

- 
- 121** Predšolski razvoj dojenčkov z izjemno nizko gestacijsko starostjo, rojenih v letih 2013 in 2014 v Porodnišnici Ljubljana – *Tina Kozoderc, Anamarija Meolic, Sara Veronika Čar, Vanja Erčulj, Lilijana Kornhauser Cerar, Lev Bregant, Ana Spirovska, Nevenka Zavrl, Štefan Grosek*
- 139** Vpliv endometrioze črevesa na zanositev, nosečnost in porod: retrospektivna raziskava – *Tina Sirc, Vesna Šalamun*
- 153** Polioma BK virusna nefropatija – *Ema Rijavec, Željka Večerič-Haler, Nika Kojc, Neva Bezeljak*
- 163** Nociplastična bolečina – *Angelika Kirar, Niko Farič, Rok Lajnšček, Jasmina Markovič Božič, Alenka Spindler Vesel, Gorazd Požlep*
- 173** Pomen presejalnega pregleda nog pri osebah s sladkorno boleznijo – *Vita Kontelj, Miodrag Janić, Mojca Lunder*
- 189** Atopijski dermatitis: sodoben pregled patogeneze in terapevtskih možnosti – *Ana Dovžak Fritz, Mateja Starbek Zorko*
- 209** Visceralna lišmanioza, redka, a možna diagnoza tudi v Sloveniji: prikaz primera – *Lara Klemenčič Hansen, Nike Klun, Tadeja Kotar*
- 219** Lingvalna ščitnica – *Jan Kocjan, Miha Jesenko, Katja Zaletel, Simona Gaberšček*
- 229** Diagnostični izziv
- 235** Seznam diplomantov
- 237** Navodila avtorjem
- 243** 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,
Klara Krajc, Jaša Krevh, Iva Movrin,
Ajda Rojnik, 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

Larisa Žerovnik

PODPORNIKI

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

Revija izhaja štirikrat letno v 600 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 katerimkoli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

- 121** Predšolski razvoj dojenčkov z izjemno nizko gestacijsko starostjo, rojenih v letih 2013 in 2014 v Porodnišnici Ljubljana – *Tina Kozoderc, Anamarija Meolic, Sara Veronika Čar, Vanja Erčulj, Lilijana Kornhauser Cerar, Lev Bregant, Ana Spirovska, Nevenka Zavrl, Štefan Grosek*
- 139** Vpliv endometrioze črevesa na zanositev, nosečnost in porod: retrospektivna raziskava – *Tina Sirc, Vesna Šalamun*
- 153** Polioma BK virusna nefropatija – *Ema Rijavec, Željka Večerič-Haler, Nika Kojc, Neva Bezeljak*
- 163** Nociplastična bolečina – *Angelika Kirar, Niko Farič, Rok Lajnšček, Jasmina Markovič Božič, Alenka Spindler Vesel, Gorazd Požlep*
- 173** Pomen presejalnega pregleda nog pri osebah s sladkorno boleznijo – *Vita Kontelj, Miodrag Janič, Mojca Lunder*
- 189** Atopijski dermatitis: sodoben pregled patogeneze in terapevtskih možnosti – *Ana Dovžak Fritz, Mateja Starbek Zorko*
- 209** Visceralna lišmanioza, redka, a možna diagnoza tudi v Sloveniji: prikaz primera – *Lara Klemenčič Hansen, Nike Klun, Tadeja Kotar*
- 219** Lingvalna ščitnica – *Jan Kocjan, Miha Jesenko, Katja Zaletel, Simona Gaberšček*
- 229** Diagnostični izziv
- 235** Seznam diplomantov
- 237** Navodila avtorjem
- 243** Guidelines for Authors

Tina Kozoderc^{1*}, Anamarija Meolic^{2*}, Sara Veronika Čar^{3*}, Vanja Erčulj⁴, Lilijana Kornhauser Cerar⁵, Lev Bregant⁶, Ana Spirovska⁷, Nevenka Zavrl⁸, Štefan Grosek⁹

Predšolski razvoj dojenčkov z izjemno nizko gestacijsko starostjo, rojenih v letih 2013 in 2014 v Porodnišnici Ljubljana

Preschool Development of Infants with Extremely Low Gestational Age, Born in 2013 and 2014 at the Maternity Hospital Ljubljana

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: izjemna nedonošenost, cerebralna paraliza, nevrorazvojni izid, razvojne ambulantne, pogoste težave nedonošenčkov

IZHODIŠČA. Izjemno prezgodaj rojeni novorojenčki lahko imajo številne težave v nevrološkem in kognitivnem razvoju. METODE. Retrospektivna raziskava je bila izvedena na otrocih, rojenih pred 28. tednom nosečnosti, v letih 2013 in 2014. Zbrali smo demografske in nevrorazvojne podatke otrok v starosti dveh let ter podatke od staršev in razvojnih zdravnikov ob vstopu v šolo. V starosti dveh let je bilo vključenih 85 izjemno nedonošenih otrok, ob vstopu v šolo pa 45 otrok. REZULTATI. Denverskega razvojnega presejalnega testa II pri dveh letih ni uspelo opraviti 2,5 % od 79 otrok, 3,7 % od 81 otrok je imelo okvaro sluha in 35,6 % od 45 otrok je imelo patološke izvide slikanja možganov. Ob vstopu v šolo je bila pri 34,2 % od 45 otrok ugotovljena okvara vida, pri 2,9 % od 35 okvara sluha, pri 36,8 % od 38 motorična prizadetost in pri 31,1 % od 45 vedenjske motnje. Najpogostejša kognitivna težava je bila slaba pozornost (prisotna pri 76,5 % od 34 otrok), 44,7 % od 38 otrok je imelo težave v šoli in pri 50 % od 38 otrok je bilo priloženo strokovno mnenje ali sprejeta odločitev za napotitev v prilagojen šolski program. Razvojni pediatri so pogosteje

* Avtorice si delijo mesto prvega avtorstva

¹ Tina Kozoderc, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

² Anamarija Meolic, dr. med., Oddelek za kirurgijo, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrtnjaka 6, 9000 Murska Sobota

³ Sara Veronika Čar, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Vanja Erčulj, Rho Sigma Research & Statistics, Topniška ulica 45, 1000 Ljubljana; Fakulteta za kazensko pravo in varnost, Univerza v Mariboru, Železna cesta 18, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Lilijana Kornhauser Cerar, dr. med., Oddelek za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

⁶ Prim. Lev Bregant, dr. med., Oddelek za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

⁷ Ana Spirovska, dr. med., Oddelek za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

⁸ Nevenka Zavrl, dr. med., Razvojna ambulanta, Zdravstveni dom Ljubljana, Prvomajska ulica 5, 1000 Ljubljana

⁹ Prof. dr. Štefan Grosek, dr. med., višji svetnik, Oddelek za neonatologijo, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Katedra za medicinsko etiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; stefan.grosek@kclj.si, stefan.grosek@mf.uni-lj.si

poročali o nevrofizioterapevtski obravnavi in vključenosti psihologa kot starši. RAZPRAVA. Razvoj slovenskih izjemno nedonošenih otrok je boljši v starosti dveh let v primerjavi z mednarodnimi raziskavami. Primerjava rezultatov razvoja nedonošenih otrok pred vstopom v šolo pa je pokazala, da so naši rezultati boljši od rezultatov mednarodnih raziskav na področju prilagoditev šolanja in pogostosti težav v šoli, primerljivi na področju motoričnih motenj ter slabši na področju kognitivnih in vedenjskih težav ter zaznavnih okvar.

ABSTRACT

KEYWORDS: extremely preterm infants, cerebral palsy, neurodevelopmental outcomes, developmental outpatient clinics, common problems of prematurity

BACKGROUND. Extremely preterm infants may experience various neurodevelopmental and cognitive impairments. **METHODS.** A retrospective study was conducted in infants born before 28 weeks of gestation in 2013 and 2014. We collected demographic data and neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. Additionally, we collected data from parents and developmental physicians before school entry. 85 children were included at 2 years of age, and 45 children before school entry. **RESULTS.** At 2 years of age, 2.5% of 79 children failed the Denver Developmental Screening Test II, 3.7% of 81 children had hearing impairment, and 35.6% of 45 children had pathological brain imaging findings. Before school entry, visual impairment was found in 34.2% of 45 children, hearing impairment in 2.9% of 35, motor disability in 36.8% of 38, and behavioral problems in 31.1% of 45 children. The most common cognitive problem was poor attention, present in 76.5% of 34 children. Problems in school were reported in 44.7% of 38 children, and 50% of 38 children received a professional opinion or decision to enroll in an adapted school program. Neurodevelopmental pediatricians reported a statistically higher incidence of neurophysiotherapeutic treatment and psychologist involvement compared to parents' responses. **DISCUSSION.** The development of Slovenian extremely preterm infants at 2 years of age is more favorable than that reported in international studies. Before school entry, their developmental outcomes are superior to those reported in international studies with regard to school adjustment and the prevalence of school difficulties, broadly comparable in terms of motor impairments, but less favorable with respect to cognitive and behavioral difficulties, as well as visual and hearing impairments.

IZHODIŠČA

Napredek v perinatalni oskrbi je omogočil nego in podporo mlajšim in manjšim nedonošenčkom. To je eden izmed razlogov, zakaj se je v zadnjih desetletjih znatno povečala stopnja preživetja med izjemno majhnimi in nezrelimi nedonošenčki, ki nesorazmerno prispevajo k celotni obolevnosti nedonošenčkov (1–7). Nedonošenost je pomembna težava javnega zdravstva, saj

je med vodilnimi vzroki smrti pri otrocih, mlajših od 5 let (5).

Kratko- in dolgoročno spremljanje nedonošenčkov po odpustu iz bolnišnice omogoča zgodnje odkrivanje in obravnavo razvojnih, nevroloških in drugih zdravstvenih težav. Priporočila glede vključitvenih meril, pogostosti in trajanja spremljanja ter obsega zdravljenja se med državami v Evropi razlikujejo (8–19).

V Sloveniji jih po odpustu iz bolnišnice obravnavajo primarni pediatri, do drugega leta tudi pediatri neonatologi v Ambulanti za vodenje rizičnih otrok (AVRO) v Porodnišnici Ljubljana in razvojni pediatri v razvojnih ambulantah z vključenim centrom za zgodnjo obravnavo (RA-CZO), kjer poteka multidisciplinarna obravnava na področjih zdravstva, izobraževanja in socialnega varstva (20–26).

Cilj raziskave je bil opredeliti, kateri so najpomembnejši razvojni, motorični in kognitivni primanjkljaji pri prezgodaj rojenih otrocih z izredno nizko gestacijsko starostjo. S tem namenom smo iz različnih zbirk podatkov retrospektivno zbrali podatke o zdravljenju in obravnavi prezgodaj rojenih otrok. Razvojne primanjkljaje smo ocenili v populaciji otrok v starosti dveh let in ob vstopu v šolo.

METODE

Razvojne ambulate v Sloveniji, ki so sodelovale v raziskavi

V Sloveniji je v času raziskave delovalo 25 razvojnih ambulant, ki so bile enakomerno porazdeljene po vsej državi, na 18 lokacijah (v nekaterih večjih krajih je več razvojnih ambulant). V raziskavo je bilo na začetku vključenih 23 razvojnih ambulant, kamor so bili obravnavani otroci napoteni. Ob koncu raziskave je podatke posredovalo 18 ambulant.

Vključitvena in izključitvena merila

V raziskavo so bili vključeni vsi prezgodaj rojeni otroci, rojeni pred 28. tednom nosečnosti v letih 2013 in 2014, zdravljeni v Enoti za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov (EINT) Kliničnega oddelka za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (Porodnišnice Ljubljana) in nato spremljani v AVRO Porodnišnice Ljubljana. Vključitvena merila je izpolnjevalo 124 otrok, od tega 39 umrlih je bilo izključenih iz vzorca raziskave.

Končni vzorec raziskave je obsegal 85 otrok. Nato smo za nadaljevanje raziskave poslali vabilo staršem vseh 85 otrok. Po povabilu so dali starši pisno soglasje za sodelovanje za 45 od 85 otrok (slika 1). Preostalih 40 otrok ni bilo vključenih v raziskavo zaradi različnih razlogov. Nekateri starši niso odgovorili na prošnjo za sodelovanje v raziskavi, drugi pa niso bili dosegljivi zaradi neustreznih kontaktnih podatkov. Ker nismo imeli pisnega dovoljenja za obdelavo podatkov, smo jih izvzeli iz vzorca.

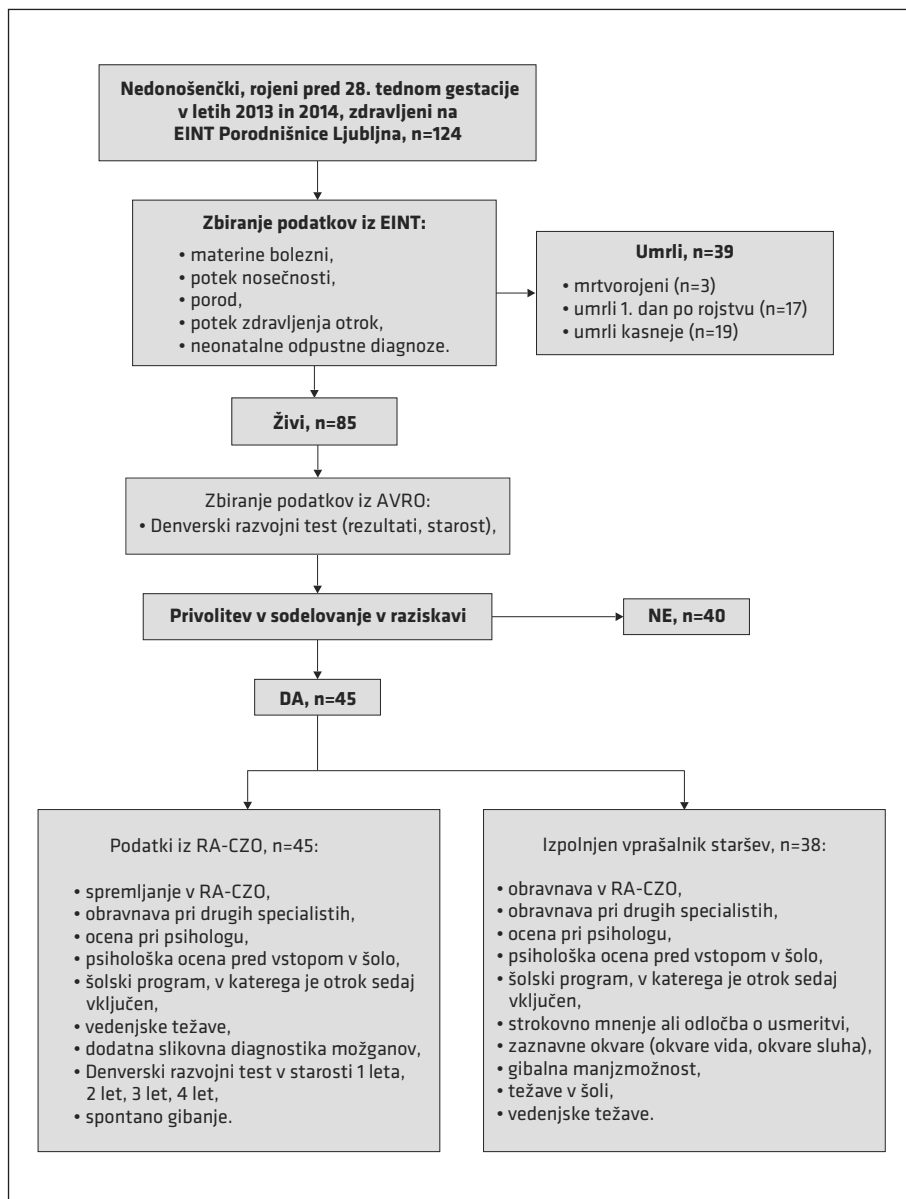
Uporabljeni nevrološki razvojni testi in vprašalniki

Od 85 otrok smo iz zapisov AVRO Porodnišnice Ljubljana zbrali podatke o starosti otrok ob prvem Denverskem razvojnem presejalnem testiranju II (Denver Developmental Screening Test II, DDST II), o rezultatih DDST II na posameznih ocenjevanih področjih (socializaciji, fini motoriki, govoru, grobi motoriki) ter o stanju sluha ob pregledu. Informacije o stanju sluha smo pridobili od staršev, ki so poročali o morebitni obravnavi pri avdiologu v starosti do dveh let (27). V nadaljevanju raziskave smo pridobili podatke o nevrološkem razvoju 45 otrok prek vprašalnika za starše in iz dokumentacije RA-CZO, v kateri so bili otroci spremljani. Vprašalnik so izpolnili starši 38 otrok. Kategorije podatkov, ki so nam jih posredovali starši in pediatri iz RA-CZO, so prikazane na sliki 1.

Razvoj otrok do drugega leta starosti je bil ocenjen na podlagi rezultatov prvega DDST II, prisotnosti slušne okvare, ocene spontan gibov in patoloških rezultatov radioloških preiskav možganov (UZ in MR), ki so bili v povezavi z izjemno nedonošenostjo (intraventrikularna krvavitev stopenj I–IV in/ali periventrikularna levkomalacija stopenj I–IV). Razvoj ob vstopu v šolo smo ocenili na podlagi podatkov o posebnem zdravljenju in zdravljenju v RA-CZO, psihološki obravnavi,

kognitivnih in vedenjskih težavah, zaznavnih okvarah, motoričnih motnjah, strokovnem mnenju o posebnem šolskem programu ter težavah ali prilagoditvah v šoli.

Razvrstitev nevroloških razvojnih motenj iz vprašalnika za starše in razvojnih podatkov pediatrov iz RA-CZO je bila prav tako ocenjena le za 45 izjemno nedonošenih otrok, katerih starši so podpisali pisno soglasje.



Slika 1. Prikaz vključitve otrok in zaporedja uporabljenih metod. EINT – Enota za intenzivno terapijo in nego novorojencev, n – število otrok, AVRO – Ambulanta za vodenje rizičnih otrok, RA-CZO – razvojna ambulanta s centrom za zgodnjo obravnavo.

Ocene odgovorov staršev in pediatrov

Za analizo in primerjavo rezultatov smo odgovore staršev in pediatrov razvrstili v naslednje kategorije:

- Opis kognitivnih težav otroka, navedenih v psiholoških ocenah, razvrščen v sedem kategorij (ob prisotnosti težav v eni ali dveh kategorijah je bila motnja razvrščena kot blaga, v treh, štirih ali petih kategorijah kot zmerna, v šestih ali sedmih kategorijah pa kot huda):
 - motnje govora in jezika,
 - slabše neverbalne sposobnosti,
 - slabša pozornost,
 - slabe grafomotorične sposobnosti,
 - težave na področju socialnega razvoja,
 - slabše prilagoditvene sposobnosti,
 - slabša vizualno-prostorska koordinacija.
- Opredelitev prilagoditev šolanja (glede na odgovore o šolskem programu, v katerega je otrok trenutno vpisan, in priloženega strokovnega mnenja ali odločitve za napotitev v prilagojen šolski program).
- Opis motorične oviranosti (razvrščene v štiri kategorije, skladno s kriteriji Mednarodne klasifikacije delovanja, invalidnosti in zdravja Svetovne zdravstvene organizacije (29, 30)):
 - blaga,
 - zmerna,
 - huda in
 - zelo huda motorična oviranost.
- Opis prisotnosti težav v šoli (razvrščenih v 4 kategorije):
 - težave s koncentracijo,

- slaba grafomotorika,
- težave pri matematiki in
- potreba po dodatni razlagi doma.
- Opis vedenjskih težav otrok (razvrščenih v tri kategorije, ob prisotnosti težav v eni kategoriji smo vedenjsko motnjo opredelili kot blago, pri prisotnosti v dveh kot zmerno, pri prisotnosti v vseh treh kategorijah pa kot hudo).

Statistična analiza

Za statistično analizo smo uporabili spletno orodje MedCalc® (Healthcare Technology, New York). Kategorične spremenljivke, pridobljene s strani staršev in iz RA-CZO, smo primerjali z uporabo testa χ^2 ali Fisherjevega eksaktnega testa, glede na vrsto spremenljivke. Kategorične spremenljivke otrok, z intraventrikularnimi krvavitvami stopenj I–II ali III–IV ali brez njih, smo primerjali na podlagi kategoričnih spremenljivk z uporabo testa χ^2 ali Fisherjevega eksaktnega testa, glede na vrsto spremenljivke. Številске spremenljivke so bile opredeljene kot povprečje s standardnim odklonom in izračunani so bili 95-% intervali zaupanja. Kategorične spremenljivke so predstavljene kot frekvenca in delež (%) otrok. Vsi statistični testi so bili izvedeni pri stopnji tveganja 5 % ($\alpha = 0,05$).

REZULTATI

Značilnosti mater in otrok, vključenih v raziskavo

Podatki otrok, ki so bili vključeni v raziskavo, so prikazani v tabelah 1–3. Povprečna

Tabela 1. Bolezni in stanja mater ali potek nosečnosti pri izredno prezgodaj rojenih otrocih ($n = 45$). Kategorične spremenljivke so predstavljene kot število in delež (%) otrok.

Bolezni in stanja matere ali potek nosečnosti	Število in delež (%) primerov
Inzulinsko odvisni gestacijski diabetes	2 (4,4)
(Pre)eklampsija	5 (11,1)
Primarna hipertenzija matere	2 (4,4)
Zdravljenje z glukokortikoidi v nosečnosti	41 (91,1)
Horioamnionitis	6 (13,3)
Antibiotično zdravljenje v nosečnosti	15 (33,3)

Tabela 2. Značilnosti poroda, potek zdravljenja otrok pri izjemno prezgodaj rojenih otrocih ($n = 45$). Številске spremenljivke so opredeljene kot povprečje s standardnim odklonom, kategorične spremenljivke pa kot število in delež (%) otrok.

Porod in potek zdravljenja otrok	Povprečje s standardnim odklonom ali število in delež (%) primerov
Carski rez	17 (37,8)
Gestacijska starost (dnevi)	182,3 ± 9,5 (179,5–185,2)
Porodna teža (grami)	849,6 ± 181 (795,2–904,0)
Novorojenec majhen za gestacijsko starost	7 (15,6)
Oživljanje novorojenca v porodni sobi	30 (66,7)
Slušne motnje ob rojstvu	5 (11,1)
Aplikacija surfaktanta	30 (66,7)
Zdravljenje z glukokortikoidi	25 (55,6)
Zdravljenje z vazopresorji	7 (15,6)

Tabela 3. Diagnoze otrok ob odpustu iz bolnišnice pri izjemno prezgodaj rojenih otrocih ($n = 45$). Kriteriji za preživetje s hudo obolevnostjo so prisotnost NEC stopnje 2 ali 3, ROP stopnje 1, BPD stopnje 2 ali 3, IVH stopenji III–IV in PVL. Številске spremenljivke so opredeljene kot povprečje s standardnim odklonom, kategorične pa kot število in delež (%) otrok. NEC – nekrotizirajoč enterokolitis (angl. *necrotizing enterocolitis*), SIRS – sistemski vnetni odzivni sindrom (angl. *systemic inflammatory response syndrome*), BPD – bronhopulmonalna displazija, IVH – intraventrikularna krvavitev (angl. *intraventricular haemorrhage*), PVL – periventrikularna levkomalacija, ROP – retinopatija nedonošenosti (angl. *retinopathy of prematurity*).

Diagnoze ob odpustu novorojenčkov	Število in delež (%) primerov
Pnevotoraks	3 (6,7)
NEC stopnje 2 ali 3	0 (0,0)
Zgodnja sepsa	2 (4,4)
Pozna sepsa	5 (11,1)
SIRS	10 (22,2)
Okužba	11 (24,4)
BPD	28 (62,2)
IVH	14 (31,1)
IVH stopenji I–II	9 (20,0)
IVH stopenji III–IV	5 (11,8)
PVL	0 (0,0)
ROP	14 (31,1)
Preživetje s hudo obolevnostjo	23 (51,1)

starost mater ob porodu je bila $31,9 \pm 4,8$ (30,5–33,4) leta. Trideset otrok (66,7 %) je bilo prvorojenih. Dolžina bivanja na oddelku za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov $72,2 \pm 23,2$ (65,3–79,2) dneva.

Rezultati razvoja otrok do drugega leta starosti, spremljanih v Ambulanti za vodenje rizičnih otrok in razvojnih ambulantah s centri za zgodnjo obravnavo

Do starosti dveh let so bili otroci spremljani v AVRO, kjer smo opravili DDST II. Razvojni podatki so prikazani v tabeli 4.

Rezultati razvoja otrok od drugega leta starosti do vpisa v šolo

Odgovori o zdravljenju v RA-CZO so pokazali statistično značilen višji delež odgovorov o nevrofizioterapevtskem zdravljenju in vključevanju psihologa iz podatkov RA-CZO v primerjavi s podatki, podanimi s strani staršev. Preostali rezultati pred-

šolskega razvoja otrok ob vstopu v šolo so prikazani v tabeli 5.

Rezultati predšolskega razvoja otrok, ki so bili spremljani v razvojnih ambulantah s centri za zgodnjo obravnavo, z intraventrikularnimi krvavitvami stopenj I–II in III–IV ali brez njih

Tabela 6 prikazuje razvojne podatke otrok z intraventrikularnimi krvavitvami (angl. *intraventricular haemorrhage*, IVH) stopenj I–II in III–IV ali brez njih. V podskupini otrok z IVH stopenj I–II (tabela 6) se od otrok brez IVH statistično značilno razlikujejo prisotnost vedenjskih težav ($p = 0,014$), nemirnost ali hiperaktivnost ($p = 0,039$) in nezrelost ($p = 0,007$). Pri drugih spremenljivkah ni bilo ugotovljenih statistično značilnih razlik.

V podskupini otrok z IVH stopenj III–IV (tabela 6) otroci potrebujejo statistično značilno več delovne terapije ($p = 0,034$), pomoči specializiranih pedagogov ($p = 0,045$) in

Tabela 4. Razvojni podatki vseh otrok do drugega leta starosti, spremljanih v AVRO Porodnišnice Ljubljana. n – število otrok, za katere smo lahko pridobili podatke v vsaki kategoriji, DDST II – Denverski razvojni presejalni test II (Denver Developmental Screening Test II).

Razvojni rezultati otroka pri dveh letih	Število in delež (%) otrok		n
Rezultat prvega DDST II ^a			79
	neuspešen	uspešen ^b	
Socializacija	2 (2,5)	68 (86,1)	
Fine motorične sposobnosti	2 (2,5)	67 (84,8)	
Govor	2 (2,5)	48 (60,8)	
Grobe motorične sposobnosti	2 (2,5)	59 (74,7)	
Slušne motnje		3 (3,7)	81
Ocena spontanega gibanja ^c			19
normalno	6 (31,6)		
nenormalno	9 (47,4)		
izrazito nenormalno	4 (21,0)		
Patološka slikanja možganov (UZ, MR, CT)	16 (35,6)		45

^a Povprečna popravljenost starost ob prvem DDST II: 22,0 meseca $\pm$ 0,5 meseca (20,9–23,1 meseca).

^b DDST II je bil uspešen, če so otroci lahko opravili določene naloge, ki jih 90 % otrok v splošni populaciji lahko opravi v njihovi starosti.

^c Povprečna popravljenost starost ob oceni spontanega gibanja: 81,3 dneva $\pm$ 18,0 dneva (43,6–119,1 dneva).

tiflopedagogov ($p = 0,016$). Prav tako so imeli več motenj zaznavanja ($p = 0,050$) v primerjavi z otroki brez IVH. Pri drugih postavkah ni bilo ugotovljenih statistično značilnih razlik.

RAZPRAVA

Izvedena raziskava je prva slovenska raziskava o nevrološkem in kognitivnem razvoju izjemno prezgodaj rojenih otrok, rojenih v letih 2013 in 2014 v Porodnišnici Ljubljana, v predšolskem obdobju od rojstva do vpisa v osnovnošolski program. Cilj raziskave je bil opredeliti, kateri so najpomembnejši razvojni, motorični in kognitivni primanjkljaji pri prezgodaj rojenih otrocih z izredno nizko gestacijsko starostjo.

Razvojni status otrok do drugega leta, spremljanih v Ambulanti za vodenje rizičnih otrok in razvojnih ambulantah s centri za zgodnjo obravnavo

V Belgiji so Pascal in sodelavci preučevali nevrorazvojni izid nedonošenčkov, rojenih pred 32. tednom gestacije, v starosti dveh let. Preučevali so motoriko, kognitivne motnje, sluh in vid ter govor, za kar so uporabili test Bayley-III. Za dva standardna odklona je na motoričnem področju od populacije odstopalo 6,2 % otrok, na kognitivnem 3,9 % otrok in na področju govora 10,5 % otrok (30). Ob primerjavi rezultatov belgijske raziskave imajo otroci, ki so bili vključeni v našo raziskavo, tako na področju grobe kot fine motorike kot tudi govora,

Tabela 5. Predšolski razvojni podatki otrok od drugega leta starosti dalje do vpisa v šolo. RA-CZO – razvojna ambulanta s centrom za zgodnjo obravnavo, n – število otrok.

Podatki o predšolskem razvoju otroka	Število otrok (%) – Podatki iz RA-CZO	n	Število otrok (%) – Podatki staršev	n	p
Zdravljenje v RA-CZO^a	45 (100)	45 ^a	38 (100)	38 ^b	1
Specialistično zdravljenje		45		38	
nevrofizioterapija	45 (100)		31 (81,6)		0,003
delovna terapija	27 (60)		26 (68,4)		0,429
govorni in jezikovni terapevt	32 (71,1)		27 (71,1)		0,867
specialistični pedagog	27 (60)		20 (52,6)		0,502
pedagog za slepe in slabovidne	2 (4,4)		3 (7,9)		0,656
socialni delavec	11 (24,4)		5 (13,2)		0,197
psiholog	33 (73,3)		19 (50)		0,029
Psihološko zdravljenje					
ocena psihologa	36 (81,8)	44	32 (84,2)	3	0,622
psihološka ocena ob vstopu v šolo	24 (57,1)	42	32 (84,2)	38	0,003
Kognitivne težave^c			34		
govorne in jezikovne motnje	22 (64,7)				
slabše neverbalne sposobnosti	6 (17,6)				
slaba (zmanjšana) pozornost	26 (76,5)				

slabe grafomotorične sposobnosti	22 (64,7)			
težave v socialnem razvoju	10 (29,4)			
slabša prilagodljivost	5 (14,7)			
oslabljena vizualno-prostorska koordinacija	14 (41,2)			
Prisotnost strokovnega mnenja ali odločitve o namestitvi		19 (50)	3	
Prilagoditve šolanja^d		43		
individualiziran program za predšolske otroke	21 (48,8)			
odloženi vstop v šolo	18 (41,9)			
izobraževalni program s prilagojeno izvedbo in dodatno strokovno podporo	18 (41,9)			
individualiziran izobraževalni program z enakovrednim izobraževalnim standardom	1 (2,3)			
individualiziran izobraževalni program z nižjim izobraževalnim standardom	2 (4,7)			
poseben program izobraževanja in vzgoje	0 (0,0)			
Zaznavne motnje			7 (23,3)	45
Vidne motnje			13 (34,2)	45
Slušne motnje		1 (2,9)	3	
Fizična (motorična) invalidnost^e		14 (36,8)	38	
Težave v šoli		23 (44,7)	38	
težave s koncentracijo		10 (26,3)		
slabe grafomotorične sposobnosti		3 (7,9)		
težave z matematiko		4 (10,5)		
potrebna dodatna razlaga doma		6 (15,8)		
Vedenjske motnje^f	14 (31,1)	45	6 (16,2)	37 0,120
nemirnost ali hiperaktivnost	9 (20)		3 (8,1)	0,209
razdražljivost, vzburjenost, eksplozivnost, impulzivnost, slaba samokontrola	3 (6,7)		2 (5,4)	1,000
nezrelost	2 (4,4)		1 (2,7)	1,000

^a Povprečna popravljena starost ob prvem pregledu v RA-CZO po podatkih staršev: 132 dni ± 119,5 dneva (89,6–174,4 dneva).

^b Povprečna popravljena starost ob prvem pregledu v RA-CZO po podatkih pediatrov RA-CZO: 48,3 dneva ± 63,0 dneva (29,4–77,8 dneva).

^c Kognitivne težave so bile pri 6 otrocih (17,6 %) razvrščene kot blaga motnja, pri 26 otrocih (76,5 %) kot zmerna motnja in pri 2 otrocih (5,9 %) kot huda motnja.

^d Prilagoditve šolanja otrok, kot so jih poročali starši in pediatri iz RA-CZO ter skladno z mnenjem strokovnjakov ali odločitvijo o namestitvi.

^e Na podlagi opisov motoričnih motenj je bilo vseh 14 otrok razvrščenih v skupino z blago motnjo gibanja.

^f Vedenjske motnje vseh otrok so bile razvrščene kot blage motnje, skladno z opisnimi ocenami pediatrov RA-CZO in staršev.

Prilagoditve šolanja ^b									
individualiziran program za predšolske otroke	6 (75,0)	8	4 (80,0)	5	12 (46,2)	26	0,159	< 0,001	
zamuda pri vstopu v šolo	4 (50,0)	8	3 (60,0)	5	11 (40,7)	27	0,700	0,631	
izobraževalni program s prilagojeno izvedbo in dodatno strokovno podporo	4 (50)	8	4 (80,0)	5	10 (33,3)	30	0,433	0,134	
personaliziran izobraževalni program z enakovrednim izobraževalnim standardom	1 (12,5)	8	0 (0,0)	5	0 (0,0)	30	0,211	1,000	
personaliziran izobraževalni program z nižjim izobraževalnim standardom	1 (12,5)	8	0 (0,0)	5	1 (3,3)	30	0,381	1,000	
poseben program izobraževanja in vzgoje	0 (0,0)	8	0 (0,0)	5	0 (0,0)	30	1,000	1,000	
Zaznavne motnje	2 (22,2)	9	2 (66,7)	3	3 (9,7)	31	0,311	< 0,001	
Vidne motnje	4 (44,4)	9	3 (60,0)	5	6 (19,4)	31	0,431	< 0,001	
Slušne motnje	0 (0,0)	9	0 (0,0)	4	1 (4,5)	22	1,000	1,000	
Fizična (motorična) invalidnost ^c	1 (11,1)	9	4 (80,0)	5	9 (37,5)	24	0,217	0,144	
Težave v šoli									
težave s koncentracijo	2 (22,2)	9	2 (40,0)	5	6 (25,0)	24	1,000	0,597	
slabe grafičnomotorične sposobnosti	1 (11,1)	9	0 (0,0)	5	2 (8,3)	24	1,000	1,000	
matematični problemi	2 (22,2)	9	1 (20,0)	5	1 (4,2)	24	0,174	0,320	
potrebna dodatna razlaga doma	3 (33,3)	9	1 (20,0)	5	2 (8,3)	24	0,111	0,446	
Vedenjske motnje^d	6 (66,7)	9	1 (20,0)	5	7 (22,6)	31	0,014	1,000	
nemirnost ali hiperaktivnost	4 (44,4)		1 (20,0)		4 (12,9)		0,039	0,000	
razdražljivost, vznburjenost, eksplozivnost, impulzivnost, slaba samokontrola	0 (0,0)		0 (0,0)		3 (9,7)		0,545	1,000	
nezelelost	2 (22,2)		0 (0,0)		0 (0,0)		0,007	1,000	

^a Kognitivne težave so bile pri 6 otrocih (17,6%) razvrščene kot blaga motnja, pri 26 otrocih (76,5%) kot zmerna motnja in pri 2 otrocih (5,9%) kot huda motnja.

^b Prilagoditve šolanja otrok, kot so jih poročali starši in pediatri iz RA-CZO ter skladno z mnenjem strokovnjakov ali odločitvijo o namestitvi.

^c Na podlagi opisov motoričnih motenj je bilo vseh 14 otrok razvrščenih v skupino z blago motnjo gibanja.

^d Vedenjske motnje vseh otrok so bile razvrščene kot blage motnje, skladno z opisnimi ocenami pediatrov RA-CZO in staršev.

boljše izide, saj je bil test na teh področjih kot neuspešen ocenjen le pri 2,5 % otrok.

V francoski raziskavi so Donval in sodelavci poročali o normalnih motoričnih ocenah pri 85 % prezgodaj rojenih otrok in normalnih kognitivnih ocenah pri 69 % otrok, rojenih pred 33. tednom nosečnosti (31). Slovenski prezgodaj rojeni otroci so imeli ocene testa grobe motorike uspešne v 74,7 % in ocene fine motorike v 84,8 %, medtem ko sta socializacija in govor, ki najbolj ustrezata kognitivnim ocenam v omenjeni raziskavi, dosegla oceno uspešnosti testa v 86,1 % za socializacijo in v 60,8 % za govor. Rezultati otrok v naši raziskavi so primerljivi z rezultati omenjene raziskave kljub precej nižji gestacijski starosti otrok v naši raziskavi.

V turški raziskavi so Bulbul in sodelavci poročali, da se 4,2 % prezgodaj rojenih otrok, rojenih v 34. tednu nosečnosti do tretjega leta starosti ni uspelo socializirati. Od preiskovanih otrok je imelo 6,3 % zmanjšane fine motorične sposobnosti in 9,4 % grobe motorične sposobnosti. V govornih testih je bilo neuspešnih 5,2 % otrok (32). Rezultati testov v naši raziskavi so precej boljši, saj je le 2,5 % slovenskih otrok v drugem letu starosti neuspešno opravilo DDST II. Podobna je tudi primerjava z avstralsko raziskavo, ki so jo izvedli Sanchez in sodelavci. Poročali so, da je 10 % prezgodaj rojenih otrok v tretjem letu starosti za 1,5 standardnega odklona zaostajalo za starostno popravljenim povprečjem na vsaj enem govornem področju (33).

Do drugega leta starosti je bila pri 3,7 % slovenskih izjemno prezgodaj rojenih otrok diagnosticirana slušna okvara, kar je manjši delež v primerjavi s poljsko raziskavo Wroblewska-Seniuk in sodelavcev, ki so poročali o trajni slušni okvari pri 11 % otrok, rojenih v 25. tednu nosečnosti, in pri 4,2 % otrok, rojenih med 26. in 28. tednom nosečnosti (34). Pascal in sodelavci pa so v populaciji belgijskih prezgodaj rojenih otrok, rojenih pred 32. tednom nosečnosti, opisali slušne težave pri 1,4 % otrok (30).

Razvojni status otrok od drugega leta starosti do vpisa v šolo

Čeprav so slovenski izjemno prezgodaj rojeni otroci v primerjavi z otroki v mednarodnih raziskavah dosegli nekoliko nižje rezultate na kognitivnem področju, so potrebovali znatno manj prilagoditev v šolanju. Individualiziran program šolanja z dodatno strokovno pomočjo je potrebovalo 41,9 % izjemno prezgodaj rojenih slovenskih otrok. V raziskavi EPICure Johnsona in sodelavcev je 57 % otrok iz Združenega kraljestva in Irske, rojenih pred 25. tednom, potrebovalo dodatno pomoč (35). Podobno je le 7 % slovenskih otrok obiskovalo individualizirane šolske programe, ki temeljijo na posebnih pedagoških načelih, medtem ko so Johnson in sodelavci navedli, da je 13 % otrok obiskovalo posebni šolski program (35). Slovenski otroci iz naše raziskave so dosegli tudi boljše rezultate na področju učnih težav. Ugotovili smo, da je imelo 10,5 % otrok težave z matematiko, medtem ko je raziskava EPICure poročala, da je imelo težave z matematiko 44 % otrok, Cheong in sodelavci pa so v avstralski raziskavi poročali o težavah z matematiko pri 18,9 % otrok, rojenih med 22. in 27. tednom nosečnosti (35, 36).

Po podatkih raziskave Marret in sodelavcev je imelo 32,2 % otrok, rojenih med 24. in 26. tednom nosečnosti, in 20,1 % otrok, rojenih med 27. in 28. tednom nosečnosti motnje gibanja (37). V naši raziskavi je imelo motnje gibanja 36,8 % otrok. Herber-Jonat in sodelavci so poročali o motnjah gibanja pri 10 % nemških otrok, rojenih med 22. in 24. tednom nosečnosti (38).

Marret in sodelavci so opisali kognitivne motnje pri 48 % otrok, rojenih med 24. in 26. tednom nosečnosti, vedenjske motnje pri 9,2 % otrok, rojenih med 24. in 26. tednom nosečnosti, in pri 9,7 % otrok, rojenih med 27. in 28. tednom nosečnosti (37). V slovenski populaciji pa ima kar 76,5 % izjemno prezgodaj rojenih otrok motnje pozornosti, 64,7 % motnje grafomotoričnih

sposobnosti in 64,7 % motnje govora in jezika. Tudi vedenjske motnje so pogostejše pri slovenskih otrocih, saj so prisotne pri 31,3 % otrok. Nižje kognitivne ocene slovenskih otrok (motnje pozornosti, motnje grafomotoričnih sposobnosti in motnje govora ter jezik) in pogostejšo prisotnost vedenjskih težav bi lahko pripisali boljši in zgodnejši prepoznavi med multidisciplinarnim zdravljenjem v RA-CZO, kar potrjujejo tudi znatno boljša slika v smislu pogostosti težav v šoli in potrebe po prilagoditvah v šoli.

V Sloveniji je imelo 34,2 % otrok iz naše raziskave ob vstopu v šolo motnjo vida, 2,9 % pa motnjo sluha. Herber-Jonat in sodelavci so poročali o slabovidnosti pri nemških otrocih, starih osem let. Slabovidnih je bilo 21 % otrok, rojenih med 22. in 23. tednom nosečnosti, in 26 % otrok, rojenih v 24. tednu nosečnosti ali pozneje (38). Marret in sodelavci so ugotovili slabovidnost in prizadetost sluha pri 2,7 % otrok, rojenih med 24. in 26. tednom nosečnosti. Otroci, rojeni med 27. in 28. tednom nosečnosti, so imeli vid prizadet v 0,9 %, sluh pa v 1,1 %, kar ponovno kaže na znatno višjo prevalenco slabovidnosti in prizadetosti sluha pri slovenskih otrocih (38).

Predšolski razvojni status od drugega leta starosti do vpisa v šolo pri otrocih z intraventrikularno krvavitvijo stopenj I–II ali III–IV

Ugotovili smo, da otroci z IVH stopenj III–IV potrebujejo statistično značilno več delovne terapije ($p = 0,034$), pomoči specializiranih pedagogov ($p = 0,045$) in tiflopedagogov ($p = 0,016$) v primerjavi z otroki brez IVH. Pri otrocih z IVH stopenj I–II je v primerjavi z otroki brez IVH le statistično značilno več opaznih vedenjskih motenj ($p = 0,014$), nemirnosti ali hiperaktivnosti ($p = 0,039$) in nezrelosti ($p = 0,007$). V francoski raziskavi so Tréluier in sodelavci proučevali umrljivost in nevrološki razvoj

pet let po IVH pri nedonošenih otrocih, rojenih pred 32. tednom nosečnosti. V raziskavi niso ugotovili nobenih nevroloških motenj pri otrocih brez IVH ali IVH stopenj I–II, medtem ko je bila IVH stopenj III–IV povezana z zmernimi in hudimi nevrološkimi motnjami, zmanjšanim celotnim inteligenčnim količnikom in cerebralno paralizo (39).

Kaempff in sodelavci so izvedli sistematičen pregled variabilnosti nevroloških motenj (40). Od 203 prispevkov o nevrokognitivnem razvoju izjemno nedonošenih otrok je bilo primernih 15 raziskav, ki so vključevale 13.229 dojenčkov, rojenih pred 27. tednom nosečnosti. Ugotovili so, da višje stopnje preživetja ni spremljalo izboljšanje nevroloških motenj. To je spodbudilo iskanje vzrokov nevroloških motenj. Za namen zmanjšanja pogostosti nevroloških motenj s spremembo perinatalne oskrbe je pomembno longitudinalno spremljanje vseh izjemno prezgodaj rojenih otrok v perinatalnem centru. Do enakih ugotovitev je prišla tudi avstralska skupina Zayeg in sodelavcev, ki je ugotovila, da so se aktivna oskrba in stopnje preživetja pri otrocih z izjemno nizko telesno težo od leta 1979 drastično povečale. Število preživelih brez večjih nevroloških motenj v razvoju se je sčasoma povečalo v večji meri kot število tistih z večjimi motnjami (41). Do podobnih ugotovitev so prišli v raziskavi EPICure2, ki je vključevala ocene v šoli ali na domu pri 11-letnikih v Angliji, ter Hickey in sodelavci v Avstraliji (42, 43).

EINT Porodnišnice Ljubljana je od leta 2008 članica mreže Vermont Oxford Network (VON), preko katere lahko dostopamo do podatkov o izidih (kot so umrljivost, huda IVH, bronhopulmonalna displazija, nekrotizirajoči enterokolitis in retinopatija nedonošenosti) za otroke z zelo nizko telesno težo ob porodu, jih analiziramo in primerjamo z več kot 1.400 EINT po vsem svetu. Podatki kažejo, da imamo skozi leta stabilno pojavnost neželenih izidov, ki

je dosledno nižja od povprečja v bazi podatkov, zlasti v primerjavi z enotami iste ravni intenzivne nege (44). Tudi v italijanski raziskavi nevrološkega razvoja prezgodaj rojenih dojenčkov z izjemno nizko porodno težo so pokazali izboljšano preživetje v 24 mesecih pri otrocih brez nevroloških motenj v primerjavi s prej poročanimi mednarodnimi kohortami. Kognitivne motnje so bile najpomembnejše in najpogostejše glavne posledice (45). Njihove ugotovitve so bile skladne z našimi, čeprav nismo ugotovili nobenih statistično značilnih razlik med tistimi z IVH in tistimi brez IVH.

Taylor in sodelavci so deset let spremljali izredno prezgodaj rojene dojenčke in ugotovili, da otroci, ki so imeli pri dveh letih zmerno do hudo nevrorazvojno motnjo, v 63 % pri desetih letih niso imeli nobenih ali pa so imeli le blage nevrološke motnje. Otroci, ki so imeli pri dveh letih izrazito nevrorazvojno motnjo, v 36 % pri desetih letih niso imeli nobenih, ali pa so imeli le blage nevrorazvojne motnje (46).

Omejitve raziskave

Pri interpretaciji podatkov je pomembno upoštevati omejitve retrospektivne raziskave, ki je predstavljena v prispevku. Ena izmed omejitev bi lahko bila neenotna interpretacija vsebine vprašalnika za starše, ki je morda vseboval izraze, ki jih starši niso razumeli, ali odprta vprašanja, ki niso bila jasna. Pomanjkljivost je tudi dvojni vir podatkov (starši in pediatri RA-CZO), med katerima je bilo več neskladij. Število otrok, za katere smo lahko pridobili določene podatke od staršev in pediaterov RA-CZO, se je med različnimi kategorijami razlikovalo, kar je oteževalo primerjave. Poleg tega so se informacije o prilagoditvah v šoli včasih razlikovale od dejanskih prilagoditev, saj so te v določeni meri priporočila in niso zavezujoče.

Različna metodologija in klasifikacija problemov v okviru kognitivnih, motoričnih, vedenjskih in zaznavnih motenj je

prav tako otežila primerjave z drugimi mednarodnimi raziskavami. Upoštevati je treba, da smo proučevali otroke, rojene v letih 2013 in 2014, ko so se zgodile pomembne spremembe v načinih zdravljenja na oddelkih za intenzivno nego novorojenčkov, zlasti med izjemno nedonošenimi otroci (neinvazivne metode uporabe surfaktanta, družinsko usmerjena oskrba itd.). Morebitna odstopanja bi bilo treba dodatno preučiti pri otrocih, rojenih pozneje, v letih 2015–2017.

Ena od omejitev raziskave bi lahko bila ta, da imajo različne države različne šolske sisteme, zato se pristop k obravnavi in reševanju učnih težav med njimi razlikuje, kar bi lahko otežilo neposredno primerjavo rezultatov.

Pomembna omejitev je tudi, da našega vzorca otrok ni spremljala samo ena razvojna ekipa, ampak je bil razporejen med 25 razvojnih ekip, ki so morda različno pristopale k problemom otrok in staršev ter k njihovem reševanju.

ZAKLJUČKI

Ugotovili smo, da je obravnava skrajno nedonošenih otrok v predšolskem obdobju v Sloveniji primerljiva z obravnavo takih otrok v tujini. Uvedba centraliziranega zbiranja podatkov bi lahko omogočila vpogled v najpogostejše težave izjemno prezgodaj rojenih otrok po odpustu iz enote intenzivne nege novorojenčkov, standardizacija vprašalnikov in testov, ki se uporabljajo za oceno nevrološkega razvoja otrok v RA-CZO na nacionalni in mednarodni ravni pa bi omogočila boljše primerjave znotraj države in na globalni ravni. Za boljši vpogled v nevrološki razvoj teh majhnih otrok so potrebne nadaljnje raziskave z večjim vzorcem, ki bi vključevale naslednje generacije izjemno prezgodaj rojenih otrok.

Prispevek avtorjev

SG, NZ, LKC in LB so zasnovali raziskavo. SG in NZ sta razvila koncept in zasnovi

vpražalnika. SG, NZ, VE, LKC, AS in LB so odobrili vprašalnik in zasnovo raziskave. VE, TK in SG so zagotovili statistične podatke. TK, AM in SVC so zbrali vse podatke in izvedli raziskavo. TK, AM in SG so napisali rokopis, AS pa je pomagal pri njegovem predelovanju. SG je pridobil finančna sredstva. Vsi avtorji so prispevali kritične pripombe in pomagali oblikovati raziskavo, analizo in rokopis. Vsi avtorji so prebrali in odobrili rokopis.

Financiranje

Raziskavo (raziskava št. 20210074) je financiral raziskovalni program Terciar Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Slovenija.

Izjava nacionalnega preglednega odbora

Raziskava je bila odobrena s strani Komisije za medicinsko etiko Republike Slovenije, dne 23. septembra 2021 (številka sklepa: 0120-358/2021/6) in je bila izvedena skladno s Helsinško deklaracijo iz leta 1975.

Izjava o prostovoljnem soglasju

Prostovoljno soglasje je bilo pridobljeno od vseh udeležencev (zakonitih zastopnikov, staršev), vključenih v raziskavo.

Izjava o razpoložljivosti podatkov

Podatki niso na voljo zaradi omejitev v zvezi z zasebnostjo ali etiko.

ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujejo vsem razvojnim pediatrom, medicinskim sestram in vsem drugim zdravstvenim delavcem v razvojnih klinikah za pomoč pri zbiranju teh podatkov ter za njihovo nesebično podporo in delo v korist teh otrok. Posebna zahvala gre otrokom in staršem, ki so sodelovali in pripomogli, da je bila raziskava uspešno izvedena.

NAVZKRIŽJE INTERESOV

Avtorji izjavljajo, da v zvezi s tem člankom ni dejanskih ali potencialnih navzkrižij interesov.

LITERATURA

1. Spittle AJ, Thompson DK, Brown NC, et al. Neurobehaviour between birth and 40 weeks' gestation in infants born <30 weeks' gestation and parental psychological wellbeing: Predictors of brain development and child outcomes. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 111. doi: 10.1186/1471-2431-14-111
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015; 314 (10): 1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244
3. Olischar M, Messerschmidt A, Repa A, et al. The early prediction of neonatal morbidity and mortality in singleton small for gestational age infants with a birthweight < 1,500 g. *Wien Klin Wochenschr.* 2013; 125 (13-14): 386-92. doi: 10.1007/s00508-013-0381-8
4. Holzer I, Lehner R, Ristl R, et al. Effect of delivery mode on neonatal outcome among preterm infants: An observational study. *Wien Klin Wochenschr.* 2017; 129 (17-18): 612-17. doi: 10.1007/s00508-016-1150-2
5. Ream MA, Lehwald L. Neurologic consequences of preterm birth. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018; 18 (8): 48. doi: 10.1007/s11910-018-0862-2
6. Rogers EE, Hintz SR. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol.* 2016; 40 (8): 497-509. doi: 10.1053/j.semper.2016.09.002
7. Novak-Antolič Ž, Fabjan-Vodušek V, Steblovnik L, et al. Zelo prezgodnji porod: presejalni testi za napovedovanje tveganja. *Med Razgl.* 2008; 47 (4): 367-78.
8. Patel RM. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants. *Am J Perinatol.* 2016; 33 (3): 318-28. doi: 10.1055/s-0035-1571202
9. Agarwal PK, Shi L, Rajadurai VS, et al. Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: A prospective study. *J Perinatol.* 2018; 38 (8): 1093-100. doi: 10.1038/s41372-018-0138-3
10. Jois RS. Understanding long-term neurodevelopmental outcomes of very and extremely preterm infants: A clinical review. *Aust J Gen Pract.* 2019; 48 (1-2): 26-32. doi: 10.31128/AJGP-04-18-4545
11. Tsai AJ, Lasky RE, John SD, et al. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol.* 2014; 34 (5): 399-404. doi: 10.1038/jp.2014.21
12. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020; 150 (1): 17-23. doi: 10.1002/ijgo.13184
13. Moser MF, Müller IJ, Schalamon J, et al. Neurodevelopmental outcome of very preterm infants with gastrointestinal tract perforations does not differ compared to controls. *Wien Klin Wochenschr.* 2021; 133 (13-14): 680-86. doi: 10.1007/s00508-021-01886-z
14. Babnik J, Kornhauser-Cerar L. Razvoj nedonošenčkov rojenih s 25 in manj tedni nosečnosti. In: Novak Antolič Ž, ed. *Klinično upravljanje strokovnosti v perinatologiji: zbornik prispevkov. Združenje za perinatalno medicino, Slovensko zdravniško društvo; 2002. p. 35-43.*
15. Kornhauser-Cerar L, Babnik J, Pestevšek M. Mejna viabilnost - zgodnji izid pri nedonošenčkih rojenih pred 26. tednom nosečnosti. In: Novak Antolič Ž, ed. *Klinično upravljanje strokovnosti v perinatologiji: zbornik prispevkov. Združenje za perinatalno medicino, Slovensko zdravniško društvo; 2002. p. 44-53.*
16. Koce M, Kornhauser-Cerar L, Grosek Š. Znotrajprekatna krvavitev in obprekatna levkomalacija zaradi nedonošenosti. *Med razgl.* 2021; 60 (3): 319-34.
17. Grosek Š, Štucin Gantar I, Kornhauser-Cerar L. Oskrba novorojenčka z dihalno stisko. In: Battelino T, ed. *Pediatrična gastroenterologija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2017. p. 151-66.*
18. Perme T, Škafar Cerkvenik A, Grosek Š. Newborn readmissions to slovenian children's hospitals in one summer month and one autumn month: A retrospective study. *Pediatr Neonatol.* 2016; 57 (1): 47-52. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.04.009
19. Seppänen AV, Draper ES, Petrou S, et al. Follow-up after very preterm birth in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022; 107 (1): 113-14. doi: 10.1136/archdischild-2020-320823
20. Zavrl N, Šušteršič B, Dobnik Renko B. Obravnava otrok z motnjo v razvoju. In: Battelino T, ed. *Izbrana poglavja iz pediatrije. Pediatrična revmatologija in alergologija. Pediatrična oftalmologija. Pediatrična oskrba na primarni ravni. Cepljenja. Vol. 28. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2016. p. 101-12.*
21. Neubauer D, Kolenc J. Zgodovina - Otroška nevrologija v Sloveniji. [internet]. UKC Ljubljana; c2000-2026. [citirano 2026 Maj 12]. Dosegljivo na: https://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddolki/pediatrična_klinika/ko_za_otrosko_mladostnisko_in_razvojno_nevrologijo/zgodovina
22. Zakon o celostni zgodnji obravnavi predšolskih otrok s posebnimi potrebami 2017. Uradni list RS št. 41/2017.

23. Pravilnik o spremembah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni 2021. Uradni list RS št. 57/2021.
24. Zavrl N. Predstavitev organizacije in dela razvojnih ambulant. In: Bregant L, ed. Zbornik referatov. Strokovno srečanje Nedonošenček – zdravstveni, psihološki in socialni problem; 2006 Oct 27–28; Ljubljana. Ljubljana: Rokus; 2006. p. 180–6.
25. Stojanovič E. Predstavitev ambulate za ogrožene otroke. In: Cerar M-V, Novak-Antolič Ž, eds. Desetletnica Porodnišnice Ljubljana: zbornik prispevkov. Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino; 1998. p. 183–4.
26. Bregant L, Stojanovič E. Spremljanje razvoja nedonošenčkov v ambulanti za rizične novorojenčke Porodnišnice Ljubljana. In: Bregant L, ed. Zbornik referatov. Strokovno srečanje Nedonošenček – zdravstveni, psihološki in socialni problem; 2006 Oct 27–28; Ljubljana. Ljubljana: Rokus; 2006. p. 175–9.
27. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, et al. The Denver II: A major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*. 1992; 89 (1): 917–7.
28. Jiménez Buñuales MT, González Diego P, Martín Moreno JM. La clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud (CIF) 2001 [International classification of functioning, disability and health (ICF) 2001]. *Rev Esp Salud Publica*. 2002; 76 (4): 271–9. Spanish. doi: 10.1590/s1135-57272002000400002
29. Ustün TB, Chatterji S, Kostansjek N, et al. WHO's ICF and functional status information in health records. *Health Care Financ Rev*. 2003; 24 (3): 77–88.
30. Pascal A, Govaert P, Oostra A, et al. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: A meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60 (4): 342–55. doi: 10.1111/dmcn.1367.
31. Abily-Donval L, Pinto-Cardoso G, Chadie A, et al. Comparison in outcomes at two-years of age of very preterm infants born in 2000, 2005 and 2010. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0114567. doi: 10.1371/journal.pone.0114567
32. Bulbul A, Kaya DK, Keskin GY, et al. Midterm neuromotor development results of preterm babies less than 34 weeks gestational age. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020; 54 (3): 337–45. doi: 10.14744/SEMB.2020.06881
33. Sanchez K, Spittle AJ, Boyce JO, et al. Conversational language in 3-year-old children born very preterm and at term. *J Speech Lang Hear Res*. 2019; 63 (1): 206–15. doi: 10.1044/2019_JSLHR-19-00153
34. Wroblewska-Seniuk K, Greczka G, Dabrowski P, et al. Hearing impairment in premature newborns-Analysis based on the national hearing screening database in Poland. *PLoS One*. 2017; 12 (9): e0184359. doi: 10.1371/journal.pone.0184359
35. Johnson S, Hennessy E, Smith R, et al. Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: The EPICure study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94 (4): F283–9. doi: 10.1136/adc.2008.152793
36. Cheong JLY, Anderson PJ, Burnett AC, et al. Changing neurodevelopment at 8 years in children born extremely preterm since the 1990s. *Pediatrics*. 2017; 139 (6): e20164086. doi: 10.1542/peds.2016-4086
37. Marret S, Marchand-Martin L, Picaud JC, et al. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: The EPIPAGE cohort study. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e62683. doi: 10.1371/journal.pone.0062683
38. Herber-Jonat S, Streiftau S, Knauss E, et al. Long-term outcome at age 7-10 years after extreme prematurity – A prospective, two centre cohort study of children born before 25 completed weeks of gestation (1999-2003). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27 (16): 1620–6. doi: 10.3109/14767058.2013.871699
39. Tréluyer L, Chevallier M, Jarreau PH, et al. Intraventricular hemorrhage in very preterm children: Mortality and neurodevelopment at age 5. *Pediatrics*. 2023; 151 (4): e2022059138. doi: 10.1542/peds.2022-059138
40. Kaempf JW, Guillen U, Litt JS, et al. Change in neurodevelopmental outcomes for extremely premature infants over time: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023; 458–63. doi: 10.1136/archdischild-2022-324457
41. Zayegh AM, Doyle LW, Boland RA, et al. Trends in survival, perinatal morbidities and two-year neurodevelopmental outcomes in extremely low-birthweight infants over four decades. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022; 36 (5): 594–602. doi: 10.1111/ppe.12879
42. Marlow N, Ni Y, Lancaster R, et al. No change in neurodevelopment at 11 years after extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021; 106 (4): 418–24. doi: 10.1136/archdischild-2020-320650
43. Hickey L, Burnett A, Spittle AJ, et al. Extreme prematurity, growth and neurodevelopment at 8 years: A cohort study. *Arch Dis Child* 2021; 106 (2): 160–6. doi: 10.1136/archdischild-2019-318139

44. Kornhauser Cerar L, Perme T, Trdan M. Sodelovanje v mreži Vermont Oxford (VON) pri ocenjevanju kakovosti dela oddelka za intenzivno nego in terapijo Porodnišnice Ljubljana. In: Bregant L, Treiber M, eds. Izbrana poglavja iz neonatologije: 6. kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije: Ljubljana, oktober 2022. Ljubljana: Združenje ginekologov in porodničarjev Slovenije; 2022. p. 1-9.
45. Caporali C, Longo S, Tritto G, et al. Neurodevelopmental outcome of Italian preterm ELBW infants: An eleven years single center cohort. *Ital J Pediatr.* 2022; 48 (1): 117. doi: 10.1186/s13052-022-01303-9
46. Taylor GL, Joseph RM, Kuban KCK, et al. Changes in neurodevelopmental outcomes from age 2 to 10 years for children born extremely preterm. *Pediatrics.* 2021; 147 (5): e2020001040. doi: 10.1542/peds.2020-001040

Prispelo 3. 10. 2025

Tina Sirc¹, Vesna Šalamun²

Vpliv endometrioze črevesa na zanositev, nosečnost in porod: retrospektivna raziskava

The Effect of Bowel Endometriosis on Conception, Pregnancy and Delivery: A Retrospective Study

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrioza črevesa, globoka infiltrativna endometrioza, nosečnost, porod, predležeča posteljica, neonatalni izidi, postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo

IZHODIŠČA. Endometrioza črevesa je oblika globoke infiltrativne endometrioze, ki povzroča kronično bolečino v mali medenici. Vpliv bolezni na plodnost, nosečnost in izid poroda je slabo preučen. Cilj raziskave je bil oceniti vpliv endometrioze črevesa na zanositev, nosečnost in izide poroda. METODE. V retrospektivni raziskavi, izvedeni med letoma 2014 in 2021, smo primerjali podatke o 69 porodih žensk z endometriozo črevesa z veliko nacionalno kohorto 134.843 žensk brez endometrioze, ki so v tem obdobju rodile. REZULTATI. Endometrioza je bila prepoznana kot neodvisni dejavnik tveganja za predležečo posteljico. Poleg tega so imele ženske z endometriozo črevesa višjo pojavnost zapletov, vključno z gestacijsko hipertenzijo in prezgodnjim porodom. Med porodom so bili zapleti, kot so nepravilna lega ploda (medenična in prečna), večja poporodna krvavitev in pogostejši porod s carskim rezom, pogostejši. Neonatalni izidi so bili manj ugodni: novorojenčki so pogosteje potrebovali sprejem na intenzivno nego, imeli so nižje ocene po lestvici Apgar, pogostejše so bili majhni za gestacijsko starost in imeli so višje stopnje mrtvorojenosti ter perinatalne umrljivosti. Poleg tega so ženske z endometriozo črevesa kazale posredne znake zmanjšane plodnosti – zanosile so v starejših letih in pogosteje potrebovale postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo. RAZPRAVA. Endometrioza črevesa pomembno povečuje verjetnost pojava zapletov med nosečnostjo, porodom in v neonatalnem obdobju, zato je nujno zgodnje prepoznavanje tveganj ter prilagojeno, individualizirano spremljanje in obravnava žensk med celotnima obdobjema nosečnosti in poroda.

ABSTRACT

KEYWORDS: bowel endometriosis, deep infiltrating endometriosis, pregnancy, delivery, placenta previa, neonatal outcomes, assisted reproductive technologies

BACKGROUNDS. Bowel endometriosis is a form of deep infiltrating endometriosis that causes chronic pelvic pain. Its impact on fertility, pregnancy, and delivery outcomes remains

¹ Tina Sirc, dr. med., Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj, Kidričeva cesta 38a, 4000 Kranj

² Asist. dr. Vesna Šalamun, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Štajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Štajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; vesna.salamun@icloud.com

poorly understood. The aim of this study was to assess the impact of bowel endometriosis on conception, pregnancy, and delivery outcomes. **METHODS.** In a retrospective study conducted between 2014 and 2021, data from 69 deliveries in women with bowel endometriosis were compared with a large national cohort of 134,843 women without endometriosis who gave birth during the same period. **RESULTS.** Endometriosis was identified as an independent risk factor for placenta previa. Moreover, women with bowel endometriosis had a higher incidence of complications, including gestational hypertension and preterm birth. Intrapartum complications were more frequent, including abnormal fetal presentation (breech and transverse lie), a higher rate of postpartum hemorrhage, and a higher rate of cesarean delivery. Neonatal outcomes were less favorable: newborns more often required admission to the neonatal intensive care unit, had lower Apgar scores, were more frequently small for gestational age, and exhibited higher rates of stillbirth and perinatal mortality. Additionally, women with bowel endometriosis showed indirect signs of reduced fertility – they conceived at an older age and more frequently required assisted reproductive technologies. **DISCUSSION.** Bowel endometriosis significantly increases the likelihood of complications during pregnancy, delivery, and the neonatal period. Therefore, early identification of these risks and individualized monitoring and management throughout pregnancy and delivery are essential.

IZHODIŠČA

Endometrioza črevesa je ena najzahtevnejših oblik globoko infiltrativne endometrioze (GIE), saj zaradi vraščanja v steno črevesa povzroča izrazite prebavne in medenične simptome ter pomembno vpliva na kakovost življenja prizadetih žensk. Pojavlja se pri 6–12 % bolnic z endometriozo, pri čemer sta v kar 93 % prizadeta rektum ali rektosigmoidno črevo (1–3). Klinična slika vključuje ciklične prebavne težave, kot so dishezija, tenezmi, hematohezija, zaprtje ali driska, medtem ko medenična bolečina pogosto vztraja kronično. Zdravljenje zahteva individualiziran pristop, ki upošteva starost bolnice, obseg bolezni, reproduktivne načrte ter pridružene oblike endometrioze.

Endometrioza je sicer heterogena kronična bolezen, za katero je značilna prisotnost tkiva, podobnega endometriju, zunaj maternične votline (4). Ocena incidence v splošni populaciji znaša 10–15 %, višja pa je med ženskami s kronično medenično bolečino in neplodnostjo (5). Poleg črevesa so pri GIE pogosto prizadete sakro-

uterine vezi, rektovaginalni pretin, redkeje sečila. Pogosto je prisotna tudi adenomioza. Glede na velikost in globino vraščanja endometriotičnih nodusov se pri kirurškem zdravljenju uporabljajo različni postopki, od površinskega odstranjevanja (angl. *shaving*) do diskoidne odstranitve in segmentne odstranitve črevesa (6, 7).

Endometrioza dokazano vpliva na plodnost, v zadnjem desetletju pa se intenzivno raziskuje tudi njen vpliv na potek nosečnosti in izid poroda (8). Sistematične analize kažejo, da imajo ženske z endometriozo večje tveganje za gestacijsko hipertenzijo, preeklampsijo, predležečo posteljico, odstop posteljice, prezgodnji porod, carski rez in mrtvorojenost v primerjavi z ženskami brez bolezni (9). Podatki o nosečnosti pri ženskah z endometriozo črevesa so izjemno omejeni, čeprav gre za skupino bolnic z izrazitimi simptomi, pogostimi kirurškimi posegi ter potencialno povečanim tveganjem za zaplete v nosečnosti in ob porodu.

Namen naše raziskave je bil oceniti vpliv endometrioze črevesa na zanositev, potek nosečnosti, načine in izide poroda ter

izide pri novorojencih. Ugotovitve bodo prispevale k boljši obravnavi nosečnic s to obliko endometrioze ter k optimizaciji porodnega vodenja in poporodne oskrbe.

METODE

V retrospektivni kohortni raziskavi smo preučili 351 žensk, ki so bile v obdobju od 1. januarja 2014 do 31. decembra 2021 obravnavane na Kliničnem oddelku za reprodukcijo in pri katerih je bila postavljena diagnoza endometrioze črevesa (mednarodna klasifikacija bolezni (MKB) N80.5). Diagnozo smo določili na podlagi vaginalnega UZ-pregleda in/ali endoanalnega UZ ter/ali MR-slikanja male medenice. V analizo smo vključili ženske, ki so imele potrjeno endometriozo črevesa, željo po zanositvi ali prisotno neplodnost ter so bile med obravnavo stare največ 42 let. Na podlagi teh kriterijev je bilo v nadaljnjo analizo vključenih 134 bolnic, 217 pa smo jih izključili.

Podatke smo pridobili iz več virov: elektronske baze Hipokrat, ki vsebuje bolnišnične in ambulantne podatke Ginekološke klinike, anketnega vprašalnika, ki so ga bolnice izpolnile ob prvem obisku v Dnevnem centru za endometriozo, Perinatalnega informacijskega sistema Slovenije, raziskovalne baze Vpliv črevesne endometrioze na zanositev in porod ter strukturiranih telefonskih intervjujev. Iz teh virov smo zbrali podatke o osebnih značilnostih bolnic, obsežnosti bolezni, načinu kirurškega zdravljenja, načinu zanositve, poteku nosečnosti, zapletih med porodom in po njem ter o izidih novorojenca.

Primarni cilj raziskave je bil oceniti vpliv endometrioze črevesa na zaplete v nosečnosti, med porodom in na neonatalne izide, sekundarni cilj pa vpliv na način zanositve. Za analizo kategoričnih spremenljivk smo uporabili Pearsonov test χ^2 , medtem ko smo numerične spremenljivke obdelali z analizo variance (angl. *analysis of variance*, ANOVA). Statistična značilnost je bila določena pri $p \leq 0,05$,

obdelava podatkov pa je bila izvedena z uporabo programa IBM SPSS Statistics®, 27.0.

Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (referenčna št. 0120-174/2018/6). Vse postopke smo izvajali skladno s Helsinško deklaracijo in njenimi poznejšimi dopolnitvami, pri čemer so bile vse bolnice seznanjene z namenom raziskave in so podale informirano privolitve za vključitev podatkov v raziskavo. Pri obdelavi podatkov je bila zagotovljena anonimnost udeleženk in stroga zaupnost osebnih podatkov.

REZULTATI

Od 134 žensk, ki so želele zanositi, je bilo 62 zdravljenih z delno odstranitvijo črevesa, 17 s površinskim odstranjevanjem (angl. *shaving*) nodusa, 55 pa konzervativno. Zanosilo jih je 98, od tega 46 spontano in 52 v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP). Donosilo in rodilo je 80 žensk, podatke o porodu pa smo pridobili za 69 žensk, ki so predstavljale preiskovano skupino. Za primerjavo smo uporabili kontrolno skupino 134.843 nosečnic iz splošne populacije brez znane endometrioze črevesa, ki so rodile v istem časovnem obdobju.

V preiskovani skupini je bila povprečna starost matere ob porodu višja, medtem ko je bil indeks telesne mase (ITM) nižji in so ženske povprečno rodile prej kot v kontrolni skupini (tabela 1). Več je bilo prvorodnic (tabela 5), nosečnice pa so pogostejše zanosile z uporabo postopkov OBMP v primerjavi s kontrolno skupino (tabela 2). Pri podrobnejši analizi načina zdravljenja endometrioze črevesa smo ugotovili, da je od 33 žensk, zdravljenih konzervativno, 18 (54,5 %) zanosilo spontano, 15 (45,5 %) pa s postopki OBMP. Med 36 ženskami, zdravljenimi operativno, je 21 (58,3 %) zanosilo s postopki OBMP, 15 (41,7 %) pa spontano. Razlika med načinom zdravljenja ni bila statistično značilna.

Tabela 1. Značilnosti preiskovane in kontrolne skupine. n – število preiskovank, SD – standardna deviacija, ITM – indeks telesne mase.

Značilnosti	Endometrioza črevesa (n = 69)	Kontrolna skupina (n = 134.843)	p
	povprečje ± SD	povprečje ± SD	
Starost matere (leta)	32,14 ± 3,28	30,43 ± 4,93	0,004 ^a
ITM (kg/m ²)	22,36 ± 3,42	24,01 ± 4,65	0,003 ^a
Višina gestacije ob porodu (tedni nosečnosti)	37,12 ± 3,66	38,94 ± 2,01	< 0,001 ^a

^a statistično značilna razlika pri upoštevanju 95-% intervala zaupanja**Tabela 2.** Značilnosti preiskovane in kontrolne skupine glede na zanositev. n – število preiskovank, OBMP – oploditev z biomedicinsko pomočjo.

Način zanositve	Endometrioza črevesa n = 69 (100,0 %)	Kontrolna skupina n = 134.840 (100,0 %)	p
Spontana	38 (55,1 %)	127.388 (94,5 %)	< 0,001 ^a
Umetna inseminacija	0 (0,0 %)	386 (0,3 %)	
Postopki OBMP	31 (44,9 %)	6.041 (4,5 %)	
Indukcija ovulacije	0 (0,0 %)	1.025 (0,8 %)	

^a statistično značilna razlika pri upoštevanju 95-% intervala zaupanja**Tabela 3.** Značilnosti preiskovane in kontrolne skupine glede na število plodov. n – število preiskovank.

Število plodov	Endometrioza črevesa n = 69 (100,0 %)	Kontrolna skupina n = 134.843 (100,0 %)	p
Eden	65 (94,2 %)	132.465 (98,2 %)	< 0,001 ^a
Bihorijska dvojčka	3 (4,3 %)	1.896 (1,4 %)	
Monohorijska biamnijska dvojčka	0 (0,0 %)	443 (0,3 %)	
Monohorijska monoamnijska dvojčka	1 (1,4 %)	25 (0,0 %)	
Trojčki	0 (0,0 %)	14 (0,0 %)	

^a statistično značilna razlika pri upoštevanju 95-% intervala zaupanja**Tabela 4.** Značilnosti preiskovane in kontrolne skupine glede na vstavo ploda ob porodu. n – število preiskovank.

Število plodov	Endometrioza črevesa n = 69 (100,0 %)	Kontrolna skupina n = 134.843 (100,0 %)	p
Glavična	60 (87,0 %)	128.855 (95,6 %)	< 0,001 ^a
Medenična	7 (10,1 %)	5.667 (4,2 %)	
Prečna	2 (2,9 %)	314 (0,2 %)	

^a statistično značilna razlika pri upoštevanju 95 %-intervala zaupanja

Tabela 5. Značilnosti preiskovane in kontrolne skupine med nosečnostjo – Fisherjev eksaktni test. n – število, OBMP – postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo.

Značilnosti	Endometrioza črevesa n (%)	Kontrolna skupina n (%)	p
Prvesnica	60 (87,0 %)	63.424 (47,0 %)	< 0,001 ^a
OBMP	31 (44,9 %)	6.041 (4,5 %)	< 0,001 ^a
Prezgodnji porod	18 (26,1 %)	9.139 (6,8 %)	< 0,001 ^a
Preeklampsija	3 (4,3 %)	2.089 (1,5 %)	0,060
Gestacijska hipertenzija	6 (8,7 %)	5.256 (3,9 %)	0,040 ^a
Krvavitev v 1. trimesečju	6 (8,7 %)	7.438 (5,5 %)	0,247
Krvavitev v 2. trimesečju	3 (4,3 %)	2.012 (1,5 %)	0,051
Krvavitev v 3. trimesečju	2 (2,9 %)	1.175 (0,9 %)	0,070
Predležeča posteljica	6 (8,7 %)	400 (0,3 %)	< 0,001 ^a

^a statistično značilna razlika pri upoštevanju 95 %-intervala zaupanja

Tabela 6. Značilnosti preiskovane in kontrolne skupine glede na začetek poroda. n – število preiskovank, PGE2 – prostaglandin E2, UPM – umetno predrtje mehurja.

Začetek poroda	Endometrioza črevesa n = 69 (100,0 %)	Kontrolna skupina n = 134.841 (100,0 %)	p
Spontan s popadki	26 (37,7 %)	63.719 (47,3 %)	0,141
Spontan z razpokom mehurja	21 (30,4 %)	30.377 (22,5 %)	
Sprožitev s PGE2 lokalno	5 (7,2 %)	16.052 (11,9 %)	
Sprožitev s PGE2 v infuziji	0 (0,0 %)	430 (0,3 %)	
Sprožitev z UPM ploda	0 (0,0 %)	1.652 (1,2 %)	
Sprožitev z UPM ploda in oksitocinom	4 (5,8 %)	8.310 (6,2 %)	
Izbirni carski rez	13 (18,8 %)	13.031 (9,7 %)	
Sprožitev pri anomaliji ali pred viabilnostjo ploda	0 (0,0 %)	403 (0,3 %)	
Drugi načini sprožitve	0 (0,0 %)	867 (0,6 %)	

Tabela 7. Značilnosti preiskovane in kontrolne skupine glede na nepravilnosti med potekom poroda. n – število preiskovank.

Nepravilnosti med potekom poroda	Endometrioza črevesa n = 69 (100,0 %)	Kontrolna skupina n = 134.840 (100,0 %)	p
Brez posebnosti	54 (78,3 %)	120.203 (89,1 %)	< 0,001 ^a
Nepravilno odpiranje materničnega ustja	1 (1,4 %)	1.580 (1,2 %)	
Nepravilno spuščanje vodilnega plodovega dela	1 (1,4 %)	4.206 (3,1 %)	
Nepravilno odpiranje materničnega ustja in nepravilno spuščanje vodilnega plodovega dela	3 (4,3 %)	2.755 (2,0 %)	
Fetalni distress	8 (11,6 %)	3.823 (2,8 %)	
Febrilna porodnica	0 (0,0 %)	184 (0,1 %)	
Amnionitis	1 (1,4 %)	69 (0,1 %)	
Hipertonus	0 (0,0 %)	24 (0,0 %)	
Zastoj pri ramenih	0 (0,0 %)	436 (0,3 %)	
Zastoj na medeničnem dnu	1 (1,4 %)	1.560 (1,2 %)	

^a statistično značilna razlika pri upoštevanju 95-% intervala zaupanja**Tabela 8.** Značilnosti preiskovane in kontrolne skupine med porodom – Fisherjev eksaktni test. n – število preiskovank.

Značilnosti	Endometrioza črevesa n (%)	Kontrolna skupina n (%)	p
Carski rez	39 (43,5 %)	28.290 (21,0 %)	< 0,001 ^a
Izbirni carski rez	13 (18,8 %)	13.031 (9,7 %)	0,010 ^a
Vakuumska ekstrakcija	1 (1,4 %)	3.704 (2,7 %)	0,510
Epiziotomija	19 (27,5 %)	32.165 (23,9 %)	0,473
Poškodba presredka I. in II. stopnje	10 (14,5 %)	28.301 (21,0 %)	0,414
Poškodba presredka III. in IV. stopnje	0 (0,0 %)	876 (0,6 %)	0,502
Poporodna krvavitev v 3. porodni dobi > 500 ml	10 (14,5 %)	4.564 (3,4 %)	< 0,001 ^a
Odstop posteljice	1 (1,4 %)	1.044 (0,8 %)	0,523
Transfuzija	4 (5,8 %)	1.139 (0,8 %)	< 0,001 ^a
Krvavitev iz poškodbe porodne poti	2 (2,9 %)	852 (0,6 %)	0,018 ^a

^a statistično značilna razlika pri upoštevanju 95 %-intervala zaupanja

Tabela 9. Značilnosti novorojenčkov preiskovane in kontrolne skupine – Fisherjev eksaktni test. n – število preiskovank, SGA – majhen za gestacijsko starost (angl. *small for gestational age*).

Značilnosti	Endometrioza črevesa n (%)	Kontrolna skupina n (%)	p
Apgar po 5 min < 7	2 (2,8 %)	1.041 (0,8 %)	0,046
Apgar po 5 min < 4	1 (1,4 %)	161 (0,1 %)	0,002 ^a
Mrtvorojenost	2 (2,8 %)	807 (0,6 %)	0,014 ^a
Neonatalna umrljivost	0 (0,0 %)	134 (0,1 %)	0,792
Perinatalna umrljivost	2 (2,8 %)	908 (0,7 %)	0,025 ^a
Huda asfiksija	0 (0,0 %)	78 (0,1 %)	0,841
Obravnava v neonatalni intenzivni enoti	14 (19,7 %)	5.200 (3,8 %)	< 0,001 ^a
SGA	11 (15,5 %)	8206 (6,0 %)	0,001 ^a

^a statistično značilna razlika pri upoštevanju 95 %-intervala zaupanja

Preiskovana skupina je imela tudi več večplodnih nosečnosti, vključno z bihorijskimi in monohorijskimi monoamnijskimi dvojčki (tabela 3). Glede preeklampsije ni bilo statistično značilnih razlik med preiskovano in kontrolno skupino, medtem ko so nosečnice z znanim nodusom črevesa pogostejše razvile gestacijsko hipertenzijo. Ni bilo statistično značilnih razlik v pogostosti krvavitev med nosečnostjo, odstopa placente ali poškodb porodne poti. Ženske z endometriozo črevesa so imele kar 32-krat večjo verjetnost za predležečo posteljico (tabela 5). Podanaliza dejavnikov tveganja (DT) je pokazala, da je bil najpomembnejši dejavnik za predležečo posteljico prav endometrioza (DT = 17,56), manj pomembni pa postopki OBMP (DT = 4,56).

Začetek poroda se ni statistično značilno razlikoval med preiskovano in kontrolno skupino (tabela 6). Med porodom so se pogostejše pojavljale nepravilnosti, kot so neustrezno odpiranje materničnega ustja, nepravilno spuščanje plodovega dela, fetalni distress, amnionitis in zastoj na medeničnem dnu (tabela 7). Pogostejše so bili prisotni medenični in prečni položaji ploda (tabela 4). V preiskovani skupini je bilo več prezgodnjih porodov, pri čemer je bila

v podanalizi dejavnikov tveganja za prezgodnji porod najpomembnejša večplodna nosečnost (DT = 28,36), sledila sta endometrioza črevesa (DT = 3,90) in postopki OBMP (DT = 1,63). Porodi v preiskovani skupini so bili pogostejše dokončani s carskim rezom, tudi zaradi večjega števila izbirnih carskih rezov, pogostejše je prišlo tudi do večje izgube krvi in transfuzij krvnih pripravkov (tabela 8).

Novorojenčki iz preiskovane skupine so pogostejše imeli ocene po lestvici Apgar po peti minuti pod sedem in pod štiri, pogostejše so bili obravnavani na enoti intenzivne nege, beležili smo višjo stopnjo mrtvorojenosti in perinatalne umrljivosti ter več primerov novorojenčkov majhnih za gestacijsko starost (angl. *small for gestational age*, SGA) (tabela 9). Dodatna analiza je pokazala, da so slabši neonatalni izidi, kot so Apgar pod sedem po petih minutah, perinatalna umrljivost in obravnava na enoti intenzivne nege, najmočnejše povezani s prezgodnjim porodom (DT = 13,46; 93,41; 35,82). Slabši Apgar po petih minutah je bil povezan tudi z endometriozo črevesa (DT = 1,22) in s postopki OBMP (DT = 1,49), prav tako obravnava v enoti intenzivne nege (DT = 3,76 za endometriozo črevesa, DT = 1,18 za

postopke OBMP). Dejavnik SGA je bil povezan z endometriozo črevesa (DT = 2,00), prezgodnjim porodom (DT = 2,04) in večplodno nosečnostjo (DT = 2,36).

RAZPRAVA

V naši retrospektivni raziskavi smo ugotavljali vpliv endometrioze črevesa na način zanositve, nosečnost, porod in novorojenca. Ugotovili smo, da je zanositev pogostejša s postopki OBMP, več je večplodnih nosečnosti, pogostejša je gestacijska hipertenzija in nosečnice imajo kar 32-krat večjo verjetnost za predležčo posteljico. Pogostejše so nepravilnosti med porodom, več je medeničnih in prečnih vstav ploda, prezgodnjih porodov in carskih rezov, tudi zaradi več izbirnih carskih rezov. Porodnice imajo med porodom pogostejše večjo izgubo krvi in potrebujejo transfuzijo. Novorojenčki imajo pogostejše slabši Apgar, verjetneje je, da so obravnavani na intenzivni negi, pogostejše so majhni za gestacijsko starost, več je mrtvorojenosti in perinatalne umrljivosti.

Dokazi, da endometrioza vpliva na plodnost, so številni. Ocenjuje se, da je stopnja plodnosti pri parih v normalni rodni dobi brez neplodnosti okoli 15–20 %, medtem ko je stopnja plodnosti pri ženskah z nezdravljeno endometriozo ocenjena na 2–10 % (9). V podskupini bolnic z endometriozo črevesa vpliv bolezni na plodnost ni tako jasen. Eden izmed dejavnikov je dejstvo, da se endometrioza črevesa redko pojavlja samostojno in je večinoma pridružena drugim oblikam endometrioze, za katere so mehanizmi neplodnosti pojasnjeni. V 74 % so prisotne zarastline, pri 50 % endometriomi in pri 61 % peritonealna endometrioza. Le 6 % žensk ima izolirano globoko endometrioza (10). Povrhinja peritonealna endometrioza lahko sprošča vnetne posrednike, ki vplivajo na sproščanje oocita in njegovo oploditev v distalnem delu jajcevoda (11). Zarastline lahko spremenijo anatomijo v mali medenici in mehanično ovirajo normalno

delovanje jajcevoda (12). Endometriomi lahko vplivajo na folikulogenezo in kakovost oocitov (13). Globoki endometriozni pogosto pridružene zarastline, lokalno vnetje preide v trebušno votlino in vpliva na zanositev. Možni vzrok za neplodnost je tudi disparevnija, zaradi katere je manjša pogostost spolnih odnosov. Dodatno pa imamo raziskave, ki potrjujejo izboljšano stopnjo zanositve po kirurškem posegu globoke endometrioze (14, 15).

Iz rezultatov naše raziskave ugotavljamo, da so bile ženske z endometriozo črevesa pogostejše prvorodnice in v povprečju starejše kot ženske iz kontrolne skupine. Dodatno smo ugotovili, da so pogostejše potrebovale medicinsko pomoč pri zanositvi (tabela 1, tabela 2). Dejstva posredno nakazujejo, da ima endometrioza črevesa z vsemi pridruženimi oblikami endometrioze negativen vpliv na plodnost.

Odločitev o zdravljenju neplodnosti pri ženskah z endometriozo je individualizirana ter odvisna od številnih dejavnikov, kot so starost, zaloga jajčnikov, intenzivnost bolečine, kakovost partnerjevega semena in predhodni kirurški posegi (16). Ker ni jasne vzročne povezave med endometriozo črevesa in neplodnostjo, ostaja kirurško zdravljenje črevesnih oblik izključno zaradi neplodnosti neustaljeno. Kljub temu so raziskave pokazale, da ima operativna odstranitev črevesnih lezij pomembne koristi. Stepniewska in sodelavci so dokazali, da kirurško zdravljenje izboljša plodnost, zmanjša kronično bolečino ter zniža tveganje za ponovitev bolezni, pri čemer je pozitiven učinek najizrazitejši v prvih dveh letih po posegu (3, 4, 17).

Roman in sodelavci so pri ženskah po kirurškem posegu črevesne endometrioze ugotovil stopnjo zanositev v 81 %, od teh je 59 % spontanih. Med predhodno neplodnimi je zanosilo 74 %, od tega 39 % spontano. Ženske, ki so po kirurškem posegu najprej poskušale zanositi spontano, so zanosile hitreje kot tiste, ki so takoj vsto-

pile v postopke OBMP. Skupna stopnja zanositve je narasla s 33,4 % po 12 mesecih na 86,8 % po 48 mesecih (18). Kirurška odstranitev črevesnih nodusov ugodno vpliva tudi na rezultate postopkov OBMP (19–21). Tudi naši podatki so primerljivi s tujimi.

Pri nekaterih bolnicah je smiselni kirurški poseg pred načrtovano nosečnostjo zaradi možnih zapletov, ki jih lahko povzročijo vztrajajoči nodusi, kot so spontani hemoperitonej (0,4 %), povečanje ovarijske endometrioze v nosečnosti, okužba ali razpok endometrioma (22). Spremembe pojasnjuje proces decidualizacije ektopičnega tkiva; ta je odsoten le pri 23 % lezij (23). Endometriotični nodusi lahko med nosečnostjo povzročijo celo spontano predrtje črevesa, zlasti v obdobju med 26. in 37. tednom, zaradi oslabilte črevesne stene ali vleka zarastlin ob povečani maternici. Kljub temu lahko hormonsko okolje nosečnosti pri nekaterih ženskah vodi v nazadovanje lezij.

Najboljši reproduktivni izidi so povezani s popolno odstranitvijo endometriotičnih lezij, ne glede na izbrano tehniko (odstranitev ali *shaving*) (3). Vendar pa je kirurgija povezana tudi z zapleti, kot so dehiscenca anastomoze, fistule ter tveganje za razpok maternice ob predhodnem kirurškem posegu cervikoistmičnih nodusov (17). Dodatno kirurško zdravljenje ne popravi molekularnih in funkcionalnih nepravilnosti ektopičnega endometrija, sistemskega in lokalnega vnetja, sprememb v junkcijski coni maternice ter motene krčljivosti maternice (24–27).

Drug način zdravljenja neplodnosti predstavljajo postopki OBMP, ki po eni strani omogočajo zanositev navkljub anatomske spremembam, ki jih povzroča bolezen in onemogoča spontano zanositev. Dodatno pa postopki z OBMP prinašajo nekatere zaplete v nosečnosti in pri porodu, kot so večplodne nosečnosti, prezgodnji porodi, nizka porodna teža, plodovi majhni za gestacijsko starost, perinatalna

umrljivost, več carskih rezov, predležeča posteljica in odstop posteljice, kar je razvidno tudi v naši raziskavi (28).

Raziskave o povezavi med endometriozo, adenomiozo in hipertenzivnimi boleznimi v nosečnosti so neenotne. Nekatere kažejo nižjo pojavnost gestacijske hipertenzije in preeklampsije, druge ne najdejo razlik, tretje pa poročajo o večjem tveganju pri ženskah z endometriozo (29–32). Exacoustosova in sodelavci so pri nezdravljeni globoki endometriji ugotovili pogostejšo gestacijsko hipertenzijo (33). Nirgianakis in sodelavci so pri ženskah po kirurškem posegu globoke endometrioze opisali mejno značilno povečano tveganje za preeklampsijo in gestacijsko hipertenzijo (34). Porpora in sodelavci so pokazali, da adenomioza dodatno poveča pojavnost obeh stanj (35).

Ena od razlag je moteno preoblikovanje spiralnih arterij, ključno za zgodnjo placentacijo. Vzrok so lahko adenomioza, motena krčljivost maternice ali lokalni vnetni odziv in progesteronska odpornost (36). Japonska raziskava je posebej pri difuzni adenomiozi pokazala povezavo s hipertenzivnimi boleznimi, saj kronično vnetje in zadebeljena junkcijska cona lahko vodita v nepravilno placentacijo (37, 38).

Gruber je ugotovil, da imajo ženske z adenomiozo pogostejše nepravilno lego posteljice, več gestacijske hipertenzije, preeklampsije in prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev (angl. *preterm premature rupture of membranes*, PPROM) (35, 39, 40). Pri globoki endometriji povečanja pojavnosti preeklampsije ni opazil, je pa bil pogostejši odstop posteljice (36). Nepravilno nastajanje posteljice tako prispeva ne le k hipertenzivnim motnjam, temveč tudi k zastoju rasti znotraj maternice, odstopu posteljice in prezgodnjemu porodu, ki pomembno povečujejo perinatalno obolevnost in smrtnost. V naši raziskavi smo ugotovili statistično značilno več gestacijske hipertenzije ter mejno značilen trend pogostejše preeklampsije.

Podobno kot za hipertenzive bolezni, se pri ženskah z endometriozo pojavlja povečano tveganje za zaplete, povezane s posteljico. V naši raziskavi smo ugotovili kar 32-krat večjo pojavnost predležeče posteljice, pri čemer je bila endometrioza črevesa neodvisni dejavnik tveganja, tveganje pa so dodatno povečali tudi postopki OBMP. Metaanaliza iz leta 2016 je pokazala povišano tveganje za predležečo posteljico po postopkih OBMP ($DT = 2,67$ pri enoplodnih nosečnostih in $DT = 1,50$ pri dvojčkih) (41). Eden izmed razlogov za tako visoko pojavnost v naši populaciji je verjetno prisotnost adenomioze, ki je bila zaradi starejših diagnostičnih metod podcenjena; uradno potrjena je bila le pri devetih ženskah. Ker je adenomioza pogosto sočasna pri posteriorni globoki endometriozi, je njena dejanska razširjenost verjetno precej večja, kar potrjuje tudi raziskava, narejena z MR, z ugotovljeno prisotnostjo pri 79 % žensk z endometriozo (42). Exacoustos in sodelavci so prav pri globoki endometriozi opisali desetkrat večje tveganje za predležečo posteljico (33).

Adenomioza je že dalj časa povezana s slabšimi porodniškimi izidi (38). Motena peristaltika in krčljivost maternice lahko vodita v nepravilno vgnezdenje blastociste. Dodatno k temu prispevajo tudi zarastline v medenici, ki omejujejo gibljivost maternice, zlasti pri prizadetosti rektosigme (33). Leyendecker in sodelavci so ta patofiziološki mehanizem opisali kot arhimetrozo, kjer povečana peristaltika povzroča ponavljajočo mikropoškodbo v junkcijski coni, aktivacijo receptorjev za oksitocin in vazopresin ter vnetni odziv. Povečana aktivnost aromataze vodi v višje ravni estrogenov, kar spodbuja proliferacijo in angiogenezo ter lahko pojasni pogostejšo sopojavnost polipov, hiperplazije in miomov pri ženskah z adenomiozo (36).

V naši raziskavi je bila statistično mejno značilna pogostejša tudi krvavitev v drugem trimesečju, kar je skladno z večjo pojav-

nostjo predležeče posteljice. Podobne rezultate navajajo Berlac in sodelavci, ki so pri ženskah z endometriozo ugotovili več krvavitev v nosečnosti, predležečih posteljic in odstopov posteljic, ter Stephansson in sodelavci, ki so opisali več zapletov, povezanih s posteljico, v primerjavi z zdravimi nosečnicami (31, 43).

Kronični vnetni proces v ektopičnem endometriju pri endometriozi in adenomiozi lahko poveča tveganje za PPROM in prezgodnji porod. To potrjuje tudi naša raziskava, kjer smo opazili 26,1 % prezgodnjih porodov, tveganje pa so povečali večplodna nosečnost, endometrioza črevesa in postopki OBMP. Metaanaliza iz leta 2021 je pokazala 1,46-krat večje tveganje za prezgodnji porod pri ženskah z endometriozo (8). Gruber je ugotovil, da je prezgodnji porod pogostejši ob adenomiozi, pogosto zaradi PPROM, ter tudi pri globoki endometriozi (36). Prezgodnji porod je lahko tudi iatrogen, saj se porodničarji ob »dragocenem otroku« v primeru zapletov prej odločijo za dokončanje nosečnosti.

V naši skupini je rodilo 43,5 % žensk s carskim rezom, delež pa je bil povečan zaradi pogostejših izbirnih posegov (18,8 %) in indikacij, kot so predležeča posteljica, nepravilne vstave in zapleti med porodom. Carski rez je bil tako približno dvakrat pogostejši kot v kontrolni skupini. Podobno je pri raziskavi Baggia in sodelavcev rodilo 60 % žensk s carskim rezom. Ob tem niso opazili razlike v zapletih, če so ženske rodile vaginalno ali s carskim rezom. Podali so pozitivno mnenje, da predhoden kirurški poseg na črevesu ni absolutna indikacija za carski rez (3). Exacoustosova in sodelavci so opisali 68,2 % carskih rezov ter več zapletov med kirurškim posegom, kot so histerektomija, hematoperitonej in poškodba mehurja, verjetno zaradi večje tehnične zahtevnosti (33). Gruber in sodelavci so pri ženskah z endometriozo črevesa opazili več carskih rezov zaradi pogostejših nepravilnih vstav, distocije, patološke kardiotot-

kografije (angl. *cardiotocography*, CTG) in spontanega hematoperitoneja, pri prizadetosti sprednje stene maternice pa tudi težjo ekstrakcijo ploda (36, 44). Nirgianakis in sodelavci so ugotovili 58,1 % carskih rezov, pri čemer je bil delež višji pri ženskah z anastomozo črevesa, kar je lahko posledica previdnosti zdravstvenega osebja (34). Uccella in sodelavci so prav tako opazili povečano tveganje za porod s carskim rezom (41,5%) v primerjavi s kontrolno skupino (24,2%). Povečano število carskih rezov so opazili tudi, če so izključili ženske, ki so zanosile s postopki OBMP (45). Povečano število carskih rezov je verjetno posledica višje starosti nosečnic, večje pojavnosti predležeče posteljice ter vpliva adenomioze na krčljivost maternice. Predhoden kirurški poseg sam po sebi ni povezan z manjšo možnostjo uspešnega vaginalnega poroda (34). Carski rez pa ostaja najpogostejši vzrok za endometriozo v rani (46).

Endometriozna je povezana s pogostejšo krvavitvijo v nosečnosti zaradi predležeče posteljice in odstopa posteljice (31, 43). Tudi v naši raziskavi je bila pogostejša večja poporodna krvavitev in potreba po transfuziji. Razlogi so lahko različni, od pogostejših porodov s carskim rezom, ki so tehnično zahtevnejši zaradi predhodnih kirurških posegov in zarastlin, do osnovne bolezni, ki lahko povzroči spontani hematoperitonej, predrtje črevesa in druge zaplete. Pogostejše pride do odstopa posteljice in predležeče posteljice, kjer je izguba krvi med porodom večja. Nekatere raziskave niso opazile večje poporodne izgube krvi, medtem ko je škotska nacionalna raziskava pokazala 30 % večje tveganje za poporodno krvavitev, povečano tveganje so opazili tudi v kanadski in korejski raziskavi (43, 47–49).

Pri ženskah z endometriozo črevesa smo opazili več slabših neonatalnih izidov: novorojenci so imeli pogostejše nižji Apgar, bili so majhni za gestacijsko starost, pogostejše so potrebovali obravnavo na neona-

talni intenzivni negi, več je bilo tudi mrtvo-rojenosti in perinatalne umrljivosti. Poleg prezgodnjega poroda lahko k temu prispevata tudi slabša placentacija ter sopenjavnost hipertenzivnih obolenj, kot sta preeklampsija in gestacijska hipertenzija. Več raziskav je potrdilo, da se pri ženskah z adenomiozo novorojenčki pogostejše rodijo z nižjo porodno težo (pod 2500 g, pod 1500 g ali pod 10. percentilo za gestacijsko starost), medtem ko se arterijski pH iz popkovnice, Apgar po petih minutah in potreba po obravnavi na neonatalni intenzivni negi ne razlikujejo od kontrolne skupine (39, 50–52). Z adenomiozo sta povezana tudi pogostejša nepravilna vstava ploda ter več nepravilnosti med porodom, kar je verjetno posledica motene peristaltike maternice ali pritrditve maternice zaradi zarastlin ob globoki endometriozni (39, 52). V dodatni analizi smo ugotovili, da so s slabšimi neonatalnimi izidi najmočnejše povezani prezgodnji porod, endometriozna črevesa in postopki OBMP.

V Sloveniji se kompleksnejši primeri endometrioze obravnavajo centralizirano v Dnevnem centru za endometriozo, zato naš vzorec dobro odraža populacijo žensk z znano endometriozo črevesa. Med omejitve spadajo retrospektivna zasnova, pomanjkljivi podatki, majhen vzorec preiskovane skupine in neupoštevanje nekaterih potencialnih motilcev, kot so pariteta, predhodni carski rezi in starost matere. Zaradi tega so rezultati lahko lažno statistično značilni.

ZAKLJUČEK

Endometriozna črevesa lahko neugodno vpliva na potek nosečnosti in poroda kljub splošno razširjenemu prepričanju, da nosečnost ugodno vpliva na potek bolezni. K temu verjetno prispevata visoka pogostost pridruženih oblik endometrioze ter prisotnost adenomioze, ki pomembno vpliva na ugnizedev blastociste, placentacijo ter krčljivost maternice med nosečnostjo in porodom.

Vodenje nosečnosti pri ženskah z endometriozo črevesa zato zahteva individualiziran pristop in dobro poznavanje možnih

zapletov, ki smo jih potrdili tudi v naši retrospektivni raziskavi.

LITERATURA

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364: 1789–99. doi:10.1016/S0140-6736(04)17403-5
- Bianconi L, Hummelshoj L, Coccia ME, et al. Recognizing endometriosis as a social disease: The European Union-encouraged Italian Senate approach. *Fertil Steril*. 2007; 88 (5): 1285–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1324
- Baggio S, Pomini P, Zecchin A, et al. Delivery and pregnancy outcome in women with bowel resection for deep endometriosis: A retrospective cohort study. *Gynecol Surg*. 2015; 12 (4): 279–85. doi: 10.1007/s10397-015-0901-9
- Habib N, Centini G, Lazzeri L, et al. Bowel endometriosis: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Int J Womens Health*. 2020; 12: 35–47. doi:10.2147/IJWH.S190326
- Ribič-Pucelj M, Jelenc F. Endometrioza črevesa. *Endoskopska revija*. 2012; 17: 9–16.
- Keckstein J, Wiesinger H. The laparoscopic treatment of intestinal endometriosis. In: Sutton C, Adamson G, eds. *Modern management of endometriosis*. London, New York: Taylor & Francis; 2006. p. 177–87.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: A committee opinion. *Fertil Steril*. 2012; 98 (3): 591–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
- Breintoft K, Pinnerup R, Henriksen TB, et al. Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021; 10 (4): 1–39. doi: 10.3390/jcm10040667
- Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012; 39 (4): 535–49. doi: 10.1016/j.ogc.2012.10.002
- Somigliana E, Infantino M, Candiani M, et al. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: Pathogenetic implications. *Hum Reprod*. 2004; 19 (1): 168–71. doi:10.1093/humrep/deg513
- De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: Pathophysiology and management. *Lancet*. 2010; 376 (9742): 730–8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4
- Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, et al. Adhesion prevention in endometriosis: A neglected critical challenge. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012; 19 (4): 415–21. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.004
- Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst. *Hum Reprod Update*. 2014; 20 (2): 217–30. doi: 10.1093/humupd/dmt053
- Ferrero S, Anserini P, Abbamonte LH, et al. Fertility after bowel resection for endometriosis. *Fertil Steril*. 2009; 92 (1): 41–6. doi: 10.1093/humupd/dmt053
- Darai E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209: 86–94. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.024
- European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: Endometriosis [internet]. 2022 [citirano 2025 Nov 19]. Dosegljivo na: www.eshre.eu/guidelines
- Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod*. 2009; 24 (7): 1619–25. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.024
- Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Ballester M, et al. High postoperative fertility rate following surgical management of colorectal endometriosis. *Hum Reprod*. 2018; 33 (9): 1669–76. doi: 10.1093/humrep/dey146

19. Bianchi PHM, Pereira RMA, Zanatta A, et al. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009; 16 (2): 174–80. doi: 10.1016/j.jmig.2008.12.009
20. Bendifallah S, Roman H, Mathieu d'Argent E, et al. Colorectal endometriosis-associated infertility: Should surgery precede ART? *Fertil Steril*. 2017; 108 (3): 525–31.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.002
21. Ballester M, Roman H, Mathieu E, et al. Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209: 95–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.015
22. Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: Obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 2015; 104 (4): 802–12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.030
23. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod*. 1991; 6 (5): 699–702. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137411
24. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*. 2007; 148 (8): 3814–26. doi: 10.1210/en.2006-1692
25. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014; 20 (3): 386–402. doi: 10.1093/humupd/dmt052
26. Exacoustos C, Luciano D, Corbett B, et al. The uterine junctional zone: A 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209 (3): 248.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.06.006
27. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update*. 2010; 16 (6): 725–44. doi: 10.1093/humupd/dmq016
28. Banica AM, Popescu SD, Vladareanu S. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive techniques – review. *Maedica (Bucur)*. 2021; 16 (3): 493–8. doi: 10.26574/maedica.2021.16.3.493
29. Brosens IA, De Sutter P, Hamerlynck T, et al. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. *Hum Reprod*. 2007; 22 (6): 1725–9. doi: 10.1093/humrep/dem072
30. Hadfield RM, Lain SJ, Raynes-Greenow CH, et al. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population-based study. *Hum Reprod*. 2009; 24 (9): 2348–52. doi: 10.1093/humrep/dep123
31. Stephansson O, Kieler H, Granath F, et al. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod*. 2009; 24 (9): 2341–7. doi: 10.1093/humrep/dep186
32. Pan ML, Chen LR, Tsao HM, et al. Risk of gestational hypertension-preeclampsia in women with preceding endometriosis: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0181657. doi: 10.1371/journal.pone.0181261
33. Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, et al. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2016; 106 (5): 1129–35.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.024
34. Nirgianakis K, Gasparri ML, Radan AP, et al. Obstetric complications after laparoscopic excision of posterior deep infiltrating endometriosis: A case-control study. *Fertil Steril*. 2018; 110 (3): 459–66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.036
35. Porpora MG, Tomao F, Ticino A, et al. Endometriosis and pregnancy: A single institution experience. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (2): 1–9. doi: 10.3390/ijerph17020401
36. Gruber TM, Ortlieb L, Henrich W, et al. Deep infiltrating endometriosis and adenomyosis: Implications on pregnancy and outcome. *J Clin Med*. 2022; 11 (1): 1–12. doi: 10.3390/jcm11010157
37. Tamura H, Kishi H, Kitade M, et al. Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol*. 2017; 16 (4): 330–6. doi: 10.1002/rmb2.12050
38. Razavi M, Maleki-Hajiagha A, Sepidarkish M, et al. Adverse pregnancy outcomes after uterine adenomyosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet*. 2019; 145 (2): 149–57. doi: 10.1002/ijgo.12799
39. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (3): 364–9. doi: 10.1080/14767058.2017.1285895
40. Harada T, Taniguchi F, Amano H, et al. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis. *PLoS One*. 2019; 14 (8): e0220254. doi: 10.1371/journal.pone.0220256
41. Karami M, Jenabi E, Fereidooni B. The association of placenta previa and assisted reproductive techniques: A meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (14): 1940–7. doi: 10.1080/14767058.2017.1332035
42. Kunz G, Beil D, Huppert P, et al. Adenomyosis in endometriosis: Prevalence and impact on fertility. *Hum Reprod*. 2005; 20 (8): 2309–16. doi: 10.1093/humrep/dei021
43. Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, et al. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96 (6): 751–60. doi: 10.1111/aogs.13111

44. Thomin A, Belghiti J, David C, et al. Maternal and neonatal outcomes in women with colorectal endometriosis. *BJOG*. 2018; 125 (6): 711–8. doi: 10.1111/1471-0528.14221
45. Uccella S, Manzoni P, Cromi A, et al. Pregnancy after endometriosis: Maternal and neonatal outcomes according to the location of the disease. *Am J Perinatol*. 2019; 36 (S2): S91–8. doi: 10.1055/s-0039-1692130
46. Horton JD, DeZee KJ, Ahnfeldt EP, et al. Abdominal wall endometriosis: A surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surg*. 2008; 196 (2): 207–12. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.035
47. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: A national record linkage study. *BJOG*. 2017; 124 (3): 444–52. doi: 10.1111/1471-0528.13920
48. Chen I, Lalani S, Xie RH, et al. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2018; 109 (1): 142–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.028
49. Yi KW, Cho GJ, Park JY, et al. Endometriosis is associated with adverse pregnancy outcomes: A national population-based study. *Reprod Sci*. 2020; 27 (5): 1175–80. doi: 10.1007/s43032-019-00109-1
50. Yamaguchi A, Kyojuka H, Fujimori K, et al. Risk of preterm birth, low birthweight and small-for-gestational age infants in pregnancies with adenomyosis: A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 98 (3): 359–64. doi: 10.1111/aogs.13498
51. Shin YJ, Kwak DW, Chung JH, et al. The risk of preterm birth among pregnant women with adenomyosis. *J Ultrasound Med*. 2018; 37 (8): 1937–43. doi: 10.1002/jum.14540
52. Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, et al. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41 (4): 529–33. doi: 10.1111/jog.12604

Ema Rijavec¹, Željka Večerić-Haler², Nika Kojc³, Neva Bezeljak⁴

Polioma BK virusna nefropatija

Polioma BK Virus Associated Nephropathy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: poliomavirus BK, poliomavirus, BK virusna nefropatija, imunosupresivna zdravila

Poliomavirus BK je v populaciji široko razširjen, dvoverižni DNA virus brez ovojnice, ki vzpostavi doživljenjsko latentno okužbo v epitelijskih celicah ledvic in sečnega mehurja. Pri imunsko oslabljenih prejemnikih presajenih ledvic intenzivna imunosupresija in ostali dejavniki pogosto sprožijo reaktivacijo virusa, ki se izrazi kot virurija, viremija in pri 1–10% bolnikov kot BK virusna nefropatija z okvaro ali izgubo presadka. Vstop poliomavirusa BK v celico se začne z vezavo na sialične kisline v glikosfingolipidih celične membrane. Sledi s kaveolinom posredovana endocitoza in prenos virusa skozi endosomsko–lizosomski sistem do endoplazmatskega retikuluma. Šaperoni endoplazmatskega retikuluma destabilizirajo kapsido, kar omogoči njeno delno razgradnjo ter jedrsko translokacijo in podvojevanje virusa. Virus ohranja latenco s številnimi mehanizmi in se reaktivira v primeru motenj v imunskem sistemu. Trenutno zdravljenje temelji na zmanjšanju imunosupresivne terapije in aplikaciji nevtralizacijskih protiteles, potekajo pa številne raziskave, ki preverjajo učinkovitost novejših in učinkovitejših načinov zdravljenja, od neposrednih protivirusnih zdravil in njihovih kombinacij do celičnih terapij in cepiv na osnovi virusu podobnih delcev. Celovito poznavanje molekularnega življenjskega cikla in mehanizmov latence poliomavirusa BK je ključno za razvoj ciljnih, varnih in učinkovitih terapij, ki bodo ohranile funkcijo presadka in izboljšale izide zdravljenja.

ABSTRACT

KEYWORDS: BK polyomavirus, polyomavirus, BK virus-associated nephropathy, immunosuppressive drugs

BK polyomavirus is a ubiquitous, non-enveloped, double-stranded DNA virus that establishes lifelong latency in renal and urothelial epithelial cells. In immunocompromised kidney transplant recipients, intense immunosuppression and other factors frequently trigger viral reactivation, leading to viruria, viremia, and, in 1–10% of patients, BK virus-associated nephropathy with graft dysfunction or loss. BK virus entry begins with binding to sialic acid-containing glycosphingolipids on the cell surface, followed by caveolin-mediated endocytosis and microtubule-dependent trafficking through the endosome–lysosome

¹ Ema Rijavec, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Izr. prof. dr. Željka Večerić-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Nika Kojc, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

⁴ Neva Bezeljak, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; neva.bezeljak@kclj.si

system to the endoplasmic reticulum. There, endoplasmic reticulum chaperones induce capsid destabilization, enabling partial disassembly and nuclear translocation, where viral replication occurs. Latency is maintained by multiple viral strategies. Current management relies on reducing immunosuppression and the application of neutralizing antibodies, but novel approaches – including direct-acting antivirals (leflunomide, cidofovir) or their combinations, adoptive T-cell therapies, and virus-like particle vaccines – are under active investigation. A comprehensive understanding of BK polyomavirus's molecular life cycle and latency mechanisms is essential for developing targeted, safer, and more effective therapies to preserve allograft function and improve patient outcomes.

UVOD

Poliomavirus BK (BKV) spada v družino virusov *Polyomaviridae*, ki nimajo ovojnice in imajo krožno dvovertično DNA. Primarna okužba se običajno zgodi v otroštvu in poteka asimptomatsko. Pri zdravih posameznikih virus ostaja v latentni obliki, predvsem v epitelijskih celicah ledvičnih tubulov in sečnega mehurja. Poleg BKV v družino *Polyomaviridae* spada tudi poliomavirus JC, ki ima podobne značilnosti, vendar se v latentni obliki običajno nahaja v možganih in le redko v sečilih. Pri imunsko oslabljenih osebah lahko reaktivacija latentne okužbe povzroči klinično pomembne zaplete, kot so BK virusna nefropatija (angl. *BK virus-associated nephropathy*, BKVAN), hemoragični cistitis, stenoza sečnice in urotelijski karcinom. Tveganje za te zaplete je še posebej izrazito pri prejemnikih presajenih ledvic. Zaenkrat je najučinkovitejše zdravljenje BKVAN in ostalih zapletov zmanjšanje imunosupresije, kar pa poveča tveganje za zavrnitev presadka. Zato je razumevanje molekularnih mehanizmov okužbe in latence ključno za razvoj novih terapij (1, 2).

EPIDEMIOLOGIJA

Okužba z BKV je zelo pogosta, glede na preučevano populacijo in stopnjo izločanja virusa je okuženih do 90 % prebivalstva (3). Virus se najverjetneje prenaša preko telesnih tekočin, ob stiku s sluznicami in tudi s presajenimi organi. Primarno asimptomatsko okužbo večina populacije preboli

v otroštvu. Virus se nato naseli v ledvične tubulne in urotelijske celice, kjer ostane v latentni obliki. Večino zdravih posameznikov ne razvije klinično izražene bolezni. Težave se pojavijo predvsem pri osebah z oslabljenim imunskim sistemom, kot so bolniki s presajenimi organi in bolniki, okuženi z virusom HIV. Pri prejemnikih ledvic je zaradi močne imunosupresije in vpliva na celično imunost tveganje za reaktivacijo virusa in okužbo še posebej visoko v prvem letu po presaditvi. Klinično pomembna okužba se lahko pojavi bodisi kot posledica reaktivacije latentne okužbe ali zaradi prenosa nove okužbe z darovalčevo ledvico (4).

Okužba se razvija v naslednjih časovnih fazah (4):

- Virurija: prisotnost virusa v urinu, ki jo zaznamo pri približno 30 % prejemnikov.
- Viremija: prisotnost virusa v krvi, ki se pojavi pri približno 12 % bolnikov.
- BKVAN presajene ledvice: skoraj 50 % prejemnikov, ki razvijejo BK viremijo v obdobju 2–6 tednov napreduje v BKVAN.

Na podlagi najnovejših podatkov se BKVAN razvije pri do 10 % prejemnikov presajenih ledvic (4).

ZGRADBA POLIOMAVIRUSA BK IN PATOGENEZA

Poliomavirusi so virusi brez ovojnice, s krožno, dvovijačno zaprto molekulo DNA. Virusna kapsida je majhna, neovita, zgraje-

na iz treh tipov strukturnih virusnih beljakovin. To so velike kapsidne virusne beljakovine (angl. *viral protein*, VP) 1 in male kapsidne beljakovine VP2 in VP3 (slika 1). VP1 je edina virusna beljakovina, ki je izpostavljena na zunanji površini. Odgovorna je za vezavo na celične receptorje gostitelja in s tem vstop virusa v celico. Kapsidne beljakovine obdajajo virusno DNA in se z njo tudi povezujejo preko VP2 in VP3 (slika 1) (5, 6).

Genom BKV je sestavljen iz genetsko ohranjenega kodirajočega območja in genetsko variabilnega nekodirajočega območja (slika 2). Genetsko ohranjeno kodirajoče območje delimo na zgodnje in pozno področje (2, 5):

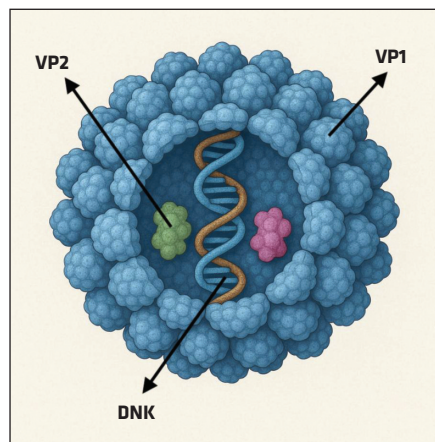
Zgodnja virusna genetska regija (angl. *early genetic viral region*, EGVR): kodira zgodnje T-beljakovine: mali t-antigen (t-Ag) in veliki T-antigen (T-Ag), ki sta osnovna regulatorja v pomnoževalnem krogu poliomavirusa.

Pozna virusna genska regija (angl. *late viral genomic region*, LVGR): kodira virusne kapsidne angitene (VP1, VP2, VP3) in agno-proteine. Vsebuje zapis za prekurzor ene mikro RNA (miRNA), ki je komplementarna 3'-koncu T-Ag mRNA in deluje zaviralno na podvajanje virusa.

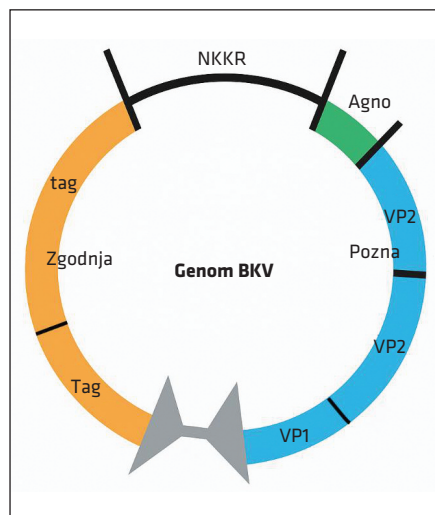
Nekodirajoča kontrolna regija (angl. *non-coding control region*, NCCR): vsebuje pomembne regulacijske elemente, ki nadzorujejo izražanje virusnih genov in podvajanje.

Vstop virusa v celico in prenos do jedra

Za vstop virusa v gostiteljevo celico je ključna povezava kapsidne beljakovine VP1 s specifičnimi celičnimi površinskimi receptorji, predvsem gangliozidi, ki so glikosfingolipidi z vgrajenimi sialičnimi kislinami. Poleg gangliozidov se virus lahko veže tudi na druge celične molekule, kot so glikoproteini in glikozaminoglikani (9–11). Po vezavi virus v celico vstopa predvsem preko s kaveolinom posredovane endocitoze



Slika 1. Struktura poliomavirusa BK, določena s krioelektronsko mikroskopijo. Slika prikazuje zunanji pogled in notranjost virusa (7). VP – virusna beljakovina (angl. *viral protein*), VP1 – velika kapsidna beljakovina VP1, VP2 – mala kapsidna beljakovina VP2.



Slika 2. Shematski prikaz genoma BK poliomavirusa (8). Agno – agno-protein, BKPyV Genome – Genom BK poliomavirusa, Zgodnja – zgodnja virusna genska regija, Pozna – pozna virusna genska regija, NKKR – nekodirajoča kontrolna regija, tag – mali T-antigen, Tag – veliki T-antigen, VP – virusna beljakovina (angl. *viral protein*), VP1 – velika kapsidna beljakovina VP1, VP2 – mala kapsidna beljakovina VP2.

(9–12). Ta proces vključuje ugrezanje celične membrane, ki jo stabilizira kaveolin-1, in zahteva aktivacijo znotrajceličnih holesterolov, tirozin-kinaznih receptorjev, GTPaz in fosfataz. Raziskava Mayberry in sodelavcev iz leta 2020 kaže, da lahko virus za vstop v gostiteljevo celico poleg zunajceličnih receptorjev izkorišča tudi zunajcelične vezikle, kar mu omogoča izogibanje imunskemu nadzoru in širjenje v različnih tkivih (9, 10). Po vstopu v celico virus v endosomih potuje do endoplazmatskega retikuluma (ER). Ta proces je odvisen od mikrotubulov in beljakovin, kot sta dinein in kinezin, ki omogočajo prenos veziklov. V ER virus doživi konformacijske spremembe. Delovanje ER redoks beljakovin in celičnih šaperonov (npr. BAP31, BiP, EMC1, Hsc70) destabilizira virusno kapsido, kar omogoči prehod virusa v citosol. Ker pa so virusni delci preveliki za pasivno difuzijo, se za vstop v jedro virus zanaša na prenosne molekule, imenovane importine (9, 10). Te prepoznajo virionske beljakovine, kot so VP1, VP2 in VP3, in poskrbijo, da virus prečka jedrno ovojnico (10).

Vpliv poliomavirusa BK na zaviranje imunskega odziva gostitelja in vzpostavljanje latence

V jedru gostiteljeve celice BKV aktivira veliko različnih signalnih poti, virusnih beljakovin in miRNA, s katerimi zmanjšuje učinkovitost prirojene in pridobljene imunosti, kar omogoči preživetje in vzpostavitev latentne okužbe. Na ta način virus zmanjša aktivnost naravnih celic ubijalk (angl. *natural killer cells*, NK), zavira apoptozo okuženih celic, moti delovanje signalnih poti, ključnih za delovanje prirojene imunosti, ter spreminja izražanje citokinov in ostalih imunskih regulatorjev. Zaradi zmanjšane izražanja človeškega levkocitnega antigena (angl. *Human Leukocyte Antigen*, HLA) molekul na površini z BKV okuženih celic je omejena tudi predstavi-

tev virusnih antigenov T-celicam. Virusna miRNA sočasno zmanjšuje podvajanje virusne DNA in znižuje izražanje UL16-vezoče beljakovine 3 (angl. *UL16-binding protein 3*, ULBP3), ki bi sicer signalizirala prisotnost okužbe imunskemu sistemu. T-Ag, t-Ag in agnoprotein preko nadzora izražanja virusnih genov prav tako zmanjšujejo aktivno podvajanje virusa in pripomorejo k njegovi nezaznavi s strani imunskega sistema (6, 7, 9, 13).

Reaktivacija poliomavirusa BK

Za podvajanje virusa in razvoj klinično pomembne okužbe je ključna motnja v imunskem sistemu. Oboleli so predvsem prejemniki presajenih organov in krvotvornih matičnih celic, BKVAN pa je bila opisana tudi pri bolnikih s HIV. Najpogostejše BKVAN vidimo pri bolnikih s presajeno ledvico. Zaradi močne imunosupresije so najbolj ogroženi bolniki v prvem letu in po zdravljenju zavrtnitve, ko je pomembno zavrnita celična imunost. Jakost in vrsta imunosupresije sta torej glavna dejavnika tveganja za reaktivacijo virusa. BKVAN je pogostejša pri bolnikih, ki prejemajo trojitno imunosupresijo s takrolimusom, mikofenolatom in glukokortikoidom. Prav tako so z BKVAN povezane višje ravni takrolimusa, visoki odmerki glukokortikoidov in zdravljenje z antilimfocitnimi timoglobulini. Bolj so ogroženi bolniki po kombiniranih presaditvah organov, npr. prejemniki trebušne slinavke in ledvice ter tisti z višjo stopnjo HLA neskladja med prejemnikom in darovalcem (14, 15). Med pomembnejše dejavnike tveganja za nastanek BKVAN prištevajo tudi višjo starost prejemnika in darovalca, moški spol, zakasnjeno delovanje presadka po presaditvi, serološki status prejemnika in darovalca, ponovno presaditev, uporabo uretralnega stenta in ishemično-reperfuzijsko okvaro presadka (16, 17, 18). Ob oslabiljenem imunskem sistemu gostitelja pride do preureditve virusnega NCCR (8).

Nadzor podvojevanja BKV poteka prek vezave različnih transkripcijskih dejavnikov na specifične odzivne elemente NCCR (6):

- Jedrni dejavnik I (angl. *nuclear factor 1*, NF-1), Sp1, NFAT, AP-1, Smad3 in drugi dejavniki, vključeni v pro- ali protivnetne poti.
- Estrogen-odzivni element (angl. *estrogen response element*, ERE), glukokortikoid-odzivni element (angl. *glucocorticoid response element*, GRE) in progesteron-odzivni element (angl. *progesterone response element*, PRE), na katere se vežejo ustrezni hormonski receptorji.
- p53, NF- κ B in C/EBP, ki sodelujejo pri celičnih odzivih na stres in vnetje.

Reaktivacija regije NCCR okrepi prepis zgodnjih genov, poveča nastajanje T-antigena in zato vodi v povečano virusno podvojevanje. Z zaviranjem negativne regulacije virusne miRNA, miR-B1, se še dodatno spodbuja virusno pomnoževanje in sočasno zmanjšuje učinkovitost celic NK za prepoznavanje okuženih celic. Zavrtja je tudi aktivacija transkripcijskih dejavnikov, potrebnih za normalno zaznavo in delovanje imunskega sistema. Preko aktivacije MAPK/ERK kaskadne poti pride do spremembe v izražanju celičnih genov, ki vplivajo na imunsko zaznavo, onemogočena je apoptoza okuženih celic. Na ta način virus podaljša življenjsko dobo okuženih gostiteljevih celic in omogoča virusno pomnoževanje (6, 7).

DIAGNOSTIKA BK VIRUSNE NEFROPATIJE

Na BKVAN posumimo pri vsakem bolniku s presajeno ledvico, ki mu porašča kreatinin. Porast kreatinina je lahko nenaden, akuten ali pa postopen. V sedimentu urina so najdbe ponavadi nespecifične. Pri citološkem pregledu urina lahko vidimo t. i. *decoy* celice, ki so urotelijske celice z znotraj jedrnimi virusnimi vključki. Test je sicer nespecifičen in še ne pomeni nujno, da gre za BKVAN. Virusno breme BKV določamo

s kvantitativno verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (angl. *quantitative Polymerase Chain Reaction*, qPCR). Kot presejalno metodo uporabljamo testiranje na BKV DNA v urinu, v primeru pozitivnega presejalnega testiranja pa je nujna še določitev BKV DNA v plazmi. Pogostost testiranja je odvisna od časovnega obdobja, ki je minilo od presaditve, vsekakor pa je prisotnost BKV treba določiti ob poslabšanju ledvičnega delovanja. Zlati standard za postavitev diagnoze BKVAN je ledvična biopsija s histopatološkim pregledom ledvičnega tkiva. V klinični praksi z zdravljenjem (zmanjševanjem imunosupresije) pričnemo že ob pomembni prisotnosti virusnega bremena v plazmi, za invazivno diagnostiko pa se večinoma odločimo v primeru neustreznega upada virusnega bremena in slabšanja delovanja presadka. Redno spremljanje virusnega bremena v plazmi je del obravnave bolnikov s presajeno ledvico, tako z namenom preprečevanja BKVAN kot tudi za ocenjevanje uspešnosti zdravljenja in prilagajanje imunosupresivnega zdravljenja (15, 16).

HISTOLOŠKA SLIKA BK VIRUSNE NEFROPATIJE

S histopatološko analizo ledvičnega tkiva ugotovimo (slika 3) (16):

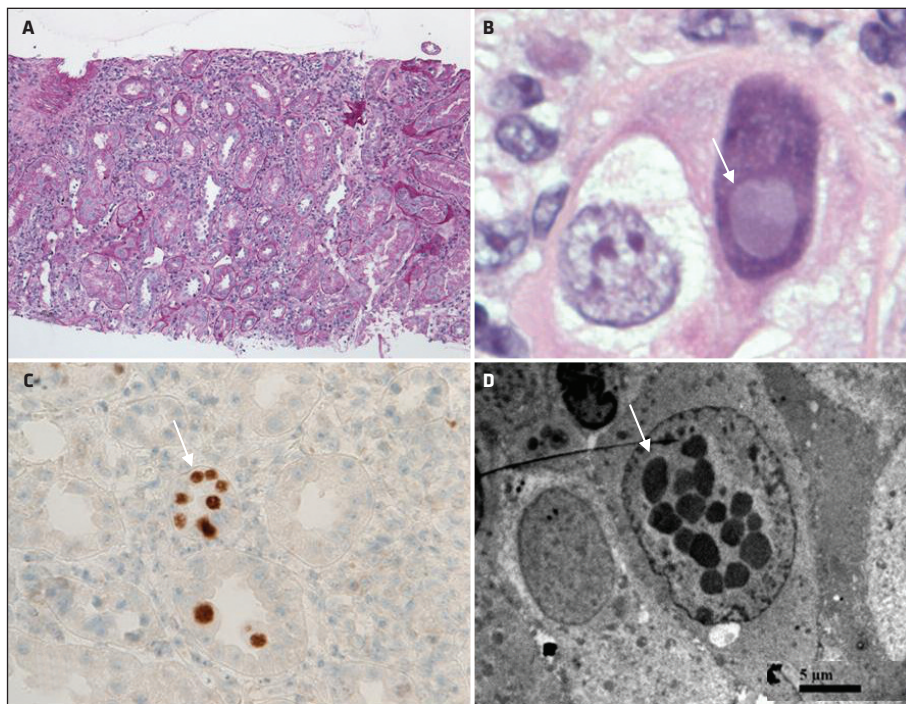
- Citopatske spremembe v epiteliju tubulov in redko v kapsulnih epitelinih celicah: povečana jedra z virusnimi vključki, ki jih lahko prikažemo tudi elektronsko-mikroskopsko.
- Mešani intersticijski vnetni infiltrat (limfociti, makrofagi, plazmatke, občasno nevtrofilci) s tubulitisom (vnetnice v tubulnem epiteliju).
- Tubulno atrofijo in intersticijsko fibrozo.

Aktivacijo BKV v ledvičnem tkivu poleg prisotnosti jedrnih inkluzij potrdimo z imunohistokemičnim barvanjem na SV40 (Simian virus 40) (slika 3). Imunohistokemično barvanje na SV40 prikaže tudi aktivno okužbo

s poliomavirusom JC. To je pomembno v redkih primerih, ko gre za reaktivacijo okužbe poliomavirusa JC, ki ga rutinski testi z določanjem BKV DNA v plazmi ne zaznajo (16).

Intersticijski vnetni infiltrat in tubulitis sta značilno prisotna tudi pri akutni T-celični zavrnitvi presadka, kar lahko oteži histopatološko razlikovanje. Še posebej težko je pri bolnikih, ko sumimo na BKVAN in sovpadajočo T-celično zavrnitveno reakcijo. Če je prisotna prizadetost žil (endarteritis), lahko sklepamo, da gre za sovpadajočo zavrnitev. Za zanesljivo ločevanje med akutno T-celično zavrnitveno reakcijo in BKVAN so potrebne dodatne molekularne preiskave, ki natančneje opredelijo možnost zavrnitve, spremljanje števila kopij BKV v plazmi in spremljanje ledvične funkcije (14, 15, 16).

Razlikovanje med akutno T-celično zavrnitveno reakcijo in BKVAN je nujno, saj gre za različno zdravljenje. Pri BKVAN je potrebno zmanjševanje imunosupresivne terapije, kar omogoča ustrezni imunski odziv in zmanjšanje virusnega podvojevanja ter obnovev ledvičnega parenhima, medtem ko je pri akutni T-celični zavrnitveni reakciji potrebno povečanje imunosupresivne terapije. Če se imunosupresivna terapija ne zmanjša, pride do dolgotrajnega podvojevanja BKV, kar vodi v kronično tubulointersticijsko vnetje, ki sčasoma pripelje do tubulne atrofije in intersticijske fibroze. Opisane spremembe se klinično izražajo s postopim slabšanjem ledvičnega delovanja, ki napreduje do končne odpovedi presadka (14).



Slika 3. BK virusna nefropatija. A. Histopatološko je prisoten intersticijski vnetni infiltrat in tubulitis (Hematoksilin Eozin barvanje, 100-kratna povečava). B. Jedrne virusne inkluzije z videzom mlečnega stekla v proksimalnih tubulih (HE, 400-kratna povečava). C. Imunohistokemično barvanje na Simian virus 40 (200-kratna povečava). D. Jedrne inkluzije, elektronskomikroskopski prikaz.

ZDRAVLJENJE

Trenutno nimamo na voljo specifične protivirusne terapije za preprečevanje in zdravljenje BKVAN, zato sta ključnega pomena natančno spremljanje bolnikov in zgodnja postavitev diagnoze, ki pripomore k boljšemu preživetju presadka. Temeljni pristop k obvladovanju BKVAN je postopno zmanjševanje imunosupresivne terapije, kar zmanjša zavoro imunskega sistema in zato omeji virusno podvojevanje. Zmanjševanje imunosupresije dolgoročno povečuje tveganje za zavrnitev presadka, zato je razvoj dodatnih specifičnih terapevtskih možnosti ključnega pomena. V nadaljevanju so povzeta obstoječa in potencialna nova zdravila (20). Pomembno je poudariti, da večina uporabljenih učinkovin izhaja iz zdravljenja drugih virusnih okužb, zlasti citomegalovirusa (CMV), njihova učinkovitost pri zdravljenju BKVAN pa ni potrjena, saj večina rezultatov temelji na nekontroliranih, retrospektivnih in opazovalnih raziskavah. Za zdravljenje BKVAN poleg zmanjšanja imunosupresije v klinični praksi najpogosteje uporabimo intravenske imunoglobuline (IVIG) (15).

Leflunomid, oz. njegov glavni aktivni metabolit teriflunomid, zavira znotraj-celične kinazne poti, ki jih BKV izkorišča za svoje podvojevanje. In vitro raziskave na živalskih modelih so pokazale, da teriflunomid učinkovito zmanjšuje virusno breme in preprečuje sestavo virusnih delcev v nukleokapsidi. Čeprav so ti podatki obetavni, natančen mehanizem delovanja še ni povsem pojasnjen, prav tako še ni določena optimalna terapevtska doza. Pri višjih odmerkih se namreč pojavljajo resnejši neželeni učinki, kot je trombotična mikroangiopatija (20, 21).

Cidofovir je nukleotidni analog, odobren za zdravljenje CMV retinitisa pri bolnikih, okuženih s HIV. Nekatere klinične serije primerov in eksperimentalne raziskave so pokazale, da cidofovir zavira podvajanje BKV in zmanjšuje virusno breme. Vendar

so ti podatki omejeni na majhno število bolnikov. Glavni omejitveni dejavnik cidofovirja je njegova nefrotoksičnost, čeprav se obetajo nove oblike z zmanjšano škodljivostjo (20, 22, 23).

Fluorokinoloni, kot je levofloksacin, so znani kot zaviralci bakterijskih topoizomeraz, vendar so nekatere raziskave pokazale, da lahko zavirajo tudi podvojevanje poliomavirusa. Klinični rezultati so mešani, medtem ko nekatere raziskave poročajo o zmernem uspehu pri zmanjševanju viremije, druge niso potrdile pomembnega učinka na klinični potek nefropatije. Zaradi teh neskladnih podatkov je vloga fluorokinolonov pri zdravljenju BKVAN še vedno nejasna (20, 24).

Uporaba IVIG, ki vsebujejo nevtralizacijska protitelesa proti najpogostejšim genotipom BKV, se je izkazala kot obetavna oblika zdravljenja. Nevtralizacijska protitelesa zavirajo izražanje kapsidnih beljakovin in velikega T-antigena, kar upočasni virusno podvojevanje. V kliničnih primerih so se IVIG izkazali kot uspešni pri zdravljenju BKVAN z vplivom na zmanjšanje virusnega bremena (20, 25).

Trenutno potekajoče klinične raziskave (20):

- Celične terapije: Preučuje se uporaba virus-specifičnih T-celic (zlasti CD8⁺ citotoksičnih celic), ki bi lahko ciljno napadle z BKV okužene celice. Izzivi pri tem so proizvodnja velikega števila enakih celic, potreba po ujemanju HLA-antigenov med darovalcem in prejemnikom in morebitni pojav reakcije presadka proti prejemniku.
- Kombinacije zdravlil: Raziskujejo se kombinacije leflunomida z mTOR-inhibitorji ter novimi analogi cidofovirja (brincidofovir), ki naj bi imeli manjšo nefrotoksičnost.
- Cepiva: Obetavna strategija zdravljenja oz. preprečevanja BKVAN je cepljenje bolnikov proti BKV pred presaditvijo ledvice. Raziskovalci so že razvili cepivo po vzoru cepiva proti HPV, ki je sestavljeno iz virusom podobnih delcev, katerih

struktura posnema virone BKV. Na živalskih modelih (miših, rhesus opicah) so ti pristopi pokazali zaščito pred reaktivacijo BKV, klinične raziskave pri ljudeh pa še potekajo.

Nadaljnje raziskave so nujne, saj bi usmerjene, za virus specifične terapije, lahko omogočile učinkovitejše in varnejše obvladovanje BKVAN brez povečanja tveganja za zavrnitev presadka (15, 16).

ZAKLJUČEK

V prispevku smo prikazali prepletenost molekularnih mehanizmov, ki omogočajo vstop BKV v celico, njegov prenos do jedra, vzdrževanje latentne faze in poznejšo reaktivacijo, ter pojasnili, kako ti procesi pri

prejemnikih presajenih ledvic sprožijo razvoj BKVAN. Čeprav je prilagajanje imunosupresije še vedno temeljni terapevtski ukrep, nas obetavni izsledki ciljno usmerjenih zdravil – od inhibitorjev virusnega podvojevanja, kombinacij antivirusnih zdravil in eksperimentalnih celičnih terapij – vodijo proti bolj selektivnim in varnejšim pristopom. Hkrati razvoj virusu podobnih cepiv odpira vrata preventivni bolezni pri kandidatih za presaditev, ki bi lahko dolgoročno spremenila protokole zdravljenja in preprečevanja BKVAN. Celovito razumevanje molekularnih poti je zato ključno za oblikovanje novih, učinkovitih terapij, ki bodo izboljšale uspešnost transplantacije, podaljšale preživetje presadka in izboljšale kakovost življenja bolnikov.

LITERATURA

1. Blackard JT, Davies SM, Laskin BL. BK polyomavirus diversity-Why viral variation matters. *Rev Med Virol.* 2020; 30 (4): e2102. doi: 10.1002/rmv.2102
2. Shen CL, Wu BS, Lien TJ, et al. BK polyomavirus nephropathy in kidney transplantation: Balancing rejection and infection. *Viruses.* 2021; 13 (3): 487. doi:10.3390/v13030487
3. Večerič-Haler Ž, Kojc N. Viral infections after kidney transplantation: CMV and BK. In: Vitin A, ed. *Perioperative Care for Organ Transplant Recipient.* London: IntechOpen; 2019. p. 37–66.
4. Kant S, Dasgupta A, Bagnasco S, et al. BK virus nephropathy in kidney transplantation: A state-of-the-art review. *Viruses.* 2022; 14 (8): 1616. doi:10.3390/v14081616
5. Poljak M, Kocjan BJ, Jelen M. Poliommavirusi. In: Polak M, Petrovec M, eds. *Medicinska virologija.* Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 61–75.
6. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, et al. BK polyomavirus: Clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30 (2): 503–28. doi:10.1128/CMR.00074-16
7. Burger-Calderon R, Webster-Cyriaque J. Human BK polyomavirus–The potential for head and neck malignancy and disease. *Cancers (Basel).* 2015; 7 (3): 1244–70. doi:10.3390/cancers7030835
8. Zhou X, Zhu C, Li H. BK polyomavirus: Latency, reactivation, diseases and tumorigenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1263983. doi:10.3389/fcimb.2023.1263983
9. Mayberry CL, Bond AC, Wilczek MP, et al. Sending mixed signals: Polyomavirus entry and trafficking. *Curr Opin Virol.* 2021; 47: 95–105. doi:10.1016/j.coviro.2021.02.004
10. Mayberry CL, Maginnis MS. Taking the scenic route: Polyomaviruses utilize multiple pathways to reach the same destination. *Viruses.* 2020; 12 (10): 1168. doi:10.3390/v12101168
11. Sorin MN, Di Maio A, Silva LM, et al. Structural and functional analysis of natural capsid variants suggests sialic acid-independent entry of BK polyomavirus. *Cell Rep.* 2023; 42 (2): 112114. doi:10.1016/j.celrep.2023.112114
12. DuShane JK, Maginnis MS. Human DNA virus exploitation of the MAPK-ERK cascade. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (14): 3427. doi:10.3390/ijms20143427
13. Manzetti J, Weiss KA, Stoll A, et al. BK polyomavirus agnoprotein alters mitochondrial function and promotes mitophagy. *J Virol.* 2020; 94 (11): e01984–19. doi:10.1128/JVI.01984-19
14. Borriello M, Ingrosso D, Perna AF, et al. BK virus infection and BK-virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Genes (Basel).* 2022; 13 (7): 1290. doi:10.3390/genes13071290
15. Myint TM, Chong CHY, Wyld M, et al. Polyoma BK virus in kidney transplant recipients: Screening, monitoring, and management. *Transplantation.* 2022; 106 (1): e76–89. doi:10.1097/TP.0000000000003801
16. Hirsch HH, Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13: 179–88. doi:10.1111/ajt.12110
17. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J, et al. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation.* 2013; 95 (12): 1498–505. doi:10.1097/TP.0b013e3182921995
18. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7 (8): 1320–7. doi:10.2215/CJN.00770112
19. Faguer S, Hirsch HH, Kamar N, et al. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2007; 20 (11): 962–9. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00523.x
20. Nourie N, Boueri C, Tran Minh H, et al. BK polyomavirus infection in kidney transplantation: A comprehensive review of current challenges and future directions. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (23): 12801. doi:10.3390/ijms252312801
21. Wu JK, Harris MT. Use of leflunomide in the treatment of polyomavirus BK-associated nephropathy. *Ann Pharmacother.* 2008; 42 (11): 1679–85. doi:10.1345/aph.1L180
22. Cabello V, Margarit N, Díaz Pedrero M, et al. Treatment of BK virus-associated nephropathy with cidofovir in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40 (9): 2930–2. doi:10.1016/j.transproceed.2008.09.002
23. Kadambi PV, Josephson MA, Williams J, et al. Treatment of refractory BK virus-associated nephropathy with cidofovir. *Am J Transplant.* 2003; 3 (2): 186–91. doi:10.1034/j.1600-6143.2003.30202.x
24. Khalil MAM, Khalil MAU, Tan J, et al. Fluoroquinolones and BK virus nephropathy: A myth or a reality. *Indian J Nephrol.* 2018; 28 (4): 257–64. doi:10.4103/ijn.IJN_251_17
25. Velay A, Solis M, Benotmane I, et al. Intravenous immunoglobulin administration significantly increases BKPyV genotype-specific neutralizing antibody titers in kidney transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63 (8): e00393–19. doi:10.1128/AAC.00393-19

Angelika Kirar^{1*}, Niko Farič^{2*}, Rok Lajnšček^{3*}, Jasmina Markovič Božič⁴, Alenka Spindler Vesel⁵, Gorazd Požlep⁶

Nociplastična bolečina

Nociplastic Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nociplastična bolečina, periferna senzitivizacija, centralna senzitivizacija, kronični bolečinski sindromi

Mednarodno združenje za preučevanje bolečine opredeljuje nociplastično bolečino kot bolečino, ki nastane zaradi spremenjene zaznave bolečine kljub odsotnosti tkivne okvare ali bolezní somatosenzoričnega sistema, ki bi povzročila bolečino. Povezujejo jo s primarnimi bolečinskimi sindromi, kot so kronična razširjena bolečina, fibromialgija, kompleksni regionalni bolečinski sindrom, kronični primarni glavobol in orofacialna bolečina, kronični visceralni bolečinski sindromi, kronična primarna mišično-skeletna bolečina. Pogosto se pojavlja skupaj z nociceptivno in/ali nevropatsko bolečino. Glede na epidemiološke raziskave nociplastična bolečina prizadene 5–15 % odrasle populacije, pogostejše ženske. V centralnem in perifernem živčnem sistemu se pojavijo vnetje, spremembe v monoaminski mreži in toličnih receptorjih, ki vplivajo na bolečinski signal in imunski odziv. Za nociplastično bolečino je značilna večtočkovna razširjena bolečina, ki traja več kot tri mesece. Spremljajo jo preobčutljivost na dotik, gibanje, spremembo toplote, lahko pa tudi povečana občutljivost na zvok, vonj, svetlobo ter motnje spanja, utrujenost in kognitivne motnje. Pri obravnavi bolnikov s kronično bolečino je ključna prepoznavna nociplastične bolečine in ustrezno zdravljenje, ki vključuje interdisciplinarni personaliziran terapevtski pristop.

ABSTRACT

KEYWORDS: nociplastic pain, peripheral sensitization, central sensitization, complex pain syndromes

The International Association for the Study of Pain defines nociplastic pain as pain that arises from altered nociception, despite no clear evidence of actual or threatened tissue damage causing the activation of peripheral nociceptors, or evidence of disease or lesion

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorstva.

¹ Angelika Kirar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Niko Farič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Rok Lajnšček, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; koordinator.spec.anest@gmail.com

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

⁶ Prim. Gorazd Požlep, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

of the somatosensory system causing the pain. Nociplastic pain is associated with primary pain syndromes such as chronic widespread pain, fibromyalgia, complex regional pain syndrome, chronic primary headache and orofacial pain, chronic visceral pain syndromes and chronic primary musculoskeletal pain. It often occurs together with nociceptive and/or neuropathic pain. According to epidemiological studies, 5–15% of the adult population is affected by nociplastic pain, with women being affected more frequently. Inflammation, changes in monoaminergic networks, and alterations in toll-like receptor function occur in the central and peripheral nervous systems, affecting pain signaling and the immune response. Nociplastic pain is characterized by widespread pain at multiple sites that persists for more than three months. It is accompanied by hypersensitivity to touch, movement, temperature changes, and possibly increased sensitivity to sounds, smells and light, as well as sleep disturbances, fatigue, and cognitive impairment. Recognition of nociplastic pain and the application of an appropriate interdisciplinary, personalized therapeutic approach are crucial for the treatment of patients with chronic pain.

UVOD

Mednarodno združenje za preučevanje bolečine (International association for the study of pain, IASP) je leta 2020 posodobilo definicijo bolečine. Bolečina je neprijetna čutna ali čustvena zaznava, ki je povezana z dejansko ali morebitno poškodbo tkiva ali pa to povezavo posnema (1).

Glede na trajanje ločimo akutno in kronično. Akutna bolečina je običajno povezana z neposredno prizadetostjo tkiva (npr. poškodba, vnetje, operacija), ki se zaključi s celjenjem. Kronična bolečina je bolečina, ki traja ali se ponavlja dlje kot tri mesece oz. dokler pravega vzroka ni več (2, 3).

Glede na mehanizem ločimo tri vrste bolečine: nociceptivna, nevropatska in nociplastična (2). Nociceptivna bolečina nastane ob aktivaciji nociceptorjev kot posledica dejanske ali možne okvare tkiva. Nevropatska bolečina nastane kot posledica okvare somatosenzoričnega živčnega sistema, lahko periferno ali centralno (4, 5). IASP opredeljuje nociplastično bolečino kot bolečino, povzročeno s spremenjeno funkcijo bolečinskih poti v živčnem sistemu brez dejanske ali možne okvare tkiva, ki bi dražila nociceptorje, in brez okvare v somatosenzornem živčnem sistemu, ki bi povzročala bolečino (2).

Značilnosti nociplastične bolečine

Za opredelitev bolečine kot nociplastične se senzitizacije ne da razložiti le z nevropatskimi ali nociceptivnimi mehanizmi. Zaradi spremenjene funkcije bolečinskih poti v živčnem sistemu nastaneta centralna in periferna senzitizacija, ki se klinično kaže kot alodinija (kjer normalno neboleč dražljaj povzroči bolečino) ali hiperalgezija (preobčutljivost za bolečinske dražljaje). Bolečina je pogosto topa, slabo lokalizirana, na lokacijah, ki nimajo anatomske povezave, in nepredvidljiva brez jasnih sprožilnih dejavnikov. Nociplastična bolečina je lahko prisotna pri nekaterih bolečinskih stanjih, kot so: fibromialgija, kronični regionalni bolečinski sindrom tip 1, kronična nespecifična bolečina v vratu in križu, bolečina povezana s pomanjkanjem spanja ali s stresom in sindrom razdražljivega črevesa. Pogosto se pojavi skupaj z nevropatsko in nociceptivno bolečino. Spremljajo jo utrujenost, motnje spanja, kognitivni upad, tesnoba, depresija (2, 4, 6–8). Dejavniki, ki lahko vplivajo na njen nastanek, so centralna senzitizacija, vnetje in moteno delovanje imunskega sistema (6).

Epidemiologija nociplastične bolečine

Kronična bolečina prizadene petino odrasle populacije. Nociplastično bolečino naj

bi imelo 5–15 % odraslih (tabela 1). Njena pojavnost ni vezana na demografske, geografske in socialne skupine, nekoliko pogostejša je pri ženskah (2).

Tabela 1. Sindromi nociplastične bolečine (2). Ž – ženske, M – moški.

Sindrom nociplastične bolečine	Prevalenca (Ž : M)	Komentar
Kronična razširjena bolečina	8–11 % (2 : 1)	• velika raznolikost diagnostičnih kriterijev
Fibromialgija	2–4 % (2 : 1)	• velika raznolikost diagnostičnih kriterijev • pri moških je prevalenca podcenjena • fenotipsko se glede na pridružena stanja kaže različno
Neopredeljena kronična bolečina v križu	10 % ^a	• najpogostejša je v delovni populaciji • lahko je vodilni vzrok invalidnosti
Kronična bolečina v temporomandibularnem sklepu	10–15 % ^b (2 : 1)	• pogosto je povezana s fibromialgijo in glavoboli
Sindrom razdražljivega črevesja	5–10 % (2 : 1)	• povezana je z moteno peristaltiko, visceralno preobčutljivostjo, spremenjeno črevesno mikrobioto in motnjami imunskega sistema
Kronična primarna bolečina mehurja	3–6 % (2–10 : 1)	pri moških je prevalenca podcenjena

^a Razmerje med spoloma je odvisno od države, družbeno-ekonomskega statusa in delovne aktivnosti.

^b Zdravi se jih le 5 %.

KRITERIJI ZA NOCIPLASTIČNO BOLEČINO

Po IASP kronično nociplastično bolečino opredelijo štirje kriteriji (6):

- Bolečina traja več kot tri mesece.
- Bolečina je regionalna, multifokalna ali razširjena. Nociplastična bolečina ne more biti lokalizirana, saj senzitivirani nevroni povečajo svoja receptivna polja.
- Bolečine ne moremo popolnoma razložiti z nociceptivnim ali nevro-patskim mehanizmom. Mehanizmi bolečine se lahko prepletajo.
- Prisotni so klinični znaki preobčutljivosti (npr. mehanska ali toplotna alodinija, občutek dotika po končanem dotiku).

Za potrditev spremenjene nocicepcije in s tem diagnoze nociplastične bolečine

nimamo na voljo objektivnega kliničnega testa. Za potrditev nociplastične bolečine mora imeti bolnik poleg prisotnih vseh štirih kriterijev ugotovljeno bolečinsko hipersenzitivnost in vsaj eno od komorbidnosti: povečano občutljivost na svetlobo, zvok ali vonj, motnjo spanja, utrujenost ali kognitivne motnje (6).

MEHANIZMI NASTANKA NOCIPLASTIČNE BOLEČINE

Pri nociplastični bolečini se bolečinski signal lahko poveča na več ravneh živčnega sistema zaradi povečanega patološkega procesiranja ali zmanjšane inhibicije; povečata se mehanska in toplotna senzitivnost. Spremenjena nocicepcija nastane zaradi periferne in centralne senzitivizacije živčevja (6).

Centralna senzitivizacija

Ojačitev nociceptivnega signala ob prenosu skozi dorzalni rog hrbtenjače imenujemo centralna senzitivizacija. Ta omogoča, da podprazni dražljaj sproži akcijski potencial v bolečinski poti. Pri nociplastični bolečini je centralna senzitivizacija spinalna (prehod bolečinske poti skozi dorzalni rog hrbtenjače) in supraspinalna, kar razloži alo-dinijo in hiperalgezijo, ki ju opažamo pri tej vrsti bolečine (2, 4, 6).

Med supraspinalne mehanizme centralne senzitivizacije spadajo (4, 8):

- Povišana hiperaktivnost in povezanost med medialno prefrontalno skorjo, rostralno anteriorno cingulatno skorjo, talamusom in sekundarno somatosenzorno skorjo.
- Znižana hiperaktivnost in povezanost med medialno prefrontalno skorjo, rostralno anteriorno cingulatno skorjo in insulo.
- Povišana koncentracija substance P in glutamata v likvorju.
- Inhibicija prenosa γ -aminobutanojske kisline (angl. *γ -aminobutyric acid*, GABA).
- Spremembe v obliki in velikosti možganske sivine in beline, povezane z bolečino.
- Neravnovesje monoaminske mreže.
- Aktivacija celic mikroglije.

Med spinalne mehanizme centralne senzitivizacije spadajo (8):

- Konvergenca bolečinskih signalov.
- Reorganizacija hrbtenjače s povišanim prenosom signala spinalnega refleksa.
- Zmanjšana inhibicija (supraspinalne povezave), navijanje (angl. *winding up*) in časovna sumacija signala.
- Aktivacija celic mikroglije.
- Spremenjeno delovanje celic imunskega sistema.

Spremembe v osrednjem živčnem sistemu

V osrednjem živčnem sistemu (OŽS) so pri bolnikih s funkcijsko magnetno resonanco (angl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI) ugotovili povečano aktivacijo v regi-

jah, povezanih z bolečinskim procesiranjem, v primerjavi z zdravimi kontrolami ob istem dražljaju, kar pomeni, da je bil prenos dražljaja nekje ojačan. Procesiranje dražljaja znotraj OŽS so analizirali tako, da so intenziteto dražljaja prilagodili, da je pri različnih osebah, tj. tistih z nociplastično bolečino in zdravih, izzval enako jakost bolečine. Ugotovili so, da imajo bolniki s fibromialgijo moten descendntni bolečinski regulatorni sistem. Bolniki niso mogli aktivirati descendntnih modulacijskih bolečinskih poti iz rostralne anteriorne cingulate skorje (angl. *rostral anterior cingulate cortex*, rACC) in talamičnih jeder, in so imeli slabše povezave med rACC in možganskim deblom. Zmanjšani imajo tudi vezavni potencial za μ -opioidni receptor, kar je povezano z zmanjšano endogeno descendntno modulacijo bolečine. Vloga tega receptorja je dezinhibicija GABAergičnih inhibitornih nevronov, ki omogoča aktivacijo descendntne modulacije bolečine. V likvorju so našli povišano koncentracijo substance P in glutamata. Možgani pa so bili spremenjeni po velikosti in obliki, ne le v delovanju, kar kaže na njihovo nevroplastičnost. V hrbtenjači se signal združuje iz različnih bolečinskih prilivov in se reorganizira ascendntna pot prenosa bolečine. Mehanizem reorganizacije je facilitacija, ki nastane po časovni sumaciji dražljaja ali pa po navijanju ob konstantnem prilivu dražljaja (2, 4, 6).

Inhibicija prenosa γ -aminobutanojske kisline

Znižana intratekalna raven GABA je povezana z zmanjšano inhibitorno funkcijo GABAergičnih interneuronov, kar pripelje do zmanjšane descendntne inhibicije. Nekatere raziskave so pokazale znižano raven GABA v anteriorni insularni skorji, nekatere pa pomembnih razlik niso pokazale, kar bi lahko bilo povezano npr. s proučevanjem različnih delov insularne skorje. Izražanje α_5 podenote receptorja GABA_A je

bilo povečano. Omenjen receptor je prociceptiven in bi lahko bil povezan z ojačanjem bolečinskega signala (4).

Monoaminska mreža

Monoaminska mreža, tj. medsebojno delovanje serotonina, noradrenalina in dopamina, ima pomembno vlogo pri ascendentnih in descendentnih bolečinskih poteh. Raziskave potrjujejo zmanjšano koncentracijo monoaminov v likvorju pri živalskih modelih fibromialgije, kar še bolj poudarja pomen monoaminske mreže pri razvoju nociplastične bolečine. Koncentracija monoaminov je zmanjšana tudi v hrbtenjači, talamusu, hipotalamusu, hipokampusu in frontalni skorji, kar je povezano z razvojem mišične hipersenzitivnosti (4).

Zmanjšanje mišične hipersenzitivnosti ob uporabi zaviralcev ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) in uporabi modulatorjev dopaminskega receptorja dodatno kaže na pomen monoaminske mreže (4).

Aktivacija celic mikroglije

Celice mikroglije imajo v OŽS zaščitno vlogo in predstavljajo 10 % vseh celic OŽS. Lahko so v mirovnem (angl. *resting*) in aktivnem stanju. V OŽS brez patoloških sprememb se nahajajo v mirovnem stanju. Ob zaznavi signalov, ki označujejo patološko dogajanje, se aktivirajo, tj. morfološko in funkcionalno spremenijo (9).

Celice mikroglije se lahko aktivirajo (t. i. polarizirajo) v dve fenotipski obliki, in sicer v klasično aktivirano mikroglijo (provenetna oz. mikroglija M1) in alternativno aktivirano mikroglijo (protivenetna oz. mikroglija M2) (9).

Mikroglija M1

Polarizacijo mikroglije v fenotipsko obliko M1 sprožijo razpadni produkti bakterij (npr. lipopolisaharidi), citokini in ostanki

propadlih celic. Mikroglija M1 izloča provenetne molekule in na svoji površini izrazi površinske označevalce, kot so npr. označevalci pripadnosti (angl. *cluster of differentiation*, CD86, CD14, CD16, CD32 in CD42) (9). Aktivacija mikroglije M1 privede do citotoksičnosti, akutnega imunskega odziva in hudega vnetja s hitrim potekom (9).

Mikroglija M2

V primerjavi z mikroglijo M1 deluje mikroglija M2 protivenetno. Aktivacija mikroglije M2 izloča protivenetne molekule, rastne dejavnike ipd. Na površini celic se izrazijo CD163 in CD206. Omenjena dogajanja privedejo do zaviranja vnetja, pomnoževanja celic, fagocitoze ostankov in ponovne vzpostavitve homeostaze (9).

Neravnovesje med M1 in M2

Pri bolnikih z nociplastično bolečino prihaja do neravnovesja med M1 in M2, npr. pri bolnikih s fibromialgijo so povišani označevalci M1 in znižani označevalci M2, kar pripelje do kroničnega vnetja (9). Pri razvoju kronične nociplastične bolečine ima pomembno vlogo mikroglija M1. Številne vnetne molekule, ki aktivirajo klasično pot aktivacije mikroglije, vplivajo na razvoj vnetja živcev in hipersenzitivnosti na ravni hrbtenjače. Kot posledica sprememb signalnih poti zaradi prisotnosti vnetnih dejavnikov se razvijeta tudi alodinija in hiperalgezija, pomembna dejavnika nociplastične bolečine (9).

Periferna senzitivizacija

Poleg centralne senzitivizacije je možna tudi periferna. Možni mehanizmi so (2, 8):

- Proliferacija natrijevih kanalčkov.
- Povezovanje med simpatičnim in aferentnim živčnim sistemom.
- Majhne spremembe v mišicah, kot sta npr. sprememba v pH in sprememba strukture mišičnih vlaken.
- Povečanje zaznavnega polja in povišane vrednosti citokinov in kemokinov.

Vloga imunskega sistema

Novejše raziskave kažejo na pomen imunskega sistema v patofiziologiji nociplastične bolečine. Nevrogeno vnetje je prisotno tako periferno kot centralno in bi lahko bilo pomembno za ojačitev bolečinskega signala. Na periferno nevrogeno vnetje nakazuje povišana vrednost nevronskega in žilnega endotelijskega rastnega dejavnika, ki se najverjetneje sproščata zaradi mastocitov v bližini živčnih končičev. Na centralno nevrogeno vnetje nakazuje aktivacija celic glije v dorzalnem rogu hrbtenjače ob fibromialgiji (4).

Tolični receptorji (angl. *toll-like receptor*, TLR) spadajo v družino vzorčno prepoznavnih receptorjev (angl. *pattern recognition receptor*, PRR). Ta družina prepozna molekularne vzorce, povezane s patogeni in ob aktivaciji verjetno sodeluje pri povečani sintezi vnetnih dejavnikov in pri procesu centralne senzitivizacije. Pomembna pa je tudi dolgotrajna aktivacija TLR v celicah imunskega sistema, saj bi ta lahko spremenila nevronske aktivnosti (4). V OŽS sta med drugimi izražena tudi TLR2 in TLR4. Miške z zmanjšano funkcijo ali delecijo obeh receptorjev so kazale manjšo mehansko alodinijo in toplotno hiperalgezijo (4).

VZROKI NOCIPLASTIČNE BOLEČINE

Vzrok nastanka nociplastične bolečine pogosto ni znan. Biopsihosocialni model bolečine povezuje nociplastično bolečino z različnimi dejavniki tveganja, kot so okoljski dejavniki, genetski, epigenetski, psihološki in socialni. Natančneje so prikazani v tabeli 2. Sprožilni dejavniki so: psihološki stres, okužba prebavil (pri 10–20 % bolnikov s sindromom razdražljivega črevesja), vnetne revmatične bolezni (2, 7, 12). Pogosto pa vzroka nociplastične bolečine ne najdemo.

Nastanek nociplastične bolečine je povezan s spolom, saj so v raziskavah na miših ugotovili, da je nociplastično bolečino lažje sprožiti pri samicah kot pri samcih. Samci so pokazali večjo mehansko hipersenzitivnost kot samice (2, 11).

Primeri kronične primarne bolečine, ki so po mehanizmu opredeljene kot nociplastična bolečina

Najpogostejši primeri nociplastične bolečine so: kronična razširjena bolečina, fibromialgija, kompleksni regionalni bolečinski sindrom, kronični primarni glavoboli in obrazna bolečina, kronični visceralni

Tabela 2. Nekateri dejavniki tveganja in njihova povezava z razvojem nociplastične bolečine (7).

Dejavnik	Opis tveganja
Genetika	Pomemben je preplet genetike z okoljem. Geni, povezani z nevrodegenerativnimi, psihiatričnimi in avtoimunskimi boleznimi, bi lahko imeli vlogo pri razvoju nociplastične bolečine.
Ženski spol	Nociplastična bolečina se pri ženskah pojavlja do dvakrat pogosteje. Do epidemiološke razlike pride po puberteti, zato bi vlogo lahko imeli spolni hormoni. Vlogo bi lahko imele tudi boleče menstruacije in pogostejše neprijetne izkušnje iz otroštva.
Telesna neaktivnost	Telesna neaktivnost je pogosto prepoznan dejavnik tveganja za nociplastično bolečino. Ena izmed hipotez povezuje telesno aktivnost z vplivom na descendente inhibitorne poti.
Debelost	Debelost je povezana z večjo obremenitvijo sklepov, vpliva pa tudi na stanje imunskega sistema, saj predstavlja provnetno stanje.
Duševno zdravje	Depresija in anksioznost sta povezana z večjim tveganjem za razvoj nociplastične bolečine.

bolečinski sindromi in kronična primarna mišično-skeletna bolečina. Pogosto najdemo pri enem bolniku več bolečinskih stanj skupaj (2).

Kronična razširjena bolečina

Kronično razširjeno bolečino opredeljuje več kot tri mesece trajajoča mišično-skeletna bolečina v štirih ali petih področjih telesa (aksialno, tj. vratna ali prsna hrbtenica, križ, prednji del prsnega koša, nad ali pod pasom, na levi ali desni strani telesa) in v vsaj treh kvadrantih telesa. Pridruženi simptomi so: utrujenost, psihično nelagodje in težave z zbranoostjo.

Fibromialgija

Fibromialgija prizadene 2–4 % populacije. Značilna je togost v mišicah in sklepih, nespečnost, utrujenost, motnje razpoloženja, anksioznost, kognitivne motnje, splošna občutljivost in nezmožnost opravljanja vsakodnevnih nalog. Pogosto je prisoten psihološki sprožilec. Pogostejša je pri ženskah kot pri moških in največkrat se razvije med 30. in 35. letom starosti. Točkovnik Ameriškega druženja za revmatologijo je sestavljen iz dveh delov, in sicer indeksa razširjene bolečinske simptomatike (angl. *widespread pain index*, WPI) in lestvice resnosti simptomov (angl. *symptom severity scale*, SSS). WPI opredeli število predelov v petih različnih telesnih regijah, kjer je bolnik občutil bolečino v zadnjem tednu. Vrednost WPI je 0–19. SSS predstavlja vsoto resnosti treh simptomov (utrujenost, občutek nenaspanosti in kognitivne motnje (motnje spomina)) in prisotnosti glavobola bolečine ali krčev v spodnjih udih in depresije v obdobju zadnjih šestih mesecev. Vrednost SSS je 0–9 (2, 12–14).

Diagnostični kriteriji fibromialgije so (14):

- WPI ≥ 7 in SSS ≥ 5 ali WPI 4–6 in SSS ≥ 9 .
- Prisotnost bolečinske simptomatike v vsaj štirih od petih regij.

- Bolečinska simptomatika je prisotna vsaj tri mesece.
- Diagnozo fibromialgije lahko postavimo ne glede na že obstoječe bolezni in ni izključujoča za druge bolezni.

Kompleksni regionalni bolečinski sindrom

Kompleksni regionalni bolečinski sindrom se deli na tip 1, kjer ni okvare živca, in tip 2, kjer je prisotna okvara živca. Razvije se po poškodbi ali bolezni. Simptomi niso sorazmerni z obsegom poškodbe. Na prizadeti okončini se lahko pojavijo nenadna bolečina in hiperalgizija po dotiku, spremembe v temperaturi, barvi in videzu kože, otekanje, potenje, povečana rast dlak in nohtov, togost sklepov, slabša mišična moč, motnje gibanja in remodelacija kosti (2, 15).

Ostali primeri nocioplastične bolečine

Med kronične primarne glavobole in obrazno bolečino sodijo migrena, tenzijski glavoboli, trigeminalna nevralgija, kronična temporomandibularna bolečina, sindrom pekočih ust in kronična primarna obrazna bolečina (2).

Kronični visceralni bolečinski sindromi zajemajo šest podskupin: bolečinski sindrom prsnega koša, epigastrija, trebuha, mehurja, pelvisa in sindrom razdražljivega črevesja. Lokalizacija bolečine pri teh sindromih se pogosto razlikuje od tiste, ki izvirajo iz notranjih organov. Pogosto pa se ti sindromi med seboj prekrivajo. Podobno kot pri ostalih nocioplastičnih stanjih so pri teh bolnikih pogoste psihološke težave in ostali telesni simptomi (2).

Kronična primarna mišično-skeletna bolečina zajema bolečino v vratni, prsni in ledveni hrbtenici ter okončinah. Bolečina lahko nastane spontano ali pa jo sproži nek dogodek, vendar je stopnja bolečine in prizadetosti večja, kot bi pričakovali glede na vzrok. Primer takšne bolečine je nespecifična bolečina v križu (2).

ZDRAVLJENJE NOCIPLASTIČNE BOLEČINE

Pri zdravljenju kronične bolečine je pomembno opredeliti patofiziološki mehanizem bolečine zaradi številnih razlogov, in sicer (16):

- Zdravljenje je usmerjeno proti mehanizmu kronične bolečine.
- Zapleteni primeri kronične bolečine zahtevajo specifično obravnavo in večdisciplinarno zdravljenje.
- Poznavanje mehanizma kronične bolečine je pomembno tudi za bolnikovo razumevanje bolezni.
- Telesna aktivnost je pomemben del zdravljenja kronične bolečine. Nasveti za telesno aktivnost se razlikujejo med različnimi mehanizmi, npr. pri nociplastični bolečini je pomembnejše spodbujanje bolnika h gibanju kot predpis specifične vadbe.

Zdravljenje nociplastične bolečine je usmerjeno v zmanjšanje simptomov, načrt zdravljenja pa se prilagaja posamezniku. Cilj zdravljenja je izboljšanje funkcionalnosti in kakovosti življenja bolnika. Zdravnik in bolnik si morata zastaviti realističen načrt, kaj bo zdravljenje izboljšalo. Pomembno vlogo pri zdravljenju ima izbran družinski zdravnik.

Nefarmakološko zdravljenje

Nefarmakološke metode so ključne za uspešno obvladovanje nociplastične bolečine. Farmakološko zdravljenje ima omejen učinek in številne neželene učinke. Bolnika je treba podučiti o biopsihosocialnem modelu bolečine in ga spodbujati k telesni aktivnosti, normalizaciji telesne mase, zmanjšanju stresa in ustrezni higieni spanja. Odnos zdravnik-bolnik je pomemben za dobro vodenje bolezni. Med njima se mora ustvariti zaupanje, zdravnik mora bolniku pojasniti naravo bolezni na njemu razumljiv način in imeti enak odnos do nociplastične bolečine kot do drugih bolezni. Različne psihoterapevtske metode (npr. kognitivno-

vedenjska terapija, čuječnost, psihodinamične terapije imajo do neke mere ugoden učinka na zmanjšanje bolečine (2, 6, 12). Sprememba diete (hipokalorična, vegetarijanska, z manj enostavnimi ogljikovimi hidrati) bi lahko pozitivno vplivala na simptome sindroma razdražljivega črevesja. Nekatere raziskave so pokazale, da naj bi bil prag bolečine povezan s količino vnosa beljakovin, jakost bolečine pa s količino vnosa maščob in sladkorjev. Pri temporomandibularni bolečini bi lahko manualna terapija zmanjšala bolečino, povečala prag za bolečino in izboljšala odpiranje ust. Pomagajo lahko akupunktura, masaža in naturopatske terapije, čeprav je o njihovi učinkovitosti malo dokazov. Pomembno je, da bolniki nadaljujejo z aktivnostmi in ne dovolijo bolezni, da bi jih pretirano omejevala (2).

Farmakološko zdravljenje

Običajno farmakološko zdravljenje bolečine z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), paracetamolom, mišičnimi relaksanti in opiodi je pri nociplastični bolečini manj učinkovito. Pri nociplastični bolečini je zdravljenje z opiodnimi analgetiki strogo odsvetovano, saj so te zaradi višjih koncentracij endogenih opiodov manj učinkoviti, poslabšajo hiperalgezijo in vplivajo na spanje. Nalokson, antagonist opiodnih receptorjev, bi lahko zaradi povečanja koncentracije opiodnih receptorjev in posledičnega boljšega odziva na že povečano koncentracijo endogenih opiodov pomagal pri lajšanju bolečine pri fibromialgiji, kronični bolečini v križu in kompleksnem regionalnem bolečinskem sindromu. Državni inštitut za izboljšanje zdravja in nege (National institute for health and care excellence, NICE) priporoča osredotočanje na nefarmakološke ukrepe, od farmakoloških pa priporoča le uporabo antidepressivov in antikonvulzivov (2). Pri nas se uporabljajo antidepressivi iz skupine

tricikličnih antidepresivov (amitriptilin) in SNRI (duloksetin, venlafaksin), od anti-konvulzivov pa gabapentinoidi (pregabalin, gabapentin) (6). TLR sodelujejo pri vnetju živčnega sistema in njihovi antagonisti bi lahko zmanjšali nociplastično bolečino in pridruženo simptomatiko (4).

Motnje spanja so pomembna spremljajoča težava nociplastične bolečine, ki po dolgem trajanju pomembno poslabšajo bolečino. Predvideva se, da bi lahko uporaba melatonina izboljšala spanje in zmanjšala jakost bolečine (6).

ZAKLJUČEK

Pri obravnavi bolnikov s kronično bolečino sta ključna prepoznava nociplastične bolečine in ustrezno zdravljenje, ki vključuje interdisciplinarni personaliziran terapevtski pristop. Odkrivanje pomena TLR4 za razvoj nociplastične bolečine ponuja nove terapevtske možnosti in potrebo po raziskovanju ostalih TLR ter njihovih vlog pri razvoju nociplastične bolečine.

LITERATURA

1. 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
2. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociplastic pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021; 397 (10289): 2098–110. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5
3. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019; 160 (1): 19–27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384
4. Rodríguez-Palma EJ, Huerta de la Cruz S, Islas-Espinoza AM, et al. Nociplastic pain mechanisms and toll-like receptors as promising targets for its management. *Pain*. 2024; 165 (10): 2150–64. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003238
5. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. *Physiol Rev*. 2021; 101 (1): 259–301. doi: 10.1152/physrev.00045.2019
6. Kosek E. The concept of nociplastic pain—where to from here? *Pain*. 2024; 165 (11): 50–7. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003305
7. Kaplan CM, Kelleher E, Irani A, et al. Deciphering nociplastic pain: Clinical features, risk factors and potential mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2024; 20 (6): 347–63. doi: 10.1038/s41582-024-00966-8
8. Yo YM, Kim KH. Current understanding of nociplastic pain. *Korean J Pain*. 2024; 37 (2): 107–18. doi: 10.3344/kjp.23326
9. Atta AA, Ibrahim WA, Mohamed AF, et al. Microglia polarization in nociplastic pain: mechanisms and perspectives. *Inflammopharmacology*. 2023; 31 (3): 1053–67. doi: 10.1007/s10787-023-01216-x
10. Hertel E, Ciampi de Andrade D, Kjær-Staal Petersen K. An attempt to identify nociceptive and nociplastic pain profiles using a clinical test for joint pain. *Pain*. 2024; 165 (11): 2398–400. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003292
11. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, et al. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: A narrative review. *Br J Anaesth*. 2019; 123 (3): 335–49. doi: 10.1016/j.bja.2019.06.014
12. Bułdyś K, Górnicki T, Kałka D, et al. What do we know about nociplastic pain? *Healthcare (Basel)*. 2023; 11 (12): 1794. doi: 10.3390/healthcare11121794
13. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, et al. Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (8): 3891. doi: 10.3390/ijms22083891
14. Miklavčič K, Mrevlje E, Redek L, et al. Fibromialgija. *Med Razgl*. 2025; 64 (2): 177–86. doi: 10.61300/mr640203A
15. National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Complex Regional Pain Syndrome [internet]. Bethesda (MD): National Institute of Neurological Disorders and Stroke (US); 2024 [citirano 2024 Dec 3]. Dosegljivo na: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/complex-regional-pain-syndrome>
16. Nijs J, De Baets L, Hodges P. Phenotyping nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain: Who, how, & why? *Braz J Phys Ther*. 2023; 27 (4): 100537. doi: 10.1016/j.bjpt.2023.100537

Prispelo 7. 12. 2025

Vita Kontelj¹, Miodrag Janić², Mojca Lunder³

Pomen presejalnega pregleda nog pri osebah s sladkorno boleznijo

The Importance of Foot Screening in People with Diabetes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: diabetična noga, presejalni pregled nog, ogroženost za nastanek razjede, sladkorna bolezen

Diabetična noga in z njo povezani zapleti, kot so razjede, okužbe in amputacije, so pomembna javnozdravstvena težava v Sloveniji in svetu, predstavljajo veliko breme za zdravstveno blagajno in poslabšujejo kakovost življenja oseb s sladkorno boleznijo. Zato je nujno izvajanje ukrepov, s pomočjo katerih preprečujemo nastanek diabetične noge oz. odkrivamo zgodnje spremembe, kjer je ukrepanje še učinkovito. V klinični praksi zato pri osebah s sladkorno boleznijo izvajamo presejalni pregled nog. S presejalnim pregledom, ki je sistematična preiskava, odkrivamo osebe, ki imajo za diabetično nogo značilne spremembe. Pregled vključuje odkrivanje deformacij in drugih sprememb nog ter nevropatskih simptomov, testiranje zaščitne občutljivosti, zaznavanja vibracij in sprememb temperature ter oceno arterijske prekrvitve; pozorni smo tudi na prisotnost končne odpovedi ledvic in kadiški status. Glede na izsledke pregleda odredimo in izvajamo ukrepe ter posameznika uvrstimo v kategorijo ogroženosti za nastanek razjede diabetične noge. Opravimo tudi strukturirano izobraževanje o primerni negi in oskrbi stopal ter ustrezni obutvi; izvede ga diplomirana medicinska sestra s specialnim znanjem. V prispevku so natančno opisani vsebina in potek presejalnega pregleda nog pri osebah s sladkorno boleznijo, pomen posameznih ugotovitev, klasifikacija sprememb, možna ukrepanja in vsebina strukturiranega izobraževanja.

ABSTRACT

KEYWORDS: diabetic foot, diabetic foot screening, risk of diabetic foot ulcer, diabetes mellitus

Diabetic foot and associated complications, such as ulcers, infections, and amputations, are a significant public health problem in Slovenia and worldwide. They represent a significant burden on healthcare systems and significantly worsen the quality of life of people with diabetes. Therefore, the implementation of preventive measures and detection

¹ Vita Kontelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Izr. prof. dr. Miodrag Janić, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Mojca Lunder, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mojca.lunder@kclj.si

of early changes, when interventions are still possible and effective, are essential to prevent the development of diabetic foot complications. In clinical practice, foot screening examinations are regularly performed in people with diabetes. It is a systematic examination that enables the identification of individuals with characteristic diabetic foot changes. The examination includes the detection of foot deformities and other foot changes, neuropathic symptoms, testing for possible loss of protective sensation, vibration and temperature perception, and assessment of vascular status; attention is also paid to the presence of end-stage renal failure and smoking status. Based on the examination results, classification according to the risk stratification system for the development of diabetic foot ulcers is performed. Structured education about appropriate foot care and suitable footwear is also provided; performed by a registered nurse with specialized training. This article describes the content and procedure of the diabetic foot screening procedure, the significance of individual findings, the classification of changes, possible actions, and the content of structured education.

UVOD

Pojavnost sladkorne bolezni tako v Sloveniji kot svetu narašča, trend pa se bo predvidoma nadaljeval tudi v prihodnje. Osebe s sladkorno boleznijo trenutno predstavljajo 11,1 % svetovne populacije oz. 589 milijonov odraslih v starostni skupini med 20 in 79 let. V Sloveniji je ocenjeno število oseb s sladkorno boleznijo 138.000, kar znaša 9 % populacije določene starostne skupine. Predvidevanja kažejo, da bo do leta 2050 število oseb s sladkorno boleznijo najverjetneje 853 milijonov (13 % prebivalstva v starostni skupini med 20 in 79 let). Najpogostejša oblika je sladkorna bolezen tipa 2, ki se pojavlja pri približno 90 % primerov (1). Sladkorna bolezen tako v svetu in v Sloveniji predstavlja kompleksno javnozdravstveno težavo, ki pomembno obremenjuje zdravstveni proračun (1–3). Poraba denarnih sredstev, povezanih s sladkorno boleznijo, je v Sloveniji med leti 2019 in 2022 znašala 174,1 milijona evrov oz. 1.108 evrov na bolnika. Predvidevanja kažejo, da se bodo stroški v prihodnjih letih še povečali, in sicer za 12,5 %. Več kot polovica omenjenih denarnih izdatkov je namenjena zdravljenju zapletov sladkorne bolezni, med katerimi pomemben delež predstavlja oskrba diabetične noge (3).

Diabetična noga je sindrom okvar na stopalu pri osebi s sladkorno boleznijo, ki nastane zaradi periferne nevropatije in/ali periferne arterijske bolezni. Njen najpogostejši zaplet predstavlja razjeda diabetične noge, ki jo opredeljujemo kot poškodbo kože ali uničenje globokih tkiv, pogosto spremljano z okužbo (4). Vseživljenjsko tveganje za pojav diabetične noge pri osebah s sladkorno boleznijo ocenjujejo na 6,3 %; nekoliko večje je pri moških, osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, starejših ter osebah z nižjim indeksom telesne mase (ITM), daljšim trajanjem sladkorne bolezni, pridruženo arterijsko hipertenzijo in kajenjem. Spremembe v sklopu diabetične noge pomenijo slabšo kakovost življenja in pomembno povečajo tveganje za nastanek njenega zapleta, razjede diabetične noge, ki lahko vodi v amputacije spodnjih okončin in invalidnost. Pri osebah z razjedo diabetične noge je tveganje za njeno ponovitev v treh letih po zacetitvi 60 % (5). Netravmatske amputacije spodnjih okončin so pri osebah s sladkorno boleznijo 15-krat pogostejše kot pri vrstnikih brez sladkorne bolezni; najpogostejši vzrok zanje je ravno diabetična noga. Vseživljenjsko tveganje za amputacijo spodnjih okončin je pri osebah, ki so razvile razjedo diabetične noge, vsaj 19 % (5, 6).

Tveganje za amputacijo se pri osebah, ki so predhodno že imele razjedo diabetične noge, poveča za 31 % (8, 9). V zadnjem poročilu Organizacije za gospodarsko sodelovanje in razvoj (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), Health at a Glance 2025, je bilo v Sloveniji 43 velikih in malih amputacij spodnjih okončin na 100.000 prebivalcev, kar nas uvršča med zadnjih pet držav z najvišjo stopnjo amputacij znotraj OECD. Slednje je kazalec kakovosti oskrbe oseb s sladkorno boleznijo v določeni državi in pomeni opozorilo, da je tudi v Sloveniji potrebno učinkovitejše ukrepanje na tem področju (10). Razjeda diabetične noge za dvakrat poveča tveganje za umrljivost zaradi kateregakoli vzroka; pričakovana življenjska doba oseb, ki razvijejo razjedo na diabetični nogi, se skrajša za približno šest let. Verjetnost petletnega preživetja se ob razjedi diabetične noge zmanjša za 40 % (11).

Zaradi tega je pri osebah s sladkorno boleznijo nujno in smiselno zgodnje odkrivanje sprememb diabetične noge ter preprečevanje njenih zapletov, kar izvajamo z rednimi presejalnimi pregledi nog. Vsebina, potek in pomen posameznih elementov presejalnega pregleda nog ter izobraževanja so podrobno opisani v pričujočem prispevku.

PRESEJALNI PREGLED NOG PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO

S presejalnim pregledom nog odkrivamo osebe, ki imajo spremembe, značilne za diabetično nogo, oz. ocenjujemo stopnjo ogroženosti za nastanek razjede diabetične noge (4, 12). Zgodnje odkrivanje in obravnava sprememb ključno pripomoreta k preprečevanju nastanka razjed diabetične noge, uspešnosti njihovega zdravljenja in preprečevanju najtežjih posledic, kot so globoke okužbe, destrukcija tkiva, gangrena in amputacije. Presejalni pregled nog se, glede na priporočila, izvaja pri vseh osebah s sladkorno boleznijo, in sicer prvič ob odkritju

sladkorne bolezni tipa 2 oz. pet let po odkritju sladkorne bolezni tipa 1 ter nato vsaj enkrat letno. Pogostejši pregledi nog so potrebni pri osebah s povečano ogroženostjo za nastanek razjede (> 1 % letno tveganje), in sicer glede na njihovo stopnjo ogroženosti. Po potrebi se presejalni pregled opravi dodatno ob kliničnih spremembah, kot je razjeda diabetične noge, saj omogoča hitro etiološko opredelitev razjede oz. drugih sprememb noge. V presejalni pregled nog je vključena tudi izobraževanje oseb s sladkorno boleznijo in njihovih svojcev o pomenu skrbnega pregledovanja in nege nog (4, 12). Izobraževanje je dokazano učinkovita metoda pri preprečevanju pojava zapletov diabetične noge. Zajema seznanitev s pravilno nego in oskrbo nog, pomenom nošenja ustrezne obutve in pravočasnim ukrepanjem ob pojavu sprememb. Presejalni pregled nog izvede diplomirana medicinska sestra s specialnim znanjem (4).

VSEBINA PRESEJALNEGA PREGLEDA NOG PRI OSEBAH S SLADKORNO BOLEZNIJO

Presejalni pregled diabetične noge je strukturiran in zajema anamnezo o predhodnih razjedah in amputacijah ter nevropatskih simptomih, pregled stopal glede prisotnosti deformacij in drugih sprememb noge, pregled senzorike stopala (pregled zaščitne občutljivosti z monofilamentom, občutka za vibracijo in občutka za toplo oz. hladno) ter oceno arterijske prekrvitve spodnjih okončin. Poseben razdelek je namenjen beleženju prisotnosti končne odpovedi ledvic na nadomestnem zdravljenju. Iz opisanih podatkov je s pomočjo klasifikacije možno opredeliti ogroženost za nastanek razjede diabetične noge. Ob presejalnem pregledu beležimo, ali je oseba kadilec in čas trajanja sladkorne bolezni. Ta dva podatka sicer ne spreminjata stopnje ogroženosti za nastanek razjede v ožjem pomenu, olajšata pa

razlago etiopatogenetskih vzrokov za klinično stanje nog. Pomembni so tudi podatki o pridruženih boleznih, ki povečujejo ogroženost za nastanek razjed. Mednje sodijo periferna arterijska bolezen, kronična ledvična bolezen, srčno popuščanje, anemija, rakava obolenja, infekcijske bolezni (celulitis, HIV), avtoimunska obolenja (amiloidoza, putika, artritis), debelost, deformacije nog idr. (4, 12).

Izsledki presejalnega pregleda se vpišujejo v temu namenjen obrazec, ki omogoča vzporedno in časovno primerjavo ter beleženje sprememb ogroženosti ter narekuje ukrepanje. Obrazec presejalnega pregleda, ki ga uporabljamo v Sloveniji, je prikazan na sliki 1. Elementi presejalnega pregleda se lahko v majhni meri med državami razlikujejo, vendar vodijo do enakih zaključkov in poenotene klasifikacije ogro-

ženosti. V nadaljevanju predstavljamo podrobne opise preiskav, ki jih izvajamo pri presejalnem pregledu nog.

Anamneza o prejšnjih razjedah in amputacijah, pridruženih boleznih in razvadah

Osebo s sladkorno boleznijo najprej povprašamo o predhodnih razjedah ali amputacijah, saj te predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za njihovo ponovitev. Poizvemo tudi o razvadah, predvsem o kajenju ter prekomernem uživanju alkohola, in opredelimo časovni obseg razvade. Poskušamo opredeliti tudi socialne razmere, kakovost oskrbe na domu, dostopnost zdravstvenih storitev ter možne finančne omejitve posameznika. Ocenimo sposobnost za samopregledovanje nog (motnje vida, slaba gibčnost). Pregledamo obutev (4, 12).

List št. _____

DIABETIČNO STOPALO – PRESEJALNI TEST

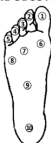
Priimek, ime _____

Št. kartona _____

Poklic _____

Datum Rojstva _____

Datum pregleda	SB od leta _____ Tip _____															
	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D
ANAMNEZA O PREJŠNJIH ULKUSIH ALI AMPUTACIJAH																
PRISOTNOST NEVROPATSKIH SIMPTOMOV																
DEFORMACIJA STOPALA																
OSTALE SPREMEMBE NA STOPALU																
IZGUBA OČUTLJIVOSTI NA S. W. MONOFILAMENT																
OBUČITEK ZA VIBRACIJO 125-Hz glasbene vilice																
OBUČITEK ZA TOPLO IN HLADNO (TIPTERM)																
ODSOTNOST PERIFERNIH PULZOV																
KONČNA ODPOVED LEDVIC																
KLASIFIKACIJA I UKREP																

ŠIFRANT KLASIFIKACIJE	LOKALIZACIJA IZGUBE ZAŠČITNE OČUTLJIVOSTI	UKREP	OPOMBE
0 OHRANJENA ZAŠČITNA OČUTLJIVOST, BREZ PAB (ne glede na ulkus, amputacijo, deformacijo) 1 IZO ALI PAB, BREZ ULKUSA, BREZ AMPUTACIJE, BREZ DEFORMACIJE 2 BREZ SVEŽEGA ALI PREBOLELEGA ULKUSA, BREZ AMPUTACIJE • IZO IN PAB • IZO IN DEFORMACIJA • PAB IN DEFORMACIJA		2 PREDPIS ORTOPEDSKE OBUTVE 3 VODENJE V AMBULANTI ZA NOGO 4 NAPOTITEV K ANGIOLOGU 5 NAPOTITEV H KIRURGU 6 PRIPOROČILO ZA OBISK PEDIKERJA 7 DOLGOČEV GLEŽENJSKEGA INDEKSA 8 KONZULTACIJA Z ZDRAVNIKOM	Kajenje: DA NE prenehal-a _____ Ostale opombe: _____ _____ _____

Slika 1. Obrazec za vnos izsledkov presejalnega pregleda nog, ki je v uporabi v Sloveniji. L – leva noga, D – desna noga, S.W. – Semmes-Weinstein, PAB – periferna arterijska bolezen, IZO – izguba zaščitne občutljivosti.

Prisotnost nevropatskih simptomov

Aktivno odkrivanje nevropatskih simptomov je pomembno, saj pravočasno ukrepanje v zgodnjih fazah okvar zmanjša tveganje za njihovo napredovanje ter razvoj diabetične noge in z njo povezanih zapletov. Med presejalnim pregledom nog osebo s sladkorno boleznijo zato povprašamo glede prisotnosti nevropatskih simptomov, kot so mravljinčenje, gluhe, pekoče noge ali nemirne noge, bolečine v nogah (pri hoji ali v mirovanju) ter neobčutljivost stopal. Težave zaradi diabetične nevropatije so pogosto intenzivnejše zvečer in ponoči in se s trajanjem sladkorne bolezni postopno stopnjujejo. Običajno se najprej pojavijo najbolj distalno, na stopalih, in se nato postopoma širijo proksimalno. Če oseba s sladkorno boleznijo navaja prisotnost bolečin v nogah, jo prosimo, da oceni jakost ter opiše vrsto bolečine (zbadajoča, ostra, srbeča, podobna mravljinčenju, pekoča ipd.); kar imenujemo pozitivni simptomi diabetične nevropatije. Jakost bolečine lahko ocenjujemo s pomočjo vizualne analogne lestvice (angl. *visual analogue scale*, VAS). Oseba

oceni jakost bolečine na lestvici od 0 do 10 (0 pomeni odsotnost bolečine, 10 pa najmočnejšo bolečino). Za natančnejše ocenjevanje in opredmetenje bolečine se v klinični praksi lahko uporabijo različni vprašalniki, kot sta vprašalnik DN4 (fra. *douleur neuropathique 4*, DN4) in PainDETECT (13). Slednji omogoča zelo natančno opredelitev nevropatske bolečine, saj ima višjo specifičnost od vprašalnika DN4, obenem pa manjšo občutljivost (14). Prisotnost pozitivnih simptomov diabetične nevropatije, kot so različne vrste bolečine, ne poveča bistveno tveganja za nastanek razjede diabetične noge, vpliva pa na poslabšanje kakovosti življenja. Nevropatski simptomi, ki so posledica okvare somatosenzoričnega živčevja, se pojavijo pri približno 40–50 % oseb s sladkorno boleznijo (12).

Prisotnost deformacij in ostalih sprememb stopala

Deformacije stopala povečajo tveganje za nastanek razjede, saj povzročijo neenakomerno porazdelitev pritiska ob neprimernih mehanskih obremenitvah. Zato smo pri pregledu nog pozorni na prisotnost različnih



Slika 2. Fotografije najpogostejših deformacij stopala pri osebah s sladkorno boleznijo. Deformirani nohti (A). Krempljasti prsti (B). *Hallux valgus* desnega stopala in krempljasti prsti obeh stopal (C). Atrofija maščobnih blazinic (D). Charcotova neuro-osteopartopatija (E). Charcotova neuro-osteopartopatija levega stopala; *hallux valgus* desnega stopala; stanje po amputaciji tretjega in četrtega prsta desnega stopala (F). Stanje po transmetatarsalni amputaciji desnega stopala (G). Stanje po amputaciji tretjega prsta levega stopala in drugega, četrtega in petega prsta desnega stopala (H).

deformacij, med katerimi so najpogostejše deformacija nožnega palca (*hallux valgus*), kladivasti prsti, krempljasti prsti, deformacije nohtov, atrofija maščobnih blazinic na stopalu, prisotnost kostnih štrlin, obokano stopalo (*pes cavus*), plosko stopalo (*pes planus*), deformacije zaradi Charcotove nevroosteoartropatije in deformacije, ki nastanejo kot posledica amputacij ali drugih operacij noge. Nekaj najpogostejših deformacij stopala pri osebah s sladkorno boleznijo je prikazanih na sliki 2.

Pri pregledu nog smo pozorni tudi na prisotnost ostalih sprememb stopala, kot so omejeno nabiranje trde kože (kalus), maceracije, otekline (edemi) ter suha ali pordeła (eritematozna) koža.

Ob prisotnosti omenjenih deformacij ali drugih sprememb stopala je treba osebo s sladkorno boleznijo še posebno poučiti o pomenu rednega samopregledovanja nog, primerni negi in skrbi za noge ter o ustrezni obutvi. Običajno svetujemo dodatno zaščito predelov stopala oz. noge, ki bi zaradi prisotnih deformacij ali drugih sprememb lahko bili bolj izpostavljeni nastanku razjede. Za zaščito takih predelov je smiselna razbremenitev s pripomočki, kot so posebna obuvala, povoji in obloge (4, 12).

Obravnava posameznih deformacij

Pri deformaciji, kot je *hallux valgus*, razbremenjujemo predvsem pritisk medialno s širšo obutvijo, ortopedskimi vložki in zaščitnimi blazinicami (15). Pritisk na kladivaste in krempljaste prste zmanjšujemo z dovolj globoko obutvijo in razbremenitvenimi blazinicami predvsem na vrhu prstov, ki so izpostavljeni največjim mehanskim obremenitvam. Deformacije nohtov preprečujemo in saniramo z redno medicinsko pedikuro in dosledno higieno. Atrrofijo maščobnih blazinic in izrazite kostne štrline blažimo z razbremenitvijo neposrednega pritiska z mehкими ortopedskimi vložki oz. lokalno z razbremenilnimi blazinicami. Pri obokanem stopalu je največja mehanska

obremenitev na peti, zato je najprimernejši tisti ortopedski vložek, ki enakomerno razporedi mehanske obremenitve oz. pritisk po stopalu. Charcotova nevroosteoartropatija zahteva takojšnjo imobilizacijo z ortopedskim pripomočkom, kot sta mavčev škorenj ali zračna dokolenska opornica. Če gre za hudo deformacijo, ki jo z navedenimi metodami ni možno ublažiti, je možna tudi rekonstrukcijska kirurgija (12).

Testiranje zaščitne občutljivosti z monofilamentom

Senzorično periferno nevropatijo odkrivamo s testom z 10 g Semmes-Weinstein monofilamentom. Testiramo zaznavanje občutka za (rahl) dotik, ki ustreza sili 10 g, na desetih točkah na stopalu, ki so prikazane na sliki 1. Ta sila je mejna točka, pod katero človek ne občuti več nevarnih pritiskov, ki lahko povzročijo poškodbe tkiva in kasneje razjede. Pri osebah z izgubo občutka za dotik (zaščitne občutljivosti) je pojavnost razjed trikrat večja kot pri osebah z ohranjenim občutkom za dotik (16). Testiranje poteka tako, da se z monofilamentom pod pravim kotom za 1–2 sekundi dotaknemo določene točke stopala, medtem ko ima oseba zaprte oči. Monofilament pritismo na kožo toliko, da se upogne (kot prikazano na sliki 3A), in preiskovanca vprašamo, ali čuti pritisk (da oz. ne), in nato, kje čuti pritisk (npr. podplat leve noge ali desna peta). Opredeliti mora torej prisotnost občutka in njegovo lokacijo. Pritisk oz. testiranje z monofilamentom ponovimo dvakrat na istem mestu, vendar ga izmenjujemo z vsaj enim »slepim« pritiskom, pri katerem se kože ne dotaknemo. Občutljivost je prisotna na vsakem mestu stopala, kjer posameznik pravilno prepozna pritisk in njegovo mesto. Če oseba ne čuti dotika na treh ali več mestih, potrdimo diagnozo izgube zaščitne občutljivosti stopala. Testiranje z monofilamentom se ne izvaja neposredno na razjedi, kalusu, brazgotini ali nekrotičnem tkivu. Test nakazuje nevro-

patske poškodbe debelih mieliniziranih živčnih vlaken A β ter ima 53–93-% občutljivost in 64–100-% specifičnost. Znatno nihanje tako občutljivosti kot specifičnosti testa je rezultat nesoglasij o najboljši lokaciji, številu mest testiranja, mejnih vrednostih za samo diagnozo in različnih učinkovitosti komercialno dostopnih monofilamentnih testov (17).

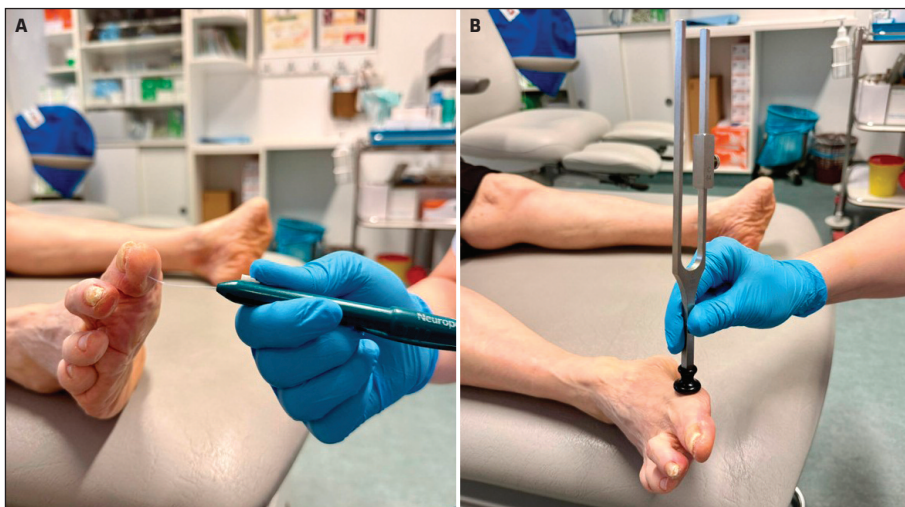
Izguba zaščitne občutljivosti za osebo s sladkorno boleznijo pomeni nezmožnost začutiti potencialne povzročitelje poškodb, kot so kamenček v čevlju ali manjše poškodbe (npr. otiščanec ali drobna razjeda). Izguba zaščitne občutljivosti je zato eden ključnih dejavnikov tveganja za nastanek razjed. Osebam s sladkorno boleznijo in izgubo zaščitne občutljivosti priporočamo redno dnevno samopregledovanje ali pregledovanje stopal s strani svojcev, saj brez tega sprememb ne bodo zaznali (4, 12).

Kadar monofilament ni na voljo, je alternativna metoda za preverjanje občutka za dotik s prstom (Ipswich touch test). S konico kazalca se za 1–2 s rahlo dotaknemo konic posameznikovih prstov na nogah, medtem ko ima ta zaprte oči. Izguba

zaščitne občutljivosti je prisotna, kadar preiskovanec dotika s prsti ne čuti na dveh ali več mestih. V primerjavi z monofilamentom ima test dotika s prstom 51–83-% občutljivost in 96–99-% specifičnost (18).

Občutek za vibracijo

Zaznavanje vibracij testiramo z uporabo glasbenih vilic s frekvenco 128 Hz. Sposobnost zaznavanja vibracij je med prvimi, ki se izgubijo pri razvoju diabetične periferne nevropatije. Ob izgubi občutka za vibracijo se verjetnost nastanka razjede poveča do osemkrat (19). Raziskave kažejo, da se izguba občutka za vibracijo običajno pojavi pred izgubo zaščitne občutljivosti, zato lahko s tem testom odkrijemo zelo zgodnje spremembe. Velja, da ima test z glasbenimi vilicami visoko specifičnost, ki je 90-%, in zmerno do visoko občutljivost, ki je 70-% (20). Na začetku testiranja preiskovancu najprej ponazorimo, kakšen občutek povzročajo glasbene vilice, in sicer tako, da mu vibrirajoče glasbene vilice postavimo na zapestje in ga povprašamo ali občuti vibracije oz. tresenje. Nato nadaljujemo s testiranjem zaznavanja vibracij na stopalih. Pri tem



Slika 3. Prikaz testiranja zaščitne občutljivosti z uporabo monofilamenta (A). Prikaz pravilne uporabe glasbenih vilic pri preizkušanju občutka za vibracije (B).

glasbene vilice položimo na koščeni del hrbtišča končnega členka na nožnem palcu (ali drugem prstu), medtem pa ima preiskovanec zaprte oči, kot je prikazano na sliki 3B. Testiranje ponovimo dvakrat na istem mestu, vendar ga izmenjujemo z vsaj enim »slepim« testom, pri katerem glasbene vilice ne vibrirajo. Če preiskovanec vibracij na izbranem mestu ne čuti, se z vilicami premaknemo bolj proksimalno. Test je pozitiven, če preiskovanec pravilno ugotovi vsaj dve od treh postavitev glasbenih vilic, in negativen, če sta napačni dve od treh ugotovitev. Negativen test zaznavanja vibracij z glasbenimi vilicami potrjuje prisotnost periferne nevropatije. Okvarjena so debela mielizirana živčna vlakna A β (12).

Zaznavanje občutka za toplo in hladno

Zaznavanje temperature preverjamo z uporabo pripomočka, ki ima na eni strani kovinski konec (testiranje zaznavanja občutka za hladno), na drugi strani pa je plastičen (testiranje zaznavanja občutka za toplo). Pripomoček imenujemo TipTherm®. Test ima 75-% občutljivost in 60–80-% specifičnost (21). Med testom preiskovanca prosimo, da ima zaprte oči. S pripomočkom za testiranje se dotaknemo hrbtišča stopala izmenično s hladnejšo in toplejšo stranjo ter osebo s sladkorno boleznijo povprašamo, kaj občuti. Nezmožnost ločevanja oz. zaznavanja določene temperature nakazuje poškodbe tankih mieliniziranih živčnih vlaken A δ in tudi debelih nemieliziranih vlaken C. Izguba občutka za temperaturo poveča tveganje za nastanek razjede za petkrat (22).

Ocena arterijske prekrvitve nog

Periferno arterijsko bolezen primarno odkrivamo s pomočjo tipanja stopalnih arterijskih pulzov. Med presejalnim pregledom nog stopalne pulze tipamo vsem osebam s sladkorno boleznijo, in sicer pulza *a. dorsalis pedis* in *a. tibialis posterior*. Pri celotnem pregledu nog je treba tipati tudi pulza *a.*

poplitea in *a. femoralis*. Raven odsotnosti tipnih pulzov lahko nakazuje raven zoženja oz. zapore proksimalno potekajoče arterije. Preverimo tudi kapilarno polnitev, ki je ob motnjah arterijske prekrvitve upočasnjena. Pri odkrivanju periferne arterijske bolezni so pomembni tudi anamnestični podatki o bolečini v nogah (klavdikaciji med hojo ali celo bolečini v mirovanju), ki jih pridobimo ob pregledu (12).

Če stopalni pulzi niso tipni ali so slabo tipni, običajno izvedemo nadrejene preiskave, med katerimi je prva izračun gleženjskega indeksa. Za slednjega je potreben meritev sistoličnega tlaka na nadlahti in na gležnju, kar izvedemo s pomočjo Dopplerske sonde. Gleženjski indeks izračunamo tako, da višjo vrednost sistoličnega tlaka na gležnju (na *a. dorsalis pedis* ali *a. tibialis posterior*) delimo z višjo vrednostjo sistoličnega tlaka na nadlahti (sistolični tlak izmerimo na levi in desni *a. brachialis*, nato pa za izračun gleženjskega indeksa uporabimo višjo izmerjeno vrednost; ob razširjeni aterosklerozi je lahko na eni roki prisotna zožitev *a. subclaviae*, kar privede do lažnje nižjega sistoličnega tlaka). Z izračunom gleženjskega indeksa pridobimo objektivno oceno prekrvitve stopala (4, 12). Normalne vrednosti gleženjskega indeksa znašajo med 0,91 in 1,40. Vrednosti pod 0,91 pomenijo prisotnost periferne arterijske bolezni. Nižja, kot je vrednost, bolj napredovana je stenoza oz. okluzija arterije. Rezultat pod 0,40 pomeni ogrožajočo (kritično) ishemijo uda. Vsekakor pa je pomembno, da vse vrednosti gleženjskega indeksa razlagamo v povezavi s klinično sliko in se na podlagi celostnega vpogleda odločamo o nadaljnjih diagnostičnih in terapevtskih postopkih. Vrednosti gleženjskega indeksa, večje od 1,4, so nedijagnostične in značilne za mediokalcinozo, kar pomeni, da arterije niso stisljive. V teh primerih je za oceno arterijske prekrvitve priporočen izračun palčnega indeksa. Pri bolnikih s prisotno mediokalcinozo je meritev tlaka na

palcu (in izračun palčnega indeksa) zanesljivejša in natančnejša metoda v primerjavi z gleženjskim indeksom. Ker drobne arterije palca običajno niso kalcinirane, ta meritev odraža dejansko stanje prekrvitve stopala. Ob izmerjenem tlaku na palcu večjem od 50 mmHg ima razjeda dobro možnost za celjenje, če je tlak palca pod 30 mmHg, pa gre najverjetneje za ogrožajočo (kritično) ishemijo uda. Občutljivost meritve palčnega indeksa je 36-% in specifičnost 98-% (23).

Dodatna preiskava za opredelitev arterijske prekrvitve nog je tudi skozikožna oksimetrija, s pomočjo katere izmerimo nasičenost krvi s kisikom v kapilarah, ki ležijo 1–2 mm pod kožo. Preiskava je pomembna predvsem za napoved celjenja razjede in odločanje o smiselnosti revaskularizacije. Vrednosti tkivne oksimetrije nad 70 mmHg odražajo dobro prekrvitev, medtem ko vrednosti pod 30 mmHg kažejo na kritično motnjo prekrvitve (24).

Ostalo

Končna odpoved ledvic

Okrog 40 % oseb s sladkorno boleznijo razvije kronično ledvično bolezen, sladkorna bolezen pa je tudi najpogostejši vzrok za končno odpoved ledvic v razvitem svetu. Prisotnost sladkorne bolezni poveča tveganje za končno odpoved ledvic za 6,2–62-krat (25). Tveganje za pojav razjede diabetične noge se povečuje s stopnjo okvare ledvic, umrljivost pa doseže vrh pri končni odpovedi ledvic. Prisotnost končne odpovedi ledvic ob anamnezi razjede ali amputacije noge osebo s sladkorno boleznijo uvršča v najvišjo stopnjo tveganja za ponovni nastanek razjede diabetične noge. Pomembno je poudariti, da je v ozadju zapletov diabetične noge pri osebah s sladkorno boleznijo in končno odpovedjo ledvic pogosta tudi periferna arterijska bolezen, ki vodi do zmanjšane prekrvitve okončin, lahko pa je pridružena tudi diabetična nevropatija. Patofiziološki mehanizmi v ozadju nastan-

ka razjede diabetične noge pri kronični ledvični bolezni so oksidativni stres, vnetje, presnovne nepravilnosti (uremija ipd.) ter slab prehranski status (26). Končna odpoved ledvic in nadomestno zdravljenje (hemodializa) dodatno poškodujeta arterijski sistem ter povečujeta verjetnost za nastanek razjede diabetične noge. Tveganje za poškodbe arterij naraste med hemodializo, saj takrat prihaja do večjih nihanj krvnega tlaka in posledičnih nihanj pretoka skozi arterijski sistem (27). Pri osebah po transplantaciji ledvice, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, glede na podatke iz najnoveše literature ni pričakovati pomembno povečanega tveganja za razvoj razjede diabetične noge (28).

Kajenje

Kajenje prek različnih mehanizmov pospešuje razvoj diabetične noge in neposredno povečuje tveganje za nastanek razjed, saj poveča odpornost na inzulin, pospeši napredovanje periferne nevropatije in periferne arterijske bolezni ter upočasni možnost regeneracijskih procesov. Na navedene dejavnike deluje neposredno prek povečanega oksidativnega stresa, kar vodi do poškodb živčnih celic (29). Kajenje spodbuja tudi nastanek »glikotoksinov«, ki imajo na tkiva podobne vplive kot reaktivne kisikove spojine. Pod vplivom kajenja je zmanjšana sposobnost vazodilatacije arterij zaradi endotelijske disfunkcije in povečane vazokonstrikcije, kar dotok krvi do distalnih delov stopala še dodatno zmanjša (29, 30). Aktivni kadilci utrpijo prvo netravmatsko amputacijo spodnje okončine pri pomembno nižji povprečni starosti v primerjavi z nekadilci (29).

RAZVRSTITEV OSEB GLEDE NA OGROŽENOST (KLASIFIKACIJA)

Temelj preprečevanja razjed diabetične noge je pravočasno odkrivanje ogroženih posameznikov in njihova vključitev v sistem oskrbe, kar izvajamo s pomočjo opisanega

Stopnje ogroženosti	Tveganje za nastanek razjede	Značilnosti	Pogostost pregledov*
0	<i>Zelo majhno</i>	Zaščitna občutljivost ohranjena IN NI periferne arterijske bolezni	<i>1x letno</i>
1	<i>Majhno</i>	Izguba zaščitne občutljivosti ALI periferna arterijska bolezen	<i>na 6-12 mesecev</i>
2	<i>Zmerno</i>	Izguba zaščitne občutljivosti in periferna arterijska bolezen ALI izguba zaščitne občutljivosti in deformacija stopala ALI periferna arterijska bolezen in deformacija stopala	<i>na 3-6 mesecev</i>
3	<i>Veliko</i>	Izguba zaščitne občutljivosti ali periferna arterijska bolezen IN eno ali več od naslednjega: anamneza razjede na nogi, amputacija spodnje okončine (majhna ali velika), končna ledvična odpoved	<i>na 1-3 mesece</i>

Slika 4. Shematski prikaz stopenj ogroženosti za nastanek razjede diabetične noge po IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) (12).

* Pogostost pregledov temelji na strokovnem mnenju, saj ni objavljenih dokazov o ustreznosti navedenih intervalov.

presejalnega pregleda. Na podlagi izsledkov presejalnega pregleda opredelimo stopnjo ogroženosti za nastanek razjede na lestvici od 0 do 3, kar je podrobneje prikazano na sliki 4. Glede na stopnjo ogroženosti načrtujemo pogostost pregledov nog (12).

UKREPI PO PRESEJALNEM PREGLEDU NOG

Izbor ukrepov je individualen in prilagojen prevladujoči klinični sliki posameznika oz. stopnji ogroženosti za nastanek razjede diabetične noge (4):

- Stopnja ogroženosti 0: opravimo individualni pogovor o nadaljnji skrbi za noge.
- Stopnja ogroženosti 1:
 - osebo motiviramo za samooskrbo nog in vsakodnevno samopregledovanje nog,
 - ocenimo primernost obutve in ustrezno svetujemo,
 - po potrebi izobraževanje prilagodimo glede na ugotovljene bolezenske spremembe, in sicer osebo z izgubo zaščitne občutljivosti seznanimo

z nevarnostmi tega, osebo z netipnimi stopalnimi pulzi seznanimo z nevarnostmi motenj arterijske prekrvitve nog, osebo z dokazano periferno arterijsko boleznijo motiviramo za vsakodnevni intervalni trening hoje in preverimo, ali prejema protitrombocitno zdravljenje, ter ji po potrebi omogočimo dodatne preiskave arterijske prekrvitve nog,

- noge pregledamo 1–2-krat letno.
- Stopnja ogroženosti 2: opravimo ukrepe, navedene pri stopnji ogroženosti 1 in dodatno:
 - vsebino izobraževanja prilagodimo glede na ugotovljene spremembe (izguba zaščitne občutljivosti, motnje arterijske prekrvitve, deformacije stopala),
 - osebam z deformacijami nog svetujemo glede primerne obutve,
 - noge pregledamo 2–4-krat letno.
- Stopnja ogroženosti 3: opravimo ukrepe, navedene pri stopnjah ogroženosti 1 in 2, noge pregledamo na 1–3 mesece.

Osebo z diabetično nogo je treba napotiti na obravnavo v ambulantno za diabetično nogo (kjer je ta dostopna), saj je tam mogoča celostna oz. multidisciplinarna oskrba. Pri osebah z bolečo diabetično nevropatijo redne obravnave pri družinskem zdravniku, diabetologu ali specialistu za zdravljenje bolečine in fiziatru omogočajo uvedbo, optimizacijo ter oceno učinkovitosti zdravljenja bolečine. Osebe lahko ob ugotovljeni periferni arterijski bolezni ali sumu nanjo napotimo k angiologu. Za različne kirurške posege, tudi preventive, lahko osebe napotimo h kirurgu. Če je treba, svetujemo obravnavo pri pedikerju (pravilno striženje nohtov, oskrba zadebeljenih in deformiranih nohtov, oskrba in nega stopal, vključno z odstranjevanjem hiperkeratoz ipd.) (4, 12).

UKREPI PRI RAZJEDI DIABETIČNE NOGE

Ob presejalnih pregledih nog nemalokrat odkrijemo razjedo diabetične noge. V takem primeru sta ključna izobraževanje bolnika in uvedba ukrepov, s katerimi zagotovimo optimalne pogoje za celjenje. Obravnava najpogostejše zajema lokalno oskrbo rane (odstranitev hiperkeratoz, mrtvin, toaleta in prevezo razjede), diagnostiko in zdravljenje motenj arterijske prekrvitve, zdravljenje morebitne okužbe, oceno destrukcije tkiv, diagnostiko in zdravljenje osteomielitisa ter razbremenitev in zaščito prizadetega mesta (4).

Bistveno je tudi obvladovanje sočasnih bolezni in dejavnikov tveganja za srčno-žilne zaplete, kar vključuje optimalno urejanje glikemije, obravnavo srčno-žilnih dejavnikov tveganja, zdravljenje psihosocialnih težav (npr. depresije), odpravljanje oteklin in podhranjenosti ter opustitev kajenja. Celostni pristop z doslednim nadzorom vseh dejavnikov tveganja (urejen krvni tlak in lipidi, normalizacija telesne mase ter redna telesna dejavnost) ne znižuje le srčno-žilne ogroženosti, temveč ustvarja ugodno okolje za celjenje razjede (12).

AMPUTACIJE

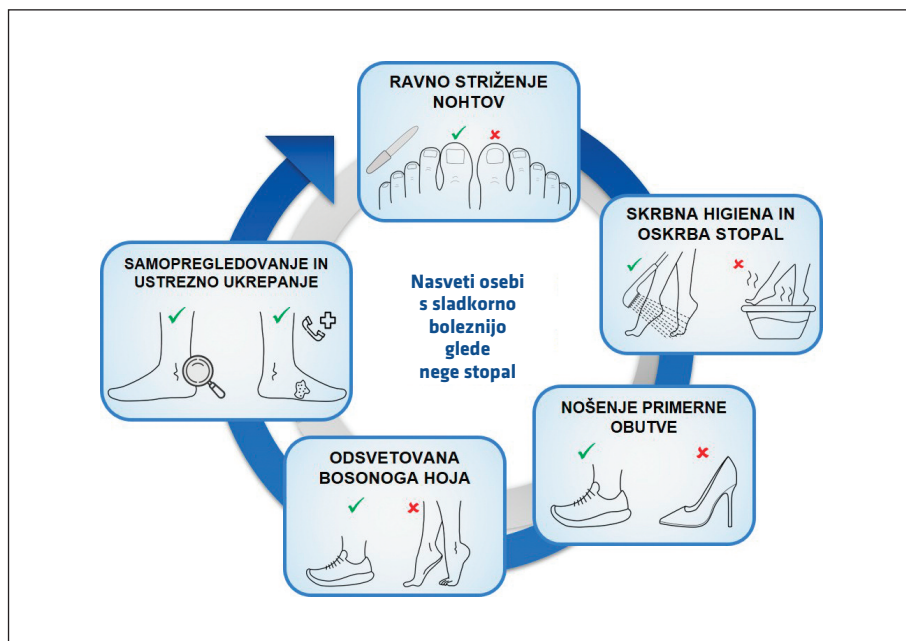
Amputacije spodnjih okončin pri osebah z diabetično nogo predstavljajo enega najresnejših zapletov sladkorne bolezni, ki pomembno poveča obolevnost in umrljivost. Amputacija je skrajna izbira zdravljenja, kadar gangrena napreduje in se ne odziva na konzervativno zdravljenje. Vsi napori so usmerjeni k zmanjšanju ogroženosti za amputacijo, saj gre za nepovraten proces. Pri amputaciji pa je ključnega pomena čim bolj zmanjšati njen obseg ter upoštevati funkcionalnost okončine po posegu. Za učinkovito zdravljenje je potrebna multidisciplinarna obravnava ter natančna določitev vrste in ravni amputacije (31). Indikacije za amputacije so sledeče: 1) okužba noge, ki ogroža življenje in je ni mogoče obvladati z drugimi sredstvi; 2) ishemične bolečine v mirovanju, ki jih ni mogoče obvladati z analgetiki ali revaskularizacijskim posegom; 3) razjeda na nogi, ki se ne celi in je za bolnika bolj obremenjujoča, kot bi bile posledice amputacije (4). Glede na mesto ločimo majhne in velike amputacije. Majhne amputacije so po definiciji distalno od gležnja (amputacije prstov, trans- in tarzometatarzalne amputacije – po Lisfrancu, ter transtarzalne amputacije – po Chopartu). Majhne amputacije poslabšajo kvaliteto življenja, nimajo pa pomembnega vpliva na sposobnost hoje. Velike amputacije so vse amputacije nad gležnjem (disartikulacija v gležnju – po Symeu, pod- in nadkolenska amputacija ter disartikulacija v kolku). Velike amputacije pomembno okvarijo sposobnost hoje in poslabšajo kvaliteto življenja posameznika (31). Poleg tega zvišujejo umrljivost, saj v petih letih po veliki amputaciji spodnje okončine umre več kot polovica bolnikov (2).

IZOBRAŽEVANJE OSEB S SLADKORNO BOLEZNIJO OB PRESEJALNEM PREGLEDU NOG

Izobraževanje oseb s sladkorno boleznijo je dokazano učinkovita metoda pri preprečevanju nastanka diabetične noge, razjed in

potrebe po amputacijah (32). Osebam s sladkorno boleznijo omogoči večji nadzor nad svojo boleznijo, večjo samostojnost in boljše kakovost življenja. Vsebina izobraževanja ob presejalnem pregledu nog zajema razlago pojma diabetična noga, razlago morebitnih simptomov in znakov diabetične noge, pogovor o ustrezni negi kože nog in oskrbi nohtov. Osebam s sladkorno boleznijo ob presejalnem pregledu nog svetujemo sledeče (slika 5) (4, 12):

- Nošenje mehke in udobne obutve, ki naj bo iz naravnih materialov; v obutvi je priporočena uporaba udobnih nogavic iz naravnih materialov, ki segajo čez rob čevlja. Obutev naj bo dovolj široka in velika. Nakup nove obutve svetujemo v popoldanskem času (ko so noge bolj otečene kot zjutraj).
- Redno umivanje nog z mlačno vodo, odsvetujemo pa namakanje nog (v vodi ali drugih raztopinah). Po umivanju oz. tuširanju nog je treba stopala temeljito osušiti, predvsem med prsti.
- Redno mazanje stopal s hranilno kremo, ki preprečuje izsušitev kože. Odsvetujemo mazanje med prsti, ker to poveča tveganje za nastanek poškodb kože v teh predelih.
- Primerno oskrbo nohtov z ravnim striženjem nohtov. Če so nohti zadebeljeni ali spremenjeni, priporočamo obravnavo pri pedikerju.
- Redno odstranjevanje trde kože, če je ta prisotna. Pri tem naj osebe s sladkorno boleznijo ali njihovi svojci uporabljajo primerna orodja za odstranjevanje trde kože; keratolitike odsvetujemo.
- Odsvetujemo hojo z bosimi nogami, saj to pomembno poveča tveganje za nastanek poškodb in razjed diabetične noge (še posebno pri osebah z izgubo zaščitne občutljivosti stopal).
- Svetujemo redno telesno dejavnost, kjer priporočimo obliko telesne dejavnosti, ki zajema vaje za noge v kombinaciji s počitkom.



Slika 5. Ključni elementi izobraževanja oseb s sladkorno boleznijo o primerni negi in oskrbi stopal ter ustrezni obutvi (4, 12).

- Ključno je poudariti pomen vsakodnevnega samopregledovanja nog (spodnje dele stopal lahko pregledajo s pomočjo ogledala). Ob vsaki novonastali spremembi stopala je svetovan čim prejšnji pregled pri zdravstvenem delavcu.

ZAKLJUČEK

Diabetična noga zaradi naraščajoče pojavnosti, visoke stopnje umrljivosti in velikega ekonomskega bremena predstavlja enega najzahtevnejših kroničnih zapletov sladkorne bolezni. Za njeno dolgoročno obvladovanje sta ključnega pomena dosledno preprečevanje in zgodnje odkrivanje patoloških sprememb s sistematičnim presejanjem (presejalnim pregledom nog), ki omogoča pravočasno razvrščanje bolnikov

glede na stopnjo ogroženosti. Pri tem ima osrednjo vlogo diplomirana medicinska sestra s specialnim znanjem, ki s ciljanim izobraževanjem o ustreznih negi in obutvi bistveno prispeva k preprečevanju nastanka diabetične noge in razjed. Uspešna obravnava zahteva usklajeno delovanje celotnega multidisciplinarnega tima, saj le celosten pristop zagotavlja optimalne klinične izide in ohranjanje kakovosti življenja bolnikov. Klinična vrednost presejalnega pregleda torej ni le v odkrivanju sprememb, temveč predvsem v takojšnjem in ustreznem ukrepanju, ki zajema vse od prilagoditve obutve do pravočasne napotitve k ustreznim specialistom, kar dokazano zmanjšuje število amputacij.

LITERATURA

1. IDF Diabetes Atlas [internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2025 [citirano 2026 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://diabetesatlas.org/>
2. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res.* 2020; 13 (1): 16. doi: 10.1186/s13047-020-00383-2
3. Bonca PD, Gavric D, Jansa K, et al. Direct diabetes-related healthcare expenditures in Slovenia: recent evolution and future projections based on population-level data. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2024; 24 (3): 427–36. doi: 10.1080/14737167.2024.2302423
4. Urbančič Rovan V, Lunder M, Ferjan S, et al. Diabetična noga. In: Pongrac BD, ed. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2022.
5. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med.* 2017; 376 (24): 2367–75. doi: 10.1056/NEJMra1615439
6. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, et al. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care.* 2023; 46 (1): 209–21. doi: 10.2337/dci22-0043
7. Zhang P, Lu J, Jing Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017; 49 (2): 106–16. doi: 10.1080/07853890.2016.1231932
8. Luo Y, Liu C, Li C, et al. The incidence of lower extremity amputation and its associated risk factors in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Int Wound J.* 2024; 21 (7): e14931. doi: 10.1111/iwj.14931
9. Lu Q, Wang J, Wei X, et al. Risk Factors for Major Amputation in Diabetic Foot Ulcer Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021; 14: 2019–27. doi: 10.2147/DMSO.S307815
10. OECD. Health at a Glance 2025: OECD Indicators [internet]. Paris: OECD Publishing; 2025 [citirano 2026 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1787/8f9e3f98-en>
11. Rubio JA, Jimenez S, Lazaro-Martinez JL. Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers: Causes, Risk Factors, and Their Association with Evolution and Severity of Ulcer. *J Clin Med.* 2020; 9 (9). doi: 10.3390/jcm9093009
12. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024; 40 (3): e3657. doi: 10.1002/dmrr.3657
13. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22 (10): 1911–20. doi: 10.1185/030079906X132488
14. Ríos-León M, Taylor J, Segura-Fragoso A, et al. Usefulness of the DN4, S-LANSS, and painDETECT screening questionnaires to detect the neuropathic pain components in people with acute whiplash-associated disorders: a cross-sectional study. *Pain Med.* 2024; 25 (5): 344–51. doi: 10.1093/pm/pnad165
15. Ying J, Xu Y, Istvan B, et al. Adjusted Indirect and Mixed Comparisons of Conservative Treatments for Hallux Valgus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18 (7). doi: 10.3390/ijerph18073841
16. Trocha A, Gontscharuk V, Icks A, et al. The value of loss of protective pain sensation in predicting a first ulceration of the foot in people with diabetes. *Diabet Med.* 2024; 41 (4): e15241. doi: 10.1111/dme.15241.
17. Mogilevskaia M, Gaviria-Carrillo M, Feliciano-Alfonso JE, et al. Diagnostic Accuracy of Screening Tests for Diabetic Peripheral Neuropathy: An Umbrella Review. *J Diabetes Res.* 2024; 2024: 5902036. doi: 10.1155/jdr/5902036.
18. Hu A, Koh B, Teo MR. A review of the current evidence on the sensitivity and specificity of the Ipswich touch test for the screening of loss of protective sensation in patients with diabetes mellitus. *Diabetol Int.* 2021; 12 (2): 145–50. doi: 10.1007/s13340-020-00451-9
19. Lindholm E, Londahl M, Fagher K, et al. Strong association between vibration perception thresholds at low frequencies (4 and 8 Hz), neuropathic symptoms and diabetic foot ulcers. *PLoS One.* 2019; 14 (2): e0212921. doi: 10.1371/journal.pone.0212921
20. Chattopadhyay S, Goswami S, Sengupta N, et al. Can the 128-Hz tuning fork be an alternative to the biothesiometer for diabetic peripheral neuropathy screening? A cross-sectional study in a tertiary hospital in East India. *BMJ Open.* 2024; 14 (6): e082193. doi: 10.1136/bmjopen-2023-082193
21. Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, et al. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J.* 2002; 78 (923): 541–2. doi: 10.1136/pmj.78.923.541
22. Naemi R, Chockalingam N, Lutale JK, et al. What characteristics are most important in stratifying patients into groups with different risk of diabetic foot ulceration? *J Diabetes Investig.* 2024; 15 (8): 1094–104. doi: 10.1111/jdi.14193

23. Cerqueira M, Bastos N, Silva D, et al. Accuracy of ankle-brachial index in screening for peripheral arterial disease in people with diabetes. *PLoS One*. 2024; 19 (10): e0309083. doi: 10.1371/journal.pone.0309083
24. Janić M, Lunder M. Sodobna obravnava periferne arterijske bolezni pri bolnikih s sladkorno boleznijo. *Med Razgl*. 2018; 57 (4): 447–67
25. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2018; 72 (5): 653–61. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.364
26. Bonnet JB, Sultan A. Narrative Review of the Relationship Between CKD and Diabetic Foot Ulcer. *Kidney Int Rep*. 2022; 7 (3): 381–8. doi: 10.1016/j.ekir.2021.12.018
27. Ndip A, Lavery LA, Boulton AJ. Diabetic foot disease in people with advanced nephropathy and those on renal dialysis. *Curr Diab Rep*. 2010; 10 (4): 283–90. doi: 10.1007/s11892-010-0128-0
28. Gorin K, Cahn A, Leibovitch M, et al. Acute diabetic foot in post kidney transplantation patients receiving chronic immunosuppression-clinical presentation and outcomes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022; 38 (8): e3575. doi: 10.1002/dmrr.3575
29. Xia N, Morteza A, Yang F, et al. Review of the role of cigarette smoking in diabetic foot. *J Diabetes Investig*. 2019; 10 (2): 202–15. doi: 10.1111/jdi.12952
30. Deng L, Du C, Song P, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 8852759. doi: 10.1155/2021/8852759
31. An CY, Baek SL, Chun DI. Management and rehabilitation of moderate-to-severe diabetic foot infection: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2023; 40 (4): 343–51. doi: 10.12701/jyms.2023.00717.
32. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, et al. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014 (12): Cd001488. doi: 10.1002/14651858.CD001488.pub5

Ana Dovžak Fritz¹, Mateja Starbek Zorko²

Atopijski dermatitis: sodoben pregled patogeneze in terapevtskih možnosti

Atopic Dermatitis: A Contemporary Review of Pathogenesis and Therapeutic Options

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: atopijski dermatitis, kronična vnetna dermatoza, srbež, motnje kožne pregrade, filagrin, imunološka disfunkcija, zdravljenje

Atopijski dermatitis je kronična vnetna kožna bolezen, ki zaradi dolgotrajnega poteka in pridruženega srbeža pomembno vpliva na kakovost spanca in splošno kakovost življenja bolnikov in tudi njihovih svojcev. Zapletena patogeneza in etiologija ter visoka pojavnost uvrščata bolezen med pomembne javnozdravstvene izzive sodobnega časa. V članku so predstavljeni ključni mehanizmi nastanka bolezni, klinična slika in diagnostična merila, posebna pozornost pa je namenjena sodobnim terapevtskim možnostim ter pomenu personaliziranega in celostnega pristopa k zdravljenju.

ABSTRACT

KEYWORDS: atopic dermatitis, inflammatory dermatosis, pruritus, skin barrier dysfunction, filaggrin, immune dysfunction, inflammation, treatment

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that significantly affects the quality of life due to pruritus, sleep disturbances, and recurrent disease flares. Its complex and multifactorial pathogenesis, together with its high prevalence, make it a significant public health challenge of modern times. This article presents the key mechanisms underlying the disease, clinical features, and diagnostic criteria, with particular emphasis on current therapeutic options and the importance of a personalized, holistic approach to treatment.

¹ Ana Dovžak Fritz, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; anadovzakfritz@gmail.com

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

Za pripravo članka niso bila potrebna posebna finančna sredstva.

Avtorici prispevka izjavljava, da v zvezi z vsebino članka ni morebitnega navzkrižja interesov.

UVOD

Atopijski dermatitis (AD) je kronična, imunsko posredovana vnetna kožna bolezen (1). Je najpogostejša vnetna kožna bolezen v razvitem svetu, ki prizadene približno 10 % odrasle populacije, pri čemer se prevalenca med državami precej razlikuje (2–4). Glavni simptom AD je srbež, ki moti vsakodnevne aktivnosti, povzroča nespečnost oz. motnje spanja ter bistveno zmanjša kakovost življenja bolnikov in njihovih svojcev (1, 5, 6). Patofiziologija nastanka AD je večplastna in zapletena, vključuje številne genetske dejavnike, okvaro kožne pregrade, spremenjen imunski odziv in motnje mikrobnega ravnovesja kože (1). Glede na bolnikovo starost ob nastopu bolezni, raso, trajanje bolezni in druge značilnosti lahko ločimo različne fenotipe AD, kar nam omogoča bolniku bolj prilagojen pristop k zdravljenju, poznavanje patogeneze bolezni pa je ključnega pomena pri razvoju novih pristopov zdravljenja (7).

ETIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Natančna etiologija AD še ni popolnoma znana, na njen nastanek pa vpliva medsebojno delovanje med genetskimi, imunskimi in okoljskimi dejavniki (8, 9). Patogeneza AD vključuje motnje v delovanju kožne pregrade, genetske dejavnike, imunsko disregulacijo v celicah T-pomagalkah tipa 2 (angl. *T-helper cell type 2*, Th2) in spremenjen mikrobiom kože (10, 11).

Patofiziologija AD temelji na dveh teorijah. Prva teorija (teorija od zunaj navznoter, angl. *outside-inside*) pravi, da je nastanek AD predvsem posledica motnje delovanja kožne pregrade (12, 13). Teorija predvideva, da nepravilno delovanje kožne pregrade kožo naredi dovzetnejšo za moteno uravnavanje delovanja imunskega sistema in povzroči nastanek AD (14). Druga teorija (teorija od znotraj navzven, angl. *inside-outside*) pa pravi, da je nastanek AD predvsem posledica vnetnega odziva na dražilne snovi in alergene iz okolja, ki poško-

dujejo kožno pregrado, kar omogoči povečan stik z alergeni (12, 13). Ta teorija nakuže, da je vnetje vzrok za oslABLJENO kožno pregrado, kar vodi do povečanega prodiranja alergenov in mikrobov, ki sprožajo vnetno reakcijo (14). Najverjetneje je, da se teoriji med seboj prepletata (15).

Glavna dejavnika tveganja, ki vplivata na nastanek AD, sta genetska okvara v genu za filagrin (*FLG*) in družinska zgodovina atopijskih bolezni (16, 17). Drugi dejavniki tveganja za razvoj so mestno okolje, višji socialno-ekonomski status, višja stopnja izobrazbe v družini, ženski spol in manjša velikost družine (18).

Motnja v delovanju kožne pregrade

Glavna funkcija kožne pregrade je zaščita telesa pred dehidracijo, mikrobi in okoljskimi vplivi (10, 19). Najpomembnejši del kožne pregrade predstavlja rožena plast. Sestavljena je iz brezjedrnih korneocitov s številnimi keratinskimi filamenti, ki so vpeti v mrežo razgradnih produktov filagrina, ceramidov, holesterola in prostih maščobnih kislin (20, 21). Razgradni produkti filagrina so pomemben dejavnik vlaženja kože. Poleg uravnavanja hidracije rožene plasti vplivajo tudi na njen pH (22, 23). Pri patofiziologiji AD je ključnega pomena motnja v delovanju kožne pregrade, pri kateri ima najpomembnejšo vlogo pomanjkanje filagrina, ki nastane iz prekursorja profilagrina, kodiranega s *FLG* (24, 25). Ta gen se nahaja na epidermalnem diferenciacijskem kompleksu (angl. *epidermal differentiation complex*, EDC) na kromosomu 1q21. Po sintezi se profilagrin fosforilira in shrani v keratohialinih granulah. Defosforilacija profilagrina in delovanje proteaz omogoči nastanek monomerov filagrina, iz katerih se ob nadaljnji razgradnji v roženi plasti sproščajo aminokisline in njihovi derivati, ki skupaj s kloridnimi ioni, sečnino in laktatom sestavljajo naravni vlažilni dejavnik (angl. *natural moisturizing factor*, NMF) (26, 27). NMF ohranja hidra-

cijo kože in zadrževanje vode v roženi plasti (27). Pomanjkanje filagrina povzroča motnje diferenciacije keratinocitov, oslabiljeno celovitost in kohezijo korneocitov, oslabiljeno tvorbo tesnih stikov, povečano izhlapevanje vode, spremenjeno tvorbo lipidov in povečano dovzetnost za okužbe (23, 25).

Leta 2006 so odkrili prve, z izgubo funkcije povezane, mutacije v *FLG*, ki povzročajo navadno (vulgarno) ihtiozo, najpogostejšo monogensko dedno disfunkcijo keratinizacije (28). Te mutacije predstavljajo tudi glavni dejavnik genetske predispozicije za razvoj AD (29). Mutacije, ki se pojavljajo v *FLG*, lahko vodijo do izgube ali zmanjšane sinteze filagrina. Prisotnost ene mutacije *FLG* predstavlja približno trikrat večje tveganje za razvoj AD v primerjavi s splošno populacijo (30). Prisotnost mutacij *FLG* povzroča tudi zgodnejši pojav, podaljšano trajanje in večjo resnost bolezni (31). Pogostost *FLG* mutacij pri bolnikih z AD se giblje med 18 in 48 %. To pomeni, da mutacije *FLG* same po sebi niso nujne oz. zadostne za pojav AD. Zmanjšano izražanje filagrina brez mutacije *FLG* lahko povzroči tudi vnetje, posredovano s Th2 (32).

Opisane napake v strukturnih epidermalnih beljakovinah skupaj prispevajo k motenemu delovanju kožne pregrade, ki lahko služi kot mesto za alergijsko senzitizacijo na alergene. Mutacije *FLG* so povezane tudi z atopijsko astmo, alergijskim rinitisom, alergijo na hrano in alergijo na nikelj, kar kaže na to, da okvara kožne pregrade, povezana z mutacijo *FLG*, lahko vodi do povečane izpostavljenosti alergenom (33).

Okoljski dejavniki

Kožna pregrada igra pomembno vlogo pri nastanku AD. Okvarjena kožna pregrada privede do povečane izpostavljenosti imunskega sistema alergenom in alergijske senzitizacije, posredovane z antigen pred-

stavitvenimi celicami v epidermisu. Poleg tega okoljski dejavniki, kot so mehanske poškodbe (vključno s praskanjem) in uporaba detergentov, negativno vplivajo na celovitost kožne pregrade ter lahko povečajo tveganje za nastanek in resnost AD (34). Okoljski dejavnik, ki povečuje tveganje za razvoj AD, je tudi zmanjšana vlažnost okolja, predvsem v ogrevanih zaprtih prostorih. V takšnih pogojih se pospeši izguba vode preko epidermisa, kar dodatno poslabša okvarjeno kožno pregrado in poveča citokinsko vnetno signalizacijo (35). Poleg tega je proteoliza filagrina uravnavana s spremembami zunanje vlažnosti. Dolgotrajna zmanjšana relativna vlažnost okolja povzroča zmanjšanje količine filagrina, ki pa je lahko zmanjšana tudi že zaradi mutacije v *FLG* (35). Novejši epidemiološki podatki kažejo, da na pojavnost in potek AD vplivajo onesnaženje zraka ter vremenski in klimatski dejavniki. Sistematični pregled in metaanaliza 42 raziskav sta ugotovila povezavo med povečano izpostavljenostjo delcem v zraku (*particulate matter*, PM), zlasti delcem s premerom $\leq 10 \mu\text{m}$ (PM₁₀) in $\leq 2,5 \mu\text{m}$ (PM_{2.5}), ter plinoma žveplovim dioksidom (SO₂) in dušikovim dioksidom (NO₂) ter večjim številom ambulantnih obravnav bolnikov z AD. Analiza je prav tako pokazala povezavo med temperaturnimi ekstremi in večjim številom poslabšanj bolezni, medtem ko so višje ravni vlažnosti verjetno povezane z večjo resnostjo AD. Kot dodatni dejavnik tveganja se omenja tudi izpostavljenost pasivnemu kajenju, ki je povezana z večjo prevalenco bolezni (36).

Na povečano disfunkcijo kožne pregrade in odpornost na zdravljenje lahko negativno vpliva tudi dolgotrajen psihološki stres. Na poskusnih živalih so ugotovili, da psihološki stres povzroči povečano proizvodnjo endogenih glukokortikoidov (GK), ki vplivajo na homeostazo prepustnosti kožne pregrade, celovitost rožene plasti in epidermalno protimikrobno obrambo (37).

Imunska patofiziologija vnetja

Okvara funkcije kožne pregrade lahko neposredno vpliva na nastanek vnetja pri AD (38, 39). Pomanjkanje filagrina je povezano z lažjim prehajanjem mikrobov in alergenov ter znižanim pragom za sprožitev vnetnega odziva na dražilne snovi in haptene (40–42). Poškodbe epitelija vodijo do aktivacije prirojenega imunskega sistema, kar vključuje sproščanje provnethnih citokinov in kemokinov iz keratinocitov ter predstavitev antigenov s strani Langerhansovih in dermalnih dendritičnih celic (42–46).

V predelih kože, ki je akutno vneto, vnetje orkestrirajo označevalec pripadnosti (angl. *cluster of differentiation*, CD) 4+ T-celice pomagalk (angl. *T-helper cell*, Th) tipa 2, ki izločajo interleukine (IL) 4, 5 in 13 (47). Z razvojem akutnega AD pride do povečanja koncentracije Th2 ter drugih podtipov CD4+ T-celic, vključno s Th22 in Th17 (48). Dodatno so prisotne tudi CD8+ T-celice in prirojene limfoidne celice tipa 2 (angl. *innate lymphoid cells type 2*, ILC2) (49, 50). Th2 spodbujajo selitev in aktivacijo imunskih celic, kot so eozinofilci in mastociti, ki s sproščanjem histamina in drugih mediatorjev še dodatno prispevajo k vnetju (34).

Pri kronični obliki AD se v koži kopičijo Th1, ki izločajo interferon gama (IFN- γ), Th2 in Th22 (47). Del teh celic pridobi fenotip rezidenčnih celic, kar jim omogoča hiter odziv ob ponovnem stiku z določenim antigenom. Lahko pa postanejo tudi navzkrižno reaktivne z avtoantigeni in drugimi antigeni, ki so pogosto prisotni v epidermisu (npr. pršice hišnega prahu). Takšna navzkrižna reaktivnost prispeva h kroničnosti bolezni (34).

Okvara funkcije kožne pregrade pri AD sproža vnetje, obenem pa vnetje negativno vpliva na funkcijo kožne pregrade. Th2, Th1 in Th22 povzročajo supresijo EDC, vključno s FLG (51, 52).

Pri AD prevladuje imunski odgovor, posredovan s Th2, mnogi bolniki pa imajo tudi povišane ravni specifičnih in nespe-

cifičnih imunoglobulinov E (IgE), ki so povezani z alergijskimi reakcijami tipa 1. Izpostavitve alergenom lahko pri senzibiliziranih posameznikih sproži akutna poslabšanja in kroničnost bolezni (53, 54).

Nevroimunske interakcije in srbež

Srbež sprožajo različni pruritogeni dejavniki, ki vzdražijo kožne primarne senzorične živce za zaznavanje srbeža, ki vsebujejo počasna C- in hitra A δ -vlakna (55).

Na živalskih modelih so ugotovili, da pri AD pride do povečanja števila in debeline ter do razrasti epidermalnih živčnih končičev. To bi lahko pojasnilo srbež, ki ga sproži že blaga in nesrbeča mehanska stimulacija kože (56, 57). Pri AD pride tudi do nastanka patološkega perifernega oživčenja in toplotne hiperalgezije, ki ju povzroča artemin, nevrotrofični dejavnik, ki ga izločajo fibroblasti in keratinociti (58). Na povečanje epidermalne inervacije in preobčutljivosti za srbež vpliva tudi onesnažen zrak, ki deluje na arilni ogljikovodikov receptor (angl. *aryl hydrocarbon receptor*, AHR) na keratinocitih (59). Vse navedene nevroimunske interakcije se lahko dodatno poslabšajo zaradi psihološkega stresa (60).

Najbolj znan dejavnik, ki povzroča srbež, je histamin, ki se sprošča v okviru preobčutljivostne reakcije tipa 1 in aktivira podskupino senzoričnih nevronov, ki izražajo histaminske receptorje H1 in H4 ter kationski kanal prehodnega receptorskega potenciala (angl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*, TRPV1) (55). Raziskave kažejo, da je za srbež odgovorno predvsem signaliziranje preko histaminsko neodvisnih molekularnih poti, endotelina 1, timusnega stromalnega limfopoetina (TSLP) in citokinov tipa 2, kot so IL-4, IL-13 in IL-31 (61, 62). TSLP, ki ga sproščajo keratinociti, aktivira senzorične nevrone, ki izražajo kationski kanal prehodnega receptorskega potenciala (angl. *transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1*, TRPA1) (61). Citokini tipa 2 senzorične

nevrone aktivirajo preko vezave na IL-4 receptor α (IL-4R α) in Janus kinazo (JAK) 1 (63). IL-31 aktivira nevrone, ki izražajo IL-31 receptor α (IL-31R α), TRPV1 ali TRPA1, povzroča srbež in spodbuja razraščanje živčnih končičev (56, 64).

Pomen nevroimunskih interakcij v patogenezi srbež podpira uspešna uporaba novjših zdravil, kot so dupilumab, ki zavira aktivacijo IL-4R α , nemolizumab, ki zavira aktivacijo IL-31R α , in zaviralci JAK, ki preprečujejo signalizacijo IL-4, IL-13 in IL-31. Zdravila zmanjšujejo vnetje in simptome AD ter izboljšajo srbež (65–67).

Kožni mikrobiom

AD je povezan z izrazitimi spremembami mikrobioma kože, kot sta zmanjšana raznolikost bakterij in prekomerno razraščanje *Staphylococcus aureus*, predvsem v kožnih spremembah (68). Meta-analiza 95 raziskav je pokazala, da je *Staphylococcus* prisoten v kožnih spremembah 70 % bolnikov z AD, v neprizadetih predelih pa je prisoten pri 29 % (69). V drugi raziskavi so ugotovili, da se je pri bolnikih z zmerno do hudo obliko AD med izbruhi bolezni zmanjšala raznolikost mikrobioma. Zmanjšala se je prisotnost rodov *Streptococcus*, *Corynebacterium* in *Propionibacterium*, povečala pa se je prisotnost *Staphylococcus aureus*. Po zdravljenju se je raznolikost mikrobioma vrnila v osnovno stanje (70).

Bakterijske beljakovine delujejo kot virulentni dejavniki in prispevajo k patogenezi AD (68). Stafilokokni toksini δ povzročajo degranulacijo mastocitov, toksini α pa sprožijo apoptozo keratinocitov. Stafilokokni enterotoksini spodbujajo aktivacijo limfocitov T, določeni površinski antigeni pa modulirajo vnetje. Vsi ti mehanizmi lahko prispevajo k nastanku kožnega vnetja (71, 72).

HISTOLOŠKA SLIKA

Histološko so za AD značilne spremembe v epidermisu: spongioza, akantoza, hiper-

keratoza in limfohistiocitni infiltrat v dermisu. V akutni fazi je izrazito prisotna spongioza oz. intercelularni epidermalni edem, ki povzroči prekinitev medceličnih povezav in nastanek vezikul (73).

KLINIČNA SLIKA IN DIFERENCIALNA DIAGNOZA

AD je kronična vnetna kožna bolezen, katere klinična slika je lahko dokaj tipična, hkrati pa tudi zelo raznolika, odvisna od starosti bolnika, lokacije prizadete kože, resnosti bolezni, trajanja in morebitnih zapletov (npr. sekundarnih okužb) (74). Glavna značilnost AD so eritematozna (vneta) žarišča in pridružen srbež. Klinično se bolezen lahko kaže v treh oblikah: akutni, subakutni in kronični AD (75, 76). Za akutno obliko so značilne vezikule in kraste, za subakutno obliko suhe, luskaste ter eritematozne papule in plaki, kronična oblika pa se kaže z lihenifikacijo kože (75).

Klinična slika se razlikuje glede na starost bolnika. Pri dojenčkih in majhnih otrocih se pogosto kaže s srbečimi, eritematoznimi, lahko rosečimi in edematoznimi ter luščječimi se spremembami na izteznih površinah okončin, na licih ali lasišču. Predel plenice navadno ni prizadet (76, 77). Pri starejših otrocih in mladostnikih obraz navadno ni prizadet, značilni pa so lihenificirani plaki, ki se pojavljajo na upogibnih površinah, predvsem v komolčni in kolenski kotanji, na zapestjih, gležnjih in vratu. Na lateralnih delih vratu se lahko pojavi tudi hiperpigmentacija, ki jo imenujemo »umazan vrat atopika« (angl. *atopic dirty neck*) (76, 77). Pri odraslih se lihenifikacije in ekskoriacije pojavljajo na upogibnih površinah udov, pogosto pa so prizadeti še obraz, vrat, lasišče in roke. Pri odraslih se lahko pojavlja tudi kronična oblika AD, ki prizadane le roke (76, 77). V vseh starostnih skupinah je v težjih primerih lahko prizadet katerikoli del telesa, redkeje pa spremembe vidimo v aksilarnem, glutealnem in dimeljskem področju (73). Pri bolnikih

z AD se lahko pojavijo še nekatere dodatne kožne značilnosti, kot so: bledikasto obarvanje kože v centralnem delu obraza (centrofacialna bledica), beli dermografizem, keratoza lasnih mešičkov, prekomerna izrazitost gub na dlaneh (hiperlinearnost dlani), *pityriasis alba*, temnejša obarvanost kože okoli oči (periorbitalna hiperpigmentacija), Dennie-Morganove podočasne gube, Hertoghejev znak (redčenje dlačic v lateralni tretjini obrvi), razpoke pod ušesi in za njimi ter ekcem prsnih bradavic (78).

Poznamo več kliničnih oblik AD in glede na regijo pojavljanja kot posebno entiteto poznamo atopijski ekcem rok (pojavlja se na zapestjih in dorzalnih straneh dlani, večinoma pri odraslih, pri katerih spremembe niso več prisotne na značilnih mestih), ekcem vek in atopični heilitis oz. ekcem ustnic (73, 79, 80). Ločujemo tudi med različnimi morfološkimi variantami AD, kot so: numularni, folikularni, prurigo, papulo-lihenifikacijski tip in eritrodermična oblika (81).

Poleg značilnih kožnih znakov je vodilni simptom AD srbež, ki je lahko prisoten skozi celoten dan, običajno pa je hujši zvečer in ponoči (82). Bolniki z AD imajo nižan prag za srbež, srbež pa lahko poslabšajo stik z alergenimi in dražilci, zmanjšana vlažnost zraka ter znojenje (82).

Zaradi raznolike klinične slike je postavitve diagnoze AD včasih otežena. V takšnih primerih moramo imeti v mislih tudi številne druge dermatoze, ki sodijo v diferencialno diagnozo AD, kot so seboroični dermatitis, kontaktni dermatitis, numularni ekcem, psoriza, prirojene bolezni (ihtioze), maligne bolezni (*mycosis fungoides*), imunske bolezni (herpetiformni dermatitis, *pemphigus foliaceus*, dermatomiozitis...) in druge (82).

Zapleti

Zapleti AD, ki lahko spremenijo klinično sliko in otežijo prepoznavo bolezni, so najpogostejše povezani z okužbami kože in mehkih tkiv, kot so impetigo, celulitis in

kožni abscesi. Najpogostejše so okužbe s *Staphylococcus aureus* in s *Streptococcus pyogenes* (83). Okužbe se lahko hitro širijo, pride lahko tudi do sistemskih zapletov, npr. bakteriemije, osteomielitisa, septičnega artritisa, burzitisa, redkeje tudi endokarditisa ali stafilokoknega eksfoliativnega sindroma (83, 84). Zaplete povzročajo tudi virusne okužbe. Pri razsoju *herpes simplex virusa* lahko pride do nastanka *eczema herpeticum* (Kaposijevega varicelifornega izpuščaja), ki je življenjsko ogrožajoč zaplet pri osebah z AD (84). Zapleti se lahko pojavljajo tudi pri okužbah z virusi *Coxsackie* (*eczema coxsackium*) in virusom *molluscum contagiosum* (*eczema molluscatum*). Pri cepljenju z živimi cepivi, predvsem z virusom *vaccinia* (t. i. črne kože), se lahko pojavi *eczema vaccinatum* (85, 86).

DIAGNOZA

Diagnoza AD je klinična in temelji na zdravstveni zgodovini bolnika, morfologiji in distribuciji kožnih sprememb ter pridruženih kliničnih znakov (17). Zaradi različnih kliničnih prezentacij, povezanih s starostjo, etnično pripadnostjo in resnostjo bolezni, je diagnoza nemalokrat težavna (87).

Splošno sprejeta diagnostična merila za AD so merila po Hanifinu in Rajki (sprejeta leta 1980), ki vključujejo štiri glavna in 23 manjših meril, prikazanih v tabeli 1. Za postavitev diagnoze morajo biti izpolnjena vsaj tri glavna in tri manjša merila (88). V Veliki Britaniji za postavitev diagnoze AD uporabljajo kriterije delovne skupine Združenega kraljestva Velike Britanije za AD (The United Kingdom Working Group on AD), v Združenih državah Amerike pa kriterije Ameriške Akademije za dermatologijo (The American Academy of Dermatology). Merila so nekoliko drugačna, vseeno pa obsegajo osnovne lastnosti bolezni kot so: kroničnost poteka, tipičen izgled in lokalizacija kožnih sprememb ter pridružen srbež (17, 89).

Tabela 1. Kriteriji za postavitev diagnoze AD (76, 88, 89). AD – atopijski dermatitis.

Kriteriji	Hanifin in Rajka (1980)	UK Working Party Diagnostic Criteria for AD	The American Academy of Dermatology (2014)
Pogoji za postavitev diagnoze	3 ali več glavnih kriterijev + 3 ali več pomožnih kriterijev	srbež (obvezen kriterij) + ≥ 3 od 5 dodatnih kriterijev	prisotne morajo biti vse esencialne značilnosti; pomembne in pridružene značilnosti diagnozo podpirajo
Glavni kriteriji	• srbež • tipična morfologija in razporeditev kožnih sprememb • kronični ali ponavljajoči se potek bolezni in • osebna ali družinska anamneza atopije	• srbež	• srbež • značilna morfologija, lokalizacija kožnih sprememb in • kronični ali ponavljajoči se potek bolezni
Pomožni kriteriji	• suha koža • ihtioza, keratoza lasnih mešičkov • takojšnja preobčutljivostna reakcija pri kožnem testu • povišani serumski IgE • zgodnji začetek bolezni • vnetje ustnic • ponavljajoči se konjunktivitis in drugi pomožni kriteriji	• zgodnji začetek bolezni • zgodovina suhe kože • značilna lokalizacija • zgodovina atopije • anamneza sprememb v kožnih pregibih • vidne kožne spremembe v pregibih	pomembni značilnosti: • zgodnji začetek bolezni • suha koža z AD povezane značilnosti: • atipične žilne reakcije (npr. beli dermatografizem) • kožne spremembe (pilarna keratoza, pityriasis alba) • očesne spremembe in spremembe okoli oči

Ocena teže AD

Različna orodja omogočajo oceno resnosti bolezni, ki je pomembna pri izbiri zdravljenja in spremljanju odziva na zdravljenje (90). Najbolj uporabljeni lestvici resnosti bolezni sta ocenjevanje atopijskega dermatitisa (scoring atopic dermatitis, SCORAD) ter indeks površine in resnosti ekcema (the eczema area and severity index, EASI). Obe lestvici upoštevata klinično sliko in področje prizadetosti, SCORAD pa vključuje tudi subjektivno oceno srbeža in kakovosti spanca (91, 92). Enostavnejša in objektivna metoda za oceno stopnje AD je indeks IGA × BSA, ki je produkt celostne ocene raziskovalca (angl. *investigator's global assessment*, IGA) in prizadete telesne površine (angl. *body surface area*, BSA). IGA ocenjuje resnost kožnega vnetja na lestvici od 0 do 4, medtem ko BSA izraža odstotek kože, ki je prizadeta (93). Lestvici, usmerjeni v bolnika, sta merilo ekcema, usmerjenega v bolnika (the patient-oriented eczema measure, POEM), in oce-

njevanje atopijskega dermatitisa, usmerjeno v bolnika (patient-oriented scoring Atopic Dermatitis, PO-SCORAD) (94, 95).

Za oceno kakovosti bolnikovega življenja in obremenitve zaradi bolezni se pri odraslih pogosto uporabljata dermatološki indeks kvalitete življenja (dermatology life quality index, DLQI) in numerična ocenjevalna lestvica srbeža (pruritus numerical rating scale, NRS) ali nespečnosti (insomnia numerical rating scale, NRS) (96–98). NRS je uveljavljeno in pogosto uporabljeno merilo pri ocenjevanju srbeža ali nespečnosti pri AD in je namenjena oceni najhujšega srbeža oz. nespečnosti v zadnjih 24 urah, pri čemer 0 pomeni, da srbež/nespečnost nista bila prisotna, in 10, da sta bila srbež/nespečnost najhujša, kot si ju bolnik lahko zamisli (97, 98).

ZDRAVLJENJE

Terapevtski pristopi pri zdravljenju AD so odvisni od bolnikove starosti, klinične slike,

pridruženih simptomov in teže bolezni. Zdravljenje je večstransko in usmerjeno v obvladovanje vnetja, srbeža, sekundarne bakterijske okužbe in v obnovo kožne pregrade (99, 100). Pristop k zdravljenju je stopenjski glede na resnost bolezni, ocenjene na osnovi kliničnih značilnosti, obsega in lokacije kožnih sprememb, intenzivnosti srbeža in motenj spanja (101).

Higiena kože

Ustrezna higiena kože ima pomembno vlogo pri obvladovanju AD, še posebno pri dojenčkih in majhnih otrocih (102). Pomembno je temeljito, a nežno čiščenje z odstranjevanjem krast in mehansko čiščenje predelov z bakterijskim onesnaženjem v primeru superinfekcije. Uporabljajo se lahko mila, ki niso dražječa, ne vsebujejo močnih alergenov in imajo pH vrednost med 5 in 6. Vsebujejo lahko antiseptike, katerih uporaba se svetuje za krajši čas, navadno ob zagonu bolezni ali ob superinfekciji (102).

Emolienti

Emolienti so temelj zdravljenja AD in lahko zadostujejo pri blagih oblikah AD brez izrazitega vnetja. Delovanje emolientov je usmerjeno v obnovo celovitosti kožne pregrade (103, 104). Priporočljivo je, da se uporabljajo neposredno po kopanju ali tuširanju (102). Pomembna je tudi količina uporabljenega izdelka, priporoča se poraba vsaj 250 g emolienta tedensko (101, 105). Emolienti vsebujejo humektante ali vlažilce, ki spodbujajo hidracijo (npr. sečnina ali glicerol), ter okluzivno sestavino, ki zmanjšuje izhlapevanje vode (npr. lipidi in petrolej), ne smejo pa vsebovati beljakovinskih alergenov ali haptenov, ki povzročajo kontaktne alergije (102). Pomembna je tudi sestava emolienta glede na letni čas in telesno regijo: poleti so primernejši bolj hidrofilni, pozimi pa taki z večjo vsebnostjo lipidov (102).

V sklop zdravljenja z emolienti spada tudi emolienti plus, ki poleg emolientov vsebujejo tudi aktivne učinkovine, ki pa niso

zdravilne, kot so riboflavini, flavonoidi, saponini, bakterijski lizati vrst *Aquaphilus dolomiae* ali *Vitreoscilla filiformis* (101).

Protivnetno zdravljenje

Učinkovitost topičnega zdravljenja temelji na zadostni jakosti, zadostnem odmerku in pravilni uporabi (106). Trenutne odobrene topične protivnetne učinkovine v Evropi vključujejo topične glukokortikoide (TGK) in zaviralce kalcinevrina (angl. *topical calcineurin inhibitors*, TCI). Poleg tega so razvite tudi novejšje topične učinkovine, kot so zaviralci fosfodiesteraze tipa 4 (angl. *phosphodiesterase type 4*, PDE-4) in zaviralci JAK, ki pa v Sloveniji še niso dostopni.

Topični glukokortikoidi

TGK so prva izbira in zlati standard pri zdravljenju AD, saj najhitreje in najučinkoviteje pomirjajo in zdravijo akutno vnete kožne predele (74). Ko TGK prodrejo v kožo, se vežejo na steroidne receptorje v citoplazmi. Kompleks glukokortikoid-receptor deluje kot transkripcijski dejavnik, ki zavira transkripcijo pro-vnetnih citokinov in spodbuja izgradnjo protivnetnih mediatorjev (102).

TGK lahko glede na jakost razvrščamo po različnih lestvicah. V Evropi uporabljamo lestvico s štirimi razredi, ki TGK razvršča od blagih do zelo močnih (107). Jakost TGK, ki ga predpišemo bolniku, je odvisna od resnosti bolezni, starosti bolnika in predela uporabe. Blagi TGK so priporočeni pri blagih oblikah bolezni, pri majhnih otrocih ter za uporabo na obrazu in kožnih pregibih (108). Pogostost uporabe se med bolniki razlikuje, vendar pa je zdravljenje običajno razmeroma kratkotrajno (74).

Ustrezna in občasna uporaba TGK ne predstavlja velikega tveganja za neželene učinke (108). Nepravilna uporaba pa predstavlja tveganje za pojav lokalnih neželenih učinkov, kot so atrofija in tanjšanje kože, teleangiektazije, strije, purpura, depigmentacije in akneiformne spremembe na obrazu. Sistemske neželene učinke so

ob topičnem nanosu TGK zelo redki, lahko pa vključujejo zavoro hipotalamično-hipofizno-adrenalne osi in upočasnitev rasti (109).

Zaviralci kalcinevrina

TCI so razred protivnetnih zdravil, ki ne vsebujejo steroidov. Namenjeni so za kratkoročno in dolgoročno občasno uporabo pri otrocih in odraslih (24). Za zdravljenje AD se uporabljata takrolimus in pimekrolimus (102). TCI imajo imunosupresivni učinek, saj zavirajo aktivnost kalcinevrinske fosfataze in s tem preprečujejo aktivacijo in proliferacijo kožnih limfocitov T (110). Raziskave so pokazale, da delujejo tudi na obnovo epidermalne kožne pregrade (111, 112).

TCI so prva izbira za zdravljenje AD na občutljivih predelih kože, kjer bi uporaba TGK lahko povzročila neželene učinke ali so se ti že pojavili (npr. na obrazu ali v kožnih pregibih) (102). Kljub temu je uporaba omejena zaradi manjše klinične učinkovitosti (učinkovitost je primerljiva z blago do zmerno močnimi TGK), pekočega občutka ter srbeža, ki se pogosto pojavita v prvem tednu uporabe, in zaradi višje cene (24, 113).

Leta 2005 je Ameriška agencija za hrano in zdravila izdala opozorilo o potencialni povečani možnosti za razvoj s TCI povezanega limfoma. Meta-analiza približno 4000 člankov je pokazala rahlo povečano relativno tveganje (angl. *relative risk*, RR) za limfom pri bolnikih z AD (RR = 1,43), pri čemer je bilo povečano tveganje povezano predvsem z resnostjo bolezni. Avtorji so zaključili, da uporaba TGK in TCI k skupnemu tveganju ne prispeva bistveno (114).

Topični zaviralci fosfodiesteraze 4

Topični zaviralec PDE-4 krisaborol je v Združenih državah Amerike, Kanadi, Avstraliji, Izraelu, Hongkongu in še ponekod po svetu odobren za zdravljenje blage do zmerne oblike AD pri bolnikih, starih 2 leti in več. Na evropskem trgu krisaborol ni dostopen (102).

Novejše in prihajajoče topično zdravljenje

Med prihajajoče topično zdravljenje spada zaviralci JAK. Na Japonskem je bil za zdravljenje atopijskega ekcema že odobren delgocitinib, v Združenih državah Amerike ruxolitinib, v Indiji je registriran tudi tofacitinib (115–117). Poleg zaviralcev JAK se razvijajo tudi druga nova topična zdravila, kot je tapinarof, agonist AHR, ki deluje protivnetno ter prispeva k obnovi kožne bariere. Za zdravljenje AD je bil odobren v Združenih državah Amerike in na Japonskem (118, 119).

Protimikrobno zdravljenje

V splošnem se pri bolnikih z zgodovino ponavljajočih se okužb kože priporoča uporaba topičnih antiseptičnih sredstev ter kopeli z natrijevim hipokloritom (102).

Pri zdravljenju bakterijskih okužb se pri bolnikih z obsežnimi, klinično sekundarno okuženimi kožnimi spremembami priporoča kratkotrajna uporaba sistemskih antibiotikov. Dolgotrajna uporaba topičnih antibiotikov ni priporočljiva zaradi tveganja za razvoj antimikrobne rezistence (102). Ob pojavu herpetičnega ekcema je ključna takojšnja uvedba sistemskega zdravljenja z aciklovirjem ali valaciklovirjem (85). Uporaba antimikotikov se priporoča predvsem pri AD, ki prizadene vrat in glavo, pri bolnikih z dokazano senzibilizacijo na *Malassezia spp.*, posredovano z IgE. Za topično zdravljenje se lahko uporabljata ketokonazol ali ciklopiroksolamin, sistemsko pa itrakonazol ali flukonazol (102).

Zdravljenje za lajšanje srbeža

Obvladovanje srbeža je kompleksno in mora zajemati tako zdravljenje srbeža kot omejevanje dejavnikov, ki ga poslabšujejo. Zdravljenje srbeža temelji na topičnih ali sistemskih protivnetnih zdravilih in fototerapiji. Rutinska uporaba lokalnih in sistemskih antihistaminikov, selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina in antagonistov opioidnih receptorjev po veljavnih smernicah ni priporočljiva (102).

Fototerapija

Kadar je topično zdravljenje AD neučinkovito, se lahko uporabi fototerapija, ki običajno poteka štiri do osem tednov (24). Fototerapija vpliva na gensko izražanje in sproščanje provnetnih citokinov, zaradi česar ima imunosupresivni učinek (74). Neželeni učinki fototerapije so lahko ultravijolične (UV) poškodbe kože, lokalni eritem in občutljivost kože, hipopigmentacije in hiperpigmentacije ter povečano tveganje za nastanek kožnega raka in katarakte (120). Pri odraslih bolnikih z zmernim do hudim AD ter pri starejših otrocih in mladostnikih se priporoča uporaba ozkovalovnih ultravijoličnih žarkov B ali srednje do visoko energijske fototerapije z ultravijoličnimi žarki A1 (102). Zdravljenje z ultravijoličnimi žarki A v kombinaciji s psoralenom (angl. *psoralen and UV A*, PUVA) je indicirano pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje neučinkovito, kontraindicirano ali povezano z neželenimi učinki ter kadar so druge oblike fototerapije izčrpane (102). Pomembno je, da zdravljenje s fototerapijo ni dolgotrajno in da se ne uporablja pri bolnikih z zgodovino oz. dejavniki tveganja za razvoj kožnega raka (102).

Sistemsko zdravljenje

Področje sistemskega zdravljenja AD se je v zadnjih letih pomembno razvilo, saj je na voljo več novih učinkovin, ki so že dostopne na trgu ali pa so v zaključnih fazah razvoja. Sistemska terapija je indicirana pri bolnikih, pri katerih bolezen ni mogoče ustrezno obvladati z optimalnim lokalnim zdravljenjem in fototerapijo ter pri bolnikih, ki za obvladovanje bolezni potrebujejo velike količine TGK (102).

Kandidati za sistemskega zdravljenja so bolniki z zmernim oz. hudim AD, bolniki z nezadostnim odzivom na ustrezno lokalno zdravljenje ter bolniki, pri katerih je kljub optimalnemu režimu zdravljenja pomembno okrnjena kakovost življenja (102).

Pred začetkom sistemskega zdravljenja je v nejasnih primerih pomembno izključiti kožni T-celični limfom in primarne imunske pomanjkljivosti (121). Prav tako je treba upoštevati druge možne razloge za neučinkovitost zdravljenja, kot so alergijski kontaktni dermatitis, neustrezna aderenza ali pomanjkljiva poučenost bolnika (102).

Med sistemsko zdravljenje uvrščamo konvencionalno sistemsko zdravljenje, biološka zdravila, zaviralce JAK in interventno zdravljenje.

Konvencionalno sistemsko zdravljenje

Za zdravljenje AD pri mladostnikih, starih 16 let in več, ter odraslih je med konvencionalnimi sistemskimi zdravili v Evropi odobren le ciklosporin. Je zdravilo prvega izbora pri bolnikih s hudo obliko bolezni, ko novejša oblike zdravljenja niso dostopne ali primerne (102). Ciklosporin je imunosupresiv, deluje preko poti, odvisne od kalcinevrina, ter zavira aktivacijo celic T, naravnih celic ubijalk in antigen predstavitev celic. Zavira tudi nastajanje IL-2 in dejavnikov, ki spodbujajo rast granulocitov in makrofagov (74). Priporočeni odmerek ciklosporina za odrasle znaša 2,5–5 mg/kg telesne mase na dan (102). Kljub učinkovitosti je uporaba ciklosporina omejena zaradi neželenih učinkov, kot so strupenost za ledvice, razvoj hipertenzije, spremembe v diferencialni krvni sliki, hiperplazija dlesni, prekomerna poraščenost (hipertrihoza) in glavoboli (74). Ob zdravljenju s ciklosporinom je potrebno spremljanje bolnikovega krvnega tlaka, krvne slike ter ledvične in jetrne funkcije. Pred začetkom zdravljenja se svetuje tudi presejanje za hepatitis B in C ter HIV (102).

Azatioprin, metotreksat in mikofenolat mofetil za zdravljenje AD niso registrirani, vendar kljub temu predstavljajo eno izmed alternativnih možnosti zdravljenja hude oblike AD (122–124).

Za zdravljenje akutnih zagonov AD se lahko kot interventno zdravljenje uporab-

ljajo tudi sistemski GK. GK spadajo v skupino steroidnih hormonov, ki se vežejo na jedrne receptorje in tako povečujejo izražanje protivnetnih ter zavirajo izražanje proovnetnih beljakovin, kar omogoča širok protivnetni učinek (125). Sistemski GK imajo širok terapevtski indeks, njihova toksičnost je odvisna od velikosti odmerkov in trajanja uporabe. Priporočeni začetni odmerek za odrasle znaša 0,5 mg/kg telesne mase na dan, maksimalni priporočeni odmerek pa 1 mg/kg telesne mase na dan (102). Možni neželeni učinki so lahko atrofija kože, povečanje telesne mase, motnje spanja, spremembe razpoloženja, hiperglikemija ali pojav sladkorne bolezni, peptične razjede, gastritis, osteoporoza in povečana dovzetnost za okužbe. Pri dolgotrajni uporabi lahko pride do supresije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi in razvoja sekundarne adrenalne insuficience. Ob hitrem zniževanju odmerka ali nenadni ukinitvi sistemskih GK pa lahko pride do akutne (Addisonove) krize, poveča se tudi tveganje za ponoven izbruh osnovne bolezni. Zaradi številnih možnih neželenih učinkov dolgotrajno zdravljenje ni priporočljivo (125–127).

Biološka zdravila

Dupilumab je prvo biološko zdravilo, ki ga je Evropska agencija za zdravila odobrila za zdravljenje zmerne do hude oblike AD, registriran je tudi v Sloveniji (24). Dupilumab

je humano protitelo razreda IgG4, usmerjeno proti receptorju IL-4Ra. Deluje preko zaviranja signalizacije z IL-4 in IL-13 (24). Uporablja se pri bolnikih, starih šest mesecev in več, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje (102). Zdravljenje z dupilumabom je povezano z izboljšanjem ocen teže AD, poleg tega pa se je pomembno zmanjšal tudi srbež (65). Priporočeni odmerki dupilumaba so prikazani v tabeli 2.

V Evropi sta za zdravljenje AD na voljo tudi tralokinumab in lebrikizumab, ki pa v Sloveniji nista registrirana. Tralokinumab je humano protitelo razreda IgG4, ki se veže na IL-13 in s tem zavira signalizacijo. Odboren je pri bolnikih, starih 12 let in več, z zmerno do hudo obliko AD. Lebrikizumab je humanizirano monoklonsko protitelo razreda IgG4, ki ima visoko afiniteto za topni IL-13. Uporablja se pri bolnikih, starih 12 let in več, ki imajo zmerno do hudo obliko AD (102).

Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z biološkimi zdravili so konjunktivitis in okužbe zgornjih dihal. Pri dupilumabu se lahko pojavljajo tudi bolečine v sklepih, pri lebrikizumabu pa nazofarinitis. Spremljanje bolnikov, zdravljenih z biološkimi zdravili, praviloma ne zahteva posebnih laboratorijskih ali drugih diagnostičnih preiskav (102).

Tabela 2. Priporočeni odmerki zdravila dupilumab glede na starost in telesno maso (102). sc. – subkutano (angl. *subcutaneous*).

Starost	Telesna teža	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
Odrasli in otroci (stari 6 let in več)	> 60 kg	600 mg sc.	300 mg vsak drugi teden
6 mesecev–6 let	5–15 kg	ni predviden	200 mg vsak četrti teden
6 mesecev–6 let	15–30 kg	ni predviden	300 mg vsak četrti teden
6–11 let	15–60 kg	300 mg sc. (1. in 15. dan zdravljenja)	300 mg vsak četrti teden
12–17 let	< 60 kg	400 mg sc. (1. dan zdravljenja)	200 mg vsak drugi teden

Zaviralci janus kinaze

Družina JAK predstavlja skupino citoplazemskih tirozinskih kinaz, ki jo sestavljajo JAK1, JAK2, JAK3 in tirozin kinaza tipa 2 (angl. *tyrosine kinase type 2*, TYK2) (128). JAK se vežejo na znotrajcelične dele citokinskih receptorjev in preko aktivacije transkripcijskih dejavnikov, imenovanih signalni prenašalci in aktivatorji transkripcije (angl. *signal transducer and activator of transcription*, STAT), uravnavajo vnetne procese, delovanje imunskih celic in hematopoezo (75, 102). Signalna pot JAK-STAT ima ključno vlogo pri delovanju več pomembnih citokinov, vključenih v patogenezo AD, kot so IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, IL-22 in TSLP. Ti citokini z vezavo na imunske celice, keratinocite in periferne senzorične nevrone posredujejo vnetni odziv in občutek srbeža (129).

V Sloveniji so za zdravljenje AD registrirani zaviralci JAK baricitinib, upadacitinib in abrocitinib (102). Baricitinib je peroralni selektivni zaviralec JAK1 in JAK2, ki je odobren za zdravljenje zmerne do hude oblike AD pri odraslih bolnikih (102). Upadacitinib je peroralni selektivni in reverzibilni zaviralec JAK1, ki se uporablja pri zmernih do hudih oblikah AD pri bolnikih, starih 12 let in več (102). Abrocitinib je peroralni selektivni zaviralec JAK1, registriran je za zdravljenje zmernih do hudih oblik AD pri bolnikih, starih 12 let in več (102).

Možni pogostejši neželeni učinki zdravljenja z zaviralci JAK so okužbe zgornjih dihal, zvišanje vrednosti lipoproteina nizke gostote, slabost in bolečine v trebuhu, akne

ter okužbe s herpesvirusi. Med slednjimi so opisane okužbe z virusom *herpes simplex*, pa tudi reaktivacija virusa *varicella-zoster*, ki se klinično kaže kot *herpes zoster* in predstavlja enega pogostejših klinično pomembnih neželenih učinkov, zlasti pri sistemskem zdravljenju. Pri baricitinibu je možen neželeni učinek tudi trombocitoza, za upadacitinib so značilni anemija, nevtropenija, povišana vrednost kreatin fosfokinaze (angl. *creatin phosphokinase*, CPK) ter glavoboli, za abrocitinib pa trombocitopenija in zvišane vrednosti CPK (102, 130). Pri vseh zaviralcih JAK obstaja redko, a klinično pomembno tveganje za večje srčno-žilne dogodke, venske trombembolije in rakava obolenja (102).

Pred začetkom zdravljenja z zaviralcem JAK se priporočajo preiskave, ki vključujejo popolno krvno sliko, teste ledvične in jetrne funkcije, teste lipidnega profila, ravni CPK ter presejalne teste za hepatitis in tuberkulozo, vključno z rentgenskim slikanjem prsnega koša. Za spremljanje zdravljenja se po prvih štirih tednih in nato vsakih 12 tednov zdravljenja priporoča spremljanje krvne slike, ledvične in jetrne funkcije, testov lipidnega profila ter raven CPK (102).

Priporočeni odmerki zaviralcev JAK so prikazani v tabeli 3.

Prihodnosti sistemskega zdravljenja

V zadnjih letih se razvoj sistemskih učinkovin za AD osredotoča na nove tarčne pristope, med katerimi izstopa modulacija kostimulatorne signalne poti OX40–OX40L, ki sodi v družino receptorjev dejavnika

Tabela 3. Priporočeni odmerki zaviralcev JAK (102).

Zdravilo	Odmerki
abrocitinib	100 ali 200 mg/dan
baricitinib	2 ali 4 mg/dan
upadacitinib	15 ali 30 mg/dan

tumorske nekroze. Med najobetavnejšimi sta rocatinlimab (monoklonsko protitelo proti OX40) in amlitelimab (monoklonsko protitelo proti OX40L), ki sta v napredovalih fazah kliničnega razvoja (131, 132). Poleg njiju so v razvoju tudi učinkovine, usmerjene proti IL-22 (fezakinumab), IL-33 (itepekimab), TSLP (tezepelumab) in drugim citokinom (133–135).

ZAKLJUČEK

AD je kompleksna bolezen, posredovana z več dejavniki, ki pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov in njihovih družin. Povečana pojavnost AD, zlasti v državah v razvoju, predstavlja velik javnozdravstveni izziv, saj močno obremenjuje tako posameznike kot tudi širše zdravstvene sisteme.

Zdravljenje AD zahteva individualen, personaliziran in pogosto multidisciplinaren terapevtski pristop, pri katerem je treba upoštevati starost, spol, resnost bolezni, pretekli odziv na zdravljenje in vpliv na kakovost življenja bolnika. Za uspešno obvladovanje bolezni so na voljo številna topična in sistemska zdravila, medtem ko poglobljeno razumevanje fiziologije in imunoregulacijskih poti lahko prispeva k učinkovitemu odkrivanju novih, naprednih zdravil. Za učinkovito obvladovanje AD je ključno izobraževanje bolnikov, spremljanje razvoja bolezni in pravočasno, individualno prilagajanje zdravljenja. Celostni pristop in aktivno sodelovanje med zdravnikom in bolnikom omogočata dolgoročne uspehe pri obvladovanju te kronične bolezni.

LITERATURA

1. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (8): 4130. doi: 10.3390/ijms22084130
2. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, et al. Burden of allergic disease in the UK: Secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34 (4): 520–6. doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.1935.x
3. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: A systematic review of epidemiological studies. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e39803. doi: 10.1371/journal.pone.0039803
4. Skayem C, Richard MA, Saint Aroman M, et al. Epidemiology of atopic dermatitis: A global worldwide study. *Clin Exp Dermatol*. 2025; 50 (10): 2054–6. doi: 10.1093/ced/llaf233
5. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepletowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 (2): e239–42. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04578.x
6. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121 (3): 340–7. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.006
7. Facheris P, Jeffery J, Del Duca E, et al. The translational revolution in atopic dermatitis: The paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023; 20 (5): 448–74. doi: 10.1038/s41423-023-00992-4
8. Boothe WD, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1027: 21–37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3
9. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13 (1): 15–26. doi: 10.1080/1744666X.2016.1212660
10. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*. 2011; 242 (1): 233–46. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x
11. Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2021; 384 (12): 1136–43. doi: 10.1056/NEJMra2023911
12. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118 (1): 3–21. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.042
13. Silverberg NB, Silverberg JI. Inside out or outside in: Does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis? *Cutis*. 2015; 96 (6): 359–61.
14. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017; 23 (8 suppl): S115–23.
15. Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (4): 769–79. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.008
16. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2008. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (2): 319–27. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.025
17. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (2): 338–51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
18. DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: A review. *Allergy Asthma Proc*. 2012; 33 (3): 227–34. doi: 10.2500/aap.2012.33.3569
19. Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: A model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005; 6 (4): 328–40. doi: 10.1038/nrm1619
20. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (4): 781–91. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.048
21. Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1841 (3): 280–94. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.11.007
22. Flohr C, England K, Radulovic S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol*. 2010; 163 (6): 1333–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x
23. Kezic S, Kemperman PMJH, Koster ES, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 2008; 128 (8): 2117–9. doi: 10.1038/jid.2008.29
24. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4 (1). doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
25. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011; 365 (14): 1315–27. doi: 10.1056/NEJMra1011040

26. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, et al. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (3 suppl 2). doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.013
27. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 124 (1): 36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
28. Gruber R, Elias PM, Crumrine D, et al. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function. *Am J Pathol*. 2011; 178 (5): 2252–63. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.01.053
29. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M, et al. Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in Netherton syndrome. *J Invest Dermatol*. 2006; 126 (7): 1609–21. doi: 10.1038/sj.jid.5700288
30. Li M, Liu JB, Liu Q, et al. Interactions between FLG mutations and allergens in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2012; 304 (10): 787–93. doi: 10.1007/s00403-012-1282-9
31. Cai SCS, Chen H, Koh WP, et al. Filaggrin mutations are associated with recurrent skin infection in Singaporean Chinese patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2012; 166 (1): 200–3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10541.x
32. Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Invest*. 2012; 122 (2): 440–7. doi: 10.1172/JCI57416
33. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (3): 661–7. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031
34. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, et al. Atopic dermatitis: The skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019; 180 (3): 464–74. doi: 10.1111/bjd.16934
35. Scott IR, Harding CR. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol*. 1986; 115 (1): 84–92. doi: 10.1016/0012-1606(86)90230-7
36. Park M, Mohsen ST, Katz T, et al. Air pollution, climate factors, and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2025; 161 (8): 890. doi: 10.1001/jamadermatol.2025.2932
37. Garg A, Chren MM, Sands LP, et al. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: Implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch Dermatol*. 2001; 137 (1): 53–9. doi: 10.1001/archderm.137.1.53
38. Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (3): 485–93. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.042
39. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (6): 1538–46. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.068
40. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet*. 2009; 41 (5): 602–8. doi: 10.1038/ng.358
41. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (4): 1299–305. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.989
42. Scharschmidt TC, Man MQ, Hatano Y, et al. Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritants and haptens. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (3): 496–506. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.046
43. Dickel H, Gambichler T, Kampfhöwe J, et al. Standardized tape stripping prior to patch testing induces upregulation of Hsp90, Hsp70, IL-33, TNF- α and IL-8/CXCL8 mRNA: New insights into the involvement of »alarmins.« Contact Dermatitis. 2010; 63 (4): 215–22. doi: 10.1111/j.1600-0536.2010.01769.x
44. Leyva-Castillo JM, Hener P, Michea P, et al. Skin thymic stromal lymphopoietin initiates Th2 responses through an orchestrated immune cascade. *Nat Commun*. 2013; 4. doi: 10.1038/ncomms3847
45. Black APB, Ardern-Jones MR, Kasproiwicz V, et al. Human keratinocyte induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ and CD8+ T cells. *Eur J Immunol*. 2007; 37 (6): 1485–93. doi: 10.1002/eji.200636915
46. Jarrett R, Salio M, Lloyd-Lavery A, et al. Filaggrin inhibits generation of CD1a neolipid antigens by house dust mite-derived phospholipase. *Sci Transl Med*. 2016; 8 (325): 325ra18. doi: 10.1126/scitranslmed.aad6833
47. Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (4): 954–64. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1124
48. Olivry T, Mayhew D, Paps JS, et al. Early Activation of Th2/Th22 Inflammatory and Pruritogenic Pathways in Acute Canine Atopic Dermatitis Skin Lesions. *J Invest Dermatol*. 2016; 136 (10): 1961–9. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.117

49. Hijnen D, Knol EF, Gent YY, et al. CD8(+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17, and IL-22. *J Invest Dermatol.* 2013; 133 (4): 973–9. doi: 10.1038/jid.2012.456
50. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2013; 210 (13): 2939–50. doi: 10.1084/jem.20130351
51. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, et al. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol.* 2011; 165 (3): 492–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10400.x
52. Kim BE, Leung DYM, Boguniewicz M, et al. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol.* 2008; 126 (3): 332–7. doi: 10.1016/j.clim.2007.11.006
53. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136 (1): 96–103. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
54. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129 (4): 879–86. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.062
55. Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. Why we scratch an itch: The molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci.* 2014; 17 (2): 175–82. doi: 10.1038/nn.3619
56. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, et al. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (2): 500–8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.020
57. Oh MH, Oh SY, Lu J, et al. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J Immunol.* 2013; 191 (11): 5371–82. doi: 10.4049/jimmunol.1300300
58. Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MIA, et al. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (3): 671–7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.027
59. Kabashima K, Otsuka A, Nomura T. Linking air pollution to atopic dermatitis. *Nat Immunol.* 2016; 18 (1): 5–6. doi: 10.1038/ni.3615
60. Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 87: 17–26. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.009
61. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell.* 2013; 155 (2): 285–95. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.057
62. Chen Y, Fang Q, Wang Z, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 ion channel functions as a pruriceptor in epidermal keratinocytes to evoke histaminergic itch. *J Biol Chem.* 2016; 291 (19): 10252–62. doi: 10.1074/jbc.M116.716464
63. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell.* 2017; 171 (1): 217–28. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.006
64. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (2): 448–60. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.048
65. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016; 375 (24): 2335–48. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
66. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017; 376 (9): 826–35. doi: 10.1056/NEJMoa1606490
67. Yamamoto Y, Otsuka A, Nakashima C, et al. Janus kinase inhibitor delgocitinib suppresses pruritus and nerve elongation in an atopic dermatitis murine model. *J Dermatol Sci.* 2020; 97 (2): 161–4. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.008
68. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: A complex and evolving relationship. *Trends Microbiol.* 2018; 26 (6): 484–97. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008
69. Tótté JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016; 175 (4): 687–95. doi: 10.1111/bjd.14566
70. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22 (5): 850–9. doi: 10.1101/gr.131029.111
71. Brauweiler AM, Goleva E, Leung DYM. Th2 cytokines increase *Staphylococcus aureus* alpha toxin-induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6). *J Invest Dermatol.* 2014; 134 (8): 2114–21. doi: 10.1038/jid.2014.43
72. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. *Staphylococcus aureus* α -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013; 503 (7476): 397–401. doi: 10.1038/nature12655

73. Silverberg JI, Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2025 [citirano 2026 Jan 29]. Dosegljivo na: [https://sso.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Atopic%20dermatitis%20\(eczema\)%3A%20Pathogenesis%2C%20clinical%20manifestations%2C%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://sso.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=Atopic%20dermatitis%20(eczema)%3A%20Pathogenesis%2C%20clinical%20manifestations%2C%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
74. Lugović-Mihić L, Meštrović-Štefekov J, Potočnjak I, et al. Atopic dermatitis: Disease features, therapeutic options, and a multidisciplinary approach. *Life*. 2023; 13 (6): 1419. doi: 10.3390/life13061419
75. Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic dermatitis: An overview. *Am Fam Physician*. 2012; 86 (1): 35–42.
76. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387 (10023): 1109–22. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
77. Rudikoff D, Lebwohl M. Atopic dermatitis. *Lancet*. 1998; 351 (9117): 1715–21. doi: 10.1016/S0140-6736(97)12082-7
78. Deleuran M, Vestergaard C. Clinical heterogeneity and differential diagnosis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014; 170 (suppl 1): 2–6. doi: 10.1111/bjd.12933
79. Wolf R, Orion E, Tüzün Y. Periorbital (eyelid) dermatides. *Clin Dermatol*. 2014; 32 (1): 131–40. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.035
80. Simpson EL, Thompson MM, Hanifin JM. Prevalence and morphology of hand eczema in patients with atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2006; 17 (3): 123–7. doi: 10.2310/6620.2006.06005
81. Julián-González RE, Orozco-Covarrubias L, Durán-Mckinster C, et al. Less common clinical manifestations of atopic dermatitis: Prevalence by age. *Pediatr Dermatol*. 2012; 29 (5): 580–3. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01739.x
82. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2003; 361 (9352): 151–60. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12193-9
83. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Executive summary: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (2): 147–59. doi:10.1093/cid/ciu296
84. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, et al. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 126 (1): 3. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.002
85. Ong PY, Leung DYM. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: A comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 51 (3): 329–37. doi: 10.1007/s12016-016-8548-5
86. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WHC, et al. Viral infections in atopic dermatitis: Pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112 (4): 667–74. doi: 10.1016/j.jaci.2003.07.001
87. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol*. 2018; 27 (4): 340–57. doi: 10.1111/exd.13514
88. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980; 60: 44–7. doi: 10.2340/00015555924447
89. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, et al. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994; 131 (3): 406–16. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532.x
90. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: A practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (2): 295–9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.672
91. Stalder JF, Taieb A, Atherton DJ, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis. *Dermatology*. 1993; 186 (1): 23–31. doi: 10.1159/000247298
92. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): Assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2001; 10 (1): 11–8. doi: 10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x
93. Suh TP, Ramachandran D, Patel V, et al. Product of investigator global assessment and body surface area (IGAxBSA): A practice-friendly alternative to the eczema area and severity index to assess atopic dermatitis severity in children. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82 (5): 1187. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.023
94. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: Development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*. 2004; 140 (12): 1513–9. doi: 10.1001/archderm.140.12.1513
95. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, et al. Patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD): A new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*. 2011; 66 (8): 1114–21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02577.x
96. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI) -- A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19 (3): 210–6. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
97. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, et al. Peak pruritus numerical rating scale: Psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019; 181 (4): 761. doi: 10.1111/bjd.17744

98. Puelles J, Fofana F, Rodriguez D, et al. Psychometric validation and responder definition of the sleep disturbance numerical rating scale in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2021; 186 (2): 285. doi: 10.1111/bjd.20783
99. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From emollients to biologicals: Targeting atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (19): 10381. doi: 10.3390/ijms221910381
100. Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: New insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021; 43 (2): 105–25. doi: 10.1080/08923973.2021.1889583
101. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Čart I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 (5): 657–82. doi: 10.1111/jdv.14891
102. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025; 39 (9): 1537–66. doi: 10.1111/jdv.20639
103. Lodén M, Andersson AC, Anderson C, et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol*. 2002; 82 (1): 45–7. doi: 10.1080/000155502753600885
104. Darso U, Lübke J, Täieb A, et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19 (3): 286–95. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01249.x
105. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 (6): 850–78. doi: 10.1111/jdv.14891
106. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30 (5): 729–47. doi: 10.1111/jdv.13599
107. Tlaker V. Lokalno zdravljenje med nosečnostjo in dojenjem. In: Miljković J., Dolenc-Voljč M., eds. *Kožne in spolne bolezni: 3. dopolnjena izdaja*. Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru; Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017. p. 42–3.
108. Weidinger S, Baurecht H, Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: A critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2017; 177 (4): 999–1003. doi: 10.1111/bjd.15827
109. Castela E, Archier E, Devaux S, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: A systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26 Suppl 3: 47–51. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04523.x
110. Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, et al. Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29 (3): 233–8. doi: 10.1111/pai.12842
111. Jensen JM, Scherer A, Wanke C, et al. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis. *Allergy*. 2012; 67 (3): 413–23. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02747.x
112. Jensen JM, Weppner M, Dähnhardt-Pfeiffer S, et al. Effects of pimecrolimus compared with triamcinolone acetonide cream on skin barrier structure in atopic dermatitis: A randomized, double-blind, right-left arm trial. *Acta Derm Venereol*. 2013; 93 (5): 515–9. doi: 10.2340/00015555-1533
113. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005; 330 (7490): 516. doi: 10.1136/bmj.38376.439653.D3
114. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72 (6): 992–1002. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1116
115. Kim BS, Howell MD, Sun K, et al. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145 (2): 572–82. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.042
116. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2018; 178 (2): 424–32. doi: 10.1111/bjd.16014
117. Central Drugs Standard Control Organisation. Recommendations of the Subject Expert Committee (SEC) – Dermatology & Allergy. New Delhi: CDSCO; 13 Sept 2023.
118. Hoy SM. Tapinarof cream 1%: pediatric first approval. *Drugs*. 2025. doi:10.1007/s40265-025-02102-5
119. Silverberg JJ, Eichenfield LF, Hebert AA, et al. Tapinarof cream 1% once daily: Significant efficacy in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and children down to 2 years of age in the pivotal phase 3 ADORING trials. *J Am Acad Dermatol*. 2024; 91 (3): 457–65. doi:10.1016/j.jaad.2024.05.023

120. Rodenbeck DL, Silverberg JL, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2016; 34 (5): 607–13. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.011
121. Stadler PC, Renner ED, Milner J, et al. Inborn error of immunity or atopic dermatitis: When to be concerned and how to investigate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (4): 1501–7. doi: 10.1016/j.jaip.2021.01.037
122. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132 (3): 522–38. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.016
123. Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD. Methotrexate for severe childhood atopic dermatitis: Clinical experience in a tertiary center. *Pediatr Dermatol.* 2017; 34 (5): 528–34. doi: 10.1111/pde.13209
124. Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, et al. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72 (1): 108–14. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.048
125. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--New mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005; 353 (16): 1711–23. doi: 10.1056/NEJMr050541
126. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994; 96 (2): 115–23. doi: 10.1016/0002-9343(94)90131-7
127. Kaye EM, Sena-Esteves M. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31 (3): 751–78. doi: 10.1016/s0889-8529(02)00008-7
128. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol.* 2019; 10: 2847. doi: 10.3389/fimmu.2019.02847
129. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT.* 2013; 2 (3): e24137. doi: 10.4161/jkst.24137
130. Chovatiya R, Paller AS. JAK Inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148 (4): 927. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.009
131. Guttman-Yassky E, Simpson EL, Reich K, et al. Summary of research: An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: A multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Adv Ther.* 2024; 41 (3): 928–31. doi: 10.1007/s12325-023-02755-z
132. Weidinger S, Bieber T, Cork MJ, et al. Safety and efficacy of amltelimab, a fully human nondepleting, non-cytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: Results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2023; 189 (5): 531–9. doi: 10.1093/bjd/ljad240
133. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (5): 872–81. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016
134. Kosloski MP, Guttman-Yassky E, Cork MJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of itepekimab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two terminated phase II trials. *Clin Transl Sci.* 2024; 17 (8): e13874. doi: 10.1111/cts.13874
135. Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (4): 1013–21. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.059

Lara Klemenčič Hansen^{1*}, Nike Klun^{2*}, Tadeja Kotar³

Visceralna lišmanioza, redka, a možna diagnoza tudi v Sloveniji: prikaz primera

Visceral Leishmaniasis, A Rare but Possible Diagnosis in Slovenia: A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: visceralna lišmanioza, *Leishmania* spp., epidemiologija, vročina nejasnega izvora, hematofagocitna limfohistocitoza

Visceralna lišmanioza je redka tropska parazitska bolezen, ki se v Evropi najpogosteje pojavlja v Sredozemlju. Povzroča jo *Leishmania infantum*, ki jo prenašajo samice peščenih muh rodu *Phlebotomus*. V Sloveniji so bili vsi doslej potrjeni primeri uvoženi. Namen prispevka je prikaz primera 66-letnega bolnika, pri katerem so se po potovanju na Hrvaško pojavili vročina, pancitopenija, splenomegalija in postopno zmanjšanje telesne teže. Kljub obsežni diagnostiki, ki je vključevala krvne preiskave, biopsijo kostnega mozga in pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo, etiologije bolezni sprva ni bilo mogoče opredeliti. Zaradi patološko povečane vranice je bila opravljena splenektomija, histološka analiza pa je razkrila prisotnost *Leishmania* spp. Bolnik je bil zdravljen z liposomalnim amfotericinom B, po katerem je prišlo do popolnega kliničnega izboljšanja. Primer poudarja ključni pomen podrobne potovalne anamneze in potrebo po vključitvi visceralne lišmanioze v diferencialno diagnostiko vročine nejasnega izvora pri bolnikih, ki prihajajo z endemičnih območij Sredozemlja. Hkrati izpostavlja pomen ustrezne izbire diagnostičnih metod in vzorcev ter opozarja na klinično prekrivanje visceralne lišmanioze s hematofagocitno limfohistocitozo, kar lahko oteži pravočasno postavitve diagnoze.

ABSTRACT

KEYWORDS: visceral leishmaniasis, *Leishmania* spp., epidemiology, fever of unknown origin, hemophagocytic lymphohistiocytosis

Visceral leishmaniasis is a rare tropical parasitic disease that occurs most frequently in the Mediterranean region of Europe. It is caused by *Leishmania infantum*, transmitted by female sandflies of the genus *Phlebotomus*. In Slovenia, all confirmed cases to date have been imported. The purpose of this report is to present the case of a 66-year-old patient who, following a trip to Croatia, developed fever, pancytopenia, splenomegaly,

¹ Lara Klemenčič Hansen, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Nike Klun, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nk8819@student.uni-lj.si

³ Doc. dr. Tadeja Kotar, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

*Avtorici si delita mesto prvega avtorstva.

and gradual weight loss. Despite an extensive diagnostic work-up, including blood tests, bone marrow biopsy, and positron emission tomography-computed tomography, the etiology of the disease initially remained unclear. Due to pathological enlargement of the spleen, a splenectomy was performed, and histological analysis revealed the presence of *Leishmania* spp. The patient was treated with liposomal amphotericin B, leading to complete clinical recovery. This case highlights the importance of obtaining a detailed travel history and the need to include visceral leishmaniasis in the differential diagnosis of fever of unknown origin in patients returning from endemic areas in the Mediterranean region. It further emphasizes the importance of appropriately selected diagnostic methods and specimens and draws attention to the clinical overlap between visceral leishmaniasis and hemophagocytic lymphohistiocytosis, which may delay timely diagnosis.

UVOD

Lišmanioza je bolezen, ki jo povzročajo znotrajcelični paraziti iz skupine lišmanij (*Leishmania* spp.). Gre za zoonozo, ki jo prenašajo samice peščenih muh. V Evropi in drugih delih Starega sveta, kot so Afrika, Indija, Azija in Bližnji vzhod, so najpogostejše vrste iz rodu *Phlebotomus*, v delih Novega sveta, kot sta Srednja in Južna Amerika, pa iz rodu *Lutzomyia*. Prenos parazita je možen, a redek, tudi s transfuzijo krvi, okuženimi iglami, kongenitalno ali s spolnimi odnosi (1).

Pri človeku se bolezen pojavlja v treh oblikah: kožni, kožno-sluznični in visceralni obliki. Najhujša med njimi je visceralna lišmanioza (VL), ki je sistemska oblika bolezni, znana tudi pod imenom kala-azar ali črna bolezen (1, 2).

Epidemiologija

Endemično se lišmanioza pojavlja predvsem na območju tropskega in subtropskega pasu, Sredozemlju ter južni Evropi (1). Med 31 vrstami parazitov rodu *Leishmania*, ki lahko okužijo ljudi in živali, je v Evropi epidemiološko najpomembnejša *Leishmania infantum*. Njen najpomembnejši gostitelj in glavni rezervoar okužbe so psi, iz katerih se parazit preko peščene muhe lahko prenese na človeka (2).

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je bilo leta 2024 med 200

državami, ki so poročale podatke, 99 endemičnih za lišmaniozo. Prijavljenih je bilo skupno 12.930 primerov VL (12.857 avtohtonih, 73 uvoženih), pri čemer so Brazilija, Etiopija, Kenija in Sudan skupaj zabeležili 71 % vseh primerov (3).

Avtohtoni primer lišmanioze pri človeku v Sloveniji do danes še ni bil potrjen, vendar se že več let pojavljajo posamezni primeri bolezni, uvoženi iz tujine. Prijava klinično in laboratorijsko potrjenih primerov je v Sloveniji obvezna, pri čemer je bilo v obdobju med letoma 1997 in 2024 na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) prijavljenih 19 primerov uvožene lišmanioze (4, 5). Kljub odsotnosti avtohtonih primerov pri ljudeh so bili v Sloveniji že zabeleženi endemični primeri pasje lišmanioze, potrjena je bila tudi prisotnost peščenih muh iz rodu *Phlebotomus* (6). Leta 2025 so v Sloveniji z molekularnimi metodami tudi prvič dokazali prisotnost DNA parazitov *Leishmania* v peščenih muhah vrst *P. neglectus* in *P. mascittii*, zbranih na dveh lokacijah v jugozahodni Sloveniji (7).

Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC) uvršča med endemične države tiste, v katerih je bil poročan vsaj en avtohtoni primer lišmanioze pri človeku ali živali. Slovenija sodi med države, kjer avtohtonih okužb ni oz. se redko pojavljajo, Hrvaška pa med drža-

ve z zmerno do visoko endemičnostjo lišmanioze (8).

V zadnjih desetletjih se epidemiološka slika v Evropi postopno spreminja, na kar kažejo širitev endemičnih območij ter odkritja novih potencialnih rezervoarskih gostiteljev in vektorskih vrst. K tem spremembam prispevajo podnebne spremembe z naraščanjem povprečnih letnih temperatur, okoljske spremembe ter intenzivnejši promet ljudi in živali zaradi turizma in migracij, kar povečuje tveganje za vnos in širjenje okužb z neendemičnimi vrstami *Leishmania* (2, 9). Za preprečevanje okužb pri potovanju na endemična območja je priporočena uporaba zaščitnih oblačil in repellentov ter izogibanje območjem z visoko gostoto peščenih muh (1).

Patogeneza in klinična slika visceralne lišmanioze z zapleti

Lišmanija se pojavlja v obliki promastigotov in amastigotov. Po vnosu v človeški organizem se promastigoti znotraj makro-

fagov preoblikujejo v amastigote, ki se lahko po krvnem obtoku razširijo v celice retikuloendotelijskega sistema notranjih organov, kot so vranica, jetra, kostni mozeg, bezgavke in koža. Zaradi tega lahko pride do hipertrofije tkiv ter povečanja vranice in jeter. Do razvoja simptomatske lišmanioze pride, kadar imunski sistem ne uspe učinkovito omejiti razmnoževanja znotrajceličnega parazita, pri čemer ima ključno vlogo celična imunost (10).

Za potek VL je značilnih pet najpomembnejših znakov: organomegalija, vročina, kaheksija in izguba telesne teže, pancitopenija ter hipergamaglobulinemija (tabela 1) (11).

Hematofagocitna limfohistocitoza

Hematofagocitna limfohistocitoza (HLH) je sindrom prekomernega imunskega odziva, ki lahko nastane kot posledica različnih sprožilcev, najpogosteje okužb ali hematoloških bolezni (12).

Tabela 1. Klinična slika visceralne lišmanioze (11).

Sistemsko področje	Klinični znaki in simptomi
Retikuloendotelijski sistem	• splenomegalija, • hepatomegalija, • limfadenopatija.
Krvna slika	• pancitopenija, • lahko sta prisotni samo anemija (pogosto normocitna, normokroma) ali trombocitopenija.
Presnovne in gastrointestinalne spremembe	• povišani jetrni encimi, • hipoalbuminemija, • hipergamaglobulinemija, • diareja, • malabsorbcija.
Sistemski simptomi	• povišana telesna temperatura, • izguba telesne teže, • občutek sitosti in nelagodje zaradi povečanja vranice, • bolečina pod levim rebrnim lokom.
Zapleti	• diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), • hematofagocitna limfohistocitoza (HLH), • post-kala-azar dermalna lišmanioza (PKDL), • ledvična in jetrna odpoved.

Za potrditev diagnoze HLH mora bolnik izpolnjevati pet od osmih kriterijev. To so (12):

- telesna temperatura nad 38,3 °C,
- povečana vranica,
- bicitopenija ali pancitopenija v krvi (hemoglobin < 90 g/l, trombociti < $100 \times 10^9/l$, nevtrofilci < $1,0 \times 10^9/l$),
- hipertrigliceridemija in/ali hipofibrinogenemija (trigliceridi na tešče > 265 mg/dl, fibrinogen < 1,5 g/l),
- hematofagocitoza v krvnem mozgu, bezgavkah ali prizadetih organih,
- zmanjšano število naravnih celic ubijalk,
- močno povečana raven feritina (nad 3000 ng/ml) in
- povečana koncentracija topnega receptora interleukina-2.

Postavitev diagnoze visceralne lišmanioze

Sum na VL postavimo na podlagi klinične slike ter epidemiološke anamneze. Za potrditev suma VL je najprimernejši vzorec punktata kostnega mozga (vsaj 1 ml), uporabimo pa lahko tudi punktata vranice, bezgavk, jeter, medtem ko kri predstavlja slab vzorec. Mikrobiološka diagnostika temelji predvsem na mikroskopskem pregledu razmazov, obarvanih po Giemsi, pomembno vlogo ima tudi serološka diagnostika, dodatno pa diagnozo potrjujemo z molekularnimi metodami, kot je verižna reakcija s polimerazo (angl. *polimerase chain reaction*, PCR) (13).

Zdravljenje

Za zdravljenje visceralne lišmanioze je zdravilo prve izbire liposomalni amfotericin B. Možne alternative so konvencionalni amfotericin B, miltefosin, azoli, penta-midin ter antimonijski pripravki (13).

PRIKAZ PRIMERA

66-letni bolnik je oktobra 2024 prvič obiskal urgentno ambulantno zaradi teden dni trajajočega glavobola, suhega kašlja, izgu-

be apetita, hitre utrudljivosti in povišane telesne temperature. Simptomi so se pojavili približno dva tedna po potovanju na Hrvaško, na otok Hvar, konec septembra. Gospod je bil predhodno zdrav, v redni terapiji je prejemal zdravila proti povišanemu krvnemu tlaku in zvišani ravni maščob v krvi. Odvzeli so mu vzorce krvi in zaradi suma na pljučnico opravili rentgen pljuč, ki diagnoze ni potrdil. Zaključili so, da gre za prebolevanje virusne okužbe, in ga napotili na pregled na Infekcijsko kliniko. V okviru več ambulantnih pregledov so zaradi subfebrilnega stanja, levkopenije, trombocitopenije in hepatopatije opravili obširno diagnostiko. Izključili so leptospirozo, anaplazmozo, erlihiozo, hantavirusno okužbo, mikoplazmozo in klamidijo skozi pljučnico. Odvzete hemokulture so ostale sterilne. Zaradi poglobljanja levkopenije ter povišanja vnetnih parametrov so bolniku predpisali doksiciklin za 10 dni, kar je le minimalno izboljšalo njegove simptome.

Zaradi nejasne diagnoze, atipičnih krvnih izvidov in suma, da gre lahko za hematološko bolezen, je bil napoten na hematološko kliniko, kjer sta bila opravljena aspirat in biopsija kostnega mozga. Tako preiskave kostnega mozga kot dodatno testiranje krvi na tumorske markerje niso potrdili prisotnosti hematološke bolezni. Opravljen je bil tudi PCR iz periferne krvi za *Leishmania* spp, ki je bil negativen. UZ trebuha in pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography-computed tomography*, PET/CT) pa sta pokazala povečano vranico z multifokalnimi žarišči visoke metabolične aktivnosti, kar je kazalo na patološke infiltrate. Posumili so na HLH.

Bolnikovi simptomi so v tem času vztrajali, še vedno sta bila prisotna suh kašelj in izguba apetita (v dveh mesecih od pojava simptomov je shujšal 17 kg), telesna temperatura pa je brez uporabe antipiretikov znašala 39–39,5 °C (najvišja okoli 16. ure, po uporabi antipiretikov se je znižala

na okoli 37,4 °C). Bolnik je navajal tudi nočno potenje.

Zaradi patoloških infiltratov vranice in izključitve limfoma so se odločili za laparoskopsko odstranitev vranice. Že prvi dan po operaciji je prišlo do kliničnega izboljšanja, z umiritvijo kašlja in znižanjem telesne temperature. Gospod je bil odpuščen domov, z napotnico za obisk infektologa konec januarja. Naknadni histološki in molekularni izvid vzorca vranice, odvzetega med operacijo, ter serološka preiskava krvi so bili pozitivni na okužbo z *Leishmania* spp.

Na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja je pričel z ambulantnim intravenskim zdravljenjem z liposomalnim amfotericinom B (4 mg/kg telesne teže, 8 odmerkov – 1. do 5. dan, 10. dan, 14. dan in 21. dan). Po uvedbi zdravljenja se je gospod kmalu počutil bolje, povrnil se mu je apetit, pridobil je telesno težo ter postal

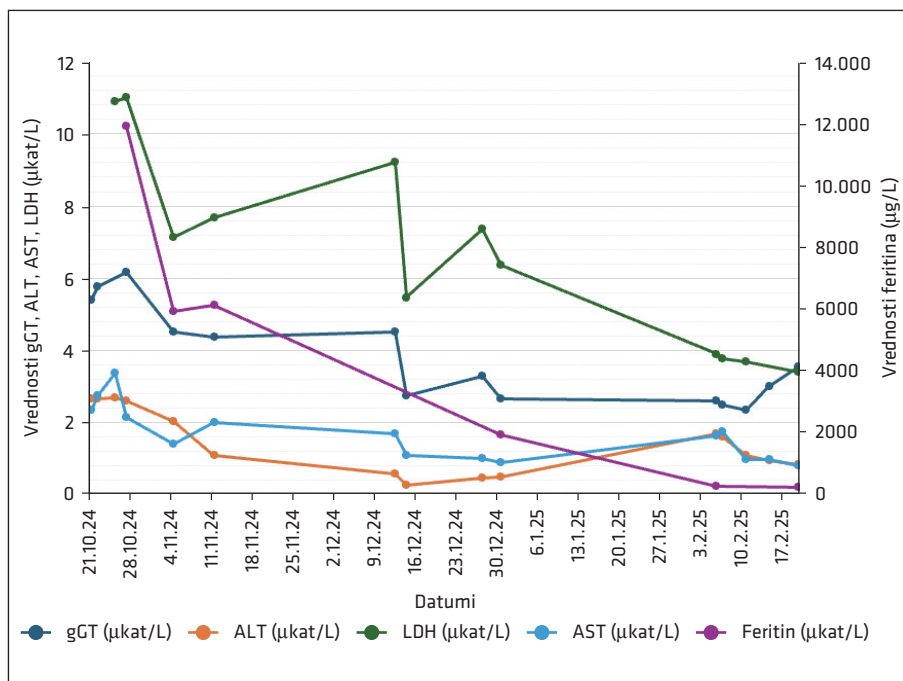
fizično aktivnejši. Izboljšali so se tudi laboratorijski izvidi (slika 1, slika 2).

Zaradi odstranitve vranice je pri bolniku indicirana preventiva z Ospenom® ter priporočeno cepljenje po tem posegu.

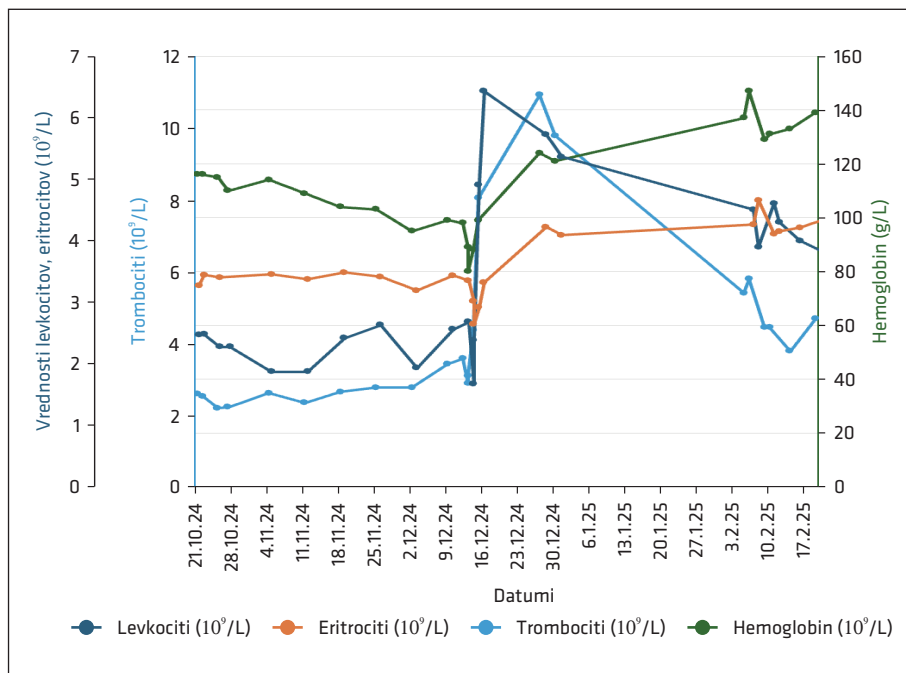
RAZPRAVA

V evropskem prostoru se VL pojavlja predvsem v državah z zmerno in visoko endemičnostjo, med katere sodijo Albanija, Bolgarija, Hrvaška, Ciper, Francija, Grčija, Italija, Malta, Severna Makedonija, Portugalska in Španija. V Sloveniji do danes še ni bilo potrjenih avtohtonih primerov lišmanioze pri človeku. Vsi prijavljeni primeri so bili uvoženi, kar potrjuje pomen potovalne anamneze pri vsakem sumu na to bolezen (6, 8).

Klinični primer 66-letnega bolnika, ki je oktobra 2024 zbolel za VL, je neposredno povezan z aktualnimi epidemiološkimi



Slika 1. Prikaz laboratorijskih vrednosti za γ -glutamilttransferazo, alanin aminotransferazo, aspartat aminotransferazo, laktat dehidrogenazo in feritin od 21. 10. 2024 do 17. 2. 2025. gGT – γ -glutamilt transferaza, ALT – alanin aminotransferaza, LDH – laktat dehidrogenaza, AST – aspartat aminotransferaza.



Slika 2. Prikaz vrednosti levkocitov, eritrocitov, trombocitov in hemoglobina med 21. 10. 2024 in 17. 2. 2025.

značilnostmi bolezni. Bolnik je septembra 2024 potoval na otok Hvar na Hrvaškem, ki spada v regijo z dolgo dokumentirano prisotnostjo VL (14). Inkubacijska doba bolezni običajno traja od nekaj tednov do šest mesecev, kar časovno sovпада z obdobjem med potovanjem in pojavom prvih simptomov (10).

Čeprav je bolnik bival v apartmaju z nameščenimi zaščitnimi mrežami, te morda niso nudile popolne zaščite, predvsem zaradi bližine naravnega okolja in neuporabe repelentov. Med dopustom se je veliko zadrževal na prostem, poročal je tudi o pikih insektov. Neposrednega stika z živalmi ni imel, vendar je možna posredna izpostavljenost okuženim psom v okolju. Epidemiološki podatki nakazujejo, da se je okužil na Hvaru.

V raziskavi razširjenosti asimptomatske lišmanioze v splošni populaciji Hrvaške, med letoma 2007 in 2009, so pri 11,4 % zdravih prebivalcev dokazali prisotnost

IgG protiteles proti *L. infantum*. Najvišja seroprevalenca, 22,2 %, je bila ugotovljena na obalnem območju Osrednje Dalmacije, kamor spada tudi otok Hvar. Visoka seroprevalenca naj bi bila povezana z visoko pojavnostjo pasje lišmanioze in peščenih muh na tem območju. Med letoma 2007 in 2009 so v tej regiji diagnosticirali tudi večino primerov VL na Hrvaškem (14).

Klinična slika je bila ob prvi obravnavi pacienta nespecifična in je vključevala glavobol, izgubo apetita, utrudljivost ter povišano telesno temperaturo. Navedeni simptomi in znaki so značilni za širok spekter bolezni, ki vključujejo infekcijske tropske bolezni, kot so trebušni tifus, malarija, histoplazmoza in shistosomoza, ter tudi infekcijske bolezni, vključno z brucelozo, erlihiozo in subakutnimi bakterijskimi endokarditisi (1). Pri bolniku so bili sistematično izključeni pogostejši povzročitelji febrilnih stanj, vključno z erlihijo, leptospiro, mikoplazmo in klamidijo.

Opravljenе laboratorijske preiskave so pokazale pancitopenijo in povišane jetrne teste (slika 1, slika 2). Pri bolniku je visoka telesna temperatura vztrajala več kot štiri tedne, kar ustreza definiciji vročine nejasnega izvora (angl. *fever of unknown origin*, FUO) za katero so najpogostejši razlogi maligna, infekcijska in avtoimunska bolezen (1).

Pred postavitvijo diagnoze VL je bil pri bolniku postavljen sum na HLH. HLH je lahko primarna, kot posledica dednih motenj citotoksične funkcije, ali sekundarna, kadar se razvije zaradi različnih sprožilcev, najpogosteje zaradi okužb, malignomov ali avtoimunskih bolezni. Tudi kronična VL lahko v redkih primerih sproži sekundarno HLH (12). Vendar pa VL ni zgolj potencialni sprožilec HLH, temveč jo lahko tudi klinično in laboratorijsko posnema, saj se njune značilnosti izrazito prekrivajo. Raziskave, ki primerjajo simptome in znake VL in HLH, poudarjajo, da se povišana telesna temperatura, pancitopenija in povečana jetra ter vranica pogosto pojavljajo pri obeh stanjih in predstavljajo diagnostične kriterije za HLH, ne glede na njihov primarni vzrok. V brazilski raziskavi, ki je vključevala 127 otrok z VL, je 27,5 % bolnikov hkrati izpolnjevalo diagnostične kriterije za HLH (15). To potrjuje, da prekrivanje med kliničnimi znaki ni redko, kar otežuje postavitve natančne diagnoze.

V predstavljenem kliničnem primeru je bolnik izpolnjeval štiri od osmih diagnostičnih kriterijev za HLH (povišana telesna temperatura, povečana vranica, bicitopenija in zvišane vrednosti feritina), kar ni zadoščalo za postavitve diagnoze HLH, vendar je utemeljevalo klinični sum. Hemoglobin in fibrinogen sta bila znižana, vendar ne pod diagnostičnimi mejnimi vrednostmi, biopsija kostnega mozga pa ni pokazala hemofagocitoze. Hkrati je bolnik izpolnjeval štiri od petih značilnih znakov VL, vključno s povišano telesno temperaturo, povečano

vranico in jetri, kaheksijo in pancitopenijo. Naš primer prikazuje, da je lahko VL v neendemičnih okoljih spregledana in sprva napačno interpretirana kot HLH. Ker ima pravilna etiološka opredelitev ključen vpliv na izbiro zdravljenja in prognozo, je ob sumu na HLH ob ustrezni epidemiološki anamnezi nujno aktivno izključevati morebitno VL, bodisi kot možen sprožilec sekundarne HLH bodisi kot njen klinični posnemovalec. Napačna uvedba standardne imunosupresivne terapije za HLH brez sočasnega specifičnega antiparazitskega zdravljenja pri bolniku z nediagnosticirano VL bi lahko vodila v poslabšanje poteka okužbe.

Pri bolniku je bila zaradi suma na limfom in slabšanja klinične slike odstranjena vranica, kar je priporočeno za HLH z izrazitim povečanjem vranice. Po posegu je prišlo do kliničnega in laboratorijskega izboljšanja (slika 1, slika 2), kar nakazuje, da je vranica predstavljala žarišče VL. To sovпада s patogenezo VL, pri kateri se fagocitirani amastigoti znotraj makrofagov širijo v organe retikuloendotelnega sistema (jetra, vranica) in povzročajo hipertrofijo (10). Kljub temu odstranitev vranice ni standardno, niti rutinsko priporočljivi del zdravljenja VL. Uporablja se zgolj pri zdravljenju okužb, odpornih na zdravila, zlasti pri bolnikih, okuženih s HIV (16).

Pred odstranitvijo vranice je bil pri bolniku sicer opravljen PCR test za lišmanijo iz periferne krvi, ki pa je bil negativen. V raziskavi, ki je pri 492 bolnikih primerjala PCR iz krvi, kostnega mozga in bezgavk, so DNA *Leishmania* spp. v krvi zaznali pri 70 % bolnikov s potrjeno VL. Kljub temu avtorji priporočajo uporabo krvnega PCR predvsem kot presejalni test, saj je pri negativnem izvidu potrebna nadaljnja analiza z vzorci iz bezgavk ali kostnega mozga, kjer je občutljivost metode višja (17). Ker v predstavljenem primeru negativni izvid PCR iz krvi predoperativno ni bil dopolnjen z analizo diagnostično ustrežnejšega vzorca ali

serološko preiskavo krvi, je bila dokončna potrditev bolezni postavljena šele po operaciji na podlagi histološke in PCR analize vranice ter pozitivnega IgG Western blota. Na podlagi potrjene diagnoze VL je bil bolnik nato zdravljen z liposomalnim amfotericinom B, ki je zdravilo prve izbire v Sloveniji (13).

Retrospektivna analiza kliničnega primera nakazuje, da bi bilo ob prisotnosti FUO, kliničnih in laboratorijskih značilnostih, ki so vzbujale sum na HLH, ter ob ustrezni epidemiološki anamnezi smiselno VL vključiti v diferencialno diagnostiko že v zgodnejši fazi obravnave. VL je treba v takšnih okoliščinah aktivno izključevati z uporabo diagnostično optimalnih vzorcev ter s kombinacijo molekularne in serološke diagnostike. Zgodnejša etiološka opredelitev bi lahko omogočila pravočasno uvedbo specifičnega antiparazitskega zdravljenja ter

potencialno preprečila potrebo po invazivnem kirurškem posegu.

ZAKLJUČEK

Klinični primer visceralne lišmanioze je v slovenskem prostoru epidemiološko poseben, saj zaradi nizke pojavnosti obstaja večje tveganje za zamudo pri postavitvi diagnoze, zlasti kadar so simptomi nespecifični. Primer bolnika, ki se je okužil med dopustom na Hrvaškem, poudarja potrebo po natančnem beleženju epidemioloških podatkov ter nujnost vključitve visceralne lišmanioze v diferencialno diagnostiko vročinskih bolezni pri bolnikih, ki so se nedavno vrnili z endemičnih območij, kot je Dalmacija. Le z večjo osveščenostjo zdravstvenih delavcev in doslednim upoštevanjem potovalne anamneze bo mogoče bolezen pravočasno prepoznati in ustrezno ukrepati.

LITERATURA

1. Kotar T. Potovalna medicina in izbrana poglavja. In: Tomažič J, Strele J, eds. Infekcijske bolezni (2. izdaja). Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 491–3.
2. Maia C, Conceição C, Pereira A, et al. The estimated distribution of autochthonous leishmaniasis by *Leishmania infantum* in Europe in 2005–2020. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023; 17 (7): e0011497. doi: 10.1371/journal.pntd.0011497
3. WHO: Global leishmaniasis surveillance updates 2024: Consolidating gains and new initiatives [internet]. Geneva: World Health Organisation; 2025 [citirano 2026 Jan 6]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/ec16996d-f186-4ff8-95a6-2e6207469784/content>
4. NIJZ: Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji – letna in četrtna poročila [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2025 Maj 21]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/epidemiolosko-spremljanje-nalezljivih-bolezni-letna-in-cetrtna-porocila-arhiv/>
5. NIJZ: Spremljanje nalezljivih bolezni, ki jih prenašajo členonožci v Sloveniji. [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2025 [citirano 2025 Maj 21]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/spremljanje-nalezljivih-bolezni-ki-jih-prenasajo-clenonozci-v-sloveniji/>
6. Ivočić V, Glasnović P, Zupan S, et al. Monitoring of sandflies (Diptera: Psychodidae) and pathogen screening in Slovenia with habitat suitability modeling. *Front Vet Sci*. 2025; 12: 1603358. doi:10.3389/fvets.2025.1603358
7. Bongiorno G, Adam K, Bernardini I, et al. First molecular evidence of leishmania parasites in sand flies (Diptera: Phlebotominae) from Slovenia. *Parasit Vectors*. 2025; 18 (1): 359. doi: 10.1186/s13071-025-07006-4
8. Berriatua E, Jumakanova Z, Muñoz C, et al. Surveillance, prevention and control of leishmaniasis in the European Union and its neighboring countries. ECDC. [internet]. 2022 [citirano 2026 Jan 12]. Dosegljivo na: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/leishmaniasis-surveillance-eu.pdf>
9. Maia C. Sand fly-borne diseases in Europe: Epidemiological overview and potential triggers for their emergence and re-emergence. *J Comp Pathol*. 2024; 209: 6–12. doi: 10.1016/j.jcpa.2024.01.001
10. Loboda Č, Saje A. Lišmanioza – (še en) velik posnemovalec. *Med Razgl*. 2023; 62 Supp 2: 171–80.
11. Costa CHN, Chang KP, Costa DL, et al. From infection to death: An overview of the pathogenesis of visceral leishmaniasis. *Pathogens*. 2023; 12 (7): 969. doi: 10.3390/pathogens12070969
12. Zver M, Škerget M. Reaktivne bolezni celic monocitnega makrofagnega sistema – hematofagocitne limfohistiocitoze. In: Košnik M, Štajer D, Jug Borut, et al, eds. *Interna medicina* 6. izdaja. Ljubljana: Buča; 2022. p. 1220.
13. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (12): 1539–57. doi: 10.1093/cid/ciw742
14. Šiško-Kraljević K, Jerončić A, Mohar B, et al. Asymptomatic leishmania infantum infections in humans living in endemic and non-endemic areas of Croatia, 2007 to 2009. *Euro Surveill*. 2013; 18 (29): pii=20533. doi: 10.2807/1560-7917.ES2013.18.28.20533
15. Joudeh AI, Elsiddig Awadelkarim HA, Gul MI, et al. Visceral leishmaniasis complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report from a nonendemic area. *Clin Case Rep*. 2023; 11 (5): e7309. doi: 10.1002/ccr3.7309
16. Reinaldo LGC, Araújo-Júnior RJC, Diniz TM, et al. Splenectomy in patients with visceral leishmaniasis resistant to conventional therapy and secondary prophylaxis: A retrospective cohort. *Am J Trop Med Hyg*. 2022; 107 (2): 342–8. doi: 10.4269/ajtmh.21-0376
17. Osman OF, Oskam L, Zijlstra EE, et al. Evaluation of PCR for diagnosis of visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol*. 1997; 35 (10): 2454–7. doi: 10.1128/jcm.35.10.2454-2457.1997

Jan Kocjan¹, Miha Jesenko², Katja Zaletel³, Simona Gaberšček⁴

Lingvalna ščitnica

Lingual Thyroid

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: lingvalna ščitnica, razvojna nepravilnost, scintigrafija, levotiroksin

Lingvalna ščitnica je redko diagnosticirana razvojna nepravilnost, pri kateri se ščitnica ne spusti iz izvornega mesta na bazi jezika do svojega običajnega anatomskega mesta na vratu. Predstavlja 90 % vseh primerov ektopičnega ščitničnega tkiva in je štirikrat pogostejša pri ženskah kot pri moških. 10 % ektopičnega ščitničnega tkiva se nahaja sublingvalno, submandibularno, v sapniku, lateralno cervikalno, intratorakalno in redko v trebušni votlini. Pri več kot polovici bolnikov je ektopično ščitnično tkivo edino delujoče ščitnično tkivo v telesu, redkeje pa imajo poleg ektopičnega bolniki ščitnično tkivo tudi na običajnem anatomskem mestu. Polovica bolnikov z lingvalno ščitnico ima hipotirozo, pri nekaterih pa lahko ta razvojna nepravilnost povzroča tudi lokalne simptome, kot so občutek tujka, disfagija in dispneja. Hipertiroza ali maligna transformacija sta redki. V diagnostiki lingvalne ščitnice ima najpomembnejšo vlogo scintigrafija. Terapevtske možnosti so nadomestno zdravljenje z levotiroksinom, kirurško zdravljenje in zdravljenje z radioaktivnim jodom. Opisani klinični primer prikazuje diagnostični postopek in zdravljenje bolnice z lingvalno ščitnico.

ABSTRACT

KEYWORDS: lingual thyroid, developmental anomaly, scintigraphy, levothyroxine

Lingual thyroid is a rarely diagnosed developmental anomaly in which the thyroid gland does not descend from its origin at the base of the tongue to its normal anatomical location in the neck. It accounts for 90% of all cases of ectopic thyroid tissue and is four times more common in women than in men. Approximately 10% of ectopic thyroid tissue is in the sublingual, submandibular, tracheal, lateral cervical, or intrathoracic regions, and rarely in the abdominal cavity. In more than half of patients, ectopic thyroid tissue is the only functioning thyroid tissue in the body, while in fewer cases, thyroid tissue is also found in its normal anatomical location in addition to the ectopic tissue. Half of patients with lingual thyroid have hypothyroidism; in some, this developmental anomaly can also cause local symptoms such as a foreign body sensation, dysphagia, and dyspnea. Hyperthyroidism or malignant transformation is rare. Scintigraphy plays the most important role in the diagnosis of lingual thyroid. Treatment options include levothyroxine replacement therapy, surgery, and radioactive iodine therapy. This case report shows the diagnostic procedure and treatment of a patient with lingual thyroid.

¹ Jan Kocjan, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jk8434@student.uni-lj.si

² Miha Jesenko, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Izr. prof. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Ščitnica se običajno nahaja v anteriornem in inferionem delu vratu, v predelu pred sapnikom, tik pod ščitastim hrustancem, v višini vretenc C5–T1. Med embrionalnim razvojem se ščitnica razvije na bazi jezika in se nato po tiroglosalnem vodu spusti do svoje končne lege. V primeru napak v tem procesu se lahko pojavi ektopično ščitnično tkivo (angl. *ectopic thyroid tissue*, ETT), torej prisotnost ščitničnega tkiva zunaj običajne anatomske lege (1). Najpogostejša oblika ETT je lingvalna ščitnica (angl. *lingual thyroid*, LT), ki se nahaja na bazi jezika in predstavlja približno 90 % vseh primerov ETT (2–4). Redkeje najdemo ETT sublingvalno, submandibularno, v sapniku, lateralno cervikalno, aksilarno, v nebnicah, v bifurkaciji karotid, šarenici, hipofizi, intratorakalno (v srcu, ascendentni aorti, priželjcu, požiralniku), v trebušni votlini (v dvanajstniku, žolčniku, steni želodca, trebušni slinavki, mezenteriju tankega črevesa, nadledvični žlezi, na področju rodil) (3). Zelo redki so primeri dvojnega ali celo trojnega ETT (5, 6). Pri 75 % bolnikov je ektopično ščitnično tkivo edino ščitnično tkivo v telesu, 25 % bolnikov pa ima poleg ektopičnega ščitnično tkivo tudi na običajnem anatomskem mestu (7). Prevalenca LT je ocenjena na 1 na 100.000 oseb. Pri posameznikih z obolenji ščitnice se LT pojavlja s prevalenco 1 na 4.000–8.000 bolnikov. V 65–80 % primerov so bolniki ženske (2, 7–9). Možno je, da je ETT mnogo pogostejše, vendar zaradi asimptomatske narave v večini primerov spregledano. V raziskavi, v kateri so opravili obdukcijo 200 ljudi brez lokalnih simptomov ali znakov pomanjkanja ščitničnih hormonov, so LT namreč odkrili pri kar 10 %, pojavnost pri moških in ženskah pa je bila približno enaka (10). Rezultati te raziskave podpirajo misel, da LT pri ženskah pogostejše odkrijemo predvsem, ker pri njih povečanje ščitnice, simptome in s tem diagnozo običajno povzroči povečana potreba po ščitničnih hormonih v nosečnosti

(11–13). Simptomi se lahko pojavijo tudi v otroštvu, najstniškem obdobju ali v menopavzi. ETT pogosto ne zmore proizvesti ustrezne količine ščitničnih hormonov, zaradi česar se poviša serumska koncentracija ščitnico stimulirajočega hormona (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH). TSH je rastni dejavnik za ščitnične celice, zato lahko njegova zvišana koncentracija povzroči povečanje ETT in s tem lokalne težave, kljub temu pa stanje največkrat ostane asimptomatsko (2, 3, 7, 9). Pri novorojenčkih lahko LT odkrijemo ob rutinskem presejalnem testiranju za kongenitalno hipotirozo, pri dojenčkih in majhnih otrocih pa zaradi znakov, ki so posledica pritiska LT na okolna tkiva (težave pri hranjenju, dihanju, sprememba glasu oz. joka, v hujših primerih stridor in dihalna stiska) ali hipotiroze (zaostanka v telesnem in duševnem razvoju) (3, 14–16). Starejši bolniki z ETT pa najpogostejše tožijo o počasi napredujoči disfagiji, dispneji ali disfoniji, redkeje pri njih ugotavljamo obstruktivno spalno apnejo, spontano ali z intubacijo povzročeno krvavitev, nosljajoč govor, hemoptize, kašelj ter občutek tujka v žrelu (3, 4, 7, 9, 14). Čeprav so bolniki pogosto asimptomatski, pri večini odkrijemo laboratorijsko hipotirozo, ki se pri tretjini bolnikov pokaže tudi klinično (2, 3, 4, 7, 9). Redka, a pomembna, je maligna transformacija ETT, ki pa jo odkrijemo v manj kot 1 % primerov. Lahko se pojavi v različnih histoloških oblikah – kot papilarni, folikularni, mešani folikularni in papilarni, medularni karcinom ali kot karcinom Hürthlejevih celic (2).

Zaradi širokega spektra možnih kliničnih predstavitev in različne lokalizacije ETT je za pravilno obravnavo ključna ustrezna diagnostika, ki vključuje anamnezo, klinični pregled, laboratorijske preiskave in kombinacijo slikovne in funkcijske diagnostike.

Predstavljamo primer bolnice z LT, pri kateri je bila diagnoza postavljena šele več

let po prvih odstopanjih v laboratorijskih izvidih, in razpravljamo o diagnostičnih postopkih, zdravljenju ter drugih posebnostih tega redko prepoznanega, a klinično pomembnega stanja.

PREDSTAVITEV PRIMERA

Takrat 19-letni bolnici so leta 1996 na zdravniškem pregledu pred prvo zaposlitvijo ugotavljali blago povišano serumsko koncentracijo TSH. Ob obravnavi v Ambulanti za bolezni ščitnice ni navajala lokalnih simptomov, serumska koncentracija TSH je bila blago povišana, prosta ščitnična hormona sta bila v mejah normale, protitelesa proti ščitnični peroksidazi in tiroglobulinu niso bila povišana, na UZ-preiskavi so opisali izredno majhno ščitnico na običajni lokaciji. Uvedeno je bilo zdravljenje z levotiroksinom 50 µg dnevno prvih 14 dni, nato 100 µg dnevno. Pol leta kasneje so na kontrolnem pregledu ocenili, da je bolnica klinično in laboratorijsko evtirotična, svetovali so nadaljevanje z nadomestnim zdravljenjem. Ker so kasneje ob redni letni kontroli ugotovili znižano serumsko koncentracijo TSH, je bil levotiroksin ukinjen.

Leta 2015 so bolnico zaradi pridobivanja telesne mase in pomanjkanja energije ponovno napotili k tirologu. Serumska koncentracija TSH je bila v zgornjem območju normalnih vrednosti (4,732 mIU/l; normalno območje 0,55–4,78 mIU/l), koncentracija prostih ščitničnih hormonov je bila normalna (prosti tiroksin (pT₄): 14,93 pmol/l; normalno območje 11,5–22,7 pmol/l, prosti trijodtironin (pT₃): 5,14 pmol/l; normalno območje 3,5–6,5 pmol/l). Tudi takrat so na UZ-preiskavi opisali zelo majhno ščitnico hipoehogene strukture. Ponovno so uvedli nadomestno zdravljenje z levotiroksinom v odmerku 25 µg dnevno 10 dni, nato 50 µg dnevno.

Oktober 2018 je bila bolnica obravnavana v urgentni ambulanti zaradi suma na pljučnico. Ob pregledu ustne votline je bila vidna približno 3 cm velika tvorba na korenu jezika (slika 1).

Usmerjena anamneza je razkrila, da ima ob požiranju v spodnjem delu vratu občutno občutek tujka. Napotili so jo na Kliniko za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, kjer so opravili aspiracijsko biopsijo tvorbe na bazi jezika. Patohistološki



Slika 1. Tvorba na korenu jezika.

izvid je pokazal, da gre za sluznico z žariščem ščitničnega tkiva.

Sledila je celostna tirolska obravnava v Ambulanti za bolezni ščitnice. Bolnica je takrat jemala levotiroksin v odmerku 25 µg dnevno. Serumska koncentracija TSH je bila blago povišana (4,43 mIU/l; normalno območje 0,59–4,23 mIU/l), prosta ščitnična hormona pa normalna (pT_4 : 12,7 pmol/l; normalno območje 11,3–18,8 pmol/l, pT_3 : 4,76 pmol/l; normalno območje 3,79–6,05 pmol/l). Serumska koncentracija tiroglobulina je bila 16,3 µg/l (normalno območje 0,5–58,0 µg/l). Z UZ-preiskavo in s scintigrafijo ščitnice s tehnejem-99m ($Tc-99m$) nismo uspeli prikazati ščitničnega tkiva na vratu. Opravili smo še scintigrafijo ščitnice z jodom-123 ($I-123$), ki je pokazala intenzivno kopičenje radiofarmaka le v otočku v višini spodnje čeljusti. Diagnozo LT je potrdila enofotonska emisijska računalniška tomografija z računalniško tomografijo (angl. *single photon emission computed tomography with computed tomography*, SPECT/CT) glave, vratu in zgornjega dela mediastinuma z $I-123$. Na bazi jezika, v zgornjem delu poteka tiroglosalnega voda, je bila namreč vidna $2,2 \times 2,0 \times 2,3$ cm velika mehko tkivna hiperdenzna sprememba, ki je intenzivno kopičila radiofarmak in je predstavljala ETT oz. LT (slika 2). Drugje ni bilo vidnega kopičenja $I-123$. Zaradi povišane serumske koncentracije TSH smo bolnici povišali odmerek levotiroksina na 50 µg dnevno. Ektopična ščitni-

ca bolnici ni povzročala pomembnih lokalnih težav, zato se za operativno zdravljenje nismo odločili.

Na kontrolnem pregledu čez tri mesece je bila bolnica klinično in laboratorijsko evtirotična s serumsko koncentracijo TSH 2,34 mIU/l (normalno območje 0,59–4,23 mIU/l). Lokalnih težav na vratu in v ustni votlini ni navajala, zato je bilo indicirano le nadaljevanje nadomestnega zdravljenja z levotiroksinom 50 µg dnevno s kontrolo TSH enkrat letno pri izbranem osebnem zdravniku.

RAZPRAVA

Embriološki razvoj ščitnice

Ščitnica je prva endokrini žleza, ki se razvije v človeškem telesu. Njen razvoj se začne okoli tretjega tedna gestacije pod vplivom fibroblastnih rastnih dejavnikov (1). Manjši del ščitnice se razvije iz celic nevralnega grebena, večji del pa iz primitivnega žrela, natančneje iz endoderma med prvim in drugim škvrnim žepom, blizu baze jezika (17). V zgodnji fazi razvoja pride med 20. in 24. dnevom nosečnosti do proliferacije endodermalnih celic v primitivnem žrelu, kar vodi do nastanka ščitničnega divertikla, ki se nato v petem tednu nosečnosti začne spuščati, sprva kot votla struktura, ki se med migracijo postopno zgosti in tvori folikularne enote ščitnice (1).

Med spuščanjem potuje ščitnica pred hioidno kostjo in larinksom vzdolž tiroglosalnega voda, embrionalne strukture, ki



Slika 2. SPECT/CT z $I-123$ v transverzalni, sagitalni in frontalni ravnini.

se začne v mediani ravnini med sprednjima dvema tretjinama in zadnjo tretjino jezika in predstavlja povezavo med začetno lego ščitnice in njeno končno anatomsko pozicijo (18). V petem tednu nosečnosti se ščitnica razdeli na desni in levi reženi, do sedmega tedna nosečnosti pa doseže ščitnica svojo končno lego na vratu, običajno pod ščitastim hrustancem, v višini vretenc C5–T1 (1).

Tiroglosalni vod se v normalnih okoliščinah popolnoma zapre do desetega tedna nosečnosti, pričetek njegove nekdanje poti pa označuje *foramen cecum* na jeziku. Če pride do nepopolne zapore tega voda, se lahko razvijejo različne anomalije, kot so tiroglosna cista, ETT, LT ali piramidni reženi. Celična diferenciacija in funkcionalno dozorevanje ščitnice se zaključita okoli dvanajstega tedna nosečnosti, ko začne žleza opravljati svojo hormonsko funkcijo (1). Zadostno količino ščitničnih hormonov pa proizvede šele v osemnajstem do dvajsetem tednu nosečnosti (19, 20).

Diagnosticiranje

Sum na LT največkrat vzbudijo simptomatska ali naključno ugotovljena tvorba v ustni votlini in/ali patološki izvidi laboratorijskih testov za funkcijo ščitnice ob UZ-odstotnosti ščitničnega tkiva na običajnem mestu. Začetni korak v obravnavi bolnikov s sumom na LT je natančen klinični pregled s poudarkom na palpaciji vratu in inspekciji ustne votline (11, 21). Nujna je tudi meritev serumske koncentracije TSH, pT_3 in pT_4 . Večina bolnikov je laboratorijsko hipotirotičnih ali evtirotičnih (2, 3, 5, 11, 21). V redkih primerih LT povzroča hipertirozo (22, 23).

Z nadaljnjo diagnostiko poskušamo dokazati prisotnost oz. odsotnost ortotopne ščitnice in opredeliti neznane tvorbe na vratu. UZ ščitnice je dostopna, neinvazivna in sevalno neobremenjujoča slikovna metoda, ki se uporablja za začetno oceno morebitnega ETT (3, 21, 24). Občutljivost

odkrivanja ETT lahko povečamo z uporabo barvnega doplerskega UZ, ki omogoča prikaz prekrvljenosti (3, 25). V našem primeru nam ob prvih obravnavah z UZ ni uspelo dokazati odsotnosti ortotopne žleze, prav tako pa tudi ne zanesljivo prikazati LT.

V diagnostiki LT ima najpomembnejšo vlogo scintigrafija, ki omogoča opredelitev lege in delovanja ščitnice. Temelji na intravenski ali oralni aplikaciji radiofarmaka, ki ga privzamejo ščitnične celice s pomočjo transportne beljakovine natrijevega jodidnega simporterja (NIS). NIS leži v bazolateralni membrani ščitnične celice in transportira jod iz krvi v ščitnično celico proti električnemu in proti kemijskemu gradientu. Radiofarmaki, ki se uporabljajo za scintigrafijo ščitnice, oddajajo žarke γ . Zaznava jih γ -kamera, ki prikaže funkcionalno ščitnično tkivo (26). Ugotavljanje prisotnosti ortotopne ščitnice je ključnega pomena pred morebitno kirurško odstranitvijo ektopičnega tkiva, saj pri več kot polovici ali celo 70–80 % bolnikov z ektopijo ščitnice ni drugega delujočega tkiva (3, 27, 28). Najpogosteje uporabljena radiofarmaka za scintigrafijo ščitnice sta Tc-99m in I-123, redkeje se uporablja jod-131 (I-131). Zaradi boljše razpoložljivosti, nižje cene in kratkega razpolovnega časa (6 ur) je največ v uporabi Tc-99m, ki oddaja izključno žarke γ . Ščitnične celice ga privzemajo s pomočjo NIS, vendar ga ne organificirajo oz. vključujejo v sintezo hormonov, iz žleze se izplavi po 30 minutah. Zato je treba slikanje z γ -kamero opraviti hitro po aplikaciji radiofarmaka (29). Slabost Tc-99m je, da se lahko kopiči v ozadju ortotopne ali ektopične ščitnice, npr. v žlezah slinavkah, kar oteži razločevanje majhnih LT (3). I-123 je v primerjavi z I-131 izključno sevalec γ , medtem ko je I-131 pretežno sevalec β in v manjši meri sevalec γ . I-123 ima krajši razpolovni čas (13 ur) kot I-131 (8 dni). Scintigrafija ščitnice z I-123 je zato povezana z manjšo sevalno obremenitvijo in se v današnjem času veliko pogosteje uporablja

za diagnozo ETT kot scintigrafija z I-131 (26). Za slikanje lahko uporabljamo planarno γ -kamero, ki s pomočjo kolimatorja, kristala in fotopomnoževalk ujame izsevane žarke γ in jih spremeni v sliko. Z γ -kamero pridobimo dvodimenzionalni prikaz tkiva, v katerem se je nakopičil radiofarmak. S kamero SPECT/CT pa združimo tridimenzionalne podatke o metabolizmu radiofarmaka v določenem tkivu/organu (SPECT) z natančno anatomsko lokalizacijo (CT) tega tkiva/organa. SPECT/CT v primerjavi s planarno scintigrafijo natančneje prikaže anatomsko lego ščitničnega tkiva in omogoča prikaz majhnih otočkov ETT, ki bi jih sicer lahko spregledali. Natančna anatomska lokalizacija ETT lahko prepreči nepotreben kirurški poseg zaradi napačne diagnoze (5). Med obravnavo naše bolnice s scintigrafijo s Tc-99m nismo zaznali kopičenja radiofarmaka v ektopični LT, kar so opisali tudi drugi avtorji (30). Odsotnost kopičenja Tc-99m se ni ujemala s prisotnostjo tiroglobulina v serumu, kar bi nas ob UZ-odsotnosti ščitnice na običajnem mestu opozorilo na možnost ETT, četudi ne bi opazili tvorbe na korenu jezika. Sicer je neujemanje med prisotnostjo tiroglobulina v serumu in odsotnostjo privzema radiofarmaka na scintigrafiji ščitnice uporabno za ugotavljanje specifične vrste nepravilnega razvoja ščitnice pri dojenčkih s kongenitalno hipotirozo (3). V primeru naše bolnice sta bili za postavitev dokončne diagnoze ključni preiskavni metodi scintigrafija ščitnice z I-123 in predvsem SPECT/CT z I-123, ki je natančno prikazal lokacijo LT ter odsotnost ortotopnega ščitničnega tkiva.

CT in MRI pokažeta velikost, lokacijo, priraščanje in morebitno infiltracijo mase v druga tkiva, zato sta lahko koristni slikovni metodi pri preiskavi bolnikov z ETT. Še posebej sta uporabni, kadar s SPECT/CT težko razlikujemo med LT in okolnimi strukturami ali pa v primeru maligne transformacije LT (12). MRI za razliko od CT bol-

nikov ne izpostavlja sevanju, vendar pa je postopek dolgotrajnejši in dražji (3).

V primeru sumljivih nodusov v LT je zaradi izključitve karcinoma treba opraviti tankoigelnno aspiracijsko biopsijo (3, 11, 31).

Zdravljenje

Zdravljenje je odvisno od velikosti in lokacije ETT, morebitnih lokalnih simptomov, funkcijskega stanja, starosti, pridruženih bolezni in citološkega oz. patohistološkega izvida (2, 3). Cilj zdravljenja je lajšanje obstruktivnih simptomov in vzpostavitev evtirotičnega stanja, še posebej pri otrocih in ženskah v rodni dobi (13).

V literaturi so stališča o zdravljenju evtirotičnih, asimptomatskih bolnikov z ETT deljena. Večina avtorjev meni, da zdravljenje ni potrebno in svetujejo le redno spremljanje pri tirologu, nekateri pa za pediatrične ali celo vse bolnike z ETT priporočajo konzervativno zdravljenje z levotiroksinom, ne glede na prisotnost simptomov (3, 11–13, 32, 33). Pri večini bolnikov naj bi asimptomatskemu obdobju sledila hipotiroza, ki jo je možno preprečiti s preventivnim zdravljenjem z levotiroksinom (13). Menimo, da pri asimptomatskih in evtirotičnih bolnikih z ETT (izjema je malignom) zdravljenje z levotiroksinom ni potrebno, tem bolnikom svetujemo redne letne kontrole TSH pri osebem zdravniku. Če se pojavi hipotiroza, je potrebno nadomestno zdravljenje z levotiroksinom. Z normalizacijo ravni TSH se zmanjša tudi proliferacija ščitničnega tkiva, s tem pa se zmanjša izraženost obstruktivnih simptomov. V primeru LT rezultati te strategije niso povsem enoznačni, saj nekateri avtorji kljub uvedbi levotiroksina opisujejo nepomembno zmanjšanje mase LT, drugi pa poročajo o znatnem izboljšanju simptomov in zmanjšanju mase LT (3, 13, 21, 34, 35). Naša bolnica je oktobra 2018 ob sprejemu navajala disfagijo, ki pa je po uvedbi zdravljenja z levotiroksinom in normalizaciji ravni TSH izginila, kar podpira domnevo o korist-

nosti konzervativne terapije pri bolnikih z lokalnimi simptomi.

Kirurško zdravljenje z ekscizijo LT je indicirano v primeru krvavitve, razjede, cistične degeneracije, maligne preobrazbe, hujših obstruktivnih simptomov, disfagije, občutka tujka v grlu, obstruktivne spalne apneje, motenj govora in v primeru slabšanja lokalnih simptomov kljub zdravljenju z levotiroksinom (3, 13, 36). Pred posegom je treba preveriti morebitno prisotnost ortotopne žleze. Z ekscizijo LT brez nadomestnega zdravljenja bi namreč pri bolnikih brez ortotopne žleze povzročili hudo hipotirozo (3, 27, 28). Pri manjših LT se ekscizija izvaja s transoralnim pristopom, za večje mase pa transoralni pristop lahko kombiniramo z lateralnim, suprahoidnim ali transhoidnim. Možni zapleti so nekroza jezika in brazgotine na obrazu (3). Redkeje v literaturi navajajo bolj zapletene kirurške rešitve, s katerimi skušajo ohraniti vsaj nekaj ščitnične funkcije in se izogniti doživljenjskemu nadomestnemu zdravljenju. Pri teh posegih po eksciziji ščitnično tkivo preselijo na ugodnejšo lokacijo, npr. v mišični prostor na dnu ust, v lateralno faringealno steno, redko pa v mišico na vratu ali v podlakti (37–39). Večina bolnikov kljub temu potrebuje zdravljenje z levotiroksinom (3). Ena od možnosti zdravljenja LT je tudi delna transoralna endoskopska ekscizija (7). Kljub vsem naštetim možnostim je ob indikaciji za kirurško zdravljenje LT metoda izbora še vedno ekscizija (13).

Zdravljenje z I-131 je še ena možnost zdravljenja simptomatske LT. Inducirano je predvsem pri bolnikih, ki zaradi fizičnega stanja ali anatomskih težav niso primerni za operacijo, in pri bolnikih, ki operacijo odklanjajo (3, 13, 40). Kontraindicirano je pri nosečnicah, izogibajo pa se je tudi pri majhnih otrocih (3, 13). Možni neželeni učinki so fibroza, s sevanjem povzročen traheitis, prav tako pa je, kot pri kirurški eksciziji, kasneje potrebna doživljenjska terapija z levotiroksinom (3).

Pomembno se je zavedati možnih posledic ohranjanja ščitničnega tkiva na ektopičnem mestu. Opisani so primeri, ko je ETT zaradi povečanih hormonskih potreb med nosečnostjo postalo hiperplastično in zakrjavelo, kar je povzročilo obstrukcijo zgornjih dihalnih poti (41–43). ETT v manj kot 1 % maligno transformira (2, 44). Za pravočasno odkrivanje naštetih težav in ustrezno ukrepanje je potrebno redno spremljanje z UZ in laboratorijskimi testi ščitnične funkcije (12). V našem primeru se bolnica z letnimi kontrolami serumske koncentracije TSH spremlja pri osebem zdravniku.

LT, ki se kaže s hipertirozo, zdravimo prvenstveno s tirostatiki, večinoma s tiamazolom, v poštev pa prideta tudi ekscizija in zdravljenje z I-131, zlasti če je zdravljenje z zdravili neuspešno (3, 22, 45).

ZAKLJUČEK

LT je redko diagnosticirana razvojna anomalija, ki jo lahko odkrijemo v katerikoli starosti in pogosto predstavlja diagnostični izziv. Lahko je asimptomatska, pogostejša pa povzroča hipotirozo in/ali lokalne simptome, redki sta hipertiroza in maligna transformacija. Glavni diagnostični metodi za dokazovanje LT sta planarna scintigrafija ščitnice s Tc-99m in I-123 ter SPECT/CT z I-123. Asimptomatski in evtirotični bolniki z LT ne potrebujejo zdravljenja, v primeru hipotiroze in/ali blagih lokalnih simptomov uvedemo nadomestno zdravljenje z levotiroksinom. Če simptomi kljub nadomestnem zdravljenju ne izzvenijo, je potrebno kirurško zdravljenje ali zdravljenje z I-131. Kirurško zdravljenje z ekscizijo je začetna terapevtska izbira v primeru hujših lokalnih simptomov ali malignomov. Redke primere hipertiroze zdravimo s tirostatiki, ob neuspehu pa prideta v poštev tudi ekscizija ali zdravljenje z I-131 ter nato zdravljenje s levotiroksinom. Pri vseh bolnikih z LT so ključni redni kontrolni pregledi, s katerimi lahko zaznamo morebitne zaplete ali spremembe v poteku bolezni.

LITERATURA

1. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. May 1. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citirano 2026 Mar 23] p. 31869075. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551611/>
2. Santangelo G, Pellino G, De Falco N, et al. Prevalence, diagnosis and management of ectopic thyroid glands. *Int J Surg*. 2016; 28 (suppl 1): S1-6. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.12.043
3. Ibrahim NA, Fadeyibi IO. Ectopic thyroid: Etiology, pathology and management. *Hormones (Athens)*. 2011; 10 (4): 261-9. doi: 10.14310/horm.2002.1317
4. Gandhi A, Wong KK, Gross MD, et al. Lingual thyroid ectopia: Diagnostic SPECT/CT imaging and radioactive iodine treatment. *Thyroid*. 2016; 26 (4): 573-9. doi: 10.1089/thy.2015.0396
5. Jain S, Jain S, Singh D. Thyroid scintigraphy and hybrid SPECT/CT in a rare case of dual ectopic thyroid. *J Nucl Med Technol*. 2022; 50 (4) 375-6. doi: 10.2967/jnmt.122.264508
6. Nasiru Akanmu I, Mobolaji Adewale O. Lateral cervical ectopic thyroid masses with eutopic multinodular goiter: An unusual presentation. *Hormones (Athens)*. 2009; 8 (2): 150-3. doi: 10.14310/horm.2002.1232
7. Toso A, Colombani F, Averono G, et al. Lingual thyroid causing dysphagia and dyspnoea. Case reports and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009; 29 (4): 213-7.
8. Yoon JS, Won KC, Cho IH, et al. Clinical characteristics of ectopic thyroid in Korea. *Thyroid*. 2007; 17 (11): 1117-21. doi: 10.1089/thy.2007.0004
9. Prasad K, Anuradha KB. Ectopic lingual thyroid presenting with nasal twang and hemoptysis. *Malays J Med Sci*. 2015; 22 (2): 73-5.
10. Sauk JJ Jr. Ectopic lingual thyroid. *J Pathol*. 1970; 102 (4): 239-43. doi: 10.1002/path.1711020408
11. Thapa S, Khanal P. Lingual Thyroid with subclinical hypothyroidism in a young female. *Case Rep Endocrinol*. 2021; 29; 2021: 6693477. doi: 10.1155/2021/6693477
12. Gao M, He Q, Li L, et al. The clinicopathological features, treatment outcomes and follow-up results of 47 ectopic thyroid gland cases: A single-center retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 24; 14: 1278734. doi: 10.3389/fendo.2023.1278734
13. Rahbar R, Yoon MJ, Connolly LP, et al. Lingual thyroid in children: A rare clinical entity. *Laryngoscope*. 2008; 118 (7): 1174-9. doi: 10.1097/MLG.0b013e31816f6922
14. Sigua-Rodriguez EA, Rangel Goulart D, Asprino L, et al. Conservative management for lingual thyroid ectopic. *Case Rep Otolaryngol*. 2015; 2015: 265207. doi: 10.1155/2015/265207
15. Tincani AJ, Martins AS, Del Negro A, et al. Lingual thyroid causing dysphonia: Evaluation and management. Case report. *Sao Paulo Med J*. 2004; 122 (2): 67-9. doi: 10.1590/s1516-31802004000200007
16. Amr B, Monib S. Lingual thyroid: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2011; 2 (8): 313-5. doi: 10.1016/j.ijscr.2011.10.004
17. Sayal NR. Embryology of the thyroid and parathyroids [internet]. New York: Medscape; [citirano 2025 Aug 15]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/845125-overview>
18. Gaillard F, Murphy A, Bell D, et al. Thyroglossal duct [internet]. Sydney: Radiopaedia; [citirano 2025 Aug 15]. Dosegljivo na: <https://radiopaedia.org/articles/thyroglossal-duct>
19. Yap YW, Onyekwelu E, Alam U. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2023; 23 (2): 125-8. doi: 10.7861/clinmed.2023-0018
20. Chan SY, Marsh MS, Gilbert J, et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of thyroid disorders in pregnancy: Green-top guideline No. 76. *BJOG*. 2025; 132 (8): e130-e161. doi: 10.1111/1471-0528.18088
21. Kumar SS, Kumar DM, Thirunavukarasu R. Lingual thyroid-conservative management or surgery? A case report. *Indian J Surg*. 2013; 75 (suppl 1): 118-9. doi: 10.1007/s12262-012-0518-4
22. Abdallah-Matta, M.P., Dubarry, P.H., Pessey, J.J., et al. Lingual thyroid and hyperthyroidism: A new case and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25: 264-7. doi: 10.1007/BF03344002
23. Jacob MJ, Ravina M. A rare case of lingual thyroid with hyperthyroidism: A case report and review of the literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16 (3): 441-3. doi: 10.4103/2230-8210.95708
24. Baş H. The role of ultrasound in hypothyroidism, technique, differential diagnosis and follow-up [internet]. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. IntechOpen; 2022. [citirano 2025 Aug 15]. Dosegljivo na: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.99989>
25. Jarc A, Gaberšček S, Zaletel K. Ultrazvok ščitnice. *Med Razgl*. 2024; 63 (4): 337-52. doi: 10.61300/mr6304ddd

26. Iqbal A, Rehman A. Thyroid uptake and scan. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 2025 Aug 15]; PMID: 32310438. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310438/>
27. Zander DA, Smoker WR. Imaging of ectopic thyroid tissue and thyroglossal duct cysts. *Radiographics*. 2014; 34 (1): 37–50. doi: 10.1148/rg.341135055
28. Thomas G, Hoilat R, Daniels JS, et al. Ectopic lingual thyroid: A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 32 (2): 219–21. doi: 10.1054/ijom.2002.0311
29. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46 (12): 2514–25. doi: 10.1007/s00259-019-04472-8
30. Gammel MCM, Hansen K, Weber WA, et al. Field of view matters: A case of incidental lingual thyroid detection. *Nuklearmedizin*. 2025; 64 (3): 234–5. doi: 10.1055/a-2535-1172
31. Alanazi SM, Limaieem F. Ectopic Thyroid. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 2025 Aug 15]; PMID: 30969714. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969714/>
32. Mardassi A, Turki H, Alasaad R, et al. Ectopic thyroid nodule hyperplasia: A case report. *Am J Case Rep*. 2024; 25: e945867. doi: 10.12659/AJCR.945867
33. Shreder EV, Vadina TA, Konyukhova MB, et al. Ectopic thyroid gland: Clinical features and diagnostics in children. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2022; 68 (3): 76–85. doi: 10.14341/probl12876
34. Kumar V, Nagendhar Y, Prakash B, et al. Lingual thyroid gland: Clinical evaluation and management. *Indian J Pediatr*. 2004; 71 (12): e62–4.
35. Cruz-Dardíz N, Rivera-Santana N, Torres-Torres M, et al. Lingual thyroid gland: It's time for awareness. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020; 29: EDM20-0026. doi: 10.1530/EDM-20-0026
36. Pellini R, Mercante G, Ruscito P, et al. Ectopic lingual goiter treated by transoral robotic surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2013; 33 (5): 343–6.
37. Wu ZX, Zheng LW, Dong YJ, et al. Modified approach for lingual thyroid transposition: Report of two cases. *Thyroid*. 2008; 18 (4): 465–8. doi: 10.1089/thy.2007.0245
38. Rojananin S, Ungkanont K. Transposition of the lingual thyroid: A new alternative technique. *Head Neck*. 1999; 21 (5): 480–3. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199908)21:5<480::aid-hed15>3.0.co;2-a
39. Sakr M, Mahmoud A. Review of heterotopic thyroid autotransplantation. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2017; 10 (4): 289–95. doi: 10.21053/ceo.2016.01578
40. Danner C, Bodenner D, Breau R. Lingual thyroid: iodine 131: A viable treatment modality revisited. *Am J Otolaryngol*. 2001; 22 (4): 276–81. doi: 10.1053/ajot.2001.24819
41. Kashaf N'AFA, Lim CC, Kulasegarah J. Sublingual ectopic thyroid presenting with congenital hypothyroidism. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024; 76 (6): 6106–10. doi: 10.1007/s12070-024-04915-1
42. Sudke A, Dey AK, Dhamanskar S, et al. A case of lingual thyroid presenting with severe hematemesis in pregnancy. *World J Nucl Med*. 2016; 15 (2): 134–6. doi: 10.4103/1450-1147.167580
43. Chiu TT, Su CY, Hwang CF, et al. Massive bleeding from an ectopic lingual thyroid follicular adenoma during pregnancy. *Am J Otolaryngol*. 2002; 23 (3): 185–8. doi: 10.1053/ajot.2002.123432
44. Lianos G, Bali C, Tatsis V, et al. Ectopic thyroid carcinoma. Case report. *G Chir*. 2013; 34 (4): 114–6.
45. Kumar R, Gupta R, Bal CS, et al. Thyrotoxicosis in a patient with submandibular thyroid. *Thyroid*. 2000; 10 (4): 363–5. doi: 10.1089/thy.2000.10.363

Matic Ivančič¹

Visokostopenjski atrioventrikularni blok pri mlajšem bolniku

Moški, star 42 let, je januarja leta 2025 obiskal urgentno ambulanto zaradi tretje epizode izgube zavesti. Opisuje napade neenakomernega bitja srca, omotice, slabosti, temnenja pred očmi. Ob zadnji epizodi je padel in se udaril v glavo. Težave v smislu slabše zmogljivosti, težke sape ob premagovanju enega nadstropja stopnic navaja že tri mesece. Spi brez dvignjenega vzglavlja. Hoja po ravnem mu ne povzroča težav, a se takoj, ko se teren postavi navkreber, utruji, zadaha in postane omotičen. V ambulanti izbranega zdravnika so ob snemanju EKG ugotovili levokračni blok. Gospod navaja splošno slabše počutje in šibkost. Anamneza ostalih organskih sistemov je brez posebnosti. Gospod ni kadilec, ne pije alkohola. Zanima uživanje prepovedanih drog.

Ob pregledu je bolnik orientiran v času, prostoru in situaciji. Njegov krvni tlak znaša 122/72 mmHg, telesna temperatura aksilarno 36,6 °C, frekvenca srca 41/min, frekvenca dihanja 17/min, saturacija kisika v krvi brez dodanega kisika 97%. Srčna akcija je ritmična, bradikardna, avskultatorno je slišen variabilno močan prvi srčni ton, šumov ni slišati. Pregled ostalih organskih sistemov je brez posebnosti.

V EKG je razviden popolni atrioventrikularni (AV) blok s frekvenco preddvorov 90/min in frekvenco prekatov 42/min, kompleksi QRS so ozki (≤ 120 ms).

Vprašanja

1. Za katero patologijo gre pri bolniku? Kako postavimo diagnozo?
2. Na kaj moramo pomisliti pri bolniku, mlajšem od 60 let z atrioventrikularnim (AV) blokom? Kakšna je etiologija AV bloka?
3. Za katero osnovno bolezen gre pri bolniku? Kako se bolezen najpogosteje klinično izraža?
4. Kako poteka diagnoza bolezni?
5. Kako poteka zdravljenje bolezni?

Odgovori na vprašanja so na naslednjih straneh.

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

Odgovori

1. Anamneza je zaradi ponavljajočih se kratkotrajnih izgub zavesti s palpitacijami in simptomatiko med telesno aktivnostjo, zlasti ob predhodno zabeleženem levokračnem bloku, sumljiva za kardiogeni tip sinkope. V kliničnem statusu je prisotna bradikardija, zato je naslednja preiskava EKG, ki pokaže popolno disociacijo med preddvori in prekat, ob čemer je prekatna frekvenca nižja od frekvence preddvorov, torej gre za popoln atrioventrikularni (AV) blok. Stopnjo AV bloka določamo glede na motnjo prevajanja skozi AV vozle, in sicer gre lahko le za upočasnjeno prevajanje (AV blok prve stopnje), občasno zavrtlo prevajanje (AV blok druge stopnje) ali popolno prekinitev prevajanja (AV blok tretje stopnje). Pri popolnem AV bloku pride do disociacije med utripi preddvorov in prekatov, zato med valovi P in kompleksi QRS ni povezave (1). Frekvenca valov P je ponavadi višja, frekvenca in oblika kompleksov QRS pa sta odvisni od mesta izvora kompleksov QRS (1). V primeru da je kompleks QRS > 120 ms in je frekvenca prekatov 20–40/min, gre za prekatni nadomestni ritem, če je kompleks QRS ≤ 120 ms in je frekvenca prekatov 40–60/min gre za nodalni nadomestni ritem. Preddvorna aktivnost ostaja sinusna s frekvenco 60–100/min saj preddvori še prejemajo impulze iz sinoatrijskega (SA) vozla (2–4). Klinična slika bolnika je raznolika, kaže se kot vsesplošna utrujenost, zadihanost, s prisotnostjo presinkop in sinkop. Odvisna je predvsem od nadomestnega ritma, katerega frekvenca se med telesno obremenitvijo ne zviša, kar vodi do slabše zmogljivosti in možnosti sinkop. V hujših primerih lahko pride tudi do klinične slike dekompenziranega srčnega popuščanja, dihalne stiske in sistemske hipoperfuzije (5).

2. AV blok je lahko prirojen ali pridobljen. Med glavnimi vzroki za prirojen AV blok so srčne bolezni s strukturnimi nepravilnostmi, kot so transpozicija velikih arterij, heterotaksijski sindrom, izomerizem levega preddvora in Fallotova tetralogija. Še pogostejši vzrok prirojenega AV bloka so imunske pogojene bolezni prevodnega sistema, med katerimi izstopata predvsem sistemski lupus eritematosus ali virusna okužba matere med nosečnostjo (6). Med glavnimi vzroki pridobljenega AV bloka so degenerativna bolezen prevodnega sistema, ishemična bolezen srca, zdravila in elektrolitsko neravnovesje (6). Pri starejši populaciji ostaja glavni razlog za AV blok ireverzibilna degeneracija srčnega prevodnega sistema. Pri mlajših bolnikih so vzroki napredovallega AV bloka bolj raznoliki in pogostejše reverzibilni (7).

Najpogostejši vzroki napredovallega AV bloka pri mladih bolnikih so (8):

- genetske kardiomiopatije,
- koronarna arterijska bolezen,
- infiltrativne bolezni (npr. amiloidoza),
- vnetni in infekcijski vzroki (npr. sarkoidoza, miokarditis, lymska borelioza),
- koronarna arterijska bolezen,
- zdravila in elektrolitske motnje.

Lymska borelioza predstavlja pomemben vzrok visokostopenjskega AV bloka pri mladih bolnikih. Praviloma se pozdravi z antibiotično terapijo, zato jo je treba nujno izključiti pred odločitvijo za zdravljenje s trajnim srčnim spodbujevalnikom (7). Med redkeje vzroke prevodnih motenj spadajo nevromišične ali nevrološke bolezni, endokrine motnje, metabolni vzroki, obsevanja in psihiatrične motnje (8).

Gospoda sprejmejo na kardiološki oddelek za motnje srčnega ritma, kjer mu vstavijo začasni srčni spodbujevalnik. Osnovne biokemične preiskave in hemogram so brez posebnosti. UZ srca pokaže zadebelitev medprekatnega pretina in ohranjen iztisni delež levega prekata (55 %). Diagnostična koronarografija ne pokaže hemodinamsko pomembnih zožitev. Serologija na *Borrelia burgdorferi* je negativna. V odsotnosti jasnih reverzibilnih vzrokov za AV prevodne motnje bolniku vstavijo stalni srčni spodbujevalnik tipa DDD.

Za izključitev strukturne bolezni srca ima bolnik dva meseca po vstavitvi srčnega spodbujevalnika opravljeno MRI slikanje srca. Na posnetkih je vidna zadebeljena anteroseptalna stena bazalno s področji poznega kopičenja gadolinijevega kontrasta v opisanem predelu in v spodnjem septumu. Povečanih bezgavk v prsnem košu ne opišejo.

Zaradi nespecifičnih težav v vmesnem obdobju opravi UZ trebuha, kjer so prisotne lezije na vranici. Z UZ vodeno perkutano histološko biopsijo vranice so dokazani nesupurativni epiteloidni granulomi, suspekti za sarkoidozo. Pozitronska emisijska tomografija v kombinaciji z računalniško tomografijo (angl. positron emission tomography-computed tomography, PET-CT), pokaže difuzno infiltracijo s hipermetabolnim procesom v jetrih, vranici, kostnem mozgu, bezgavkah v desni aksili in retroperitonealno ter v pljučih. Pljučni intersticijski konzilij odloči, da gre v primeru izključitve hematološkega vzroka za sarkoidozo. Punkcija kostnega mozga ne pokaže limfomske infiltracije kot tudi ne granulomskega vnetja. Dokončno je postavljena diagnoza sarkoidoze.

3. Pri bolniku gre za sarkoidozo s prizadetostjo več organov. Klinično se je ob prizadetosti srca izrazila z AV blokom tretje stopnje.

Sarkoidoza je sistemska infiltrativna vnetna bolezen, za katero je histološko značilna prisotnost nekazeoznih granulomov, ki lahko vodijo v brazgotinjenje tkiva. Lahko prizadene katerikoli organ, predvsem pa pljuča, kožo, jetra, prebavni trakt, oči in živčevje. Obdukcijske raziskave so pokazale, da je srčna prizadetost prisotna pri 25 % bolnikov s sarkoidozo, medtem ko je klinična oblika bolezni prisotna pri zgolj 5 % bolnikov (9, 10). Klinična slika srčne sarkoidoze je odvisna od aktivnosti bolezni in njene razširjenosti ter lokacije. Bolniki so lahko asimptomatski, pogosto pa so prisotne prekatne tahikardije, AV prevodne motnje ali srčno popuščanje. Z napredovanjem bolezni se poveča tveganje za nenadno srčno smrt, ki je najpogostejše posledica maligne motnje srčnega ritma (10, 11). Pri bolnikih, mlajših od 60 let z napredovalim AV blokom, mora biti zato srčna sarkoidoza vključena v diagnostično obravnavo (12–14).

4. Diagnoza srčne sarkoidoze je zaradi narave bolezni (prizadene lahko katerikoli organ) zahtevna in poteka multidisciplinarno. Klasična triada kriterijev za postavitev diagnoze je (15–17):

- klinična slika skladna z boleznijo,
- histološki dokaz nekazeoznih in nenekrotizirajočih granulomov in
- izključitev ostalih granulomatoznih bolezni.

Diagnoza srčne sarkoidoze je težavna tudi zaradi pomanjkanja enotnih diagnostičnih meril. Trenutno so na voljo trije glavni diagnostični okvirji: strokovno stališče Združenja za motnje srčnega ritma (Heart Rhythm Society, HRS), smernice Svetovnega združenja za sarkoidozo in druge granulomatozne bolezni (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, WASOG) in smernice Japonskega združenja za srce in ožilje (Japanese Circulatory Society, JCS) (17–20). Pri vseh treh pristopih ločimo dva

diagnostična postopka, in sicer histološko postavitev diagnoze in klinično postavitev diagnoze na podlagi klinične slike in slikovnih značilnosti (10, 15–17). Za histološko postavitev diagnoze je potreben biopsijski vzorec miokarda s prisotnimi nekazeoznimi granulomi ob izključitvi drugih granulomatoznih bolezni. Klinična postavitev diagnoze po smernicah WASOG in HRS zahteva dokaz granulomatoznega vnetja zunaj srca in prisotnost vsaj enega kliničnega ali slikovnega kriterija. Glede na smernice JCS je klinična diagnoza lahko postavljena tudi brez histološko potrjene sarkoidoze (17). Zaradi težavne histološke diagnoze in omejitve kliničnih diagnostičnih kriterijev, je postavitev diagnoze srčne sarkoidoze povezana z določeno mero negotovosti. V teh primerih nam je lahko v pomoč, če diagnoze ne obravnavamo binarno (pozitivna, negativna), temveč kot verjetnost, da je srčna sarkoidoza prisotna. Delimo jo na štiri skupine: dokončna, zelo verjetna, verjetna in možna/malo verjetna (17). Vsaki skupini ustrezajo določeni diagnostični kriteriji, na podlagi katerih bolnika uvrstimo v posamezno kategorijo (17).

Občutljivost endomiokardne biopsije je nizka (< 25 %) zaradi neenakomerne razporeditve sarkoidoze v miokardu (pogosto se nahaja v levem prekatu ali na bazalnem delu septuma). Zato se za diagnozo uporabljajo tudi neinvazivne diagnostične tehnike, kot sta MRI srca in pozitronska emisijska tomografija z ^{18}F -fluorodeoksiglukoza (angl. *^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography*, FDG-PET) (21). Kombinacija obeh tehnik omogoča slikovno diagnostiko dveh različnih stadijev bolezni, in sicer fibroze in aktivnega vnetja. Prva preiskava izbora je največkrat MRI srca, ki ima visoko negativno napovedno vrednost ($\geq 90\%$). Na MRI je vidna spremenjena srčna morfologija značilna za srčno sarkoidozo, kot npr. lokalizirano odebeljen miokard, tanjšanje bazalnega dela septuma, difuzno tanjšanje prekatne stene, razširjen prekat in prekatne anevrizme (15, 16). Najpomembnejše orodje pri diagnozi srčne sarkoidoze z MRI je pozno obarvanje z gadolinijem (angl. *late gadolinium enhancement*, LGE), saj njegova prisotnost velja za zelo slab prognostični dejavnik. Ni patognomoničnega vzorca LGE za diagnozo srčne sarkoidoze, vendar običajno pride do kopičenja subepikardno in znotraj miokarda. Najpogosteje pride do LGE v fibrotičnem tkivu, lahko pa tudi v okolici vnetja (15, 22). Za razliko od MRI, ki prikaže predvsem fibrotično tkivo, uporaba FDG-PET prikazuje aktivno vnetje. Pri preiskavi pride do povečanega privzema ^{18}F -fluorodeoksiglukoze v vnetnih področjih miokarda. Preiskava ima visoko občutljivost in specifičnost za diagnozo srčne sarkoidoze, zato je kombinacija z MRI priporočljiva, saj zagotavlja še večjo občutljivost pri diagnozi (10, 21). Tako kot LGE tudi preiskava FDG-PET nima slikovnih značilnosti, ki bi bile patognomonične za srčno sarkoidozo, vendar prav tako velja za neugoden prognostični dejavnik ob sočasni prisotnosti perfuzijskih motenj na pozitronski emisijski tomografiji (angl. *positron emission tomography*, PET). Poleg tega je zelo uporabna preiskava za spremljanje odziva na zdravljenje (10, 22).

5. Zdravljenje srčne sarkoidoze vključuje obravnavo osnovne bolezni ter preprečevanje in zdravljenje njenih zapletov. Osnovno zdravljenje poteka z imunosupresivno terapijo, vendar enotnega soglasja o tem, ali se zdravi tudi asimptomatske bolnike z aktivno sarkoidozo, dokazane s slikovno diagnostiko, ni. Tako zdravljenje pri teh bolnikih pona-vadi poteka individualno (16). Pri imunosupresivni terapiji so zdravila prvega izbora glukokortikoidi (GK). Raziskave so pokazale, da zdravljenje z GK izboljša AV prevodnost pri bolnikih z AV blokom v 40 % primerov (16). Vpliv zdravljenja z GK na smrtnost

in pojavnost prekatnih aritmij še ni dobro poznan (17). Učinkovitost zdravljenja je najverjetneje odvisna tudi od stadija sarkoidoze in količine vnetnega tkiva v primerjavi s fibrozo. Začetni peroralni odmerek kortikosteroidov je navadno okoli 30–40 mg/dan ali 0,5 mg/kg/dan. V obdobju treh mesecev se odmerek zmanjša na 5–15 mg dnevno, celotno zdravljenje pa traja 12–16 mesecev (16). V primeru neodzivne oblike bolezni, se priporoča uporaba zdravil druge linije (npr. metotreksat) v kombinaciji s KS (22).

Pri bolnikih s srčno sarkoidozo ostaja kljub imunosupresivnemu zdravljenju visoko tveganje za maligne motnje srčnega ritma in nenadno srčno smrt. Te zaplete se zdravi z antiaritmiki, ablacijo, vstavitvijo srčnega spodbujevalnika ali vsadnega kardioverter defibrilatorja (angl. *implantable cardioverter defibrillator*, ICD). Pri bolnikih s prekatnimi aritmijami odpornimi na imunosupresivno zdravljenje se odločamo za zdravljenje z antiaritmiki. V primeru, da tudi to ne pomaga, se lahko odločimo za zdravljenje s katetrsko ablacijo (20). Pri bolnikih s prevodnimi motnjami srčnega ritma se ravnamo po smernicah za elektrostimulacijo, vendar pri bolnikih s srčno sarkoidozo veljajo tri priporočila razreda IIa (14, 20):

- Vstavev srčnega spodbujevalnika je priporočljiva pri bolnikih s srčno sarkoidozo tudi v primeru, ko se AV blok popravi.
- Imunosupresija je priporočljiva pri bolniku s srčno sarkoidozo v primeru AV bloka druge stopnje tipa Mobitz II ali AV bloka tretje stopnje.
- Pri bolniku s srčno sarkoidozo in indikacijo za vstavev stalnega srčnega spodbujevalnika je smotrna vstavev ICD.

Bolniki s srčno sarkoidozo so podvrženi večjemu tveganju za nenadno srčno smrt, zato je pri nekaterih priporočeno zdravljenje z ICD. Vstavev ICD je priporočilo razreda I pri bolnikih, ki so že doživeli obstojno prekatno tahikardijo ali srčni zastoj, in pri bolnikih, ki imajo iztisni delež levega prekata < 35 %. Zdravljenje z ICD pri bolnikih s srčno sarkoidozo kot priporočilo razreda IIa velja za bolnike z indikacijo za vstavev stalnega srčnega spodbujevalnika, pri bolnikih z nerazloženimi sinkopami, ki bi bile lahko aritmogenega izvora in pri bolnikih z izzvano obstojno prekatno tahikardijo (14, 17, 20).

Gospod po diagnozi sarkoidoze prejema terapijo 64 mg Medrola dnevno, odmerke tekom naslednjih tednov postopno niža po navodilih zdravnika. Zaradi uspešnega medikamentoznega zdravljenja, ohranjenega iztisnega deleža in odsotnosti epizod hitrega prekatnega utripa, se zdravniki za vstavev ICD niso odločili.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem dr. Anji Zupan Mežnar, dr. med. za strokovno pomoč in idejo pri pisanju diagnostičnega izziva.

LITERATURA

1. Da Costa D, Brady WJ, Edhouse J. Bradycardias and atrioventricular conduction block. *BMJ*. 2002; 324 (7336): 535–8. doi:10.1136/bmj.324.7336.535
2. LITFL: Ventricular escape rythm [internet]. Life in the Fast Lane; c2026 [citirano 2026 Apr 28]. Dosegljivo na: <https://litfl.com/ventricular-escape-rhythm-ecg-library/>
3. LITFL: Junctional escape rythm [internet]. Life in the Fast Lane; c2026 [citirano 2026 Apr 28]. Dosegljivo na: <https://litfl.com/junctional-escape-rhythm-ecg-library/>
4. LITFL: 3rd degree (complete heart block) [internet]. Life in the Fast Lane; c2026 [citirano 2026 Apr 28]. Dosegljivo na: <https://litfl.com/av-block-3rd-degree-complete-heart-block/>
5. Knabben V, Chhabra L, Slane M. Third-degree atrioventricular block. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 2026 Apr 28]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545199/>
6. Ahmed I, Goyal A, Chhabra L. Atrioventricular block. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 2026 Apr 28]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459147/>
7. Hammarlund P, Ljungström E, Bremell D. Borreliakardit – ovanlig orsak till atrioventrikulärt block [High-degree atrioventricular (AV) block]. *Lakartidningen*. 2024; 121: 23171.
8. Barra SNC, Providência R, Paiva L, et al. A review on advanced atrioventricular block in young or middle-aged adults. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35 (11): 1395–405. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03489.x
9. Hussain K, Shetty M. Cardiac sarcoidosis. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 2026 May 5]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578192/>
10. Mankad P, Mitchell B, Birnie D, et al. Cardiac sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21 (12): 152. doi: 10.1007/S11886-019-1238-1
11. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K, et al. Outcome of cardiac sarcoidosis presenting with high-grade atrioventricular block. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11 (8): e006145. doi: 10.1161/CIRCEP.117.006145
12. Sabzwari SRA, Tzou WS. Systemic diseases and heart block. *Card Electrophysiol Clin*. 2021; 13 (4): 721–40. doi: 10.1016/j.ccep.2021.06.011
13. Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, et al. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25 (8): 875–81. doi: 10.1111/JCE.12401
14. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021; 42 (35): 3427–520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364
15. Markatis E, Afthinos A, Antonakis E, et al. Cardiac sarcoidosis: Diagnosis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 2020; 21 (3): 321–38. doi: 10.31083/J.RCM.2020.03.102
16. Vereckei A, Besenyi Z, Nagy V, et al. Cardiac sarcoidosis: A comprehensive clinical review. *Rev Cardiovasc Med*. 2024; 25 (2). doi: 10.31083/J.RCM2502037
17. Cheng RK, Kittleson MM, Beavers CJ, et al. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024; 149 (21): e1197–216. doi: 10.1161/CIR.0000000000001240
18. Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014; 31 (1): 19–27.
19. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, et al. JCS 2016 guideline on diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis – digest version. *Circ J*. 2019; 83 (11): 2329–88. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0508
20. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014; 11 (7): 1304–23. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.03.043
21. Timmers M, Claeys MJ, Vanhauwaert B, et al. Cardiac sarcoidosis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Acta Cardiol*. 2018; 73 (1): 1–6. doi: 10.1080/00015385.2017.1325633
22. Antonaci S, Ismibayli Z, de Martino S, et al. Cardiac sarcoidosis: Pathophysiology and diagnostic–therapeutic processes. *Rev Cardiovasc Med*. 2026; 27 (1): 43535. doi: 10.31083/RCM43535

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

Diplomanti medicine

Drakslar Iza	19. 2. 2026	Sajko Eneja	10. 4. 2026
Pavčič Nina	24. 2. 2026	Bernat Nina	13. 4. 2026
Varga Urša	27. 2. 2026	Tomazin Anja	13. 4. 2026
Žetko Simon	2. 3. 2026	Betocchi Lara	14. 4. 2026
Veličkovič Jernej	10. 3. 2026	Simončič Janina	14. 4. 2026
Bambič Urša	16. 3. 2026	Zupan Amadea	14. 4. 2026
Schrader Ana	18. 3. 2026	Kovačič Domen	22. 4. 2026
Bujanović Elena	26. 3. 2026	Lipej Erik	24. 4. 2026
Škrbec Jaka	27. 3. 2026	Kodelja Nika	6. 5. 2026
Anžlovar Alvina Leticia	30. 3. 2026	Pluško Lana	6. 5. 2026
Korošec Filip	30. 3. 2026	Vukolić Lan	6. 5. 2026
Kecelj Jene Neža	31. 3. 2026	Šketa Katja	8. 5. 2026
Novak Špela	8. 4. 2026	Valenčič Lara	8. 5. 2026
Zelič Hana	8. 4. 2026	Rupar Anja	8. 5. 2026
Petrovič Luka	9. 4. 2026	Polanc Miha	14. 5. 2026

Diplomanti dentalne medicine

Stanonik Neža	10. 3. 2026	Tonin Nika	30. 3. 2026
Sovdat Anita	11. 3. 2026	Sever Miha	20. 4. 2026
Palli Iza	25. 3. 2026	Fabris Piščanec Ines	11. 5. 2026

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Bohak Jurij	19. 2. 2026	Gabor Maja	24. 3. 2026
Cep Agata	19. 2. 2026	Kaliterna Niko	31. 3. 2026
Klančnik Hana	23. 2. 2026	Harmel Lara	15. 4. 2026
Pesjak Gaja Marija	25. 2. 2026	Pekica David	16. 4. 2026
Meško Jana	17. 3. 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 pripravljeni v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati 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. Kakršne koli 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 kratak 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 navzkrižji 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 trditev ali dognanj drugih morate podpreti z referenco. Reference v besedilu, slikah in tabelah navedite ležeče v oklepaju z arabskimi številkami na koncu citirane trditve, pred piko oz. dvopičjem (t. i. Vancouvrski sistem citiranja). Reference naj bodo v besedilu oštevilčene po vrstnem redu, tako kot se pojavljajo. Reference, ki se pojavljajo samo v tabelah ali slikah, naj bodo oštevilčene tako, kot se bodo pojavile v besedilu. Seznam citirane literature naj bo na koncu prispevka. Literaturo citirajte po navodilih, ki jih navaja ameriška National Library of Medicine v vodiču Citing Medicine (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>), za pomoč pri citiranju imen revij priporočamo uporabo spletnega portala PubMed (dosegljivo na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). V citatu navedite vse avtorje, le v primeru, da so avtorji več kot

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

Vesel S. Spremembe na srcu pri 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.

Meador 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 izpolnujete 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/ictpr/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: priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2007.

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

Polgreen PM, Diekema DJ, 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

Martija 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,
Klara Krajc, Jaša Krevh, Iva Movrin,
Ajda Rojnik, 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

Larisa Žerovnik

SUPPORTED BY

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

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 600 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.



- 
- 121** Preschool Development of Infants with Extremely Low Gestational Age, Born in 2013 and 2014 at the Maternity Hospital Ljubljana – *Tina Kozoderč, Anamarija Meolic, Sara Veronika Čar, Vanja Erčulj, Lilijana Kornhauser Cerar, Lev Bregant, Ana Spirovska, Nevenka Zavrl, Štefan Grosek*
- 139** The Effect of Bowel Endometriosis on Conception, Pregnancy and Delivery: A Retrospective Study – *Tina Sirc, Vesna Šalamun*
- 153** Polioma BK Virus Associated Nephropathy – *Ema Rijavec, Željka Večerić-Haler, Nika Kojc, Neva Bezeljak*
- 163** Nociceptive Pain – *Angelika Kirar, Niko Farič, Rok Lajnšček, Jasmina Markovič Božič, Alenka Spindler Vesel, Gorazd Požlep*
- 173** The Importance of Foot Screening in People with Diabetes – *Vita Kontelj, Miodrag Janič, Mojca Lunder*
- 189** Atopic Dermatitis: A Contemporary Review of Pathogenesis and Therapeutic Options – *Ana Dovžak Fritz, Mateja Starbek Zorko*
- 209** Visceral Leishmaniasis, A Rare but Possible Diagnosis in Slovenia: A Case Report – *Lara Klemenčič Hansen, Nike Klun, Tadeja Kotar*
- 219** Lingual Thyroid – *Jan Kocjan, Miha Jesenko, Katja Zaletel, Simona Gaberšček*
- 229** Diagnostic Challenge
- 235** List of Graduated Students
- 243** Guidelines for Authors