov v raziskavo. n – število bolnikov, KS – kontrolna skupina, PS – preiskovalna skupina.

Primerjava med skupinama v času raziskave

Med raziskovalnimi spremenljivkami v času raziskave ni bilo statistično značilnih razlik.

Stopnja bolečine, število migrenskih dni, točkovanje po vprašalniku o prizadetosti zaradi migrene in vprašalniku o vplivu glavobola

Stopnja bolečine (NRS 0–10) je bila v PS statistično neznačilno večja v primerjavi s KS ($6,8 \pm 2,6$ proti $5,8 \pm 1,9$; $p = 0,21$). Število migrenskih dni (MIGD) je bilo v PS statistično neznačilno večje v primerjavi s KS ($8 \pm 4,8$ proti $6 \pm 3,8$; $p = 0,15$). Točkovanje je bilo v PS stati-

stično neznačilno večje v primerjavi s KS ($19,5 \pm 18,8$ proti $12,6 \pm 10,6$; $p = 0,18$). Točkovanje po vprašalniku HIT-6 je bilo v PS statistično neznačilno večje v primerjavi s KS ($57,9 \pm 10,7$ proti $52,9 \pm 6,8$; $p = 0,11$) (tabela 1).

Poraba analgetikov in odsotnost z dela v času raziskave

Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike glede porabe analgetikov (manjša poraba: 13 proti 15; enaka: 4 proti 3; $p = 0,5$). V nobeni skupini ni bilo povečane porabe analgetikov v primerjavi s časom pred zdravljenjem.

Tabela 1. Stopnja bolečine, ocenjena s številčno lestvico 0–10 (NRS), število migrenskih dni (MIGD), točkovanje z vprašalnikom MIDAS in testom vpliva glavobola HIT-6. Vrednosti so podane kot povprečne vrednosti ali razlike povprečnih vrednosti \pm standardni odklon. PS – preiskovalna skupina, KS – kontrolna skupina, n – število bolnikov, NRS – številčna lestvica ocene jakosti bolečine (numeric rating scale), MIGD – število migrenskih dni, MIDAS – vprašalnik o prizadetosti zaradi migrene (migraine disability assessment), HIT-6 – vprašalnik o vplivu glavobola (headache impact test).

Skupina	PS (n = 17)	KS (n = 18)	p ^a
NRS	$6,8 \pm 2,6$	$5,8 \pm 1,9$	0,21
MIGD	$8,2 \pm 4,5$	$6 \pm 3,8$	0,15
MIDAS	$19,5 \pm 18,8$	$12,6 \pm 10,6$	0,18
HIT-6	$57,9 \pm 10,7$	$52,9 \pm 6,7$	0,11

^a Če je $p < 0,05$ (tj. napaka prve vrste oz. $\alpha < 5\%$), je rezultat statistično značilen. Podatke smo analizirali s pomočjo analize variance (ANOVA) in dvosmernim t-testom.

Tabela 2. Poraba analgetikov in odsotnost z dela v času raziskave. Vrednosti porabe so podane kot število bolnikov. PS – preiskovalna skupina, KS – kontrolna skupina, n – število bolnikov.

Skupina	PS (n = 17)	KS (n = 18)	p ^a
Poraba (manjša/večja/enaka)	13/0/4	15/0/3	0,5
Status zaposlenosti (zaposlen/ nezaposlen/bolniška odsotnost/ upokojen)	17/0/0/0	13/3/1/1	0,1

^a Če je $p < 0,05$ (tj. napaka prve vrste oz. $\alpha < 5\%$), je rezultat statistično značilen. Podatke smo analizirali s pomočjo testa χ^2 .

Odsotnost z dela se med skupinama ni statistično razlikovala. V raziskavo je bilo vključenih 30 redno zaposlenih bolnic. V PS so bile vse bolnice zaposlene. V KS so bile v času raziskave 3 bolnice nezaposlene, 1 je bila v bolniškem staležu in 1 invalidsko upokojena (tabela 2).

Zadovoljstvo z zdravljenjem (1-5) in mnenje glede uspešnosti zdravljenja

Ocena zadovoljstva z zdravljenjem je bila v PS statistično neznačilno večja (5 ± 0 proti $4,9 \pm 0,2$; $p = 0,34$).

Vse bolnice so na vprašanje, ali jim je zdravljenje pomagalo, odgovorile pritrdilno (tabela 3).

Časovna korelacijska analiza primarnih ciljnih spremenljivk (stopnja bolečine in število migrenskih dni)

Zanimalo nas je, ali je sprememba v stopnji bolečine in številu migrenskih dni v času raziskave (po zdravljenju) v primerjavi z izhodiščem (pred zdravljenjem) statistično značilna, če upoštevamo spremembo na celotnem vzorcu in znotraj vsake skupine. Primerjalna analiza je pokazala statistično značilne razlike med izhodiščnimi in kontrolnimi povprečnimi vrednostmi eno leto po zaključenem zdravljenju tako za stopnjo bolečine kot v številu migrenskih dni (tabela 4).

Tabela 3. Zadovoljstvo z zdravljenjem, ocenjenim od ena do pet, in mnenje glede uspešnosti zdravljenja. Vrednosti porabe so podane kot število bolnikov. PS – preiskovalna skupina, KS – kontrolna skupina, n – število bolnikov.

Skupina	PS (n = 17)	KS (n = 18)	p ^a
Zadovoljstvo od 1 do 5	5 ± 0	4,9 ± 0,2	0,33
Zdravljenje je pomagalo (da/ne)	17/0	18/0	1

^a Če je $p < 0,05$ (tj. napaka prve vrste oz. $\alpha < 5\%$), je rezultat statistično pomemben. Podatke o zadovoljstvu smo analizirali s pomočjo analize variance (ANOVA) in dvosmernim t-testom. Mnenje glede uspešnosti zdravljenja smo analizirali s pomočjo testa χ^2 .

Tabela 4. Primerjalna analiza sprememb v stopnji bolečine in številu migrenskih dni ob raziskavi v primerjavi z izhodiščem znotraj skupin (preiskovalne skupine (PS) in kontrolne skupine (KS)) in v obeh skupinah skupaj (PS + KS). Vrednosti so podane kot povprečne vrednosti ± standardni odklon. PS – preiskovalna skupina, KS – kontrolna skupina, NRS0 – stopnja bolečine v zadnjih treh mesecih pred začetkom zdravljenja, NRSZ – stopnja bolečine v zadnjih treh mesecih pred raziskavo, MIGD0 – število migrenskih dni v zadnjih treh mesecih pred začetkom zdravljenja, MIGDZ – število migrenskih dni v zadnjih treh mesecih pred raziskavo.

Skupina	PS (n = 17)	KS (n = 18)	p	
Δ NRS0/Z	1,5 ± 2,6	1,6 ± 1,8	PS 0,03 ^a	KS 0,002 ^a
Δ MIGD0/Z	9,6 ± 11,6	7,1 ± 8,2	0,004 ^a	0,00001 ^a
Σ NRS0/Z	PS + KS (n = 35)		0,00001 ^a	
Σ MIGD0/Z	1,5 ± 2,3 8,3 ± 9,9			

^a Če je $p < 0,05$ (tj. napaka prve vrste oz. $\alpha < 5\%$), je rezultat statistično značilen. Podatke smo primerjali s pomočjo t-testa dveh odvisnih vzorcev ter regresijske in korelacijske analize.

RAZPRAVA

Akupunktura je učinkovita metoda pri zdravljenju kronične bolečine in migrenskih glavobolov (10). Med hipnozo se poveča pozornost in sugestibilnost, hkrati pa se zmanjša zavestnost, zato jo skupaj z nevromodulacijskimi metodami uspešno uporabljamo pri lajšanju kronične bolečine (23, 25). Cilj naše raziskave je bil ugotoviti, ali ima podaljšano akupunkturno zdravljenje, podprto s samohipnozo, enakovreden vpliv na izboljšan izid zdravljenja migrene kot sama akupunktura.

Visoke vrednosti točk po vprašalniku MIDAS ($19,5 \pm 18,8$ v PS in $12,6 \pm 10,6$ v KS) in HIT-6 ($57,9 \pm 10,7$ v PS in $52,9 \pm 6,8$ v KS) lahko nakazujejo na to, da se za akupunkturo v Sloveniji odločajo večinoma bolniki, ki jim glavoboli predstavljajo veliko breme, in tisti, pri katerih je intenziteta glavobola visoka. Ocena stopnje bolečine (NRS) je bila v PS $6,8 \pm 2,6$ in v KS $5,8 \pm 1,9$, MIGD pa v PS $8 \pm 4,8$ in v KS $6 \pm 3,8$. Naši rezultati kažejo, da je opravilna sposobnost preiskovancev zaradi glavobola zmanjšana, kar vpliva na njihovo socialno in družbeno vlogo ter s seboj prinaša psihološki stres (27).

V naši raziskavi med skupinama ni bilo pomembnih razlik v intenziteti glavobola, preverjeni z vprašalniki MIDAS, HIT-6, NRS in MIGD. Primerjava med učinkovitostjo in uspešnostjo obvladovanja migrenskega glavobola z akupunkturo in hipno-akupunkturo še ni bila opravljena. Samuels, ki je raziskoval integracijo hipnoze z akupunkturo, je izpostavil, da je priporočljiva vključitev hipnoze v proces zdravljenja z akupunkturo. Hipnoza zmanjša izločanje stresnih hormonov in na ta način okrepi učinke akupunkture (28).

Uporaba točkovnikov HIT-6 in MIDAS je smiselna, saj poleg ocene intenzitete bolečine poda tudi vpliv boleznin in zdravljenja na posameznikovo življenje. V sklopu MIDAS se lahko oceni tudi število migrenskih dni (MIGD) in stopnjo bolečine (NRS). MIGD lahko predstavlja težavo

za paciente, ki ne vodijo svojega migrenskega dnevnika. Težko je oceniti, kako dobro so si pacienti zapomnili ali zapisovali število migrenskih dni v zadnjih treh mesecih.

Poraba analgetikov se je pri pacientih, vključenih v našo raziskavo, zmanjšala ali ostala nespremenjena. Med PS in KS ni bilo statistično značilne razlike (manjša poraba: 13 proti 15; enaka: 4 proti 3; $p = 0,5$). To pomeni, da tako akupunktura kot kombinacija hipnoze in akupunkture uspešno zmanjšata porabo analgetikov pri pacientih. Prav tako lahko na podlagi že zaključenih raziskav sklepamo, da akupunktura uspešno preprečuje migrenske glavobole (14).

Odsotnost z dela v času raziskave se med preiskovalnima skupinama ni statistično značilno razlikovala. V PS so bile vse pacientke redno zaposlene, v KS pa tri nezaposlene, ena v bolniškem staležu in ena invalidsko upokojena.

Zadovoljstvo z zdravljenjem smo ocenjevali z lestvico od 1 do 5. Ocena zadovoljstva je bila v PS statistično neznačilno večja (5 ± 0 proti $4,9 \pm 0,2$; $p = 0,34$). Že samo zdravljenje z akupunkturo omogoči bolj osebni odnos zdravnika do bolnika, pri hipnozi se ta odnos dodatno okrepi. Bolnice so v pogovoru poudarile pomen zaupnega odnosa. Zdravljenje sta ves čas izvajala dva anesteziologa. Upoštevajoč biopsihosocialni model zdravljenja bolečine, bi to lahko vplivalo na dovtetnost pacientk in učinkovitost zdravljenja.

Vse bolnice so potrdile, da jim je zdravljenje pomagalo. Številne so v pogovoru izrazile željo po ponovitvi zdravljenja za preprečevanje glavobolov. Omenile so tudi, da hipnozo in akupunkturo vidijo kot dve različni metodi, ki jim pomagata pri zmanjšanju števila in intenzivnosti migrenskih glavobolov, hipnozo pa tudi pri uravnavanju odziva njihovega organizma na stres in njihove družbene vloge. Predvsem znanje samohipnoze omogoča obvladovati sprožitelje stresa v vsakodnevnem življenju,

česar pa nismo posebej kvantitativno ocenjevali. Prav tako nismo preiskovali življenjskega sloga pacientov, vsakodnevnega stresa, tesnobe in drugih sprožilcev migrene. Bolniki z migreno imajo drugačen psihološki profil kot ostali bolniki s kronično bolečino. Migrena velja za biološko vedenjsko motnjo s pogosto disregulacijo afektivnega temperamenta in tesnobo (29).

V naši raziskavi se je izkazalo, da so spremembe v stopnji bolečine in številu migrenskih dni po času statistično značilne, torej so ugodni učinki akupunkture trajali še eno leto od začetka zdravljenja. Nekatere pacientke iz PS se niso želele ponovno uvrstiti na čakalni seznam za ponovitev akupunkture, saj so bile prepričane, da se bodo s pomočjo samohipnoze znale spopadati s sprožilci migrene in z bolečino.

Pri obeh metodah so stranski učinki redki, kar je njuna prednost. Pacientu pomagata tudi pri prepoznavanju in obvladovanju sprožilcev migrene in ga tako aktivneje vključita v preprečevanje in zdravljenje migrenskih glavobolov.

Pacientke v naši raziskavi niso prekinile svojega običajnega zdravljenja migrene. Izboljšanje v času zdravljenja z akupunkturo in hipnoakupunkturo bi zato lahko delno pripisali tudi drugim metodam, ki so se jih posluževale v tem času, tako farmakološkim kot nefarmakološkim. V raziskavi, s katero bi dokazali, da je k izboljšanju pripomogla izključno akupunktura oz. hipnoakupunktura, bi morali opustiti vse ostale načine zdravljenja.

ZAKLJUČKI

Rezultati naše raziskave potrjujejo, da sta akupunktura in hipnoakupunktura učinkoviti nefarmakološki metodi za preprečevanje in lajšanje migrenskih glavobolov. Čeprav nismo ugotovili statistično značilne prednosti hipnoakupunkture v primerjavi z akupunkturo, obe metodi pomembno prispevata k zmanjšanju intenzitete glavobola in števila migrenskih dni, pri čemer so ugodni učinki vztrajali še eno leto po zaključku zdravljenja. To poudarja klinični potencial nefarmakoloških pristopov kot dopolnitev farmakološkemu zdravljenju.

Odzivi pacientk dodatno izpostavljajo pomen učenja strategij za obvladovanje stresorjev, ki so pogosto sprožilci migrenskih napadov. Aktivna vključenost bolnikov v proces zdravljenja in uporaba metod, kot sta akupunktura in hipnoza, lahko izboljšajo obvladovanje bolezni, zmanjšajo potrebo po zdravlilih ter povečajo kakovost življenja.

Omejitve raziskave vključujejo majhno velikost vzorca, enocentričnost raziskave in odsotnost kontrolne skupine brez intervencije, kar omejuje posploševanje rezultatov. Poleg tega je bila ocena učinkov deloma odvisna od subjektivnih poročil bolnikov. Za potrditev ugotovitev, opredelitev dolgoročnih koristi ter raziskavo optimalne integracije nefarmakoloških metod v klinično prakso so potrebne večje, randomizirane, multicentrične raziskave. Priporočljivo je vključiti objektivne kazalnike (npr. biomarkerje stresa), spremljanje kakovosti življenja in stroškovno analizo, da bi se ocenila klinična in ekonomska upravičenost teh pristopov.

LITERATURA

1. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, et al. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain*. 2014; 15 (1): 2. doi: 10.1186/1129-2377-15-2
2. Adams J, Barberly G, Lui CW. Complementary and alternative medicine use for headache and migraine: A critical review of the literature. *Headache* 2013; 53 (3): 459–73. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02271.x
3. Viganò A, Toscano M, Puledda F, et al. Treating chronic migraine with neuromodulation: The role of neurophysiological abnormalities and maladaptive plasticity. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 32. doi: 10.3389/fphar.2019.00032
4. Evers S. Non-invasive neurostimulation methods for acute and preventive migraine treatment: A narrative review. *J Clin Med*. 2021; 10 (15): 3302. doi: 10.3390/jcm10153302
5. Zobdeh F, Kraiem AB, Attwood MM, et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*. 2021; 178 (23): 4588–607. doi: 10.1111/bph.15657
6. Van Hal M, Dydik AM, Green MS. Acupuncture. *StatPerls*. 2023.
7. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4 (4): CD007587. doi: 10.1002/14651858.CD007587.pub2
8. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016 (6): CD001218. doi: 10.1002/14651858.CD001218.pub3
9. Yang Y, Que Q, Ye X, et al. Verum versus sham manual acupuncture for migraine: A systematic review of randomised controlled trials. *Acupuncture in Medicine: Journal of the British Medical Acupuncture Society*. 2016; 34 (2): 76–83. doi: 10.1136/acupmed-2015-010903
10. Da Silva AN. Acupuncture for migraine prevention. *Headache*. 2015; 55 (3): 470–3. doi: 10.1111/head.12525
11. Manheimer E, White A, Berman B, et al. Meta-analysis: Acupuncture for low back pain. *Ann Intern Med*. 2005; 142 (8): 651–63. doi: 10.7326/0003-4819-142-8-200504190-00014
12. Liu L, Skinner M, McDonough S, et al. Acupuncture for low back pain: An overview of systematic reviews. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015: 328196. doi: 10.1155/2015/328196
13. Lam M, Galvin R, Curry P. Effectiveness of acupuncture for nonspecific chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38 (24): 2124–38. doi: 10.1097/01.brs.0000435025.65564.b7
14. Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293 (17): 2118–25. doi: 10.1001/jama.293.17.2118
15. Zhao L, Chen J, Li Y, et al. The long-term effect of acupuncture for migraine prophylaxis: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017; 177 (4): 508–15. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9378
16. Jonas WB, Bellanti DM, Paat CF, et al. A randomized exploratory study to evaluate two acupuncture methods for the treatment of headaches associated with traumatic brain injury. *Med Acupunct*. 2016; 28 (3): 113–30. doi: 10.1089/acu.2016.1183
17. Xu S, Yu L, Luo X, et al. Manual acupuncture versus sham acupuncture and usual care for prophylaxis of episodic migraine without aura: Multicentre, randomised clinical trial. *BMJ*. 2020; 368: m697. doi: 10.1136/bmj.m697
18. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: Large, pragmatic, randomised trial. *BMJ*. 2004; 328 (7442): 744. doi: 10.1136/bmj.38029.421863.EB
19. Bomzon D. *Clinical handbook of Yamamoto new scalp acupuncture*. London: Singing Dragon, 2020.
20. Feely R, Yamamoto T. *Yamamoto new scalp acupuncture: Principles and practice*. Stuttgart: Thieme, 2010.
21. Rezvani M, Yaraghi A, Mohseni M, et al. Efficacy of Yamamoto new scalp acupuncture versus Traditional Chinese acupuncture for migraine treatment. *J Altern Complement Med*. 2014; 20 (5): 371–4. doi: 10.1089/acm.2013.0120
22. Božič JM, Vesel AS. Perioperative use of medical hypnosis. *Zdravniški Vestnik*. 2021; 90 (3–4): 202–207.
23. King B, Nash M, Spiegel D, Jobson K. Hypnosis as an intervention in pain management: A brief review. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2001; 5 (2): 97–101. doi: 10.1080/136515001300374821
24. Langlois P, Perrochon A, David R, et al. Hypnosis to manage musculoskeletal and neuropathic chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022; 135: 104591. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104591
25. Elkins G, Jensen MP, Patterson DR. Hypnotherapy for the management of chronic pain. *Int J Clin Exp Hypn*. 2007; 55 (3): 275–87. doi: 10.1080/00207140701338621
26. Jensen MP, Day MA, Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: Efficacy and mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10 (3): 167–78. doi: 10.1038/nrneurol.2014.12

27. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, et al. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011; 31 (3): 357–67. doi: 10.1177/0333102410379890
28. Samuels N. Integration of hypnosis with acupuncture: Possible benefits and case examples. *Am J Clin Hypn*. 2005; 47 (4): 243–8. doi: 10.1080/00029157.2005.10403638
29. Peres MFP, Mercante JPP, Toba PR, et al. Anxiety and depression symptoms and migraine: A symptom-based approach research. *J Headache Pain*. 2017; 18 (1): 37. doi: 10.1186/s10194-017-0742-1

Prispelo 1. 4. 2025

Iztok Potočnik¹

Infuzijske raztopine: fiziološke osnove, klinična uporaba in pomen ohranjanja euvolemije

Infusion Solutions: Physiological Principles, Clinical Use, and the Importance of Maintaining Euvolemia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: infuzijske raztopine, kristaloidne raztopine, koloidne raztopine, ciljno usmerjena tekočinska terapija, endotelijski glikokaliks

Infuzijske tekočine delimo na kristaloidne in koloidne raztopine. Uporabljajo se za hitro nadomeščanje telesnih tekočin. Kristaloidne raztopine, ki vsebujejo elektrolite in nizkomolekularne ogljikove hidrate, se hitro porazdelijo v zunajcelični prostor. Izločajo se skozi ledvice. Klinično pomembne kristaloidne raztopine vključujejo izotonične uravnotežene raztopine, fiziološko raztopino in Ringerjev laktat. Povzročijo lahko acidozo, zlasti če ne vsebujejo anionskih pufrov. Koloidne raztopine vsebujejo visokomolekularne snovi, ki povečajo onkotski tlak in zadržujejo tekočine v krvnem obtoku. Uporabljajo se predvsem za nadomeščanje plazme pri večjih krvavitvah, saj ostajajo v znotrajžilnem prostoru dlje časa kot kristaloidne raztopine. Del koloidnih molekul lahko prehaja v zunajcelični prostor, kar zmanjšuje njihov dejanski volumski učinek. Uporaba nekaterih kolooidov, npr. hidroksietilenskega škroba, je povezana z večjim tveganjem za ledvično odpoved, zato je potrebna previdnost. Pri izbiri infuzijske tekočine je pomembno upoštevati prednosti in slabosti obeh vrst, klinično stanje bolnika ter prisotnost spremljajočih bolezni. Vzdrževanje euvolemije je ključno za zagotavljanje ustrezne prekrvitve organov. Poškodba endotelija in glikokaliksa lahko vodi v povečano kapilarno prepustnost in zmanjša učinkovitost infuzijskega zdravljenja. V Sloveniji trenutno še nimamo enotnih nacionalnih smernic za področje infuzijskega zdravljenja, zato upoštevamo smernice, sprejete na evropskem nivoju.

ABSTRACT

KEYWORDS: intravenous fluids, crystalloids, colloids, goal-directed fluid therapy, endothelial glycocalyx

Infusion fluids are categorized into crystalloid and colloid solutions, both of which are utilized for the rapid restoration of body fluid volume. Crystalloids, composed of electrolytes and low-molecular-weight carbohydrates, readily diffuse into the extracellular space and are rapidly eliminated by the kidneys. Clinically relevant crystalloids include

¹ Doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, intenzivno medicino in terapijo bolečine, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; iztok.potocnik@mf.uni-lj.si

isotonic balanced solutions, normal saline, and Ringer's lactate. These solutions may contribute to the development of acidosis, particularly when they lack buffer-providing anions. Colloid solutions, on the other hand, contain high-molecular-weight substances that elevate oncotic pressure, thereby promoting fluid retention within the intravascular compartment. Colloids are primarily indicated for plasma volume expansion in cases of significant hemorrhage and tend to persist longer in the intravascular space compared to crystalloids. Nevertheless, some colloid molecules can leak into the extracellular space, diminishing their effective volume-expanding capacity. The use of certain colloids, such as hydroxyethyl starch, has been associated with an increased risk of renal impairment, warranting cautious application. When selecting an appropriate infusion fluid, it is essential to consider the respective benefits and limitations of crystalloids and colloids, while also taking into account the patient's clinical status and underlying comorbidities. Maintaining euvolemia is essential for ensuring adequate organ perfusion, whereas damage to the endothelium and its glycocalyx can lead to increased capillary permeability and reduce the effectiveness of fluid therapy. Currently, no national guidelines for intravenous fluid therapy exist in Slovenia, which is why clinical practice often relies on established European recommendations.

UVOD

Infuzijske raztopine predstavljajo temeljni element sodobne klinične medicine, saj omogočajo hitro in učinkovito vzdrževanje ali obnovo tekočinskega ravnovesja pri akutno ali kronično obolelih bolnikih (1). Uporabljajo se v različnih kliničnih okoljih – od urgentne in perioperativne oskrbe do intenzivne terapije – in imajo ključno vlogo pri nadomeščanju volumna, uravnavi elektrolitskih motenj ter vzdrževanju prekrvitve organov (2, 3). Po sestavi jih razdelimo na kristaloidne in koloidne raztopine s specifičnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi in kliničnimi indikacijami (4). Razumevanje njihovih učinkov, prednosti in morebitnih tveganj je nujno za varno in smiselno uporabo v vsakodnevni medicinski praksi (5).

VRSTE INFUZIJSKIH TEKOČIN

Infuzijske tekočine razdelimo na kristaloidne in koloidne.

Kristaloidne raztopine

Kristaloidne raztopine so vodne raztopine elektrolitov in nizkomolekularnih ogljikovih hidratov (npr. glukoze), ki zaradi

delovanja Starlingovih sil hitro prehajajo skozi kapilarne membrane v zunajcelično tekočino (angl. *extracellular fluid*, ECF) (6). Zaradi svoje nizke molekulske mase se hitro porazdelijo po zunajceličnem prostoru in se hitro izločajo skozi ledvice, tudi pri bolnikih s hipovolemijo (7). Po intravenjski aplikaciji v žilnem prostoru praviloma ostane največ ena tretjina vnese-nega volumna kristaloidne raztopine (8). Raziskave kažejo, da se porazdelitev razlikuje med posameznimi raztopinami, izotonične uravnotežene kristaloidne raztopine (angl. *isotonic balanced crystalloid solution*, IBCS) npr. bolje ohranjajo znotrajžilni volumen kot navadna fiziološka raztopina (FR) (9).

Kristaloidne raztopine se uporabljajo za nadomeščanje tekočin in elektrolitov ter za osnovno vzdrževanje hidracije, zlasti pri manjših krvavitvah (9). Pri večjih krvavitvah zaradi kratkega znotrajžilnega delovanja niso ustrezna izbira za nadomeščanje znotrajžilnega volumna (10). Glede na osmotsko aktivnost v primerjavi s plazmo ločimo izotonične, hipotonične in hipertonične kristaloidne raztopine (11).

Klinično najpogosteje uporabljene kristaloidne raztopine vključujejo IBCS, 0,9-% raztopino natrijevega klorida, tj. FR, Ringerjevo raztopino (RR), Ringerjev laktat (RL) oz. Hartmannova raztopina in 5-% glukozno raztopino (5-G) (12). V ZDA je uveljavljen izraz RL, medtem ko se v Evropi in Avstraliji pogosteje uporablja izraz Hartmannova raztopina (13). Ringerjeva raztopina (RR) in Ringerjev laktat (RL) sta izotonični kristaloidni raztopini, vendar se klinično pomembno razlikujeta, predvsem po prisotnosti pufrnega aniona in posledičnem vplivu na kislinsko-bazno ravnotežje.

RR je raztopina elektrolitov brez puфра; v slovenskem registru je npr. Ringerjeva raztopina Braun z Na^+ 147 mmol/l, Cl^- 156 mmol/l, K^+ 4 mmol/L, Ca^{2+} 2,2 mmol/l.

Zaradi relativno visoke koncentracije klorida in odsotnosti puфра pri večjih količinah lahko prispeva k razredčitveni/hiperkloremični acidozi in ne omogoča aktivne pufrske podpore.

RL vsebuje poleg elektrolitov tudi laktat (v praksi kot natrijev laktat), ki deluje kot pufrni anion in se ob presnovi (pretežno v jetrih in tudi drugod) lahko pretvori v bikarbonat, zato je RL praviloma ugodnejši z vidika acidobaznega ravnotežja kot nepuferirane kloridno bogate raztopine. V slovenskem registru je npr. Baxterjev RL (navodilo 24. 10. 2024). RR je tako »Ringer brez puфра« (kloridno bogatejša, brez metabolnega puфра), RL pa je »Ringer z laktatom« (pufrni anion), zato v tipičnih scenarijih nadomeščanja ECF RL pogosteje bolje

Tabela 1. Sestava zunajcelične tekočine in kristaloidnih raztopin. Poleg klasičnih kristaloidov so prikazane tudi izotonične uravnotežene kristaloidne raztopine (angl. *isotonic balanced crystalloid solution*, IBCS), ki so registrirane in v klinični praksi dostopne v Sloveniji (npr. Sterofundin ISO®, Ionolyte®), z navedbo ključnih elektrolitov ter pufrnih anionov. Na^+ – natrijev ion, K^+ – kalijev ion, Cl^- – klor, Ca^{2+} – kalcijev ion, Mg^{2+} – magnezijev ion, ECF – zunajcelična tekočina (angl. *extracellular fluid*), NaCl – natrijev klorid.

Raztopina	Na^+	K^+	Cl^-	Pufer [mmol/l]	Ca^{2+}	Mg^{2+}	pH	Osmolarnost [mOsm/kg]	Vsebovani pufer
ECF	138	5	108	27	5,0	3	7,4	280–300	bikarbonat ogljikova kislina, hemoglobin, plazemske beljakovine, fosfatni pufri
0,9-% NaCl	154	/	154	/	/	/	6,0	izotonična	/
Ringerjeva raztopina	130	4	109	/	3,0	/	6,5	izotonična	/
Ringerjev laktat	130–131	4–5	109–111	28	1,5–3,0	/	6,5	izotonična	laktat
Ringerjev laktat v 5-% glukozi	130	4	109	28	3,0	/	6,5	hipertonična	laktat
5-% glukoza	/	/	/	/	/	/	4,5	hipotonična	/
Uravnotežene raztopine	140–145	4–5	98–127	24–50	0–2,5	1–1,5	5,1–6,9	izotonična	laktat, malat
Sterofundin ISO® (B. Braun)	145	4	127	29	2,5	1,0	5,1–5,9	309	acetat, malat
Ionolyte®	137	4	110	34	0	1,5	6,9–7,9	286,5	acetat

podpira stabilnejše kislinsko-bazno stanje, medtem ko je pri bolnikih, kjer alkalizacija ali presnovna obremenitev z laktatom ni zaželena, smiselna previdna izbira ali uporaba drugih uravnoteženih acetatnih raztopin.

Raztopine brez dodatka anionskih pufrov lahko povzročijo razredčitveno acidozo, saj znižujejo koncentracijo bikarbonata v ECF (14). Nekateri kristaloidni raztopine vsebujejo anionske puferske baze, kot so laktat, acetat, malat ali glukonat (15). Pri dolgotrajnih operativnih posegih se lahko ob uporabi raztopin z laktatom ta kopiči in povzroči presnovno acidozo, zlasti pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo (16). Raztopine z acetatom ne povzročajo acidoze, temveč jo lahko celo popravljajo, saj pogosto vsebujejo dodatne puferske snovi (17).

Izotonične uravnotežene raztopine

IBCS so najbolj prilagojene sestavi človeške plazme, zato veljajo za najbolj fiziološke med kristaloidnimi raztopinami (18). Uravnotežene kristaloidne raztopine (Sterofundin ISO®, Ionolyte®), ki so dostopne na slovenskem trgu, vsebujejo presnovljive anionske pufre (acetat, malat, glukonat), kar zmanjšuje tveganje za hiperkloremično acidozo v primerjavi s kloridno bogatimi raztopinami brez pufr (tabela 1) (19). Večina teh raztopin vsebuje acetat, včasih tudi malat ali glukonat, kar prispeva k vzdrževanju kislinsko-baznega ravnotežja (20). V nekaterih IBCS so lahko raztopljeni tudi koloidi, kar omogoča kombinirano delovanje, tako nadomeščanje tekočin kot ohranjanje znotrajžilnega volumna z večjo učinkovitostjo.

Zaradi uravnotežene vsebnosti elektrolitov ne povzročajo elektrolitskih motenj, zato so primerne tudi za uporabo v večjih količinah (21). Pri večjem nadomeščanju tekočin, zlasti v perioperativnem okolju in okolju intenzivne terapije, predstavljajo IBCS varnejšo izbiro kot FR, saj zmanjšujejo tveganje za razvoj hiperkloremične

acidoze, ledvične disfunkcije in podaljšano hospitalizacijo (3, 7, 20).

Izotonična raztopina 0,9-% natrijevega klorida (fiziološka raztopina)

FR je izotonična glede na plazmo, vendar njena elektrolitska sestava ni fiziološka, zato njeno ime zavaja (22). Vsebuje izključno natrijeve in kloridne ione, medtem ko drugih elektrolitov ne vsebuje (23). Kljub temu se poimenovanje »fiziološka raztopina« še vedno uporablja, kar lahko vodi v napačno predstavo o njeni primernosti za rutinsko uporabo (24).

FR se uporablja za nadomeščanje znotrajžilnega volumna ob elektrolitskih motnjah, kot so npr. hiponatriemija, hipokloremija in presnovna alkalozna (25). Zaradi visoke vsebnosti kloridnih ionov je zlasti primerna pri bolnikih z večjimi izgubami želodčne kisline (26). Vendar pa lahko pri aplikaciji večjih količin povzroči razvoj hiperkloremične in razredčitvene acidoze (27). Hiperkloremična acidoza nastane zaradi povišanega vnosa kloridnih ionov, ki znižujejo močno ionsko razliko (angl. *strong ion difference*, SID), kar vodi v padec pH. Poleg tega FR ne vsebuje bikarbonata ali drugih pufrskih snovi, zato ne omogoča uravnavanja kislinsko-baznih motenj, ki jih sama sproža. Posledično lahko pride do premika vodikovega iona znotrajcelično in kalija zunajcelično, kar dodatno poslabša presnovno homeostazo in obremeni ledvice ter srčno-žilni sistem (27). Klinični znaki pomembne acidoze so glavobol, utrujenost, slabost in bruhanje. Ob dihalni kompenzaciji se lahko minutna ventilacija poveča za štiri- do osemkrat (28).

Presnovna acidoza vpliva tudi na srčno-žilni sistem, saj lahko povzroči zmanjšano kontraktilnost miokarda, tahikardijo, poveča tveganje za ventrikularno fibrilacijo in srčno popuščanje s pljučnim edemom (29). Hiperkloremija dodatno prispeva k ledvični disfunkciji, motnjam koagulacije in vzdrževanju acidoze (30).

Ringerjev laktat in Ringerjeva raztopina

RL je fiziološko ustrežnejša izbira kot FR, saj poleg natrija in klorida vsebuje tudi kalij, kalcij in laktat (31). Laktat delno popravi presnovno acidozo, čeprav je to odvisno od jetrne funkcije (32). RL se pogosto uporablja pri izgubah tekočin skozi prebavila in v perioperativni oskrbi (33). Zaradi laktata ni primeren pri bolnikih z jetrno insuficienco (34). Zaradi rahle hipoosmolarnosti (približno 273 mOsmol/l) ni primeren za uporabo pri bolnikih s poškodbo glave ali med nevrokirurškimi posegi, saj lahko prispeva k razvoju možganskega edema (33).

RR ne vsebuje laktata, kar zmanjšuje presnovno obremenitev pri bolnikih z že prisotno acidozo (35). Ker RR ne vsebuje pufra, ni primerna za uravnavo acidoze in lahko ob večjih količinah povzroči hiperkloremično acidozo (36).

Ringerjev laktat v 5-% glukozi in 5-% glukoza

Ringerjev laktat v 5-% glukozi (RL-5G) je hipertonična raztopina, ki vsebuje enake elektrolite kot RL ter 5-% glukozo kot vir energije (37). Ob počasni infuziji ne povzroča osmotske diureze in je uporabna predvsem pri pediatričnih bolnikih, saj omogoča hkratno nadomeščanje tekočin, elektrolitov in glukoze pri večji presnovni potrebi ter omejenih možnostih za peroralni vnos hranil (38).

5-G je hipotonična raztopina, ki se ne uporablja za nadomeščanje izgubljenih tekočin, temveč kot vehikel za zdravila in za uravnavo hipoglikemije (39). Pri večjih količinah lahko povzroči hiponatriemijo, hemodilucijo in poveča tveganje za možganski edem (40).

Koloidne raztopine

Koloidne raztopine vsebujejo snovi z visoko molekularno maso, ki povečajo onkotski tlak in s tem znotrajžilni volumen (41). Delimo jih na naravne (npr. humani albumin) in umetne (npr. hidroksietilenski

škrob (angl. *hydroxyethyl starch*, HES), želatina, dekstran) (42).

Učinek je odvisen od molekulske mase in plazemske topnosti. Volumski učinek infuzijske raztopine pomeni delež vneselega volumna, ki po intravenski aplikaciji ostane v znotrajžilnem prostoru in s tem prispeva k povečanju efektivnega cirkulirajočega volumna.

Izražen je kot odstotek glede na vneseeni volumen infuzije; volumski učinek 100% pomeni, da 1 liter infundirane tekočine poveča znotrajžilni volumen za približno 1 liter. Maksimalni volumski učinek lahko dosega 100%, pri hiperonkotskih celo 150%, vendar realni volumski učinek zaradi uhajanja v intersticij znaša približno 50% (43). Trajanje delovanja koloidne raztopine opredeljujemo kot čas, v katerem njen volumski učinek ostaja $\geq 100\%$, medtem ko razpolovni čas delovanja predstavlja čas, v katerem volumski učinek ostaja $\geq 50\%$ (43).

Do zdaj ni bilo dokazano, da bi intraoperativna uporaba koloidnih raztopin povzročala večjo pojavnost pooperativnih zapletov. V ZDA večine umetnih koloidnih raztopin, vključno s HES, želatino in dekstrani, ne uporabljajo več rutinsko. Številne klinične raziskave so namreč pokazale povečano tveganje za akutno ledvično odpoved, krvavitve in slabše izide zdravljenja, ob odsotnosti dokazane klinične koristi v primerjavi s kristaloidnimi raztopinami (44, 46). V določenih kliničnih situacijah, kot so velika hipoproteinemija, obsežne opekline ali paracenteza pri ascitesu, so koloidne raztopine (predvsem albumin) prva izbira glede na jasno dokazano korist (47).

Hidroksietilenski škrob

HES je povezan s tveganjem za akutno ledvično okvaro in je kontraindiciran pri bolnikih s sepsa ali ledvično disfunkcijo. Novejše raziskave so pokazale povečano tveganje za razvoj akutne ledvične odpovedi, zato se priporoča izredna previdnost pri uporabi HES pri bolnikih s sepsa

ali predobstoječo ledvično disfunkcijo. Prav tako je pri bolnikih v hemoragičnem šoku treba skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji uporabe koloidnih raztopin (44). Razlikujemo HES iz krompirjevega ali koruznega škroba, pri čemer imajo krompirjevi HES običajno daljši razpolovni čas in večji vpliv na hemostazo. Ne glede na izvor lahko HES moti agregacijo trombocitov, zmanjša koncentracijo faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja, kar poveča tveganje za krvavitve, zlasti pri aplikaciji večjih količin ali pri bolnikih z obstoječo koagulopatijo (44). Uporaba HES pri obsežnih opeklinah je bila v preteklosti razširjena zaradi njihovega volumsko učinkovitega delovanja, vendar so novejša raziskave pokazale, da so povezani s povečanim tveganjem za ledvično okvaro, koagulopatijo in povečano smrtnostjo, še posebej če se uporabijo v zgodnji fazi zdravljenja. Zato se danes HES pri opeklinah odsvetuje, zlasti v akutni fazi po poškodbi.

Humani albumini

Humani albumini se uporabljajo predvsem pri hipoalbuminemiji in hepatorenalnem sindromu (45). V določenih kliničnih situacijah, kot so izrazita hipoproteinemija ali paracenteza pri ascitesu, so prva izbira glede na jasno dokazano korist (46, 47).

Želatina

Želatina je manj predvidljiva in ima večje tveganje za anafilaktične reakcije (46). Raztopine želatine imajo krajši znotrajžilni učinek kot HES in albumin ter so povezane s pogostejšo pojavnostjo preobčutljivostnih reakcij, vključno s hipotenzijo in urtikarijo, zato je njihova uporaba v določenih okoljih omejena (46). Njihova prednost pred HES je, da imajo krajši razpolovni čas, manj vplivajo na koagulacijo ter niso povezane s povečanim tveganjem za akutno ledvično odpoved, zaradi česar se v določenih okoliščinah štejejo za varnejšo izbiro (46).

Dekstrani

Dekstrani se danes v klinični praksi večinoma ne uporabljajo več, saj so povezani s povečanim tveganjem za anafilaktično reakcijo, motnje koagulacije in ledvično okvaro, pri čemer niso dokazali jasne klinične koristi v primerjavi z drugimi koloidnimi raztopinami (46).

OSNOVE FIZIOLOGIJE IN ENDOTELIJSKA FUNKCIJA

Nadomeščanje tekočin je ključno za homeostazo in prekrvitev vitalnih organov (47). Prehod tekočin med prostori je odvisen od Starlingovih sil in celovitosti kapilarne membrane (48). Starlingove sile vključujejo ravnovesje med hidrostatičnim tlakom, ki potiska tekočino iz kapilar, in onkotskim tlakom, ki tekočino zadržuje oz. privlači nazaj v žilje. Spremembe tlakov lahko povzročijo premik tekočin med žilnim in intersticijskim prostorom, kar ima pomembne klinične posledice, zlasti pri bolnikih z vnetjem, sepsa ali poškodbo endotelijske pregrade (48).

Endotelijski glikokaliks ima ključno vlogo pri uravnavanju kapilarne prepustnosti in preprečevanju izgube tekočin (49). Prekomerna uporaba tekočin, zlasti hipotoničnih ali hiperkloremičnih, lahko povzroči njegovo poškodbo, poveča prepustnost in povzroči edeme (50). Motnje v ravnovesju tekočin lahko prispevajo k disfunkciji organov, zlasti če pride do poškodbe endotelija in glikokaliksa, kar poveča kapilarno prepustnost in zmanjša učinkovitost nadaljnega zdravljenja (49, 50). Pri hipervolemiji lahko povečana kapilarna prepustnost prispeva tudi k razvoju pljučnega edema, zlasti pri bolnikih s preobremenjenim srcem ali že prisotno vnetno okvaro alveolokapilarne membrane, kar vodi v poslabšanje oksigenacije in dihalno odpoved (50).

Nadomeščanje tekočin, prilagojeno posamezniku, s sprotnim ocenjevanjem hemodinamskega odziva postaja standard sodobne oskrbe (51). Razširjen hemodi-

namski nadzor, ki vključuje neinvazivne ali minimalno invazivne metode, kot so ocena oblike pulznega vala, transpulmonalna termodilucija ali UZ ocena srčne funkcije, omogoča natančnejše spremljanje bolnikovega odziva na tekočinsko zdravljenje. Ta pristop podpira odločanje glede nadaljnjih intervencij, omejevanje nepotrebne dajanja tekočin in izboljšuje varnost ter izide zdravljenja. S pomočjo razširjenega hemodinamskega nadzora lahko natančneje opredelimo ali bolnik potrebuje dodatno tekočino za izboljšanje prekrvitve ali pa gre za stanje, kjer imajo prednost vazoaktivne učinkovine. Tako se zmanjšuje tveganje za prekomerno dajanje tekočin in izboljšuje prilagajanje zdravljenja posamezniku (49–51).

Koncept štirih faz infuzijskega zdravljenja (faza reanimacije, optimizacije, stabilizacije in ukinjanja) omogoča strukturirano načrtovanje in boljše klinično presojo glede časa in količine infuzij (48). Prva faza – reanimacija – vključuje hitro nadomeščanje tekočin pri hipovolemiji ali šoku za vzpostavitev prekrvitve vitalnih organov. Druga faza – optimizacija – temelji na oceni odziva na tekočine z uporabo dinamičnih hemodinamskih parametrov. Stabilizacija predstavlja fazo vzdrževanja tekočinskega ravnovesja brez nadaljnega preobremenjevanja, medtem ko faza ukinjanja označuje postopno zmanjševanje ali ukinitve tekočinskega zdravljenja z odstranitvijo odvečne tekočine, pogosto s pomočjo diuretikov ali ultrafiltracije za preprečitev hiperhidracije in zapletov. V prihodnosti bo ohranjanje integritete endotelija in glikokaliksa še naprej ključno vodilo pri oblikovanju strategij tekočinskega zdravljenja, saj se vse bolj prepozna njun pomen pri preprečevanju intersticijskega edema, organski disfunkciji in slabši učinkovitosti zdravljenja (49, 50).

Vzdrževanje euvolemije, torej optimalnega znotrajžilnega volumna, je ključno za zagotavljanje ustrezne prekrvitve organov

in preprečevanje hemodinamske nestabilnosti. Motnje v ravnovesju tekočin lahko prispevajo k disfunkciji organov, zlasti če pride do poškodbe endotelija in glikokaliksa, kar poveča kapilarno prepustnost in zmanjša učinkovitost nadaljnega zdravljenja (49, 50). Glavni cilj je vzdrževanje euvolemije, kar se dosega z uporabo ciljno usmerjenega tekočinskega zdravljenja (angl. *goal-directed fluid therapy*, GDFT). Ta vključuje sprotno spremljanje parametrov, kot so minutni volumen srca, variabilnost pulznega tlaka (angl. *pulse rate variability*, PRV) in osrednji venski tlak, s ciljem optimizacije prekrvitve organov brez tveganja za hiperhidracijo ali hipovolemijo. Eden izmed enostavnejših in klinično uporabnih dinamičnih parametrov za oceno odziva na tekočinsko zdravljenje je PRV, ki ob ustrezni mehanski ventilaciji lahko služi kot vodilo za nadaljnje dajanje tekočin. PRV se izračuna iz razlike med maksimalnim in minimalnim pulznim tlakom med dihalnimi cikli, izražene kot odstotek povprečnega pulznega tlaka. Meri se z uporabo invazivnega arterijskega katetra in monitorja, ki omogoča kontinuirano beleženje arterijskega tlaka. Vrednosti PRV nad 12–13 % pri bolniku na mehanski ventilaciji pogosto kažejo na tekočinsko odzivnost, medtem ko nižje vrednosti pomenijo, da nadaljnje dajanje tekočin verjetno ne bo povečalo srčnega iztisa (49–51).

Uporaba GDFT se je izkazala kot koristna predvsem v perioperativni medicini in intenzivni terapiji, kjer pripomore k zmanjšanju zapletov in skrajšanju hospitalizacije. Razširjen hemodinamski monitoring, ki vključuje neinvazivne ali minimalno invazivne metode, kot so oblika pulznega vala, transpulmonalna termodilucija ali UZ ocena srčne funkcije, omogoča natančnejše spremljanje bolnikovega odziva na tekočinsko zdravljenje. Ta pristop podpira odločanje glede nadaljnjih intervencij, omejevanje nepotrebne dajanja tekočin in izboljšuje varnost ter izide zdravljenja (49, 50).

SMERNICE ZA TEKOČINSKO ZDRAVLJENJE

Ustrezna izbira in uporaba infuzijskih raztopin ostaja ključen dejavnik pri podpori hemodinamske stabilnosti in preprečevanju organskih okvar pri kritično bolnih bolnikih. V zadnjem desetletju so raziskave pokazale, da lahko neustrezna izbira tekočine, zlasti prekomerna uporaba FR, pomembno vpliva na pojav hiperkloremične acidoze, ledvične disfunkcije in podaljša trajanje hospitalizacije (13, 14, 22, 30).

Uporaba IBCS, kot sta Sterofundin® in Infusio lactate®, se je v več randomiziranih raziskavah pokazala kot varnejša alternativa FR, z manjšim vplivom na kislinsko-bazno ravnovesje in boljšo toleranco pri bolnikih v perioperativnem in intenzivnem okolju (3, 7, 15, 20). Kljub temu se v klinični praksi pogosteje uporablja FR zaradi nizke cene, razpoložljivosti in tradicionalne uporabe, kar kaže na potrebo po boljši poučenosti in posodobljenih smernicah (23, 24).

RL ostaja pomembna izbira v številnih kliničnih scenarijih, zlasti pri izgubah tekočin skozi prebavila, vendar njegova uporaba pri bolnikih z jetrno disfunkcijo zahteva previdnost zaradi morebitnega kopičenja laktata (32, 34). RR je alternativna možnost, a brez zmožnosti uravnave acidoze, kar omejuje njegovo uporabo v določenih okoliščinah (35, 36).

Smernice za tekočinsko zdravljenje po kliničnih področjih

Smernice za tekočinsko zdravljenje po kliničnih področjih so povzete v tabeli 2.

Sepsa

Pri zdravljenju sepsa smernice Surviving Sepsis Campaign iz leta 2021 priporočajo zgodnje nadomeščanje tekočin z IBCS, kot sta npr. Plasma-Lyte®, v prvih treh urah od postavitve diagnoze (51). Cilj zgodnjega ukrepanja je optimizacija prekrvitve in preprečevanje organskih okvar. Ko s krista-

loidnimi raztopinami ni dosežen ustrezen hemodinamski odziv, je utemeljena uporaba albumina kot koloidne raztopine za dodatno volumsko podporo.

Anafilaksija

Akutni anafilaktični odziv zahteva hitro dajanje kristaloidnih raztopin v odmerku 20 ml/kg telesne mase kot del primarnega ukrepanja (52). Če kljub tekočinski podpori in osnovnemu zdravljenju z adrenalinom hipotenzija vztraja, je treba razmisliti o dopolnitvi zdravljenja s koloidnimi raztopinami.

Opekline

Pri večjih opeklinah se v akutni fazi reanimacije uporablja Parklandova formula (4 ml/kg/% celotne telesne površine (angl. *total body surface area*, TBSA)), pri čemer je standardna izbira RL (53). V prvih 24 urah se odsvetuje uporaba koloidnih raztopin, saj povečana kapilarna prepustnost lahko vodi v intersticijski premik tekočine in poslabšanje edema.

Oživljanje

Za intravensko tekočinsko nadomeščanje med oživljanjem se priporočajo IBCS, saj imajo manjši vpliv na kislinsko-bazno ravnovesje in zmanjšujejo tveganje za hiperkloremično acidozo (54). Ob masivni izgubi krvi je potrebna sočasna uporaba krvnih pripravkov skupaj s tekočinami.

Perioperativno obdobje

V perioperativnem obdobju je uveljavljen pristop GDFT, ki temelji na spremljanju dinamičnih hemodinamskih parametrov, kot so PRV, variabilnost volumna sistoličnega iztisa in srčni indeks (55). Uravnotežene raztopine se uveljavljajo kot varnejša izbira glede vpliva na elektrolitsko ravnovesje in ledvično funkcijo.

Pediatrična populacija

Pri otrocih vzdrževalno tekočinsko zdravljenje s hipotoničnimi raztopinami ni več

Tabela 2. Tekočinsko nadomeščanje v izbranih kliničnih scenarijih. TBSA – celotna površina telesa (angl. *total body surface area*), NaCl – natrijev klorid.

Sepsa
Hitra uporaba kristaloidnih raztopin (20 ml/kg) kot del začetnega ukrepanja.
Opekline
V akutni fazi po formuli Parkland (4 ml/kg/% TBSA) z uporabo Ringerjevega laktata.
Anafilaksija
Hitra uporaba kristaloidnih raztopin (20 ml/kg) kot del začetnega ukrepanja.
Perioperativno obdobje
Ciljno usmerjeno tekočinsko zdravljenje s spremljanjem hemodinamskih parametrov.
Pediatrična populacija
Vzdrževalno tekočinsko zdravljenje s hipotoničnimi raztopinami ni več priporočeno. Priporoča se uporaba izotoničnih raztopin nizko vsebnostjo glukoze (npr. 0,9-% NaCl z 1-2,5-% glukozo) in minimalnim dodatkom kalija (npr. 5 mmol/l K ⁺ na uro).

priporočeno, saj povečuje tveganje za hiponatriemijo. Sodobne smernice svetujejo uporabo izotoničnih raztopin s prilagojenim dodatkom glukoze, npr. 5-% glukoze z natrijevim in kalijevim kloridom (56).

Povzetek smernic Evropskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino za obvladovanje hudih perioperativnih krvavitev iz leta 2023

Smernice Evropskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino (European Society of Anaesthesiology and Intensive Care, ESAIC) iz leta 2023 predstavljajo posodobljena priporočila za obvladovanje hudih perioperativnih krvavitev, ki temeljijo na sistematičnem pregledu literature in dogovoru strokovnjakov (tabela 3) (57). Glavni cilji smernic so zmanjšanje umrljivosti, izboljšanje kliničnih izidov ter optimizacija uporabe krvnih pripravkov in hemostatskih strategij. Vključujejo tudi navodila za dajanje kristaloidnih in koloidnih raztopin.

Glavni poudarki priporočil so (57):

- Uporaba uravnoteženih kristaloidnih raztopin. Priporočena je uporaba IBCS kot osnovnega tekočinskega zdravljenja pri

bolnikih s hudimi krvavitvami, saj zmanjšujejo tveganje za hiperkloremično acidozo in ledvične zaplete.

- GDFT. Smernice poudarjajo pomen pristopa, prilagojenega posamezniku, k tekočinskemu zdravljenju z uporabo dinamičnih hemodinamskih parametrov za optimizacijo prekrvitve in zmanjšanje tveganja za preobremenitev s tekočinami.
- Upravljanje s transfuzijami. Priporočena je uporaba protokola masivne transfuzije z razmerjem plazme in eritrocitov 1 : 1 pri nenadzorovanih krvavitvah ter uporaba koncentratov fibrinogena in protrombinskega kompleksa glede na rezultate viskoelastičnih testov.
- Uporaba antifibrinolitičnih zdravil. Traneksamična kislina je priporočena za preprečevanje in zdravljenje hiperfibrinolize, zlasti pri večjih kirurških posegih z visokim tveganjem za krvavitve.
- Obvladovanje anemije. Priporočena je predoperativna ocena in zdravljenje anemije, vključno z uporabo železa in eritropoetina, za zmanjšanje potrebe po transfuzijah med in po operaciji.

Smernice poudarjajo pomen večdisciplinarnega pristopa, prilagojenega posameznemu

Tabela 3. Priporočila Evropskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino 2023 za dajanje tekočin pri hudi perioperativni krvavitvi.

Področje	Priporočila
Uravnotežene kristaloidne raztopine	<ul style="list-style-type: none"> • osnovno tekočinsko zdravljenje • zmanjšanje tveganja za hiperkloremično acidozo • preprečevanje ledvičnih zapletov
Ciljno usmerjeno tekočinsko zdravljenje	<ul style="list-style-type: none"> • pristop prilagojen posamezniku • uporaba dinamičnih hemodinamskih parametrov • optimizacija prekrvitve • zmanjšanje tveganja za preobremenitev s tekočinami
Upravljanje s transfuzijami	<ul style="list-style-type: none"> • protokoli masivne transfuzije • razmerje plazma : eritrociti = 1 : 1 • uporaba koncentratov fibrinogena • uporaba protrombinskega kompleksa
Antifibrinolitična zdravila	<ul style="list-style-type: none"> • uporaba traneksamične kisline • preprečevanje in zdravljenje hiperfibrinolize • posegi z visokim tveganjem za krvavitve

bolniku, ter uporabo sodobnih diagnostičnih in terapevtskih orodij za učinkovito obvladovanje perioperativnih krvavitev.

V slovenskem prostoru sicer ni enotnih nacionalnih smernic za infuzijsko zdravljenje, obstajajo pa posamezna strokovna priporočila in izobraževalni viri, ki se ukvarjajo s to problematiko. Med njimi so priporočila za perioperativno zdravljenje s tekočinami, ki poudarjajo pomen uravnoteženih raztopin in pristopa prilagojenega posamezniku, ter gradiva, ki obravnavajo tekočinsko zdravljenje v nujni in travmatološki medicini. Služijo lahko kot izhodišče za klinično prakso, vendar je potrebna previdna presoja glede prenosa tujih smernic v slovensko okolje (57–60).

V številnih evropskih državah že uveljavljajo strokovne smernice za infuzijsko zdravljenje v perioperativni in intenzivni medicini, ki jih podpirajo evropska strokovna združenja, kot je npr. ESAIC. Te smernice vključujejo priporočila za uporabo uravnoteženih raztopin, ciljno usmerjeno tekočinsko zdravljenje in obvladovanje hudih krvavitev v različnih kliničnih okolišjih in jih v klinični praksi uporabljamo tudi v Sloveniji (57–62).

ZAKLJUČEK

Infuzijske raztopine predstavljajo temeljni terapevtski ukrep pri vzdrževanju tekočinskega ravnovesja, podpora prekrvitve in nadomeščanju izgubljenih volumnov v številnih kliničnih scenarijih. Kristaloidne raztopine so zaradi razpoložljivosti, stroškovne učinkovitosti in splošne varnosti pogosto izbira prvega reda, zlasti pri manjših Volumskih izgubah. Koloidne raztopine, zlasti albumin, so rezervirane za specifične klinične indikacije, kjer je hitro povečanje volumna zaželeno ali nujno.

Pri izbiri infuzijske tekočine je ključnega pomena upoštevanje posameznikove klinične slike, narave tekočinskih izgub ter morebitnih učinkov raztopine na kislinsko-bazno ravnotežje, elektrolite in delovanje organov. Sodobni koncepti infuzijskega zdravljenja spodbujajo pristop prilagojen posamezniku, usmerjen v zaščito endotelijske funkcije in preprečevanje zapletov, kot so hiperhidracija, acidoza in poškodba ledvic. Pravilna uporaba infuzijskih tekočin tako pomembno prispeva k izboljšanju izidov zdravljenja in varnosti bolnikov v perioperativni in intenzivni oskrbi.

V prihodnosti bo ohranjanje integritete endotelija in glikokaliksa še naprej ključno vodilo pri oblikovanju strategij tekočinskega zdravljenja, saj se vse bolj prepoznava njun pomen pri preprečevanju intersticijskega edema, organski disfunkciji in slabši učinkovitosti zdravljenja.

Glede na pomen infuzijskega zdravljenja v številnih kliničnih okoljih bi bilo

smiselno oblikovati in sprejeti tudi enotne slovenske strokovne smernice, ki bi upoštevale sodobne dokaze, lokalne možnosti in potrebe ter s tem omogočile enotnejšo in varnejšo klinično prakso. Zaenkrat v Sloveniji uporabljamo evropske smernice tega področja.

LITERATURA

1. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013; 369 (13): 1243–51. doi:10.1056/NEJMra1208627
2. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med*. 2014; 42 (7): 1585–91. doi: 10.1097/CCM.0000000000000305
3. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013; 369 (18): 1726–34. doi:10.1056/NEJMra1208943
4. Bampoe S, Odor PM, Dushianthan A, et al. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9 (9): CD004089. doi: 10.1002/14651858.CD004089.pub3
5. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care*. 2020; 52 (3): 173–9. doi: 10.1186/s13613-020-00679-3
6. Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology*. 2010; 113 (2): 470–81. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181dcd88f
7. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018; 378 (9): 829–39. doi: 10.1056/NEJMoa1711584
8. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: An improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012; 108 (3): 384–94. doi: 10.1093/bja/aer515
9. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med*. 2018; 378 (9): 819–28. doi: 10.1056/NEJMoa1711586
10. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: A conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014; 113 (5): 740–7. doi: 10.1093/bja/aeu300
11. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care*. 2020; 10 (1): 64. doi: 10.1186/s13613-020-00679-3
12. Zampieri FG, Ranzani OT, Azevedo LC, et al. Lactated ringer is associated with reduced mortality and less acute kidney injury in critically ill patients: A retrospective cohort analysis. *Crit Care Med*. 2016; 44 (12): 2163–70. doi: 10.1097/CCM.0000000000001948
13. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012; 308 (15): 1566–72. doi: 10.1001/jama.2012.13356
14. Van Regenmortel N, Verbrugge W, Roelant E, et al. Impact of chloride and strong ion difference on ICU and hospital mortality in a mixed intensive care population. *Ann Intensive Care*. 2016; 6 (1): 91. doi: 10.1186/s13613-016-0193-x

15. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829–839. doi: 10.1056/NEJMoa1711584
16. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008; 109 (4): 723–40. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181863117
17. Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 314 (16): 1701–10. doi: 10.1001/jama.2015.12334
18. Zampieri FG, Cavalcanti AB, Di Tanna GL, et al. Balanced crystalloids versus saline for critically ill patients (BEST-Living): A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2024; 12 (3): 237–46. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00417-4
19. Infusio Lactate® in PIL, B. Braun Melsungen AG. Navodila za uporabo. Dostopno 2024. Ringer Lactate | B. Braun
20. Semler MW, Kellum JA. Balanced crystalloid solutions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 25 (6): 512–7. doi: 10.1164/rccm.201809-1677CI
21. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004; 350 (22): 2247–56. doi: 10.1056/NEJMoa040232
22. Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent »hyperchloremic acidosis«? *Kidney int*. 2014; 69 (10): 1062–70. doi: 10.1038/ki.2014.105
23. Morgan TJ. The ideal crystalloid—what is 'balanced'? *Curr Opin Crit Care*. 2013; 19 (4): 299–307. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283632d46
24. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013; 369 (13): 1243–51. doi: 10.1056/NEJMra1208627
25. O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*. 2005; 100 (5): 1518–24. doi: 10.1213/01.ANE.0000150939.28904.81
26. Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Crit Care Med*. 2002; 30 (1): 259–61. doi: 10.1097/00003246-200201000-00046
27. Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, et al. Metabolic acidosis in critically ill patients: Implications for fluid therapy. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016; 28 (3): 281–9.
28. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med*. 2014; 371 (15): 1434–45. doi: 10.1056/NEJMra1003327
29. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary. *Crit Care*. 2013; 17 (1): 204. doi: 10.1186/cc11454
30. Neyra JA, Canepa-Escaró F, Li X, et al. Association of hyperchloremia with hospital mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med*. 2015; 43 (9): 1938–44. doi: 10.1097/CCM.0000000000001161
31. Roch A, Guervilly C, Papazian L. Fluid management in acute lung injury and ARDS. *Ann Intensive Care*. 2011; 1 (1): 16. doi: 10.1186/2110-5820-1-16.
32. Harless J, Decker JM. Lactated Ringer's: Metabolic effects and risks in liver disease. *J Intensive Care Med*. 2017; 32 (5): 308–17.
33. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999; 90 (5): 1265–70. doi: 10.1097/0000542-199905000-00007
34. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: Improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med*. 2002; 30 (2): 300–5. doi: 10.1097/00003246-200202000-00006
35. Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr*. 2008; 27 (2): 179–88. doi: 10.1016/j.clnu.2008.01.008
36. Hashemi SJ, Heidari SM, Yaraghi A, et al. Acid-base and hemodynamic status of patients with intraoperative hemorrhage using two solution types: Crystalloid Ringer lactate and 1.3% sodium bicarbonate in half-normal saline solution. *Adv Biomed Res*. 2016; 5: 190. doi: 10.4103/2277-9175.191000
37. Gao ZZ, Wang F, Hua L, et al. Effectiveness of a novel 1% glucose isotonic electrolyte solution for intraoperative fluid therapy in children: A randomized controlled trial. *J Int Med Res*. 2021; 49 (11): 3000605211055624. doi: 10.1177/03000605211055624
38. Moritz ML, Ayus JC. Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2015; 373 (14): 1350–60. doi: 10.1056/NEJMra1412877
39. NICE guidelines. Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020.
40. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, et al. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: An observational study. *Pediatrics*. 2004; 113 (5): 1279–84. doi: 10.1542/peds.113.5.1279

41. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (6): CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub6
42. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth.* 2013; 110 (2): 231–40. doi: 10.1093/bja/aes377
43. Boldt J. Volume replacement with colloids or crystalloids? *Br J Anaesth.* 2000; 85 (5): 612–20. doi: 10.1093/bja/85.5.612
44. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012; 367 (2): 124–34. doi: 10.1056/NEJMoa1204242
45. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11 (2): 123–30. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.007
46. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013; 309 (7): 678–88. doi: 10.1001/jama.2013.430
47. Wiedermann CJ. Hypoalbuminemia as surrogate and culprit of infections. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (9): 4496. doi: 10.3390/ijms22094496
48. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: The FENICE study. *Intensive Care Med.* 2015; 41 (9): 1529–37. doi: 10.1007/s00134-015-3850-x
49. Becker BF, Jacob M, Leipert S, et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: Searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80 (3): 389–402. doi: 10.1111/bcp.12629
50. Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care.* 2019; 23 (1): 259. doi: 10.1186/s13054-019-2534-2
51. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47 (11): 1181–247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
52. 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
53. Kramer GC, Lund T, Beckum OK. Pathophysiology of burn shock and burn edema. In: Herndon DN, editor. *Total Burn Care.* 5th ed. Elsevier; 2018. p. 87–95.
54. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018; 378 (9): 829–39. doi:10.1056/NEJMoa1711584
55. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, et al. Clinical review: Goal-directed therapy—what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care.* 2013; 17 (2): 209. doi: 10.1186/cc12592
56. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, et al. Clinical practice guideline: Maintenance intravenous fluids in children. *Pediatrics.* 2018; 142 (6): e20183083. doi: 10.1542/peds.2018-3083
57. Kietaihl S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol.* 2023; 40 (4): 226–304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803
58. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011; 1 (1): 1. doi: 10.1186/2110-5820-1-1
59. Pintar T, Vujanović M, Novak J, et al. Smernice za perioperativno zdravljenje s tekočinami. *Anestezija in intenzivna terapija.* 2017; 49 (4): 219–27.
60. Kersnik J, ed. *Nujna stanja v splošni medicini.* 2. izd. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD; 2008.
61. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al. Perioperative fluid and electrolyte management: Consensus guidelines from the Enhanced Recovery Partnership. *Clin Nutr.* 2012; 31 (6): 657–69.
62. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34 (6): 332–95. doi: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b

Milan Krnojelac¹, Lea Andjelković²

Anestezija brez opioidov: pregled klinične učinkovitosti in varnosti

Opioid-Free Anesthesia: A Review of Clinical Efficacy and Safety

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: anestezija brez opioidov, multimodalna analgezija, perioperativna bolečina, perioperativna slabost in bruhanje, ketamin, lidokain, deksmedetomidin

Opioidi predstavljajo eno temeljnih zdravil v anesteziologiji. Uporabljajo se za lajšanje intraoperativne in pooperativne bolečine. Imajo neželene učinke, kot so slabost, bruhanje, ileus, hiperalgezija, toleranca in zasvojenost. Anestezija brez opioidov predstavlja nov pristop, pri katerem namesto opioidov uporabljamo kombinacijo antagonistov receptorjev za N-metil-D-aspartat, lokalnih anestetikov, nesteroidnih protivnetnih zdravil in agonistov $\alpha 2$ -adrenergičnih receptorjev. Številni avtorji poudarjajo njene prednosti, in sicer manjšo pojavnost bolečine in uporabo analgetikov v času okrevanja, manjšo pojavnost pooperativne slabosti in bruhanja ter večje zadovoljstvo bolnikov. Drugi opozarjajo na rezultate raziskav, kjer niso potrdili prednosti. V prispevku se bomo osredotočili na pregled najnovejših raziskav o anesteziji brez opioidov. Poudarek bo na klinični učinkovitosti in varnosti v primerjavi z dosedanjimi pristopi. Analizirali bomo prednosti in omejitve ter izpostavili nejasnosti, ki so pomembne za nadaljnjo vključitev anestezije brez opioidov v vsakodnevno klinično prakso.

ABSTRACT

KEYWORDS: opioid-free anesthesia, multimodal analgesia, perioperative pain, postoperative nausea and vomiting, ketamine, lidocaine, dexmedetomidine

Opioids are among the fundamental medications in anesthesiology. They are used to relieve intraoperative and postoperative pain. However, opioids have side effects such as nausea, vomiting, ileus, hyperalgesia, tolerance, and addiction. Opioid-free anaesthesia is a new approach in which a combination of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, local anesthetics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and $\alpha 2$ -adrenergic agonists is used instead of opioids. Many authors emphasize its advantages, such as a lower incidence of pain, reduced analgesic use during recovery, a decreased occurrence of postoperative nausea and vomiting, and higher patient satisfaction. Others refer to studies where these benefits were not confirmed. In this review article, we focus primarily on the latest studies on opioid-free anesthesia. The emphasis is on clinical efficacy and safety compared

¹ Milan Krnojelac, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; milan.k_2000@hotmail.com

² Asist. dr. Lea Andjelković, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

with conventional approaches. We analyze the advantages and limitations and highlight uncertainties important for the further implementation of opioid-free anesthesia in everyday clinical practice.

UVOD

Operativni posegi morajo biti za bolnike neboleči, kar dosežemo s splošno ali regionalno anestezijo. Za to uporabljamo različna zdravila (anestetike, analgetike, mišične relaksante), ki povzročijo izgubo zavesti, amnezijo, analgezijo, relaksacijo skeletnih mišic in izgubo avtonomnih refleksov (1). Ena glavnih učinkovin, ki se uporabljajo v perioperativnem obdobju, so opioidi. V zadnjem času se skušamo izogniti uporabi opioidov z novimi anestezijskimi tehnikami, kot so regionalna anestezija, anestezija brez opioidov in multimodalna analgezija, ki omogočajo optimalne pogoje za vodenje anestezije in kontrolo bolečine (2, 3). Razlog za to so neželeni učinki, ki lahko močno vplivajo na potek okrevanja bolnikov in se pojavijo že po kratkotrajni uporabi (4, 5).

POMEN OBVLADOVANJA NOCICEPTIVNEGA DRAŽLJAJA MED OPERACIJO

Mednarodno združenje za preučevanje bolečine bolečino opredeljuje kot neprijetno senzorično in čustveno izkušnjo, povezano z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva (6, 7). Zaznavanje bolečine je zapleten fiziološki proces, ki zajema osrednji in periferni živčni sistem ter procese transdukcije, prenosa, modulacije in zaznave bolečinskega dražljaja (7–9). Med operativnim posegom gre za odziv avtonomnega živčnega sistema na bolečinski dražljaj, saj bolnik ni pri zavesti (8, 10, 11). Z analgetiki dosežemo inhibicijo simpatičnega avtonomnega odziva, kar omogoča srčno-žilno stabilnost, zavira sproščanje histamina ter preprečuje periferno in centralno senzibilizacijo, s tem pa pojav vztrajajoče pooperativne bolečine

(angl. *persistent postsurgical pain*, PPSP) (12–16). Uspešno preprečevanje in obvladovanje bolečine v pooperativnem obdobju pospeši celjenje poškodovanega tkiva, zmanjša stresni odziv, poveča zadovoljstvo bolnikov in skrajša čas hospitalizacije (17).

UPORABA OPIOIDOV V ANESTEZIJI Zgodovina uporabe opioidov

Uporaba opioidov sega daleč v zgodovino. Že pred tisočletji so naravne alkaloidne, pridobljene iz vrtnega oz. opijskega maka (lat. *Papaver somniferum*), uporabljali za lajšanje bolečine (18). V sodobni medicini so jih začeli uporabljati leta 1853, ko so bolnikom z nevalgijami lajšali bolečino z morfijem v subkutani obliki (19). Leta 1963 se je začela uporaba fentanila, ki ga je sintetiziral belgijski fizik Paul Janssen (20). To odkritje je Gorgeu de Castru omogočilo uvedbo novega pristopa do anestezije (21). Temelj te tehnike je bila uporaba visokih odmerkov fentanila (50 µg/kg) med operativnim posegom. Prednosti so bile enostavnost, hemodinamska stabilnost, minimalen vpliv na hemostazo in ugoden učinek na pooperativno bolečino, kar je bila takrat novost na področju anestezilogije (20, 21).

Farmakologija

Opioidi dosejajo analgetični učinek predvsem z vezavo na opioidne μ -, κ - in δ -receptorje, ki spadajo v družino z G-proteonom povezanih receptorjev (22). Vsi opioidi aktivirajo μ -receptorje, nekateri pa tudi κ - in δ -receptorje. Ti receptorji se nahajajo vzdolž osrednjega živčnega sistema – v periakvaduktalni sivini, *locus coeruleus*, rostralni ventralni meduli in v želatinozni substanci dorzalnih rogov. Opioidni recep-

torji so prisotni tudi na aferentnih nociptivnih vlaknih in na neživčnem tkivu, kot so srce, jetra, pljuča, črevo, limfociti in mononuklearni fagociti (23–25).

Neželeni učinki opioidov

Neželeni učinki se pojavijo pri kratkotrajnem in dolgotrajnem jemanju opioidov. Kratkotrajno jemanje najpogosteje spremljajo slabost, bruhanje, srbež in depresija dihalnega centra (26, 27). Po dolgotrajnem jemanju se pojavijo konstipacija (zaprtost), zastoj urina, učinki na imunski sistem (posredovani prek centralnih in perifernih mehanizmov, ki privedejo do zmanjšane aktivnosti naravnih celic ubijalk in makrofagov, inhibicije T-celičnega odgovora ter zmanjšanega humoralnega imunskega odgovora) in zasvojenost (26–29). Poleg tega uporabo opioidov zaznamuje relativno hiter razvoj tolerance in hiperalgezije (30, 31). Hiperalgezija, povzročena z opiodi, je resen zaplet, kjer se jakost bolečine paradokso poveča po dodajanju opioidov. Ta pojav je povezan s skupnim odmerkom, ki ga prejme pacient (32). Pojavi se lahko že v medoperativnem obdobju in traja ure ali dneve, odvisno od prejetega odmerka (30–32). Najpogosteje je s pojavom hiperalgezije povezan remifentanil, pri drugih opioidih pa je to redkejšo. Hiperalgezijo so opažali pri nenadnem ukinjanju kontinuirane infuzije remifentanila v koncentracijah 0,3 µg/kg/min ali več. Mehanizmi pojava niso povsem raziskani. Poročajo o pretirani aktivaciji receptorjev za N-metil-D-aspartat (NMDA), pospešeni aktivaciji descendentne spinalne poti in povečani koncentraciji dinorfina. Za preprečevanje tega pojava predlagajo postopno ukinjanje remifentanila, dodatek propofola, premedikacijo ali sočasno uporabo ketamina, buprenorfina, inhibitorjev ciklooksigenaze-2 (nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *nonsteroidal antiinflammatory drugs*, NSAID)) ali deksmedetomidina (33, 34). Drugi zapleti so delirij, aspiracija, bradikardija, hipotenzija in ileus, do kate-

rih lahko privedejo tudi druga zdravila, uporabljena v perioperativnem obdobju (ketamin, deksmedetomidin, zaviralci β-adrenergičnih receptorjev) (26, 27, 29, 35, 36). Pojav delirija pri opioidih je povezan predvsem z učinki aktivnih presnovkov, kot so 3-glukuronidi, presnovki morfija in hidromorfona, ki imajo stimulativen učinek na dopaminergični sistem (37). V raziskavi, v kateri je sodelovalo 132 pacientov, operiranih zaradi ustnega karcinoma, so s pomočjo enovariatne analize opazili, da so imeli starejši moški bolniki, ki so prejeli morfij za obvladovanje bolečine, večjo pojavnost delirija kot skupina, ki je prejela fentanil. Srednja vrednost uporabljenega fentanila po PCA-črpalki (angl. *patient-controlled analgesia*) je znašala 63 µg, morfija pa 69 µg (38). V sistematičnem preglednem članku, v katerem je bilo analiziranih šest raziskav, poročajo o zaščitnem učinku fentanila na pojav delirija (37). Nasprotno pa so v raziskavi ANALGESIC, v kateri je sodelovalo 681 pacientov, primerjali morfij in fentanil pri analgesedaciji bolnikov na mehanski ventilaciji ter ugotovili 7,3-% mejno statistično značilno ($p = 0,053$) absolutno znižanje pojava delirija v skupini, ki je prejela morfij. Povprečni odmerek morfija je bil 3,9 mg/uro, fentanila pa 67,3 µg/uro (39). Obstajajo tudi raziskave, ki kažejo, da je pojav hipotenzije, ileusa in delirija pogostejši v skupinah, ki niso prejemale opioidov, ter da so za te pojave odgovorne druge učinkovine in tehnike, uporabljene v perioperativnem obdobju (40). Poleg neželenih učinkov opioidov v perioperativnem obdobju lahko pride tudi do neželene dolgotrajne uporabe opioidov in zasvojenosti. K zasvojenosti pri teh bolnikih pogosto prispevata prepozna ukinitve terapije z opiodi in nesmotrno predpisovanje s strani zdravnika (41–43). Poleg negativnih učinkov za posameznika lahko pretirana uporaba opioidov povzroči tudi zelo resne posledice za celotno družbo, kot je npr. opioidna kriza v ZDA (44).

ANESTEZIJA BREZ UPORABE OPIOIDOV

Po uvedbi novih anestezijskih tehnik, ki so omogočile uporabo manjših odmerkov opioidov in s tem manjšo pojavnost zapletov v perioperativnem obdobju, se je razvil koncept anestezije brez opioidov. Cilj je bil predvsem zmanjšati neželene učinke opioidov in omogočiti zgodnejši odpust iz bolnišnične oskrbe ob enako dobrem obvladovanju avtonomnega odziva in pooperativne bolečine, predvsem pri bolnikih, pri katerih pričakujemo več zapletov zaradi uporabe opioidov (3, 26, 27, 45). Anestezija brez opioidov vključuje kombinacijo različnih tehnik, ki omogočajo popolno izogibanje opioidom v medoperativnem obdobju. Pogosto prihaja do zamenjave med izrazoma anestezija brez opioidov in multimodalna analgezija. Anestezija brez opioidov se osredotoča predvsem na medoperativni čas, da bi se izognila opioidom v tem obdobju, kar vpliva na pooperativno okrevanje, manjšo celotno perioperativno izpostavljenost opioidom in potencialno manjšo porabo opioidnih analgetikov po operaciji oz. enako dobro obvladano bolečino kot pri bolnikih, ki prejmejo opioide med anestezijo. Pri multimodalni analgeziji je primarni cilj pooperativno lajšanje bolečine. Pri teh bolnikih s kombinacijo različnih neopiodnih učinkovin dosežemo manjše odmerke opioidov v medoperativnem in pooperativnem obdobju. Pri multimodalni analgeziji se najpogosteje uporabljajo NSAID, paracetamol, magnezijev sulfat in regionalne tehnike anestezije (46–48). Pri uporabi regionalnih tehnik anestezije opisujejo pojav povratne (angl. *rebound*) hiperanalgezije. Mehanizem pojava še ni popolnoma raziskan. Po eni strani lahko gre za subjektivni občutek bolnika ob prehodu na druge vrste analgezije ali za slabo obvladano bolečino z drugimi zdravili, ki so del multimodalne analgezije, oz. za mehansko povzročeno bolečino zaradi prehodne bolečinske aferentne blokade, ki jo povzroči

lokalni anestetik (49). Dejavniki tveganja za pojav hiperanalgezije so že obstoječa preoperativna bolečina, ženski spol in psihosocialni dejavniki, kot je depresija (50, 51). Dejavniki tveganja pri operativnem posegu so operacije na kosteh in ambulantni posegi (51). Načini za preprečevanje tega pojava vključujejo poučevanje bolnikov, uporabo katetrov za dovajanje lokalnega anestetika ter uporabo adjuvantnih zdravil, ki podaljšajo učinek lokalnega anestetika (klonidin, deksmedetomidin, deksametazon, buprenorfin, midazolam, noradrenalin, tramadol, morfij itd.). Pri dodatku adjuvantnih zdravil moramo biti pozorni na njihovo nevrotoksičnost in stranske učinke (52, 53). Drugi pomemben dejavnik je optimalen začetek multimodalne analgezije. Številne raziskave nakazujejo, da je pojav ponovne bolečine po regionalnih tehnikah posledica nezadostne in nepravočasne multimodalne analgezije. Pričetek jemanja peroralnih analgetikov predlagajo takoj po operativnem posegu, da se doseže želena koncentracija v krvi, preden popusti učinek blokade (54, 55).

Namesto opioidov najpogosteje uporabljamo antagonist NMDA-receptorjev (ketamin, lidokain, magnezijev sulfat), zaviralce natrijevih kanalčkov (lokalne anestetike), NSAID, deksametazon in agoniste α_2 -adrenergičnih receptorjev (deksmedetomidin, klonidin) (tabela 1) (5). S kombinacijo učinkovin vplivamo na različne bolečinske poti; nekatere učinkovine (magnezij, ketamin, deksmedetomidin) potencirajo hipnotični učinek anestetika (propofola, sevoflurana) (48). Vplivajo tudi na delovanje imunskega sistema – ketamin deluje imunosupresivno, NSAID zavirajo nevtrofilce in makrofage (56). So relativno varna zdravila. Pri izbiri učinkovin moramo upoštevati kontraindikacije, kot so neurejena shizofrenija za uporabo ketamina in preddvorno-prekautni blok druge ali tretje stopnje za uporabo agonistov α_2 -adrenergičnih receptorjev, saj lahko povzročijo izrazito bradikardijo (45).

Tabela 1. Uporabljene učinkovine pri anesteziji brez opioidov. NMDA – N-metil-D-aspartat, NSAID – nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *nonsteroidal antiinflammatory drugs*).

Skupina zdravil	Primeri	Glavni učinki	Najpogostejši neželeni učinki
Antagonisti NMDA-receptorjev	ketamin, magnezij	analgezija, antidepressivni učinek	poslabšanje shizofrenije (ketamin), hipertenzija, bruhanje, slabost, delirij, agitacija
Lokalni anestetiki	lidokain	zaviranje natrijevih kanalčkov, zmanjšanje ileusa	sistemska toksičnost (tahikardija, hipotenzija, aritmije, glavobol, vrtoglavica, motnje govora, epileptični napadi), alergijske reakcije
NSAID	ibuprofen	analgezija, protivnetno	krvavitve v gastrointestinalni trakt, povečano tveganje za trombotični dogodek, okvara ledvične funkcije, upočasnjeno celjenje kosti, alergijske reakcije
Metamizol		analgezija, protivnetno	padeč krvnega tlaka, slabost, vrtoglavica, nevtropenija, glavobol, alergijska reakcija
Agonisti α 2-adrenergičnih receptorjev	deksmedetomidin, klonidin	sedacija, simpatikoliza	bradikardija, preddvorno-prekatni blok, hipotenzija, hipertenzija, suha usta, slabost, vročina, mrzlica, cianoza, mišična slabost, aritmije, bronhospazem, sinkopa, parestezije, laktatna acidoza, hiperglikemija, pljučni edem, depresija dihalnega centra, inverzija T-vala

Sevofluran je glavni inhalacijski anestetik v protokolih za vodenje anestezije brez opioidov zaradi lastnosti, kot sta hitra indukcija in pozitiven vpliv na hemodinamsko stabilnost (57). Analgetični učinek doseže z inhibicijo NMDA-receptorjev v osrednjem živčnem sistemu ter s spodbujanjem delovanja γ -aminomaslene kisline (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) (58, 59). Klinične raziskave kažejo na sinergijo med sevofluranom in deksmedetomidinom. Pri torakalnih posegih, kot je videotorakoskopska resekcija pljuč, so imeli bolniki, vodeni po protokolu za anestezijo brez opioidov, značilno nižjo pojavnost pooperativne slabosti in bruhanja (angl. *postoperative nausea and vomiting*, PONV). Anestezija je bila vodena s sevofluranom, deksmedetomidinom in esketaminom (60). Za sevofluran je značilen od odmerka odvisen učinek. Pri pediatrični populaciji so v randomizirani kontrolirani raziskavi zabeležili značilno manjši pojav kašlja, povzročena s sufentanilom, ob uporabi 5-% sevoflurana za indukcijo, v primerjavi s skupino, ki je prejela propofol, pri čemer so

dosegali vrednost bispektralnega indeksa (angl. *bispectral index*, BIS) okoli 60 in niso zabeležili pomembnih hemodinamskih sprememb (61).

Uporaba NSAID zmanjša vnetni odziv in omogoča analgezijo. Raziskave so pokazale, da uporaba NSAID pred operacijo zmanjša pooperativno bolečino in porabo opioidov po operaciji (62).

Deksmedetomidin je močan in zelo selektiven agonist α 2-adrenergičnih receptorjev, ki ima simpatikolitični, amnestični in analgetični učinek. Deluje antinevrotoksično, saj aktivira inhibitorne internevrone in okrepi descendentno nociceptivno inhibitorno pot. Poleg tega ima sedativni učinek brez vpliva na dihalni center (63, 64). Dokazano je, da intraoperativna uporaba deksmedetomidina zmanjša incidenco pooperativnega delirija pri bolnikih po elektivni nesrčni operaciji. Uporaba deksmedetomidina, ketamina in lidokaina med operacijo je pokazala zmanjšano potrebo po pooperativnih opioidih ter manjšo pojavnost PONV (65). V drugi multicentrični randomizirani raziskavi so ugotovili, da je

bila pri skupini bolnikov brez opioidov, ki so med anestezijo prejeli deksmedetomidin, večja pojavnost neželenih učinkov, ki jih literatura tradicionalno pripisuje uporabi opioidov (pooperativna hipoksemija, odložena ekstubacija, daljši čas bivanja v zbujevalnici, intraoperativna bradikardija), v primerjavi s skupino, ki je prejela remifentanil med elektivnimi nesrčnimi operacijami. Opazili so manjšo pojavnost PONV. Kot razlog za večjo pojavnost neželenih učinkov navajajo previsoke odmerke neprekinjene infuzije deksmedetomidina (srednja vrednost $1,2 \pm 2 \mu\text{g/kg/h}$) (40). V drugih raziskavah, kjer so uporabljali manjše odmerke deksmedetomidina ($0,25\text{--}1 \mu\text{g/kg/h}$ ali $0,5 \mu\text{g/kg/h}$), so poročali o zmanjšani pojavnosti odložene ekstubacije in desaturacije (66, 67).

Ketamin je nekompetitivni antagonist NMDA-receptorjev na perifernih aferentnih bolečinskih nevronih in v osrednjem živčnem sistemu, s čimer zmanjšuje centralno senzibilizacijo in potrebo po opioidih. Dodatno modulira sigma-1-, histaminske H1- in nikotinske acetilholinske receptorje ter vpliva na glutamatne in mTOR (angl. *mechanistic target of rapamycin*)/BDNF (angl. *brain-derived neurotrophic factor*)-poti, kar prispeva k njegovim analgetičnim, antidepresivnim in nevroprotektivnim učinkom (68). Metaanaliza, izvedena na 18 raziskavah, je pokazala, da je skupina bolnikov, ki so prejeli ketamin ali esketamin, dosegla boljše rezultate na vprašalniku QoR (Quality of Recovery), občutila manj bolečine v prvih dveh dneh po operaciji ter manjšo pojavnost depresije in tesnobe v prvih treh dneh po operaciji. Razlik v pojavnosti neželenih učinkov, kot so pooperativna slabost in bruhanje, vrtoglavica ter zaspanost, niso opazili. V analizi podskupin so ugotovili, da so subjektivno izboljšanje stanja poročali le bolniki, ki so prejeli esketamin. Metaregresijska analiza je pokazala, da učinek ni odvisen od odmerka esketamina v razponu $0,2\text{--}0,6 \text{ mg/kg}$ (69). Esketamin je S-enantiomer ketamina, ki pa je od ketamina močnejši (70). Pri uporabi

esketamina opažajo manj neželenih učinkov kot pri uporabi ketamina. Prav tako kaže zelo dobre rezultate pri obvladovanju na terapijo odporne depresije (71). Lidokain in ketamin sta pomagala pri zmanjševanju pljučnih zapletov in lajšanju pooperativne kronične bolečine (65, 72).

Lidokain, znan tudi kot lignokain, je amidni lokalni anestetik, ki spada v skupino Ib antiaritmikov. Deluje preko zaviranja natrijevih kanalčkov ter dodatno zavira z G-proteinom povezane receptorje in NMDA-receptorje (73). Uporablja se v regionalnih protokolih (pri neuroaksialnih blokkih, infiltracijah ran) in splošnih anestezijskih protokolih (pri intravenski aplikaciji). Z razvojem multimodalne in anestezije brez opioidov se je povečala uporaba perifernih živčnih blokov. Njihova uporaba v perioperativnem obdobju predstavlja alternativo tradicionalni analgeziji, kar omogoča manjšo porabo drugih analgetikov (26). Pri sočasni intravenski in lokalni uporabi lidokaina (pri infiltraciji ran, neuroaksialni anesteziji) moramo paziti, da ne presežemo maksimalnega skupnega odmerka zaradi tveganja za sistemsko toksičnost (58, 74). Pri operativnih posegih, kot so odprte in laparoskopske abdominalne operacije, ortopedske, srčne ter operacije glave in vratu, so ugotovili, da intravenska infuzija lidokaina zmanjša pooperativno bolečino, porabo opioidov in pojavnost ileusa pri bolnikih po abdominalni operaciji (75, 76). Pozitiven učinek lidokaina na nižjo pojavnost ileusa pojasnjujejo z manjšo porabo opioidov in z zaviranjem simpatičnega živčevja, kar spodbuja delovanje intestinalnih gladkih mišic (77).

Magnezijev sulfat je široko uporabljana učinkovina v anesteziologiji, kardiologiji, nevrologiji in ginekologiji zaradi vpliva na biokemijske in celične signalne poti (78). Pri vodenju splošne anestezije se uporablja kot pomožno zdravilo, ki prispeva k zagotavljanju ustrezne analgezije, mišične relaksacije in hemodinamske stabilnosti

(vazodilatatorni učinek) (79, 80). S kompetitivno inhibicijo kalcijevih kanalčkov na nevro-mišični ploščici pomaga vzdrževati mišično relaksacijo (81). V osrednjem živčnem sistemu deluje kot antagonist NMDA-receptorjev in tako sodeluje pri modulaciji bolečine (82). Opisane so tudi nevroprotektivne lastnosti magnezija zaradi zmanjšanja aktivnosti NMDA-receptorjev (83). Zaradi vpliva na srčni ritem in mišični tonus žil pomembno vpliva na hemodinamiko med anestezijo (84).

Pregled metaanaliz

V metaanalizi iz leta 2019, ki je zajela 23 kontroliranih randomiziranih raziskav, so ugotovili, da sta imeli obe skupini (skupina brez opioidov in skupina z opioidi) enako dobro vodeno analgezijo v prvih 24 urah in da anestezija z opioidi ni imela prednosti pred anestezijo brez opioidov pri lažšanju bolečine. Ugotovili so tudi, da je imela skupina brez opioidov 20 % manjšo pojavnost PONV v primerjavi s skupino, ki je prejela opioide, kar kaže, da je dejavnik tveganja za pojav PONV poleg pooperativne tudi medoperativna uporaba opioidov. Omejitve metaanalize so bile predvsem v tem, da je bil v 60 % primerov v opioidni skupini uporabljen le remifentanil in da je koeficient heterogenosti (I²) ostal visok (85). Metaanaliza, objavljena leta 2021, ki je vključevala 33 kontroliranih randomiziranih raziskav, ni potrdila, da bi v skupini

z anestezijo brez opioidov prišlo do klinično pomembnega zmanjšanja uporabe opioidov (zmanjšanje za 10 mg v 24 urah), ki bi bilo povezano z manj zapleti zaradi opioidov (pooperativna slabost in bruhanje, sedacija). Kljub neznačilnemu zmanjšanju pooperativne uporabe opioidov so opazili, da se je pojavnost slabosti zmanjšala za 54 % in pojavnost bruhanja za 66 %. Na podlagi tega so sklepali, da je razlog za to odsotnost uporabe opioidov med operativnim postopkom. V skupini brez opioidov so potrdili manjšo pojavnost zaspanosti in 54-% zmanjšanje pojavnosti pooperativnega drgetanja v primerjavi s skupino, ki je prejela opioide (86). Olausson in sodelavci so v metaanalizi 26 randomiziranih raziskav (laparoskopske ginekološke operacije, laparoskopske operacije zgornjega gastrointestinalnega trakta in operacije na dojkah) opazili statistično značilno zmanjšanje bolečine v prvih dveh urah po operaciji, kar je privedlo do povečane porabe opioidnih analgetikov v skupini z opioidi med anestezijo (87). Takšen zaključek, da anestezija z opioidi poveča pooperativno bolečino in potrebo po opioidih v primerjavi s skupino, ki je prejela deksmedetomidin, je skladen z metaanalizo, ki so jo objavili Grape in sodelavci (88). Leta 2023 je bila objavljena metaanaliza, izvedena na 38 raziskavah, ki je glede na vprašalnik QoR pokazala prednost anestezije brez opioidov v primerjavi z opioidno anestezijo. Potrdili so zmanjšanje pojavnosti

Tabela 2. Rezultati metaanaliz (2019–2023). PONV – pooperativna slabost in bruhanje (angl. *postoperative nausea and vomiting*), QoR – (Quality of Recovery).

Leto	Število raziskav	Glavne ugotovitve	Omejitve
2019	23	enaka analgezija, manj PONV	visok koeficient heterogenosti, večinoma uporabljen remifentanil
2021	33	ni manjše porabe opioidov, manj slabosti in bruhanja	majhen klinični učinek
2022	26	manj bolečine prvi dve uri, manj PONV	specifične operacije
2023	38	boljša QoR-ocena, manj PONV	več bradikardij, hipotenzij

PONV v skupini brez opioidov. Opazili so več perioperativnih bradikardij in hipotenzij, kar so pripisali dejstvu, da je bila večina bolnikov v brezopioidni skupini vodena z deksmedetomidinom (89).

Izsledki raziskav in metaanaliz (tabela 2) nakazujejo, da bi uporaba anestezije brez opioidov imela največ pozitivnih učinkov pri bolnikih z dolgotrajno uporabo opioidov, odvisnih od opioidov, z visokim tveganjem za pojav PONV ali okvare dihalnega centra zaradi opioidov (debelost, starost, kronična obstruktivna pljučna bolezen, spalna apneja), pri bolnikih z že znano srčno boleznijo ter pri bolnikih z rakom (45, 90–93).

Vpliv na bolečino

Anestezija brez uporabe opioidov pomeni izogibanje opioidom v medoperativnem obdobju. Predoperativna izpostavljenost opioidom pomembno vpliva na njihovo kasnejšo uporabo. V prospektivni opazovalni raziskavi so poročali, da je 54 % bolnikov, ki so bili pred operacijo izpostavljeni opioidom, uporabljalo opioide še tri mesece po operaciji, pri čemer ni bilo pomembne povezave med bolečino na operativnem mestu in nadaljnjo uporabo opioidov (94). Zato je ključnega pomena oblikovanje strategij za zmanjšanje uporabe opioidov v celotnem perioperativnem obdobju (26, 27, 95). V raziskavi, kjer so primerjali uspešnost lajšanja bolečine z opioidi, so ugotovili, da optimalno lajšanje bolečine s fentanilom in hidromorfonom zmanjša jakost pooperativne bolečine in pojavnost kronične bolečine v primerjavi s suboptimalnim lajšanjem bolečine z nižjimi odmerki opioidov (96). V drugi raziskavi so ugotovili, da je uporaba velikih odmerkov fentanila ali remifentanila v medoperativnem obdobju povezana z večjo pojavnostjo pooperativne bolečine in posledično večjo uporabo analgetikov (97, 98). Zato je treba zagotoviti enakovreden učinek obvladovanja bolečine kot pri anesteziji, zasnovani na opioidih (26).

V metaanalizi, ki je vključevala 23 raziskav, so primerjali učinek anestezije brez opioidov na pojavnost akutne pooperativne bolečine in opazili enako dobre rezultate kot pri anesteziji z opioidi. Uspešnost analgezije je bila enaka v prvih 24 urah. Pri analizi podskupin so opazili boljšo analgezijo v prvih dveh urah po operativnem posegu v skupini brez opioidov v primerjavi s skupino, ki je prejela remifentanil. Pri bolnikih, ki so prejeli druge opioide razen remifentanila, niso opazili klinično pomembnih razlik v pooperativni porabi opioidov med skupinama (85).

Ketamin in magnezij sta povezana z manj izrazito bolečino pri mobilizaciji bolnikov po ortopedskih operacijah ter z 29,5-% manjšo skupno pooperativno porabo opioidov v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli magnezija (99). K okrevanju prispeva ne le boljše obvladovanje bolečine, temveč tudi boljše psihično stanje – manj anksioznosti in depresije (100, 101). Poleg ketamina imajo agonisti α_2 -adrenergičnih receptorjev, kot je klonidin, večji anksiolitični učinek kot benzodiazepini ali melatonin (102, 103). V randomizirani kontrolirani raziskavi, izvedeni pri 90 bolnikih, ki so imeli elektivni abdominalni operativni poseg, so ugotovili, da predoperativno dajanje ketamina in magnezija statistično značilno zmanjša ocenjeno bolečino, podaljša čas do uporabe prvega rešilnega analgetika in zmanjša skupno uporabljeno količino tramadola za 137 ± 8 mg (104). Ketamin in magnezij sta zmanjšala medoperativno potrebo po fentanilu ter potrebo po analgeziji v pooperativnem obdobju v primerjavi s skupino, ki ni prejela magnezija in ketamina pri ženskah po mastektomiji zaradi raka. Ob dodatku magnezija je bil za dosego zadostne analgezije potreben manjši odmerek ketamina zaradi sinergističnega učinka. Odsotnost neželenih učinkov ketamina (halucinacije, nočne more) so pojasnili kot posledico manjšega potrebnega odmerka ketamina za dosego analgetične-

ga učinka. Za zmanjšanje pojavnosti teh neželenih učinkov predlagajo uporabo ketamina v odmerku 0,5 mg/kg v bolusu in 0,12 mg/kg/h v kontinuirani infuziji (105). Dokazali so, da predoperativno dajanje mešanice ketamina, lidokaina in magnezija pri osebah, ki so zlorabljele opioide, zmanjša skupno količino uporabljenih opioidov za 40% in značilno zmanjša ocenjeno bolečino po operativnem posegu. Prav tako zmanjša pojavnost PONV ter poveča zadovoljstvo bolnikov v primerjavi s skupino, ki mešanice ni prejela (106).

Raziskave kažejo, da ni statistično značilnih razlik pri porabi opioidov v prvih 24 urah po operativnem posegu med skupino, ki je med anestezijo prejela opioide, in skupino, ki med anestezijo ni prejela opioidov (60, 107, 108). V randomizirani kontrolirani raziskavi, v katero je bilo vključenih 120 bolnikov, pri katerih je bila narejena torakoskopska resekcija pljuč, so imeli bolniki v skupini brez opioidov (anestezija s kombinacijo esketamina, deksmedetomidina in sevoflurana) primerljivo pooperativno porabo sufentanila ter 30- in 90-dnevno poročano bolečino v primerjavi s skupino, ki je med anestezijo prejela opioide (sufentanil) (60). Podobno so v randomizirani kontrolirani raziskavi, kjer so primerjali uporabo opioidov 24 ur po totalni kolčni artroplastiki, ugotovili, da anestezija brez opioidov ni značilno zmanjšala uporabe opioidov, pogostosti neželenih učinkov anestezije ali časa okrevanja v primerjavi s skupino z opioidno anestezijo (107). Guo in sodelavci so v prospektivni randomizirani dvojno slepi raziskavi s 138 bolniki po tiroidektomiji ugotovili, da ni bilo statistično značilnih razlik v porabi opioidov med skupino, ki je prejela lidokain in deksmedetomidin, ter kontrolno skupino, ki med anestezijo ni prejela niti lidokaina niti deksmedetomidina (108).

Rezultati so si prav tako nasprotujoči, saj nekateri opažajo značilno zmanjšanje pooperativne bolečine in manjšo uporabo

opiooidov po laparoskopskih holecistektomijah, gastrektomijah in endoskopskih operacijah sinusov (109–111). Randomizirana enojno slepa raziskava, objavljena leta 2019, je proučevala vpliv anestezije brez opioidov pri 60 bolnikih, ki so imeli elektivno laparoskopsko holecistektomijo. Spremljali so pojav pooperativne bolečine in porabo opioidov po operaciji. Zaključek raziskave je bil, da so imeli bolniki, ki so med anestezijo prejeli opioide (fentanil), v pooperativnem obdobju (1, 4, 8, 12 in 24 ur po posegu) višje ocene bolečine. Statistično značilna razlika je bila prvo uro in v 24 urah po operaciji. Prav tako so ugotovili, da je imela skupina brez opioidov (med anestezijo so prejeli lidokain, ketamin in magnezij) značilno manjšo skupno porabo opioidov v pooperativnem obdobju (109). V randomizirani kontrolirani raziskavi iz leta 2022 so primerjali učinek multimodalne analgezije in anestezije brez opioidov pri 103 bolnikih, ki so imeli opravljeno rokavno gastrektomijo. Obe skupini bolnikov sta prejeli bilateralni subkostalni transversalni blok. V skupini, ki med anestezijo ni prejela opioidov (prejeli so deksmedetomidin, ketamin in lidokain), so poročali o statistično značilno manjši porabi morfija v pooperativnem obdobju, in sicer za polovico ($p = 0,005$) v primerjavi s skupino, ki je med anestezijo prejela opioide (fentanil) (110). V multicentrični randomizirani kontrolirani raziskavi, objavljeni leta 2023, je sodelovalo 773 bolnikov iz sedmih bolnišnic. Vsi bolniki so imeli opravljeno endoskopsko operacijo sinusov. Skupina brez opioidov je med anestezijo prejela deksmedetomidin in lidokain, opioidna skupina pa sufentanil in remifentanil. Ugotovili so statistično značilno razliko v ocenjeni pooperativni bolečini med skupino, ki je prejela opioide, in skupino, ki jih ni prejela, in sicer 30 minut ($p = 0,0017$), eno uro ($p = 0,0052$), dve uri ($p = 0,0079$) in 24 ur ($p = 0,0303$) po posegu, v prid bolnikov, ki med operacijo niso prejeli opioidov (111).

O kronični pooperativni bolečini je na voljo zelo malo podatkov, mnenja pa so deljena. V randomizirani kontrolirani raziskavi pri večjih neortopedskih elektivnih operacijah niso ugotovili razlike v pojavu kronične bolečine med skupinama brez opioidov in z opioidi (112). Nekateri avtorji menijo, da je zavajajoče trditi, da anestezija brez opioidov zmanjša pojav kronične bolečine, ter poudarjajo, da je treba upoštevati tudi vse druge dejavnike, ki vplivajo na pooperativno obravnavo in pojavnost bolečine (26).

Vpliv na pojavnost pooperativne slabosti in bruhanja

PONV sta za bolnike zelo stresna dogodka, podaljšujeta čas okrevanja in bivanja v zbujevalnici, podaljšata hospitalizacijo ter povečata stroške zdravljenja (113). Objavljene raziskave nakazujejo, da je pojavnost PONV odvisna od vrste kirurškega posega. Ziemann-Gimmel in sodelavci so v prospektivni randomizirani raziskavi pri bariatričnih posegih opisali 17-% zmanjšanje PONV v skupini, kjer so uporabljali propofol, deksmedetomidin in ketamin, v primerjavi s skupino, kjer so uporabljali inhalacijski anestetik v kombinaciji z opioidi (114).

Feng in sodelavci so v randomizirani kontrolirani raziskavi, objavljeni leta 2023, opazili zmanjšanje PONV z 31,7 % na 15 % pri bolnikih, ki so imeli opravljeno videotorakoskopsko resekcijo pljuč, kjer je bila uporabljena anestezija brez opioidov (kombinacija esketamina, deksmedetomidina in sevoflurana), v primerjavi s skupino bolnikov, ki so med anestezijo prejeli opioide (sufentanil). Čas okrevanja v zbujevalnici se je podaljšal; bolniki, ki niso prejeli opioidov, so bili v zbujevalnici v povprečju 15,5 minute dlje. Takšen rezultat so pojasnili s sedativnim učinkom deksmedetomidina (60).

Pri operacijah zgornje okončine pri debelih bolnikih je uporaba anestezije brez opioidov zmanjšala pojavnost PONV, uporabo antiemetikov, skrajšala ekstubacijski

čas in povzročila manjšo poročano bolečino. V prospektivni randomizirani raziskavi, objavljeni leta 2024, je sodelovalo 76 bolnikov z indeksom telesne mase 30 kg/m² ali več. Bolniki, ki med anestezijo niso prejeli opioidov, so prejeli lidokain in deksmedetomidin, kontrolna skupina pa fentanil. Glede na vizualno analogno lestvico (angl. *visual analogue scale*, VAS) so bolniki brez opioidov poročali o manjši bolečini 30 minut in 2 uri po ekstubaciji. Značilna razlika je bila tudi v potrebi po reševalni analgeziji. Bolniki brez opioidov so prejeli značilno manjši skupni odmerek tramadola in imeli daljši čas med odmerkoma. Čeprav sta bili stopnja sedacije in pojav hipoksije po operaciji primerljivi v obeh skupinah, je bila pojavnost PONV značilno nižja v skupini brez opioidov. Bolniki iz skupine brez opioidov so imeli značilno krajšo hospitalizacijo v primerjavi s skupino, ki je prejela opioide (115).

Randomizirana dvojno slepa raziskava, ki je vključevala 394 bolnikov z operacijo ščitnice ali obščitnic, je pokazala zmanjšanje pojavnosti PONV v prvih 48 urah po operaciji s 24 % (skupina z opioidi) na 5 %, manj hipotenzij in postekstubacijskih desaturacij ter večje zadovoljstvo bolnikov. Bolniki, ki niso prejeli opioidov, so bili vodeni z esketaminom, lidokainom in deksmedetomidinom, kontrolna skupina pa je prejela sufentanil (tabela 3) (116).

V metaanalizi iz leta 2023, v kateri so ocenjevali vpliv anestezije brez opioidov na pojav PONV, so potrdili značilno zmanjšanje pojavnosti PONV v skupini brez opioidov ($p < 0,00001$). V metaanalizo je bilo vključenih 14 randomiziranih kontroliranih raziskav in 1.354 bolnikov, ki so prejeli splošno anestezijo. Poleg tega so opazili manjšo poročano intenziteto bolečine v prvih 24 urah ($p < 0,000001$). Pri bolnikih ni bilo značilne razlike v času do ekstubacije ali v času do prvega reševalnega odmerka analgetika. Zato so potrdili, da ima anestezija brez opioidov prednost pred anestezijo z opioi-

di, saj zmanjša pojavnost PONV brez neželenih učinkov na pojavnost in intenziteto bolečine ali varnost bolnikov (117).

Anestezija brez opioidov pri ginekoloških laparoskopskih operacijah, videotorakoskopskih operacijah in holecistektomijah ni pokazala značilne razlike v pojavnosti PONV, vendar so imeli bolniki po teh operacijah daljši čas okrevanja v zbujevalnici in so bili hemodinamsko nestabilnejši (118–121).

Prospektivna randomizirana kontrolirana raziskava, ki je vključevala 152 žensk po ginekoloških laparoskopskih operacijah, je pokazala, da ni razlike v pojavu PONV, jakosti pooperativne bolečine in pooperativni porabi morfija v skupini, ki ni prejela opioidov (bolnice so prejele deksmedetomidin in esketamin), v primerjavi s kontrolno skupino, ki je prejela sufentanil (tabela 3) (119). Randomizirana kontrolirana raziskava, objavljena leta 2023, je primerjala učinkovitost anestezije brez opioidov z deksmedetomidinom, lidokainom in magnezijevim sulfatom s popolno venosko anestezijo s sufentanilom in deksmedetomidinom pri bolnikih, ki so imeli videotorakoskopsko operacijo (tabela 3). Zaključek raziskave je bil, da anestezija brez

opiooidov ne vpliva značilno na pojav PONV v primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela opioide in popolno venosko anestezijo. Kot možno razlago za takšen rezultat navajajo uporabo deksmedetomidina, ki ima antiemetični učinek, v kontrolni skupini. Pojav akutne ledvične okvare ter dolžina bivanja v zbujevalnici in na oddelku se med skupinama nista razlikovali. Skupina bolnikov, ki ni prejela opioide, je imela bolj izražen simpatični odziv (značilno višji utrip in diastolični krvni tlak) pri intubaciji z dvolumenskim endotrahealnim tubusom. Dvolumenski endotrahealni tubus ima večji premer, zato povzroči močnejši simpatični odziv kot intubacija z enolumenskim endotrahealnim tubusom. Zato predlagajo, da se pri takih bolnikih med intubacijo doda opioid ali drugo vazoaaktivno zdravilo, če se uporablja pristop anestezije brez opioidov (118). V prospektivni randomizirani raziskavi, v kateri so spremljali pojavnost PONV pri 80 bolnikih, razdeljenih v dve enaki skupini (skupina brez opioidov in skupina z opioidi med anestezijo), niso opazili značilne razlike v pojavnosti PONV, čeprav je bil trend pojavnosti manjši v skupini brez opioidov v primerjavi s skupino z opioidi med anestezijo.

Tabela 3. Vpliv na pooperativno slabost in bruhanje (angl. *postoperative nausea and vomiting*, PONV) (pregled raziskav).

Vrsta posega	Skupina brez opioidov	Skupina z opioidi
Torakoskopska resekcija	15 % PONV	31,7 % PONV
Operacija zgornje okončine pri bolnikih z indeksom telesne mase nad 30	značilno manj PONV	več PONV
Ščitnica/obščitnice	5-% pojavnost PONV (v prvih 48 urah)	24-% pojavnost PONV (v prvih 48 urah)
Ginekološke laparoskopske operacije	brez razlike	brez razlike
Laparoskopska holecistektomija	ni statistično značilne razlike – viden manjši trend pojavnosti PONV v skupini brez opioidov	večji trend pojavnosti, vendar ni značilen

Bolniki so imeli načrtovano laparoskopsko holecistektomijo. Anestezija je bila v obeh skupinah vzdrževana s sevofluranom. Skupina brez opioidov je prejela lidokain, paracetamol, ketamin, magnezijev sulfat in deksametazon. Skupina z opioidi je med anestezijo prejela fentanil, deksametazon pa ni prejela (120).

Vpliv na čas okrevanja

Z novimi tehnikami anestezije poskušamo doseči čim zgodnejši odpust v domačo oskrbo, s tem zmanjšati obremenitev zdravstvenega sistema in povečati zadovoljstvo bolnikov. S tem ciljem so bili izdelani protokoli za pospešeno okrevanje po operativnem posegu – protokol hitrega okrevanja po operaciji (angl. Enhanced Recovery After Surgery, ERAS®) (36). V raziskavah običajno uporabljajo oceno QoR-15 ali dolžino bivanja v zbujevalnici kot kazalnika kakovosti protokolov ERAS®. Uspešnost protokolov ERAS® pri anesteziji brez opioidov je bila odvisna od vrste kazalnika uspešnosti (vprašalnik QoR-15 ali čas bivanja v zbujevalnici). Leta 2000 so Myles in sodelavci razvili vprašalnik QoR-40. Sestavljen je iz 40 vprašanj, ki ocenjujejo čustveno, splošno telesno in psihično stanje, fizično zmogljivost ter pojav bolečine v 24 urah po posegu. Poda oceno okrevanja med 40 in 200, pri čemer večje število točk pomeni boljšo kakovost okrevanja (122). Vprašalnik QoR-15 je skrajšana oblika vprašalnika QoR-40. Objavljen je bil leta 2013 in je namenjen samoocenjevanju ključnih področij pooperativnega okrevanja: pojava bolečine, fizične zmogljivosti ter psihičnega in čustvenega stanja bolnika. Vprašalnik QoR-15 poda rezultat 0–150, kjer večje število točk pomeni boljšo kakovost okrevanja (123). Zaradi čim manjšega vpliva na bolnika se danes vse pogosteje uporabljajo kratkodelujoča zdravila, da bi se izognili rezidualnim učinkom v času okrevanja (26). Medoperativni odmerek opioidov je neodvisni napovedni dejavnik za 30-dnevno

rehospitalizacijo pri ambulantnih kirurških posegih zaradi pojava bolečine ali lokalnega vnetja kirurške rane (124).

Dodatek posameznih zdravil, ki jih uporabljamo v protokolih anestezije brez opioidov, kot sta lidokain ali magnezij, kaže različen učinek na oceno QoR-15. Lu in sodelavci so v prospektivni randomizirani raziskavi s 114 bolniki opazili pozitiven učinek magnezija in lidokaina na oceno QoR pri laparoskopskih holecistektomijah. Učinek magnezija (uporabljen odmerek: 20 mg/kg/h) je bil izrazitejši kot učinek lidokaina (uporabljen odmerek: 2 mg/kg/h) na oceno QoR. Poleg pozitivnega vpliva na oceno QoR sta magnezij in lidokain v primerjavi s kontrolno skupino, ki ni prejela teh zdravil, zmanjšala ocenjeno bolečino na prvi in drugi pooperativni dan (125). V drugi dvojno slepi raziskavi, v kateri so spremljali 135 žensk po tiroidektomiji, so ugotovili, da ima statistično značilen učinek na oceno QoR le lidokain ($p = 0,018$). V tej raziskavi so uporabili vprašalnik QoR-40. Odmerka lidokaina in magnezija sta bila enaka kot v predhodno omenjeni raziskavi (126).

Randomizirana nadzorovana raziskava, ki je ocenjevala uspešnost anestezije brez opioidov pri večjih neortopedskih elektivnih operacijah z oceno QoR-15 (po 24, 48 in 72 urah), je pokazala boljšo kakovost okrevanja pri skupini brez opioidov v primerjavi s skupino, ki je prejela opioide. Kljub statistično značilni razliki niso mogli potrditi klinične pomembnosti rezultata. V raziskavo je bilo vključenih 135 bolnikov. Skupina brez opioidov je prejela kombinacijo najmanj dveh zdravil (ketamin, lidokain, klonidin ali magnezijev sulfat) (112).

Pri raziskavah, v katerih so ocenjevali čas bivanja v zbujevalnici, so poročali o daljšem bivanju pri skupini, ki je imela anestezijo brez opioidov pri torakalnih in večjih nesrčnih operacijah (40, 127). V multicentrični raziskavi, v kateri je sodelovalo 10 bolnišnic in 314 bolnikov, ki so imeli srednjo ali veliko nesrčno operacijo, so

opazili, da so bolniki, ki so prejeli deksmedetomidin v odmerku 0,4–1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (skupina brez opioidov med anestezijo), imeli daljši čas do ekstubacije in podaljšan čas bivanja v zbujevalnici v primerjavi s skupino, ki je prejela remifentanil. Obe skupini sta prejeli ketamin v bolusu (0,5 mg/kg) in v neprekinjeni infuziji (1,5 mg/kg/h). Med potekom raziskave so zaznali pet primerov hude bradikardije, kar so pripisali visokemu odmerku neprekinjene infuzije deksmedetomidina – povprečna vrednost odmerka neprekinjene infuzije je znašala $1,2 \pm 2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Bradikardija se je pojavila med napihovanjem pnevmoperitoneja. Naraščanje tlaka v trebušni votlini lahko povzroči nenadne spremembe v srčno-žilnem sistemu, zato opozarjajo na previdnost pri dodajanju deksmedetomidina med takšnimi postopki. Večjo pojavnost sedacije bolnikov v skupini, ki je prejela deksmedetomidin, so pripisali visokemu odmerku deksmedetomidina. V tej skupini so opazili značilno manjšo pojavnost PONV in večje število bolnikov, ki v prvih 48 urah po operaciji niso potrebovali dodatnih opioidov, v primerjavi s skupino, ki je prejela remifentanil. Eden od razlogov za manjšo pojavnost PONV je lahko podaljšan antiemetični učinek deksmedetomidina (40). Prospektivna randomizirana raziskava, ki je vključevala 100 bolnikov, pri katerih je bila opravljena torakoskopska resekcija raka pljuč, je pokazala, da je skupina brez opioidov, ki je prejela deksmedetomidin (bolus 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, kontinuirana infuzija 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$),

imela statistično značilno podaljšan čas do ekstubacije in daljši okrevalni čas ($p < 0,05$). Vsi bolniki, ki so prejeli deksmedetomidin, so pred uvodom v splošno anestezijo prejeli še 0,5 mg atropina v bolusu. Pri bolnikih, ki so prejeli deksmedetomidin, niso opazili hipoksije, hipotenzije ali bradikardije, ki bi zahtevale ukrepanje. Bolniki iz opioidne skupine so namesto deksmedetomidina prejeli sufentanil in remifentanil (127).

ZAKLJUČEK

Prednosti in slabosti anestezije brez uporabe opioidov so še vedno predmet številnih raziskav in razprav. Na izbiro anestezijske tehnike vplivajo bolnikove značilnosti, cilji in vrsta operativnega posega. Ni enoznačnega odgovora, ali bo anestezija brez opioidov postala novi standard v anesteziologiji. Potrebne so dodatne raziskave, ki bodo razjasnile, ali prednosti, opažene pri bolnikih brez opioidov, izhajajo iz posameznih zdravil ali so posledica neuporabe opioidov. Pripraviti je treba natančen protokol za celotno perioperativno obdobje. Pretehtati moramo morebitne slabosti in prednosti takšne anestezije. V prihodnjih obsežnejših raziskavah je ključno doseči optimalno prilagoditev anestezije posamezniku, pri čemer je treba upoštevati zapletenost bolečinskih poti, medosebne razlike in številne druge dejavnike, ki vplivajo na končni klinični izid ter prilagoditev glede na načrtovani operativni poseg.

LITERATURA

1. Siddiqui BA, Kim PY. Anesthesia stages. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 2025 Aug 25]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557596/>
2. Weir A. Opioid-free anaesthesia. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2024; 85 (1): 1–2. doi: 10.12968/hmed.2023.0344
3. Goff J, Hina M, Malik N, et al. Can opioid-free anaesthesia be personalised? A narrative review. *J Pers Med*. 2023; 13 (3): 500. doi: 10.3390/jpm13030500
4. Callinan CE, Neuman MD, Lacy KE, et al. The initiation of chronic opioids: A survey of chronic pain patients. *J Pain*. 2017; 18(4) : 360–5. doi: 10.1016/j.jpain.2016.11.001
5. Beloel H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019; 33(3): 353–60. doi: 10.1016/j.bpa.2019.09.002
6. IASP: IASP announces revised definition of pain [internet]. Málaga (Spain): International Association for the Study of Pain; 2020. Dosegljivo na: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
7. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161 (9): 1976–82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
8. Cao B, Xu Q, Shi Y, et al. Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2024; 9 (1): 155. doi: 10.1038/s41392-024-01845-w
9. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010; 120 (11): 3760–72. doi: 10.1172/JCI42843
10. Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, et al. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017; 31 (4): 445–67. doi: 10.1016/j.bpa.2017.05.001
11. Bugada D, Lorini LF, Lavand'homme P. Opioid free anesthesia: Evidence for short and long-term outcome. *Minerva Anesthesiol*. 2021; 87 (2): 230–7. doi: 10.23736/50375-9393.20.14515-2
12. Ward S, Guest C, Goodall I, et al. Practice and bias in intraoperative pain management: Results of a cross-sectional patient study and a survey of anesthesiologists. *J Pain Res*. 2018; 11: 561–70. doi: 10.2147/JPR.S153857
13. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011; 24 (3): 331–8. doi: 10.1097/ACO.0b013e328345afd9
14. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983; 306 (5944): 686–8. doi: 10.1038/306686a0
15. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011; 152 (3 Suppl): S2–15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030
16. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009; 10(9) : 895–926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012
17. Machi AT. Perioperative pain management. In: Noe C, ed. *Pain management for Clinicians*. Cham: Springer; 2020 p. 31–72. doi: 10.1007/978-3-030-39982-5_2
18. Boysen PG, Patel JH, King AN. Brief history of opioids in perioperative and periprocedural medicine to inform the future. *Ochsner J*. 2023; 23 (1): 43–9. doi: 10.31486/toj.22.0065
19. Wood A. New method of treating neuralgia by the direct application of opiates to the painful points. *Edinb Med Surg J*. 1855; 82 (203): 265–81.
20. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain*. 2014; 15 (12): 1215–26. doi: 10.1016/j.jpain.2014.08.010
21. De Castro J, Paramentier P, Andrieu S. Les limites de l'anesthésie analgésique pure [Limits of pure analgesic anesthesia]. *Ann Anesthesiol Fr*. 1976; 17 (9): 1071–86.
22. Atcheson R, Lambert DG. Update on opioid receptors. *Br J Anaesth*. 1994; 73 (2): 132–4. doi: 10.1093/bja/73.2.132
23. Villemagne PSR, Dannals RF, Ravert HT, et al. PET imaging of human cardiac opioid receptors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29 (10): 1385–8. doi: 10.1007/s00259-002-0897-z
24. Feng Y, He X, Yang Y, et al. Current research on opioid receptor function. *Curr Drug Targets*. 2012; 13 (2): 230–46. doi: 10.2174/138945012799201612
25. Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: A review. *Am J Ther*. 2004; 11 (5): 354–65. doi: 10.1097/01.mjt.0000132250.95650.85
26. Shanthanna H, Joshi GP. Opioid-free general anesthesia: Considerations, techniques, and limitations. *Curr Opin Anesthesiol*. 2024; 37 (4): 384–90. doi: 10.1097/ACO.0000000000001385
27. Shanthanna H, Ladha KS, Kehlet H, et al. Perioperative opioid administration. *Anesthesiology*. 2021; 134 (4): 645–59. doi: 10.1097/ALN.0000000000003572

28. Shim H, Gan TJ. Side effect profiles of different opioids in the perioperative setting: are they different and can we reduce them?. *Br J Anaesth.* 2019; 123 (3): 266–8. doi: 10.1016/j.bja.2019.06.009
29. Benyamin R, Trescott AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008; 11 (2 Suppl): S105–20.
30. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: A clinical reality. *Anesthesiology.* 2016; 124 (2): 483–8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000963
31. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2014; 112 (6): 991–1004. doi: 10.1093/bja/aeu137
32. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006; 104 (3): 570–87. doi: 10.1097/00000542-200603000-00025
33. Vitin AA, Egan TD. Remifentanyl-induced hyperalgesia: The current state of affairs. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2024; 37 (4): 371–8. doi: 10.1097/ACO.0000000000001400
34. Santonocito C, Noto A, Crimi C, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: Current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local Reg Anesth.* 2018; 11: 15–23. doi: 10.2147/LRA.S143618
35. Urman RD, Seger DL, Fiskio JM, et al. The burden of opioid-related adverse drug events on hospitalized previously opioid-free surgical patients. *J Patient Saf.* 2021; 17 (2): e76–83. doi: 10.1097/PTS.0000000000000566
36. Joshi GP. General anesthetic techniques for enhanced recovery after surgery: Current controversies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2021; 35 (4): 531–41. doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.009
37. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, et al. The comparative risk of delirium with different opioids: A systematic review. *Drugs Aging.* 2017; 34 (6): 437–43. doi: 10.1007/s40266-017-0455-9
38. Shiiiba M, Takei M, Nakatsuru M, et al. Clinical observations of postoperative delirium after surgery for oral carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 38 (6): 661–5. doi: 10.1016/j.ijom.2009.01.011
39. Casamento A, Neto AS, Lawrence M, et al. Delirium in ventilated patients receiving fentanyl and morphine for Analgosedation: Findings from the ANALGESIC trial. *J Crit Care.* 2023; 77: 154343. doi: 10.1016/j.jccr.2023.154343
40. Beloeil H, Garot M, Lebuffe G, et al. Balanced opioid-free anesthesia with dexmedetomidine versus balanced anesthesia with remifentanyl for major or intermediate noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2021; 134 (4): 541–51. doi: 10.1097/ALN.0000000000003725
41. Brooke BS, Bayless K, Anderson Z, et al. Opioid tapering after surgery and its association with patient-reported outcomes and behavioral changes: A mixed-methods analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2024; 49 (10): 699–707. doi: 10.1136/rapm-2023-104807
42. Melis EJ, Vriezekolk JE, van der Laan JCC, et al. Long-term postoperative opioid use in orthopaedic patients. *Eur J Pain.* 2024; 28 (5): 797–805. doi: 10.1002/ejp.2219
43. Bartels K, Fernandez-Bustamante A, McWilliams SK, et al. Long-term opioid use after inpatient surgery – A retrospective cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2018; 187: 61–5. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.02.013
44. Soelberg CD, Brown RE, Du Vivier D, et al. The US opioid crisis: Current federal and state legal issues. *Anesth Analg.* 2017; 125 (5): 1675–81. doi: 10.1213/ANE.0000000000002403
45. Blum KA, Liew LY, Dutia AR, et al. Opioid-free anesthesia: A practical guide for teaching and implementation. *Minerva Anesthesiol.* 2024; 90 (4): 300–10. doi: 10.23736/S0375-9393.23.17824-2
46. Forget P. Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019; 38 (2): 169–72. doi: 10.1016/j.accpm.2018.05.002
47. Naik BI, Kuck K, Saager L, et al. Practice patterns and variability in intraoperative opioid utilization: A report from the multicenter perioperative outcomes group. *Anesth Analg.* 2022; 134 (1): 8–17. doi: 10.1213/ANE.0000000000005663
48. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: Theory and practice. *Anesth Analg.* 2018; 127 (5): 1246–58. doi: 10.1213/ANE.0000000000003668
49. Murphy KJ, O'Donnell B. Rebound pain-management strategies for transitional analgesia: A narrative review. *J Clin Med.* 2025; 14 (3): 936. doi: 10.3390/jcm14030936
50. Dada O, Gonzalez Zacarias A, Ongaigui C, et al. Does rebound pain after peripheral nerve block for orthopedic surgery impact postoperative analgesia and opioid consumption? A narrative review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (18): 3257. doi: 10.3390/ijerph16183257
51. Barry GS, Bailey JG, Sardinha J, et al. Factors associated with rebound pain after peripheral nerve block for ambulatory surgery. *Br J Anaesth.* 2021; 126 (4): 862–71. doi: 10.1016/j.bja.2020.10.035
52. Knight JB, Schott NJ, Kentor ML, et al. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015; 28 (5): 598–604. doi: 10.1097/ACO.0000000000000222

53. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, et al. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: A systematic qualitative review. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0137312. doi: 10.1371/journal.pone.0137312
54. Samineni AV, Seaver T, Sing DC, et al. Peripheral nerve blocks associated with shorter length of stay without increasing readmission rate for ankle open reduction internal fixation in the outpatient setting: A propensity-matched analysis. *J Foot Ankle Surg*. 2022; 61 (6): 1165–9. doi: 10.1053/j.jfas.2021.10.017
55. Hamilton DL. Rebound pain: Distinct pain phenomenon or nonentity?. *Br J Anaesth*. 2021; 126 (4): 761–3. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.034
56. Lisowska B, Jakubiak J, Siewruk K, et al. Which idea is better with regard to immune response? Opioid anesthesia or opioid free anesthesia. *J Inflamm Res*. 2020; 13: 859–69. doi: 10.2147/JIR.S275986.
57. Kim YH, Yoon SZ, Lim HJ, et al. Prophylactic use of midazolam or propofol at the end of surgery may reduce the incidence of emergence agitation after sevoflurane anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39 (5): 904–8. doi: 10.1177/0310057X1103900516
58. Brosnan RJ, Thiesen R. Increased NMDA receptor inhibition at an increased Sevoflurane MAC. *BMC Anesthesiol*. 2012; 12: 9. doi: 10.1186/1471-2253-12-9
59. Philip AB, Brohan J, Goudra B. The role of GABA receptors in anesthesia and sedation: An updated review. *CNS Drugs*. 2025; 39 (1): 39–54. doi: 10.1007/s40263-024-01128-6
60. Feng CD, Xu Y, Chen S, et al. Opioid-free anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting after thoracoscopic lung resection: A randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2024; 132 (2): 267–76. doi: 10.1016/j.bja.2023.11.008.
61. Ji H, Zhang F, Yang M, et al. A comparison of the effects of sevoflurane, propofol, and propofol combined with butorphanol in suppressing sufentanil-induced cough – A randomized controlled trial. *Drug Des Devel Ther*. 2025; 19: 1347–55. doi: 10.2147/DDDT.S492641
62. Munro A, Sjaus A, George RB. Anesthesia and analgesia for gynecological surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018; 31 (3): 274–9. doi: 10.1097/ACO.0000000000000584
63. Janssen TL, Alberts AR, Hooff L, et al. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: Systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2019; 14: 1095–117. doi: 10.2147/CIA.S201323
64. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: Current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012; 62 (1): 118–33. doi: 10.1016/S0034-7094(12)70110-1
65. Carron M, Tamburini E, Linassi F, et al. Efficacy of nonopioid analgesics and adjuvants in multimodal analgesia for reducing postoperative opioid consumption and complications in obesity: A systematic review and network meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2024; 133(6) : 1234–49. doi: 10.1016/j.bja.2024.08.009
66. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, et al. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth*. 2006; 18 (1): 24–8. doi: 10.1016/j.jclinane.2005.05.009
67. Mulier JP, Wouters R, Dillemans B, et al. A randomized controlled, double-blind trial evaluating the effect of opioid-free versus opioid general anaesthesia on postoperative pain and discomfort measured by the QoR-40. *J Clin Anesth Pain Med*. 2018; 2 (1).
68. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol*. 2008; (182): 313–33. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9_15
69. Hung KC, Kao CL, Ho CN, et al. The impact of perioperative ketamine or esketamine on the subjective quality of recovery after surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. 2024; 132 (6): 1293–303. doi: 10.1016/j.bja.2024.03.012
70. Johnston JN, Henter ID, Zarate CA. The antidepressant actions of ketamine and its enantiomers. *Pharmacol Ther*. 2023; 246: 108431. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108431
71. Kim J, Farchione T, Potter A, et al. Esketamine for treatment-resistant depression - first FDA-approved antidepressant in a new class.. *N Engl J Med*. 2019; 381 (1): 1–4. doi: 10.1056/NEJMp1903305
72. Doleman B, Mathiesen O, Sutton AJ, et al. Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: A systematic review and network meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2023; 130 (6): 719–28. doi: 10.1016/j.bja.2023.02.041
73. Durieux M, Ford J. Expanding your anaesthetic technique: An overview on the efficacy of using a lidocaine infusion as part of a balanced anaesthetic. *Update Anaesth*. 2014; 29: 24–7.
74. Bahar E, Yoon H. Lidocaine: A local anesthetic, its adverse effects and management. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (8): 782. doi: 10.3390/medicina57080782
75. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010; 70 (9): 1149–63. doi: 10.2165/10898560-000000000-00000

76. Marret E, Rolin M, Beaussier M, et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008; 95 (11): 1331–8. doi: 10.1002/bjs.6375
77. Rimbäck G, Cassuto J, Tolleson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg.* 1990; 70 (4): 414–9.
78. Silva Filho SE, Sandes CS, Vieira JE, et al. Analgesic effect of magnesium sulfate during total intravenous anesthesia: Randomized clinical study. *Braz J Anesthesiol.* 2021; 71 (5): 550–7. doi: 10.1016/j.bjane.2021.02.008
79. Sane S, Mahdkhah A, Golabi P, et al. Comparison the effect of bupivacaine plus magnesium sulfate with ropivacaine plus magnesium sulfate infiltration on postoperative pain in patients undergoing lumbar laminectomy with general anesthesia. *Br J Neurosurg.* 2024; 38 (2): 256–9. doi: 10.1080/02688697.2020.1861430
80. Hassan WF, Tawfik MH, Nabil TM, et al. Could intraoperative magnesium sulphate protect against postoperative cognitive dysfunction?. *Minerva Anesthesiol.* 2020; 86 (8): 808–15. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14012-4
81. Wang H, Liang QS, Cheng LR, et al. Magnesium sulfate enhances non-depolarizing muscle relaxant vecuronium action at adult muscle-type nicotinic acetylcholine receptor in vitro. *Acta Pharmacol Sin.* 2011; 32 (12): 1454–9. doi: 10.1038/aps.2011.117
82. Mireskandari SM, Pestei K, Hajipour A, et al. Effects of preoperative magnesium sulphate on post-cesarean pain, a placebo controlled double blind study. *J Family Reprod Health.* 2015; 9 (1): 29–33.
83. Soave PM, Conti G, Costa R, et al. Magnesium and anaesthesia. *Curr Drug Targets.* 2009; 10 (8): 734–43. doi: 10.2174/138945009788982487
84. Lee DH, Kwon IC. Magnesium sulphate has beneficial effects as an adjuvant during general anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2009; 103 (6): 861–6. doi: 10.1093/bja/aep265
85. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, et al. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2019; 74 (5): 651–62. doi: 10.1111/anae.14582
86. Salomé A, Harkouk H, Fletcher D, et al. Opioid-free anesthesia benefit-risk balance: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2021; 10 (10): 2069. doi: 10.3390/jcm10102069
87. Olausson A, Svensson CJ, Andréll P, et al. Total opioid-free general anaesthesia can improve postoperative outcomes after surgery, without evidence of adverse effects on patient safety and pain management: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022; 66 (2): 170–85. doi: 10.1111/aas.13994
88. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, et al. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2019; 74 (6): 793–800. doi: 10.1111/anae.14657
89. Feenstra ML, Jansen S, Eshuis WJ, et al. Opioid-free anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2023; 90: 111215. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111215
90. Forget P, Van de Velde M, Pogatzki-Zahn E. Opioid-free anaesthesia: Should we all adopt it? An overview of current evidence. *Eur J Anaesthesiol.* 2023; 40 (8): 539–41. doi: 10.1097/EJA.0000000000001775
91. Drummond GB, Bates A, Mann J, et al. Characterization of breathing patterns during patient-controlled opioid analgesia. *Br J Anaesth.* 2013; 111 (6): 971–8. doi: 10.1093/bja/aet259
92. Martinez V, Beloeil H, Marret E, et al. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: Systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2017; 118 (1): 22–31. doi: 10.1093/bja/aew391.
93. Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31 (4): 547–60. doi: 10.1016/j.bpa.2017.11.002
94. Kuck K, Naik BI, Domino KB, et al. Prolonged opioid use and pain outcome and associated factors after surgery under general anesthesia: A prospective cohort association multicenter study. *Anesthesiology.* 2023; 138 (5): 462–76. doi: 10.1097/ALN.0000000000004510
95. Luo X, Rao PG, Lei XH, et al. Opioid-free strategies for patient-controlled intravenous postoperative analgesia: A review of recent studies. *Front Pharmacol.* 2024; 15: 1454112. doi: 10.3389/fphar.2024.1454112
96. Santa Cruz Mercado LA, Liu R, Bharadwaj KM, et al. Association of intraoperative opioid administration with postoperative pain and opioid use. *JAMA Surg.* 2023; 158 (8): 854–64. doi: 10.1001/jamasurg.2023.2009
97. Mauermann E, Clamer D, Ruppen W, et al. Association between intra-operative fentanyl dosing and post-operative nausea/vomiting and pain: A prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019; 36 (11): 871–80. doi: 10.1097/EJA.0000000000001081
98. Niedermayer S, Heyn J, Guenther F, et al. Remifentanyl for abdominal surgery is associated with unexpectedly unfavorable outcomes. *Pain.* 2020; 161 (2): 266–73. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001713

99. Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, et al. Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: Prospective randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58 (5): 572–9. doi: 10.1111/aas.12304
100. Ursulet E, Bonnet C, Lopez S, et al. Quality of recovery after non opioid versus opioid anesthesia for spinal surgery: A prospective observational study. *J Clin Anesth.* 2020; 61: 109689. doi: 10.1016/j.jclinane.2019.109689
101. Lirk P, Rathmell JP. Opioid-free anaesthesia: Con: It is too early to adopt opioid-free anaesthesia today. *Eur J Anaesthesiol.* 2019; 36 (4): 250–4. doi: 10.1097/EJA.0000000000000965
102. Bienert A, Wawrzyniak K, Wiczling P, et al. Melatonin and clonidine premedication has similar impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol target controlled-infusions. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55 (3): 307–16. doi: 10.1002/jcph.401
103. Dahmani S, Brasher C, Stany I, et al. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54 (4): 397–402. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02207.x
104. Talukdar J, Makwana D, Garg A, et al. Evaluation of the pre-emptive analgesic effects of ketamine hydrochloride versus magnesium sulphate in patients undergoing elective abdominal surgeries. *Int J Med Anesthesiology.* 2024; 7 (4): 110–6. doi: 10.33545/26643766.2024.v7.i4b.520
105. Hassan ME, Mahran E. Effect of magnesium sulfate with ketamine infusions on intraoperative and post-operative analgesia in cancer breast surgeries: A randomized double-blind trial. *Braz J Anesthesiol.* 2021; 73 (2): 165–70. doi: 10.1016/j.bjane.2021.07.015
106. Azizi Faresani H, Niazi H, Teymourian H. Comparison of preoperative ketamine, lidocaine, and magnesium (KLM) cocktail versus morphine for postoperative pain management in opioid-abuser patients undergoing distal radius fracture surgery: A double-blinded randomized clinical trial. *J Cell Mol Anesth.* 2025; 10 (2): e160570. doi: 10.5812/jcma-160570
107. Chassery C, Atthar V, Marty P, et al. Opioid-free *versus* opioid-sparing anaesthesia in ambulatory total hip arthroplasty: A randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* 2024; 132 (2): 352–8. doi: 10.1016/j.bja.2023.10.031
108. Guo H, Ao T, Wang J, et al. Clinical efficacy of perioperative intravenous dexmedetomidine and lidocaine combined infusion for thyroidectomy: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain.* 2022; 38 (4): 264–70. doi: 10.1097/AJP.0000000000001027
109. Toleska M, Dimitrovski A. Is opioid-free general anesthesia more superior for postoperative pain versus opioid general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy?. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki.* 2019; 40 (2): 81–7. doi: 10.2478/prilozi-2019-0018. PMID: 31605587
110. Ibrahim M, Elnabtity AM, Hegab A, et al. Combined opioid free and loco-regional anaesthesia enhances the quality of recovery in sleeve gastrectomy done under ERAS protocol: A randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2022; 22 (1): 29. doi: 10.1186/s12871-021-01561-w
111. Zhou F, Cui Y, Cao L, et al. The effect of opioid-free anaesthesia on the quality of recovery after endoscopic sinus surgery: A multicentre randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2023; 40 (8): 542–51. doi: 10.1097/EJA.0000000000001784
112. Léger M, Perrault T, Pessiôt-Royer S, et al. Opioid-free anesthesia protocol on the early quality of recovery after major surgery (SOFA trial): A randomized clinical trial. *Anesthesiology.* 2024; 140 (4): 679–89. doi: 10.1097/ALN.0000000000004840
113. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2014; 118 (1): 85–113. doi: 10.1213/ANE.0000000000000002
114. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, et al. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces post-operative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth.* 2014; 112 (5): 906–11. doi: 10.1093/bja/aet551
115. Ahmed Abdelghaffar R, Ahmed Hamed M, Magdy Basiony M, et al. Opioid-free anesthesia for upper limb surgery in obese patients as a day case surgery: A prospective observational study. *Anesthesiol Pain Med.* 2024; 14 (6): e150997. doi: 10.5812/aapm-150997
116. Wang D, Sun Y, Zhu Y, et al. Comparison of opioid-free and opioid-inclusive propofol anaesthesia for thyroid and parathyroid surgery: A randomised controlled trial. *Anaesthesia.* 2024; 79 (10): 1072–80. doi: 10.1111/anae.16382
117. Zhang Y, Ma D, Lang B, et al. Effect of opioid-free anesthesia on the incidence of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102 (38): e35126. doi: 10.1097/MD.00000000000035126.
118. Bao R, Zhang WS, Zha YF, et al. Effects of opioid-free anaesthesia compared with balanced general anaesthesia on nausea and vomiting after video-assisted thoracoscopic surgery: A single-centre randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2024; 14 (3): e079544. doi: 10.1136/bmjopen-2023-079544

119. Massoth C, Schwellenbach J, Saadat-Gilani K, et al. Impact of opioid-free anaesthesia on postoperative nausea, vomiting and pain after gynaecological laparoscopy - A randomised controlled trial. *J Clin Anesth.* 2021; 75: 110437. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110437
120. Toleska M, Dimitrovski A, Dimitrovska NT. Postoperative nausea and vomiting in opioid-free anesthesia versus opioid based anesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2022; 43 (3): 101–8. doi: 10.2478/prilozi-2022-0042
121. He J, Huang R, Liu Y, et al. Global research frontiers and thematic trends in opioid-free anesthesia over the past 20 years: A bibliometric analysis. *Front Pharmacol.* 2025; 16: 1562765. doi: 10.3389/fphar.2025.1562765
122. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, et al. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: The QoR-40. *Br J Anaesth.* 2000; 84 (1): 11–5. doi: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013366
123. Stark PA, Myles PS, Burke JA. Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: The QoR-15. *Anesthesiology.* 2013; 118 (6): 1332–40. doi: 10.1097/ALN.0b013e318289b84b
124. Long DR, Lihn AL, Friedrich S, et al. Association between intraoperative opioid administration and 30-day readmission: A pre-specified analysis of registry data from a healthcare network in New England. *Br J Anaesth.* 2018; 120 (5): 1090–102. doi: 10.1016/j.bja.2017.12.044
125. Lu J, Wang JF, Guo CL, et al. Intravenously injected lidocaine or magnesium improves the quality of early recovery after laparoscopic cholecystectomy: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2021; 38 (Suppl 1): S1–8. doi: 10.1097/EJA.0000000000001348
126. Kim MH, Kim MS, Lee JH, et al. Intravenously administered lidocaine and magnesium during thyroid surgery in female patients for better quality of recovery after anesthesia. *Anesth Analg.* 2018; 127 (3): 635–41. doi: 10.1213/ANE.0000000000002797
127. An G, Zhang Y, Chen N, et al. Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A randomized controlled study. *PLoS ONE.* 2021; 16 (9): e0257279. doi: 10.1371/journal.pone.0257279

Prispelo 25. 8. 2025

Anamarija Mihovec¹, Nina Jančar²

Neploidnost in postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo

Infertility and Assisted Reproductive Techniques

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: neplodnost, nepojasnjena neplodnost, oploditev z biomedicinsko pomočjo, intrauterina inseminacija, *in vitro* fertilizacija, reproduktivno obdobje

Neplodnost je definirana kot nezmožnost zanositve v enem letu, pri paru z rednimi nezaiščitenimi spolnimi odnosi, ko je ženska v rodni dobi. Pri večini parov je vzroke zanjo mogoče pojasniti. Pri ženskah so med najpogostejšimi vzroki motnje ovulacije, motnje v prehodnosti jajcevodov in endometrijoza, pri moških pa so med znanimi prebolele okužbe povezane z zaporo semenovoda, dejavniki okolja in genetski dejavniki. Pri okoli 10–30% parov vzroka neplodnosti vseeno ne znamo pojasniti. Kadar z drugimi metodami ne uspeмо doseči zanositve ali te niso izvedljive, se odločimo za postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo, ki vključujejo intrauterino inseminacijo in postopke zunajtelesne oploditve. Uspešnost oploditve je najbolj odvisna od starosti ženske. Po 43. letu so postopki slabo uspešni, po 45. letu pa nesmiselni. Postopki so neuspešni predvsem zaradi aneuploidnosti (povečanja ali zmanjšanja števila posameznih kromosomov) jajčnih celic, ki se s starostjo žensk močno poveča. Posledično so pri višji starosti žensk pogostejši spontani splavi, genetske napake in neplodnost.

ABSTRACT

KEYWORDS: infertility, unexplained infertility, assisted reproductive technology, intrauterine insemination, *in vitro* fertilization, reproductive age

Infertility is defined as the inability to conceive within one year in a couple with regular unprotected sexual intercourse when the woman is of reproductive age. For most couples, the causes can be explained. In women, the most common causes are ovulatory disorders, fallopian tube obstruction, and endometriosis, while in men, the known causes include past infections related to vas deferens obstruction, environmental factors, and genetic factors. In approximately 10–30% of couples, the cause of infertility cannot be explained. When we are unable to achieve conception with other methods or such methods are not feasible, we opt for biomedical assisted reproduction procedures, which include intrauterine insemination and *in vitro* fertilization. The success of fertilization is most dependent on the woman's age. After age 43, such procedures are less successful,

¹ Anamarija Mihovec, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; anamarija.mihovec@gmail.com

² Doc. dr. Nina Jančar, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

and after age 45, they are futile. The procedures are unsuccessful mainly due to aneuploidy (increase or decrease in the number of individual chromosomes) in egg cells, which increases significantly as women age. As a result, spontaneous miscarriages, genetic defects, and infertility are more common in older women.

UVOD

Neplodnost je v Sloveniji tako pogosta kot v ostalih evropskih državah, kjer je neplodnih 10–15 % parov. To pomeni, da ima težave pri zanositvi pri nas vsak šesti ali sedmi par (1). Neplodnost je lahko posledica številnih vzrokov, vendar pri približno 10–30 % parov z neplodnostjo vzroka zanjo ne odkrijemo (nepojasnjena neplodnost) (2). Kadar nosečnosti ne uspemo doseči z zdravlili ali operativnimi postopki, ali kadar ti niso možni, uporabimo postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP). Mednje uvrščamo intrauterino inseminacijo in postopke zunajtelesne oploditve. Na uspešnost postopkov OBMP odločilno vplivajo razlogi za neplodnost, trajanje neplodnosti in starost (3).

NEPLODNOST IN VZROKI ZANJO

Neplodnost je opredeljena kot nezmožnost zanositve v enem letu, pri paru z rednimi nezaščitenimi spolnimi odnosi, ko je ženska v rodni dobi (4, 5). Pri približno 85 % neplodnih parov z ustreznimi preiskavami odkrijemo najverjetnejši vzrok za neplodnost.

Med najpogostejšimi vzroki za neplodnosti pri ženskah so trenutno približno enakomerno zastopane motnje ovulacije, motnje prehodnosti jajcevodov ter endometrijoza. Motnje ovulacije predstavljajo približno 25 % vseh vzrokov za neplodnost, pri čemer ima kar 70 % žensk s takšnimi motnjami sindrom policističnih jajčnikov (6). Presuhe ženske in aktivne športnice imajo lahko tudi motnje ovulacije in izgubo menstruacije z drugačnim mehanizmom, pri katerem gre za motnjo na nivoju hipotalamusa in hipofize. Motnje v prehodnosti jajcevodov so v 11–67 % vzrok za neplodnost

pri ženskah. Ženske s takšnimi motnjami imajo pogosto zgodovino spolno prenosljivih okužb (npr. *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*), displazije materničnega vratu, trebušne okužbe ali operacije v trebušni votlini (6). Endometrijoza je hormonsko odvisna bolezen. Najboljši zdravili zanjo sta nosečnost in dojenje, pred nastankom in napredovanjem pa štiti tudi jemanje kontracepcijskih tablet. Redkejši dejavniki za neplodnost so še genetski dejavniki, zdravljenje raka, nekatere kronične bolezni in jemanje nekaterih zdravil. Pri moških vzrok neplodnosti pogosto ostane nepojasnen; med prepoznanimi dejavniki pa so najpogostejši prebolele okužbe, ki povzročijo zaporo semenovoda, dejavniki okolja, zdravljenje raka, genetski dejavniki, sladkorna bolezen, debelost, jemanje nekaterih zdravil ter kajenje. Pri približno 10–30 % parov gre za t. i. nepojasnjeno neplodnost, o kateri govorimo takrat, ko so pri obeh partnerjih opravljene vse potrebne preiskave, vendar kljub temu vzroka za neplodnost ne odkrijemo (2). Nepojasnjena neplodnost je najbolje opisana kot »*subfertility*«, kar pomeni, da bodo nekateri pari zanosili povsem brez poseganja medicinske pomoči. Odstotek parov, ki zanosijo med čakanjem na postopke OBMP, je med 5,9–27 % (2).

ZDRAVLJENJE NEPLODNOSTI

Zdravljenje neplodnosti delimo glede na način v tri skupine: farmakološko, kirurško in postopke OBMP (7). Zadnji zajemajo intrauterino inseminacijo in zunajtelesno oploditev (8).

Izbira zdravljenja je odvisna od vzrokov in trajanja neplodnosti ter starosti ženske (9). Kadar gre za mlad par, pri katerem je

ženska mlajša od 25 let in vzroka za neplodnost ne odkrijemo, lahko z aktivnim zdravljenjem počakamo še nekaj mesecev, da v tem času do zanositve pride spontano. Takšno zdravljenje neplodnosti imenujemo ekspektativno zdravljenje. Za postopek intrauterine inseminacije se odločimo pri ženskah, mlajših od 35 let, kadar kljub zdravljenju z zdravili ali opravljenim kirurškim posegom zaradi neplodnosti ne pride do zanositve. Ta postopek je primeren pri neplodnosti zaradi motenj ovulacije, slabše kakovosti semena, endometrioze ali pri nepojasnjeni neplodnosti (10). V primerih neprehodnih jajcevodov, hude oblike moške neplodnosti, potrebi po uporabi predhodno zamrznjenega semena, potrebi po premedikacijskem genetskem testiranju (PGT) zaradi genetske bolezni, ki se lahko prenese na potomce, je zanositiv mogoča le s postopkom zunajtelesne oploditve.

POSTOPKI OPLODITVE Z BIOMEDICINSKO POMOČJO

Postopki OBMP so tisti, pri katerih do nosečnosti pride brez spolnega odnosa. Delimo jih na intrauterino inseminacijo (IUI) in zunajtelesno oploditev oz. *in vitro* fertilizacijo (IVF). Uspešnost obeh metod je bila obravnavana v raziskavah, ki niso dokazale pomembnih razlik med postopkoma IUI in IVF pri zdravljenju parov z nepojasnjeno neplodnostjo. Nasprotno pa nekateri avtorji poročajo, da so postopki IVF hitrejši in uspešnejši (11).

Intrauterina inseminacija

Pri intrauterini inseminaciji vnesemo semenčice v maternično votlino ženske (3). V nekaterih primerih jo uporabimo kot začetni postopek pri diagnozi nepojasnjene neplodnosti, pogosto v kombinaciji s postopkom spodbujanja ovulacije (11). Primerna je tudi pri blagih oblikah ženske in moške neplodnosti, npr. pri blagi endometriozi ali pri nekoliko zmanjšani koncentraciji semenčic v izlivu, kadar je starost

ženske do 35 let. Po tej starosti so postopki slabo uspešni in se jih po navadi ne poslužujemo. V postopkih skušamo zagotoviti ovulacijo in omogočiti nemoten prehod semenčic v maternico.

Postopek se lahko izvede z ali brez stimulacije jajčnikov. Ker ta poveča verjetnost večplodne nosečnosti, ki je povezana z večjo neonatalno umrljivostjo ter večjim tveganjem za zaplete pri materi med porodom, se pri teh postopkih najpogosteje uporablja spodbujanje ovulacije z uporabo zdravil v tabletah, kot so zaviralci aromataze ali kломifen citrat.

Najpogosteje se uporablja letrozol, inhibitor aromataze, ki znižuje raven estrogena v telesu ter omogoča rast in razvoj vodilnega folikla. Pacientke običajno jemljejo eno tableto na 12 ur od tretjega do sedmega dne menstrualnega ciklusa. Folikli navadno dosežejo premer 17–20 mm. Če zrastejo več kot trije vodilni folikli, se postopek prekine, ženskam pa se v prihodnjih dneh odsvetuje spolni odnos. (11). Ovulacijo sprožimo s humanim horijevim gonadotropinom (angl. *human chorionic gonadotropin*, hCG). Za stimulacijo se lahko uporabijo tudi gonadotropini, vendar raziskave kažejo, da pri njih pogosteje pride do večplodne nosečnosti (12). Kljub temu jih občasno uporabimo.

Moški odda vzorec semena dve do štiri ure pred postopkom IUI. Priporočljiva štiridnevna abstinenca od spolnih odnosov običajno zagotovi večji volumen in boljše gibljivost semenčic (11, 13). Nekateri raziskave o vplivu časa med zbiranjem semenčic in inseminacijo so pokazale, da je verjetnost nosečnosti večja, če do inseminacije pride v manj kot 90 minutah po zbiranju semenčic. Druge raziskave niso zaznale pomembnih razlik v uspešnosti inseminacije po 90 minutah ali več kot 120 minutah po zbiranju (14). V postopku priprave semenčic se te loči od semenske plazme. Pri normozoospermiji se uporablja metoda »swim-up«, pri kateri se semenčice

ločijo glede na gibljivost (11, 13). V vseh ostalih primerih se uporablja metoda gostotnega gradienta.

Pri času inseminacije sta ključna dva parametra: čas sproženja ovulacije in čas inseminacije. Raziskave časa inseminacije so primerjale intervala med 24 in 48 ur po sprožitvi ovulacije, pri čemer pomembnih razlik v uspešnosti ni bilo zaznati. Z biološkega vidika je inseminacija vseeno zaželeno pred ovulacijo ali ob njeni sprožitvi (14). Za postopek inseminacije se uporablja kateter z nežnim koncem. Po inseminaciji nekateri avtorji priporočajo 10–15 minut počitka v ležečem položaju (11, 14).

Približno 14 dni po postopku ženske opravijo urinski test nosečnosti. Pri pozitivnem rezultatu se tudi klinično določi raven hCG v krvi ter opravi ultrazvok za določitev števila gestacijskih vrečk. Verjetnost zanositve po postopku IUI je med 7–9 %, po štirih ciklih pa približno 16–17 %. Pri ženskah, mlajših od 35 let, je verjetnost tudi do 30 % (11).

Zunajtelesna oploditev ali *in vitro* fertilizacija

Postopek zunajtelesne oploditve je drugi izbor zdravljenja neplodnosti, ki ga uporabimo, kadar drugi načini zdravljenja niso bili uspešni ali niso bili možni. Postopek IVF je možno izvesti v naravnem ciklusu, pri katerem se uporabi le zdravilo za sproženje ovulacije, hCG, vendar tak pristop uporabimo redko. Običajno opravimo nadzorovano spodbujanje jajčnikov z namenom pridobitve večjega števila jajčnih celic. Jajčnike spodbujamo z gonadotropini v kombinaciji z agonisti ali antagonisti gonadoliberinov (angl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH). Slednji preprečujejo nastanek vrha luteinizirajočega hormona (LH) in prezgodnjo luteinizacijo v razvijajočih se foliklih (3). Spodbujanje lahko poteka s pripravki, ki vsebujejo le rekombinantni folikle stimulirajoči hormon (FSH) ali rekombinantni FSH in LH, lahko pa tudi s humanim

menopavzalnim gonadotropinim (hMG), ki vsebuje FSH in LH (3, 10).

Za spodbujanje uporabljamo različne protokole. V preteklosti so bili pogosto v uporabi t. i. dolgi protokoli z uporabo agonistov GnRH, v zadnjem času pa v praksi večinoma uporabljamo t. i. kratki protokol z uporabo antagonistov GnRH. Prednosti kratkega protokola so krajši čas vnašanja zdravil, odsotnost začetnega učinka hitrega spodbujanja, ki je povezan z nastankom funkcionalnih cist jajčnikov ter manjše tveganje za klinično manifestacijo sindroma prekomernega odziva jajčnikov (angl. *ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS). Stopnja živorojenih otrok je pri obeh protokolih primerljiva. Pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov, ki se običajno prekomerno odzovejo na stimulacijo jajčnikov, uporabimo kratki protokol z antagonisti GnRH, ki zmanjša tveganje za OHSS. Evropsko združenje za humano reprodukcijo in embriologijo (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) pri ženskah, ki se slabo odzovejo na stimulacijo jajčnikov, v enaki meri priporoča kratki in dolgi protokol, saj med njima ni razlik v varnosti ali učinkovitosti. Pri ženskah z normalnim odzivom na stimulacijo se zaradi večje varnosti priporoča kratki protokol (25).

Pri kratkem protokolu uporabljamo gonadotropine in antagoniste GnRH. Drugi dan menstruacijskega ciklusa pričnemo s spodbujanjem jajčnikov z vnašanjem dnevni odmerkov gonadotropinov. Pri fiksnem kratkem protokolu po petem dnevu spodbujanja dodamo antagoniste GnRH, pri fleksibilnem pa takrat, ko vodilni folikel doseže 14 mm. Antagoniste GnRH uporabljamo za vzpostavitev hipofizne desenzibilizacije. Preko kompetitivne zavore GnRH receptorjev zavrejo delovanje endogenega GnRH in tako povzročijo padec gonadotropinov. Ob UZ-spremljanju rasti foliklov dodajamo gonadotropine in antagoniste GnRH, dokler ne dosežemo krite-

rija za zrelost foliklov (vsaj trije vodilni folikli velikosti več ali enako 17 mm). Ob doseženem kriteriju vnesemo odmerek hCG in po 34–36 urah aspiriramo folikle. Progesteron za lutealno podporo prične mo dodajati nožnično en dan po aspiraciji foliklov pri obeh protokolih.

Pri dolgem protokolu uporabljamo gonadotropine in agoniste GnRH. V normalnem ciklusu se GnRH pulzatično sprošča iz hipotalamusa in preko kapilar portalnega sistema doseže hipofizo, kjer povzroči sproščanje FSH in LH. Agonist GnRH uporabimo z namenom preprečevanja nastanka vrha serumske koncentracije LH. Eksogeni agonist GnRH sprva povzroči povečano izločanje gonadotropinov (t. i. *flare-up*), po 7–14 dneh pa privede do supresije njihovega izločanja preko desenzibilizacije receptorjev za GnRH. Razvoj jajčnih foliklov spodbujamo le z zunanjim vnosom gonadotropinov. Agoniste GnRH prične mo vnašati v lutealni fazi, saj na ta način najbolj zmanjšamo »flare-up« v začetnih dneh. Desenzibilizacijo hipofize nato dosežemo in vzdržujemo z dnevnimi odmerki. Po 14 dneh od začetka vnašanja agonistov GnRH opravimo UZ-pregled jajčnikov in maternice. Če v jajčnikih ni foliklov večjih od 5 mm in je endometrijski tanek, potrdimo ustrezno hipofizno desenzibilizacijo in lahko nadaljujemo z dnevnimi odmerki agonistov GnRH, istočasno pa začnemo z dnevnimi odmerki gonadotropinov, ki spodbujajo dozorevanje večjega števila foliklov.

Ko dosežemo kriterij vsaj treh vodilnih foliklov, velikosti okoli 22 mm, apliciramo hCG, ki preko vezave na LH receptorje posnema delovanje LH. To povzroči luteinizacijo celic granulose, ki začnejo proizvajati večjo količino progesterona, jajčna celica pa napreduje v procesu mejoze in dozorevanja. V času 36–40 ur po aplikaciji hCG bi sledile spontane rupturje foliklov, zato moramo za pridobitev jajčnih celic v 34–36 urah izvesti UZ-nadzorovano aspiracijo. Jajčne celi-

ce najdemo v tekočini jajčnih mešičkov, obdane s celicami granulose, kar imenujemo kompleks kumulusnih celic (lat. *cumulus oophorus*). Kompleks jajčnih celic in celic granulose je medsebojno metabolno in regulacijsko odvisen. Jajčne celice pridobimo s pomočjo z UZ-vodenega izsesavanja foliklove tekočine iz jajčnikov (3, 8). V laboratoriju prestavimo jajčne celice v posebna gojišča, ki se med seboj nekoliko razlikujejo, glede na to, v kateri fazi razvoja zarodka jih uporabljamo. Pogoji poskušajo čim bolj posnemati naravno okolje (3, 9, 15).

Seme, ki ga uporabimo, je predhodno pregledano, pri čemer se oceni prisotnost, količino in kakovost semenskih in drugih celic. V laboratorijski obdelavi se s centrifugiranjem vzorca semenčice odstrani iz semenske tekočine (izločka prostate, semenskih mešičkov, obmodka). Predvsem je pomembno izbrati semenčice z najboljšo gibljivostjo (3, 6). Pri normalnih parametrih kakovosti semena sledi klasični IVF, kjer prečiščeno seme nakapamo v okolico jajčnih celic in naslednji dan opazujemo, koliko je oplojenih. Kadar gre za seme, ki nima normalnih parametrov kakovosti, napravimo neposreden vnos semenske celice v citoplazmo jajčne celice (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI). Pred postopkom ICSI moramo jajčnim celicam odstraniti celice granulose, ki jih obdajajo. Postopek ICSI uporabimo tudi, če v prejšnjem postopku IVF ni prišlo do oploditve. Za ta postopek potrebujemo zrelo jajčno celico v metafazi II, ki jo v petrijevki postavimo pod mikroskop (3). Z injeksijsko kapilaro ulovimo eno semenčico ter jo vbrizgamo v jajčno celico. Vbod napravimo čim dlje od polarnega telesa jajčne celice, saj se pod njim nahaja delitveno vreteno s kromosomi (3). Po 18–20 urah po klasičnem IVF se v sredini jajčne celice ob uspešni oploditvi pojavita moški in ženski pronukleus. Po 48 urah se razvije zarodek, sestavljen iz dveh do štirih celic oz. blastomer, po 72 urah pa

jih vsebuje do osem. Te so lahko zaradi neenakomerne porazdelitve citoplazme različno velike. Nastanejo lahko tudi fragmenti, tj. z membrano obdani deli citoplazme, ki so znak slabe kakovosti zarodka ali pogojev *in vitro*. Pri zdravih zarodkih fragmenti zavzemajo manj kot 20% citoplazme (3). V večini centrov za OBMP izvajamo prenos le enega zarodka v maternico, da bi s tem zmanjšali število večplodnih nosečnosti. Poleg tega velja, da podaljševanje gojenja *in vitro* do petega dne omogoča boljšo oceno kakovosti izbranega zarodka, saj se nekateri po nekaj dneh zaradi genskih napak nehajo deliti. Nadštevilne zarodke, ki peti ali šesti dan dosežejo stopnjo blastociste in so ustrezne kakovosti, zamrznemo v tekočem dušiku (3, 10). Približno šest dni po oploditvi se zarodek »izvali« iz tanke plasti, ki ga obdaja, ter se tako pritrudi na sluznico maternice. Odvzem krvi za potrditev nosečnosti sledi dva tedna po prenosu zarodka v maternico (10).

Stopnja zanositve na prenos zarodka je bila na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana 33%. Povprečen delež zanositve pri prenosu svežih zarodkov se glede na starost ženske pomembno razlikuje. Pri pacientkah starih manj kot 35 let je 33%, tistih med 35 in 38 let 28%, pri tistih nad 43 let pa le 13% (16, 17).

Ženska ima pravico do plačila stroškov iz obveznega zdravstvenega zavarovanja za šest ciklusov IVF za prvega živorojenega otroka ter štiri cikle pri vsakem naslednjem otroku.

POSTOPKI Z DAROVANIMI SPOLNIMI CELICAMI

V Sloveniji so postopki OBMP z darovanimi moškimi in ženskimi spolnimi celicami že uveljavljeni, vendar so se do sedaj izvajali le pri parih z medicinsko indikacijo (18). Takšnih parov je približno 5% med vsemi pari, ki potrebujejo postopke OBMP. Za postopke OBMP se lahko uporabijo jajčne celice darovalke ali semenske celice daro-

valca, kadar z lastnimi jajčnimi ali semen-skimi celicami ni mogoče doseči nosečnosti. OBMP s hkratno uporabo darovanih jajčnih celic in darovanih semen-skih celic ni dovoljena. Kadar par potrebuje postopek OBMP z darovanimi jajčnimi celicami ali darovanim semenom, mora pridobiti dovoljenje Državne komisije za OBMP. Najpogostejši razlog za uporabo darovanih jajčnih celic je prezgodnja menopavza, pri kateri jajčniki prenehajo delovati pred 40. letom starosti, bodisi zaradi genetskih dejavnikov, zdravljenja raka ali drugih vzrokov. Par je upravičen do uporabe darovanega semena, kadar v moškem izlivu in tkivu mod ni prisotnih semenčic.

Z decembrom 2025 je stopil v veljavo Zakon o spremembah in dopolnitvah zakona o zdravljenju neplodnosti in postopkih OBMP (19). Upravičenci do postopkov OBMP so sedaj ženske in moški v zakonski in zunajzakonski skupnosti, ki ne morejo zanositi na druge načine; heteroseksualni pari, pri katerih obstaja tveganje za prenos genetske bolezni na potomce; istospolni ženski pari v zakonski ali zunajzakonski skupnosti ter samske ženske.

Pravila za darovalce določajo, da se morajo za darovanje odločiti brez pomislekov ter se odpovedati vsem pravicam do otroka, ki se rodi iz darovanih jajčnih ali semen-skih celic. Darovanje je anonimizirano in zanj ni dovoljeno prejeti plačila. Darovalci imajo pravico do povračila stroškov, ki so nastali v zvezi s prihodom v center za OBMP, bivanjem v njem, vrnitvijo, pregledi, odvzemom spolnih celic, in do povračila stroškov zaradi izgubljenega zaslužka za čas izvajanja OBMP (18, 19).

Darovanje zarodkov

Darovanje zarodkov in nadomestno materinstvo v Sloveniji nista dovoljena (18). Darovanje zarodkov je uzakonjeno v ZDA in le nekaterih državah v Evropi; na Češkem, v Cipru, Španiji, Združenem kraljestvu in Ukrajini (3, 6).

OPLODITEV Z BIOMEDICINSKO POMOČJO V POZNEM REPRODUKTIVNEM OBDOBJU

Do leta 2021 je bila za plačilo postopkov OBMP iz obveznega zdravstvenega zavarovanja določena zgornja starostna meja ženske 43 let. Ustavno sodišče je nato presodilo, da Zakon o zdravljenju neplodnosti in postopkih OBMP določa le, da mora biti pacientka v starosti, ki je še primerno za rojevanje. V UKC Ljubljana je bilo zato od takrat opravljenih preko 300 postopkov pri ženskah, ki so bile starejše od 43 let, prav toliko jih je bilo opravljenih tudi v UKC Maribor (20). Podatki o zanositvah so bili združeni in ugotovljena je bila 4,7 % stopnja zanositve pri prenosu zarodka pri 43. letu, pri 44. letu 2,3 % in pri 45. ali 46. letu 0 %. S tem je bilo ponovno nazorno prikazano, da so postopki po 43. letu zelo slabo uspešni, po 45. letu pa nesmiselni. Prav tako so postopki nesmiselni pri odpovedi jajčnikov, pri okvari ali nepravilnostih maternice (odsotnost maternice ali okvare zaradi npr. predhodnega obsevanja) ali po dveh postopkih OBMP s spodbujanjem jajčnikov na konvencionalen način z uporabo gonadotropinov brez pridobljenih zarodkov (20, 26).

Vpliv starosti na uspešnost oploditve

Aneuploidnost (povečanje ali zmanjšanje števila posameznih kromosomov) jajčnih celic se s starostjo žensk močno poveča. Razlogi so tako notranji (npr. padec števila in kakovosti jajčnih foliklov) kot tudi zunanji (npr. življenjski slog in oksidativni stres) (5, 7, 21, 26). Posledično so pri višji starosti žensk pogostejši spontani splavi, genetske napake (trisomija 21, trisomija 13, trisomija 18 itd.) in neplodnost (7).

Jajčni folikli že konec prvega trimesečja embrionalnega razvoja ženske vstopijo v redukcijsko delitev in rekombinacijo, vendar se delitve homolognih kromosomov ne končajo. Ti ostanejo povezani s kohezi-

ni v profazi prve premejske delitve več deset let, preden dokončajo svojo prvo delitev in vstopijo v fazo zorenja. Do takrat se v jajčnih celicah ohranja bivalentna konfiguracija mejotske profaze I (20, 22, 26). Napake med mejotsko delitvijo so po 35. letu vedno pogostejše in so vzrok za nastanek jajčnih celic z nepravilnim številom kromosomov (7).

Sestavljanje delitvenega vretena je zelo dolgotrajno; traja 16 ur. To je najverjetneje posledica odsotnosti centrosomov, namesto katerih koordiniranje bipolarnega vretena prevzamejo kromosomi in jedrna beljakovina iz naddružine Ras, ki veže GTP (angl. *The Rat sarcoma virus-related nuclear protein*, RAN). Taka vretena imajo veliko število nenormalnih povezav in so notranje nestabilna. S starostjo oslabijo kohezini, ki povezujejo kromosome, kar poruši bivalentno strukturo kromosomov in prispeva k napakam pri delitvi. Pride tudi do oslavljenega uravnavanja nadzornih točk delitve, nenormalnosti v posttranslacijski modifikaciji tubulina in histonov ter krajšanja telomer (7, 20, 22, 26). Poleg tega ima staranje vpliv tudi na mitohondrije, ki nabreknejo, vakuolizirajo in spremenijo kriste (22). Ugotovljeni sta tudi zmanjšana tvorba ATP in presnovna aktivnost, kar kot pomanjkanje energije lahko prispeva k motnjam v sestavljanju mejotičnega vretena, uravnavanju celičnega cikla in dokončno tudi k uspešni vgnezditvi. Starost podobno vpliva tudi na granulozne celice, od katerih sta v veliki meri odvisna razvoj in zorenje jajčnih celic. Vse skupaj prispeva k napakam pri mejotski delitvi in k nastanku aneuploidij (20).

Enako velja za semenčice, pri katerih se s starostjo prav tako zmanjšujejo količina, kakovost in gibljivost. Vsi trije vidiki od 30. do 50. leta starosti pri moškem upadejo za približno 20 %. Na količino prostornine vplivata s starostjo povezano popuščanje semenjaka (lat. *glandulae vesiculosae*) in spremembe prostate. Na zgradbo semenčic

vplivajo spremembe germinalnega epitelijskega in posledično spermiogeneze (23). Nastajajo tudi težave s prekrvavitvijo, ki negativno vplivajo na spermiogenezo in zadebelijo bazalno membrano semenskih cevčic. Klinično najpomembnejša hormona moške reprodukcije, FSH in testosteron, se s starostjo pomembno spremenita. Raven FSH se poveča, medtem ko se raven testosterona zniža, saj se zmanjša število Leydigovih celic, ki ga proizvajajo. Leydigove celice imajo osrednjo vlogo pri incidenci in patogenezi apoptoze (20, 23). Pomemben vpliv na genetsko zasnovo semenskih celic ima DNA, ki je s starostjo podvržena večji fragmentaciji. S kliničnega vidika je ta pomembna, saj je povezana s slabšim razvojem zarodkov, nižjo stopnjo vgnezditve in višjo stopnjo splavov (18).

ZAPLETI POSTOPKOV OPLODITVE Z BIOMEDICINSKO POMOČJO

Najpogostejša zapleta OBMP sta večplodna nosečnost in OHSS. Slednji predstavlja iatrogen zaplet spodbujanja jajčnikov, pri katerem zaradi čezmernega izločanja žilnega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) in snovi ovarijskega renin-angiotenzinskega sistema pride do povečane prepustnosti kapilar v jajčnikih; k temu dodatno prispevajo še prostaglandini, estrogeni, endotelin in citokini. Posledično pride do nabiranja tekočine v tretjem prostoru (ascites, perikardni ali pleuralni izliv) in zmanjšanja znotrajžilne prostornine (3, 10, 24). Hipovolemiji lahko sledijo tudi tromboembolični dogodki, akutna ledvična odpoved ali sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress*

syndrome, ARDS). OHSS se pogosteje pojavlja pri ženskah, mlajših od 35 let z diagnozo policističnih jajčnikov. Incidenca blagih zapletov pri ženskah v postopku zunajtelesne oploditve je 33 %, zmernih in hudih pa 0,1–2 % (3, 10, 24).

Delež večplodnih nosečnosti pri postopkih IVF znaša 2–25 % ter je najbolj odvisen od števila zarodkov, ki se jih prenese v maternico (11). Večplodnim nosečnostim pri IVF se izognemo tako, da v maternico prenesemo le en kakovosten zarodek. V Sloveniji se tega pristopa držimo, saj pri več kot 90 % vseh postopkov prenosa svežih in odmrznjenih zarodkov v maternico prenesemo en zarodek (podatek velja za Oddelek za OBMP, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana).

ZAKLJUČEK

Čedalje več parov se sooča z neplodnostjo. Pri približno tretjini primerov gre za vzroke pri ženski, pri tretjini pri moškemu, v ostalih primerih je vzrok pri obeh, ali pa gre za t. i. nepojasneno neplodnost. Med pogostejšimi razlogi za naraščanje odstotka neplodnih parov je dejstvo, da se pari čedalje pozneje odločajo za ustvarjanje družine. Z odlaganjem zanositve v poznejša leta se povečuje verjetnost, da bo imela ženska starostno pridružene bolezni. S starostjo je povezana večja pojavnost hormonskih bolezni, kot so endometrijoza, miomi maternice, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in druge kronične bolezni. S staranjem žensk in moških je povezan tudi upad kakovosti jajčnih celic in semenčic. Starostno pogojenih sprememb v kakovosti spolnih celic ne morejo odpraviti niti postopki OBMP.

LITERATURA

1. Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana. Uspešnost 2010 [internet]. Ljubljana: UKC Ljubljana; 2010 [citirano 2026 Jan 2]. Dosegljivo na: <https://www.reprodukcija.si/neplodnost/>
2. Gunn, DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: A systematic review. *Fertil Steril*. 2016; 105 (6): 1566–74. e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.001
3. Takač I, Geršak K. Ginekologija in perinatologija. 1st ed. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016. p. 23–7, 180–6.
4. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005; 20 (5): 1144–7. doi: 10.1093/humrep/deh870
5. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020; 785: 108320. doi: 10.1016/j.mrrev.2020.108320
6. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review. *JAMA*. 2021; 326 (1): 65–76. doi: 10.1001/jama.2021.4788
7. Malina A, Błaszczewicz A, Owczarż U. Psychosocial aspects of infertility and its treatment. *Ginekol Pol*. 2016; 87 (7): 527–31. doi: 10.5603/GP.2016.0038
8. Abdullah KAL, Atazhanova T, Chavez-Badiola A, et al. Automation in ART: Paving the way for the future of infertility treatment. *Reprod Sci*. 2023; 30 (4): 1006–16. doi: 10.1007/s43032-022-00941-y
9. Swain JE, Carrell D, Cobo A, et al. Optimizing the culture environment and embryo manipulation to help maintain embryo developmental potential. *Fertil Steril*. 2016; 105 (3): 571–87. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.035
10. Cedars MI. Evaluation of female fertility-AMH and ovarian reserve testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (6): 1510–9. doi: 10.1210/clinem/dgac039
11. Kozar N, Kovačič B, Reljič M, et al. Kumulativna stopnja zanositve in živorojenih otrok pri intrauterini inseminaciji in vitro fertilizaciji pri parih z nepojasnjeno neplodnostjo. *Acta medico-biotechnica*. 2019; 12 (2): 49–58. doi: 10.18690/actabiomed.186
12. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility. *N Engl J Med*. 2015; 373 (13): 1230–40. doi: 10.1056/NEJMoa1414827
13. Honda T, Tsutsumi M, Komoda F, et al. Acceptable pregnancy rate of unstimulated intrauterine insemination: A retrospective analysis of 17,830 cycles. *Reprod Med Biol*. 2015; 14 (1): 27–32. doi: 10.1007/s12522-014-0192-2
14. Lemmens L, Kos S, Beijer C, et al. Techniques used for IUI: Is it time for a change? *Hum Reprod*. 2017; 32 (9): 1835–45. doi: 10.1093/humrep/dex223
15. Swain JE. Optimal human embryo culture. *Semin Reprod Med*. 2015; 33 (2): 103–17. doi: 10.1055/s-0035-1546423
16. Vitagliano A, Paffoni A, Viganò P. Does maternal age affect assisted reproduction technology success rates after euploid embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. 2023; 120 (2): 251–65. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.036
17. Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana. Uspešnost 2010 [internet]. Ljubljana: UKC Ljubljana; 2010 [citirano 2025 Jul 1]. Dosegljivo na: <https://www.reprodukcija.si/zunajtelesna-oploditev/nasi-rezultati/>
18. Zakon o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (ZZNPOB), Uradni list RS št. 70/2000.
19. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (ZZNPOB-A). Uradni list RS št. 90/2025.
20. Pozno reprodukativno obdobje: XV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras; poglavja: Kdaj končati? Strokovna stališča o zaključku zdravljenja v poznem reprodukativnem obdobju. Vpliv starosti na kakovost semena – plodnost pri moških v poznem reprodukativnem obdobju. Ljubljana: Slovensko združenje za reprodukativno medicino SZD; 2023 Nov 24.
21. Cabry R, Merviel P, Hazout A, et al. Management of infertility in women over 40. *Maturitas*. 2014; 78 (1): 17–21. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.02.014
22. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, et al. Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 327. doi: 10.3389/fendo.2018.00327
23. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: A review of the literature. *Fertil Steril*. 2001; 75 (2): 237–48. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01679-4
24. Timmons D, Montrieff T, Koefman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2019; 37 (8): 1577–84. doi: 10.1016/j.ajem.2019.05.018

25. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020; 2020 (2): hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009
26. Bogataj N, Pogačar N. Postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo pri starejših ženskah = Assisted reproductive technology in older women. Ljubljana: [N. Bogataj, N. Pogačar]; 2024. 62 str.

Prispelo 2. 9. 2025

Timur Mušič¹, Amela Kabaklić²

Nujno hipertenzivno stanje pri bolniku brez predhodne diagnoze arterijske hipertenzije: prikaz primera

Hypertensive Emergency in a Patient Without a Prior Diagnosis of Arterial Hypertension: A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: maligna hipertenzija, hipertenzivna kriza, okvara tarčnih organov, antihipertenzivno zdravljenje

Maligna arterijska hipertenzija je redko, življenje ogrožajoče in nujno stanje, za katerega je značilen izrazit porast krvnega tlaka, ki ga spremlja hitro napredujoča okvara tarčnih organov, kot so možgani, srce, ledvice in mrežnica. Klinični znaki vključujejo poškodbe tarčnih organov zaradi fibrinoidne nekroze arteriol in malih arterij, krvavitve v mrežnici, edem papile ter pogosto akutno ledvično okvaro. Pri tej bolezni je pomembnejša hitrost razvoja in prisotnost okvare organov kot absolutne vrednosti krvnega tlaka, ki so navadno višje od 180/120 mmHg. Najpogostejši vzrok je nezdravljena ali slabo nadzorovana primarna arterijska hipertenzija, medtem ko je sekundarna hipertenzija redkejša, vendar jo je treba pri mlajših bolnikih izključiti. Redkejši sekundarni vzroki lahko vključujejo uporabo drog, določena zdravila in hipertenzijo v nosečnosti. Maligno arterijsko hipertenzijo diagnosticiramo z usmerjeno anamnezo, kliničnim pregledom, laboratorijskimi preiskavami, pregledom očesnega ozadja ter po potrebi s slikovnimi preiskavami. Zdravljenje poteka bolnišnično z intravensko antihipertenzivno terapijo pod stalnim nadzorom, pri čemer je cilj postopno upadanje krvnega tlaka. V odsotnosti akutne okvare organov gre za hipertenzivno stanje, ki se obravnava ambulantno z zdravili. V prispevku je predstavljen primer 35-letnega bolnika z maligno arterijsko hipertenzijo, pri katerem se je po uvedbi terapije stanje izboljšalo. Nadaljnja obravnava bolnika poteka ambulantno. Po izključitvi najpogostejših vzrokov sekundarne hipertenzije smo ugotovili, da je najverjetnejši vzrok nezdravljena primarna hipertenzija v povezavi s pridruženimi boleznimi, kot so debelost, hiperlipidemija, sladkorna bolezen tipa 2 in ateroskleroza.

¹ Timur Mušič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tm8164@student.uni-lj.si

² Asist. dr. Amela Kabaklić, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Bolnišnica dr. Petra Držaja, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEYWORDS: malignant hypertension, hypertensive crisis, target organ damage, antihypertensive therapy

Malignant hypertension is a rare, life-threatening hypertensive emergency characterized by a severe increase in blood pressure accompanied by rapidly progressive target organ damage affecting the brain, heart, kidneys, and retina. Clinical signs include fibrinoid necrosis of arterioles and small arteries, retinal hemorrhages, papilledema, and often acute kidney injury. In this condition, the rate and presence of organ damage progression are more significant than the absolute blood pressure values, which are typically above 180/120 mmHg. The most common cause is untreated or poorly controlled primary arterial hypertension, while secondary hypertension is less frequent but should be excluded, particularly in younger patients. Less common secondary causes may include drug use, certain medications, and pregnancy-related hypertension. Diagnosis involves a targeted medical history, clinical examination, laboratory tests, fundoscopy, and imaging studies when indicated. Treatment is provided in a hospital setting with intravenous antihypertensive therapy and continuous monitoring, aiming for gradual blood pressure reduction. In the absence of acute organ damage, the condition is classified as a hypertensive urgency and managed on an outpatient basis with medication. This report presents a case of a 35-year-old patient with malignant hypertension whose condition improved following initiation of therapy. Further management is conducted on an outpatient basis. After excluding the most common secondary causes, the most likely etiology was untreated primary hypertension associated with comorbidities such as obesity, hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis.

UVOD

Maligna hipertenzija (MAH) predstavlja nujno stanje v medicini, saj lahko vodi v trajne, nepopravljive okvare tarčnih organov ali celo smrt. Čeprav je redka in je po epidemioloških podatkih njena pojavnost v svetu ocenjena na 1–2 bolnika na 100.000 prebivalcev letno, ta v razvitem svetu narašča. Kljub vsemu je MAH po nekaterih raziskavah vzrok za obisk urgentnega centra pri približno 0,5 % do 3 % vseh bolnikov, ki poiščejo nujno medicinsko pomoč (1). O MAH govorimo, kadar pride do izrazito povišanega arterijskega krvnega tlaka, običajno sistoličnega nad 180 mmHg in diastoličnega nad 120 mmHg, skupaj s hitro napredujočo okvaro tarčnih organov. Prisotnost MAH ni izključena niti ob nižjih vrednostih izmerjenega krvnega tlaka, saj so lahko meritve zavajajoče ali pa se bolezen še ni v celoti razvila. Ključen diagno-

stični kriterij je prisotnost edema papile (hujša oblika retinopatije), ki potrjuje diagnozo MAH in neposredno ogroženost bolnika (2). Najpogostejši zapleti, ki nastanejo kot posledica nenadnega in hudega porasta krvnega tlaka, vključujejo retinopatijo tretje in četrte stopnje, akutno ledvično odpoved, angino pektoris, akutni miokardni infarkt, encefalopatijo in možgansko krvavitev (2, 3).

MAH je del širšega kliničnega pojma, imenovanega hipertenzivna kriza, ki zajema stanja z močno povišanimi vrednostmi arterijskega krvnega tlaka (običajno > 180/120 mmHg), z ali brez prisotne okvare tarčnih organov (4). Sodobne smernice za obravnavo nujnih stanj pri arterijski hipertenziji opuščajo izraza MAH in hipertenzivna kriza ter ju nadomeščajo z izrazoma nujna hipertenzivna stanja (angl. *hypertensive urgency*) in izjemno nujna

hipertenzivna stanja (angl. *hypertensive emergency*). Ključna razlika med njima je prisotnost akutne okvare tarčnih organov, ki se pojavlja izključno pri izjemno nujnih hipertenzivnih stanjih (5). V skupino slednjih uvrščamo MAH (z ali brez trombotične mikroangiopatije ali akutne ledvične odpovedi), akutni koronarni sindrom, hipertenzivno encefalopatijo, možgansko kap, akutni pljučni edem, akutno disekcijo aorte, nenadno izrazito zvišanje krvnega tlaka pri feokromocitomu, eklampsijo, hudo preeklampsijo ali sindrom hemolize, povišanih vrednosti jetrnih encimov in znižane koncentracije trombocitov (angl. *hemolysis, ele-*

vated liver function tests, low platelet count, HELLP-sindrom), ter perioperativno hipertenzijo (1, 3–5).

V primerjavi z drugimi oblikami hipertenzivne krize je MAH posebej nevarna, saj se razvija hitro in lahko brez takojšnjega zdravljenja vodi v večorgansko odpoved in smrt. Obstajajo številni vzroki MAH oz. hipertenzivne krize (tabela 1), ki se med seboj razlikujejo po etiologiji in pogostosti. V večini primerov je MAH posledica nezdravljene ali slabo nadzorovane primarne arterijske hipertenzije (npr. ob opustitvi zdravlil) (4, 5). Primarna (esencialna) hipertenzija v osnovi predstavlja najpogostejšo obliko

Tabela 1. Možni vzroki maligne hipertenzije (MAH). V tabeli je pregled nekaterih boleznin in bolezenskih stanj, ki so lahko povezani z nastankom MAH (6–9).

Skupina vzrokov	Specifični vzroki
Ledvične bolezni	<ul style="list-style-type: none"> • kronična ledvična bolezen • akutni in kronični glomerulonefritis različne etiologije • renovaskularna hipertenzija
Endokrinološke bolezni	<ul style="list-style-type: none"> • primarni hiperaldosteronizem • Cushingov sindrom • primarni in sekundarni hipertiroidizem • feokromocitom
Nevrološke bolezni	<ul style="list-style-type: none"> • možganska kap • znotrajmožganska krvavitev • subarahnoidna krvavitev
Nosečnost	<ul style="list-style-type: none"> • preeklampsija • eklampsija
Zdravila ali zastrupitve	<ul style="list-style-type: none"> • kokain • amfetamini • imunosupresivna zdravila (npr. ciklosporin, takrolimus) • inhibitorji monoamino oksidaze (MAO) • oralni kontraceptivi • opustitev zdravljenja z zaviralci β-adrenergičnih receptorjev ali stimulatorjev centralnih α-receptorjev (npr. klonidin) • alkoholna odtegnitev
Revmatske bolezni ^a	<ul style="list-style-type: none"> • sistemski eritematozni lupus • sistemska skleroza (generalizirana skleroderma)
Neopredeljeni vzroki ^b	<ul style="list-style-type: none"> • nezdravljena ali slabo nadzorovana primarna (esencialna) arterijska hipertenzija

^a Revmatske bolezni so zelo redek etiološki dejavnik MAH, ki ga upoštevamo predvsem po izključitvi vseh ostalih zgoraj navedenih vzrokov.

^b Nezdravljena ali slabo nadzorovana primarna (esencialna) arterijska hipertenzija velja za enega najverjetnejših sprožilcev MAH, čeprav etiologija tega stanja še vedno ni povsem jasno opredeljena.

hipertenzije, saj se pojavlja pri približno 90 % bolnikov s povišanim krvnim tlakom. Kljub številnim raziskavam ostaja njena etiologija zaenkrat nejasna. Čeprav večina primerov MAH izhaja iz primarne (esencialne) hipertenzije, je pri mlajših bolnikih tudi sekundarna hipertenzija pomemben etiološki dejavnik. Natančna epidemiološka razčlenitev med primarnimi in sekundarnimi vzroki MAH v literaturi še vedno ni ustrezno opredeljena (6). V obsežni raziskavi de Freminville in sodelavcev (2024), ki je zajela 2.090 mladih bolnikov, starih od 18 do 40 let, s potrjeno arterijsko hipertenzijo, so sekundarno hipertenzijo potrdili pri kar 29,6 % primerov. Povečano verjetnost za pojav hipertenzije zaradi sekundarne etiologije so opazili zlasti pri bolnikih, starih med 30 in 40 let, ter pri ženskah. Na tej osnovi avtorji priporočajo, da se presejalna obravnava za sekundarne vzroke izvede pri vseh hipertenzivnih bolnikih, mlajših od 40 let (7). Sekundarna hipertenzija vključuje raznolike patofiziološke vzroke, kot so ledvične bolezni, endokrine motnje, nevrološke bolezni, srčno-žilne bolezni in prirojene bolezni srčno-žilnega sistema. Neredko so vzroki tudi škodljivi dejavniki, zlasti uporaba ali zloraba psihoaktivnih snovi (8). Med zelo redke, a še vedno pomembne etiološke dejavnike, sodijo nekatere avtoimunske in sistemske bolezni, na kar je treba pomisliti predvsem v primerih, ko so izključeni najpogostejši vzroki MAH (tabela 1) (9).

V našem prispevku predstavljamo celovito obravnavo bolnikov z MAH, pri čemer se osredotočamo na vse ključne vidike, od klinične slike in diagnostičnih postopkov do sodobnih terapevtskih pristopov. Posebno mesto namenjamo tudi predstavitvi kliničnega primera bolnika z MAH, ki smo ga obravnavali v naši ustanovi. S tem prispevkom želimo bralcem ponuditi poglobljen vpogled v diagnostiko in zdravljenje te resne in hitro napredujoče bolezni. Prispevek ima pomembno izobraževalno vrednost, saj

nazorno ponazarja klinični potek in zapletenost obravnave tovrstnih bolnikov, kar predstavlja dragoceno znanje tako za študente medicine kot tudi za zdravnike pri vsakodnevnem kliničnem delu.

OD ANAMNEZE DO DIAGNOZE: KLINIČNI IN DIAGNOSTIČNI PRISTOP PRI MALIGNI HIPERTENZIJI

Prvi in ključni korak v diagnostiki je natančno in ciljno usmerjeno jemanje anamneze s poudarkom na simptomih, ki lahko nakazujejo akutno okvaro tarčnih organov. Posebej moramo vprašati po simptomih, kot so motnje vida, glavobol, zmedenost, motnje zavesti, epileptični napadi, motnje govora ali drugi žariščni nevrološki znaki, palpitacije, sinkopa, vrtoglavica, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, prsnem košu ali hrbtu, dispneja, ortopneja, oligurija ali anurija, prisotnost krvi v urinu, oteklina in nosečnost. Pomembno je tudi opredeliti začetek, trajanje in potek simptomov ter ugotoviti prisotnost pridruženih bolezni. V številnih primerih se izkaže, da imajo ti bolniki dolgoletno zgodovino povišanega krvnega tlaka, čeprav to ne velja vedno. Pri anamnezi ne smemo prezreti vprašanj o rednem jemanju ali opustitvi terapije za zniževanje krvnega tlaka, vključno s podatki o imenih zdravil, odmerkih in pogostosti jemanja. Prav tako je treba nameniti pozornost morebitni uporabi ali zlorabi psihoaktivnih snovi, kot so kokain, amfetamini in druga spodbujevalna sredstva, saj ti predstavljajo pomemben izziv v diferencialni diagnostiki (10). Pri kliničnem pregledu bolnika s sumom na MAH se osredotočamo na ključne elemente, ki lahko nakazujejo akutno okvaro tarčnih organov. Najprej je treba na obeh nadlahteh natančno izmeriti krvni tlak s pomočjo ustrezno velike manšete. Pri mlajših izmerimo krvni tlak tudi na spodnjih okončinah. Opraviti je potrebno tudi ortostatski test. Sledi celovit internistični pregled, pri katerem smo

posebej pozorni na pregled prsnega koša, vključno z avskultacijo srca in pljuč, ter na tipanje in oceno perifernih pulzov. Ob avskultaciji srca lahko zaznamo tretji srčni ton ali bolezenske šume, ki lahko (ne nujno) nakazujejo na srčno popuščanje. Avskultacija pljuč lahko razkrije znake pljučnega edema. Pri pregledu perifernih arterij je ključno tipanje vseh glavnih pulzov (npr. radialnih, femoralnih), s čimer ocenimo simetrijo, polnjenost ter morebitno odsotnost pulza, kar lahko kaže na arterijsko zaporo, disekcijo aorte ali koarktacijo. Pri okvari ledvic lahko opazimo otekanje okončin, kri v urinu in penjenje urina. Odsotnost kliničnih znakov ob internističnem pregledu ne izključuje prisotnosti okvare tarčnih organov, zato se zgolj na klinični pregled ne moremo zanesljivo opirati pri oceni njihove prizadetosti (11). Treba je opraviti fundoskopski pregled očesnega ozadja, kjer iščemo znake hipertenzivne retinopatije, še zlasti krvavitve, mehke in trde eksudate in edem papile, ki predstavlja ključni znak MAH (12). Pomemben del klinične obravnave pri bolnikih z MAH je tudi nevrološki pregled. Prisotnost nevroloških primanjkljajev lahko kaže na nevrološke zaplete kot posledico MAH, kot so hipertenzivna encefalopatija, možganska kap ali subarahnoidna krvavitev (13). Po opravljenem kliničnem pregledu in potrditvi diagnoze MAH sledijo diagnostične preiskave, ki jih je treba prilagoditi individualno glede na anamnestične podatke in klinično sliko (tabela 2). V prvi fazi je ključno izključiti nujna, življenje ogrožajoča stanja (8, 10, 14). Pri sumu na ishemično možgansko kap je nujno opraviti CT in po potrebi tudi MR glave. Če sumimo na znotrajmožgansko krvavitev, praviloma zadostuje nativni CT glave. Za izključitev disekcije aorte je treba opraviti CT-angiografijo prsnega koša in trebuha. Ob sumu na pljučni edem je smiselno opraviti RTG prsnega koša. Ob kliničnem sumu na akutni koronarni dogodek ali akutno srčno popuščanje posnamemo 12-kanalni

EKG, in določimo vrednosti serumske koncentracije troponina in N-terminalnega fragmenta prohormona natriuretičnega peptida tipa b (angl. *N-terminal pro b-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) (15). S pomočjo dodatnih diagnostičnih postopkov ocenjujemo prisotnost in obseg okvare tarčnih organov (tabela 2). Ne glede na klinično predstavitev je osnova diagnostike laboratorijska obravnava, ki vključuje določanje vrednosti kreatinina, sečnine, elektrolitov, glukoze, glikiranega hemoglobina (HbA1c), hemograma, troponina ter analizo urina. Pri mlajših bolnikih in tistih brez predhodno znane arterijske hipertenzije je obvezno razširjeno iskanje morebitnih sekundarnih vzrokov hipertenzije (7, 10, 16).

Sekundarna hipertenzija je posledica drugih bolezni ali stanj, zato je za pravilno diagnostiko ključna uporaba ustreznih presejalnih in potrditvenih testov (16). Pri kliničnem sumu na primarni hiperaldosteronizem (PHA), ki je eden najpogostejših vzrokov sekundarne hipertenzije, se v sklopu presejanja priporoča določanje razmerja med plazemsko koncentracijo aldosterona (angl. *plasma aldosterone concentration*, PAC) in plazemsko reninsko aktivnostjo (PRA). Kljub visoki občutljivosti testa pa je treba upoštevati vpliv različnih dejavnikov, kot so antihipertenzivna terapija, telesni položaj, čas odvzema vzorca in status elektrolitov, zato se priporoča standardizacija pogojev pred testiranjem. Vrednost razmerja med PAC in PRA več kot 1 ob sočasno povišani PAC šteje kot pozitiven presejalni rezultat, ki utemeljuje nadaljnjo potrditveno diagnostiko za opredelitev PHA (6, 17). Med potrditvenimi testi je pri nas najpogosteje uporabljen infuzijski test s fiziološko raztopino (angl. *saline infusion test*), ki ga izvedemo tako, da bolniku v ležečem položaju intravensko damo dva litra fiziološke raztopine v obdobju štirih ur, nato pa izmerimo koncentracijo aldosterona. Pri pozitivnem testu ostane ta kljub tekočinski obremenitvi neustrezno

povišana, kar ne pričakujemo v normalnih fizioloških pogojih. V primeru potrditve bolezni sledijo preiskave slikovne diagnostike (npr. CT nadledvičnih žlez (NLŽ)) za opredelitev etiologije (tabela 2) (6, 17, 18).

Poleg PHA je tudi Cushingov sindrom pomemben vzrok sekundarne arterijske hipertenzije. Cushingov sindrom je posledica kronične in pretirane izpostavljenosti glukokortikoidnim hormonom, predvsem kortizolu, pri čemer so lahko vzroki eksojeni (npr. dolgotrajna uporaba glukokortikoidov) ali endogeni (npr. adenom hipofize, tumor NLŽ). Skupni patofiziološki mehanizem vključuje motnjo negativne povratne zanke osi hipotalamus–hipofiza–NLŽ, kar vodi v nenadzorovano izločanje kortizola (19). Kot presejalni test za ugotavljanje Cushingovega sindroma se uporablja 1-miligramski deksametazonski test (DMT), pri katerem bolnik ob 23. uri zaužije 1 mg deksametazona, naslednje jutro (ob 8. uri) pa se odvzame vzorec krvi za določitev serumskega kortizola. Če je koncentracija serumskega kortizola znižana pod 50 nmol/l, lahko Cushingov sindrom zelo verjetno izključimo. V primeru povišanih vrednosti kortizola (> 50 nmol/l) test velja kot pozitiven, kar zahteva nadaljnjo potrditev diagnoze, običajno z 2-miligramskim dnevno DMT (20). Za opredelitev etiologije se določa koncentracija adrenokortikotropnega hormona (angl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH), s čimer ločimo od ACTH odvisne in od ACTH neodvisne oblike. V nadaljevanju so ključne slikovne preiskave – MR hipofize za iskanje mikroadenoma ali makroadenoma ter CT NLŽ za izključitev avtonomnih okvar NLŽ (21).

Prav tako je vredno omeniti feokromocitom, ki je redek, vendar klinično zelo pomemben vzrok sekundarne arterijske hipertenzije. Feokromocitom je novotvorba, ki izvira iz sredice NLŽ in izloča kateholamine (noradrenalin, adrenalin). Pogosto se kaže z značilnimi epizodičnimi (paroksizmalnimi) simptomi, kot so nenadno

zvišan krvni tlak, palpitacije, bledica, potenje in glavoboli. Diagnoza temelji na določitvi kateholaminov in njihovih presnovkov (metanefrinov) v 24-urnem urinu ali plazmi, kar predstavlja zanesljivo presejalno metodo z visoko občutljivostjo. V primeru povišanih vrednosti se za lokalizacijo tumorja opravijo slikovne preiskave, najpogosteje CT ali MR NLŽ (22).

Pri iskanju vzrokov sekundarne arterijske hipertenzije ne smemo prezreti bolezni ledvic in njihovega delovanja. Ledvične bolezni predstavljajo enega najpogostejših in klinično najpomembnejših vzrokov sekundarne hipertenzije. Med vzroki prevladujeta dve etiologiji, in sicer aterosklerotična zožitev ledvičnih arterij (pogostejša pri starejših bolnikih) ter fibromuskularna displazija (pogostejša pri mlajših bolnikih, zlasti ženskah). Za potrditev diagnoze se uporabljajo slikovne preiskave, kot so dopplerski UZ ledvičnih arterij, CT-angiografija ali MR-angiografija, ki omogočajo prikaz hemodinamsko pomembnih zožitev in sprememb na žilah (23). Manj pogosta je renoparenhimska hipertenzija, ki nastane kot posledica okvare ledvičnega parenhima in je značilna predvsem za napredovale stadije kronične ledvične bolezni. Renoparenhimska okvara ledvic se primarno ocenjuje z laboratorijskimi preiskavami, med katerimi so ključne: koncentracija serumskega kreatinina, ocenjena glomerulna filtracija (oGF) ter razmerje med albuminom in kreatininom v urinu. Ti parametri omogočajo oceno ledvične funkcije in hkrati odkrivanje albuminurije, ki je zgodnji označevalec ledvične okvare. Poleg začetne ocene funkcije je klinično pomembno prepoznati tudi pozne znake napredovale okvare, pri katerih se že kažejo sistemske posledice kronične ledvične bolezni, kot so anemija zaradi zmanjšane sinteze eritropoetina ter zmanjšane kostne gostote, povezane z motnjami presnove vitamina D, kalcija in fosfata. Za nadaljnjo opredelitev vzroka okvare se uporablja UZ ledvic, ki omogoča oceno velikosti in strukture

Tabela 2. Preiskovalne metode pri maligni hipertenziji. V tabeli so prikazane preiskovalne metode po različnih organskih sistemih za ugotavljanje bolezni povezane z nastankom maligne hipertenzije (12, 15–24). EP – edem papile, NT-proBNP – N-terminalni fragment prohormona natriuretičnega peptida tipa b (angl. *N-terminal pro B-type natriuretic peptide*), DKS – diferencialna krvna slika, CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*), SR – hitrost sedimentacije eritrocitov (angl. *sedimentation rate*), TSH – tiroideo stimulirajoči hormon (angl. *thyroid stimulating hormone*), pT3 – prosti trijodtironin, pT4 – prosti tiroksin, PTH – parathormon, MIBG – metajodobenzilguanidin (angl. *metaiodobenzylguanidine*), FDG-PET – pozitronska emisijska tomografija s fluorodeoksiglukoza (angl. *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*), ANCA – antinevtrofilna citoplazemska protitelesa (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), ANA – antinuklearno protitelo (angl. *antinuclear antibody*).

Organski sistem	Preiskava	Diagnostični pomen preiskave (Kaj lahko ugotovimo)
Možgani	<ul style="list-style-type: none"> CT glave (nativni) ali MR glave 	ishemija, krvavitev, encefalopatija, možganski edem
Oči	<ul style="list-style-type: none"> oftalmoskopija (fundoskopija) 	EP, krvavitve, znaki hipertenzivne retinopatije (npr. trdi in mehki eksudati, EP)
Srce	<ul style="list-style-type: none"> 12-kanalni EKG serumske vrednosti troponina in NT-proBNP ali ehokardiografija 	akutni koronarni sindrom, akutno srčno popuščanje
Sečila	<ul style="list-style-type: none"> laboratorijske preiskave seča serumske vrednosti kreatinina, sečnine in elektrolitov UZ sečil z dopplerskimi meritvami pretokov v ledvičnih arterijah 	proteinurija, hemoglobinurija, eritrociturija, cilindri, ocena ledvične funkcije, znaki akutne ledvične okvare, sekundarni vzroki arterijske hipertenzije: renoparenhimska in renovaskularna hipertenzija
Dihala	<ul style="list-style-type: none"> RTG prsnega koša 	pljučni edem zaradi srčnega popuščanja
Obtočila	<ul style="list-style-type: none"> CT-angiografija prsnega in trebušnega dela aorte 	disekcija aorte
Endokrine žleze in presnova	<ul style="list-style-type: none"> plazemske vrednosti aldosterona razmerje plazemske koncentracije aldosterona in aktivnosti plazemskega renina 	primarni aldosteronizem
	<ul style="list-style-type: none"> plazemske vrednosti kortizola 	Cushingov sindrom
	<ul style="list-style-type: none"> kateholamini in njihovi presnovki (metanefrini) v urinu in plazmi 	feokromocitom
	<ul style="list-style-type: none"> ščitnični hormoni (TSH, pT3, pT4) obščitnični hormoni (PTH) MR hipofize ali metode za opredelitev lokacije tumorjev: UZ ščitnice in obščitnic, CT ali MR trebuha, scintigrafija z MIBG, FDG-PET 	bolezni ščitnice, bolezni obščitničnih žlez, bolezni hipofize
Kri	<ul style="list-style-type: none"> hemogram in DKS 	hemolitična anemija, trombocitopenija, trombotična mikroangiopatija
	<ul style="list-style-type: none"> elektroliti 	hipokaliemija
	<ul style="list-style-type: none"> jetrni testi 	hemoliza, jetrna okvara
	<ul style="list-style-type: none"> troponin in NT-proBNP 	poškodba miokarda, ishemija, srčno popuščanje, pljučni edem
	<ul style="list-style-type: none"> testi koagulacije 	diseminirana intravaskularna koagulacija, trombotična mikroangiopatija
	<ul style="list-style-type: none"> serologija ANCA in ANA 	sum na vaskulitis

ledvic. V določenih primerih, ko etiologija ostaja nejasna ali je potrebna natančnejša opredelitev bolezni, se opravi tudi ledvična biopsija (24).

Poleg ledvičnih bolezni je med pogostejšimi kliničnimi stanji, povezanimi z razvojem sekundarne arterijske hipertenzije, tudi spalna apneja, zlasti obstruktivna spalna apneja (OSA). Nanjo moramo posumiti pri bolnikih s slabo nadzorovano hipertenzijo, ki se ne odzivajo ustrezno na antihipertenzivno terapijo. Ključno je postaviti vprašanja glede spalnih navad bolnika s poudarkom na simptomih, kot so glasno smrčanje, prekinitve dihanja med spanjem, nočno zbujanje z občutkom dušenja ter dnevna utruje-

nost ali zaspanost. Pogosto bolniki sami ne prepoznajo težav, značilne simptome pa opazijo predvsem njihovi partnerji (25). Diagnoza OSA se potrdi z polisomnografijo, ki predstavlja celovito preiskavo spanja, ki vključuje merjenje števila apnej (obstruktivnih in centralnih), nasičenosti krvi s kisikom, srčne frekvence ter dihalnih in nevrofizioloških parametrov med spanjem (26).

OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKA Z MALIGNO HIPERTENZIJO

Priporočila za zdravljenje MAH se po svetu razlikujejo, kar je predvsem posledica različne dostopnosti zdravil, raznolikih zdrav-

Tabela 3. Intravenska antihipertenzivna zdravila za zdravljenje nujnih hipertenzivnih stanj. V tabeli so predstavljena ključna intravenska zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju maligne arterijske hipertenzije ter drugih hipertenzivnih nujnih stanj. Podani so tudi začetek delovanja, trajanje učinka in ciljne vrednosti krvnega tlaka, skladno z veljavnimi evropskimi in slovenskimi smernicami za obravnavo arterijske hipertenzije (27, 28). MAH – maligna arterijska hipertenzija, SKT – sistolični krvni tlak, HELLP-sindrom – sindrom hemolize, povišanih vrednosti jetrnih encimov in znižane koncentracije trombocitov (angl. *hemolysis, elevated liver function tests, low platelet count*), DKT – diastolični krvni tlak.

Nujno stanje	Časovni okvir in cilj znižanja krvnega tlaka	Zdravilo prve izbire	Nadomestno zdravilo
MAH z ali brez trombotične mikroangiopatije ali akutne ledvične odpovedi	nekaj ur, znižanje srednjega arterijskega tlaka ^a za 20–25 %	• labetalol ali • nikardipin	• nitroprusid ali • urapidil
Hipertenzivska encefalopatija	takojšnje znižanje srednjega arterijskega krvnega tlaka ^a za 20–25 %	• labetalol ali • nikardipin	• nitroprusid
Akutni koronarni sindrom	takojšnje znižanje SKT na vrednost < 140 mmHg	• nitroglicerín v kombinaciji • z labetalolom	• urapidil
Akutni pljučni edem	takojšnje znižanje SKT na vrednost < 140 mmHg	• nitroglicerín ali nitroprusid, v kombinaciji z diuretikom zanke	• urapidil, v kombinaciji z diuretikom zanke
Akutna disekcija aorte	takojšnje znižanje SKT na vrednost < 120 mmHg in srčnega utripa na < 60/min	• esmolol in nitroprusid ali • nitroglicerín ali • nikardipin	• labetalol ali metoprolol
Eklampsija, huda preeklampsija in HELLP-sindrom	takojšnje znižanje SKT na vrednosti < 160 mmHg in DKT na < 105 mmHg	• labetalol ali nikardipin in • magnezijev sulfat	• razmislek o indukciji poroda

^a Izračun srednjega arterijskega tlaka (SAT):

$$SAT = DKT + \frac{(SKT - DKT)}{3} \quad (1)$$

stvenih sistemov ter upoštevanja lokalnih strokovnih smernic in kliničnih praks. V nekaterih okoljih se obravnava osredotoča na hitro intravensko zniževanje krvnega tlaka z določenimi učinkovinami, ki pa drugod niso vedno na voljo, zato so izbrane alternativne terapevtske možnosti. Na razlike vplivajo tudi epidemiološke značilnosti posameznih populacij ter razpoložljivost intenzivne bolnišnične oskrbe. V Sloveniji pri zdravljenju MAH sledimo slovenskim smernicam, ki so usklajene z najnovejšimi evropskimi smernicami za zdravljenje arterijske hipertenzije. To zagotavlja, da je pristop k zdravljenju primerljiv s sodobnimi standardi v širšem evropskem prostoru ter temelji na najboljši razpoložljivi znanstveni in klinični podlagi (27). Pri MAH z že prisotno okvaro organov (npr. edem papile, encefalopatija, akutno srčno popuščanje) so intravenska antihipertenzivna zdravila praviloma prva izbira (tabela 3). Cilj je postopno znižanje srednjega arterijskega krvnega tlaka. Pri tem je pomembno, da krvni tlak ne pade prehitro oz. ne pade pod 130/80 mmHg v zgodnji fazi zdravljenja, saj lahko to povzroči zmanjšano prekrvavitve že prilagojenih organov (27, 28).

Pri bolnikih, ki ne navajajo posebnih težav in smo s pomočjo preiskovalnih metod izključili znake akutne okvare tarčnih organov, je zdravljenje običajno peroralno, postopno in lahko poteka ambulantno. Čeprav so strokovna mnenja o peroralnem zdravljenju različna, večina temelji na smernicah, ki so v bistvenih točkah skladne tudi s slovenskimi smernicami. Pri peroralnem zdravljenju MAH so v klinični praksi najpogosteje kot začetna terapija uporabljeni zaviralci angiotenzin-konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) (npr. kaptopril), vendar to ni edina terapevtska možnost, saj je izbira zdravil odvisna od kliničnega stanja in sočasnih bolezni. Po peroralni aplikaciji zdravila je pomembno, da bolnika nekaj časa aktivno opazujemo, da ocenimo odziv na zdravlje-

nje ter pravočasno prepoznamo morebitne zaplete, kot je pretirano znižanje krvnega tlaka (29). Pri simptomatskem bolniku, pri katerem se po začetnem intravenskem zdravljenju stanje stabilizira, lahko preidemo na peroralno antihipertenzivno terapijo. Cilj je postopno in varno znižanje krvnega tlaka ob hkratnem preprečevanju zmanjšanja prekrvavitve organov, ki so pogosto prilagojeni na višje vrednosti tlaka. Izbira zdravila je individualna, odvisna od pridruženih bolezni, farmakodinamike zdravila in neželenih učinkov, kar presega obseg tega prispevka (30).

KLINIČNI PRIMER

Maja 2025 smo na Kliničnem oddelku za hipertenzijo Bolnišnice dr. Petra Držaja v Ljubljani obravnavali 35-letnega moškega nujno napotnega zaradi nenadnega in izrazitega porasta arterijskega krvnega tlaka. Pred tem je bil bolnik pregledan na Očesni kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, kjer so ugotovili izrazito povišan krvni tlak (205/140 mmHg) ter znake hipertenzivne retinopatije četrte stopnje. V urgentni ambulanti splošne nujne medicinske pomoči je prejel 25 mg kaptoprila, 30 mg nifedipina in 5 mg diazepam. Krvni tlak se je znižal, kar je bilo razvidno iz izvida, brez navedbe številčne vrednosti krvnega tlaka. Težave so se pri bolniku prvič pojavile nekaj dni pred obiskom Očesne klinike. Navedel je postopno slabšanje vidne ostrine na levem očesu, kar je spremljal blag, obročast glavobol v jutranjem času. Ob pregledu v ambulanti za hipertenzijo je poročal o občasni dnevni utrujenosti in zaspanosti ter povečani žeji, zaradi katere je popil do nekaj litrov tekočine na dan. Zaradi velikega vnosa tekočin je čez dan velikokrat odvajal urin, zanimal je nikturije. Povedal je, da ni imel bolečin v prsnem košu, hrbtu, dispneje, ortopneje, palpacij, vrtoglavice in izgube zavesti. V anamnezi razen glavobola nismo pridobili nobenih podatkov, ki bi nakazovali na sekundarne vzroke hipertenzije:

- Bolnik ni imel znakov ali simptomov morebitnega feokromocitoma, saj ni imel občutka palpitacij, tesnobe, ortostatizmov, ni se tresel ali potil.
- Ni poročal o motnjah dihanja med spanjem, ponoči ni smrčal ali se zbujal, ni bil pogosto utrujen ali zaspan ter ni izgubljal koncentracije.
- Ni navajal mišične oslabelosti, mišičnih krčev ali drugih simptomov, ki bi nakazovali na katerega izmed vzrokov sekundarne hipertenzije.

Zanikal je erektilno disfunkcijo, težave pri odvajanju urina ali blata. Ni opazal nihanj v telesni teži. Hrane si ni dosoljeval in ni vedel, koliko soli zaužije na dan. Imel je pretežno sedeč življenjski slog, brez redne telesne aktivnosti. Zanikal je stresne razmere v službi ali v domačem okolju. Počutil se je dobro do pojava težav z vidom. Bolnik si doma krvnega tlaka ni meril. Zadnji zdravniški pregled je imel približno leto dni pred tokratno obravnavo, in sicer pri specialistu medicine dela, kjer so prvič ugotovili povišan krvni tlak (160/90 mmHg). Iz osebne anamneze je bilo razvidno, da ima diagnosticirano luskavico, ki jo zdravi z lokalnimi kortikosteroidnimi mazili. Njegov oče je pri 64 letih umrl zaradi nenadne srčne odpovedi. Mati, stara 63 let, ima sladkorno bolezen tipa 2; pri obeh starših pa je bila prav tako diagnosticirana arterijska hipertenzija. Bolnik ne jemlje redne terapije in v preteklosti ni prejemal antihipertenzivnih zdravil. Alergije na zdravila ali hrano je zanikal. Nikoli ni kadil, ne uživa alkohola in ne uporablja psihoaktivnih snovi. Po poklicu je avtoserviser, dela v skladišču.

Ob kliničnem pregledu je izstopala rdečica obraza z nežnimi makuloznimi, luščečimi spremembami na obrazu in lasišču ter trebušna debelost. Srčna frekvenca je bila v blago tahikardnem območju (112 utripov/min), v ostalem statusu, vključno z orientacijskim nevrološkim pregledom,

ni bilo odstopanj. Antropometrične meritve so pokazale telesno višino 171 cm, telesno maso 94 kg, indeks telesne mase (ITM) 32,1 kg/m² in obseg pasu 101 cm. Arterijski krvni tlak, izmerjen na levi roki, je znašal 223/128 mmHg, na desni roki pa 203/119 mmHg. Ni bilo pomembnih razlik med meritvami krvnega tlaka na zgornjih in spodnjih okončinah. Izveden ortostatski test je bil negativen. Bolnik ob tem ni navajal subjektivnih težav razen že prisotne okvare vida, ki se ni več slabšala. Ocenili smo, da takojšnja uvedba intravenske antihipertenzivne terapije ni nujna, gospod je v ambulanti prejel 25 mg kaptoprila peroralno, kontrolni krvni tlak je bil 196/138 mmHg. Za nadaljnje zdravljenje smo ga sprejeli na Klinični oddelek za hipertenzijo Bolnišnice dr. Petra Držaja.

Diagnostična obravnava

Izvid EKG-ja je pokazal sinusni ritem s frekvenco 77/min, levo srčno os, znaki obremenitve levega preddvora, ascendentnega dviga ST-spojnice (dvignjena J točka), v odvodih II, III, aVF, nakazane denivelacije ST-spojnice v odvodih I, aVL, V5, V6 ter inverzijo valov T v vseh odvodih razen v aVR in V4, Sokolov indeks 4,2 mV (EKG znaki hipertrofije levega prekata). Ob sprejemu smo uvedli celostno obravnavo, ki je vključevala postopno uravnavanje krvnega tlaka, oceno prizadetosti tarčnih organov ter izključitev najpogostejših sekundarnih vzrokov hipertenzije. Opravljen je bil obsežen nabor laboratorijskih diagnostičnih preiskav, ki je vključeval hemogram z diferencialno krvno sliko (DKS), serumske elektrolite, biokemične preiskave (vključno z vnetnimi označevalci in označevalci srčnega popuščanja), lipidogram, proteinogram, ščitnične hormone in parathormon ter analizo urina vključno s sedimentom in določitvijo albuminurije (razmerje med albuminom in kreatininom v drugem jutranjem vzorcu seča). V okviru presejalnih testov za izključitev feokromocitoma smo pri bolni-

ku določili koncentracije kateholaminov (adrenalina, noradrenalina) ter njihovih presnovkov (metanefrina in normetanefrina) v 24-urnem urinu. Za izključitev Cushingovega sindroma smo izvedli presejalni 1-miligramski DMT. V okviru diagnostike morebitnega PHA smo določili koncentracijo aldosterona v serumu in izračunali razmerje med aldosteronom in reninom, kar smo dopolnili z obremenitvenim testiranjem z aplikacijo fiziološke raztopine po veljavnem protokolu. Opravljen je bil UZ srca, vratnih arterij in trebuha ter doplerske meritve pretokov v ledvičnih arterij. Dodatno smo zaradi izključitve motenj dihanja v spanju opravili respiratorno poligrafijo med spanjem.

Pomembni izvidi laboratorijske diagnostike

Navedene referenčne vrednosti v oklepajih so v skladu vrednosti laboratorija Bolnišnice dr. Petra Držaja in so namenjene za obravnavo naših bolnikov. Laboratorijske preiskave so pokazale povišano raven serumske glukoze (6,7 mmol/l; referenčne vrednosti: 3,6–6,1 mmol/l), znižano vrednost serumskega kalija (3,6 mmol/l; referenčne vrednosti: 3,8–5,5 mmol/l) ter blago povišano vrednost serumskega kreatinina (107 μ mol/l; referenčne vrednosti: 60–105 μ mol/l). Ocenjena glomerulna filtracija je znašala 77 ml/min/1,73 m² (referenčno: > 90 ml/min/1,73 m²). V lipidogramu je bila prisotna povišana raven celokupnega holesterola (5,4 mmol/l; referenčno: < 5,0 mmol/l), povišana raven holesterola v lipoproteinu majhne gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL-holesterol) (4,1 mmol/l; referenčno: < 3,8 mmol/l) ter povišana raven trigliceridov (2,4 mmol/l; referenčno: < 2,0 mmol/l). Vrednost holesterola v lipoproteinu velike gostote (angl. *high-density lipoprotein*, HDL-holesterol) je bila v mejah normale (1,3 mmol/l; referenčne vrednosti: 1,0–1,5 mmol/l). Vnetni parametri (C-reaktivna beljakovina, hitrost sedimentacije eritro-

citov) niso bili povišani. Označevalec srčnega popuščanja NT-proBNP je bil povišan (327,5 ng/l; referenčna vrednost pri osebah mlajših od 75 let: < 125 ng/l). Koncentracija tiroideo stimulirajočega hormona (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH) je bila v referenčnih mejah (2,14 mIU/l; referenčno: 0,4–4,5 mIU/l). Izvida hemograma in DKS nista pokazala odstopanj od referenčnih vrednosti. Izvid preiskave urina vključno z razmerjem med koncentracijo albumina in kreatinina je bil v mejah normalnega.

Zaradi zabeležene povišane vrednosti glukoze na tešče (6,7 mmol/l) in kliničnih znakov sumljivih za sladkorno bolezen (poliurija, polidipsija) smo pri bolniku izvedli oralni glukozni tolerančni test (OGTT). Izmerjena vrednost glukoze pred obremenitvijo (0 min) je znašala 5,3 mmol/l, dve uri po zaužitju glukoze (120 min) pa 11,2 mmol/l. Vrednost HbA1C je bila 5,1 %.

Izvidi presejalnih testiranj za PHA (po korekciji blage hipokaliemije) so pokazali normalne serumske vrednosti aldosterona (212 pmol/l) ter normalno razmerje med aldosteronom in reninom (28 pmol/ μ g/h). Z obremenitvenim testiranjem s fiziološko raztopino smo izključili PHA (plazemski aldosteron po 0 min: 113 pmol/l; plazemski aldosteron po 240 min < 102 pmol/l; serumski kortizol po 0 min: 183 pmol/l; serumski kortizol po 240 min: 60 pmol/l). Rezultat 1-miligranskega DMT je bil negativen, saj je bila serumska koncentracija kortizola po testu < 27,6 nmol/l. Presejalne preiskave za izključitev feokromocitoma so pokazale normalne koncentracije kateholaminov in njihovih presnovkov v 24-urnem vzorcu urina.

Pomembni izvidi slikovne in funkcionalne diagnostike

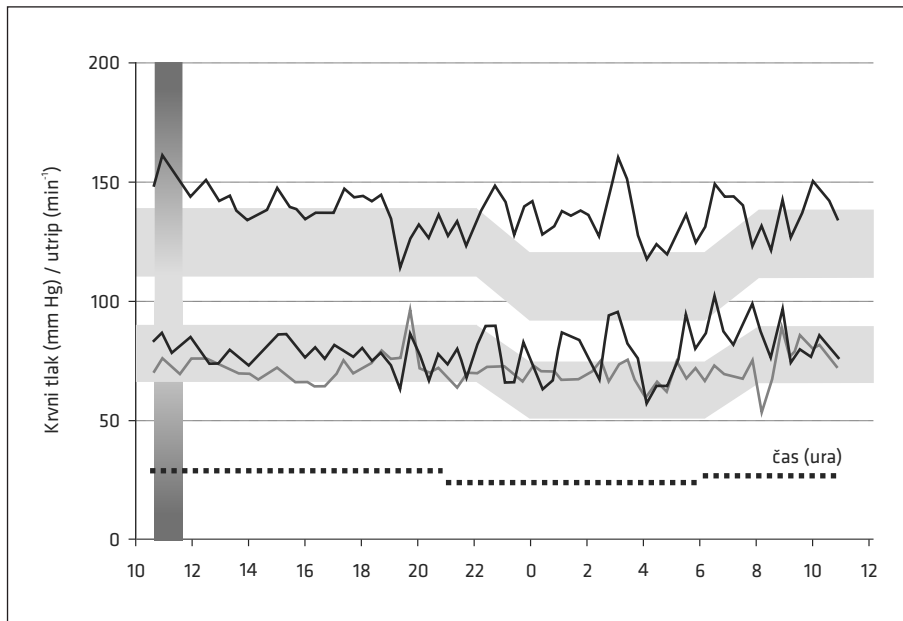
Transtorakalni UZ srca je pokazal ohranjen iztisni delež levega prekata (60 %), znake blage do zmerne koncentrične hipertrofije levega prekata ter blago diastolično disfunkcijo. Hemodinamsko pomembnih okvar

srčnih zaklopk nismo našli. Vrednosti tlaka v pljučnem obtoku so bile normalne. UZ vratnih arterij je pokazal znake začetne ateroskleroze. UZ trebuha z dopplerskimi meritvami pretokov v ledvičnih arterijah je pokazal normalen parenhim obeh ledvic brez znakov zožitev ledvičnih arterij. Respiratorna poligrafija med spanjem ni potrdila pomembnih motenj dihanja med spanjem.

Zdravljenje hipertenzije in celodnevno spremljanje krvnega tlaka

Glede na dober odziv na peroralno terapijo s kaptoprilom, bolnikovo dobro počutje in stabilno stanje smo takoj ob sprejemu začeli s postopnim uvajanjem peroralne antihipertenzivne terapije. Uvedeno je bilo zdravljenje s kombinacijo valsartana, amlodipina in hidroklorotiazida, katerih odmerke smo postopoma povečevali. Naknadno smo uvedli še zdravljenje z bisoprololom in

doksazosinom. Neželenih učinkov ali drugih reakcij na antihipertenzivna zdravila ni bilo. Ob uvedeni terapiji je celodnevno (24-urno) spremljanje krvnega tlaka pred odpustom pokazalo bistveno boljše urejenost krvnega tlaka kot po uvedbi antihipertenzivne terapije. Povprečne vrednosti 137/79 mmHg; med budnostjo je znašal 139/81 mmHg, med spanjem pa 133/77 mmHg. Krvni tlak je med spanjem upadel za 4–5 %, kar ustreza blagemu nočnemu znižanju. Povprečna sistolična vrednost je bila v hipertenzivnem območju, diastolična pa v mejah normale. Sistolični tlak je bil med budnostjo mejno neurejen, med spanjem pa blago povišan. Diastolični tlak je bil čez dan urejen, ponoči pa rahlo povišan. Meritve so bile tudi skladne z možnim učinkom bele halje, saj je bilo povprečje krvnega tlaka v prvi uri preiskave za 14/2 mmHg višje od povprečja med budnostjo. Krvni tlak je zjutraj porasel za 17/28 mmHg, kar smo izračunali kot razliko med najnižjim enournim povprečjem



Slika 1. Celodnevno spremljanje krvnega tlaka pri bolniku pred odpustom. Na sliki je prikaz celodnevnega spremljanja krvnega tlaka – zgornja črna krivulja ponazarja vrednosti sistoličnega krvnega tlaka, spodnja črna krivulja diastoličnega krvnega tlaka, siva krivulja pa vrednosti srčne frekvence.

med spanjem in povprečjem v prvih dveh urah budnosti, srčni utrip pa za 5 utripov/min (slika 1).

RAZPRAVA

Celostna obravnava je vključevala postopno ureditev krvnega tlaka, oceno prizadetosti tarčnih organov ter izključitev najpogostejših sekundarnih vzrokov hipertenzije. Na podlagi predhodno opisanih diagnostičnih meril smo pri bolniku ugotovili MAH. Glede na to, da gre za mlajšega bolnika (35 let), pri katerem se je prvič pojavila epizoda MAH ob predhodno nediagnosticirani arterijski hipertenziji, smo najprej posumili na sekundarno obliko arterijske hipertenzije. Opravili smo dodatne laboratorijske preiskave ter slikovno in funkcionalno diagnostiko za izključitev najpogostejših vzrokov sekundarne hipertenzije. Na podlagi opravljenih presejalnih preiskav smo pri bolniku z veliko verjetnostjo izključili PHA, Cushingov sindrom, motnje v delovanju ščitnice in obščitnic ter feokromocitom. Z laboratorijskimi izvidi in UZ-preiskavo smo izključili renoparenhimsko okvaro in z doplerskimi meritvami renovaskularno hipertenzijo. Respiratorna poligrafija med spanjem ni potrdila pomembnih motenj dihanja med spanjem. Ker nismo opredelili specifičnega vzroka hipertenzije, smo postavili diagnozo primarne (esencialne) arterijske hipertenzije, ki je po definiciji idiopatska oz. brez znanega vzroka (31). MAH je pogosto posledica dolgotrajne nezdravljene ali neprepoznane arterijske hipertenzije, kar bi lahko pojasnilo njen razvoj pri našem bolniku (32). Iz anamnestičnih podatkov izhaja, da je bil bolniku približno leto dni pred obravnavo izmerjen povišan krvni tlak, kar pa samo po sebi ni zadostovalo za postavitev diagnoze arterijske hipertenzije, saj je za zanesljivo opredelitev potrebnih več neodvisnih meritev v ambulantni v različnih časovnih obdobjih (33). Bolnik si v domačem okolju ni meril krvnega tlaka, zato ni mogoče zanesljivo oceniti trajanja arterij-

ske hipertenzije. Ob sprejemu smo pri gospodu posneli 12-odvodni EKG-posnetek. V posnetku nismo zabeležili znakov značilnih za akutni koronarni sindrom, spremembe so bile skladne s hipertrofijo levega prekata, kar je bilo potrjeno tudi z UZ-preiskavo srca (34). Omenjene spremembe so značilne za hipertenzivno bolezen srca, saj smo tudi na UZ ugotovili koncentrično hipertrofijo levega prekata, kar tudi kaže na dolgotrajno hipertenzijo (35). Natriuretični peptidi, med njimi možganski natriuretični peptid in njegov neaktivni fragment NT-proBNP, se izločajo iz miokarda kot odziv na povečan tlak v steni in volumsko preobremenitev. Pri bolnikih s hipertenzivno srčno boleznijo povišane vrednosti NT-proBNP odražajo strukturne in funkcionalne spremembe srčne stene zaradi kronične tlačne obremenitve. NT-proBNP se je v več raziskavah izkazal kot uporaben dodatek pri diagnostiki, zlasti pri oceni diastolične disfunkcije in hipertrofije levega prekata. Pri našem bolniku vrednosti NT-proBNP niso bile izrazito povišane, vendar nakazujejo na možnost hipertenzivne srčne bolezni kot posledico dolgotrajne, nezdravljene arterijske hipertenzije (36, 37).

Bolezni, ki so pridružene arterijski hipertenziji

Primarna arterijska hipertenzija se pogosto pojavlja v okviru presnovnega sindroma, kjer se kaže kot hipertenzivni fenotip debelosti. Debelost je kronično bolezensko stanje, za katero je značilno povečanje količine in hipertrofija maščobnega tkiva, zlasti v trebušnem predelu, kar pomembno vpliva na porazdelitev telesne sestave in bistveno prispeva k razvoju arterijske hipertenzije (38). Ključna diagnostična kriterija za opredelitev debelosti sta ITM nad 30 kg/m² in obseg pasu nad 88 cm pri ženskah ter nad 94 cm pri moških. Za razvrščanje stopnje debelosti se uporabljajo mejne vrednosti ITM (38, 39):

- debelost prve stopnje (30–34,9 kg/m²),
- druge stopnje (35–39,9 kg/m²) in
- tretje stopnje (≥ 40 kg/m²).

Glede na antropometrične podatke našega bolnika (ITM 32,1 kg/m², obseg pasu 101 cm) smo potrdili debelost prve stopnje.

Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo je vse pogostejše prisotna tudi sladkorna bolezen tipa 2, saj imata obe bolezni številne skupne dejavnike tveganja (npr. debelost, pomanjkanje telesne dejavnosti, nezdrav življenjski slog). Prisotnost ene bolezni povečuje tveganje za razvoj druge, sočasna pojavnost obeh pa bistveno poveča verjetnost srčno-žilnih zapletov. Sladkorna bolezen je opredeljena glede na koncentracijo glukoze v krvi in je potrjena, če vrednost glukoze na tešče znaša $\geq 7,0$ mmol/l oz. kadarkoli $\geq 11,1$ mmol/l (40). Zaradi povišanih bazalnih vrednosti serumske glukoze (6,7 mmol/l), ki presegajo referenčno mejo in ustrezajo definiciji mejne bazalne glikemije oz. preddiabetesa, smo ob kliničnem sumu na sladkorno bolezen opravili OGTT, ki velja za zlati standard v diagnostiki sladkorne bolezni (41). Interpretacija temelji na meritvah glukoze v venski plazmi na tešče in 2 uri po peroralnem vnosu 75 g glukoze (42). Sladkorna bolezen je potrjena, kadar vrednost glukoze v venski krvi 2 uri po obremenitvi dosega ali presega 11,1 mmol/l (40, 42). Pri našem bolniku smo izmerili vrednost 5,3 mmol/l na tešče ter 11,2 mmol/l dve uri po obremenitvi, pri čemer smo potrdili sladkorno bolezen tipa 2.

Pomembno je omeniti še hiperlipidemijo, ki je s hipertenzijo najpogostejši dejavnik tveganja za pojav ateroskleroze in srčno-žilnih bolezni in umrljivosti. Hiperlipidemija je presnovna motnja, za katero je značilna povišana raven maščob v krvi, predvsem holesterola in/ali trigliceridov. Diagnostika hiperlipidemije temelji na laboratorijskih preiskavah krvnih maščob (t. i. lipidogramu), pri čemer se določajo vrednosti skupnega holesterola, LDL-holesterola, HDL-holesterola in trigliceridov (43). Izvid lipidograma pri našem bolniku je razkril odstopanja od normalnih referenčnih vrednosti, predvsem v obliki povišanih vrednosti skupnega

holesterola, LDL-holesterola ter trigliceridov, kar je skladno z diagnozo hiperlipidemije. UZ vratnih arterij je pokazal začetno aterosklerozo, posledico združitve več dejavnikov tveganja (39, 40, 43).

Zdravljenje arterijske hipertenzije in spremljajočih bolezni v klinični praksi

Zdravljenje arterijske hipertenzije temelji na spremembi življenjskega sloga in zajema več ključnih ukrepov: omejitev vnosa soli, ustrezen vnos kalija, zmanjšanje telesne mase pri osebah s čezmerno telesno maso ali debelostjo, redna telesna dejavnost, prekinitev kajenja, zmanjšanje ali izogibanje uživanju alkohola, obvladovanje stresa ter splošna prehranska in vedenjska prilagoditev. Ti ukrepi dokazano pripomorejo k znižanju krvnega tlaka in izboljšanju učinka antihipertenzivne terapije (44). Prav tako ima ključno vlogo redno merjenje krvnega tlaka, saj omogoča spremljanje odziva na zdravljenje ter prilagajanje terapevtskega pristopa glede na dosežene vrednosti (44, 45). Farmakološko zdravljenje sledi veljavnim smernicam, ki temeljijo na uvedbi učinkovin iz različnih terapevtskih skupin. Prva izbira vključuje zdravila iz skupine zaviralcev ACE ali zaviralcev receptorjev za angiotenzin II (sartani), ki jih običajno kombiniramo z zaviralcem kalcijevih kanalov ali tiazidnim oz. tiazidom podobnim diuretikom. Če z dvema zdraviloma ciljne vrednosti krvnega tlaka niso dosežene, se uvede trojno kombinacijsko zdravljenje: zaviralec ACE ali sartan, zaviralec kalcijevih kanalov in tiazidni diuretik (6, 45). Če tudi s slednjim ni dosežena ciljna vrednost krvnega tlaka, kar lahko kaže na prisotnost odporne hipertenzije, se zdravljenje dopolni z zaviralci β -adrenergičnih receptorjev in oz. ali α -adrenergičnih receptorjev, odvisno od bolnikovega kliničnega profila in spremljajočih bolezni (6, 46). Bolniku smo uvedli trojno terapijo (sartan, zaviralec kalcijevih kanalov in tiazidni

diuretik), nato dodali zaviralca α - in β -adrenergičnih receptorjev. S kombinacijo več antihipertenzivnih zdravil smo dosegli znižanje krvnega tlaka pod 140/90 mmHg. Učinek zdravljenja je bil potrjen z dnevnimi meritvami krvnega tlaka in celodnevno spremljanje krvnega tlaka. Glede na prisotno okvaro tarčnih organov so ciljne vrednosti krvnega tlaka nižje ($< 130/80$ mmHg), vendar zaradi kratkega trajanja zdravljenja (nekaj dni) in pričakovanega maksimalnega učinka antihipertenzivnih zdravil, ki se običajno izrazi šele po nekaj tednih, teh vrednosti ob odpustu še nismo pričakovali (46). Dosežene vrednosti smo zato ocenili kot zadovoljive, vendar smo predvideli morebitno dodatno prilagoditev terapije v okviru ambulantnega vodenja ter tudi kontrolni pregled pri okulistu. Ključno je zdraviti vse spremljajoče bolezni, ki skupaj z arterijsko hipertenzijo prispevajo k nastanku srčno-žilnih dogodkov. V primeru našega bolnika so pomembni spremljajoči dejavniki tveganja hiperlipidemija, debelost in sladkorna bolezen tipa 2. Za zdravljenje hiperlipidemije so na voljo različne skupine zdravil, pri čemer se najpogosteje uporabljajo statini, ki lahko učinkovito znižujejo koncentracijo LDL-holesterola in zmanjšujejo srčno-žilno tveganje (43, 47). Bolniku smo uvedli zdravljenje z rosuvastatinom. Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 vključuje kombinacijo nefarmakoloških ukrepov in peroralnih antidiabetičnih zdravil, pri čemer so spremembe življenjskega sloga temelj vsake terapije (48). Ker pri bolniku ni šlo za iztirjeno sladkorno bolezen, smo se odločili za nefarmakološki pristop, s poudarkom na prehranski korekciji, telesni aktivnosti in hujšanju. Enak pristop smo uporabili tudi pri obravnavi debelosti prve stopnje. Bolnika smo dodatno napotili na ustrezno izobraževanje o zdravem življenjskem slogu in dieti za sladkorno bolezen, s ciljem boljšega samoobvladova-

nja bolezni. Poleg tega smo mu svetovali redno merjenje krvnega tlaka, dosledno jemanje predpisanih zdravil ter redne kontrole laboratorijskih parametrov, zlasti maščobnega profila (49, 50).

ZAKLJUČEK

MAH je redka, a izjemno nevarna oblika visokega krvnega tlaka, ki lahko hitro povzroči resne poškodbe organov, če je pravočasno ne prepoznamo in zdravimo. Zgodnja prepoznavna in nadzor arterijske hipertenzije sta ključna za preprečevanje tega življenjsko ogrožajočega stanja. Predstavljen primer 35-letnega bolnika z MAH ponazarja, kako lahko neprepoznana ali nezdravljena arterijska hipertenzija v kratkem času vodi v hude okvare tarčnih organov, in sicer v našem primeru v hipertenzivno retinopatijo 4. stopnje. Celostna, hitro izvedena obravnava z oceno prizadetosti tarčnih organov in postopnim nadzorovanim zniževanjem krvnega tlaka ter usmerjenim izključevanjem sekundarnih vzrokov je omogočila klinično stabilizacijo ter varno uvedbo ustreznega antihipertenzivnega zdravljenja. Sočasna prisotnost debelosti, hiperlipidemije, ateroskleroze in novo odkrite sladkorne bolezni tipa 2 je dodatno poudarila potrebo po celostnem obvladovanju srčno-žilnih in presnovnih dejavnikov tveganja ter strukturiranem izobraževanju bolnika. Primer potrjuje, da so zgodnje prepoznavanje simptomov in znakov MAH, pravočasna bolnišnična obravnava in uvedba ustrezne terapije ključni za preprečevanje trajnih okvar organov in izboljšanje napovedi izida bolezni pri tem življenjsko ogrožajočem stanju. Obenem poudarja tudi pomen rednih meritev krvnega tlaka v populaciji ter pravočasnega odkrivanja in zdravljenja arterijske hipertenzije, ki sta osnova za preprečevanje razvoja malignih oblik bolezni.

LITERATURA

1. Paini A, Aggiusti C, Bertacchini F, et al. Definitions and epidemiological aspects of hypertensive urgencies and emergencies. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018; 25 (3): 241–4. doi: 10.1007/s40292-018-0263-2
2. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: A modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens.* 2016; 30 (8): 463–6. doi: 10.1038/jhh.2015.112
3. Boulestreau R, Śpiewak M, Januszewicz A, et al. Malignant Hypertension: A systemic cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2024; 83 (17): 1688–701. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.037
4. Ahmed I, Chauhan S, Afzal M. Hypertensive crisis. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citirano 2025 Oct 7]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507701/>
5. Buturović Ponikvar J, Gubenšek J. Bolezni sečil. In: Košnik M, Kovač D, Šabovič M, et al., uredniki. *Interna medicina.* 6. izd. Ljubljana: Slovenska medicinska akademija; 2022: 1028–41.
6. Van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5 (1): 37–46. doi: 10.1093/ehjcv/pvy032
7. De Fremerville JB, Gardini M, Cremer A, et al. Prevalence and risk factors for secondary hypertension in young adults. *Hypertension.* 2024; 81 (11): 2340–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22753
8. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary hypertension: Discovering the underlying cause. *Am Fam Physician.* 2017; 96 (7): 453–61.
9. Karim MY, Alba P, Tungekar MF, et al. Hypertension as the presenting feature of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2002; 11 (4): 253–5. doi: 10.1191/0961203302lu179cr
10. Kulkarni S, Glover M, Kapil V, et al. Management of hypertensive crisis: British and Irish hypertension society position document. *J Hum Hypertens.* 2023; 37 (10): 863–79. doi: 10.1038/s41371-022-00776-9
11. Gegenhuber A, Lenz K. Behandlung des hypertensiven Notfalls [Hypertensive emergency and urgency] [published correction appears in *Herz.* 2004; 29 (3): 354]. *Herz.* 2003; 28 (8): 717–24. doi: 10.1007/s00059-003-2506-8
12. Mishra P, Dash N, Sahu SK, et al. Malignant hypertension and the role of ophthalmologists: A review article. *Cureus.* 2022; 14 (7): e27140. doi: 10.7759/cureus.27140
13. Mishima E, Funayama Y, Suzuki T, et al. Concurrent analogous organ damage in the brain, eyes, and kidneys in malignant hypertension: Reversible encephalopathy, serous retinal detachment, and proteinuria. *Hypertens Res.* 2021; 44 (1): 88–97. doi: 10.1038/s41440-020-0521-2
14. Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9 (1): 133–42. doi: 10.1681/ASN.V9i133
15. Siddiqui MA, Mittal PK, Little BP, et al. Secondary hypertension and complications: Diagnosis and role of imaging. *Radiographics.* 2019; 39 (4): 1036–55. doi: 10.1148/rg.2019180184
16. Sarathy H, Salman LA, Lee C, et al. Evaluation and management of secondary hypertension. *Med Clin North Am.* 2022; 106 (2): 269–83. doi: 10.1016/j.mcna.2021.11.004
17. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (12): 876–92. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00210-2
18. Kaneko H, Umakoshi H, Ishihara Y, et al. Seated saline infusion test in predicting subtype diagnosis of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91 (6): 737–42. doi: 10.1111/cen.14111
19. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34 (2): 101380. doi: 10.1016/j.beem.2020.101380
20. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (5): 1526–40. doi: 10.1210/jc.2008-0125
21. Tizianel I, Barbot M, Ceccato F. Subtyping of Cushing's syndrome: A step ahead. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2024; 132 (12): 659–69. doi: 10.1055/a-2299-5065
22. Jensterle Sever M, Pfeifer M, Sedmak B, et al. Sodobna obravnava bolnikov s feokromocitomom. *Zdrav Vestn.* 2013; 82: 419–30
23. Boutari C, Georgiou E, Sachinidis A, et al. Renovascular hypertension: Novel insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020; 16 (1): 24–9. doi: 10.2174/1573402115666190416153321
24. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017; 389 (10075): 1238–52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
25. Tokunou T, Ando SI. Recent advances in the management of secondary hypertension-obstructive sleep apnea. *Hypertens Res.* 2020; 43 (12): 1338–43. doi: 10.1038/s41440-020-0494-1

26. Bloch KE. Polysomnography: A systematic review. *Technol Health Care*. 1997; 5 (4): 285–305.
27. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023; 41 (12): 1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480
28. Brguljan Hitij J, Erhartič A, Salobir B, et al. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije 2023: Žepna izdaja. Ljubljana: Združenje za hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo; 2024; 48–55.
29. Vidt DG. Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001; 3 (3): 158–64. doi: 10.1111/j.1524–6175.2001.00449.x
30. Tuncel M, Ram VC. Hypertensive emergencies. Etiology and management. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003; 3 (1): 21–31. doi: 10.2165/00129784-200303010-00003
31. Iqbal AM, Jamal SF. Essential hypertension. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 2025 Oct 7]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/>
32. Sesoko S, Akema N, Matsukawa T, et al. Predisposing factors for the development of malignant essential hypertension. *Arch Intern Med*. 1987; 147 (10): 1721–4.
33. Flack JM, Calhoun D, Schiffrin EL. The new ACC/AHA hypertension guidelines for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Am J Hypertens*. 2018; 31 (2): 133–5. doi: 10.1093/ajh/hpx207
34. Bacharova L, Estes EH. Left ventricular hypertrophy by the surface ECG. *J Electrocardiol*. 2017; 50 (6): 906–8. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.06.006
35. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of hypertensive heart disease: Beyond left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 22 (2): 11. doi: 10.1007/s11906-020-1017-9
36. Mouzarou A, Hadjigeorgiou N, Melanarkiti D, et al. The role of NT-proBNP levels in the diagnosis of hypertensive heart disease. *Basel: Diagnostics*. 2025; 15 (1): 113. doi: 10.3390/diagnostics15010113
37. Đorđević DB, Koračević GP, Đorđević AD, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2024; 42 (9): 1505–15. doi: 10.1097/HJH.0000000000003774
38. Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36 (4): 825–37. doi: 10.1007/s00467-020-04579-3
39. Liu X, He M, Li Y. Adult obesity diagnostic tool: A narrative review. *Baltimore: Medicine*. 2024; 103 (17): e37946. doi: 10.1097/MD.00000000000037946
40. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. Hypertension and diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002; 11 (2): 221–8. doi: 10.1097/00041552-200203000-00014
41. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012; 379 (9833): 2279–90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60283-9
42. Phillips PJ. Oral glucose tolerance testing. *Aust Fam Physician*. 2012; 41 (6): 391–3.
43. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care*. 2017; 23 (9): 139–48.
44. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, et al. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021; 398 (10296): 249–61. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X
45. Ott C, Schmieder RE. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. *Kidney Int*. 2022; 101 (1): 36–46. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.026
46. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension: endorsed by the International society of hypertension (ISH) and the European renal association (ERA): Erratum. *J Hypertens*. 2023; 42 (1): 194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621
47. Nakashima Y. Treatment of hyperlipidemia. *Intern Med*. 2000; 39 (10): 765–72. doi: 10.2169/internalmedicine.39.765
48. Pfeiffer AF, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111 (5): 69–82. doi: 10.3238/arztebl.2014.0069
49. Van der Merwe W, Van der Merwe V. Malignant hypertension: A preventable emergency. *N Z Med J*. 2013; 126 (1380): 39–45.
50. Shantsila A, Lip GYH. Malignant hypertension revisited - Does this still exist?. *Am J Hypertens*. 2017; 30 (6): 543–9. doi: 10.1093/ajh/hpx008

Jan Igor Kržan¹, Žan Čebtron², Ana Mavko³, Jan Grosek⁴

Obsežna ruptura desne diafragme zaradi visokoenergetske tope poškodbe prsnega koša: prikaz primera

Severe Right Diaphragmatic Rupture Due to High-energy Blunt Thoracic Trauma: A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ruptura diafragme, tope poškodbe, vkleščenje organov, zapleti

Travmatska ruptura diafragme je redek, a klinično zelo pomemben zaplet poškodb prsnega koša in trebuha. Najpogosteje je prizadeta leva stran, medtem ko so desnostranske rupture redke in pogosto spregledane. Zgodnja prepoznavna je zahtevna, saj so simptomi nespecifični, diagnostične metode pa imajo v akutnem obdobju omejeno občutljivost. Moški, star 39 let, brez pridruženih bolezni, je ob hudi nesreči na delovnem mestu, kjer sta ga stisnila dva vagona, utrpel obsežno desnostransko rupturo diafragme s herniacijo trebušnih organov v prsno votlino. Po začetni obravnavi v regionalni bolnišnici je prišlo do poslabšanja stanja, zato je bil premeščen v terciarno ustanovo. Po krajši predoperativni pripravi je bil operiran, izvedena sta bila prešitje diafragme in razširjena desnostranska hemikolektomija z resekcijo distalnega ileuma zaradi ishemičnih sprememb. Po posegu so se pojavili zapleti, med drugim pljučna embolija in krvavitev iz črevesne anastomoze, ki pa so bili obvladani interdisciplinarno brez ponovnega operativnega zdravljenja. Bolnik je bil ob odpustu v dobrem splošnem stanju. Ruptura desne diafragme predstavlja diagnostični izziv, saj so klinični znaki sprva nespecifični. Ob visokoenergetskih poškodbah na področju trupa je treba posumiti na poškodbo diafragme, izvesti ustrezno diagnostiko in se v primeru potrditve diagnoze čim prej odločiti za kirurško zdravljenje.

ABSTRACT

KEYWORDS: diaphragmatic rupture, blunt injuries, visceral herniation, complications

Traumatic rupture of the diaphragm is a rare but clinically significant complication of chest and abdominal injuries. The left side is most frequently affected, while right-sided ruptures are rare and often overlooked. Early recognition is challenging because symptoms are

¹ Jan Igor Kržan, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Asist. Žan Čebtron, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Ana Mavko, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Jan Grosek, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jan.grosek@kclj.si

nonspecific, and diagnostic methods have limited sensitivity in the acute phase. A 39-year-old man with no underlying diseases suffered an extensive right-sided diaphragmatic rupture with herniation of abdominal organs into the thoracic cavity after a severe workplace accident, in which he was caught between two wagons. After initial treatment at a regional hospital, his condition worsened, and he was transferred to a tertiary center. Following brief preoperative preparation, he underwent surgery that included suturing of the diaphragm and an extended right hemicolectomy with resection of the distal ileum due to ischemic changes. Postoperatively, he experienced complications, including pulmonary embolism and bleeding from the bowel anastomosis, which were managed with an interdisciplinary approach without further surgery. The patient was discharged in good general condition. Rupture of the right diaphragm presents a diagnostic challenge because the clinical signs are initially nonspecific. In cases of high-energy trauma to the torso, suspicion of diaphragmatic injury should be raised, necessary diagnostics should be performed, and, once confirmed, immediate surgical intervention should be considered.

UVOD

Trebušna prepona ali diafragma je kupolasta mišica, ki razmejuje prsno votlino od trebušne. Travmatska ruptura diafragme je redek, a potencialno smrtno nevaren zaplet tope poškodbe prsnega koša in trebuha. Rupture diafragme se trikrat pogosteje pojavljajo na levi strani kot na desni, saj je na desni strani diafragma anatomsko debelejša in močnejša, poleg tega so jetra v precejšnji meri zraščena in v neposrednem stiku z diafragma ter služijo kot ščit (1–5).

Desnostranska ruptura je zaradi redkosti pogosto spregledana, saj so klinični znaki lahko blagi ali nespecifični, še posebej v začetnem obdobju (6). Slikovna diagnostika ima namreč takoj po poškodbi relativno nizko občutljivost, saj niti CT prsnega koša, ki je bolj občutljiva metoda od RTG, pogosto slikanja, pogosto ne razkrije diafragmalne rupture in premika trebušnih organov (7–9). Pogosto se diagnoza postavi šele ob razvoju zapletov, kot so denimo herniacija jeter ali črevesja v prsno votlino, respiratorna odpoved ali motnje hemodinamike (4, 6, 10).

Zdravljenje desnostranske rupture diafragme je zapleteno in zahteva individualno, multidisciplinarno obravnavo, saj so

poškodbi diafragme pogosto pridružene tudi druge poškodbe. V sklopu zdravljenja je pomembno, da se bolnika na operaciji ustrezno pripravi, da se izbere ustrezen pristop (z laparotomijo, torakotomijo ali kombinirano) ter oskrbi tudi druge sočasne poškodbe (11, 12).

V prispevku predstavljamo obravnavo 39-letnega pacienta, ki je zaradi visokoenergetske tope poškodbe trupa utrpel rupturo desne diafragme. Kliničnemu primeru sledi tudi pregled literature.

PREDSTAVITEV PRIMERA

Poškodovanec, star 39 let, brez pridruženih bolezni, je bil ponoči okrog 23. ure na delovnem mestu stisnjen med dva vagona. V urgentni center Splošne bolnišnice Jesenice je bil pripeljan imobiliziran, normotenziven in mejno tahikarden. Bil je tahidispnoičen, potreboval je dodatek kisika v vdihanem zraku preko OHIO-maske, ob tem je imel nasičenost krvi s kisikom 95%. Zaradi bolečinske prizadetosti je na terenu intravenozno (iv.) prejel skupno 15 mg piritramida. Ob kliničnem pregledu je bila ugotovljena 3 × 3 cm velika kontuzijska značka levo ob spodnjem delu prsnice.

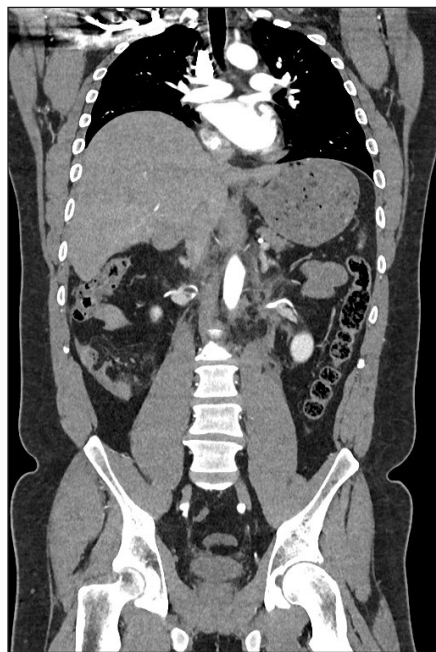
Kljub prejeti terapiji je navajal hude bolečine, ki jih je ocenjeval 10/10 po vizualni analogni lestvici (angl. *visual analogue scale*, VAS). Dodatno so opisovali odrgnino nad spodnjim delom prsnega koša levo anteriorno. Avskultatorno je bilo dihanje nad levimi pljuči normalno slišno, na desni strani pa bazalno slabše. Trebuh je bil v nivoju prsnega koša, mehak, palpatorno neboleč, s slišno peristaltiko. Gibanje okončin je bilo normalno, nevroloških izpadov na spodnjih okončinah niso zaznali.

Zaradi hude bolečine je prejel dodatno protibolečinsko terapijo: ibuprofen 600 mg iv., paracetamol 1 g iv. in natrijev metami-zolat 2,5 g iv. V laboratorijskih izvidih so beležili levkocitozo ($21 \times 10^9/l$), vse ostale vrednosti so bile brez posebnosti, tudi hemoglobin je bil znotraj referenčnih vrednosti (158 g/l). V EKG je bil viden sinusni ritem brez dviga ST-spojnice ali drugih posebnosti.

Nato je bila opravljena slikovna diagnostika. RTG prsnega koša je pokazal razpeta pljuča, brez znakov za plevralni izliv, ter zlom devetega rebra levo brez drugih patoloških najdb. Zaradi visokoenergetskega mehanizma poškodbe sta bila dodatno opravljena CT prsnih in trebušnih organov s kontrastnim sredstvom ter CT-angiografija aorte (slika 1). S preiskavami niso zaznali aktivne krvavitve. Vidni so bili znaki kontuzije desnih pljuč brez plevralnega izliva ali pneumotoraksa. Na področju petega segmenta jeter je bila opisana raztrganina z manjšo količino proste tekočine ob spodnjem jetrnem robu, v desnem parakoličnem žlebu in v mali medenici. Prisotna je bila minimalna količina prostega zraka ob sprednji trebušni steni desno. Na skeletu so poleg že opisanega zloma rebra levo opisali še zlom transverzalnih odrastkov vretenc L1–L4 na desni strani. Med obravnavo se je potreba po kisiku zmanjšala, bolnik je uporabljal Venturijevo masko z 28 % kisika, ob tem je imel nasičenost krvi s kisikom 99 %. Bolečina se je po prejeti

terapiji zmanjšala in jo je ocenil s 4/10 po VAS.

V enoti intenzivne nege (EIN) se mu je ponoči ter naslednji dan klinično stanje poslabšalo. Bolnik je ponovno poročal o bolečinah, večkrat je bruhal, postal je febrilen do 38,4 °C. V terapijo je bila profilaktično uvedena antibiotična terapija z amoksicilinom in klavulansko kislino 1,2 g na 8 ur iv. Poleg omenjenih težav se je povečala potreba po kisiku, postal je izrazito tahikarden (150/min), ob tem so zabeležili tudi porast vrednosti laktata na 6,5 mmol/l. Povišane so bile tudi vrednosti aspartat aminotransferaze (angl. *aspartate aminotransferase*, AST) in alanin aminotransferaze (angl. *alanine aminotransferase*, ALT). Prokalcitonin je narasel do 0,820 µg/l (referenčna vrednost 0,00–0,20 µg/l). Ugotovili so tudi znake akutne ledvične okvare.



Slika 1. CT trebuha in prsnega koša s kontrastnim sredstvom ob sprejemu v lokalno bolnišnico. Vidni so znaki kontuzije desnega pljučnega krila brez plevralnega izliva ali pneumotoraksa. Jetra so pomaknjena nekoliko višje, brez očitnih znakov ruptur diafragme.

Zaradi očitnega kliničnega poslabšanja je bil približno 15 ur po sprejemu napravljen kontrolni CT prsnih in trebušnih organov s kontrastnim sredstvom (slika 2). Na kontrolnem CT je bil mediastinum pomaknjen v levo, desno pljučno krilo je bilo povsem kolabirano, desni prsni koš pa je bil skoraj v celoti izpolnjen s trebušnimi organi. Vidna je bila vijuga debelega črevesa.

Glede na izvid kontrolnega CT so postavili sum na rupturo diafragme. Po posvetu z nadzornim travmatologom, abdominalnim in torakalnim kirurgom v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana je bil pacient za nadaljnjo obravnavo premeščen.

Ob premestitvi je bil pacient orientiran, neprizadet, zavest po Glasgowski lestvici nezavesti (Glasgow Coma Scale, GCS) je bila ocenjena s 15, normotenziven (100/60 mmHg), tahikarden (125/min), evpnoičen z dodatkom kisika po 35-% Venturi maski, ob tem



Slika 2. Kontrolni CT trebuha in prsnega koša, opravljen zaradi kliničnega poslabšanja. Mediastinum je pomaknjen v levo. Desni prsni koš je skoraj v celoti izpolnjen s trebušnimi organi, vidna vijuga debelega črevesa.

je bila nasičenost krvi s kisikom 90 %. Navajal je bolečine ob palpaciji desne strani prsnega koša ter pod desnim rebrnim lokom. Spontano je premikal vse štiri okončine, ob tem ni bilo očitnih nevroloških izpadov. V terapiji ob premestitvi je prejemal parenteralno prehrano, infuzije tekočin, analgetično terapijo, antiemetik ter že omejeno antibiotično terapijo.

Bolnika smo zaradi kliničnih in CT-znakov rupture diafragme in morebitnih drugih poškodb trebušnih organov premestili v operacijsko dvorano. Napravili smo eksplorativno laparotomijo, pri kateri smo našli obsežno rupturo desne diafragme ter ishemično spremenjen cekum in terminalni ileum, zato smo napravili razširjeno desnostransko hemikolektomijo z resekcijo distalnega ileuma in ileotranzverzno anastomozo. Napravili smo rekonstrukcijo in prešitje rupture desne diafragme ter vstavili torakalni dren desno. Za primarno zašitje laparotomije se nismo odločili, vstavljen je bil sistem za zapiranje trebušne votline s pomočjo podtlaka (angl. *vacuum-assisted closure*, VAC), da bi ponovno pregledali trebušno votlino. Med operativnim posegom je bil pacient hemodinamsko nestabilen. Potreboval je vazoaktivno podporo z noradrenalinom do 0,2 µg/kg/min, med posegom je skupno prejel 3.000 ml kristaloidov in 1.000 ml koloidov. Med operacijo ni potreboval nadomeščanja koncentriranih eritrocitov. Glede na najdbe je perioperativno prejel antibiotično zaščito z gentamicinom in metronidazolom.

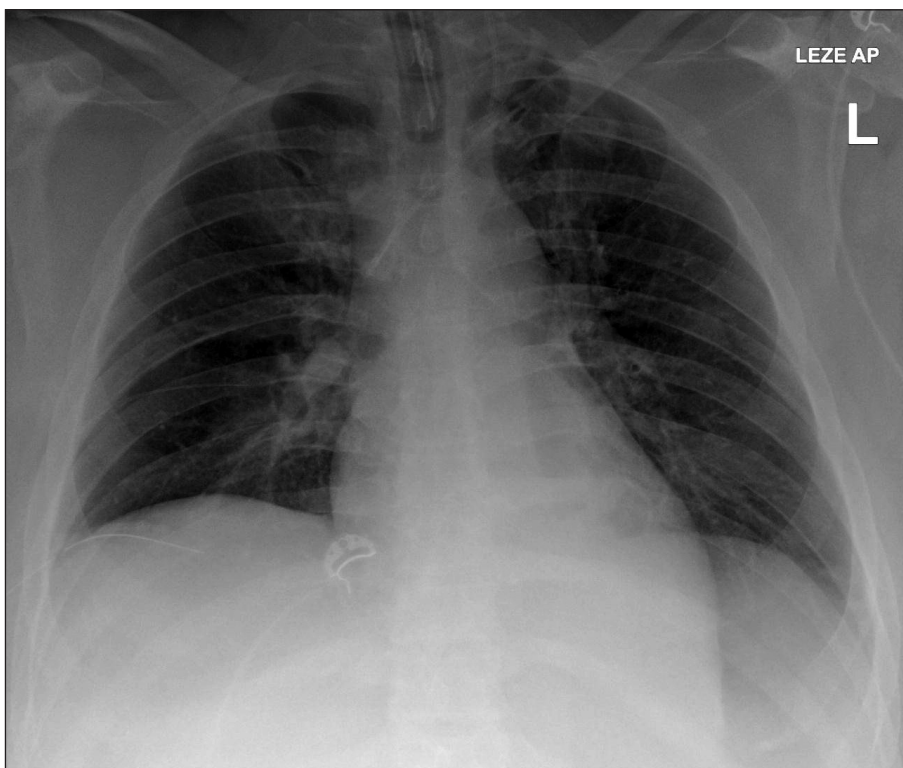
Po operaciji je bil pacient premeščen v center intenzivne terapije (CIT), bil je analgoziran, intubiran in mehansko ventiliran z dodatkom 40 % kisika v vdihanem zraku. Potreboval je hemodinamsko podporo z noradrenalinom do 0,2 µg/kg/min. Vstavljen je imel tubus, centralni venski kateter v *v. jugularis interna*, arterijski liniji v *a. radialis* desno in levo, torakalni dren desno, VAC, nazogastrično sondo in stalni urinski kateter. Vazoaktivno podporo z nor-

adrenalinom smo postopoma nižali do ukinitve. Izkustveno smo antibiotično terapijo zamenjali za piperacilin s tazobaktamom.

Drugi dan po operaciji je sledila načrtovana t. i. *second look* operacija. Ob reviziji je bilo stanje v trebuhu dobro, vijuge tankega črevesa so bile primerne. Mesto anastomoze med ileumom in kolonom transverzomom je bilo brez znakov dehiscence. Prav tako nismo ugotovili znakov dehiscence prešitja diafragme. Preostalo debelo črevo je bilo vitalno. Mestoma je bila po trebušni votlini prisotna serohemoragična vsebina. Odločili smo se za zaporo trebušne stene in drenažo z dvema abdominalnima drenoma, ki smo ju namestili v malo medenico in desni parakolični žleb. Laparotomijo smo zašili s posameznimi šivi, koža je bila speta s sponkami. Pacienta smo premestili nazaj na CIT.

Po abdominalnih drenih smo beležili nizke iztoke predvsem serozne tekočine. Naslednji dan po stabilizaciji smo se odločili za ukinitvev analgesedacije, pacient se je prebudil. Odstotek kisika smo znižali na 21 %. Pacient je prešel na spontano obliko ventilacije in bil ob ustrezni mišični moči še istega dne ekstubiran. Iz brisa trebušne votline smo izolirali *E. coli* in *P. vulgatus*, ki sta bila oba občutljiva na uvedeno terapijo s piperacilinom in tazobaktamom. Laboratorijski izvidi so bili v mejah pričakovane po operaciji (C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP) 137 mg/l in prokalcitonin 0,38 µg/l).

Pacient je peti pooperativni dan pričel z uživanjem tekočin *per os*, kar je dobro prenašal. Peristaltika je bila slišna, pričel je odvajati blato. Med hospitalizacijo v CIT



Slika 3. RTG prsnega koša pred odstranitvijo torakalnega drene desno. Ni znakov pnevmotoraksa ali pleuralnih izlivov, diafragma je na obeh straneh jasno očitana.

smo spremljali elektrolite in uravnavali elektrolitske motnje. Motnje hemostaze smo uravnavali z infuzijo sveže zmrznjene plazme. Urne diureze so bile spontane in primerne, ledvična funkcija je bila stabilna. Izvajali smo tudi lokomotorno in respiratorno fizioterapijo, uvedli smo mehansko medikamentozno tromboprofilakso z nizkomolekularnim heparinom.

Pacienta smo šesti pooperativni dan hospitalizacije za nadaljevanje zdravljenja premestili v EIN Kliničnega oddelka za abdominalno kirurgijo. Pacient je bil ob premetitvi zbujen, pogovorljiv, sodelujoč. Hemodinamsko je bil stabilen, krvni tlak je znašal 145/80 mmHg, frekvenca srčnega utripa 87/min, srčni toni so bili primerni. Bil je evpnoičen, nasičenost krvi s kisikom je bila 98 % brez dodatka kisika v vdihanem zraku. Trebuh je bil mehak, palpatorno neboleč, operativna rana se je celila brez znakov okužbe. Nadaljevali smo z zdravljenjem z antiulkusno in antikoagulantno zaščito, poleg tega je prejemal še antiemetično in analgetično terapijo ter antibiotično terapijo s piperacilinom in tazobaktamom. Bolnika smo poleg hrane *per os* dohranjevali s parenteralno prehrano, ki smo jo postopoma ukinjali. Ob ugodnem kliničnem poteku in ustreznem RTG prsnega koša (slika 3) smo torakalni dren desno osmi pooperativni dan odstranili. Tudi kontrolni RTG po odstranitvi drene ni pokazal posebnosti.

V EIN smo se deseti pooperativni dan zaradi hude dispneje in suma na akutno pljučno tromboembolijo odločili za CT-angiografijo pljučnih arterij. Preiskava je potrdila obojestransko pljučno tromboembolijo. Opisana je bila tudi možnost manjšega pljučnega infarkta levo posterobazalno. V terapijo smo uvedli terapevtske odmerke nizkomolekularnega heparina in dodajali kisik preko Venturi maske za ciljno nasičenost krvi s kisikom približno 95 %.

Ob spremenjeni terapiji smo se na 13. pooperativni dan hospitalizacije zaradi

nenadno znižanih vrednosti hemoglobina (96 g/l) odločili za CT trebušnih organov s kontrastnim sredstvom. CT-preiskava je pokazala znake aktivne krvavitve z mesta anastomoze intraluminalno. Posvetovali smo se z interventnim radiologom, ki je izvedel arteriografijo, s katero ni zaznal znakov aktivne krvavitve. Zaradi stanja po pljučni tromboemboliji in nedavne krvavitve z mesta anastomoze smo infrarenalno vstavili filter *v. cava inferior* (angl. *v. cava filter*, VCF). Pacient je prejel dve enoti koncentriranih eritrocitov.

Naslednji dan smo opravili kolonoskopijo, kjer smo na mestu anastomoze odkrili koagule in svežo kri. V ileumu krvi ni bilo. Našli smo aktivno mezečo krvavitev, ki se je po spiranju spontano ustavila. Na mestu krvavitve smo zaznali manjšo razjedo, zato smo na to mesto postavili tri hemostatske sponke. Drugih virov krvavitev nismo našli.

Bolnika so na 14. pooperativni dan pregledali v antitrombotični ambulanti. Svetovana je bila ponovna uvedba nizkomolekularnega heparina, vendar v subterapevtskih odmerkih. Svetovali so tudi dopplerski UZ spodnjih okončin, s katerim smo izključili globoko vensko trombozo.

Odstranitev VCF smo nameravali izvesti na 19. dan hospitalizacije, vendar se interventni radiologi za odstranitev niso odločili, saj je venografija pokazala ujet tromb. Glede na mnenje antitrombotične ambulante smo uvedli peroralno antikoagulantno zdravljenje z rivaroksabanom. Pacienta smo na 24. pooperativni dan z navodili odpustili v domačo oskrbo. Ob odpustu se je počutil dobro, bil je kardiorespiratorno kompenziran, trebuh je bil mehak in neboleč. Kirurška rana je bila zaceljena in sponke odstranjene. Kontrolni pregled je bil predviden tri mesece po odpustu.

RAZPRAVA

V prispevku predstavljamo obravnavo 39-letnega pacienta po topi poškodbi

trebuha, ki jo je utrpel na delovnem mestu, ko sta ga stisnila dva vagona. Sprva je bil obravnavan v regionalni bolnišnici, kjer je bila opravljena obsežna slikovna diagnostika. Zaradi suma na rupturo diafragme in pridruženih poškodb je bil za nadaljnje kirurško zdravljenje premeščen v Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Med operativnim posegom smo potrdili rupturo desne hemidiafragme s herniacijo črevesnih vijug v desni hemitoraks. Ob tem sta bila ishemično spremenjena cekum in terminalni ileum, zato smo izvedli razširjeno desnostransko hemikolektomijo z resekcijo distalnega ileuma ter ileotransverzalno anastomozo. Vstavljen je bil VAC za načrtovano t. i. *second look* operacijo. Intraabdominalnih posebnosti pri reviziji nismo ugotovili, sta se pa pri bolniku razvila dva pomembna zapleta: akutna respiratorna odpoved zaradi pljučne tromboembolije ter krvavitev z mesta anastomoze ob uvedbi antikoagulantnega zdravljenja.

Diafragma predstavlja glavno dihalno mišico, ki ločuje prsno in trebušno votlino ter omogoča prehod pomembnih anatomskih struktur, kot so požiralnik, aorta in *v. cava inferior*. Njena anatomska lega in biomehanske lastnosti jo izpostavljajo tveganju za poškodbe pri visokoenergetskih travmah (13, 14). Ruptura diafragme je redka poškodba, prisotna pri manj kot 1 % vseh bolnikov s topimi travmatskimi poškodbami (2). Pogosteje je prizadeta leva stran, saj jetra na desni strani zaradi svoje velikosti in čvrste strukture delujejo kot mehanski blažilec in zmanjšujejo tveganje za rupturo (14). Kljub redkejši pojavnosti je desnostranska ruptura pogosto klinično pomembnejša, saj običajno nastane ob izrazito visokoenergetskih poškodbah in jo pogosto spremljajo življenjsko ogrožajoče poškodbe drugih organov. Klinična slika rupture desne diafragme je pogosto nespecifična, kar predstavlja diagnostični izziv, zlasti v začetnem obdobju obravnave poškodovanca (8, 15).

Glede na mehanizem delimo rupturo diafragme na tope in penetrantne. Mehanizem tope poškodbe vključuje nenadno povišanje intraabdominalnega pritiska ob neposrednem udarcu ali stisku trupa, kar povzroči raztrganje mišičnih vlaken ali avulzijo diafragme. Do tega najpogosteje pride pri prometnih nesrečah, padcih z višine ali stisnjenju trupa (5). Penetrantne poškodbe (npr. z nožem ali s strelnim orožjem) običajno povzročijo lokalizirano prekinitev diafragme brez takojšnje herniacije trebušnih organov, zato so pogosto odkrite z zamikom. Penetrantne poškodbe so pogostejše na levi strani, saj je velika večina napadalcev desnoročnih (14).

Primeri desnostranskih ruptur diafragme so v literaturi redko opisani. V tabeli 1 navajamo pregled primerov iz literature. Bolniki so večinoma mlajši moški, poškodovani zaradi visokoenergetskih topih poškodb, kot so prometne nesreče, padci z višine, športne aktivnosti ali napadi živali (16).

Skupni značilnosti vseh primerov sta klinična nespecifičnost in pozna postavitve diagnoze. V enem primeru je bila ruptura prepoznana šele 14 let po poškodbi, ko je bolnica razvila respiratorne težave zaradi masivne herniacije jeter in črevesja (17). V drugih primerih je bila diagnoza postavljena šele po večkratnih epizodah respiratorne stiske ali postopnem poslabšanju klinične slike, kar potrjuje, da desnostranska ruptura diafragme pogosto ostane spregledana v začetnem obdobju obravnave – zlasti kadar herniacija ni očitna ali pa slikovna diagnostika ni usmerjena dovolj specifično (1, 16, 20, 21).

Klinične manifestacije in operativne ugotovitve pri opisanih primerih so bile raznolike in tesno povezane s časovno zakasnitvijo diagnoze ter obsegom herniacije (16, 17, 19, 20, 22). Vključujejo iztekanje žolča ob jetrni poškodbi, kontuzije in kolaps pljučnih režnjev, plevralni izliv po odpustu ter znake ileusa ob adhezijah

in kroničnem vklesčenju. Na klinični sliki je večinoma izstopalo respiratorno poslabšanje z redko izraženimi abdominalnimi težavami (16–20, 22).

Kirurško zdravljenje je bilo pri vseh bolnikih uspešno. V akutnih primerih je bil najpogosteje uporabljen abdominalni pristop, ki omogoča ustrezno oskrbo poškodb trebušnih organov in neposredno rekonstrukcijo rupture diafragme (23, 24). Pri zakas-

nelih in kroničnih rupturah so bile pogostejše torakotomije, saj omogočajo boljši dostop do prirastlin in herniiranih struktur v prsni votlini (25). V enem izmed primerov je bila zaradi kontaminiranega operativnega polja potrebna torakolaparotomija z rekonstrukcijo rupture diafragme s presadkom *fasciae latae* (16). Pri kliničnem primeru, ki ga je opisal Meaigel s sodelavci, je bil izbran hibridni pristop, ki je vključeval

Tabela 1. Pregled kliničnih primerov poškodbe desne diafragme iz literature. Ž - ženska, M - moški, VATS - videoasistirana torakoskopska operacija (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery*), ERCP - endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*).

Avtor	Spol/ starost	Mehanizem poškodbe	Herniacija	Kirurški pristop	Posebnosti	Izid
Alharmoodi et al. (17)	Ž/20	prometna nesreča pred 14 leti	jetra, tanko in debelo črevo	laparotomija	dolgotrajna hernija, atelektaza desnega srednjega in spodnjega režnja pljuč, adhezije, holecistektomija	brez zapletov po operaciji
Alves et al. (18)	M/22	topa poškodba pri športu - vejkanje (angl. <i>wakeboarding</i>)	ni bilo herniacije organov, zgolj delna ruptura diafragme	torakotomija in laparotomija	zlom rebra, desnostranski hemotoraks	brez zapletov po treh mesecih
Meaigel et al. (19)	M/38	padec z višine petih metrov	jetra, črevesje	VATS in laparotomija	desnostranski hemotoraks, raztrganine jeter, pelvični zlom, zlom desne stegenice, iztok žolča po drenu	iztok žolča rešen z ERCP, okužba ortopedskih ran, okrevanje
Okyere et al. (20)	M/44	topa poškodba - napad bika	jetra	torakotomija	zlomi reber, hemotoraks, kontuzija in kolaps spodnjega desnega režnja pljuč	brez zapletov po enem letu
Okyere et al. (20)	Ž/33	topa poškodba - trk z motornim vozilom pri prečkanju ceste	jetra	torakotomija	desnostranski plevralni izliv, poškodbe glave	po odpustu manjši plevralni izliv ter vnetje rane, po enem letu brez zapletov
Quadrozzi et al. (16)	M/32	perforacija dvanajstnika in stara torako- abdominalna poškodba	jetra, kolon, omentum	torako- laparotomija	peritonitis zaradi razjede dvanajstnika, avtologni presadek <i>fasciae latae</i>	brez zapletov po enem letu

videoasistirano torakoskopsko operacijo (angl. *video-assisted thoracoscopic surgery*, VATS) in laparotomijo (19). Vsi bolniki so preživel; pri petih ni bilo dolgoročnih posledic, pri enem pa je po odpustu prišlo do prehodnega plevralnega izliva in okužbe kirurške rane (20). Prognoza je bila tako v vseh primerih dobra, pooperativnih zapletov je bilo manj pri hitreje operiranih bolnikih ter pri natančnejšem spremljanju operiranih bolnikov (23). Herniacija jeter je bila prisotna pri skoraj vseh primerih, pogosto so se z jetri v trebušno votlino bočile črevesne vijuge tankega in debelega črevesa (16–20).

Pri obravnavi je zaradi nespecifičnih simptomov in znakov ob visokoenergetskih poškodbah treba posumiti na poškodbo desne diafragme ter napraviti ustrezno slikovno diagnostiko. Ob tem se je treba zavedati, da odsotnost jasnih CT-znakov poškodbe diafragme še ne izključuje njene prisotnosti. Jetra lahko zaradi svoje velikosti in homogenosti pogosto prikrijejo rupturo diafragme, zato na CT-preiskavah ni neposredno vidna, še posebej, če ni prisotne herniacije trebušnih organov (7, 9). Diagnoza je zato pogosto odložena ali postavljena šele ob nastanku zapletov, kot so zapora črevesa, respiratorna odpoved ali ishemija herniiranih organov. V literaturi so opisani primeri, kjer je bila ruptura diagnosticirana šele več dni ali celo tednov po poškodbi (8, 24, 26–28).

RTG prsnega koša nima pomembne vloge pri diagnostiki rupture diafragme (27, 29, 30). CT predstavlja metodo izbora v akutni diagnostiki, saj omogoča oceno na več ravninah in boljšo vizualizacijo mehkih tkiv kot RTG (31, 32). Kljub temu pa CT ne odkrije vedno znakov rupture na desni strani, predvsem če ni prisotne herniacije visceralnih organov (27, 32). Očitni CT-znaki rupture diafragme so pogosto slabo zaznavni ali odsotni pri desnostranskih poškodbah (32–34). Glede na podatke iz literature je občutljivost CT-preiskave le

50–73 %, specifičnost pa je zelo visoka in znaša 90–100 % (9, 35). MR ima sicer visoko prostorsko ločljivost in večjo občutljivost za prikaz mehko tkivnih struktur, vendar ni rutinsko uporabljan v urgentnih situacijah zaradi časovne zamudnosti in slabše dostopnosti (34).

Kirurško zdravljenje ruptur diafragme je nujno, saj ruptura vodi v herniacijo trebušnih organov, ishemijo in druge življenje ogrožajoče zaplete (2). Glavni cilj operativnega posega je rekonstrukcija diafragme, repozicija herniiranih organov ter oskrba pridruženih poškodb ostalih organov v prsnem košu ali trebušni votlini (2). Izbira kirurškega pristopa je odvisna od več dejavnikov, predvsem pa od časa poškodbe do oskrbe, hemodinamske stabilnosti pacienta, pridruženih poškodb in izkušenosti kirurga (36).

Pri zgodaj odkritih poškodbah je najpogosteje uporabljen abdominalni pristop, saj omogoča sočasen nadzor nad trebušnimi organi, hitro diagnostiko in zdravljenje pridruženih intraabdominalnih poškodb, ki so prisotne pri več kot polovici pacientov z rupturo diafragme (36). Ta pristop omogoča enostavno repozicijo herniiranih struktur ter neposredno rekonstrukcijo defekta s šivi ali mrežico, kadar je okvara večja (28, 36).

Pri spregledanih oz. pozno diagnosticiranih rupturah, kjer je herniacija organov obsežna, z obsežnimi adhezijami organov v prsni votlini, je pogosto primernejša torakalna eksploracija, ki omogoča boljši dostop do prirastlin in lažjo mobilizacijo herniiranih struktur (37, 38). V nekaterih primerih je potrebna tudi kombinirana torakoabdominalna operacija, zlasti kadar gre za zapletene poškodbe ali neuspešen poskus repozicije pri uporabi enega pristopa (38, 39). Minimalno invazivna kirurgija (npr. laparoskopija, torakoskopija) se vse pogosteje uporablja pri hemodinamsko stabilnih pacientih z diafragmalno rupturo, saj omogoča zmanjšano pooperativno bolečino,

krajšo hospitalizacijo in nižjo stopnjo zapletov (38, 40). Kljub tem prednostim pa je zaradi tehnične zahtevnosti, pogosto pridruženih drugih poškodb in potrebe po izkušeni kirurški ekipi ta pristop primeren predvsem za skrbno izbrane bolnike (38).

Pri obravnavi bolnikov z rupturo diafragme je časovni vidik zelo pomemben. Rupture, ki so diagnosticirane in kirurško oskrbljene v začetnem obdobju zdravljenja, so povezane z bistveno nižjo stopnjo zapletov, krajšim časom hospitalizacije in manjšim tveganjem za resekcijo herniiranih organov (41, 42). Odložena diagnoza pa pogosto vodi v kronično herniacijo, težjo mobilizacijo organov in večjo ter tehnično zahtevnejšo kirurško oskrbo (28, 43). Pri desnostranskih rupturah, ki so pogosto spremljane, je prav upoštevanje tega časovnega vidika s hitro postavitvijo diagnoze povezano z boljšo prognozo pacientov (8, 15, 44).

Pacienti s pozno postavitvijo diagnoze imajo povečano tveganje za razvoj zapletov, kot so respiratorna insuficienca, ileus, ukleščanje in ishemija herniiranih organov (npr. črevesja ali jeter), pleuralni izliv ter pnevmotoraks (8, 41, 44).

ZAKLJUČEK

Travmatska ruptura desne hemidiafragme je redek, a klinično izjemno pomemben zaplet visokoenergetskih topih poškodb. Zaradi svoje redkosti, neznačilne simptomatike in pogoste sočasne prisotnosti drugih poškodb predstavlja izziv tako z diagnostičnega kot s terapevtskega vidika. Predstavljen primer 39-letnega bolnika, pri katerem je do rupture prišlo zaradi stisnjenja med dvema vagonoma, poudarja pomen zgodnjega prepoznavanja te poškodbe, pravočasne kirurške intervencije ter skrbnega spremljanja morebitnih zapletov.

LITERATURA

1. Shah R, Sabanathan S, Mearns AJ, et al. Traumatic rupture of diaphragm. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60 (5): 1444–9. doi: 10.1016/0003-4975(95)00629-Y
2. Simon LV, Lopez RA, Burns B. Diaphragm rupture. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citirano 2025 Oct 8]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470214/>
3. Radswiki T, Weerakkody Y, Sattar A. Diaphragmatic rupture [internet]. Cotham: Radiopaedia; c2025 [citirano 2025 Nov 17]. Dosegljivo na: <https://radiopaedia.org/articles/12126>
4. Agrusa A, Romano G, Chianetta D, et al. Right diaphragmatic injury and lacerated liver during a penetrating abdominal trauma: Case report and brief literature review. *World J Emerg Surg.* 2014; 9 (1): 33. doi: 10.1186/1749-7922-9-33
5. Vilallonga R, Pastor V, Alvarez L, et al. Right-sided diaphragmatic rupture after blunt trauma. An unusual entity. *World J Emerg Surg.* 2011; 6: 3. doi: 10.1186/1749-7922-6-3
6. Kučera A, Rygl M, Snajdauf J, et al. Delayed diagnosis of a right-sided traumatic diaphragmatic rupture. *Clin Pract.* 2012; 2 (1): e3. doi: 10.4081/cp.2012.e3
7. Leung VA, Patlas MN, Reid S, et al. Imaging of traumatic diaphragmatic rupture: Evaluation of diagnostic accuracy at a level 1 trauma centre. *Can Assoc Radiol J.* 2015; 66 (4): 310–7. doi: 10.1016/j.carj.2015.02.001
8. Rashid F, Chakrabarty MM, Singh R, et al. A review on delayed presentation of diaphragmatic rupture. *World J Emerg Surg.* 2009; 4 (1): 32. doi: 10.1186/1749-7922-4-32
9. Mirvis SE, Shanmuganagathan K. Imaging hemidiaphragmatic injury. *Eur Radiol.* 2007; 17 (6): 1411–21. doi: 10.1007/s00330-006-0553-2
10. Chatzoulis G, Papachristos IC, Daliakopoulos SI, et al. Septic shock with tension fecothorax as a delayed presentation of a gunshot diaphragmatic rupture. *J Thorac Dis.* 2013; 5 (5): E195–8. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.63
11. Leivaditis V, Papatriantafyllou A, Ehle B, et al. Massive right intrathoracic liver herniation four years after traumatic diaphragmatic rupture. *J Emerg Med Trauma Acute Care.* 2024; 2024 (3):7. doi: 10.5339/jemtac.2024.7
12. Okyere I, Mensah S, Singh S, et al. Surgical management of traumatic diaphragmatic rupture: Ten-year experience in a teaching hospital in Ghana. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2022; 19 (1): 28–35. doi: 10.5114/kitp.2022.114552
13. Panda A, Kumar A, Gamanagatti S, et al. Traumatic diaphragmatic injury: A review of CT signs and the difference between blunt and penetrating injury. *Diagn Interv Radiol.* 2014; 20 (2): 121–8. doi: 10.5152/dir.2013.13248
14. Lee SS, Hyun SY, Yang HJ, et al. Comparison of penetrating and blunt traumatic diaphragmatic injuries. *J Trauma Inj.* 2019; 32 (4): 210–9. doi: 10.20408/jti.2019.034
15. Kesavaramanujam S, Morell MC, Harigovind D, et al. Total thoracic herniation of the liver: A case of delayed right-sided diaphragmatic hernia after blunt trauma. *Surg Case Rep.* 2020; 6 (1): 178. doi: 10.1186/s40792-020-00941-7
16. Quadrozzi F, Favoriti P, Favoriti M, et al. Unusual repair in a rare case of hepatothorax due to right-sided diaphragmatic rupture: Case report. *G Chir.* 2016; 37 (2): 84–5. doi: 10.11138/gchir/2016.37.2.084
17. Alharmoodi F, Ghabra S, Alharthi S. Incidental traumatic right diaphragmatic rupture: A missed case after trauma. *J Trauma Inj.* 2023; 36 (1): 56–9. doi: 10.20408/jti.2022.0008
18. Alves DG, Sousa J, Eurico Reis J, et al. Blunt trauma and right diaphragmatic rupture: Unveiling the impact. *Cureus.* 2023; 15 (6): e40788. doi: 10.7759/cureus.40788
19. Meaigel MA, Haider MA, Touloumis Z. Right diaphragmatic rupture: A case report of a rare surgical trauma emergency. *Cureus.* 2023; 15 (8): e42828. doi: 10.7759/cureus.42828
20. Okyere I, Okyere P, Glover PSK. Traumatic right diaphragmatic rupture with hepatothorax in Ghana: Two rare cases. *Pan Afr Med J.* 2019; 33: 256. doi: 10.11604/pamj.2019.33.256.17061
21. Sliker CW. Imaging of diaphragm injuries. *Radiol Clin North Am.* 2006; 44 (2): 199–211, vii. doi: 10.1016/j.rcl.2005.10.003
22. Fair KA, Gordon NT, Barbosa RR, et al. Traumatic diaphragmatic injury in the American College of Surgeons National Trauma Data Bank: A new examination of a rare diagnosis. *Am J Surg.* 2015; 209 (5): 864–8; discussion 8–9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.12.023
23. Chughtai T, Ali S, Sharkey P, et al. Update on managing diaphragmatic rupture in blunt trauma: A review of 208 consecutive cases. *Can J Surg.* 2009; 52 (3): 177–81.
24. Meyers BF, McCabe CJ. Traumatic diaphragmatic hernia. Occult marker of serious injury. *Ann Surg.* 1993; 218 (6): 783–90. doi: 10.1097/00000658-199312000-00013

25. Ekim H, Ekim M. Complications of acquired diaphragmatic hernia. *Med J Dr DY Patil Vidyapeeth*. 2016; 9 (5): 668–9. doi: 10.4103/0975-2870.192137
26. Simpson J, Lobo DN, Shah AB, et al. Traumatic diaphragmatic rupture: Associated injuries and outcome. *Ann R Coll Surg Engl*. 2000; 82 (2): 97–100.
27. Gelman R, Mirvis SE, Gens D. Diaphragmatic rupture due to blunt trauma: Sensitivity of plain chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 156 (1): 51–7. doi: 10.2214/ajr.156.1.1898570
28. Zhao L, Han Z, Liu H, et al. Delayed traumatic diaphragmatic rupture: Diagnosis and surgical treatment. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (7): 2774–7. doi: 10.21037/jtd.2019.07.14
29. Desir A, Ghaye B. CT of blunt diaphragmatic rupture. *RadioGraphics*. 2012; 32 (2): 477–98. doi: 10.1148/rg.322115082
30. Shackleton KL, Stewart ET, Taylor AJ. Traumatic diaphragmatic injuries: Spectrum of radiographic findings. *Radiographics*. 1998; 18 (1): 49–59. doi: 10.1148/radiographics.18.1.9460108
31. Shanmuganathan K, Killeen K, Mirvis SE, et al. Imaging of diaphragmatic injuries. *J Thorac Imaging*. 2000; 15 (2): 104–11. doi: 10.1097/00005382-200004000-00005
32. Nchimi A, Szapiro D, Ghaye B, et al. Helical CT of blunt diaphragmatic rupture. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184 (1): 24–30. doi: 10.2214/ajr.184.1.01840024
33. Bergin D, Ennis R, Keogh C, et al. The »dependent viscera« sign in CT diagnosis of blunt traumatic diaphragmatic rupture. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 177 (5): 1137–40. doi: 10.2214/ajr.177.5.1771137
34. Killeen KL, Mirvis SE, Shanmuganathan K. Helical CT of diaphragmatic rupture caused by blunt trauma. *AJR Am J Roentgenol*. 1999; 173 (6): 1611–6. doi: 10.2214/ajr.173.6.10584809
35. Sangster G, Ventura VP, Carbo A, et al. Diaphragmatic rupture: A frequently missed injury in blunt thoracoabdominal trauma patients. *Emerg Radiol*. 2007; 13 (5): 225–30. doi: 10.1007/s10140-006-0548-y
36. McDonald AA, Robinson BRH, Alarcon L, et al. Evaluation and management of traumatic diaphragmatic injuries: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 85 (1): 198–207. doi: 10.1097/TA.0000000000001924
37. Aghajanzadeh M, Hemmati H, Esmaeili Delshad MS, et al. Rare presentations and repair of delayed traumatic diaphragmatic rupture: Report of 39 cases over 10 years. *Clin Surg*. 2018; 3: 1859. doi: 10.1136/bcr-2012-007372
38. Salgaonkar H, Marimuthu K, Sharples A, et al. Minimally invasive surgery for diaphragmatic hernia. In: Lomanto D, Chen WTL, Fuentes MB, eds. *Mastering Endo-Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery: ELSA Manual*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2023. p. 481–7. doi: 10.1007/978-981-19-3755-2_67
39. Lin KL, Lin HF, Tseng YS, et al. Management of massive hemothorax resulting from traumatic diaphragm rupture with kidney avulsion injury by combined anterior thoracoabdominal approaches. *Formos J Surg*. 2024; 57 (2): 70–2. doi: 10.1097/FS9.000000000000103
40. Major EE, Chen B, Al Mahrizi AD, et al. Minimally invasive vs. open surgical repair in traumatic diaphragmatic hernia: A systematic review of 8,990 patients. *Cureus*. 2025; 17 (4): e82371. doi: 10.7759/cureus.82371
41. Ozkan OV, Semerci E, Yetim I, et al. Delayed diagnosis of traumatic diaphragmatic hernia may cause colonic perforation: A case report. *Cases J*. 2009; 2: 6863. doi: 10.4076/1757-1626-2-6863
42. Hwang SW, Kim HY, Byun JH. Management of patients with traumatic rupture of the diaphragm. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 44 (5): 348–54. doi: 10.5090/kjtcs.2011.44.5.348
43. Liu Q, Luan L, Zhang G, et al. Treatment of chronic traumatic diaphragmatic hernia based on laparoscopic repair: Experiences from 23 cases. *Front Surg*. 2021; 8: 706824. doi: 10.3389/fsurg.2021.706824
44. Giuffrida M, Perrone G, Abu-Zidan F, et al. Management of complicated diaphragmatic hernia in the acute setting: A WSES position paper. *World J Emerg Surg*. 2023; 18 (1): 43. doi: 10.1186/s13017-023-00510-x

Amadej Šenk Juh¹, Barbara Šenk², Maja Čemažar³

Reverzibilna elektroporacija v terapiji raka

Reversible Electroporation in Cancer Therapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: gensko zdravljenje, elektroporacija, nevirusni dostavni sistem, genski elektrotransfer, interlevkin 12

Elektroporacija predstavlja eno najobetavnejših metod dostave terapevtskih molekul brez virusnega vektorja v celice skozi celično membrano s pomočjo električnih pulzov. Glede na velikost transmembranske napetosti razlikujemo med reverzibilno (z začasno povečano prepustnostjo membrane) in ireverzibilno obliko (s trajno poškodbo membrane, ki vodi v smrt celice). Pri zdravljenju raka se elektroporacija uporablja predvsem v reverzibilni obliki, kot so elektrokemoterapija, genski elektrotransfer in celična imunoterapija, pa tudi v ireverzibilni obliki, kot je ne-toplotna ablacija tumorja. Genski elektrotransfer omogoča vnos plazmidne DNA ali mRNA, ki kodira terapevtske beljakovine, kot je interlevkin 12, kar sproži protitumorski imunski odziv. V kliničnih raziskavah se je izkazala kot varna, učinkovita in tehnološko preprosta alternativa virusnim dostavnim sistemom. Posebej obetavni so rezultati pri intratumorski dostavi plazmidov z interlevkinom 12, ki so pokazali visoko stopnjo popolnega odziva tumorjev in minimalne stranske učinke. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana so leta 2024 s to metodo uspešno zaključili fazo 1 klinične raziskave zdravljenja bazalnoceličnega karcinoma, kar potrjuje njen potencial kot varne in učinkovite (ko)terapije prihodnosti.

ABSTRACT

KEYWORDS: gene therapy, electroporation, non-viral delivery system, gene electrotransfer, interleukin-12

Electroporation represents one of the most promising non-viral methods for delivering therapeutic molecules into cells through the cell membrane using electric pulses. Depending on the magnitude of the transmembrane voltage, we distinguish between the reversible (a temporary increase in membrane permeability) and irreversible form (permanent membrane damage leading to cell death). In cancer therapy, electroporation is mainly used in its reversible form, such as in electrochemotherapy, gene electrotransfer, and cellular immunotherapy, as well as in its irreversible form, such as non-thermal tumor ablation. Gene electrotransfer enables the introduction of plasmid DNA or mRNA encoding therapeutic proteins, such as interleukin-12, which triggers an antitumor immune response. Clinical studies have demonstrated it to be a safe, effective, and technologically

¹ Amadej Šenk Juh, štud. med., dipl. inž. rač. in inf., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; guide5ever@gmail.com

² Dr. Barbara Šenk, mag. farm., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol., Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

simple alternative to viral delivery systems. Particularly promising are results from intratumoral delivery of interleukin-12 plasmids, which have shown a high rate of complete tumor responses and minimal side effects. At the Institute of Oncology Ljubljana, phase 1 of a clinical trial for treating basal cell carcinoma with this method was successfully completed in 2024, confirming its potential as a safe and effective (co)therapy for the future.

UVOD

Rak ostaja eden vodilnih vzrokov smrtnosti po vsem svetu kljub velikim napredkom na področju preventive in zdravljenja (1). Tradicionalne metode zdravljenja, kot so kirurgija, kemoterapija in radioterapija, so pogosto manj zaželeni pri bolnikih zaradi številnih neželenih stranskih učinkov in razvoja odpornosti tumorskih celic na zdravljenje (1). V zadnjih desetletjih se zato intenzivno razvijajo nove oblike zdravljenja, med katerimi izstopa gensko zdravljenje, ki temelji na vnosu rekombinantnih genov v rakave celice bolnika (1, 2). Učinkovitost genskega zdravljenja je v veliki meri odvisna od načina dostave genskega materiala, tj. dostavnih sistemov, ki omogoča vnos terapevtskih molekul v tarčne celice (1, 2). Gensko zdravljenje uporablja dve vrsti dostavnih sistemov, in sicer virusni in nevirusni (1, 2). Do nedavnega se je v raziskavah in kliničnih raziskavah običajno uporabljala virusni dostavni sistem, kjer je prevladovala uporaba retrovirusnih in lentivirusnih vektorjev (2, 3). V zadnjih letih se vse bolj uveljavljajo tudi adenoasociirani virusi (angl. *adeno-associated virus*, AAV), ki zaradi svoje nizke imunogenosti in patogenosti ter učinkovitega prenosa genskega materiala v različne vrste celic predstavljajo primerno alternativo za dostavni sistem za gensko zdravljenje (4). Kljub temu pa ima uporaba virusnih vektorjev še vedno kar nekaj pomanjkljivosti oz. slabosti, kot so imunski odziv ali razna vnetja, tveganje za onkogenezo, nenadzorovano izražanje terapevtskega gena ter navsezadnje prenos v neželena tkiva (2). Zaradi omenjenih morebitnih nevarnosti so se

začele razvijati nevirusne metode, kot so sonoporacija (dostava molekul s pomočjo UZ-valov), lipidni in polimerni nanodelci ter elektroporacija (1). Izmed omenjenih sta najobetavnejši metodi lipidni nanodelci (angl. *lipid-based nanoparticles*, LNP) in elektroporacija (1, 5). Elektroporacija odpira nove možnosti za v zdravljenje raka brez uporabe virusnega dostavnega sistema (2). Gensko zdravljenje vključuje vnos rekombinantnih genov v celice, kar lahko sproži profilaktični učinek, s čimer preprečuje nastanek ali napredovanje bolezni (npr. raka), ali pa ima terapevtsko vlogo (2, 3). Največji napredek pri genskem zdravljenju raka se kaže na področju imunoterapije (2, 3). Pri razvoju genskih zdravil za napredno zdravljenje raka so ključni trije dejavniki: izbira terapevtskega gena, ustreznega vektorja in metode vnosa (2). Gensko zdravljenje se lahko izvaja na dva načina, bodisi neposredno v telesu (*in vivo*) bodisi s predhodno pripravo gensko spremenjenih celic zunaj telesa (*ex vivo*), ki se jih nato uporabi pri zdravljenju (2). Kadar se želimo izogniti virusnim vektorjem, se je za primerno metodo izkazala elektroporacija (2).

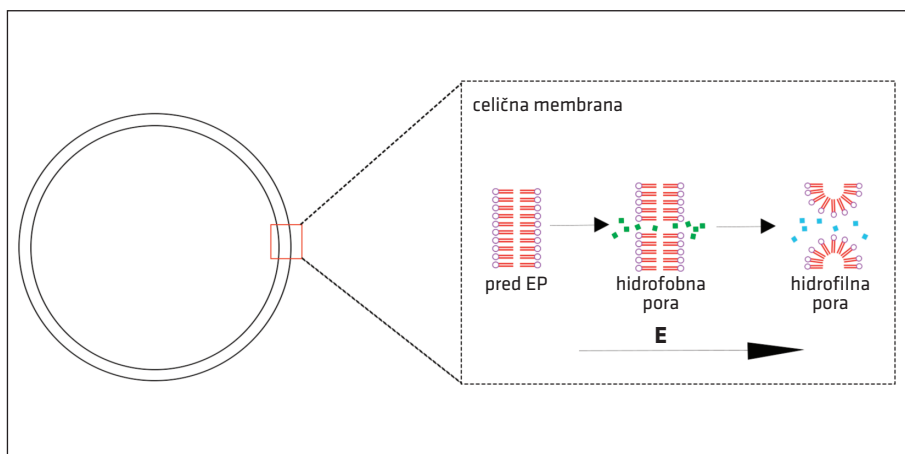
MEHANIZEM DELOVANJA ELEKTROPORACIJE

Elektroporacija je biofizikalna metoda brez uporabe virusnega dostavnega sistema, pri kateri kratki visokonapetostni električni pulzi povzročijo strukturne in biokemijske spremembe v fosfolipidnem dvosloju celične membrane (6, 7). S tem se omogoča vnos manjših pa tudi večjih molekul v celico, zlivanje celic in odstranjevanje celične vsebine (6, 7).

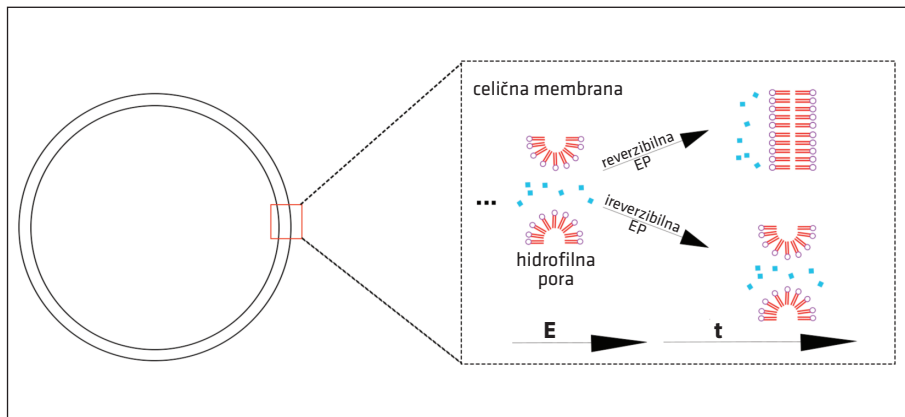
Elektroporacijo izvajamo s pomočjo elektroporatorja, naprave, ki generira kratke visokonapetostne električne pulze (2, 6). Poleg samega elektroporatorja je ključnega pomena tudi izbira ustreznih elektrod, saj te omogočajo natančno in učinkovito dostavo pulzov do izbranega tkiva (2, 8). Na trgu je na voljo širok nabor elektroporatorjev in elektrod, ki se razlikujejo glede na specifično uporabo ter omogočajo prilaganje električnih pulzov različnim eksperimentalnim ali terapevtskim potrebam (2). Med najpogosteje uporabljenimi vrstami elektrod so kivete z vgrajenimi elektrodami, ravne ploščate kovinske elektrode, žičnate elektrode ter različne vrste igelnih elektrod, pri čemer sta največkrat v paru ena anoda in ena katoda (1, 2). Obstajajo tudi druge razporeditve elektrod, kjer ne nastopata le dve nasprotni si elektrodi, temveč nastopa več elektrod v različnih postavitvah, kot so denimo kvadrat, trikotnik in krog (9). Elektroporacijski parametri se razlikujejo glede na obliko, amplitudo, trajanje in število dovedenih pulzov ter frekvenco, pri čemer jih moramo primerno prilagoditi za doseg želene stopnje prepustnosti celične membrane (9–11).

Ključno vlogo pri nastanku prepustnih por v celični membrani ima vsiljena transmembranska napetost (angl. *induced transmembrane voltage*, ITV), ki se vzpostavi kot posledica delovanja zunanjega električnega polja (2). Nastane zaradi razlik v električnem potencialu med zunajceličnim okoljem in zunanjo stranjo membrane (2). Na njeno velikost vplivajo geometrija celice ter parametri uporabljenih pulzov, predvsem amplitude, trajanja in števila pulzov (2). Največje vrednosti ITV se pojavijo na delih membrane, ki so poravnani s smerjo zunanjega električnega polja, zato se prepustnost najprej začne prav tam (2, 12).

V lipidnem dvosloju se sprva oblikujejo hidrofobne pore, ki se ob dosegu kritične vrednosti ITV preoblikujejo v stabilnejše hidrofilne pore, kar omogoča prehod molekul med celico in okoljem (2). Intenziteta in trajanje prepustnosti membrane sta rezultat dinamičnega ravnotežja med silami, ki spodbujajo nastanek por, ter mehanizmi, ki si prizadevajo obnoviti integriteto membrane (13). Električni pulzi povzročijo tudi peroksidacijo lipidov, kar dodatno destabilizira membrano in olajša nastanek por (6, 14).



Slika 1. Shematski prikaz nastajanja hidrofilne pore pri elektroporaciji (2). Slika je bila ustvarjena s programom Adobe® Photoshop®. EP – elektroporacija, E – vektor zunanjega električnega polja, ki deluje na celično membrano.



Slika 2. Reverzibilna in ireverzibilna elektroporacija (2). Slika je bila ustvarjena s programom Adobe® Photoshop®. EP – elektroporacija, E – vektor zunanjega električnega polja, ki deluje na celično membrano, t – čas.

Elektroporacijo delimo na reverzibilno in ireverzibilno (2). Pri obeh je ključno preseči kritično transmembransko napetost, ki povzroči preureditev lipidnega dvosloja (2). Pri reverzibilni elektroporaciji je pomembno, da napetost ne doseže vrednosti, ki bi vodila v trajno poškodbo membrane in posledično smrt celice (2). Če so pulzni parametri pravilno izbrani, se pore po prenehanju delovanja električnega polja spontano zaprejo, pri čemer je hitrost ponovne zatesnitve odvisna od temperature in vrste celice, najhitrejša pa je pri fiziološki temperaturi (2, 14, 15). Zaradi teh lastnosti se reverzibilna elektroporacija pogosto uporablja za vnos genov, zdravil in drugih bioaktivnih molekul v celice (2). Ireverzibilna elektroporacija (angl. *irreversible electroporation*, IRE) namerno preseže prag transmembranske napetosti, kar prepreči obnovo membrane in vodi v celično smrt (2, 12). Zato je IRE uporabna za selektivno odstranjevanje celic iz tkiva ali za dostop do znotrajcelične vsebine (2, 12). Dobro poznana primera uporabe IRE sta ne-toplotna ablacija tumorjev in zdravljenje atrijske fibrilacije s pulzno ablacijo (2, 12, 16). Prednost ne-toplotne ablacije tumorjev je, da omogoča natančno uničenje rakavih celic brez poškodbe oko-

liških žil, živcev ali vezivnega tkiva zaradi natančnega izračuna elektroporacijskega praga z matematičnim modeliranjem (17, 18). Pri zdravljenju atrijske fibrilacije se IRE uporablja v obliki pulzne ablacije (angl. *pulsed field ablation*, PFA), ki je ne-toplotna metoda za ustvarjanje transmuralnih in dolgotrajnih ablacijskih lezij (16). V primerjavi s toplotnimi pristopi, kot sta radiofrekvenčna ablacija ali krioablacija, PFA zmanjšuje tveganje za poškodbe okoliških struktur, kot sta požiralnik in *n. phrenicus* (16).

ELEKTROPORACIJA PRI ZDRAVLJENJU RAKA Elektrokemoterapija

V onkologiji se vse pogosteje uporablja elektrokemoterapija, ki temelji na kombinaciji kemoterapevtskih zdravil in reverzibilne elektroporacije, ki zaradi začasno povečane prepustnosti celične membrane omogoča boljši vnos zdravil v celice (2). Najpogosteje uporabljena kemoterapevтика v tem postopku sta bleomicin in cisplatin (20). Ker se zdravili učinkoviteje absorbirata v tumorsko tkivo, je mogoče doseči želeni terapevtski učinek z nižjimi odmerki, kar zmanjšuje sistemske stranske

učinke (20). Elektrokemoterapija se uporablja predvsem za zdravljenje kožnih in podkožnih tumorjev, vse pogosteje pa tudi za metastatske spremembe in tumorje v notranjih organih (20). Poleg lokalnega učinka pa najnovejše raziskave kažejo tudi na njen potencial pri spodbujanju imunskega odziva (20).

Ex-vivo zdravljenje z limfociti T, gensko spremenjenimi s himernimi antigenскими receptorji

Ex-vivo zdravljenje z limfociti T, gensko spremenjenimi s himernimi antigenскими receptorji (angl. *chimeric antigen receptor T-cell*, CAR-T), je pristop celične imunoterapije, kjer se bolniku lastne limfocite T izolira iz krvi, v laboratoriju gensko modificira, da izražajo himerni antigenški receptor (angl. *chimeric antigen receptor*, CAR) (za tarčne molekule, kot je denimo CD19 (angl. *cluster of differentiation 19*) na limfocitih B), in nato ponovno vnese nazaj v bolnika preko celičnega cepiva (3, 20). CAR-T omogoča prepoznavanje in uničenje tumorskih celic (20). Ena izmed glavnih metod vnosa za gensko modifikacijo limfocitov T je reverzibilna elektroporacija, pri kateri se z uporabo električnih pulzov poveča prepustnost celične membrane in omogoči vnos tujega genetskega materiala (v laboratoriju) (20, 21). Čeprav je elektroporacija manj učinkovita v primerjavi z virusno transdukcijo, je zaradi svoje enostavnosti, varnosti in možnosti uporabe v pretočnih sistemih primerna za industrijsko proizvodnjo večjih količin CAR-T (20).

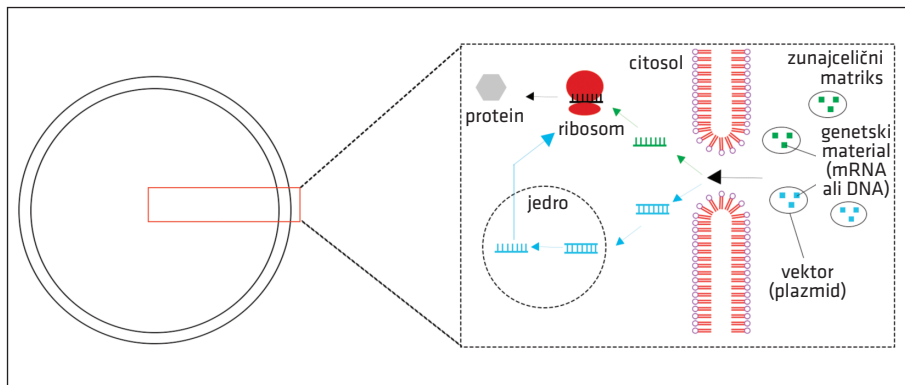
Elektrofuzija

Na področju celične imunoterapije se uporablja tudi elektrofuzija – zlivanje zdrave in tumorske celice z reverzibilno elektroporacijo (2). Do elektrofuzije prihaja, če pred dovajanjem električnih pulzov celice med seboj vzpostavijo stik (2). Takrat lahko celična membrana vstopi v fuzogeno stanje, ki omogoča začetek procesa zlivanja lipidnih dvoslojev, ki vodi do nastanka hibrido-

mov – celic z več jedri (22, 23). Proces zlivanja celic je naravni del razvoja nekaterih tkiv, vendar je tudi pomemben sestavni del priprav celičnih cepiv za imunoterapijo raka (24). Pri razvoju celičnih cepiv se najpogosteje uporabljajo dendritične celice, ki učinkovito predstavljajo antigene in aktivirajo imunski sistem (2, 24). S postopkom zlivanja dendritičnih in tumorskih celic bolnika nastanejo imunohibridomi, ki združujejo imunostimulatorne lastnosti dendritičnih celic ter celoten spekter antigenov tumorskih celic (2).

Genski elektroprenos

Za vnos nukleinskih kislin, bodisi RNA bodisi DNA, z reverzibilno elektroporacijo se uporablja genski elektroprenos (angl. *gene electrotransfer*, GET) (1, 25). Pri tem se za vnos DNA najpogosteje uporabljajo plazmidi, ki kodirajo terapevtske beljakovine (25). Ker je DNA negativno nabita, pretežno vstopa v celico na tistem polu membrane, ki je zaradi električnega pulza postal prepusten (25). Uspešnost vnosa lahko izboljšamo tako, da s primerno frekvenco izmenično obračamo smer električnega polja, saj to poveča površino membrane, skozi katero DNA prehaja v celico (26). Proces GET se začne s prepustnostjo celične membrane, ki ji sledi tvorba kompleksa med DNA in prepustno membrano (2). Nato DNA vstopi v celico, se prenese v jedro in omogoči izražanje vnesenega terapevtskega gena (2). Učinkovitost tvorbe kompleksa lahko včasih izboljšamo z uporabo kombinacije visokonapetostnih mikrosekundnih in nizkonapetostnih milisekundnih pulzov (27, 28). Mehанизem, s katerim DNA prehaja iz kompleksa DNA-membrana v celico, še ni povsem pojasnjen (25). Med možnimi načini prehajanja se predvidevata translokacija DNA skozi pore v membrani ali z električnimi pulzi stimulirana endocitoza (25). DNA mora doseči jedro, kjer se prepiše v mRNA in nato prevede v funkcionalno beljakovino (2). Če v celico vstopa mRNA,



Slika 3. Shematski prikaz genskega elektroprenosa s plazmidnima DNA in mRNA, ki kodirata terapevtsko beljakovino (2). Slika je bila ustvarjena s programom Adobe® Photoshop®.

se lahko že v citoplazmi neposredno prevede v beljakovino (2). Tako prisilimo rakavo celico, da sama ustvari beljakovino, ki potem uničuje tumor (2). Za uspešen GET je ključno ohraniti čim večji delež živih celic, saj je izražanje vnesenega gena neposredno povezano s stanjem celic po reverzibilni elektroporaciji (2).

OBETA VNOST GENSKEGA ELEKTROPRENOSA PRI ZDRAVLJENJU RAKA

Klinične raziskave genskega elektroprenosa do leta 2024

V povezavi z genskim zdravljenjem raka z metodo GET je bilo do leta 2024 izvedeno že 61 kliničnih raziskav (1). Večina genskih zdravljenj z metodo GET je bila namenjena cepivom proti raku in nekaj manj vrednotenju dostavnega sistema plazmidov z genskim materialom, ki kodira specifično terapevtsko beljakovino, v sklopu imunoterapije (1). Tri izmed 61 kliničnih raziskav so bile namenjene preizkušanju antiangiogenega peptida metargidina (angl. *antiangiogenic metargidin peptide*, AMEP) (1).

Uporaba antiangiogenega peptida metargidina

Dostava plazmida, ki kodira AMEP, se je izkazala za morebitno učinkovit način zdrav-

ljenja napredovelega melanoma (1). Zasnova zdravljenja je bila s pomočjo izražanja beljakovine inducirati antiangiogene in antiproliferativne učinke v čvrstih tumorjih (1). V kliničnih raziskavah je bil primarni namen oceniti varnost in izvedljivost, sekundarni namen pa učinkovitost takega zdravljenja v čvrstih tumorjih (1). Prva klinična raziskava je bila izvedena intratumorsko pri petih bolnikih z napredovanim melanomom (29). Pristop se je izkazal za varnega in dobro prenosljivega, kar je pomenilo uspeh na primarni ravni (29). Raziskava ni pokazala resnih neželenih učinkov. Dokazana je bila protitumorska učinkovitost (29). Izražanje antiangiogenov je bilo možno zaznati v krvni plazmi in pri biopsijah (29). Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje zaradi tumorskih lezij, se te niso povečale, medtem ko so se kontrolne lezije povečale za 20 % (29). To nakazuje, da ima raziskava potencial pri zaviranju napredovanja bolezni. Ena izmed raziskav je bila opravljena z intramuskularno aplikacijo plazmida s podobnimi izidi (1).

Genska cepiva proti raku

Cepiva proti raku so drug pristop za sprožitev protitumorskega odziva z uporabo GET za dostavo plazmida, v katerem se nahaja genetski material, ki kodira specifične

tumorske antigene (30–32). To bodisi sproži imunski odziv, ki prepreči ponovitev bolezni, bodisi deluje kot terapevtski odziv proti obstoječi bolezni (30–32). Dostava DNA-cepiv v kliničnih raziskavah je bila večinoma izvedena intramuskularno ali intradermalno (30–32). Prva klinična raziskava je uporabljala intramuskularno dostavo (33, 34). Bolniki s ponavljajočim se rakom prostate so se zdravili s plazmidom, ki je vseboval domeno tetanusnega toksina, spojeno z za prostato specifičnim membranskim antigenom A (angl. *prostate-specific membrane antigen*, PSMA) (33, 34). Protitelesa proti tetanusnemu toksinu so bila zaznavna do 18 mesecev po zdravljenju (33, 34). V drugi raziskavi, ki je prav tako vključevala bolnike z rakom prostate, so uporabili plazmid, ki je kodiral za prostato specifični antigen (PSA), in ga dostavili intradermalno (35). Ravni PSA so bile povišane, vendar je bil specifični imunski odziv omejen (35). V novejši klinični raziskavi so bolnikom sočasno dostavili plazmid, ki je kodiral PSA in PSMA, skupaj s plazmidom, ki je kodiral interleukin 12 (IL-12), in sicer intramuskularno (36). Resnih neželenih učinkov niso opazili (36).

Cepivo, ki vsebuje plazmide z genskim zaporedjem beljakovin E6/E7 humanih papilomavirusov (HPV) 16/18, so intramuskularno dovedli bolnikom s cervikalno intraepitelno neoplazijo druge ali tretje stopnje (CIN2/3) (1). Začetna raziskava faze 1, ki je vključevala stopnjevane odmerke, je potrdila, da je bil pristop varen in da je sprožil močne imunске odzive (37). Po uspehu faze 1 so izvedli placebo-kontrolirano raziskavo faze 2b (38). Ugotovili so, da je pri 49,5 % cepljenih bolnikov prišlo do histopatološke regresije (zmanjšanje raka) v primerjavi s 30,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo (37). V nadaljnjih raziskavah so ugotovili, da je cepivo spodbudilo obe poti imunosti, tako celično kot tudi humoralno (39, 40). Tudi v teh raziskavah so cepili intramuskularno (1). Resnih neželenih učinkov

niso zaznali, opazili pa so trajne specifične imunске odzive na antigen tako v perifernih celicah kot tudi v tumorju (1). Izvedena je bila klinična raziskava, v kateri so ocenjevali intramuskularno dostavo plazmida, ki kodira tirozinazo, pri bolnikih z napredovalim melanomom (1). Poleg omenjenih rakov so bile izvedene tudi obetavne klinične raziskave, ki so proučevale napredovali ploščatocelični karcinom glave in vratu, rak vratu in hepatocelularni karcinom (1).

Vloga in obetavnost interleukina 12

Človeški IL-12 je provnetni citokin, ki ga proizvajajo dendritične celice in aktivirani fagociti (41). Gre za heterodimerni citokin, sestavljen iz dveh podenot, ki sta povezani z disulfidnimi vezmi (41). Gen za človeški IL-12 je bil kloniran iz celične linije, transformirane z virusom Epstein-Barr (41). IL-12 aktivira naravne celice ubijalke (angl. *natural killer cells*, NK) in spodbuja proizvodnjo interferona γ (IFN- γ) (41). IL-12 tudi neposredno spodbuja proliferacijo limfocitov T, vključno z naravnimi celicami ubijalkami T (angl. *natural killer T cells*, NKT) in CD8+ limfociti T (1). Imunoterapija, ki uporablja metodo GET, je osnovana na dostavi kodirajočih imunostimulatornih molekulah s plazmidom (1). Dostava genskega materiala je bila izvedena intratumorsko (41). Prva klinična raziskava imunoterapije z GET z IL-12 je bila izvedena pri bolnikih z napredovalim melanomom (42). V fazi 1 te klinične raziskave so preverjali varnost kot primarni in odgovor tumorja na zdravljenje kot sekundarni namen raziskave (42). Ugotovili so, da ni bilo nobenih sistemskih neželenih učinkov (42). Preko 70 % vseh lezij je po zdravljenju s tovrstno imunoterapijo popolnoma izginilo (42). V fazi 2 so potrdili rezultate faze 1 in ugotovili, da so imeli pacienti, ki se niso odzvali na zdravljenje z imunoterapijo, povečane ravni receptorjev programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD1) in liganda za receptor programirane

celične smrti 1 (angl. *programmed death-ligand 1*, PDL1) (43, 44). Zato so opravili še dodatno raziskavo s kombiniranim zdravljenjem (1). Imunoterapiji s plazmidnim GET so dodali še zaviralce imunskih kontrolnih točk (v našem primeru pembrolizumab) (43). Stopnja popolnega odziva na zdravljenje je znašala 36 % (43). Klinične raziskave so bile opravljene tudi na karcinomu Merkllovih celic, trojno negativnem raku dojke in bazalnoceličnem karcinomu glave in vratu (1).

Dosedanji dosežki in smernice za nadaljnje raziskovanje metode genskega elektroprenosa

Bazalnocelični karcinom ali bazaliom je najpogostejši kožni tumor, ki se najpogosteje pojavlja na glavi in na vratu (45). Leta 2024 so na Onkološkem inštitutu Ljubljana zaključili dve leti trajajočo fazo 1 kliničnega preizkušanja genskega imunološkega zdravljenja bazalioma s plazmidom z zapisom za IL-12, ki so ga v tumorje dostavili z GET (45). Poleg tega, da so dokazali, da je zdravljenje varno, so v okviru te faze klinične raziskave določili tudi odmerek zdravila, ki ga nameravajo uporabljati v klinični raziskavi faze 2 (45). To raziskavo nameravajo uporabljati v kombinaciji z drugimi vrstami zdravljenja, kot sta denimo radioterapija ali kemoterapija (45).

ZAKLJUČEK

Elektroporacija, zlasti v svoji reverzibilni obliki, predstavlja izjemno obetaven dostavni sistem brez uporabe virusnega vektorja za sodobno gensko terapijo raka. Zaradi svoje varnosti, tehnične preprostosti in možnosti natančnega uravnavanja pulzних parametrov omogoča učinkovito dostavo terapevtskih molekul neposredno v tarčno tkivo, hkrati pa se izogne tveganjem, ki so značilna za virusne vektorje. Klinične raziskave so potrdile velik potencial različnih aplikacij, od elektrokemoterapije in *ex-vivo*

celičnega zdravljenja do intratumorskega genskega elektroprenosa plazmidov, ki kodirajo imunostimulatorne molekule, kot je IL-12.

Posebej spodbudni so rezultati intratumorskega GET z IL-12, ki kažejo visoke stopnje popolnega odgovora tumorjev ob minimalnih stranskih učinkih ter možnost sinergije v kombinaciji z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Uspešno zaključena faza 1 klinične raziskave bazalnoceličnega karcinoma na Onkološkem inštitutu Ljubljana dodatno potrjuje, da je metoda pripravljena za vstop v širše klinično preizkušanje.

Čeprav ostajajo izzivi, kot so denimo optimizacija učinkovitosti prenosa, standardizacija postopkov in razumevanje molekularnih mehanizmov reverzibilne elektroporacije, so dosedanji dosežki jasen pokazatelj, da bo elektroporacija v prihodnjih letih prevzela pomembno vlogo pri razvoju personaliziranega, varnega in natančno usmerjenega zdravljenja raka. Nadaljnje raziskave bodo ključne za prenos teh pristopov iz eksperimentalnega in translacijskega okolja v rutinsko klinično prakso ter za oblikovanje celovitih terapevtskih kombinacij, ki bodo bolnikom prinašale trajne in klinično pomembne koristi.

VIRI FINANČNIH SREDSTEV, OPREME IN ZDRAVIL

Za izvedbo te raziskave niso bili uporabljeni nobeni zunanji finančni viri, posebna oprema ali zdravila. Vsi postopki so bili izvedeni brez podpore zunanjih financierjev ali donatorjev.

IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtorji izjavljamo, da nimamo nobenih finančnih ali osebnih interesov, ki bi lahko vplivali na rezultate ali interpretacijo tega preglednega prispevka.

LITERATURA

1. Cemazar M, Jarm T, Sersa G. Cancer electrogene therapy with interleukin-12. *Curr Gene Ther.* 2010; 10 (4): 300–11. doi: 10.2174/156652310791823425.
2. Kanduser M, Mlinaric-Rascan I. Vloga elektroporacije pri pripravi zdravil za napredno zdravljenje. *Farm Vestn.* 2024; 75: 241–7.
3. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 2021; 11 (4): 69. doi: 10.1038/s41408-021-00459-7
4. Kotterman MA, Schaffer DV. Engineering adeno-associated viruses for clinical gene therapy. *Nat Rev Genet.* 2014; 15 (7): 445–51. doi: 10.1038/nrg3742
5. Mehta M, Bui TA, Yang X, et al. Lipid-based nanoparticles for drug/gene delivery: An overview of the production techniques and difficulties encountered in their industrial development. *ACS Mater Au.* 2023; 3 (6): 600–19. doi: 10.1021/acsmaterialsau.3c00032. PMID: 38089666; PMCID: 10636777.
6. Kotnik T, Rems L, Tarek M, et al. Membrane electroporation and electropermeabilization: Mechanisms and models. *Annu Rev Biophys.* 2019; 48 (1): 63–91.
7. Kanduser M, Kokalj Imsirovic M, Usaj M. The effect of lipid antioxidant α -tocopherol on cell viability and electrofusion yield of B16-F1 cells in vitro. *J Membr Biol.* 2019; 252 (1): 105–14. doi: 10.1007/s00232-019-00059-4
8. Markov M. *Dosimetry in Bioelectromagnetics.* Boca Raton (FL): CRC Press; 2017. p. 444.
9. Cvetkoska A, Pirc E, Rebersek M, et al. Towards standardization of electroporation devices and protocols. *IEEE Instrum Meas Mag.* 2020; 23 (2): 74–81.
10. Pirc E, Rebersek M, Miklavcic D. Functional requirements and quality assurance necessary for successful incorporation of electroporation-based therapies into clinical practice. *J Med Devices.* 2020; 14 (1): 014701.
11. Kotnik T, Pucihar G. Induced transmembrane voltage – Theory, modeling and experiments. In: Pakhomov AG, Miklavcic D, Markov MS, eds. *Advanced electroporation techniques in biology and medicine.* 1st ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2010.
12. Kanduser M, Miklavcic D. Electroporation in Biological Cell and Tissue: An Overview. In: Lebovka N, Vorobiev E, eds. *Electrotechnologies for extraction from food Plants and biomaterials.* New York: Springer New York; 2009. p. 1–37.
13. Weaver JC, Chizmadzhev YA. Theory of electroporation: A review. *Bioelectrochem Bioenerg.* 1996; 41 (2): 135–60.
14. Rems L, Viano M, Kasimova MA, et al. The contribution of lipid peroxidation to membrane permeability in electropermeabilization: A molecular dynamics study. *Bioelectrochemistry.* 2019; 125: 46–57. doi: 10.1016/j.bioelechem.2018.07.018
15. Muralidharan A, Rems L, Kreutzer MT, et al. Actin networks regulate the cell membrane permeability during electroporation. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2021; 1863 (1): 183468. doi: 10.1016/j.bbmem.2020.183468
16. Chun KRJ, Miklavcic D, Vlachos K, et al. State-of-the-art pulsed field ablation for cardiac arrhythmias: Ongoing evolution and future perspective. *EP Europace.* 2024; 26 (6): euae134. doi: 10.1093/europace/euae134.
17. Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, et al. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: Irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2006; 53 (7): 1409–15. doi: 10.1109/TBME.2006.873745
18. Davalos R, Rubinsky B. Electrical impedance tomography of cell viability in tissue with application to cryosurgery. *J Biomech Eng.* 2004; 126 (2): 305. doi: 10.1115/1.1695577
19. Hadzialjevic B, Omerzel M, Trotovek B, et al. Electrochemotherapy combined with immunotherapy – A promising potential in the treatment of cancer. *Front Immunol.* 2024; 14: 1336866. doi: 10.3389/fimmu.2023.1336866.
20. Zhang J, Hu Y, Yang J, et al. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL. *Nature.* 2022; 609 (7926): 369–74. doi: 10.1038/s41586-022-05140-y
21. Vanderburgh JA, Corso TN, Levy SL, et al. Scalable continuous-flow electroporation platform enabling T cell transfection for cellular therapy manufacturing. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 6857. doi: 10.1038/s41598-023-33941-2
22. Gong J, Koido S, Calderwood SK. Cell fusion: From hybridoma to dendritic cell-based vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2008; 7 (7): 1055–68. doi: 10.1586/14760584.7.7.1055
23. Zimmermann U. Electrical breakdown, electropermeabilization and electrofusion. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1986; 105: 175–256.
24. Kanduser M, Usaj M. Cell electrofusion: Past and future perspectives for antibody production and cancer cell vaccines. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11 (12): 1885–98. doi: 10.1517/17425247.2014.938632
25. Pavlin M, Kanduser M. New insights into the mechanisms of gene electrotransfer - Experimental and theoretical analysis. *Sci Rep.* 2015; 5: 913. doi: 10.1038/srep09132

26. Faurie C, Rebersek M, Golzio M, et al. Electro-mediated gene transfer and expression are controlled by the life-time of DNA/membrane complex formation. *J Gene Med.* 2010; 12 (1): 117–25. doi: 10.1002/jgm.1414
27. Pavlin M, Flisar K, Kanduser M. The role of electrophoresis in gene electrotransfer. *J Membr Biol.* 2010; 236 (1): 75–9. doi: 10.1007/s00232-010-9276-z
28. Golzio M, Teissié J, Rols MP. Direct visualization at the single cell level of electrically mediated gene delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99 (3): 1292–7. doi: 10.1073/pnas.022646499
29. Spanggaard I, Snoj M, Cavalcanti A, et al. Gene electrotransfer of plasmid antiangiogenic metargidin peptide (AMEP) in disseminated melanoma: Safety and efficacy results of a phase I first-in-man study. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2013; 24 (3): 99–107. doi: 10.1089/humc.2012.240
30. Bodles-Brakhop AM, Heller R, Draghia-Akli R. Electroporation for the delivery of DNA-based vaccines and immunotherapeutics: current clinical developments. *Mol Ther.* 2009; 17 (4): 585–92. doi: 10.1038/mt.2009.5
31. Heller R, Heller LC. Gene electrotransfer clinical trials. *Adv Genet.* 2015; 89: 235–62. doi: 10.1016/bs.adgen.2014.10.006
32. Heller LC, Heller R. Electroporation gene therapy preclinical and clinical trials for melanoma. *Curr Gene Ther.* 2010; 10 (4): 312–7. doi: 10.2174/156652310791823489
33. Low L, Mander A, McCann K, et al. DNA vaccination with electroporation induces increased antibody responses in patients with prostate cancer. *Hum Gene Ther.* 2009; 20 (11): 1269–78. doi: 10.1089/hum.2009.067
34. Chudley L, McCann K, Mander A, et al. DNA fusion-gene vaccination in patients with prostate cancer induces high-frequency CD8(+) T-cell responses and increases PSA doubling time. *Cancer Immunol Immunother.* 2012; 61 (11): 2161–70. doi: 10.1007/s00262-012-1270-0
35. Eriksson F, Totterman T, Maltais AK, et al. DNA vaccine coding for the rhesus prostate specific antigen delivered by intradermal electroporation in patients with relapsed prostate cancer. *Vaccine.* 2013; 31 (37): 3843–8. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.06.063
36. Shore ND, Morrow MP, McMullan T, et al. CD8+ T Cells rising PSA in biochemically relapsed cancer patients using immunotherapy targeted tumor-associated antigens. *Mol Ther.* 2020; 28 (5): 1238–50. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.02.018
37. Bagarazzi ML, Yan J, Morrow MP, et al. Immunotherapy against HPV16/18 generates potent TH1 and cytotoxic cellular immune responses. *Sci Transl Med.* 2012; 4 (155): 155ra138. doi: 10.1126/scitranslmed.3004414
38. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2015; 386 (10008): 2078–88. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00239-1
39. Morrow MP, Kraynyak KA, Sylvester AJ, et al. Augmentation of cellular and humoral immune responses to HPV16 and HPV18 E6 and E7 antigens by VGX-3100. *Mol Ther Oncolytics.* 2016; 3: 16025. doi: 10.1038/mto.2016.25
40. Morrow MP, Kraynyak KA, Sylvester AJ, et al. Clinical and immunologic biomarkers for histologic regression of high-grade cervical dysplasia and clearance of HPV16 and HPV18 after immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2018; 24 (2): 27694. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2335
41. Algazi AP, Twitty CG, Tsai KK, et al. Phase II trial of IL-12 plasmid transfection and PD-1 blockade in immunologically quiescent melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020; 26 (12): 2827–37. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2217
42. Daud AI, DeConti RC, Andrews S, et al. Phase I trial of interleukin-12 plasmid electroporation in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (36): 5896–903. doi: 10.1200/JCO.2007.15.6794
43. Jia Z, Ragoonanan D, Mahadeo KM, et al. IL12 immune therapy clinical trial review: Novel strategies for avoiding CRS-associated cytokines. *Front Immunol.* 2022; 13: 952231. doi: 10.3389/fimmu.2022.952231
44. Algazi AP, Twitty CG, Tsai KK, et al. Phase II trial of IL-12 plasmid transfection and PD-1 blockade in immunologically quiescent melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020; 26 (12): 2827–37. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2217
45. Strojnan P, Jesenko T, Omerzel M, et al. Phase I trial of pHIL12 plasmid intratumoral gene electrotransfer in patients with basal cell carcinoma in head and neck region. *Eur J Surg Oncol.* 2025; 51 (5): 109574. doi: 10.1016/j.ejso.2025.109574

Emma Grašič¹

Genetska diagnostika spreminja paradigmo idiopatske nizke rasti: primer obravnave sorojencev s patološko spremembo v genu za indian hedgehog homolog

19-letni deček in 15-letna deklica, brat in sestra, se vodita na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni zaradi nizke rasti.

Družinska anamneza: višina mame 165 cm, očeta 167 cm, menarha pri mami v 14. letu starosti. Ostali v družini so povprečno visoki, nekoliko nižja je le babica po očetovi strani.

Perinatalna anamneza: oba rojena z normalno porodno težo in dolžino. Deček rojen ob terminu s porodno težo 4.000 g in dolžino 53 cm. Zaradi kefalopelvičnega disproporca je bil rojen s carskim rezom. Deklica rojena po normalni nosečnosti z elektivnim carskim rezom, porodne teže 4.000 g in dolžine 50 cm.

Dosedanja anamneza: deček dvakrat hospitaliziran okrog prvega leta starosti zaradi vročinskih krčev. Deklica v starosti šest let prebolela meningoencefalitis s težjim potekom. Sicer sta zdrava, brez predhodnih operacij in poškodb.

Povzetek obravnave: pri dečku je bil osnovni razlog napotitve k pediateru endokrinologu upočasnitev rasti. Še v starosti treh let naj bi bila njegova višina na 50. percentilu, ob prvem pregledu v starosti 7,8 let pa med 10. in 25. percentilom. V statusu prepričljivih dismorfničnih znakov niso ugotavljali, opisali so le nakazano krajše proksimalne dele okončin (ta disproporcionalnost naj bi bila po informaciji mame nakazana intrauterino), prisotna je bila poudarjena lumbalna lordoza in blago udrt spodnji del prsnice. Vrednosti rastnih faktorjev so bile ob prvem pregledu v nizko normalnem območju. Porast rastnega hormona (RH) po stimulacijskem testu je bil ustrezen. Kostna starost je ustrezala kronološki. Protitelesa za celiakijo so bila negativna, vrednosti ščitničnih hormonov so bile normalne. V starosti 14 let so se pojavili prvi znaki pubertete (volumen testisov 6–8 ml) ob telesni višini 146,6 cm. Kostna starost je bila ob tem zaostala. Podrobne vrednosti telesne višine in kostne starosti tekom sledenja napredovanja v rasti so predstavljene v tabeli 1. Napoten je bil na genetsko testiranje.

Opravljene so bile genetske preiskave za analizo genov, povezanih z nizko rastjo. Z metodo sekvenciranja naslednje generacije (angl. next-generation sequencing, NGS) so analizirali celoten eksom (angl. whole exome sequencing, WES). Opredeljena je bila patološka različica v genu za indian hedgehog homolog (angl. indian hedgehog homolog, IHH).

Pri deklici je bil prav tako ugotovljen zastoj v rasti v starosti 9,6 let (tabela 1). Nivo rastnih faktorjev in ščitničnih hormonov je bil primeren, presejalni test na celiakijo pa negativen. V statusu so zaznali le znake blažje kostne displazije (krajša in nekoliko širša srednja falanga petega prsta). Tudi deklica je bila napotena na genetsko testiranje. Opredeljena je bila enaka patološka različica kot pri bratu.

¹ Emma Grašič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ema.grasic@medrazgl.si

Zaradi predvidene nizke končne višine, ob opredeljeni rezistenci proti RH, kot posledici patološke spremembe v genu, ki je povezan z endohondralno osifikacijo (tj. mehanizmom linearne rasti), sta bila oba zdravljena z RH.

Tabela 1. Povzetek spreminjanja telesne višine in kostne starosti pri sorojencih. TV – telesna višina, SDS – standardni odklonski rezultat (angl. *standard deviation score*), Δ TV SDS – sprememba v standardnem odklonskem rezultatu telesne višine, rh-RH – rekombinantni humani rastni hormon, l – leta, m – meseci, t – tedni.

		Starost	TV	TV SDS	Δ TV SDS pred in po začetku zdravljenja z rh-RH	RTG zapestja: kostna starost SDS
Prvi pregled	deček	7 l, 8 m	119,3 cm	-1,2	/	-0,98
	deklica	9 l, 6 m	125 cm	-1,8	/	/
Pregled ob uvedbi zdravljenja z rh-RH	deček	16 l, 9 m	158,7 cm	-2,3	/	-2,92
	deklica	13 l, 6 m	142,7 cm	-2,2	/	-2,04
Kontrolni pregled po dveh letih zdravljenja z rh-RH	deček	19 l, 3 t	172,2 cm	-0,7	1,6	/
	deklica	15 l, 9 m	154,5 cm	-1,4	0,8	-2,89

Vprašanja

1. Kaj so možni vzroki nizke rasti?
2. Kaj bi bila vaša delovna diagnoza? Kaj v anamnezi in statusu nas usmerja na to diagnozo?
3. S katerimi preiskavami opredelimo možne vzroke nizke rasti pri otroku?
4. Kaj pa genetika v diagnostičnem postopku? Katere prednosti prinaša prepoznavanje genetskega vzroka nizke rasti?
5. Za kateri genetski vzrok nizke rasti gre glede na klinično sliko in rezultat genetskega testiranja?
6. Kakšne so možnosti zdravljenja nizke rasti otrok?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

Odgovori

1. Otrok, ki je glede na izmerjeno telesno višino nižji kot dva standardna odklona (angl. *standard deviation*, SD) pod povprečjem za starost, spol in populacijo, je nizke rasti in ga je treba napotiti na pregled k pediatru endokrinologu (1, 2). Vzroki nizke rasti so različni:

- endokrini vzroki (pomanjkanje RH, hipotiroidizem, hiperkorticism, rezistenca proti RH ali proti inzulinu podobnemu rastnemu faktorju 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1)),
- nizka rast v sklopu sindromskih obolenj (sindrom Turner, Noonan, Prader-Willi, Silver-Russell idr.),
- skeletne displazije (ahondroplazija, hipohondroplazija idr.),
- kronične sistemske bolezni (celiakija, kronična ledvična bolezen, vnetna črevesna bolezen, prirojene srčne napake, kronična pljučna bolezen, kronična anemija idr.),
- intrauterini zastoj rasti z nezadostno nadomestno rastjo po rojstvu (teratogeni, intrauterine okužbe, podhranjenost noseče matere, insuficienca posteljice idr.),
- prehranski in psihosocialni vzroki (podhranjenost, zanemarjanje in kronični stres) ter
- iatrogeni vzroki (dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi, kemo- in radioterapija osrednjega živčevja) (3-5).
- Če vzroka ne opredelimo, govorimo o idiopatski nizki rasti (2).

2. Glede na odsotnost očitnih organskih, endokrinih in sindromskih vzrokov nizke rasti bi posumili, da gre za idiopatsko nizko rast z dominantno družinsko komponento, saj je poleg obeh sorojencev nizke rasti tudi oče (5).

Izraz idiopatska nakazuje, da nam vzroka nizke rasti ni uspelo opredeliti. Novejše raziskave pa so pokazale, da ima pomemben delež teh otrok monogeniski vzrok, ki določa njihovo nizko telesno višino (2, 6). Geni, povezani z izolirano nizko rastjo, vključujejo heterozigotne različice genov, kot so gen za homeoboks transkripcijski faktor (angl. *short stature homeobox*, SHOX), gen za agrekan (angl. *aggrecan*, ACAN), gen za receptor za natriuretični peptid 2 (angl. *natriuretic peptide receptor 2*, NPR2), gen za prekursor natriuretičnega peptida C (angl. *natriuretic peptide precursor C*, NPPC) in gen za *indian hedgehog homolog* (angl. *indian hedgehog homolog*, IHH), ki sodelujejo pri razvoju rastne plošče, odgovorne za longitudinalno rast kosti z endohondralno osifikacijo (7-10). Gre za gene, ki so povezani s pomembnimi kostnimi displazijami, če je patološka različica prisotna na obeh alelih. Če je prisotna le na enem alelu, je klinična slika povezana z manj izrazito nizko rastjo in blažjimi skeletnimi disproporcijami, kot je vidno pri sorojcih v prikazanem primeru (11).

Pri opredelitvi vzroka nizke rasti je zato pomemben natančen klinični pregled, vključno z meritvijo disproporcev okončin (če je možno ob podpori izkušenega fizioterapevta) in usmerjeno skeletno diagnostiko (ob podpori izkušenega radiologa) (12).

3. Osnova obravnave je celovita anamneza in natančen kliničen pregled:

- usmerjena anamneza: rastna anamneza s pregledom rastne krivulje, višina staršev in sorojencev, simptomi kroničnih bolezni, prehrana in psihosocialni dejavniki,
- natančen kliničen pregled: telesna višina, teža, indeks telesne mase (ITM), displastični znaki, disproporcij in pubertetni razvoj (11-13).

Nadaljnje preiskave vključujejo:

- določitev kostne starosti (RTG leve roke in zapestja) v primerjavi s kronološko starostjo,
- celotno krvno sliko, vrednosti elektrolitov, oceno ledvične funkcije in jetrnih encimov,
- določitev vrednosti ščitničnih in spolnih hormonov,
- določitev vrednosti proti tkivni transglutaminazi usmerjenih imunoglobulinov A (tTG IgA) in skupne vrednosti imunoglobulinov A (IgA) za izključitev celiakije,
- določitev največjega porasta RH po stimulacijskem testu (argininski test, test L-DOPA),
- določitev vrednosti IGF-1, vezavnega proteina za inzulinu podoben rastni faktor 3 (angl. *insulin-like growth factor binding protein 3*, IGFBP-3) in njunega razmerja in
- po potrebi MR glave (ocena lokacije, velikosti in strukture hipofize in hipotalamusa) (3).

4. Kljub obsežnim kliničnim in laboratorijskim preiskavam je vzrok nizke rasti pri večini bolnikov nepojasnjen. Vpeljava naprednejše genetske diagnostične obravnave z uporabo tehnologij NGS pa je prinesla velik napredek v diagnostiki teh otrok. Med diagnostično obravnavo je ključno določiti, ali je telesna rast proporcionalna ali disproporcionalna. Disproporcionalna nizka rast, ki je nakazana v opisanem kliničnem primeru, zahteva celovit pregled skeleta, ki mu sledi usmerjeno genetsko testiranje (npr. analiza receptorja za fibroblastni rastni faktor 3 (angl. *fibroblast growth factor receptor 3*, FGFR3) pri sumu na ahondroplazijo), v primeru nespecifičnih skeletnih najdb pa WES z usmerjeno analizo genov, povezanih z nizko rastjo in skeletnimi displazijami. Pri bolnikih z negativnim rezultatom WES in izrazito nizko rastjo se nadaljuje z analizo celotnega genoma (angl. *whole genome sequencing*, WGS) (12, 14).

Medtem ko še vedno potekajo razprave, vključno z vprašanjem, pri kom ter kako izvajati in interpretirati stimulacijske teste za RH, raziskovalna področja, kot je genetika nizke rasti, odpirajo nova področja v pediatrični endokrinologiji. Diagnoza idiopatska nizka rast lahko pri otroku nizke rasti brez izvedbe celovite molekularnogenetske diagnostike privede do spregledanih diagnostičnih možnosti in manj natančnega kliničnega vodenja (12, 15). Prednosti prepoznavne otrok z genetskimi mutacijami predstavljajo tudi možnost zdravljenja z RH pri nekaterih bolnikih (npr. pri otrocih s patološko različico gena za IHH), genetska diagnoza lahko pomaga napovedati odziv na zdravljenje, bolniku in družini prinese psihološko olajšanje in omogoča zgodnje prepoznavanje dodatnih obolelih družinskih članov (3, 15, 16).

5. Glede na klinično sliko nizke rasti, minimalne skeletne disproporcionalnosti (blago krajši proksimalni deli okončin pri dečku in kratki prsti (brahidaktilija) pri deklici), odsotnost hormonskih odstopanj in drugih organskih vzrokov, družinsko anamnezo nizke rasti ter izvid genetskega testiranja gre za patološko različico v genu za IHH. Sočasna prisotnost identične genetske spremembe pri obeh sorojcih z nizko rastjo in prisotnost nizke rasti pri očetu predstavljata močan dokaz za dokončno etiološko potrditev vzroka nizke rasti.

Omenjeno spremembo uvrščamo v skupino skeletnih displazij. Gen za IHH kodira signalno molekulo, ključno za regulacijo proliferacije in diferenciacije hondrocitov v rastnih ploščah ter za proces endohondralne osifikacije. Patogene različice v genu za IHH so povezane predvsem z dvema kliničnima entitetama. Heterozigotne mutacije povezujejo z brahidaktilijo tipa A1 (BDA1), avtosomno dominantno motnjo, homozigotne pa z akrokrapitofemoralno displazijo (AKFD), redkejšo, običajno avtosomno recesivno motnjo, ki

je glede na rezultat genetskega testiranja prisotna tudi pri sorojencih. BDA1 in AKFD prepoznamo po blagih nepravilnostih okončin, in sicer brahidaktiliji, skrajšanih srednjih falangah in blagi disproporcionalni skrajšanosti okončin. Pri nekaterih bolnikih so prisotne epifizne nepravilnosti, blaga varus ali valgus kolen ali omejena gibljivost sklepov (10, 11).

6. Najprej zdravimo osnovne (kronične) bolezni, kadar so vzrok za nizko rast otrok. Uvedba zdravljenja z rekombinantnim humanim rastnim hormonom (rh-RH) pri otrocih z ohranjenim rastnim potencialom je na mestu pri pomanjkanju RH, pri nizki rasti v sklopu sindromskih obolenj (sindrom Turner, Noonan in Prader-Willi), pri nezadostni nadomestni rasti pri otroku, rojenem majhnem za gestacijsko starost (MGS) in pri kronični ledvični insuficienci (1, 17). Poleg rh-RH, ki se v podkožje v obliki injekcij aplicira vsakodnevno, so bile razvite formulacije novejšega, dolgodelujočega rh-RH, ki se v podkožje aplicira tedensko in lahko izboljša adherenco zdravljenja. Zdravljenje s tedenskim rh-RH je indicirano pri pomanjkanju RH, pri vseh drugih indikacijah pa se uporablja dnevni rh-RH (18).

Zdravljenje z RH pri idiopatski nizki rasti se trenutno preučuje v kliničnih raziskavah, ponekod po svetu (ZDA, Japonska, Avstralija) pa se ga že uporablja v vsakodnevni klinični praksi (19, 20).

Ključni poudarki:

- Vsi otroci, ki so nizke rasti, potrebujejo obravnavo pri pediatru endokrinologu, tudi če se ta prenaša skozi generacije (t. i. familiarna nizka rast).
- Osnova obravnave otroka z nizko rastjo je natančen klinični pregled s pozornostjo na blagih skeletnih nepravilnostih, ki nas lahko usmeri v ustrezno laboratorijsko diagnostiko.
- Moderna genetska diagnostika spreminja paradigmo idiopatske nizke rasti. Omogoča pregled celotnega genoma, interpretacija, ki ima osnovo v klinični prezentaciji, pa je ključ do postavitve prave diagnoze.
- Opredelitev redkih vzrokov nizke rasti nas vodi v razvoj novih pristopov k zdravljenju nizke rasti.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem izr. prof. dr. Primožu Kotniku, dr. med., s Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Pediatrične klinike v Ljubljani za strokovno pomoč pri pripravi tega diagnostičnega izziva.

VIRI IN LITERATURA

1. Kotnik P, Avbelj Stefanija M, Bratina N, et al. Smernice za zdravljenje otrok z ravnim hormonom v Republiki Sloveniji. Ljubljana: Pediatrična klinika. Slov pediater [internet]. 2012 [citirano 2026 Mar 1]; 19 (Suppl. 1). Dosegljivo na: https://www.slovenskapediatrija.si/portals/0/clanki/2012/2012_suppl_19_web.pdf
2. Kotnik P. Nepojasnjena nizka rast. Ljubljana: Pediatrična klinika. Slov pediater [internet]. 2014 [citirano 2026 Mar 1]; 21 (Suppl. 1). Dostopno na: https://www.slovenskapediatrija.si/pdf_datoteka?revija=6&clanek=175
3. Polidori N, Castorani V, Mohn A, et al. Deciphering short stature in Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2020; 25 (2): 69–79. doi: 10.6065/apem.2040064.032
4. Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE, et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30 (6): 705–36. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.008
5. Yau M, Lu J, Rapaport R. Idiopathic short stature and growth failure of unknown etiology. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., eds. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; October 24, 2023.
6. Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature. Curr Opin Pediatr. 2021; 33 (4): 458–63. doi: 10.1097/MOP.0000000000001033
7. Stavber L, Gaia MJ, Hovnik T, et al. Heterozygous NPR2 variants in idiopathic short stature. Genes (Basel). 2022; 13 (6): 1065. doi: 10.3390/genes13061065
8. Stavber L, Hovnik T, Kotnik P, et al. High frequency of pathogenic ACAN variants including an intragenic deletion in selected individuals with short stature. Eur J Endocrinol. 2020; 182 (3): 243–53. doi: 10.1530/EJE-19-0771
9. Plachy L, Dusatkova P, Amaratunga SA, et al. Monogenic causes of familial short stature. Front Endocrinol (Lausanne). 2024; 15: 1506323. doi: 10.3389/fendo.2024.1506323
10. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, et al. IHH gene mutations causing short stature with nonspecific skeletal abnormalities and response to growth hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103: 604–14. doi: 10.1210/jc.2017-02026
11. Chen Y, Yin M, Lu Y, et al. Short stature with brachydactyly caused by a novel mutation in the IHH gene and response to 4-year growth hormone therapy: a case report. Transl Pediatr. 2024; 13 (5): 856–63. doi: 10.21037/tp-23-578
12. Stavber L. Sistematska fenotipizacija in eksomsko sekvenciranje otrok in mladostnikov z nepojasnjeno nizko rastjo [internet] [doktorsko delo]. 2026 [citirano 2026 Mar 1]. Dosegljivo na: <https://repozitorij.uni-lj.si/lzpisGradiva.php?lang=eng&id=179134>
13. Patel R, Bajpai A. Evaluation of short stature in children and adolescents. Indian J Pediatr. 2021; 88 (12): 1196–202. doi: 10.1007/s12098-021-03880-9
14. Dauber A, Jorge AAL, Nilsson O, et al. International guideline on genetic testing of children with short stature. Eur J Endocrinol. 2026; 194 (2): R17–R36. doi: 10.1093/ejendo/lvag013
15. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A growth hormone research society international perspective. Horm Res Paediatr. 2019; 92 (1): 1–14. doi: 10.1159/000502231
16. Cavalcante JM, Cellin LP, Damião ALS, et al. Long-term growth hormone therapy improves adult height in children with Indian hedgehog (IHH)-related short stature. Horm Res Paediatr. 2026. doi: 10.1159/000551045
17. Danowitz M, Grimberg A. Clinical indications for growth hormone therapy. Adv Pediatr. 2022; 69 (1): 203–17. doi: 10.1016/j.yapd.2022.03.005
18. Maniatis A, Cutfield W, Dattani M, et al. Long-acting growth hormone therapy in pediatric growth hormone deficiency: A consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2025; 110 (4): e1232–40. doi: 10.1210/clinem/dgae834
19. Phillip M, Abuzzahab MJ, Pietropoli A, et al. Comparative outcomes of GH treatment in pediatric idiopathic short stature and GH deficiency. J Endocr Soc. 2025; 9 (10): bvaf133. doi: 10.1210/jendso/bvaf133
20. Linglart A, Dauber A, de Lima Jorge A, et al. Efficacy, safety, and outcomes of growth hormone treatment in children with idiopathic short stature. Growth Horm IGF Res. 2025; 82: 101661. doi: 10.1016/j.ghir.2025.101661

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 19. novembra 2025 do 19. februarja 2026

Diplomanti medicine

Kunčič Katarina	26. 11. 2025	Salobir Katarina	6. 1. 2026
Kumelj Špela	27. 11. 2025	Tara Anita	6. 1. 2026
Režonja Leon Filip	27. 11. 2025	Ušaj Polona	6. 1. 2026
Vehar Lara	27. 11. 2025	Banovac Taja	13. 1. 2026
Dimitrova Neda	9. 12. 2025	Cindro Kostelec Ema	13. 1. 2026
Lanišnik Ema	9. 12. 2025	Cvelbar Vanesa	13. 1. 2026
Nardin Živa	9. 12. 2025	Škulj Manca	15. 1. 2026
Pušnik Rok	9. 12. 2025	Kocjančič Tina	16. 1. 2026
Rapé Matej	9. 12. 2025	Petrovič Pia Veronika	19. 1. 2026
Vindišar Luka	9. 12. 2025	Blaž Rok	20. 1. 2026
Škufca Lara Katarina	15. 12. 2025	Glas Julija Vita	21. 1. 2026
Šarič Dijana	17. 12. 2025	Godec Nika	21. 1. 2026
Šketelj Maja	17. 12. 2025	Koprivnikar Ana	10. 2. 2026
Šturm Hana	19. 12. 2025	Štupar Klemen	17. 2. 2026
Rajgelj Tadej	24. 12. 2025	Drakslar Iza	19. 2. 2026
Gruden Dren	6. 1. 2026		

Diplomanti dentalne medicine

Herman Zala	19. 11. 2025	Končar Janja	18. 12. 2025
Žnidarič Rene	19. 11. 2025	Tajnik Aljaž	20. 1. 2026
Majcen Karmen	21. 11. 2025	Pogorevc Kaja	12. 2. 2026

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Žitnik Matija	19. 11. 2025	Jeromel Saša	2. 2. 2026
Bogdanoski Žana	20. 11. 2025	Golob Medeja	6. 2. 2026
Benčina Lana	1. 12. 2025	Jurečič Nejc	18. 2. 2026
Šuligoj Maša	3. 12. 2025	Kastelic Jure	18. 2. 2026
Vrtačnik Teja	6. 1. 2026	Bohak Jurij	19. 2. 2026
Vodlan Vida	12. 1. 2026	Čep Agata	19. 2. 2026
Jeler Aja	26. 1. 2026		
Golub Kristina	2. 2. 2026		

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 spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko tabele in kratek naslov, pojasnjene naj bodo tudi vse kratice, okrajšave in nestandardne enote, ki se pojavljajo v tabeli.

Slike

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

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

Knjiga na internetu

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

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

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

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

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

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

Guidelines for Authors

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

Language

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

Authorship

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

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

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

Ethical considerations and conflicts of interest

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

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

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

Dissertations and theses, scientific reports

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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

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

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

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

EDITORIAL WORK

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

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

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

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

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

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 543 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,
Tinka Mesarič, Leonie Vrtačnik Horvat,
Nina Zimič

EDITORIAL BOARD

Hana Brezar, Ela Cerar, Ema Grašič,
Katja Halilovič, Matic Ivančič, Ana
Jazbec, Pia Maria Kerčmar, Nike Klun,
Larisa Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Ana Kumperger, Uršula Vimer Kovaček

READER FOR ENGLISH

Zala Julija Kavčič

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FRONT COVER

Rok Erzar

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 2026

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.



- 3** Comparison of Migraine Treatment with Acupuncture and Hypnoacupuncture – *Jasmina Markovič Božič, Nika Jeromel, Eva Poteko, Alenka Spindler Vesel*
- 15** Infusion Solutions: Physiological Principles, Clinical Use, and the Importance of Maintaining Euvolemia – *Iztok Potočnik*
- 29** Opioid-Free Anesthesia: A Review of Clinical Efficacy and Safety – *Milan Krnojelac, Lea Andjerkovič Juvan*
- 49** Infertility and Assisted Reproductive Techniques – *Anamarija Mihovec, Nina Jančar*
- 59** Hypertensive Emergency in a Patient Without a Prior Diagnosis of Arterial Hypertension: A Case Report – *Timur Mušič, Amela Kabaklić*
- 77** Severe Right Diaphragmatic Rupture Due to High-energy Blunt Thoracic Trauma: A Case Report - *Jan Igor Kržan, Žan Čebtron, Ana Mavko, Jan Grosek*
- 89** Reversible Electroporation in Cancer Therapy – *Amadej Šenk Juh, Barbara Šenk, Maja Čemažar*
- 99** Diagnostic Challenge
- 105** List of Graduated Students
- 113** Guidelines for Authors