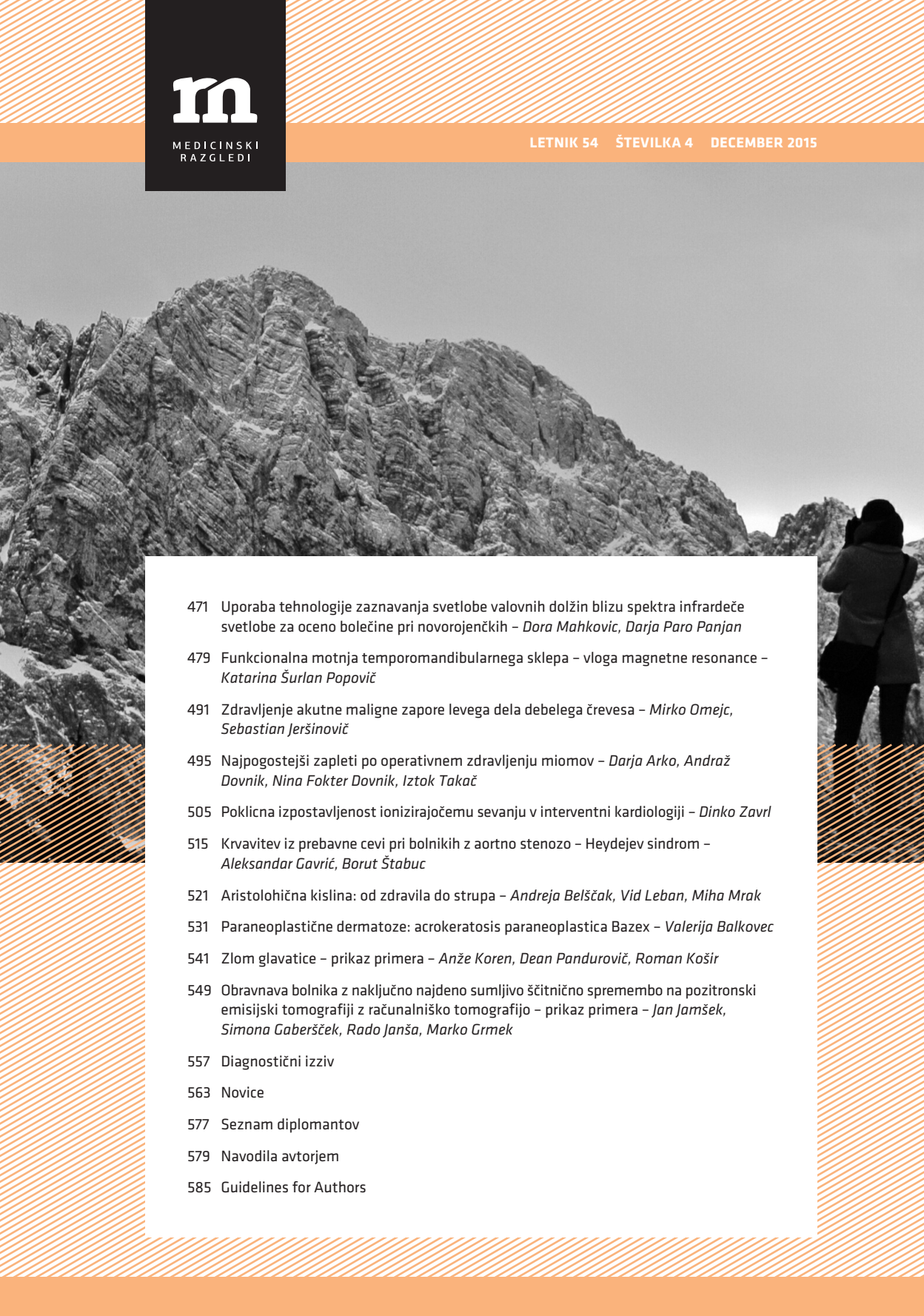


- 
- 471 Uporaba tehnologije zaznavanja svetlobe valovnih dolžin blizu spektra infrardeče svetlobe za oceno bolečine pri novorojenčkih – *Dora Mahkovic, Darja Paro Panjan*
- 479 Funkcionalna motnja temporomandibularnega sklepa – vloga magnetne resonance – *Katarina Šurlan Popovič*
- 491 Zdravljenje akutne maligne zapore levega dela debelega črevesa – *Mirko Omejc, Sebastian Jeršinovič*
- 495 Najpogostejši zapleti po operativnem zdravljenju miomov – *Darja Arko, Andraž Dovnik, Nina Fokter Dovnik, Iztok Takač*
- 505 Poklicna izpostavljenost ionizirajočemu sevanju v interventni kardiologiji – *Dinko Zavrl*
- 515 Krvavitev iz prebavne cevi pri bolnikih z aortno stenozo – Heydejev sindrom – *Aleksandar Gavrić, Borut Štabuc*
- 521 Aristolohična kislina: od zdravila do strupa – *Andreja Belščak, Vid Leban, Miha Mrak*
- 531 Paraneoplastične dermatoze: acrokeratosis paraneoplastica Bazex – *Valerija Balkovec*
- 541 Zlom glavice – prikaz primera – *Anže Koren, Dean Pandurovič, Roman Košir*
- 549 Obravnava bolnika z naključno najdeno sumljivo ščitnično spremembo na pozitronski emisijski tomografiji z računalniško tomografijo – prikaz primera – *Jan Jamšek, Simona Gaberšček, Rado Janša, Marko Grmek*
- 557 Diagnostični izziv
- 563 Novice
- 577 Seznam diplomantov
- 579 Navodila avtorjem
- 585 Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Rok Kučan

ODGOVORNI UREDNIK

Matej Goričar

TEHNIČNI UREDNIKI

Valentina Ahac, Sara Kukman,
Urban Neudauer

UREDNIŠKI ODBOR

Tjaša Divjak, Tjaša Gortnar, Kristina
Jevnikar, Nik Krajnc, Ožbej Kunšič,
Klemen Lovšin, Andraž Nendl, Saša
Štupar, Lana Vodnik, Nika Vrabič, Dinko
Zavrl, Črt Zavrnik, Hana Zavrtanik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

LEKTOR ZA ANGLEŠKI JEZIK

Kristijan Armeni

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Tiskarna Pleško d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Ajda Zelič

MEDICINSKE RAZGLEDE

ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Revija izhaja štirikrat letno v 2.100 izvodih.

Cena izvoda je **6 €**, za študente **4 €**, za ustanove **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2015

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

- 471 Uporaba tehnologije zaznavanja svetlobe valovnih dolžin blizu spektra infrardeče svetlobe za oceno bolečine pri novorojenčkih – *Dora Mahkovic, Darja Paro Panjan*
- 479 Funkcionalna motnja temporomandibularnega sklepa – vloga magnetne resonance – *Katarina Šurlan Popovič*
- 491 Zdravljenje akutne maligne zapore levega dela debelega črevesa – *Mirko Omejc, Sebastian Jeršinovič*
- 495 Najpogostejši zapleti po operativnem zdravljenju miomov – *Darja Arko, Andraž Dovnik, Nina Fokter Dovnik, Iztok Takač*
- 505 Poklicna izpostavljenost ionizirajočemu sevanju v interventni kardiologiji – *Dinko Zavrl*
- 515 Krvavitev iz prebavne cevi pri bolnikih z aortno stenozo – Heydejev sindrom – *Aleksandar Gavrić, Borut Štabuc*
- 521 Aristolohična kislina: od zdravila do strupa – *Andreja Belščak, Vid Leban, Miha Mrak*
- 531 Paraneoplastične dermatoze: acrokeratosis paraneoplastica Bazex – *Valerija Balkovec*
- 541 Zlom glavice – prikaz primera – *Anže Koren, Dean Pandurovič, Roman Košir*
- 549 Obravnava bolnika z naključno najdeno sumljivo ščitnično spremembo na pozitronski emisijski tomografiji z računalniško tomografijo – prikaz primera – *Jan Jamšek, Simona Gaberšček, Rado Janša, Marko Grmek*
- 557 Diagnostični izziv
- 563 Novice
- 577 Seznam diplomantov
- 579 Navodila avtorjem
- 585 Guidelines for Authors

Dora Mahkovic¹, Darja Paro Panjan²

Uporaba tehnologije zaznavanja svetlobe valovnih dolžin blizu spektra infrardeče svetlobe za oceno bolečine pri novorojenčkih *

The Use of Near-infrared Wavelength Detection Technology for Assessing Pain in Newborns

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: svetloba valovnih dolžin blizu spektra infrardeče svetlobe, lokalna tkivna nasičenost s kisikom, bolečina, novorojenčki

IZHODIŠČA. Prepoznavanje bolečine pri novorojenčkih je težavno in velikokrat podcenjeno. Odziv na bolečinski dražljaj lahko opredelimo z različnimi lestvicami, ki merijo spremembo vedenja, ter z meritvami fizioloških parametrov, kot npr. število srčnih utripov in vdihov na minuto ter nasičenost arterijske krvi s kisikom. Tehnologija zaznavanja svetlobe valovnih dolžin blizu spektra infrardeče svetlobe omogoča oceno lokalne tkivne nasičenosti s kisikom v različnih organih. Namen naše naloge je bil ugotoviti, ali pride ob bolečinskem dražljaju do sprememb lokalne tkivne nasičenosti s kisikom v somatosenzoričnem delu možganske skorje novorojenčkov. Postavili smo hipotezi, da bolečinski dražljaj (venepunkcija) povzroči spremembo lokalne tkivne nasičenosti s kisikom v somatosenzoričnih delih možganske skorje in hkrati spremembo števila srčnih utripov in vdihov na minuto ter spremembo nasičenosti arterijske krvi s kisikom. **METODE.** V prospektivno raziskavo smo zaporedno vključili 28 novorojenčkov, zdravljenih na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v obdobju od decembra 2011 do aprila 2012. Preiskovancem smo merili lokalno tkivno nasičenost s kisikom nad levo in desno možgansko poloblo, število srčnih utripov in vdihov na minuto ter nasičenost arterijske krvi s kisikom v treh časovnih intervalih: dve minuti pred bolečinskim dražljajem, ob bolečinskem dražljaju in dve minuti po bolečinskem dražljaju. Spremenljivke smo testirali s Tuckeyjevim testom za hkratno mnogokratno primerjavo podatkov. **REZULTATI.** Pri bolečinskem dražljaju je prišlo do padca najvišjih, najnižjih in srednjih vrednosti lokalne tkivne nasičenosti s kisikom v somatosenzoričnih predelih skorje obeh možganskih polobel. Dokazali smo povečanje števila srčnih utripov na minuto ob bolečinskem dražljaju. Sprememba števila vdihov na minuto in nasičenosti arterijske krvi s kisikom ob bolečinskem dražljaju nismo dokazali. **ZAKLJUČKI.** Bolečinski dražljaj povzroči spremembo lokalne tkivne nasičenosti s kisikom v somatosenzoričnem predelu možganske skorje obeh možganskih polobel. Merjenje lokalne tkivne nasičenosti s kisikom bi lahko bilo v pomoč pri oceni bolečine pri novorojenčkih v klinični praksi.

¹ Dora Mahkovic, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; dora.mahkovic@gmail.com

² Izr. prof. Darja Paro Panjan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

* Delo je bilo leta 2012 objavljeno kot Prešernova naloga z naslovom Lokalna tkivna nasičenost s kisikom v somatosenzoričnem delu možganske skorje pri bolečinskem odzivu novorojenčkov.

ABSTRACT

KEY WORDS: near-infrared spectroscopy, regional tissue oxygen saturation, pain, neonates

BACKGROUNDS. Pain in newborns is often difficult to recognize and therefore to treat. Changes in heartbeats per minute, respiration rate and peripheral oxygen saturation levels are most often considered to indicate pain in newborns. Near-infrared spectroscopy technology permits continuous bedside monitoring of regional tissue oxygen saturation by measuring changes in the concentration of oxygenated and deoxygenated hemoglobin. The aim of our study was to determine whether regional tissue oxygen saturation in the somatosensory cortex of the brain changes in response to painful stimulation. We hypothesized that painful stimulus (venipuncture) is associated with change in regional tissue oxygen saturation in the somatosensory cortex of the brain and change in heartbeats per minute, respiration rate and peripheral oxygen saturation levels. **METHODS.** In our prospective study, we consecutively included 28 newborns. The children were treated at the Department of Neonatal Care, University Medical Centre Ljubljana from December 2011 to April 2012. We measured regional tissue oxygen saturation in the somatosensory cortex of the brain, heartbeats per minute, respiration rate and peripheral oxygen saturation levels two minutes before the venipuncture, at the moment of venipuncture and two minutes after venipuncture. The results were tested using Tuckey's range test. **RESULTS.** There was a statistically significant difference in regional tissue oxygen saturation in the somatosensory cortex of the brain at the moment of venipuncture compared to regional tissue oxygen saturation before venipuncture. We also found a statistically significant difference in heartbeats per minute. We found no statistically significant difference in respiration rate and peripheral oxygen saturation levels. **CONCLUSIONS.** Painful stimulation causes changes in the regional tissue oxygenation in the somatosensory cortex of the brain. Our results could indicate the use of near-infrared spectroscopy for recognizing acute pain in newborns.

IZHODIŠČA

Novorojenčki na neonatalnih oddelkih in v enotah intenzivne terapije so v sklopu diagnostičnih in terapevtskih metod pogosto izpostavljeni bolečim postopkom (1, 2). Dokazali so, da pogosta bolečina v času razvoja povzroči nevro-anatomske spremembe v razvijajočih se možganih in vodi do vedenjskih motenj ter dolgoročnih sprememb v dojemanju bolečine (3, 4). Predhodne raziskave na tem področju so kot primerne pokazatelje akutne bolečine pri novorojenčkih dokazale spremembe vedenja in spremembe različnih fizioloških parametrov, kot so sprememba števila srčnih utripov in vdihov na minuto ter nasičenosti arterijske krvi

s kisikom (SaO_2) (5–11). Dokazali so, da pride ob bolečinskem dražljaju pri novorojenčkih do statistično značilnega povečanja števila srčnih utripov na minuto, variabilnosti srčnega utripa in krvnega tlaka, povečanja števila vdihov na minuto ter do zmanjšanja SaO_2 zaradi vazokonstrikcije ob delovanju simpatičnega avtonomnega sistema (1, 12–15). Novejše raziskave so dokazale vpliv bolečine na prevodnost kože pri novorojenčkih (9, 10). Zaradi povečanega potenja ob delovanju simpatičnega sistema pride ob bolečini do povečane prevodnosti kože na plantarnem delu stopala in palmar-nem delu dlani (9). Kot manj občutljive metode ocenjevanja bolečine so avtorji

opisovali spremembe vedenja, kot so jok, sunkoviti gibi telesa in spremembe obrazne mimike (5, 7). Raziskave so pri ocenjevanju bolečine dokazale tudi uporabnost bolečinskih lestvic, ki združujejo vedenjske in fiziološke parametre (12, 16–18).

Tehnologija zaznavanja svetlobe valovnih dolžin blizu spektra infrardeče svetlobe (angl. *near infrared spectroscopy*, NIRS) omogoča določanje razmerja med oksigeniranim in deoksigeniranim hemoglobinom v tkivu in s tem oceno lokalne preskrbljenosti in porabe kisika (19). Omogoča neinvazivno in nenehno spremljanje možganske hemodinamike in nasičenosti s kisikom, zato je uporabnost metode velika predvsem v enotah intenzivne terapije novorojenčkov (20). Dokazali so uporabnost NIRS pri spremljanju učinkov intenzivne terapije na razvoj možganov prezgodaj rojenih otrok in pri vrednotenju sprememb v možganih pri hipoksično-ishemični encefalopatiji (21, 22). Pred našo raziskavo je bila leta 2007 objavljena le ena manjša študija na področju uporabe NIRS pri prepoznavanju bolečine novorojenčkov. Slaterjeva in sodelavci so merili spremembo lokalne tkivne nasičenosti s kisikom (angl. *regional tissue oxygen saturation*, rSO_2) ob venepunkciji v heterogeni skupini z 12 vključenimi novorojenčki, ki so imeli gestacijsko starost od 26 do 40 tednov (23). Hkrati z rSO_2 so bolečino ocenjevali z eno od vedenjskih bolečinskih lestvic (angl. *pre-mature infant pain profile*, PIPP), ki poda oceno bolečine na podlagi sprememb vedenja in gibov (12). Dokazali so spremembo rSO_2 v somatosenzoričnih delih možganov ob bolečini in dobro povezanost med spremembo rSO_2 in oceno PIPP (23). Največja povezanost je bila med spremembo rSO_2 in spremembo obrazne mimike. V nekaterih primerih je prišlo do spremembe rSO_2 v somatosenzoričnih delih možganov brez spremembe obrazne mimike, kar so si avtorji razlagali z nezrelostjo živčnega sistema. Glede na rezultate so sklepali, da je uporaba NIRS bolj zanesljiva pri ugotavljanju prisotnosti

bolečine pri novorojenčkih v primerjavi z vedenjskimi lestvicami oziroma da odsotnost sprememb vedenja ne pomeni odsotnost bolečine (23).

Namen naše raziskave je bil ugotoviti, ali pride pri venepunkciji v skupini donošenih novorojenčkov do sprememb rSO_2 v somatosenzoričnih delih možganske skorje, do sprememb števila srčnih utripov in vdihov na minuto ter SAO_2 . Naši hipotezi sta bili, da venepunkcija povzroči spremembo rSO_2 v somatosenzoričnih delih možganov novorojenčkov in spremembo števila srčnih utripov in vdihov na minuto ter spremembo v SAO_2 .

METODE

Prospektivna študija je potekala na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, v obdobju od 1. decembra 2011 do 30. aprila 2012. V raziskavo smo vključili 35 zaporedno sprejetih novorojenčkov z gestacijsko starostjo od 37 do 42 tednov in postnatalno starostjo od 0 do 30 dni, ki so bili sprejeti na Klinični oddelek za neonatologijo zaradi različnih vzrokov in so imeli predviden venozni odvzem krvi v sklopu diagnostične obravnave. Razlogi za sprejem v bolnišnično oskrbo so bili različni in so prikazani v tabeli 1. Vključili smo donošene novorojenčke v starosti 0–30 dni. Izključitveni dejavniki so bili:

- nedonošenost,
- hemodinamska nestabilnost,
- dokazane prirojene nepravilnosti,
- povišana telesna temperatura in
- prejemanje pomirjeval, sredstev proti bolečini ali anestetičnih sredstev v zadnjih 24 urah.

Raziskava je potekala v skladu z načeli Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah na človeku. Odobrila jo je Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. odobritve 123/08/11). Vsi starši so pred vključitvijo v raziskavo podpisali izjavo o strinjanju s sodelovanjem.

Tabela 1. Razlogi za bolnišnično obravnavo vključenih novorojenčkov.

Diagnoza	Število novorojenčkov (N = 28)
akutni bronhiolitis	5
sistolni šum	3
aspiracija mekonija	3
sum na sepsa	3
dihalna stiska	3
hiperbilirubinemija	2
hidronefroza	2
slabo pridobivanje telesne mase	1
makulopapulozni izpuščaj	1
okužba z virusom citomegalije	1
dehidracija	1
hemolitična bolezen	1
nenadni življenje ogrožujoč dogodek	1
okužba s toksoplazmo gondii	1

V raziskavi smo merili rSO_2 nad levim in desnim delom somatosenzorične možganske skorje, število srčnih utripov in vdihov na minuto ter SaO_2 dve minuti pred, med in dve minuti po bolečinskem dražljaju – venepunkciji. Meritve števila srčnih utripov in vdihov na minuto ter SaO_2 smo opravili z monitorjem Philips IntelliVue MP50. Elektrode za merjenje števila srčnih utripov in vdihov na minuto ter senzor za merjenje nasičenosti hemoglobina s kisikom smo novorojenčkom namestili eno uro pred začetkom izvajanja meritev. Za merjenje rSO_2 z metodo NIRS smo uporabili sistem INVOS (angl. *Somanetics In Vivo Optical Spectroscopy*). Elektrode smo prilepili na kožo nad somatosenzoričnimi predeli možganov eno uro pred bolečinskim dražljajem. Venepunkcijo je pri vseh meritvah izvajala ista medicinska sestra. Novorojenčki med postopkom niso imeli igralne dude, prav tako niso prejeli protibolečinskih sredstev. Sedem novorojenčkov smo zaradi neuspešnih meritev izključili iz raziskave. Pri petih je zaradi premikanja prišlo do odlepitve elektrod s kože med meritvijo, pri dveh

novorojenčkih prva venepunkcija ni uspela, zato je bila potrebna ponovna izvedba.

Statistična analiza

Normalnost porazdelitve podatkov smo testirali s postopkom Univariate. Pri obdelavi podatkov s statističnim modelom smo uporabili postopek General Linear Models. Spremembe spremenljivk v različnih časovnih intervalih smo analizirali s Tuckeyjevim testom za hkratno mnogokratno primerjavo podatkov. Za statistično značilne razlike smo rezultate vrednotili s stopnjo tveganja $p < 0,05$. Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili programski paket SAS/STAT (SAS 9.2., 2012, ZDA).

REZULTATI

V skupini novorojenčkov je bilo 13 (46,4 %) deklci in 15 (53,6 %) dečkov. Povprečna starost vključenih otrok je bila 12,3 dni (standardni odklon 8,273), njihova povprečna teža pa 3.180 g (standardni odklon 553,194). V skupini otrok ni bilo odstopanj od normalne porazdelitve vrednosti spremenljivk.

Ob bolečinskem dražljaju je v skupini opazovanih otrok prišlo do padca srednjih vrednosti rSO_2 v somatosenzoričnih predelih skorje obeh možganskih polobel (tabela 2). Dokazali smo statistično značilno razliko v vrednostih rSO_2 leve in desne poloble ob vbodu in dve minuti po vbodu, v primerjavi z vrednostmi rSO_2 dve minuti pred vbodom (tabela 2).

Pri merjenju fizioloških parametrov v izbranih časovnih intervalih smo dokazali statistično značilno razliko med srednjimi vrednostmi števila srčnih utripov na minuto ob različnih trenutkih meritev. Srednja vrednost števila srčnih utripov je bila v skupini novorojenčkov med vbodom in dve

minuti po vbodu statistično značilno večja od srednje vrednosti števila utripov na minuto dve minuti pred vbodom (tabela 3). V skupini otrok nismo dokazali statistično značilne razlike v srednjih vrednostih števila vdihov na minuto in SaO_2 med izbranimi časovnimi intervali (tabela 3).

RAZPRAVA

Namen naše raziskave je bil ugotoviti, ali pride pri novorojenčkih ob bolečinskem dražljaju do sprememb rSO_2 v somatosenzoričnih delih možganske skorje in do sprememb fizioloških parametrov. Dokazali smo, da je ob bolečinskem dražljaju pri opazovanih novorojenčkih prišlo do sprememb rSO_2

Tabela 2. Srednje, najnižje in najvišje vrednosti tkivne nasičenosti s kisikom v somatosenzoričnem delu leve in desne možganske poloble v izbranih časovnih intervalih. rSO_2 – lokalna tkivna nasičenost s kisikom.

N = 28	Vrednost	Dve minuti pred vbodom	Ob vbodu	Dve minuti po vbodu	Standardni odklon	p-vrednost (Tuckeyjev test)
rSO_2	srednja	75,611	72,374	72,442		
leva	najnižja	67	55	62	0,721	< 0,013 ^a
polobla	najvišja	95	83	87		
rSO_2	srednja	77,522	74,414	74,116		
desna	najnižja	69	62	67	0,747	< 0,015 ^a
polobla	najvišja	93	90	85		

^a Povprečne vrednosti so se statistično značilno razlikovale ($p < 0,05$).

Tabela 3. Srednje, najnižje in najvišje vrednosti fizioloških parametrov v izbranih časovnih intervalih. SaO_2 – nasičenost arterijske krvi s kisikom.

N = 28	Vrednost	Dve minuti pred vbodom	Ob vbodu	Dve minuti po vbodu	Standardni odklon	p-vrednost (Tuckeyjev test)
Število srčnih utripov na minuto	srednja	137,743	161,351	158,742		
	najnižja	105	85	122	2,957	< 0,012 ^a
	najvišja	160	192	200		
Število vdihov na minuto	srednja	39,337	43,111	41,764		
	najnižja	18	25	31	1,652	0,263
	najvišja	58	59	65		
SaO_2	srednja	96,341	94,653	93,440		
	najnižja	80	70	80	1,054	0,184
	najvišja	100	100	100		

^a Povprečne vrednosti so se statistično značilno razlikovale ($p < 0,05$).

v somatosenzoričnih delih možganske skorje. Ob bolečinskem dražljaju je prišlo tudi do sprememb števila srčnih utripov na minuto, nismo pa dokazali spremembe števila vdihov na minuto in SaO_2 ob bolečinskem dražljaju.

Z raziskavo smo potrdili hipotezo, da bolečinski dražljaj povzroči spremembo rSO_2 v somatosenzoričnih delih možganov novorojenčkov. Rezultati so primerljivi z rezultati predhodne raziskave Slaterjeve in sodelavcev; prednost naše raziskave je, da je potekala na večjem vzorcu novorojenčkov ter da so bili preiskovanci bolj primerljivi tako glede na gestacijsko kot tudi glede na postnatalno starost. Nedonošenost je bila v naši raziskavi eden od izključitvenih kriterijev, saj smo sklepali, da bi nezrelost živčnega in kardiorespiratornega sistema lahko vplivala na rezultate. Druga pomembna razlika med študijama je, da smo v naši raziskavi rSO_2 merili tudi dve minuti po venepunkciji. Ugotovili smo, da je bila rSO_2 statistično značilno različna od izhodiščne vrednosti še dve minuti po bolečinskem dražljaju. Sklepamo lahko, da nenadna bolečina pri novorojenčkih sproži dalj časa trajajoč odziv v osrednjem živčevju. Rezultati naše raziskave nakazujejo uporabnost NIRS za oceno prisotnosti akutne bolečine pri novorojenčkih. Kvalitativna ocena bolečine, ki bi bila primerljiva objektivizirani oceni na vizualno analogni bolečinski lestvici, ostaja težavna, saj so vrednosti rSO_2 v možganih novorojenčkov odvisne od številnih dejavnikov, predvsem gestacijske starosti in prisotnosti različnih bolezenskih stanj (24). Potrebna bi bila večja raziskava na skupinah novorojenčkov različnih gestacijskih starosti, ki bi potrdila uporabo NIRS za kvantitativno in kvalitativno oceno akutne bolečine pri novorojenčkih.

V raziskavi smo dokazali, da bolečina pri novorojenčkih povzroči povečanje števila

srčnih utripov na minuto. Naši rezultati so pričakovani in so primerljivi z rezultati predhodnih raziskav (8, 13, 15). Avtorji so si povečanje števila srčnih utripov razlagali z aktivacijo simpatičnega nitja avtonomnega živčnega sistema, ki je tesno povezano z nociceptivnim živčnim sistemom, oba pa sta pri novorojenčkih že razvita (25–27). V nasprotju s pričakovanji nismo potrdili hipoteze, da bolečinski dražljaj pri novorojenčkih vpliva na število vdihov na minuto in SaO_2 . Oba parametra sta se že v nekaterih novejših raziskavah izkazala za manj zanesljiva pokazatelja bolečine (28). Dokazali pa so, da je njuna zanesljivost večja pri uporabi v sklopu neonatalnih bolečinskih lestvic, kot je npr. PIPP (11). Na naše rezultate bi lahko vplivala različna bolezenska stanja vključenih novorojenčkov ali manjša natančnost pri izvajanju nekaterih meritev.

Omeniti moramo še nekatere pomanjkljivosti naše raziskave. Prva slabost je bila predvsem majhno število vključenih novorojenčkov. Kljub natančnim vključitvenim kriterijem, je bila skupina preiskovancev heterogena glede bolezenskih stanj, kar je lahko vplivalo na rezultate. Zaradi pomanjkanja števila sodelujočih preiskovalcev pri meritvah so bile nekatere od njih, predvsem merjenje števila vdihov na minuto, pri nekaj preiskovancih verjetno opravljene manj natančno.

ZAKLJUČKI

Z našo raziskavo smo potrdili prisotnost fizioloških sprememb ob bolečinskem dražljaju in s tem dodatno poudarili pomen prepoznavne bolečinskega dražljaja pri novorojenčkih. Naši rezultati nakazujejo možnost uporabe tehnologije NIRS za oceno prisotnosti akutne bolečine pri novorojenčkih. Za potrditev vloge NIRS pri zaznavanju in kvalitativni oceni bolečine novorojenčkov so potrebne nadaljnje večje študije.

LITERATURA

1. Stevens BJ, Harrison D, Rashotte J, et al. Pain assessment and intensity in hospitalized children in Canada. *J Pain*. 2012; 13 (9): 857–65.
2. Foster J, Spence K, Henderson-Smart D, et al. Procedural pain in neonates in Australian hospitals: a survey update of practices. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49 (1): 35–9.
3. Anand KJ, Coskun V, Thirivikraman KV, et al. Long-term behavioral effects of repetitive pain in neonatal rat pups. *Physiol Behav*. 1999; 66 (4): 627–37.
4. Anand KJ. Pain, plasticity, and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nat Med*. 2000; 6 (9): 971–3.
5. Grunau RV, Johnston CC, Craig KD. Neonatal facial and cry responses to invasive and non-invasive procedures. *Pain*. 1990; 42 (3): 295–305.
6. Van Dijk M, de Boer JB, Koot HM, et al. The association between physiological and behavioral pain measures in 0- to 3-year-old infants after major surgery. *J Pain Symptom Manage*. 2001; 22 (1): 600–9.
7. Schiavenato M, Butler-O'Hara M, Scovanner P. Exploring the association between pain intensity and facial display in term newborns. *Pain Res Manag*. 2011; 16 (1): 10–2.
8. Lindh V, Wiklund U, Sandman PO, et al. Assessment of acute pain in preterm infants by evaluation of facial expression and frequency domain analysis of heart rate variability. *Early Hum Dev*. 1997; 48 (1–2): 131–42.
9. Munsters J, Wallström L, Agren J, et al. Skin conductance measurements as pain assessment in newborn infants born at 22–27 weeks gestational age at different postnatal age. *Early Hum Dev*. 2012; 88 (1): 21–6.
10. Eriksson M, Storm H, Fremming A, et al. Skin conductance compared to a combined behavioural and physiological pain measure in newborn infants. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (1): 27–30.
11. Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, et al. Is it painful or not? Discriminant validity of the Behavioral Indicators of Infant Pain (BIIP) scale. *Clin J Pain*. 2008; 24 (1): 83–8.
12. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, et al. Premature Infant Pain Profile: development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996; 12 (1): 13–22.
13. Schäffer L, Burkhardt T, Müller-Vizentini D, et al. Cardiac autonomic balance in small-for-gestational-age neonates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294 (2): 884–90.
14. Faye PM, De Jonckheere J, Logier R, et al. Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis. *Clin J Pain*. 2010; 26 (9): 777–82.
15. Logier R, De Jonckheere J, Jeanne M, et al. Fetal distress diagnosis using heart rate variability analysis: design of a high frequency variability index. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008; 2008: 4728–31.
16. Van Dijk M, Roofthoof DW, Anand KJ, et al. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (pre-mature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain*. 2009; 25 (7): 607–16.
17. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, et al. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol*. 2008; 28 (1): 55–60.
18. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, et al. The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw*. 1993; 12 (6): 59–66.
19. Ancora G, Maranella E, Grandi S, et al. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study. *Brain Dev*. 2013; 35 (1): 26–31.
20. Van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology*. 2008; 94 (4): 237–44.
21. Greisen G, Leung T, Wolf M. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2011; 369 (1955): 4440–51.
22. Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, et al. Near-infrared spectroscopy versus magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroimage*. 2014; 85: 287–93.
23. Slater R, Cantarella A, Franck L, et al. How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *PLoS Med*. 2008; 5 (6): 129.
24. McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, et al. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol*. 2011; 31 (1): 51–7.
25. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biol Psychol*. 2008; 77 (2): 174–82.

26. Cong X, Ludington-Hoe SM, McCain G, et al. Kangaroo Care modifies preterm infant heart rate variability in response to heel stick pain: pilot study. *Early Hum Dev.* 2009; 85 (9): 561–7.
27. Longin E, Gerstner T, Schaible T, et al. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. *J Perinat Med.* 2006; 34 (4): 303–8.
28. Ledowski T, Reimer M, Chavez V, et al. Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. *Pain.* 2012; 153 (4): 759–64.

Prispelo 25. 2. 2015

Katarina Šurlan Popovič¹

Funkcionalna motnja temporomandibularnega sklepa – vloga magnetne resonance

Temporomandibular Joint Internal Derangement – The Role of Magnetic Resonance Imaging

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: temporomandibularni sklep, magnetna resonanca, funkcionalna motnja

Funkcionalna motnja ali nepravilno gibanje oz. delovanje temporomandibularnega sklepa je pogosto stanje, katerega incidenca začne rasti v drugem desetletju življenja. Povezana je z različnimi kliničnimi simptomi in znaki, kot so bolečina in klikanje ob odpiranju in zapiranju ust, zavrto odpiranje ust, glavobol in vrtoglavica. Vzročni mehanizmi, ki privedejo do funkcionalne motnje temporomandibularnega sklepa, še niso popolnoma razjasnjeni. Znani so nekateri dejavniki tveganja, kot so predhodna poškodba sklepa, prirojena ali pridobljena nepravilna oblika diska, nepravilnosti ugriza, strma artikularna eminenca, hiperaktivnost obraznih mišic in prevelika mobilnost sklepa. Magnetna resonanca je slikovno-preiskovalna metoda, ki jo izberemo za prikaz temporomandibularnega sklepa, saj je edina radiološka metoda, ki omogoča neposreden prikaz vseh struktur sklepa na neinvaziven način. Magnetna resonanca natančno prikaže sklepni disk in njegov položaj pri odprtih in zaprtih ustih, kar je odločilno za prikaz funkcionalne motnje temporomandibularnega sklepa in s tem pomembno vpliva na izbor ustreznega zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: temporomandibular joint, magnetic resonance imaging, internal derangement

Temporomandibular joint internal derangement is a common condition that affects population in their second decade of life. It is associated with a wide range of clinical signs and symptoms, such as pain, clicking, restriction of motion, headaches and vertigo. The disease processes can be developmental, due to remodeling related to malocclusion, trauma or other secondary developmental abnormalities. Magnetic resonance imaging is the primary imaging technique in the diagnosis of temporomandibular joint dysfunction, for it provides superior information of all the joint structures in a noninvasive way and has an important impact on therapy.

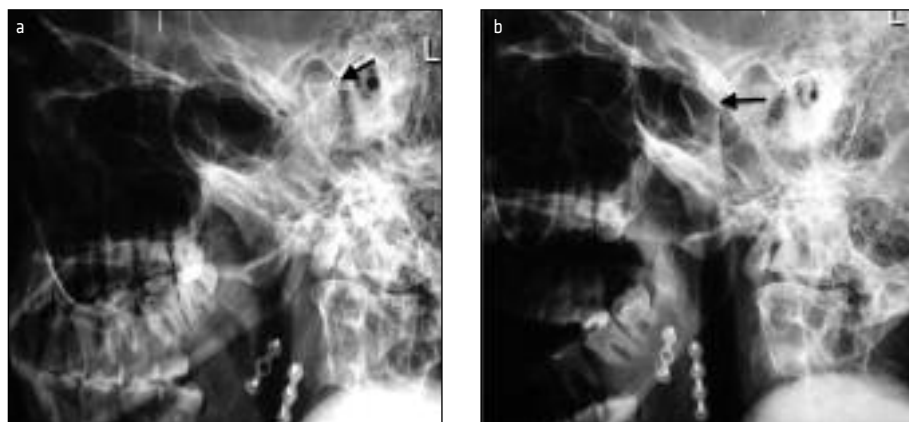
¹ Doc. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; katarina.surlan@gmail.com

UVOD

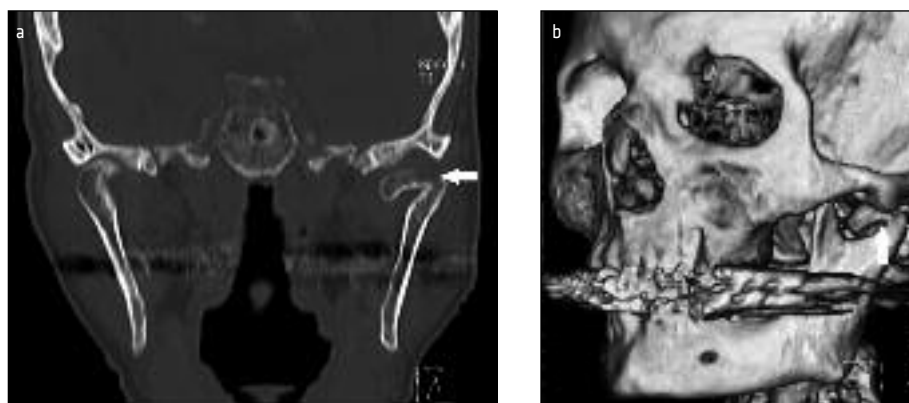
Funkcionalna motnja ali nepravilno gibanje oz. delovanje temporomandibularnega sklepa (TMS) je pogosto stanje, ki po nekaterih raziskavah prizadene do 30 % populacije. Radiološke slikovno-preiskovalne metode so nepogrešljiv del diagnostičnega postopka pri prepoznavi funkcionalne motnje TMS. Vrsto let so pri oceni motenj TMS uporabljali le nativni rentgenogram. Z razvojem novih radioloških slikovno-preiskovalnih metod, kot sta računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR), smo

dobili bolj celosten vpogled v strukturo TMS. Nativni digitalni rentgenogram in CT imata danes mesto predvsem v slikovno-diagnostični obravnavi poškodb TMS (slika 1 in slika 2).

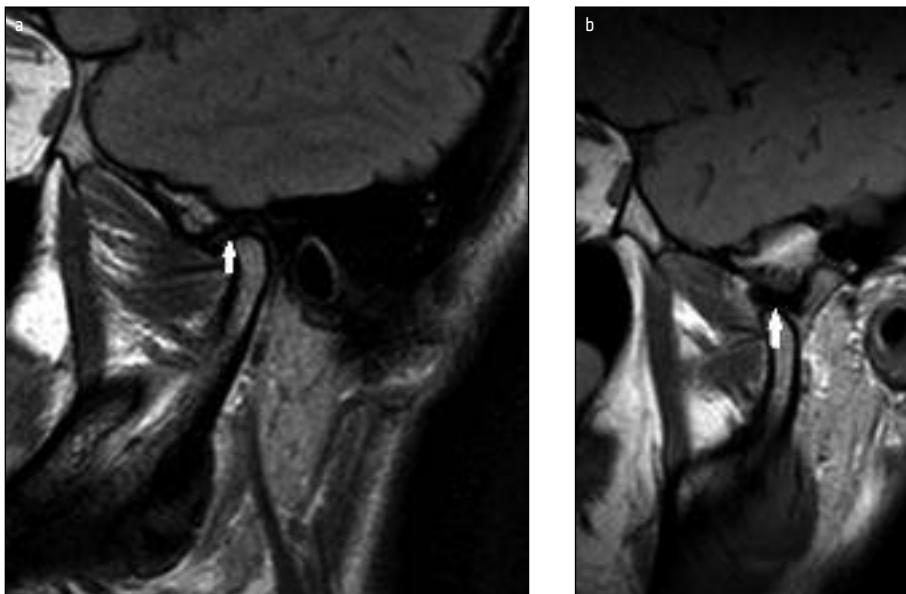
MR predstavlja radiološko slikovno-preiskovalno metodo, ki jo izberemo za prikaz TMS, saj je edina radiološka metoda, ki omogoča neposreden prikaz vseh struktur na neinvaziven način, kar pomembno vpliva na nadaljnji način zdravljenja funkcionalne motnje TMS (slika 3) (1).



Slika 1. Nativni rentgenogram temporomandibularnega sklepa pri odprtih in zaprtih ustih. **a** Mandibularni kondil ima pri zaprtih ustih pravi položaj v temporalni fosi (označeno s puščico). **b** Mandibularni kondil pri odprtih ustih leži pred artikularno eminenco temporalne kosti (označeno s puščico).



Slika 2. Računalniška tomografija temporomandibularnega sklepa. **a** Zlom mandibularnega kondila levo (označeno s puščico). **b** 3D računalniška tomografska rekonstrukcija pokaže odnos zlomljenega kondila z okolnimi strukturami (označeno s puščico).



Slika 3. Magnetnoresonančna preiskava zdravega temporomandibularnega sklepa. **a** Pravičen položaj intraartikularnega diska v začetnem položaju pri zaprtih ustih (označeno s puščico). **b** Pravičen položaj intraartikularnega diska na koncu translacije pri odprtih ustih (označeno s puščico).

ANATOMIJA TEMPOROMANDIBULARNEGA SKLEPA

Kostni del TMS sestavljata spodnja čeljustnica in temporalna kost. Glavica mandibularnega kondila sestavlja spodnji del sklepa, temporalna kost z glenoidno foso in artikularno eminenco pa sestavlja zgornji kostni del sklepa. Za razliko od ostalih sklepov v telesu, ki imajo sklepne površine pokrite s hialinim sklepnim hrustancem, so sklepne površine TMS pokrite s tanko plastjo gostega fibroznega tkiva (1, 2).

Najpomembnejša anatomska struktura TMS je sklepni disk ali meniskus (2, 3). Disk je na sagitalnih rezih vidna bikonkavna vezivno-hrustančna struktura, ki razdeli skupni sklepni prostor v zgornji in spodnji prostor (1, 3–5). V zdravem sklepu oba prostora nista povezana (1, 2). Po obliki je disk okrogel ali ovalen z debelim obrobim (sprednjim in zadnjim) ter ozkim osrednjim delom, imenovanim intermediarna cona (1–4). Njegova naloga je, da omogoča drse-

nje in kotaljenje med spodnjo čeljustnico in temporalno kostjo ter preprečuje poškodbo sklepa (1, 3). Zadnji del diska predstavlja retrodiskalna plast, s katero se pripenja na temporalno kost in mandibularni kondil (1–3).

Sprednji del diska je pritrjen na sklepno kapsulo, v anteromedialnem delu pa tudi na zgornjo glavo lateralne pterigoidne mišice (LPM), na artikularno eminenco temporalne kosti in na mandibularni kondil (1, 2). LPM ima, skupaj z digastrično mišico in retrodiskalnim tkivom, pomembno vlogo pri žvečenju (3).

Sklep omejuje sklepna kapsula, ki izvira iz temporalne kosti in se širi kot lijak navzdol, kjer se pripenja na medialne in lateralne dele kondila spodnje čeljustnice (1). Pri normalnem sklepu je pri zaprtih ustih zadnji del diska položen nad kranialnim delom kondila, ozki intermediarni del diska med kondilom in posteriornim delom artikularne eminence temporalne kosti, sprednji del diska pa leži pred kondilom (1, 2, 7).

DELOVANJE TEMPOROMANDIBULARNEGA SKLEPA

Zgornji in spodnji prostor TMS delujeta kot dva majhna sklepa znotraj iste sklepne kapsule. Posledica tega je velik obseg gibljivosti sklepa glede na njegovo velikost. Sklepni disk omogoča velike gibe v majhnem sklepu, kljub temu pa ohranja njegovo stabilnost (1). V TMS pride med odpiranjem ust do dveh različnih gibov (3). To sta rotacija in translacija, ki se pojavita tako v zgornjem kot v spodnjem prostoru, vendar je translacija očitnejša v zgornjem, rotacija pa v spodnjem prostoru (1, 8).

V začetni fazi odpiranja ust se mandibularni kondil vrti okrog horizontalne osi v spodnjem prostoru (slika 2) (1–3). Temu sledi translacija v zgornjem in posledično tudi v spodnjem prostoru. Med translacijo disk in kondil skupaj zdrsneta navzpred pod artikularno eminenco (1, 2). Tako se osrednji del diska postavi med kondil in artikularno eminenco. Ko so usta popolnoma odprta, lahko sprednji del diska leži nad kondilom (3). Ker sta oba prostora TMS povezana preko spodnje čeljustnice, potekajo gibi v obeh sklepih istočasno in odvisno drug od drugega (9). TMS tako predstavlja sinergističen sklep v našem telesu (7).

VZROKI FUNKCIONALNE MOTNJE TEMPOROMANDIBULARNEGA SKLEPA

Vzročni mehanizmi, ki privedejo do funkcionalne motnje TMS, še niso popolnoma razjasnjeni. Znani so nekateri dejavniki tveganja, kot so predhodna poškodba sklepa, prirojena ali pridobljena nepravilna oblika diska, nepravilnosti ugriza, strma artikularna eminenca, hiperaktivnost LPM in prevelika mobilnost sklepa. Anatomske nepravilnosti, ki predstavljajo pomembne dejavnike tveganja za nastanek dislokacije diska, so nepravilnosti retrodiskalne plasti, nepravilnosti sklepne kapsule in nepravilna oblika diska (4). Če disk izgubi svojo nor-

malno bikonkavno obliko, ga med zapiranjem ust, v fazi translacije, okolne strukture ne morejo več povleči nazaj v pravilni položaj (9, 10). Pogosto najdemo pri dislokaciji diska tudi motnje v podmazovanju TMS, zaradi česar pride do povečanega trenja in zmanjšanja gladkosti gibov sklepa (4). Dejavniki tveganja za nastanek dislokacije diska je tudi večja akutna poškodba ali makrotravma, kot je močan udarec v mandibulo, nihajna poškodba in hiperekstenzija mandibule (7). Izraz mikrotravma se nanaša na majhne ponavljajoče se poškodbe TMS, ki se pojavljajo skozi daljše časovno obdobje (4). Glavni vzrok mikrotravme je bruksizem (11). Povezanosti med nepravilnostmi ugriza in dislokacijo diska za zdaj še niso potrdili. Hiper mobilnost TMS vodi do povečanega tveganja za dislokacijo diska in temelji na dejstvu, da so hiper mobilni sklepi bolj podvrženi degenerativnim spremembam, ki bi lahko vplivale na položaj diska. Vloga vseh naštetih dejavnikov tveganja pri nastanku dislokacije še ni natančno raziskana (4).

EPIDEMIOLOGIJA FUNKCIONALNE MOTNJE TEMPOROMANDIBULARNEGA SKLEPA

Funkcionalna motnja ali nepravilno gibanje oz. delovanje TMS je pogosto stanje, ki po nekaterih raziskavah prizadene kar 28–39 % populacije (1–4). Dislokacijo diska na MR-preiskavi najdemo pri 77–94 % simptomatskih bolnikov (4). Dislokacija diska se pojavlja tudi pri asimptomatskih posameznikih, anteriorno dislokacijo diska najdemo kar pri 20–34 % asimptomatskih prostovoljcev (1, 3, 4). Ta najdba anatomskih nepravilnosti, ugotovljenih z MR-preiskavo, pri asimptomatskih prostovoljcih ni značilna samo za TMS, ampak so do podobnih ugotovitev prišli tudi na področju kolena in hrbtenice. Zaradi visoke incidence dislokacije pri asimptomatskih bolnikih je povezavo med simptomi in dislokacijo diska

težko ovrednotiti (1). Normalno ležeč disk najdemo pri 16–23 % simptomatskih bolnikov in 70 % asimptomatskih posameznikov (11). Zaradi tega se zastavlja vprašanje, ali so spremembe TMS, vidne z MR-preiskavo, klinično pomembne oz. ali sovpadajo s simptomi in znaki, ugotovljenimi med kliničnim pregledom. Dolgo časa je prevladovalo mnenje, da je dislokacija diska normalna različica, neodvisna od bolnikovih simptomov (4).

Razmerje med ženskami in moškimi, ki imajo simptome funkcionalne motnje TMS, je 5:1 do 10:1, vzrok za to še ni raziskan (11). Pri asimptomatskih prostovoljcih je disk pogostejše dislociran pri moških kot pri ženskah (4).

Incidenca funkcionalne motnje TMS se začne povečevati v drugem desetletju življenja (2). Večina bolnikov z nepravilnim delovanjem TMS je starih 15–45 let (1). Študije na dojenčkih in otrocih so pokazale, da je funkcionalna motnja TMS pridobljena degenerativna nepravilnost in ne posledica prirojene anomalije (1, 4).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI FUNKCIONALNE MOTNJE TEMPOROMANDIBULARNEGA SKLEPA

Dislokacija diska je povezana z različnimi kliničnimi simptomi in znaki, kot sta bolečina in klikanje ob odpiranju in zapiranju ust (1). Bolečina se lahko pojavi neposredno nad TMS ali pa na področju ušesa, vratu, obraza ali glave (2). Lahko se pojavi med gibanjem ali ob mirovanju sklepa (5). Neka-

teri bolniki občutijo hudo bolečino, kljub temu da imajo dislokacijo diska, pri kateri pride ob odpiranju ust do vrnitve diska v pravilni položaj. Drugi bolniki pa, kljub temu da imajo dislokacijo diska, pri kateri ne pride do vrnitve v pravilni položaj, navajajo le zmerno bolečino (5). Klinični pregled lahko pokaže palpatorno občutljivost sklepa ali pripadajočih mišic. Včasih lahko tipamo klike in krepitacije pri gibanju čeljusti. Na možnost funkcionalne motnje TMS prav tako nakazujejo motnje ugriza in odmik čeljusti (1). Pojavljajo se lahko tudi subjektivni simptomi, kot so izguba sluha, vrtoглаvica in zvonjenje v ušesih (4).

MAGNETNA REZONANCA IN FUNKCIONALNA MOTNJA TEMPOROMANDIBULARNEGA SKLEPA

MR je slikovno-preiskovalna metoda, ki jo izberemo za prikaz TMS, saj je edina radiološka metoda, ki omogoča neposreden prikaz vseh struktur sklepa na neinvaziven način (1–3). MR natančno prikaže sklepni disk in njegov položaj pri odprtih in zaprtih ustih. To je odločilno za prikaz funkcionalne motnje TMS, ki je najpogostejša napotna diagnoza pri bolnikih, napotenih na tovrstno preiskavo (3).

Poznavanje natančnosti slikovnih diagnostičnih metod je pomembno zaradi njihove klinične uporabnosti (1). MR-slikanje ima 95 % natančnost pri oceni položaja in oblike diska ter 93 % natančnost pri oceni kostnih sprememb (1, 2).

Tabela 1. Protokol magnetnoresonančne preiskave pri funkcionalni motnji temporomandibularnega sklepa. PD – protonska gostota (angl. *proton density*), SE – spinski odmev (angl. *spin echo*), TSE – hitri spinski odmev (angl. *turbo spin echo*).

T1 SE	sagitalna ravnina, zaprta usta
PD TSE	sagitalna ravnina, zaprta usta
T2 3D TS	sagitalna ravnina, zaprta usta
PD TSE	koronarna ravnina, zaprta usta
PD TSE	sagitalna ravnina, odprta usta

Standardni ravnini za MR TMS sta poševna sagitalna, s katero prikažemo medialni in lateralni del kondila, in poševna koronarna projekcija, s katero prikažemo osrednji del kondila (1, 2). Sagitalno slikanje opravimo pri odprtih in zaprtih ustih in s tem ocenimo položaj in funkcijo diska. Slikanje v koronarni ravnini po navadi opravimo le pri zaprtih ustih. Z njim prikažemo medialne in lateralne dislokacije diska (1). Pri MR-slikanju TMS uporabimo telesno tuljavo kot oddajnik in dve površinski tuljavi kot sprejemnika (1, 3). Površinski tuljavi sta zelo pomembni za dobro kakovost slike. Protokol vključuje protonsko gosto poudarjene sekvence, s katerimi ločimo disk od okolne sklepne kapsule in kortikalne kosti. T2-poudarjene sekvence uporabimo za prikaz izliva ali vnetnih sprememb sklepne kapsule in oceno degeneracije diska (tabela 1) (1, 2).

MAGENTNO RESONANČNE SPREMEMBE PRI FUNKCIONALNI MOTNJI TEMPOROMANDIBULARNEGA SKLEPA

Pri oceni funkcionalne motnje TMS si pomagamo z različnimi najdbami na MR. Neposredni znaki funkcionalne motnje TMS so spremenjena morfolologija diska, izliv v sklepno ovojnico in osteoartritis. Posredni znaki funkcionalne motnje na MR pa so zadebelitev narastišča LPM in raztrganje retrodiskalnih plasti (2).

Dislokacija diska

Dislokacija diska je najpogostejši vzrok funkcionalne motnje TMS in predstavlja nepravilni položaj diska glede na mandibularni kondil, foso ali artikularno eminenco (2, 3). Dislokacija diska je lahko delna ali popolna, eno- ali obojestranska, akutna, subakutna ali kronična (2).

Najpogostejša je t. i. anteriorna dislokacija diska, ki jo ocenjujemo na sagitalnih ravninah (2). Anteriorna dislokacija je

pogosto združena z medialno, ki jo ocenjujemo na koronarnih ravninah, medtem ko je popolna medialna dislokacija redko prisotna brez anteriorne dislokacije. Posteriorna dislokacija je zelo redka in jo kot vzrok za funkcionalno motnjo TMS najdemo le v 0,01–0,001 % (1–3).

Pri anteriorni dislokaciji se posteriorni del diska pomakne anteriorno glede na zgornjo površino kondila na sagitalnih rezih in ne ostane na mestu med kondilom in gleoidno jamo. Posledično je kondil postavljen pod posteriorno retrodiskalno tkivo (ali bilaminarno cono) in ne pod diskom. Čeprav klasificiramo dislokacije diska glede na smer, pa še ni popolnoma jasno, ali je pri nepravilnem delovanju TMS pomembna smer dislokacije ali pa samo nefunkcionalnost dislociranega diska (1).

Položaj diska na MR-slikanju ocenjujemo pri zaprtih in odprtih ustih (2). Če se disk, ki je pri zaprtih ustih nepravilno položen (npr. anteriorna dislokacija), pri odprtih ustih postavi v pravilni položaj, to pomeni, da kljub nepravilnemu položaju diska pri zaprtih ustih še ni izražena ligamentarna okvara in ohlapnost sklepne ovojnice (1, 2). Govorimo o postavitvi diska v pravilni položaj pri odprtih ustih (2). V tem primeru ob odpiranju in zapiranju ust pogosto slišimo klike. Po navadi so kliki glasnejši ob odpiranju ust (1, 2). Vzrok teh klikov je udarjanje kondila ob temporalno kost za tem, ko se kondil že premakne mimo posteriornega dela diska (1). Kljub klikanju je za te bolnike značilna odsotnost bolečine (2). Z raziskavami so potrdili, da je klikanje zanesljiv znak vrnitve anteriorno dislociranega diska v pravilni položaj pri odpiranju ust (3). Pri bolnikih, pri katerih pri odprtih ustih ne prihaja do vračanja diska v pravilni položaj, bo verjetno hitreje prišlo do degeneracije diska in reaktivnega vnetja (2, 5). Ob nastanku te motnje opazimo omejeno odpiranje ust in nagib spodnje čeljustnice na stran prizadetega sklepa (1, 2). S časom se odpiranje ust izboljša in čeljust se ne nagiba več. To je posledica

dica raztezanja in podaljšanja retrodiskalnih tkiv in do neke mere tudi deformacije diska (1). Klikov pri tej skupini bolnikov ne najdemo (3). Enostranska dislokacija diska lahko vodi do spremenjene mehanike delovanja obeh sklepov (5).

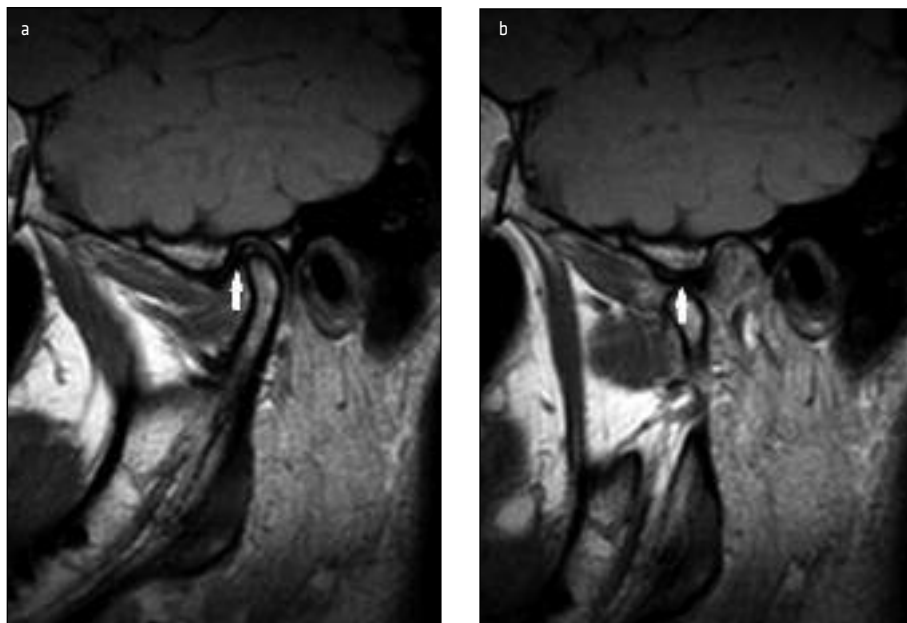
Kritična točka MR-preiskave in radiološkega izvida je položaj sklepnega diska. Radiologi ocenimo položaj diska kot pravičen, če zadnji del diska na prehodu v bilaminarno področje leži 10 stopinj naprej ali nazaj od ure dvanajst, ki jo predstavlja navpičnica skozi mandibularni kondil pri zaprtih ustih. Ker je premik diska naprej najpogostejši in klinično najpomembnejši, ga razdelimo še na tri stopnje, s katerimi natančneje opišemo odnos diska in mandibularnega kondila.

Anteriorna dislokacija prve stopnje je radiološko položaj diska, pri katerem zadnji del diska na prehodu v bilaminarno področje leži 30–60 stopinj naprej od ure dvanajst, ki jo predstavlja navpičnica skozi mandibu-

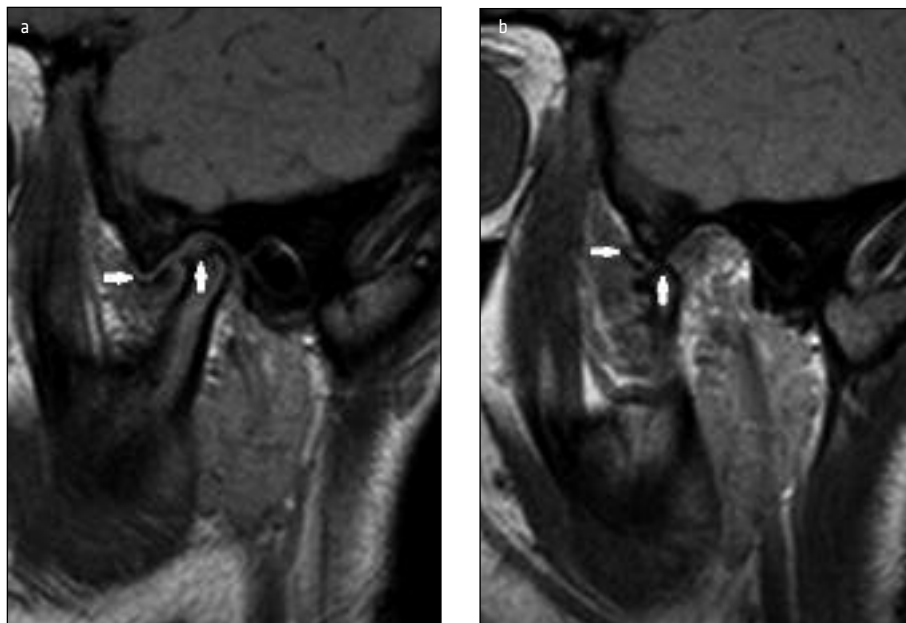
larni kondil. Anteriorna dislokacija druge stopnje je položaj, pri katerem zadnji del diska leži 60–90 stopinj naprej od ure dvanajst (slika 4). Anteriorna dislokacija tretje stopnje je položaj diska, pri katerem je zadnji del diska 90–120 stopinj naprej od ure dvanajst, ki jo predstavlja navpičnica skozi mandibularni kondil (slika 5).

Deformacija diska

Stopnja deformacije diska je povezana s stopnjo dislokacije diska (3). V začetnem obdobju funkcionalne motnje TMS disk ohrani svojo normalno bikonkavno obliko (1, 3, 5). Z napredovanjem bolezni pa se dislociran disk deformira, kar se kaže kot izguba bikonkavne oblike in krajšanje diska v anteroposteriorni smeri (1–3, 5). Poleg tega se zadebeli posteriorni del diska (2, 3). Zmanjša se tudi masa osrednjega in sprednjega dela diska. To vodi do preoblikovanja diska v bikonveksno, sploščeno ali okroglo obliko ter do raztegnjenih, podaljšanih in stanjšanih



Slika 4. Magnetna resonanca temporomandibularnega sklepa pri zaprtih in odprtih ustih. **a** Anteriorna dislokacija diska druge stopnje pri zaprtih ustih (označeno s puščico). **b** Pri odprtih ustih se disk postavi v pravičen položaj med kondil in artikularno eminenco (označeno s puščico).



Slika 5. Magnetna resonanca temporomandibularnega sklepa pri zaprtih in odprtih ustih. **a** Anteriorna dislokacija diska tretje stopnje pri zaprtih ustih (označeno s puščico). **b** Pri odprtih ustih disk ostaja pred kondilom in se ne postavi v pravi položaj med kondil ter artikularno eminenco (označeno s puščico).

retrodiskalnih plasti (slika 6) (1, 3). Najdba deformacije diska je izjemno pomembna, saj vpliva na izbor zdravljenja. V skrajni obliki degeneracije je disk perforiran oz. fragmentiran (3). Za te bolnike je značilna bolečina in omejeno odpiranje ust (2).

Osteoartritis

Osteoartritis je posledica dolgo trajajoče funkcionalne motnje TMS (1). Znaki osteoartroze se radiološko pokažejo kot osteofiti, sploščenje in nepravilnosti sklepnih površin, subhondralna skleroza, erozije in subhondralne ciste (slika 7) (1). Osteoartroza je pogostejša pri starejših bolnikih, pri mladih pa je posledica dolgotrajne funkcionalne motnje brez vračanja diska v pravilni položaj pri odprtih ustih in zato predstavlja napredovanje bolezni (3). Kljub temu, da je osteoartritis prisoten pri velikem številu starejše populacije, je večina primerov asimptomatskih. Znano je, da se simptomi, ki so povezani s funkcionalno motnjo TMS,

velikokrat s starostjo izboljšajo in so samo-omejujoči (7).

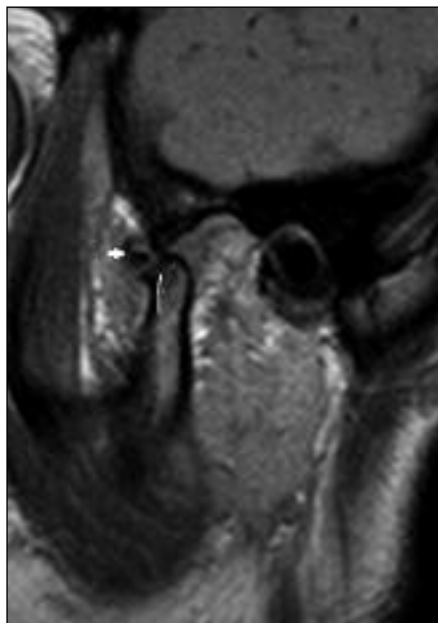
Izliv

Izliv, ki se klinično kaže kot bolečina, po navadi vidimo ob sprednjem delu diska. Najpogostejše je pridružen dislokaciji diska in predstavlja predstopnjo osteoartritičnih sprememb (5). Prikažemo ga s T2-obteženimi MR-sekvencami, kjer se pokaže kot področje hiperintenzivnega signala (slika 8) (1, 3, 5). Manjše izlive najdemo pri simptomatskih in asimptomatskih posameznikih, medtem ko velike količine izliva najdemo le pri simptomatskih bolnikih (1).

Nastanek izliva je povezan s prisotnostjo dislokacije diska in ga najdemo pogostejše (65 %) pri bolnikih, pri katerih ob odpiranju ust ne pride do vrnitve diska v pravilni položaj, kot pri tistih, pri katerih ob odpiranju ust pride do vrnitve diska v pravilni položaj (31 %). Izliv najpogostejše vidimo v zgodnji fazi funkcionalne motnje TMS, pri kateri



Slika 6. Magnetna resonanca temporomandibularnega sklepa pri zaprtih ustih. Deformiran disk, brez bikonkavne oblike, z anteriorno dislokacijo tretje stopnje (označeno s puščico).

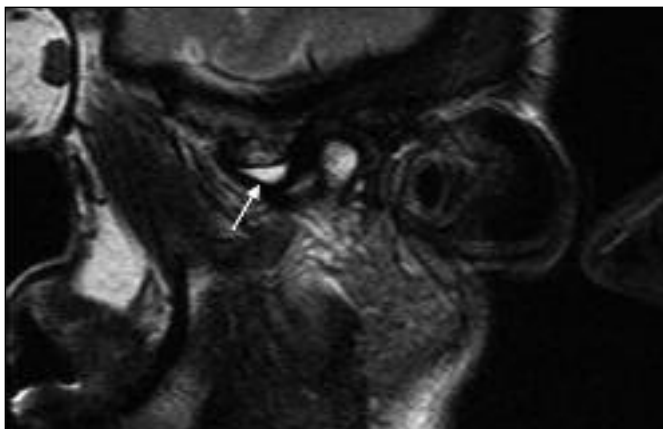


Slika 7. Magnetna resonanca temporomandibularnega sklepa pri odprtih ustih. Prekinjena kortikalna plast na kondilu z manjšim osteofitom na sprednji strani kondila (označeno s prazno puščico). Deformiran disk se pri odprtih ustih ne vrača v pravilen položaj (označeno z belo puščico).

med odpiranjem ust ne pride do vrnitve diska v pravilni položaj, in sicer pri subakutnih dislokacijah diska v 86 %, medtem ko pri kroničnih dislokacijah diska le v 22 % (5).

Zataknjen disk

To je stanje, kjer disk ostane v nepremičnem položaju glede na glenoidno jamo in artikularno eminenco tako pri odprtih kot zaprtih



Slika 8. Magnetna resonanca temporomandibularnega sklepa T2-poudarjena sekvenca pri zaprtih ustih. Izliv v sprednjem delu temporomandibularnega sklepa (označeno s puščico).

ustih, verjetno zaradi nastanka adhezij (3). To stanje je pomemben vzrok bolečine in funkcionalne motnje TMS (1, 3).

ZDRAVLJENJE FUNKCIONALNE MOTNJE TEMPOROMANDIBULARNEGA SKLEPA IN VLOGA MAGNETNE RESONANCE

Postopke zdravljenja razdelimo na konzervativne postopke, kot so pomiritev, opazovanje, nesteroidna protivnetna zdravila, fizioterapija, diete in odprave napak v ugrizu (1). Postopki zdravljenja, ki so bolj invazivni in jih uporabljamo za ponovno vzpostavitev normalnega delovanja TMS, pa so: artrocenteza, artroskopska liza, lavaža in artrotomija, injiciranje sklerozirajočih sredstev, mišičnih relaksantov, kortikosteroidov, avtologne krvi in plazme, bogate s trombociti, v tkiva ob sklepni ovojnici ali sklepni prostor (4). Ko odpove nekirurško zdravljenje in bolniki še vedno čutijo stalno bolečino, ki jih ovira v vsakdanjem življenju, je to pomembna indikacija za kirurško zdravljenje (11). Med te posege štejemo: kirurško repozicijo diska, disektomijo z avtolog-

nimi presadki ali brez presadkov, rekonstrukcijo sklepa s presadki iz reber, artroplastiko mandibularne fose, kondilotomijo, kondilektomijo, eminektomijo, eminoplastiko (z vijaki, ploščicami, kostnimi grafti) in miotomijo LPM (2).

Poznavanje patofiziologije dislokacije diska je bila ena izmed osnov za uveljavitev invazivnih kirurških metod, s katerimi kirurgi poskusijo postaviti disk v pravilni položaj. Izbor načina zdravljenja in uspešnost zdravljenja sta zelo odvisna od pravočasne in pravilne postavitve diagnoze (3).

ZAKLJUČEK

Za postavitev dokončne diagnoze funkcionalne motnje TMS je potrebna MR-ocena morfoloških sprememb TMS in klinična ocena bolnikovega stanja. MR-preiskava predstavlja zlati diagnostični standard. Naloga radiologa je prepoznati začetne MR-znake funkcionalne motnje TMS. S tem preprečimo razvoj napredovale oz. ireverzibilne oblike, ki se kaže z razvojem osteoartritisa, ter pomembno vplivamo na ustrezen izbor zdravljenja.

LITERATURA

1. Westesson PL, Otonari-Yamamoto M, Sano T, et al. Anatomy, pathology, and imaging of the temporomandibular joint. In: Som PM, Curtin HD, eds. Head and neck imaging. 5th ed. Vol. 2. St. Louis: Mosby Elsevier; 2011. p. 1547–610.
2. Kaplan PA, Helms CA. Current status of temporomandibular imaging for the diagnosis of internal derangements. *AJR Am J Roentgenol*. 1989; 152 (4): 697–705.
3. Tomas X, Pomes J, Berenguer J, et al. MR imaging of temporomandibular joint dysfunction: a pictorial review. *Radiographics*. 2006; 26 (3): 765–81.
4. Manfredini D. Etiopathogenesis of disk displacement of the temporomandibular joint: A review of the mechanisms. *Indian J Dent Res [internet]*. 2009 [citirano 2012 Apr 30]; 20 (2): 212–21. Dosegljivo na: <http://www.ijdr.in/text.asp?2009/20/2/212/51365>
5. Huh JK, Kim HC, Ko JY. Magnetic resonance imaging of temporomandibular joint synovial fluid collection and disk morphology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 95 (6): 665–71.
6. Helms CA, Kaban LB, McNeill C, et al. Temporomandibular joint: morphology and signal intensity characteristics of the disk at MR imaging. *Radiology*. 1989; 172 (3): 817–20.
7. Tanaka E, Rodrigo DP, Kawaguchi A, et al. Stress analysis in the TMJ during jaw opening by use of a three-dimensional finite element model based on magnetic resonance images. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 30 (5): 421–30.
8. Bermejo-Fenoll A, Panchón-Ruiz A, González-González JM, et al. A study of the movements of the human temporomandibular joint complex in the cadaver. *Cranio*. 2002; 20 (3): 181–91.
9. Hirata FH, Guimarães AS, Oliveira JX, et al. Evaluation of TMJ articular eminence morphology and disc patterns in patients with disk displacement in MRI. *Braz Oral Res*. 2007; 21 (3): 265–71.
10. Carpentier P, Yung JP, Marguelles-Bonnet R, et al. Insertions of the lateral pterygoid muscle: an anatomical study of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg*. 1988; 46 (6): 477–82.
11. Nitzan DW. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 59 (1): 36–45.

Mirko Omejc¹, Sebastian Jeršinovič²

Zdravljenje akutne maligne zapore levega dela debelega črevesa

Treatment of Acute Malignant Left-Sided Colonic Obstruction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ileus, kirurško zdravljenje, obolevnost, endoskopija

Urgentne operacije zaradi nenadne maligne zapore levega dela debelega črevesa so povezane z višjo pooperativno smrtnostjo in obolevnostjo kot elektivne operacije. Mnenja o optimalnem kirurškem pristopu si niso enotna. Na voljo imamo operacije v eni, dveh ali treh fazah. Splošno stanje bolnika ob sprejemu bistveno vpliva na odločitev o načinu zdravljenja in na izhod zdravljenja. Analize kažejo boljše rezultate po zdravljenju v eni fazi. Novejši pristop z vstavitvijo opornice v debelo črevo, razbremenitvijo črevesa in elektivno radikalno operacijo, ko se bolnikovo stanje izboljša, omogoča zdravljenje brez urgentne operacije. Poseg lahko predstavlja dokončno paliativno zdravljenje namesto izpeljave črevesa na površino kože pri napredovali bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: ileus, surgical treatment, morbidity, endoscopy

Emergency operations due to sudden malignant obstruction of the left colon are associated with higher postoperative mortality and morbidity in comparison to elective operations. Opinions on the optimal surgical management are not uniform. Operations can be carried out in one, two or three phases. After admission, general condition of the patient determines which method of treatment will be performed. Analyses show better results after treatment in one phase. With the most recent approach which involves the insertion of stents in the large bowel, we eliminate the need for emergency surgery, relieve intestinal obstruction and perform elective radical surgery when the patient's condition improves. Endoscopic stenting may represent a definitive palliative treatment instead of deriving the intestine to the skin surface in advanced disease.

¹ Prof. dr. Mirko Omejc, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; mirko.omejc@mf.uni-lj.si

² Sebastian Jeršinovič, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; s.jersinovic@gmail.com

UVOD

Rak debelega črevesa z napredovanjem rasti pogosto povzroči zaporo črevesa. Pri približno 7–47 % bolnikov z rakom debelega črevesa in danke pride do zapore črevesa, kar predstavlja približno 85 % urgentnih operacij na debelem črevesu (1). Tumorji, ki povzročajo zaporo, so v primerjavi s tistimi, ki zapore ne povzročajo, večinoma bolj napredovali, pogostejše preraščajo na sosednje organe, večja pa je tudi prisotnost oddaljenih zasevkov (1–3). Izbira kirurškega posega je odvisna od:

- lokalizacije tumorja,
- splošnega stanja bolnika,
- izkušenosti kirurga,
- stopnje zapore in
- stadija bolezni.

Stopnja zapore lahko variira od nepopolne zapore, zapore, ki še delno prepušča prehod vsebine, do popolne zapore, ki ob kompetentni ileocekalni zaklopki povzroča zaprto vijugo (angl. *closed loop*) z ishemijo, gangreno ali perforacijo črevesa. Obolevnost po operacijah zaradi zapore levega dela debelega črevesa je visoka (do 43 %), prav tako smrtnost, ki dosega 2–12 % (4). Pri zapori desnega dela debelega črevesa je operacija izbire desna oz. razširjena desna hemikolektomija z ileokolično anastomozo, s katero razrešimo zaporo in odstranimo tumor. Pri zdravljenju zapore levega dela debelega črevesa (distalno od lienalne fleksure) pa je možnosti zdravljenja več, kar bomo opisali v nadaljevanju.

OPERACIJA V VEČ FAZAH

Tradicionalni pristop pri zapori levega dela debelega črevesa zaradi raka je vključeval operacijo v treh fazah. Prva faza je pomenila razbremenitev oz. dekompresijo debelega črevesa z oblikovanjem kolostome. Temu je sledila druga operacija, pri kateri je bil odstranjen tumor. Ti dve operaciji sta bili praviloma izvedeni v času iste hospitalizacije. S tretjo operacijo se je pri kurativno zdravljenih bolnikih ponovno vzpostavila

kontinuiteta prebavne cevi, opravljena pa je bila tedne ali mesece po prvih dveh. Velik del bolnikov ni nikoli opravil vseh treh posegov, saj je smrtnost visoka. Petletno preživetje bolnikov, pri katerih so bile narejene vse tri operacije, je bilo le 19–38 % (5, 6). Danes je ta pristop izgubil veljavo in pride v poštev le izjemoma.

OPERACIJA V DVEH FAZAH

Naslednja stopnja v razvoju kirurgije zapore levega dela debelega črevesa je bila operacija v dveh fazah. V prvi fazi se izvede diskontinuitetna operacija z odstranitvijo tumorja in izpeljavo stome (operacija po Hartmannu). Operacija po Hartmannu je bila uvedena predvsem za zdravljenje stenoizantnih procesov distalnega dela sigme in proksimalnega dela danke. V poštev pride, ko je bolnikovo splošno in lokalno stanje preslabo za tvorbo anastomoze. S prvo operacijo se torej v prvi fazi razbremeni črevo in resecira tumor, distalni del danke se slepo zapre v višini peritonealne gube ali pod njo, proksimalni del pa se izpelje navzven kot terminalna kolostoma. Pri drugi operaciji se vzpostavi kontinuiteta prebavne cevi. Žal raziskave kažejo, da je le pri približno polovici bolnikov, ki so imeli opravljeno operacijo po Hartmannu, nato opravljena tudi druga faza. Ti bolniki nato do konca živijo s stomo (5, 7, 8).

OPERACIJA V ENI FAZI

Sodobni pristop predvideva operacijo v eni fazi, s katero se stoma izognemo. V poštev pridejo segmentne resekcije črevesa ali subtotalna oziroma totalna kolektomija s primarno anastomozo. Novejše študije kažejo, da sta resekcija in primarna anastomoza možni praktično v vseh pogojih, edina kontraindikacija je prisotnost difuznega gnojnega peritonitisa (9).

Standardna resekcija

Standardna resekcija debelega črevesa po načelih onkološke kirurgije s primarno anastomozo brez intraoperativnega izpiranja

pride v poštev takrat, ko debelo črevo nad zaporo ni polno blata. Blato ročno iztisnemo iz debelega črevesa in oblikujemo anastomozo (10).

Standardna resekcija z intraoperativnim izpiranjem in primarno anastomozo

Operativno tehniko je opisal Dudley leta 1980. Pri tej operaciji najprej napravimo apendektomijo in vstavimo debel Foleyjev kateter v slepo črevo skozi krn slepiča. Nad zaporo v debelo črevo uvedemo debelo anestezijsko rebrasto cev, ki jo izpeljemo navzven v vrečo. Debelo črevo nato s fiziološko raztopino izpiramo do čistega (angl. *on table lavage*), za kar je običajno potrebnih 9–12 litrov tekočine. Ko je izpirek čist, odstranimo Foleyjev kateter ter naredimo standardno resekcijo črevesa in anastomozo med uplahnjenim debelim črevesom in neprizadeto danko. Ta operacija pride v poštev takrat, ko je črevo pred zožitvijo polno gostega formiranega blata, ni pa vitalno ogroženo (9–11).

Subtotalna/totalna kolektomija

Subtotalna/totalna kolektomija se je uveljavila v zadnjih letih. S to operacijo v eni fazi odstranimo zaporo (tumor) z vsemi fekalnimi masami pred njo in oblikujemo anastomozo med dobro prekrvljenim neprizadetim ileumom in normalnim debelim črevesom distalno od zapore. S tem odstranimo tudi vse morda prisotne sočasne tumorje debelega črevesa in tako zmanjšamo možnost za nastanek novega raka debelega črevesa in danke. Neugodna posledica subtotalne/totalne kolektomije je povečano dnevno število odvajanj, povprečno od 2- do 4-krat dnevno (6). Stopnja pooperativne driske je odvisna od dolžine preostalega debelega črevesa in obsega resekcije distalnega ileuma. Resekcija manj kot 10 cm distalnega ileuma in preostanek vsaj 10 cm debelega črevesa nad peritonealno gubo močno zmanjšata pojav pooperativne driske (3, 4). Pooperativna smrtnost po subtotalni kolektomiji

je višja v primerjavi z elektivno standardno operacijo zaradi karcinoma levega dela debelega črevesa, dolgoročnega preživetja pa obsežnejša resekcija ne izboljša; primerljivo je s preživetjem po standardni operaciji (4). Subtotalna/totalna kolektomija pride v poštev pri:

- tumorski prizadetosti več delov debelega črevesa,
- perforaciji in
- ishemiji oz. gangreni debelega črevesa.

Kontraindicirana je pri predoperativni inkontinenci za blato.

ENDOSKOPIJA

V zadnjih letih se pri zdravljenju zapore levega dela debelega črevesa vedno bolj uveljavljajo endoskopske metode. Te metode pridejo v poštev predvsem v naslednjih primerih:

- ko želimo endoskopsko sprostiti distalno zaporo debelega črevesa in vzpostaviti pasažo pri bolnikih, ki so v preslabem stanju za operativni poseg,
- kot oblika paliativnega zdravljenja in
- za premostitev zapore in izboljšanje bolnikovega splošnega stanja do kasnejše elektivne operacije.

V poštev pridejo mehanična in balonska dilatacija zapore ter laserska fotokoagulacija in elektrokoagulacija ter vstavljanje različnih opornic preko zapore (9, 10).

Vstavev opornice

Vstavev opornice (angl. *self-expanding stent*) postaja vedno bolj popularna metoda za razrešitev zapore. Vstavitve opornice ter s tem razbremenitev črevesa in omogočen prehod na elektivno operacijo, ki je lahko klasična ali laparoskopska, v novejših serijah opisujejo kot 80 % uspešno (10, 12, 13). Možni zgodnji zapleti so:

- perforacija,
- krvavitev in
- dislokacija opornice.

Pozni zaplet je zapora opornice. Kontraindikacija za vstavev opornice je perforacija

debelega črevesa med vstavitvijo ali pred njo. Pri bolnikih, pri katerih je bila opornica vstavljena kot oblika paliativnega zdravljenja, se v skoraj tretjini primerov pojavi ponovna zapora.

ZAKLJUČEK

Izbira ustrezne metode zdravljenja pri akutni zapori levega dela debelega črevesa je še vedno predmet razprav. Glavna dilema ostaja resekcija v več fazah ali resekcija s primarno anastomozo. Če je le mogoče, je treba

tumor odstraniti pri prvi operaciji. Odložena resekcija je povezana s slabšim preživetjem. Splošno stanje bolnika ob sprejemu in lokalne razmere v trebuhu kirurgu pogosto olajšajo odločitve. Pri bolnikih z visokim tveganjem ali neresektibilnih spremembah pridejo v poštev endoskopske metode (vstavev opornice) ali pa paliativne operacije z izpeljavo stome. V primeru ishemije, perforacije slepega črevesa ali sočasnih tumorjev je na mestu subtotalna ali totalna kolektomija in ileorektoanastomoza.

LITERATURA

1. Jiang JK, Lan YT, Lin TC, et al. Primary vs. delayed resection for obstructive left-sided colorectal cancer: impact of surgery on patient outcome. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51 (3): 306–11.
2. Villar JM, Martinez AP, Villegas MT, et al. Surgical options for malignant left-sided colonic obstruction. *Surg Today*. 2005; 35 (4): 275–81.
3. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, et al. Colon cancer surgery following emergency presentation: effects on admission and stage-adjusted outcomes. *Am J Surg*. 2015; 209 (2): 246–53.
4. Omejc M, Stor Z, Jelenc F, et al. Outcome after emergency subtotal/total colectomy compared to elective resection in patients with left-sided colorectal carcinoma. *Int Surg*. 1998; 83 (3): 241–4.
5. Breitenstein S, Rickenbacher A, Berdajs D, et al. Systematic evaluation of surgical strategies for acute malignant left-sided colonic obstruction. *Br J Surg*. 2007; 94 (12): 1451–60.
6. Adler DG. Management of Malignant Colonic Obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2005; 8 (3): 231–7.
7. Grundmann RT. Primary colon resection or Hartmann's procedure in malignant left-sided large bowel obstruction? The use of stents as a bridge to surgery. *World J Gastrointest Surg*. 2013; 5 (1): 1–4.
8. Cuffy M, Abir F, Audisio RA, et al. Colorectal cancer presenting as surgical emergencies. *Surg Oncol*. 2004; 13 (2–3): 149–57.
9. Cheynel N, Cortet M, Lepage C, et al. Trends in frequency and management of obstructing colorectal cancers in a well-defined population. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50 (10): 1568–75.
10. Frago R, Ramirez E, Millan M, et al. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *Am J Surg*. 2014; 207 (1): 127–38.
11. Jestin P, Nilsson J, Heurgren M, et al. Emergency surgery for colonic cancer in a defined population. *Br J Surg*. 2005; 92 (1): 94–100.
12. Lim JF, Tang CL, Seow-Choen F, et al. Prospective, randomized trial comparing intraoperative colonic irrigation with manual decompression only for obstructed left-sided colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48 (2): 205–9.
13. Van Hooft JE, Bemelman WA, Breumelhof R, et al. Colonic stenting as bridge to surgery versus emergency surgery for management of acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized trial (Stent-in 2 study). *BMC Surg*. 2007; 7: 12.

Darja Arko¹, Andraž Dovnik², Nina Fokter Dovnik³, Iztok Takač⁴

Najpogostejši zapleti po operativnem zdravljenju miomov

Complications after Surgical Treatment of Uterine Leiomyomas

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: miomi maternice, kirurško zdravljenje, zapleti, miomektomija, histerektomija

Miomi so najpogostejša benigna novotvorba maternice. Dokončno zdravljenje pri simptomatskih bolnicah je najpogostejše kirurško in lahko zajema odstranitev miomov ali odstranitev celotne maternice. Miomektomijo lahko v odvisnosti od vrste in števila miomov opravimo histeroskopsko, laparoskopsko ali z laparotomijo, histerektomijo pa vaginalno, laparoskopsko ali z laparotomijo. Vse bolj se uveljavlja tudi embolizacija materničnih arterij. Zapleti pri operativnem zdravljenju miomov so odvisni od vrste operacije. Najpogostejši zapleti zajemajo poškodbe maternice oz. sosednjih organov ali struktur, bolečine, krvavitve, okužbe kirurškega polja, brazgotinske kile, dehiscence rane in druge zaplete, ki se lahko pojavljajo tudi po drugih kirurških posegih. Pomemben zaplet laparoskopske morselacije »miomov«, pri katerih se kasneje izkaže, da gre za sarkome, je razsoj malignih celic po trebušni votlini, ki lahko pomeni poslabšanje preživetja teh bolnic.

ABSTRACT

KEY WORDS: uterine leiomyomas, surgical treatment, complications, myomectomy, hysterectomy

Uterine leiomyomas are the most common benign neoplasms of the uterus. The definitive treatment in symptomatic patients is most often surgical either by myomectomy or by hysterectomy. Depending on the type and number of leiomyomas myomectomy can be performed hysteroscopically, laparoscopically or by laparotomy. Similarly, hysterectomy can be performed vaginally, laparoscopically or by laparotomy. Another option is uterine artery embolization. Complications of surgical treatment of leiomyomas depend on the type of surgery. The most common complications include damage to the uterus, neighbouring organs or adjacent tissues, pain, bleeding, infections of the surgical field, scar hernias, wound dehiscence and other general surgical complications. An important complication of laparoscopic morcellation of myomas that turn out to be sarcomas is the spread of malignant cells in the abdominal cavity which can decrease the survival of these patients.

¹ Doc. dr. Darja Arko, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; darja.arko@ukc-mb.si

² Andraž Dovnik, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Nina Fokter Dovnik, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁴ Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

UVOD

Miomi so najpogostejša benigna novotvorba maternice, ki prizadene približno 20–40 % žensk v rodni dobi (1). Večinoma so asimptomatski in pogosto ne zahtevajo zdravljenja. Pri simptomatskih bolnicah ali tistih, ki imajo težave z zanositvijo, lahko miome zdravimo na več načinov. Operativno zdravljenje miomov obsega operacije, pri katerih odstranimo miome iz maternice (miomektomija) ali pa odstranimo celotno maternico z miomi vred (histerektomija). Miomektomijo lahko izvršimo histeroskopsko, laparoskopsko ali z laparotomijo. Histerektomija je lahko vaginalna, laparoskopska ali z laparotomijo (abdominalna) (1). Laparoskopska odstranitev maternice se deli na tri vrste: laparoskopsko asistirano vaginalno histerektomijo (laparoskopski del ne obsega ligiranja materničnih žil), laparoskopsko histerektomijo (maternične žile ligiramo laparoskopsko, nožnico zašijemo vaginalno) in totalno laparoskopsko histerektomijo (brez vaginalne komponente, nožnico zašijemo laparoskopsko) (2). Miome pa lahko zdravimo tudi z embolizacijo materničnih arterij (1). Zapleti po operativnem zdravljenju miomov so redki, nanje pa vplivajo številni vzroki in dejavniki.

VZROKI ZA ZAPLETE PO OPERATIVNEM ZDRAVLJENJU MIOMOV

Vzroki za nastop zapletov so različni in lahko zajemajo velikost, število in lego miomov, težavnost operativnega posega, starost bolnice, sočasna kronična obolenja, stabilnost bolnice in ne nazadnje tudi bolnišnično okolje, pripravo instrumentov ter izvedbo pravilne tehnike posega (3). Zapleti po operativnem zdravljenju miomov obsegajo bolečine, krvavitve, okužbe, dolgotrajne izcedke iz nožnice, trombembolijo in poškodbe okolnih struktur. Ostali zapleti, ki se pojavljajo v vseh vejah kirurgije, so še pljučna embolija, miokardni infarkt, pljučnica in tekočin- sko ali elektrolitsko neravnovesje.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA RAZVOJ ZAPLETOV PO OPERATIVNIH POSEGIH

Na nekatere dejavnike lahko vplivamo, na druge ne, zato je treba pretehtati, ali je operacija za bolnico pomembnejša kot sam dejavnik tveganja.

Najpomembnejši dejavniki tveganja za zaplete so (4):

- visoka starost,
- srčno-žilne bolezni: ženske s srčno-žilnimi boleznimi počasneje okrevajo po operaciji, prav tako imajo večje tveganje za medoperativne zaplete, predvsem aritmije in srčni zastoj,
- pljučne bolezni in kajenje: zaradi kroničnih okvar na pljučih predstavljajo problem zlasti za anestezijo in morebitne okužbe po operaciji,
- debelost: povezana je s številnimi zapleti, in sicer poveča tveganje za okužbe in slabše celjenje ran, veliko je zapletov pri anesteziji, prav tako je povečano tveganje za trombembolične bolezni,
- sladkorna bolezen: pri sladkornih bolnicah je povečano število okužb in dehiscenc ran zaradi slabše prekrvavitve in oživčenja,
- povišan krvni tlak: poveča tveganje za možgansko-žilne zaplete,
- ledvične bolezni,
- jetrne bolezni in
- motnje strjevanja krvi in antikoagulantno zdravljenje: poveča tveganje za krvavitve med operacijo.

ZAPLETI PO HISTEROSKOPSKI MIOMEKTOMIJI

Histeroskopska miomektomija je upravičena pri submukoznih miomih, katerih premer ni večji od 5 cm (5). Evropsko združenje za endoskopijo razvršča submukozne miome v tip 0 (pecljati), tip I (> 50 % segajo v maternično votlino oz. < 50 % v miometriji) in tip II (> 50 % segajo v miometriji in < 50 % v maternično votlino). Histeroskopska miomektomija je najpogostejše indicirana pri

miomih tipa 0 in tipa I, pri miomih tipa II pa le v izbranih primerih, saj obstaja večja nevarnost močnejše krvavitve in poškodbe maternice. Le odstranitev submukoznih miomov dokazano vpliva na izboljšano spontano plodnost in rezultate oploditve z biomedicinsko pomočjo (6).

Zapleti po histeroskopski miomektomiji so redki, obsegajo pa (5, 7):

- poškodbe maternice (perforacije) v 0,27 % in
- preobremenitev s tekočino.

Operativni poseg v primeru histeroskopske miomektomije traja značilno krajši čas, medtem ko manjša izguba krvi, krajše bivanje v bolnišnici in več manjših pooperativnih zapletov po njej niso statistično značilno drugačni od tistih po laparoskopski miomektomiji (8). Med histeroskopsko miomektomijo nastopajo zapleti v 2,6 %, s posegom pa dosežemo želen dolgoročni učinek v 94,4 % (9). Pri 14,5 % je treba operacijo ponoviti (10). Histerektomijo pa je treba narediti v 5,9 % primerov (11).

ZAPLETI PO LAPAROSKOPSKI MIOMEKTOMIJI

Laparoskopske operacije so endoskopske operacije, ki potekajo predvsem znotraj telesne votline in naj bi minimalno poškodovale trebušno steno. Pooperativni potek pri bolnicah je enostavnejši, bivanje v bolnišnici krajše ter s tem tudi manjši stroški zdravljenja. Laparoskopske operacije intramuralnih miomov, ki so večji od 8 cm, in subseroznih miomov, večjih od 12 cm, smatramo za zelo zahtevne (3).

Intraoperativni zapleti pri laparoskopiji obsegajo poškodbe sosednjih organov (prebodenje črevesa, toplotno poškodbo stene črevesa, krvavitev iz jeter ali vranice, perforacijo sečnega mehurja, prebodenje maternice), žilne poškodbe (žile trebušne stene in arterije v trebušni votlini), zaplete pri pristopu (kila na mestu pristopa, okužba rane, nasaditev tumorskih celic v okolici pristopa), zaplete pnevmoperitoneja (pnevmoto-

raks, pnevmomediastinum, podkožni emfizem, zračna embolija), anesteziološke zaplete (aritmija, asistolija, metabolna in respiratorna acidoza) ter električne poškodbe (črevesa, sečnega mehurja ali sečevodov) (12). Po laparoskopskih operacijah so zapleti pogostejši pri bolnicah, ki so imele že predhodne operativne posege ali bolezenska stanja v trebušni votlini, kot sta endometrioza in medenična vnetna bolezen. Stanja, pri katerih se zapleti pogosteje pojavljajo, obsegajo obsežno dilatacijo črevesa, velike tumorje v medenici in trebuhu, obsežne zarastline v medenici in trebuhu, srčno-žilne bolezni in preponsko kilo (12). Poškodbe črevesa so lahko posledica nehotene punkcije z iglo, s katero se naredi pnevmoperitonej, uvajanja laparoskopskega trokarja, elektrokirurške poškodbe in poškodbe med disekcijo (13).

Na svetovni ravni je analiza 1,5 milijona laparoskopskih operacij pokazala prisotnost zapletov v 0,1 do 10 %. V več kot 50 % teh primerov so zapleti nastali pri uvajanju inštrumentov v trebušno votlino. Od vseh teh zapletov jih 20–25 % niso prepoznali med operacijo, temveč šele kasneje v pooperativnem obdobju (14). V raziskavi, ki je preučevala poškodbe pri uvajanju laparoskopskih inštrumentov v trebuh med letoma 1980 in 1999 v ZDA, so ugotovili poškodbe organov v 5 do 30 primerih na 10.000 operacij (0,05–0,3 %). Med temi poškodbami so bile zastopane poškodbe tankega črevesa v 25 %, širokega črevesa pa v 12 %. Med njimi kar v 50 % poškodbe črevesja niso bile prepoznane v roku 24 ur (15). V obsežnem pregledu literature o poškodbah pri uvajanju laparoskopskih inštrumentov v trebuh med letoma 1975 in 2002 so poškodbe nastale v 0,3 do 1,3 primerih na 1.000 operacij (0,03–0,13 %) (16). Analiza 629 poškodb organov pri uvajanju trokarjev iz leta 2001 navaja 182 visceralnih poškodb (predvsem črevesje). V omenjeni skupini 629 poškodb organov se je 32 primerov končalo s smrtjo, med njimi je bilo 6 primerov poškodb črevesa. Poškodbo črevesa so diagnosticirali

z zakasnitvijo v 10 %, v tej skupini pa je bila umrljivost 21 % (17).

Na državni ravni v Sloveniji so pri 14.501 diagnostičnih laparoskopijah ugotovili štiri (0,03 %) zaplete. Pri vseh je šlo za poškodbo črevesa. Dva primera so diagnosticirali in oskrbeli med operacijo, dva pa po operaciji (18). Med operativnimi laparoskopijami so imeli slovenski avtorji 22 zapletov pri 11.673 posegih (0,19 %). Pri tem je šlo v treh primerih za poškodbe črevesa, ostalo pa so bile krvavitve in poškodbe drugih organov (18). Kar 78 % vseh zapletov pri endoskopskih operacijah so poškodbe s krvavitvijo ter poškodbe črevesa in kar 40 % vseh laparoskopskih poškodb ostane med endoskopsko operacijo neopaženih. Med ostale zaplete sodijo še poškodbe urogenitalnega trakta (sečnega mehurja, sečevoda) (18). Medoperativni zapleti se pri laparoskopskih operacijah pojavljajo predvsem pri debelih bolnicah, bolnicah, ki so že imele operacijo v trebuhu, ter pri neizkušenem kirurgu (13). Slovenski avtorji navajajo, da je konverzija v laparotomijo pri laparoskopskih miomektomijah potrebna v do 7 %, večji zapleti pa nastopajo v do 1,1 % primerov (19). Med njimi so bile najpogostejše pooperativne krvavitve, abscesi in poškodbe črevesa.

Zapleti po laparoskopski miomektomiji obsegajo (13, 19, 20):

- bolečine,
- krvavitev,
- okužbo ležišča mioma,
- nastanek »parazitskih« miomov po morselaciji,
- razsoj malignega tkiva med morselacijo sarkomov,
- dehiscenco med naslednjo nosečnostjo in
- rupturo maternice.

Po morselaciji miomov lahko zrastejo t. i. »parazitski miomi«, kar se zgodi v 0,9–1,2 % (21, 22). Posebno huda oblika parazitskih miomov je t. i. diseminirana peritonealna leiomiomatoza (23). Morselacija »miomov«, za katere se kasneje izkaže, da so dejansko

sarkomi, lahko povzroči razsoj malignih celic po trebušni votlini in s tem poslabša prognozo bolezni (24–26). Perri in sodelavci so poročali o preživetju glede na tip operacije, pri bolnicah s končno diagnozo leiomiosarkom stadija I, operativno zdravljenih v letih 1969–2005. Izkazalo se je, da je preživetje pri bolnicah, ki so imele primarno opravljeno totalno histerektomijo, 2,8-krat višje od tistih, pri katerih je bil tumor pri operativnem posegu poškodovan, torej pri različnih vrstah miomektomije ali pri morselaciji (27). Pomembno višji odstotek ponovitev bolezni in višjo smrtnost je pri bolnicah z nepričakovano odkritimi leiomiosarkomi po morselaciji v primerjavi s tistimi, ki so imele tumor odstranjen v celoti, pokazala tudi nedavna metaanaliza skupno 202 bolnic, ki pa je poudarila, da na tem področju še vedno ni dovolj kakovostnih kliničnih raziskav, da bi lahko nedvomno opredelili razmerje med dobrobitjo in tveganjem tega posega (28). Pri morselaciji miomov lahko računamo s prisotnostjo sarkoma maternice v 1 od 352 primerov, leiomiosarkoma pa v 1 od 498 primerov (29, 30). Poleg Ameriške agencije za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) največjo možno previdnost in uporabo alternativnih tehnik odstranitve miomov priporoča tudi Ameriško združenje ginekoloških laparoskopistov (angl. *American Association of Gynecologic Laparoscopists*, AAGL) (31). Petletno preživetje zaradi sarkomov maternice znaša namreč le 42–44 % (32, 33).

ZAPLETI PO MIOMEKTOMIJI Z LAPAROTOMIJO

Miomektomijo lahko naredimo skozi mini-laparotomijsko ali klasično laparotomijsko odprtino. Obe metodi se vse bolj opuščata, saj so ju nadomestile minimalno invazivne tehnike.

Po miomektomiji z laparotomijo lahko nastopijo (34, 35):

- bolečine,
- krvavitev,

- okužba,
- trebušna kila in
- nastanek piogene ciste.

Laparoskopska miomektomija je primernejša metoda za odstranitev miomov maternice od odstranitve miomov z minilaparotomijo, kakor tudi z navadno laparotomijo (34, 36). Po njej je bolečin manj, manj je pooperativne povišane temperature, krajše pa je tudi bivanje v bolnišnici (37). Miomektomija med carskim rezom naj ne bi povečala stopnje tveganja za nastanek pooperativnih zapletov (38, 39). Način odstranitve miomov (z laparotomijo ali laparoskopijo) ne vpliva na rezultate glede kasnejše plodnosti (40).

ZAPLETI PO VAGINALNI HISTEREKTOMIJI

Če je le možno, skušamo maternico odstraniti skozi nožnico (2). Glavna prednost vaginalnih operacij je nizka smrtnost in obolevnost (41). Pooperativni potek je mnogo krajši in manj zapleten kot po laparotomijskih operacijah. Pri vaginalnih operacijah je trebušna votlina odprta na najnižjem mestu, visceralni organi so nedotaknjeni in drenaža je boljša. Večji del operacij poteka ekstrapерitonealno. Po vaginalni histerektomiji je tudi bolnišnično zdravljenje značilno krajše, po njej je manj zapletov in febrilnih stanj kot po abdominalni histerektomiji (42).

Krajše trajanje operacije in manj globoka narkoza sta velika prednost predvsem pri debelih in starejših bolnicah s srčno-žilnimi obolenji. Prav tako so vaginalne operacije pri bolnicah s prekomerno telesno težo tehnično lažje kot laparotomije. Redkejši so tudi bronhopulmonalni zapleti. Peristaltika črevesa se vzpostavi hitreje, hitrejša sta okrevanje in rehabilitacija. Ker bolnice nimajo brazgotin na trebuhu, je to glede na psihološki moment brez dvoma velika prednost (43). Relativne in absolutne kontraindikacije za vaginalno histerektomijo predstavljajo različna stanja, kot je volumen maternice,

večji od trimesečne nosečnosti, in slaba premakljivost maternice zaradi vnetja ali predhodnega obsevanja genitalnih organov (43). Tudi po ekonomski plati je vaginalna histerektomija ustrežnejša od abdominalne (44).

Med pooperativnimi zapleti po vaginalni histerektomiji prevladujejo (43):

- krvavitev,
- vnetje operativnega polja in
- spust (descensus) ter zdrs (prolaps) nožnice.

Vaginalna histerektomija je hitrejša od laparoskopske histerektomije, po pooperativnih zapletih pa je primerljiva z njo (45).

ZAPLETI PO LAPAROSKOPSKI HISTEREKTOMIJI

Če maternice ne moremo odstraniti po vaginalni poti, si pomagamo z laparoskopsko histerektomijo (46, 47). Pri njej je sicer več poškodb mehurja in sečevodov kot pri abdominalni histerektomiji (42). Laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija je primernejša metoda odstranitve maternice od abdominalne histerektomije (48). Čeprav je povezana z daljšim časom operacije, je pri njej izguba krvi manjša, bolečin je manj, bolnišnično zdravljenje je krajše, prav tako pa je manj zapletov.

Zapleti po laparoskopski histerektomiji so (48, 49):

- bolečine,
- krvavitev,
- vnetje,
- poškodbe okolnih organov (mehur, sečevoda, črevo),
- razsoj malignega tkiva,
- ileus,
- trombembolija,
- pooperativne kile in
- preostanek endometrija ali tkiva maternice.

Subtotalna histerektomija (pri kateri odstranimo le telo maternice, ne pa materničnega vratu) v primerjavi s totalno histerektomijo ne prinaša boljše spolne funkcije ali delovanja sečil in črevesja (50). V primerjavi s totalno histerektomijo ženske po

subtotalni histerektomiji lahko ciklično krvavijo še do leto dni po operaciji. Slovenski avtorji poročajo o zapletih po laparoskopski histerektomiji v 1,1 do 14,1 % (51). Po laparoskopsko asistirani vaginalni histerektomiji nastanejo težji zapleti v manj kot 3 %, lažji zapleti pa v manj kot 9 % (52).

ZAPLETI PO HISTEREKTOMIJI Z LAPAROTOMIJO

Histerektomijo z laparotomijo opravimo v primeru zelo velikih miomov ali pridružene patologije. Pri njej lahko odstranimo tudi adneksa ali pa jih pustimo v telesu. Histerektomija z laparotomijo se običajno izvede po točno določenem protokolu (53).

Zapleti, ki so možni po histerektomiji z laparotomijo, so (53, 54):

- bolečine,
- krvavitev,
- vnetje operativne rane ali trebušne votline,
- poškodbe organov (mehur, sečevoda, črevo),
- nastanek fistul,
- ileus,
- pooperativne kile in
- trombembolija (0,6 %).

Zapletom se lahko izognemo z ustrezno pripravo bolnic, nežnim ravnanjem s tkivi v trebušni votlini, natančno tehniko operiranja in primerno pooperativno oskrbo. Na splošno velja, da je po histerektomiji z laparotomijo več zapletov kot po vaginalni histerektomiji (55).

ZAPLETI PO EMBOLIZACIJI MIOMOV

Dejavniki tveganja za zaplete po embolizaciji miomov obsegajo velikost maternice, velikost miomov in količino vbrizganih delcev, potrebnih za embolizacijo (56). Laparoskopska okluzija materničnih žil je manj učinkovita od miomektomije in embolizacije materničnih arterij (57). Embolizacija materničnih arterij je za naslednjo nosečnost nevarnejša metoda od miomektomije, saj je po njej značilno več spontanih splavov, predčasnih porodov, nepravilnosti pla-

cente ter krvavitev po porodu (58). Embolizacijo materničnih arterij naj bi izvajali le za to posebej usposobljeni radiologi (59).

Zapleti po embolizaciji miomov se pokažejo v 13 % po 6 mesecih, v 16 % po enem letu, v 17 % po 3 letih in v 18 % po 5 letih (60). Med njimi je najpogostejša ekspulzija mioma, zapleti pa so pogostejši pri submukozno ležečih miomih.

Cochranov pregled sedmih randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so skupaj vključevale 793 bolnic in so primerjale embolizacijo materničnih arterij z abdominalno histerektomijo ali miomektomijo, ni pokazal pomembnih razlik med posegi glede na zadovoljstvo bolnic in glede na pogostost večjih zapletov. Ugotovili pa so, da je embolizacija materničnih arterij povezana z večjo pojavnostjo manjših zapletov in z bistveno večjo verjetnostjo, da bo dve do pet let po primarnem posegu potrebna ponovna kirurška intervencija (61). Nekaj poročil o posameznih primerih pa je kot katastrofalni zaplet embolizacije maternične arterije navedlo tudi obstrukcijo ali perforacijo črevesa (62, 63).

SPLOŠNI ZAPLETI PO OPERATIVNEM ZDRAVLJENJU MIOMOV

Zapleti med različnimi vrstami histerektomije zaradi miomov nastopajo v okoli 2,9 %, po njih pa v okoli 1,8 % primerov (64). Med splošne zaplete po operativnem zdravljenju miomov sodijo (4):

- zvišana telesna temperatura,
- okužba rane,
- hematoma rane,
- dehiscenca rane,
- okužba sečil,
- retenca urina,
- tromboza in trombembolija ter
- pljučni zapleti.

ZAKLJUČEK

Kot vsak invazivni poseg tudi operativno zdravljenje miomov prinaša tveganje za

nekatero zaplete, ki se jim lahko z dobrim poznavanjem njihovih vzrokov in izogibanjem dejavnikom tveganja le delno izognemo. Potrebna je individualna obravnava

bolnic in presoja razmerja med dobrobitjo in tveganjem predvidenega posega. Ob pojavu zapletov pa je bistvenega pomena njihova hitra prepoznavna in ustrezno ukrepanje.

LITERATURA

1. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014; 6: 95–114.
2. Johnson N, Barlow D, Lethaby A, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2: CD003677.
3. Saccardi C, Gizzo S, Noventa M, et al. Limits and complications of laparoscopic myomectomy: which are the best predictors? A large cohort single-center experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290 (5): 951–6.
4. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JL, et al. Perioperative considerations. In: Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JL, et al., eds. *Williams Gynecology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012. p. 948–78.
5. Ribič-Pucelj M, Tomažević T, Vogler A. Histeroskopska resekcija submukoznih miomov. In: Ribič-Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 372–6.
6. Wong L, Brun JL. Myomectomy: technique and current indications. *Minerva Ginecol*. 2014; 66 (1): 35–47.
7. Kayatas S, Meseci E, Tosun OA, et al. Experience of hysteroscopy indications and complications in 5,474 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014; 41 (4): 451–4.
8. Yi YX, Zhang W, Guo WR, et al. Meta-analysis: the comparison of clinical results between vaginal and laparoscopic myomectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283 (6): 1275–89.
9. Polena V, Mergui JL, Perrot N, et al. Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 130 (2): 232–7.
10. Emanuel MH, Wamsteker K, Hart AA, et al. Long-term results of hysteroscopic myomectomy for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol*. 1999; 93: 743–8.
11. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruijff JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol*. 1993; 82 (5): 736–40.
12. Kopjar M, Zadro M. Komplikacije pri ginekološkoj laparoskopiji. In: Kopjar M, ed. *Ginekološka endoskopija: laparoskopija, histeroskopija*. Zagreb: Miroslav Kopjar; 1999. p. 130–8.
13. Mac Cordick C, Lécuru F, Rizk E, et al. Morbidity in laparoscopic gynecological surgery: results of a prospective single-center study. *Surg Endosc*. 1999; 13 (1): 57–61.
14. Magrina JF. Complications of laparoscopic surgery. *Clin Obstet Gynecol*. 2002; 45 (2): 469–80.
15. Chandler JG, Corson SL, Way LW. Three spectra of laparoscopic entry access injuries. *J Am Coll Surg*. 2001; 192 (4): 478–90.
16. Jansen FW, Kolkman W, Bakku EA, et al. Complications of laparoscopy: an inquiry about closed-versus open-entry technique. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190 (3): 634–8.
17. Bhojral S, Vierra MA, Nezhat CR, et al. Trocar injuries in laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg*. 2001; 192 (6): 677–83.
18. Tomažević T. Kirurški zapleti pri laparoskopskih operacijah. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 89–95.
19. Ribič - Pucelj M, Tomažević T, Vogler A. Laparoskopska miomektomija. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji*. Radovljica: Didakta; 2007. p. 207–15.
20. Koyama S, Kobayashi M, Tanaka Y, et al. Laparoscopic repair of a post-myomectomy spontaneous uterine perforation accompanied by a bizarre tumor resembling polypoid endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20 (6): 912–6.
21. Nezhat C, Kho K. Iatrogenic myomas: new class of myomas? *J Minim Invasive Gynecol*. 2010; 17 (5): 544–50.
22. Cucinella G, Granese R, Calagna G, et al. Parasitic myomas after laparoscopic surgery: an emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases. *Fertil Steril*. 2011; 96 (2): 90–6.

23. Al-Talib A, Tulandi T. Pathophysiology and possible iatrogenic cause of leiomyomatosis peritonealis disseminata. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69 (4): 239–44.
24. Brower V. FDA considers restricting or banning laparoscopic morcellation. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106 (10): 339.
25. Brower V. FDA likely to further restrict or ban morcellation. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (9): 369.
26. Anupama R, Ahmad SZ, Kuriakose S, et al. Disseminated peritoneal leiomyosarcomas after laparoscopic »myomectomy« and morcellation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011; 18 (3): 386–9.
27. Perri T, Korach J, Sadetzki S, et al. Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19 (2): 257–60.
28. Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015; 137 (1): 167–72.
29. U.S. Food and Drug Administration. Laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA Safety Communication [internet]. 2014 [citirano 2015 Mar 8]. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm>
30. U.S. Food and Drug Administration. UPDATED Laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA Safety Communication [internet]. 2014 [citirano 2015 Mar 8]. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm>
31. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL). AAGL Member Update: Disseminated leiomyosarcoma with power morcellation [internet]. 2014 [citirano 2015 Mar 8]. Dosegljivo na: <http://www.aagl.org/aaglnews/aagl-member-update-disseminated-leiomyosarcoma-with-power-morcellation/>
32. Arko D, Dovnik A, Takač I. Zdravljenje materničnih sarkomov v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor v obdobju 1996–2011. *Acta Medico-biotechnica.* 2013; 6 (2): 30–8.
33. Lusby K, Savannah KB, Demicco EG, et al. Uterine leiomyosarcoma management, outcome, and associated molecular biomarkers: a single institution's experience. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20 (7): 2364–72.
34. Shen Q, Chen M, Wang Y, et al. Effects of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy on uterine leiomyoma: a meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22 (2): 177–84.
35. Oda K, Ikeda Y, Maeda D, et al. Huge pyogenic cervical cyst with endometriosis, developing 13 years after myomectomy at the lower uterine segment: a case report. *BMC Womens Health.* 2014; 14: 104.
36. Jin C, Hu Y, Chen XC, et al. Laparoscopic versus open myomectomy – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145 (1): 14–21.
37. Bhavé Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, et al. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10: CD004638.
38. Machado LS, Gowri V, Al-Riyami N, et al. Caesarean myomectomy: feasibility and safety. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2012; 12 (2): 190–6.
39. Kumar RR, Patil M, Sa S. The utility of caesarean myomectomy as a safe procedure: a retrospective analysis of 21 cases with review of literature. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8 (9): 5–8.
40. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD003857.
41. Kos L, Lukanović A. Vaginalna histerektomija z ali brez adneksov. In: Kos L, Lukanović A, eds. *Tehnika vaginalne kirurgije*. Ljubljana: Klinični center, Ginekološka klinika; 2000. p. 21–37.
42. Johnson N, Barlow D, Lethaby A, et al. Methods of hysterectomy: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005; 330 (7506): 1478.
43. Kos L, Lukanović A. Prednosti in meje vaginalnih operacij. In: Kos L, Lukanović A, eds. *Tehnika vaginalne kirurgije*. Ljubljana: Klinični center, Ginekološka klinika; 2000. p. 13.
44. Guvenal T, Ozsoy AZ, Kilic MA, et al. The availability of vaginal hysterectomy in benign gynecologic diseases: a prospective, non-randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36 (4): 832–7.
45. Schindlbeck C, Klauser K, Dian D, et al. Comparison of total laparoscopic, vaginal and abdominal hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277 (4): 331–7.
46. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 3: CD003677.
47. Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, et al.; Clinical Practice Gynaecology Committee and Executive Committee and Council, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical guidelines. Hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002; 24 (1): 37–61.
48. Yi YX, Zhang W, Zhou Q, et al. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy vs abdominal hysterectomy for benign disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159 (1): 1–18.

49. Yi C, Li L, Wang X, et al. Recurrence of uterine tissue residues after laparoscopic hysterectomy or myomectomy. *Pak J Med Sci.* 2014; 30 (5): 1134–6.
50. Lethaby A, Mukhopadhyay A, Naik R. Total versus subtotal hysterectomy for benign gynaecological conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4: CD004993.
51. Kobal B. Laparoscopska histerektomija. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji.* Radovljica: Didakta; 2007. p. 251–7.
52. Cvjetičanin B, Kobal B. LAVH – Laparoscopsko asistirana vaginalna histerektomija. In: Ribič - Pucelj M, ed. *Endoskopske operacije v ginekologiji.* Radovljica: Didakta; 2007. p. 258–63.
53. Kos L, Lukanović A. Enostavna totalna histerektomija z ali brez adneksov. In: Kos L, Lukanović A, eds. *Tehnike laparotomij v ginekološki kirurgiji.* Ljubljana: Združenje ginekologov in porodničarjev Slovenije; 2003. p. 130–62.
54. Barber EL, Neubauer NL, Gossett DR. Risk of venous thromboembolism in abdominal versus minimally invasive hysterectomy for benign conditions. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212 (5): 609.
55. Chen B, Ren DP, Li JX, et al. Comparison of vaginal and abdominal hysterectomy: a prospective non-randomized trial. *Pak J Med Sci.* 2014; 30 (4): 875–9.
56. Bérczi V, Valcseva É, Kozics D, et al. Safety and effectiveness of UFE in fibroids larger than 10 cm. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015; 38 (5): 1152–6.
57. Panagiotopoulou N, Nethra S, Karavolos S, et al. Uterine-sparing minimally invasive interventions in women with uterine fibroids: a systematic review and indirect treatment comparison meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93 (9): 858–67.
58. Goldberg J, Pereira L. Pregnancy outcomes following treatment for fibroids: uterine fibroid embolization versus laparoscopic myomectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006; 18 (4): 402–6.
59. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. Uterine fibroid embolization (UFE). *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 89 (3): 305–18.
60. Tropeano G, Amoroso S, Di Stasi C, et al. Incidence and predictive factors for complications after uterine leiomyoma embolization. *Hum Reprod.* 2014; 29 (9): 1918–24.
61. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 12: CD005073.
62. Virmani V, Fasih N, Rakhra K. Intraluminal bowel obstruction by a detached fibroid – an extremely unusual complication of uterine artery embolization. *Clin Radiol.* 2011; 66 (8): 795–7.
63. Acharya J, Bancroft K, Lay J. Perforation of transverse colon: a catastrophic complication of uterine artery embolization for fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012; 35 (6): 1524–7.
64. Ellessawy M, Schollmeyer T, Mettler L, et al. The incidence of complications by hysterectomy for benign disease in correlation to an assumed preoperative score. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292 (1): 127–33.

Dinko Zavrl¹

Poklicna izpostavljenost ionizirajočemu sevanju v interventni kardiologiji

Occupational Exposure to Ionising Radiation in Interventional Cardiology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: interventna kardiologija, poklicna izpostavljenost, ionizirajoče sevanje, efektivna doza, katarakta, zaščita

Pristopi in tehnologije v kardiologiji se neprestano izboljšujejo, zato postajajo interventni posegi vse številnejši in dostopnejši. Za razliko od bolnika, ki je izpostavljen primarnemu snopu rentgenskih žarkov, je največji delež ionizirajočega sevanja, ki med posegom prispeva k prejeti dozi osebja, posledica sipanja. Kljub temu da osebje opravi čedalje več posegov, je poklicna izpostavljenost ionizirajočemu sevanju v interventnih laboratorijih čedalje manjša. Učinkom ionizirajočega sevanja v interventni kardiologiji so med delom izpostavljenosti predvsem tkiva glave, vratu in okončin. Podatki kažejo, da dosednji deterministični model nastanka radiacijske katarakte zahteva ponovni pregled, saj prag izpostavljenosti za razvoj motnjav v leči postavljajo še nižje od trenutno veljavnih priporočil. Ker zakonodaja s področja jedrske varnosti poleg upoštevanja zakonsko določene zgornje meje izpostavljenosti nalaga tudi izboljšanje zaščite po načelu zmanjšanja izpostavljenosti na najnižji nivo, ki ga je moč doseči znotraj razumskih okvirjev, sta merjenje izpostavljenosti in izboljšanje zaščite pred sevanjem ključnega pomena.

ABSTRACT

KEY WORDS: interventional cardiology, occupational exposure, ionizing radiation, effective dose, cataract, protection

The approaches and technologies in cardiology are constantly improving. Interventional procedures are therefore ever increasing in number and availability. Unlike the patient, who is exposed to the primary X-ray beam, the dose to the interventional staff is mainly comprised of X-ray scatter. Despite performing an increasing number of procedures, current data show a continuing occupational exposure decrease in interventional cardiology. Body parts most exposed to ionizing radiation during work in interventional cardiology are the head, neck and limbs. Data show that the deterministic model of radiation cataract formation requires revision because it sets the threshold for the development of lens opacities even lower than current recommendations. Because the current nuclear safety regulations not only set the upper limit of exposure but also demand optimization of exposure to a level as low as reasonably possible, measurements of exposure and protection optimization are of key importance.

¹ Dinko Zavrl, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; dinko.zavrl@gmail.com

UVOD

Pristopi in tehnologije v interventni kardiologiji se neprestano izboljšujejo, zato postajajo posegi, s katerimi se izogibamo zapletenim, invazivnim in dragim operacijam, vse številnejši in dostopnejši. Prednosti interventne kardiologije so tako danes dobro znane, vendar prinašajo tudi specifična tveganja, katerim so izpostavljeni tako bolniki kot osebje.

Medtem ko je bolnik izpostavljen primarnemu snopu rentgenskih žarkov, ki preseva njegovo telo in služi za izdelavo posnetkov za diagnostične in terapevtske namene, je največji delež ionizirajočega sevanja, ki med posegom prispeva k prejeti dozi osebe, posledica sipanja. To nastane ob medsebojnem vplivu primarnega snopa in bolnikovega telesa, pri čemer bolnikovo telo nekaj žarkov absorbira, nekaj pa se jih razprši po prostoru. Ti žarki ne služijo več pridobivanju slike, ampak predstavljajo tveganje za osebje, ki se v danem trenutku nahaja v katetrskem laboratoriju (1, 2).

Zakonsko predpisane doze pri nas določa Direktiva Sveta 96/29/EURATOM z dne 13. maja 1996 o določitvi temeljnih varnostnih standardov za varstvo zdravja delavcev in prebivalstva pred nevarnostmi zaradi ionizirajočega sevanja, s katero je usklajena tudi slovenska zakonodaja. Ta določa, da je mejna efektivna doza za izpostavljene delavce 100 miliSievertov (mSv) v zaporednem petletnem obdobju, pod pogojem, da je največja efektivna doza 50 mSv v kateremkoli posameznem letu. Direktiva predpisuje tudi doze za posamezne dele telesa (3):

- Mejna ekvivalentna doza, ki jo prejme očesna leča, je 150 mSv na leto.
- Mejna ekvivalentna doza, ki jo prejme koža, je 500 mSv na leto. Ta meja se nanaša na katerokoli področje površine 1 cm², ne glede na to, kateri del telesa je izpostavljen.
- Mejna ekvivalentna doza, ki jo prejmejo roke, podlahti, noge in gležnji, je 500 mSv na leto.

Testiranja in terapevtski posegi v interventni kardiologiji predstavljajo vsaj eno tretjino celokupne doze ionizirajočega sevanja, ki ga letno v medicinske namene prejmejo pacienti. Izpostavljenost interventnih kardiologov je zato pričakovano višja, v primerjavi z radiologi celo dva- do trikrat (4).

Doza sevanja, ki jo prejmejo interventni kardiologi pri izvedbi iste vrste posega, se lahko zaradi kliničnih spremenljivk, kot so kompleksnost lezije, obseg pacientovega telesa, položaj pacienta in rentgenskega aparata, poveča za cel red velikosti (5). Nekatere nove tehnologije in zahtevnejši posegi so vezani tudi na večjo izpostavljenost. Efektivna doza, izmerjena pri interventnih kardiologih, ki opravljajo transaortno implantacijo aortne zaklopke, je v povprečju znašala 0,04 mSv na poseg za kardiologa in 0,001 mSv za medicinsko sestro in radiološkega inženirja. Ob tem je najvišja izmerjena doza med enim posegom znašala 0,3 mSv. Primerjava podatkov z meritvami doz pri enostavnejših posegih, kot sta koronarna angiografija in perkutana koronarna intervencija, je pokazala povprečno mesečno dozo 0,17 mSv pri interventnem kardiologu in 0,02 mSv pri medicinski sestri in radiološkem inženirju (6). Podobne rezultate so pokazale tudi druge raziskave (7–9). Mandapaka je s sodelavci analiziral doze prejetega sevanja pri tistih izpostavljenih kardiologih, ki poleg kliničnega v interventnem laboratoriju opravljajo tudi pedagoško delo. Rezultati kažejo, da so doze prejetega sevanja pri tej skupini primerljive z dozami sevanja, ki jih prejmejo radiologi, ki se ukvarjajo zgolj s klinično prakso, zato bistvene dodatne izpostavljenosti na račun pedagoške dejavnosti ni pričakovati (10).

Kljub nenehnemu povečevanju obremenitev podatki kažejo, da je poklicna izpostavljenost v interventnih laboratorijih zaradi učinkovitejših zaščitnih ukrepov, sledenja izpostavljenosti in tehnološkega napredka sevalnih naprav čedalje manjša. V raziskavi,

ki je po 15 letih sledenja primerjala doze izpostavljenosti, so izmerili, da so v letu 2006 interventni kardiologi prejeli le 14 % efektivne doze, ki bi jo prejeli v letih 1989–1992, saj je ta z 10,2 mSv/leto padla na 1,2 mSv/leto. Doza, izmerjena nad zaščitno obleko, pa je bila kar 14-krat manjša (11).

POSLEDICE POKLICNE IZPOSTAVLJENOSTI V INTERVENTNI KARDIOLOGIJI

Zaradi radiosenzitivnosti določenih tkiv za ionizirajoče sevanje, njihove lokacije na telesu, kjer jih je med opravljanjem posegov težko zadostno ščititi, ali pa neprimerne oziroma nezadostne rabe zaščitne opreme so učinkom ionizirajočega sevanja izpostavljen predvsem tkiva glave, vratu in okončin. Podatki o posledicah izpostavljenosti drugih delov telesa so skupi.

Z analizo kromosomskih aberacij (KA) somatske DNA lahko ocenimo biološke posledice kronične izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju. Študija primerov s kontrolami, kjer so analizirali incidenco KA pri izpostavljenih kardiologih in tehnikih, je pokazala višji delež vseh KA in značilno višji delež kromosomskih lomov in acentričnih fragmentov pri kardiologih in tehnikih (mediana pri kardiologih $3,27 \pm 3,03$ in pri tehnikih $5,50 \pm 3,80$) v primerjavi s kontrolami (mediana $1,14 \pm 0,50$, $p < 0,001$) (12). Podobna raziskava primerov s kontrolami, kjer so primerjali število mikronukleusov (MN), ki večinoma nastanejo zaradi kromosomskih lomov ali napake pri vključitvi kromosoma v delitveno vreteno, je ugotovila značilno višje število MN na 1000 celic pri izpostavljenih ($20,5 \pm 1,6$) kot pri neizpostavljenih ($12,8 \pm 1,3$, $p = 0,001$). Korelacija med leti poklicne izpostavljenosti in frekvenco MN je bila značilna za izpostavljene ($r = 0,428$, $p = 0,02$), za neizpostavljene pa ne ($r = 0,253$, $p = 0,17$) (13).

Podatki torej kažejo, da lahko delo v katetrskih laboratorijih kljub izpostavljenosti dozam sevanja, ki so znotraj trenutnih pri-

poročil, vodi do višjega števila KA, kot je značilno za zdravo populacijo (12, 13). Rezultati kohortnih raziskav so pokazali značilno višji delež vseh malignih bolezni pri osebah z višjo frekvenco KA (14–16). To kaže, kako pomembno je izvajanje tako citogenetske kot tudi fizikalne dozimetrije pri ugotavljanju dejanske izpostavljenosti osebja katetrskega laboratorija. Glavna omejitev takšnih raziskav je otežen nadzor begajočih spremenljivk, kot so drugi mutageni dejavniki (starost, kajenje, itd.) (17, 18).

Kohortna raziskava kanadskih zdravstvenih delavcev, izpostavljenih nizkim dozam ionizirajočega sevanja iz različnih virov, je pokazala nižjo smrtnost zaradi raka in ne-rakavih bolezni v primerjavi s splošno kanadsko populacijo. Ob zaključku raziskave je povprečna kumulativna doza sevanja znašala 3,78 mSv. Značilno zvišana je bila zgolj incidenca raka ščitnice (standardizirana incidenčna stopnja (SIS) 1,74 (90 % interval zaupanja: 1,40–2,10)) (19). Podobna raziskava finskega registra poklicne izpostavljenosti je pokazala, da izpostavljenost nizkim dozam sevanja ni pomemben dejavnik tveganja za razvoj rakavih bolezni. Incidenca raka je bila primerljiva med izpostavljenimi zdravniki (SIS 1,0 (95 % interval zaupanja: 0,7–1,4)), neizpostavljenimi zdravniki (SIS 1,0 (95 % interval zaupanja: 1,0–1,1)) ter splošno populacijo. Povprečna kumulativna doza je znašala 12,7 mSv (20).

Poleg rakavih bolezni je izpostavljenost ionizirajočemu sevanju znan dejavnik tveganja za razvoj bolezni srca in ožilja, vendar rezultati raziskav, ki obravnavajo osebe, izpostavljene nizkim dozam, niso enotni (21). Mednarodna raziskava, v kateri je sodelovalo 15 držav, ni ugotovila povezave med izpostavljenostjo nizkim dozam sevanja in umrljivostjo zaradi bolezni srca in ožilja (relativno tveganje 0,09/Sv (95 % interval zaupanja: -0,43–0,7)). Učinek zdravega delavca (angl. *healthy worker effect*, HVE), ki se značilno pojavlja v poklicih, kjer so delavci pod strogim zdravstvenim nadzorom, je bil iz

študije izključen (22). Metaanaliza, ki je vključevala delavce, ki so bili s celim telesom izpostavljeni kumulativni dozi $< 0,5$ Sv ali dnevni dozi < 10 mSv, pa je ugotovila relativno tveganje za razvoj vseh bolezni srca in ožilja, ki je v Franciji znašalo 2,5 %/Sv (95 % interval zaupanja: 0,8–4,2), v Rusiji pa 8,5 %/Sv (95 % interval zaupanja: 4,0–13). Ti podatki bi lahko pomenili, da je smrtnost, povezana z izpostavljenostjo ionizirajočemu sevanju, bistveno višja od trenutnih podatkov, saj ocene temeljijo predvsem na posledicah rakavih bolezni (23).

Radiacijska katarakta in zamotnitve leče

Povezava med katarakto in izpostavljenostjo ionizirajočemu sevanju je znana že dolgo (24, 25). Glede na anatomsko lego motnjav jo razvrščamo v štiri glavne oblike in sicer nuklearno, kortikalno, posteriorno subkapsularno in mešano. Posteriorna subkapsularna katarakta je med starostnimi spremembami leče najredkejša, a hkrati najpogostejše opisana v povezavi z izpostavljenostjo ionizirajočemu sevanju (26). Po izpostavitvi ionizirajočemu sevanju se v posteriornem subkapsularnem predelu leče sprva pojavijo točkaste in vakuolizirane spremembe, ki se sčasoma združijo v večje motnjave (27). Ta oblika je zaradi lege v optični osi najbolj neugodna, saj lahko že manjše motnjave znatno vplivajo na ostrino vida (28).

Prvi je pojav radiacijske katarakte in zamotnitev leče v prej slabo raziskani, a izpostavljeni populaciji interventnih kardiologov, leta 2004 opisal Junk s sodelavci. Raziskava je sicer imela določene pomembne metodološke omejitve, a je ugotovila prisotnost sprememb leče, ki bi lahko bile povezane z izpostavljenostjo rentgenskim žarkom v 37,3 % primerov in razvito katarakto v 8 % primerov (29). Raziskava prime-

rov s kontrolami, ki jo je opravil Vano s sodelavci, je ugotovila podobno. Relativno tveganje za razvoj subkapsularnih motnjav pri interventnih kardiologih je bilo 3,2 (38 % pri izpostavljenih proti 12 % pri neizpostavljenih, $p < 0,005$) (30). Podobna raziskava je pri povprečni dozi 3,4 Gray (Gy) in srednji dozi 1,0 Gy odkrila posteriorne subkapsularne spremembe pri 52 % (95 % interval zaupanja: 35–73) izpostavljenih interventnih kardiologov in 45 % (95 % interval zaupanja: 15–100) izpostavljenih medicinskih sester. Relativno tveganje za razvoj sprememb je bilo pri interventnih kardiologih 5,7 (95 % interval zaupanja: 1,5–22), pri medicinskih sestrah pa 5,0 (95 % interval zaupanja: 1,2–21) (31). Leta 2011 je ICRP (angl. *International Commission on Radiological Protection*) na podlagi novih podatkov zgornjo mejo izpostavljenosti leče znižal s 5 Gy, prejetih v večkratnih dozah, oziroma 2 Gy, prejeta v enkratni dozi, na 0,5 Gy (32)^a.

Pri relativno visoki izpostavitvi (> 1 Gy) se motnjave v leči lahko pojavijo že po nekaj letih, medtem ko se lahko za vid omejujoča katarakta pojavi tudi po več desetletjih (25, 33). Trajanje latentne dobe je obratno sorazmerno s prejeto dozo (27).

Novi podatki kažejo, da dosedanja deterministični model nastanka radiacijske katarakte zahteva ponovni pregled, saj prag izpostavljenosti za razvoj motnjav v leči postavljajo še nižje od trenutno veljavnih priporočil ali pa spodnje meje za razvoj motnjav leče poskusno sploh ni bilo možno ugotoviti (34, 35). Ker kljub dolgoletnim izkušnjam moderne medicine z radiacijsko katarakto vprašanje praga izpostavljenosti ostaja odprto, bo v prihodnje za natančnejšo opredelitev povezave med izpostavljenostjo in klinično sliko potrebno opraviti dodatne epidemiološke raziskave in raziskave na živalskih modelih (36, 37). Problem

^a Doze in mejne vrednosti so zapisane v enoti Gy (absorbirana doza), saj veljajo za vse vrste ionizirajočih sevanj in za razliko od ekvivalentnih doz (Sv), ki smo jih omenjali do sedaj, ne upoštevajo specifičnega korekcijskega faktorja za rentgenske žarke.

predstavlja tudi dejstvo, da dozimetri, ki bi lahko rutinsko merili izpostavljenost leče, še niso dostopni. Tako se pri meritvah zanašamo na ocene KAP (angl. *kerma area product*), ki pa niso zanesljive, saj gre za izračune na podlagi položaja izpostavljene telesne površine v prostoru, ta pa se v dinamičnem okolju katetrskega laboratorija hitro spreminja.

Radiacijske poškodbe okončin

Zgornje okončine so edini del telesa, ki lahko v normalnih okoliščinah dela v katetrskem laboratoriju zaidejo v primarni snop rentgenskih žarkov. V literaturi je opisanih primerov radiacijskega dermatitisa pri operaterjih v primerjavi z bolniki malo, saj operaterjeve roke med posegom v primarni snop zaidejo zgolj slučajno, enkratna doza, potrebna za razvoj simptomatike, pa naj bi znašala $> 2 \text{ Gy}$ (1, 38, 39). Ravno zaradi te dinamike so meritve izpostavljenosti precej nekonsistentne. Efsthathopolous in sodelavci so tako na zapestju leve roke izmerili povprečno dozo $485 \mu\text{Sv}$, medtem ko je maksimalna doza znašala $5.239 \mu\text{Sv}$ (40). Zapestje je bilo hkrati tudi najbolj izpostavljen del telesa. Whitby in Martin pa sta ugotovila, da so med izvajanjem interventnih posegov najbolj izpostavljene konice sredinca in prstanca roke (41).

Posledice izpostavljenosti glave in vratu

Tveganje za razvoj tumorjev osrednjega živčnega sistema (OŽS) kot posledica dolgotrajne izpostavljenosti nizkim dozam sevanja je slabo poznano. Večina podatkov izhaja iz študij preživelih po padcu atomskih bomb (42, 43). V kohorti izpostavljenih je relativno tveganje za razvoj tumorjev OŽS znašalo 1,2 na prejeti Sv (95 % interval zaupanja: 1,9–9,2). Najvišje relativno tveganje je bilo za švanom 4,5 (95 % interval zaupanja: 1,9–9,2), za vse ostale tumorje OŽS pa 0,6 (95 % interval zaupanja: 0,1–1,3). Posamezne vrste tumorjev iz slednje skupine niso imele statistično značilne povezave med dozo in učinkom (43, 44).

Študija skupine primerov 31 zdravnikov, od tega 23 interventnih kardiologov, dveh elektrofiziologov in šest interventnih radiologov, je pokazala, da se je 85 % tumorjev z znano lokalizacijo pojavilo na levi strani glave. To bi lahko v povezavi z dejstvi, da je razporeditev tumorjev v splošni populaciji med levo in desno stranjo glave enaka in da je leva stran operaterjeve glave med izvajanjem interventnih posegov dokazano bolj izpostavljena kot desna, govorilo v prid možni povezavi med razvojem tumorjev glave in vratu ter poklicno izpostavljenostjo v interventni medicini (45, 46).

Podatkov, ki bi specifično opredelili boleznijo ščitnice kot posledico poklicne izpostavljenosti v interventni kardiologiji, je malo, zato se lahko na tem področju opiramo le na podatke iz radiologije, onkološke radioterapije in jedrskih nesreč. Čeprav so odrasli manj občutljivi na učinke zunanega obsevanja ščitnice kot otroci, raziskave potrjujejo, da je poklicna izpostavljenost ionizirajočemu sevanju dejavnik tveganja za razvoj karcinoma ščitnice (47, 48). Pri analizi posledic izpostavljenosti likvidatorjev zunanemu sevanju v črnobilski jedrski nesreči je bila ugotovljena statistično značilna povezava med dozo in učinkom. Relativno tveganje, ugotovljeno za dozo 100 mGy , je znašalo 0,38 (95 % interval zaupanja: 0,10–1,09) (49). Zaradi stohastične narave razvoja ščitničnega karcinoma so specifični dejavniki, ki poleg starosti ob izpostavitvi vplivajo na razmerje med dozo in učinkom, slabo poznani (50).

Adibi s sodelavci ni odkril statistično značilne povezave med poklicno izpostavljenostjo sevanju v medicini in tveganjem za razvoj ščitničnih vozličev (51).

Povezava med avtoimunskim tiroiditisom in izpostavljenostjo ionizirajočemu sevanju je znana že dolgo (52). Völzke s sodelavci je prvi potrdil povezavo med poklicno izpostavljenostjo ionizirajočemu sevanju in razvojem avtoimunskega tiroiditisa pri ženskah. Izpostavljene ženske so razvile

avtoimunski tiroiditis v 10 %, neizpostavljene pa v 3,4 % ($p < 0,05$). Po prilagoditvi begavih spremenljivk je bilo razmerje obeh 3,46 (95 % interval zaupanja: 1,16–10,31, $p < 0,05$). Pri moških udeležencih rezultati niso pokazali statistično pomembnih razlik. Tveganje je bilo najbolj izraženo pri osebah, ki so bile izpostavljene ionizirajočemu sevanju več kot pet let (53).

Hipotiroidizem je redko neposredna posledica poklicne izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju, saj je za razvoj klinično nemega ali subkliničnega pomanjkanja ščitničnih hormonov potrebna doza, ki presega 26 Gy (54).

PRINCIPI OMEJEVANJA IZPOSTAVLJENOSTI V PRAKSI

Glede na to, da sta izpostavljenost bolnika in operaterja medsebojno povezani, je uporaba tehničnih prijemov in nastavitev sevalne naprave z namenom zaščite bolnika enako koristna tudi za zmanjševanje poklicne izpostavljenosti interventnega osebja (1, 5, 55). V nadaljevanju so predstavljeni osnovni načini zaščite interventnega osebja pred poklicno izpostavljenostjo.

Merjenje izpostavljenosti in ovrednotenje podatkov osebne dozimetrije

Zakonodaja s področja jedrske varnosti poleg upoštevanja zakonsko določene zgornje meje izpostavljenosti nalaga tudi optimizacijo zaščite po načelu zmanjšanja izpostavljenosti na najnižji nivo, ki ga je moč doseči znotraj razumskih okvirjev. Merjenje in optimizacija izpostavljenosti sta zato ključnega pomena tudi v primeru, ko so pričakovane doze sevanja v mejah predpisanih (5, 11). Smernice priporočajo rabo dveh osebnih dozimetров. Prvi naj se nahaja pod zaščitno obleko, na prsih, drugi pa v višini ovratnika, nad zaščitno obleko. Tako naj bi za praktične potrebe najlažje ocenili efektivno prejeto dozo in dozo, ki jo prejmeta nezaščitena koža in očesna leča. Posebno

pozornost je potrebno posvetiti temu, da se dozimetra med sabo po pomoti ne zamenjata in da njuna uporaba sledi navodilom proizvajalca (1, 5).

Osebe, ki so poklicno izpostavljene, naj bodo o prejetih dozah sevanja obveščene, četudi glede na prejete doze v interventni kardiologiji to zakonsko ni obvezno (skupina B, < 6 mSv) (3). Obveščenost o prejetih dozah deluje kot osebna motivacija za še dodatno znižanje izpostavljenosti. Poleg visokih doz naj se analizirajo tudi nenavadno nizke doze, saj so slednje lahko pokazatelj, da posameznik svoj osebni dozimeter uporablja nepravilno oziroma ga sploh ne uporablja (5).

Zaščitna oprema

Zaščitna obleka

Na trgu je moč zaslediti zaščitne obleke različnih krojev in debelin (0,25–1 milimetra svinčevega (mmPb) ekvivalenta) (56). Ne glede na to, da je prepustnost obleke za rentgenske žarke odvisna od njene debeline, načelo več je bolje ne drži vedno. Ker se za izdelavo zaščitne obleke uporabljajo goste tkanine, ki so težke, lahko operaterja med posegom fizično ovirajo ali pa telesno prekomerno obremenjujejo. To podaljša čas izpostavljenosti in zviša dozo, ki jo prejmejo nezaščitene ali slabše zaščitene površine operaterjevega telesa in ostale izpostavljene osebe, ki se med posegom nahajajo v laboratoriju. Raziskave so dokazale, da je nošenje težke zaščitne opreme med interventnimi posegi povezano z višjo incidenco ortopedskih težav (58). Pri izbiri zaščitnih oblačil je tako potrebno upoštevati ergonomska pravila. Priporočena je uporaba oblek debeline 0,25–0,5 mmPb ekvivalenta, ki naj ima več točk namestitve, tako da ne obremenjuje zgolj operaterjevih ramen (1, 5, 56).

Ceprav je uporaba zaščitnega ovratnika za ščitnico in vrat indicirana pri uporabnikih, ki mesečno prejmejo dozo, višjo od 4 mSv, je uporaba smiselna in priporočljiva že pri nižjih dozah izpostavljenosti (56).

Uporaba sterilnih zaščitnih rokavic s primesjo svinca se ni izkazala za učinkovito, saj pride ob izpostavitvi primarnemu snopu do sipanja žarkov znotraj rokavice in samodejne ojačitve snopa zaradi vstopa telesa z visoko atenuacijsko vrednostjo v sevalno polje. Najboljša zaščita je tako izogibanje poseganju v primarni snop (5, 56).

Vsa zaščitna oblačila je potrebno redno pregledovati in testirati. Zaščitna oblačila imajo predviden rok uporabe, po katerem jih je potrebno zavreči. Uporabljene tkanine namreč nimajo enake obstojnosti kot navadna oblačila, zato je potrebno tudi previdno odlaganje in shranjevanje (1, 5, 56).

Zaščitna očala in maske

Na voljo je več vrst zaščitnih očal in mask, proizvedenih iz svinčenega stekla in akrila. Razlika med materialoma je predvsem v teži, svinčeno steklo je občutno težje od akrilnega, vendar pri višjih Pb ekvivalentih ostaja prosojnejše od svinčenega. Obe vrsti materiala sta enakovredni, zato naj se vsak operater glede izbire odloči sam na podlagi tega, katera očala se mu bolj prilagajajo in ga manj ovirajo pri delu. Pomembno je slediti priporočilom glede atenuacijskih vrednosti, ki naj ne bi bile nižje od 0,75 mm-Pb ekvivalenta. Prav tako naj imajo očala zadostno obstransko zaščito pred sipanjem žarkov s strani (1, 5, 56).

Drugi tipi zaščite pred sevanjem

Operaterjeve noge v običajnih pogojih dela v katetrskem laboratoriju stojijo v neposredni bližini vira sevanja, ki se nahaja pod operacijsko mizo, zato je priporočljiva uporaba svinčene zaves, ki je nameščena na robu mize in ščiti operaterja od pasu navzdol (1, 6, 56, 58). To zaščito je možno nadgraditi s ščitnikom v obliki črke L, kjer daljšo stranico nizkih atenuacijskih vrednosti name-

stimo na mizo in nanjo poležemo bolnika, krajša stranica pa stoji pravokotno na rob mize in operaterja ščiti pred sipanjem žarkov iz bolnika ter služi kot opora za bolnikovo roko (2, 58).

Za zaščito celotnega telesa, tako operaterja kot drugega osebja interventnega laboratorija, je priporočljiva uporaba večjih, premakljivih plošč zaščitnega akrilnega stekla 1–1,5 mmPb ekvivalenta. Ti naj se za čim večjo učinkovitost namestijo čim bližje bolniku (1, 5, 8, 56).

Znatno znižanje doze prejetega sevanja, ki nastane zaradi sipanja žarkov v bolnikovem telesu, je moč doseči s prekrivanjem bolnika z zaščitno odejo. Te so proizvedene iz različnih materialov in so na voljo sterilne in nesterilne, za enkratno in večkratno uporabo (1, 3, 57, 59, 60).

ZAKLJUČKI

S prihodom novih tehnologij in večjo dostopnostjo interventnih posegov lahko v prihodnosti pričakujemo povečanje števila opravljenih posegov. Čeprav se izpostavljenost osebja v interventnih laboratorijih zmanjšuje, bi povečanje obremenitev katetrskih laboratorijev lahko vplivalo na ponovno povečanje izpostavljenosti. Kljub temu še vedno ne razpolagamo z vsemi potrebnimi podatki glede izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju in njenih posledic. Z ustreznim znanjem in zaščito pred sevanjem je možno izpostavljenost ionizirajočemu sevanju znatno zmanjšati.

Po drugi strani pa z razvojem tehnologij pričakujemo tudi prihod zanesljivejše računalniško-tomografske angiografije, ki bo do neke mere prevzela breme diagnostike in zmanjšala število interventnih posegov s tem pa tudi izpostavljenosti osebja katetrskih laboratorijev.

LITERATURA

1. JCS Joint Working Group. Guideline for radiation safety in interventional cardiology (JCS 2011) – digest version. *Circ J*. 2013; 77 (2): 519.
2. Fetterly KA, Magnuson DJ, Tannahill GM, et al. Effective use of radiation shields to minimize operator dose during invasive cardiology procedures. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4 (10): 1133–9.
3. Direktiva Sveta 96/29/EURATOM z dne 13. maja 1996 o določitvi temeljnih varnostnih standardov za varstvo zdravja delavcev in prebivalstva pred nevarnostmi zaradi ionizirajočega sevanja [internet]. 1996 [citirano 2014 May 10]. Dosegljivo na: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31996L0029:SL:HTML>
4. Cardella J, Faulkner K, Hopewell J, et al. Avoidance of radiation injuries from medical interventional procedures extracted from International Commission on Radiation Protection. ICRP Publication 85. 2000; 30 (2).
5. Durán A, Hian SK, Miller DL, et al. Recommendations for occupational radiation protection in interventional cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013; 82 (1): 29–42.
6. Signorotto P, del Vecchio A, Montorfano M, et al. Dosimetric data and radiation risk analysis for new procedures in interventional cardiology. *Radiat Prot Dosimetry*. 2010; 142 (2–4): 201–8.
7. Zorzetto M, Bernardi G, Morocutti G, et al. Radiation exposure to patients and operators during diagnostic catheterization and coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997; 40 (4): 348–51.
8. Vano E, González L, Guibelalde E, et al. Radiation exposure to medical staff in interventional and cardiac radiology. *Br J Radiol*. 1998; 71 (849): 954–60.
9. Delichas M, Psarrakos K, Molyvda-Athanassopoulou E, et al. Radiation exposure to cardiologists performing interventional cardiology procedures. *Eur J Radiol*. 2003; 48 (3): 268–73.
10. Mandapaka S, ed. Excessive radiation exposure: Is it a limiting factor in academic interventional cardiology program? Catheterisation and cardiovascular interventions. 33rd Annual Scientific Sessions of the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI); 2010 May 01; San Diego, CA (USA); c2010.
11. Vaño E, Gonzalez L, Fernandez JM, et al. Occupational radiation doses in interventional cardiology: a 15-year follow-up. *Br J Radiol*. 2006; 79 (941): 383–8.
12. Zakeri F, Assaei RG. Cytogenetic monitoring of personnel working in angiocardiology laboratories in Iran hospitals. *Mutat Res*. 2004; 562 (1): 1–9.
13. Andreassi MG, Cioppa A, Botto N, et al. Somatic DNA damage in interventional cardiologists: a case-control study. *FASEB J*. 2005; 19 (8): 998–9.
14. Smerhovsky Z, Landa K, Rossner P, et al. Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations. *Environ Health Perspect*. 2001; 109 (1): 41–5.
15. Hagmar L, Bonassi S, Stromberg U, et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res*. 1998; 58: 4117–21.
16. Bonassi S, Znaor A, Norppa H, et al. Chromosomal aberrations and risk of cancer in humans: an epidemiologic perspective. *Cytogenet Genome Res*. 2004; 104: 376–82.
17. Andreassi MG, Sagliano I, Cioppa A, et al. Chronic low-dose radiation exposure from interventional cardiology procedures induces chromosomal abnormalities in originally genetically identical twins. *Int J Cardiol*. 2007; 118 (1): 130–1.
18. Andreassi MG. The biological effects of diagnostic cardiac imaging on chronically exposed physicians: the importance of being non-ionizing. *Cardiovasc Ultrasound*. 2004; 2: 25.
19. Zielinski J, Garner MJ, Band PR, et al. Health outcomes of low-dose ionizing radiation exposure among medical workers: a cohort study of the Canadian national dose registry of radiation workers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2009; 22 (2): 149–6.
20. Jartti P, Pukkala E, Uitti J, et al. Cancer incidence among physicians occupationally exposed to ionizing radiation in Finland. *Scand J Work Environ Health*. 2006; 32 (5): 368–73.
21. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997. *Radiat Res*. 2003; 160 (4): 381–407.
22. Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol*. 2007; 36 (5): 1126–35.
23. Little MP, Azizova TV, Bazzyka D, et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect*. 2012; 120 (1): 1503–11.

24. Otake M, Schull WJ. Radiation-related posterior lenticular opacities in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors based on the DS86 dosimetry system. *Radiat Res.* 1990; 121 (1): 3–13.
25. Neriishi K, Nakashima E, Minamoto A, et al. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat Res.* 2007; 168 (4): 404–8.
26. Kleinman NJ, Worgul BV. Lens. In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's clinical ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott & Co.; 1994. p. 1–39.
27. Merriam J, Worgul BV. Experimental radiation cataract – its clinical relevance. *Bull NY Acad Med.* 1983; 59 (4): 372.
28. Brown NP. The lens is more sensitive to radiation than we had believed. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81 (4): 257.
29. Junk AK, et al. Cataract in interventional radiology-an occupational hazard? *Invest Ophthal Vis Sci.* 2004; 45 (5): 388.
30. Vano E, Kleiman NJ, Duran A, et al. Radiation cataract risk in interventional cardiology personnel. *Radiat Res.* 2010; 174 (4): 490–5.
31. Ciraj-Bjelac O, Rehani MM, Sim KH, et al. Risk for radiation-induced cataract for staff in interventional cardiology: Is there reason for concern? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 76 (6): 826–34.
32. International Commission on Radiological Protection. Statement on Tissue Reactions. [internet]. 2011. ICRP ref 4825-3093-1464 [citirano 2014 May 10]. Dosegljivo na: <http://www.icrp.org/docs/icrp%20statement%20on%20tissue%20reactions.pdf>
33. Hall P, Granath F, Lundell M, et al. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiat Res.* 1999; 152 (2): 190–5.
34. Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis. *Health Phys.* 2006; 90 (2): 154–60.
35. Worgul BV, Kundiyeve YI, Sergiyenko NM, et al. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiat Res.* 2007; 167: 233–43.
36. Hammer GP, Scheidemann-Wesp U, Samkange-Zeeb F, et al. Occupational exposure to low doses of ionizing radiation and cataract development: a systematic literature review and perspectives on future studies. *Radiat Environ Biophys.* 2013; 52 (3): 303–19.
37. Kleiman N. Euratom, radiation cataract, new insights in radiation risk and basic safety standards. *Radiation Protection.* 2007; 145: 81–95.
38. Stavas JM, Smith TP, DeLong DM, et al. Radiation hand exposure during restoration of flow to the thrombosed dialysis access graft. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17 (10): 1611–7.
39. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res.* 2007; 168 (1): 1–64.
40. Yonehara S, Brenner AV, Kishikawa M, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958–1995. *Cancer.* 2004; 101 (7): 1644–54.
41. Preston DL, Ron E, Yonehara S, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (20): 1555–63.
42. Roguin A, Goldstein J, Bar O, et al. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *Am J Cardiol.* 2013; 111 (9): 1368–72.
43. Roguin A, Goldstein J, Bar O. Brain tumours among interventional cardiologists: a cause for alarm? Report of four new cases from two cities and a review of the literature. *EuroIntervention.* 2012; 7 (9): 1081–6.
44. Balter S. *Interventional fluoroscopy: physics, technology, safety*. New York: Wiley-Liss; 2001.
45. Efstathopoulos EP, Pantos I, Andreou M, et al. Occupational radiation doses to the extremities and the eyes in interventional radiology and cardiology procedures. *Br J Radiol.* 2011; 84 (997): 70–7.
46. Whitby M, Martin CJ. A study of the distribution of dose across the hands of interventional radiologists and cardiologists. *Br J Radiol.* 2005; 78 (927): 219–29.
47. Kendall GM, Muirhead CR, MacGibbon BH, et al. Mortality and occupational exposure to radiation: first analysis of the National Registry for Radiation Workers. *BMJ.* 1992; 304 (6821): 220.
48. Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, United Nations. Sources and effects of ionizing radiation. New York: United Nations; 1994.
49. Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, et al. Risk of thyroid cancer among chernobyl liquidators. *Radiat Res.* 2012; 178 (5): 425–36.
50. Schneider AB, Ron E, Lubin J, et al. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77 (2): 362–9.

51. Adibi A, Rezazade A, Hovsepian S, et al. The relationship between occupational radiation exposure and thyroid nodules. *J Res Med Sci*. 2012; 17 (5): 434–8.
52. Godal T, Berdal P. On the appearance of thyroglobulin auto-antibodies after exposure of normal human thyroids to surgery and ionising radiation. *APMIS*. 1967; 69 (1): 63–70.
53. Völzke H, Werner A, Wallaschofski H, et al. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (8): 4587–92.
54. Hancock SL, McDougall IR, Constine LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31 (5): 1165–70.
55. Vano E, Ubeda C, Leyton F, et al. Staff radiation doses in interventional cardiology: correlation with patient exposure. *Pediatr Cardiol*. 2009; 30 (4): 409–13.
56. Schueler BA. Operator shielding: how and why. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2010; 13 (3): 167–71.
57. Klein LW, Miller DL, Balter S, et al. Occupational health hazards in the interventional laboratory: time for a safer environment. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009; 73 (3): 432–8.
58. Buchholz S, Mughal N, Nojournian A, et al. Is a left shoulder guard biologically more useful than a left shin guard for radiation protection in interventional cardiology? *Heart Lung Circ*. 2011; 20: 130–1.
59. Dromi S, Wood BJ, Oberoi J, et al. Heavy metal pad shielding during fluoroscopic interventions. *J Vasc Interv Radiol*. 2006; 17 (7): 1201–6.
60. King JN, Champlin AM, Kelsey CA, et al. Using a sterile disposable protective surgical drape for reduction of radiation exposure to interventionalists. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 178 (1): 153–7.

Aleksandar Gavrić¹, Borut Štabuc²

Krvavitev iz prebavne cevi pri bolnikih z aortno stenozo – Heydejev sindrom

Gastrointestinal Bleeding in Patients with Aortic Stenosis – Heyde's Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: aortna stenoza, Heydejev sindrom, gastrointestinalna krvavitev, angiodisplazije, von Willebrandov sindrom

Heydejev sindrom sestavlja triada – aortna stenoza, pridobljena koagulopatija in anemija zaradi krvavitev iz gastrointestinalnih angiodisplazij. Sindrom je značilen za starejše bolnike, ki so zaradi pridobljene sekundarne koagulopatije bolj nagnjeni h krvavitvi iz angiodisplazij kot bolniki brez aortne stenoze. Je redek vzrok pomembne krvavitve iz prebavne cevi in moramo nanj pomisliti, kadar z običajnimi diagnostičnimi postopki ne ugotovimo pogostejših vzrokov za krvavitev. Najučinkovitejše zdravljenje je zamenjava aortne zaklopke. Opisujemo zgodovino, patofiziološko ozadje, diagnostiko in zdravljenje Heydejevega sindroma.

ABSTRACT

KEY WORDS: aortic stenosis, Heyde's Syndrome, gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, von Willebrand syndrome

Heyde's syndrome refers to a triad of aortic stenosis, acquired coagulopathy, and anemia due to bleeding from intestinal angiodysplasia. The syndrome is common among elderly patients who are more prone to bleeding from intestinal angiodysplasia due to secondary coagulopathy compared to the patients without aortic stenosis. It is a rare cause of gastrointestinal bleeding and should be considered in every patient when multiple attempts to diagnose the causes of bleeding were unsuccessful. The most effective, although not yet widely accepted, treatment of choice is aortic valve replacement. We describe the history, pathophysiology, diagnosis, and treatment of Heyde's syndrome.

¹ Aleksandar Gavrić, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; aleksandar.gavri@gmail.com

² Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Heydejev sindrom zajema aortno stenozo, pridobljeno koagulopatijo ter anemijo zaradi krvavitev iz gastrointestinalnih angiodisplazij in je lahko vzrok nepojasnjene krvavitve iz prebavne cevi. Za slednjo so značilne ponavljajoče se ali vztrajajoče krvavitve iz prebavne cevi, pri katerih s prvim endoskopskim pregledom ne odkrijemo vzroka krvavitve. Ne smemo je mešati s prikrito krvavitvijo iz prebavne cevi, o kateri govorimo, kadar imamo pozitiven rezultat testa blata na prikrito krvavitev, vendar na blatu makroskopsko ni opaziti krvi (1). Glede na anatomsko lokacijo krvavitve delimo na krvavitve iz zgornje, srednje in spodnje prebavne cevi. Najpogostejši vzroki prikritih krvavitve iz zgornjih prebavil po pogostnosti so: peptična razjeda, ezofagitis, varice požiralnika, angiodisplazije in polipi (2, 3). Krvavitev iz spodnje prebavne cevi je manj pogost vzrok nepojasnjene krvavitve. Najpogostejša vzroka nepojasnjene krvavitve tako iz spodnjih kot srednjih prebavil sta angiodisplazije ali malignom. V primeru ponavljajočih se nepojasnjenih krvavitve, ki jih ni mogoče pojasniti z gastroskopijo in s kolonoskopijo, so potrebni dodatni diagnostični postopki, in sicer enteroskopija in kapsulna endoskopija (4). Edward C. Heyde je leta 1958 prvi opisal deset bolnikov z aortno stenozo (AS) in s pridruženo krvavitvijo iz prebavil neznanega vzroka (5). Pogostost Heydejevega sindroma ni natančno določena, saj veliko blagih oblik sindroma ostaja neodkritih (6). Angiodisplazije so pri starejših bolnikih pogostejši vzrok krvavitve iz tankega črevesa kot pri mlajših od 65 let (1).

OPREDELITEV HEYDEJEVEGA SINDROMA

Kanadski zdravnik dr. Heyde je leta 1958 v pismu za *The New England Journal of Medicine* zapisal: »V zadnjih desetih letih sem obravnaval vsaj deset bolnikov s kalcinirano aortno stenozo in pridruženo nepojasnjeno obsežno gastrointestinalno

krvavitvijo. Zdi se mi, da imajo ljudje s to boleznijo pogostejše težave s krvavitvijo iz prebavil v primerjavi z ljudmi brez stenotične zaklopke.« (5).

Iste leta je Goldman poročal o trikrat večji incidenci krvavitve iz prebavne cevi pri bolnikih z AS v primerjavi s pričakovano incidenco krvavitve pri opazovani starosti (7). Leta 1965 je Cattell menil, da je izvor krvavitve pri bolnikih z AS najverjetneje lezija v ascendentnem kolonu, zato je upravičena terapija vztrajajoče anemije pri teh bolnikih desna kolektomija (8). Skoraj tri desetletja kasneje so ugotovili, da gre za krvavitev iz submukoznih angiodisplazij (9). Warkentin je s sodelavci leta 1992 pojasnil hemoragično diatezo bolnikov s Heydejevim sindromom (10).

HEMORAGIČNA DIATEZA IN ANGIODISPLAZIJE PRI HEYDEJEVEM SINDROMU

Pri pretoku skozi stenotično aortno zaklopko prihaja do velikih strižnih sil, kar povzroči strukturne spremembe von Willebrandovega faktorja (vWF) (7). Gre za globularni glikoprotein, ki kroži v krvni plazmi in ima pomembno vlogo v primarni fazi strjevanja krvi. Ob poškodbi endotelija omogoča adhezijo trombocitov na endotelij in njihovo agregacijo (11).

Spremenjena molekula vWF postane ranljiva za delovanje proteolitičnega encima ADAMTS-13 (12). Posledično znižana koncentracija težko molekularnega vWF poveča tveganje za krvavitev (13).

Poleg zmanjšanja težko molekularnega vWF pride pri bolnikih z AS do zmanjšanja števila trombocitov, kar je posledica povečane interakcije med trombociti in vWF. Nastanejo trombocitni mikroagregati, ki so nagnjeni k večji razgradnji in povečanemu očistku skozi ledvice. Laboratorijsko se to kaže v podaljšanem času krvavitve, ki se po zamenjavi zaklopke normalizira (14).

Po zamenjavi stenotične aortne zaklopke se pri bolnikih popravi vrednosti težko

molekularnega vWF in trombocitov ter preneha krvavitve (15). Vincentelli in sodelavci so pokazali, da je stopnja aortne stenoze, merjena s tlačnim gradientom preko zaklopke, obratno sorazmerna z aktivnostjo vWF. Višji gradient pomeni nižji delež težko molekularnega vWF. Po zamenjavi aortne zaklopke začne vrednost težko molekularnega vWF naraščati že prvi dan po operaciji (16).

Pridobljena pomanjkljivost vWF je redka motnja. Poleg AS so med kardiološkimi vzroki prepoznani še hipertrofična kardiomiopatija z obstrukcijo odtoka, nekatere prirojene srčne napake in prisotnost mehanske podpore prekata pri bolnikih s srčnim popuščanjem (17).

Angiodisplazije so žilne malformacije v mukozi in submukozi (18). Najpogostejše se nahajajo v ascendentnem kolonu in slepem črevesju, vendar se lahko pojavijo tudi v želodcu ter kjerkoli v tankem črevesju (19). V 80 % so asimptomatske.

Vzročna povezava med AS in angiodisplazijami še ni pojasnjena. Oba pojava sta pogosti posledici degenerativnih sprememb pri starostnikih. Nekateri avtorji sklepajo, da je lahko povezava med obema pojavoma le naključje zaradi hkratne senilne degeneracije tako aortne zaklopke kot črevesne sluznice (20).

Obstaja več teorij nastanka angiodisplazij. Predvideva se, da povzroči kronična hipoksija preko simpatikusa posredovano refleksno vazodilatacijo in relaksacijo gladkega mišičja, kar prispeva k razširitvi žilja v steni prebavne cevi (21). Po drugi teoriji naj bi hipoksijo sluznice povzročili holesterolni embolusi iz kalcinirane aortne zaklopke in povečana hitrost pulznega vala, ki je posledica stenotične zaklopke (22).

Krvavitev iz prebavne cevi je značilna le pri bolnikih s stenozo aortne in ne mitralne zaklopke (9). Nepojasnjena krvavitev iz prebavne cevi je prisotna pri 3 % bolnikov z AS (23).

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Na Heydejev sindrom moramo pomisliti pri bolniku z AS, ki ima pridruženo anemijo zaradi pomanjkanja železa in mu z endoskopsko preiskavo spodnje prebavne cevi ne ugotovimo izvora krvavitve. Sprva moramo diferencialno diagnostično izključiti še druge vzroke, ki lahko povzročijo podobne težave, zlasti maligno bolezen, celiakijo in pomanjkanje nekaterih hranil (npr. vitamin B12, folat). Gastrointestinalne angiodisplazije lahko diagnosticiramo z gastroskopijo, enteroskopijo in kolonoskopijo (24). Pri bolnikih, ki jim vzroka krvavitve ne uspešno odkriti z začetnimi preiskavami, izvedemo kapsulno endoskopijo. S to preiskavo lahko odkrijemo angiodisplazije v tankem črevesu, ki so vzrok prikritim krvavitvam iz črevesa v 30–40 % primerov. Pomanjkljivost te metode je nenadzorovano gibanje kapsule po tankem črevesu, zaradi česar lahko nekatere krvaveče lezije prezremo. Mesto črevesnih angiodisplazij določimo s selektivno angiografijo mezenteričnih arterij, vendar je glavna pomanjkljivost te preiskave, da jo moramo izvajati med epizodo aktivne krvavitve (24, 25). Rutinski testi za določitev von Willebrandove bolezni tipa 2A so najpogostejše normalni. Zlati standard za določanje vrednosti težko molekularnega vWF je gelska elektroforeza, vendar pa je ta preiskava draga in težko dostopna (26). Pri bolnikih z neprepoznavno krvavitvijo moramo ob postavitvi suma na Heydejev sindrom ultrazvočno pregledati aortno zaklopko (6). Pri starostnikih je pomembna tudi anamneza glede jemanja redne terapije. Pomemben vzrok krvavitve so lahko nesteroïdni antirevmatiki, antiagregacijska zdravila in antikoagulacijska zdravila.

ZDRAVLJENJE

Zamenjava aortne zaklopke je bila kot metoda izbora za zdravljenje bolnikov s Heydejevim sindromom predlagana že leta 1974, vendar krvavitev iz prebavne cevi, pri sicer asimptomatski AS, ni uradna indikacija za

poseg na zaklopki. Nekateri avtorji predlagajo zamenjavo zaklopke pri asimptomatskih bolnikih z AS in sideropenično anemijo (27). Znano je, da se pri bolnikih, ki so zdravljeni s kirurško resekcijo prizadetega dela črevesja, pojavijo ponovne krvavitve iz drugih lezij iz neodstranjenih delov prebavne cevi. Retrospektivna raziskava, v katero je bilo zajetih 91 bolnikov z aortno stenozo in nepojasnjeno kronično krvavitvijo iz prebavne cevi, je razkrila, da se je krvavitev popolnoma zaustavila pri 93 % bolnikov, ki so jim zamenjali zaklopko, v primerjavi s 5 % bolnikov, pri katerih so naredili abdominalno eksploracijo s pridružno resekcijo črevesa ali brez nje (28). Laparotomija in gastrointestinalna kirurgija v obliki segmentne resekcije črevesja ali slepe desne kolektomije sta zato priporočeni metodi zdravljenja le v nekaterih primerih (27). Retrospektivni pregled 57 bolnikov klinike Mayo, ki so jim zamenjali stenotično aortno zaklopko in jih sledili 15 let, je pokazal ponovno krvavitev le pri 21 % bolnikov. Pri 45 bolnikih se ponovna krvavitev po posegu ni pojavila (79 % vseh bolnikov). V drugi raziskavi je bilo pri bolnikih, ki so prejeli biološko zaklopko, celokupno tveganje za ponovno krvavitev 15 %, medtem ko je bilo tveganje pri bolnikih, ki so prejeli mehansko zaklopko, višje, vse do 50 % (29). Zato se za vstavev priporoča biološka zaklopka, ki ne potrebuje dolgotrajnega antikoagulantnega zdravljenja. Nekateri avtorji trdijo, da je tveganje za ponovno krvavitev pri bolnikih na antikoagulantni terapiji majhno (20). King je objavil serijo 14 bolnikov, od katerih jih je 11 dobilo mehansko zaklopko. Pri vseh operiranih bolnikih so krvavitve prenehale (28). Krvavitev po zamenjavi zaklopke je lahko posledica restenoze zamenjane zaklopke ali neujemanja umetne zaklopke z bolnikom (npr. vstavev premajhne zaklopke), zaradi česar ostanejo pooperativni tlačni gradienti visoki kljub sicer normalno delujoči zaklopki (30). Opisani so že primeri bolnikov, ki so jim

aortno zaklopko zamenjali perkutano. Krvavitve so tudi pri teh bolnikih po posegu prenehale. Opisana metoda je dobra alternativa bolnikom, ki niso primerni kandidati za kirurško zamenjavo zaklopke (31). Pri bolnikih, ki močno krvavijo, se lahko izvede selektivna embolizacija med mezenterično angiografijo (32).

Pogosto se uporablja endoskopska laserska fotokoagulacija, ki ima dobre začetne rezultate, vendar se ponovne krvavitve pojavijo pri tretjini vseh bolnikov (33). V primeru pojavljajočih se krvavitev moramo izvajati zdravljenje s transfuzijo krvi (22).

Zdravljenje koagulopatije sestoji iz nadomeščanja faktorja VIII in koncentratov vWF ali dezmopresina (16). Dolgotrajno zdravljenje z dezmopresinom ali transfuzijami faktorjev koagulacije ni učinkovito (34). Nekateri avtorji priporočajo 20 mg oktreotida enkrat mesečno kot alternativo bolnikom, pri katerih kirurško zdravljenje ne odpravi krvavitev (30). Krvaveče angiodisplazije lahko zdravimo tudi s pomočjo kombinacije estrogena in progesterona, kar lahko zmanjša potrebo po transfuziji tudi za polovico (35).

Opisan je primer infekcijskega endokarditisa z *Enterococcus faecalis* po kolonoskopiji pri bolniku s Heydejevim sindromom, zato je pri teh bolnikih smiselna antibiotična profilaksa pred kolonoskopskim posegom (36). Ker je incidenca bakteriemije po kolonoskopiji približno 4 %, se antibiotična profilaksa v rutinski uporabi pri bolnikih brez hibe zaklopke sicer ne priporoča (37). Obravnava bolnikov z zelo hudo AS in krvavitvijo iz prebavne cevi je zapletena in zahteva multidisciplinarni pristop.

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z nepojasnenimi krvavitvami iz prebavne cevi moramo pomisliti na Heydejev sindrom in krvavitve iz angiodisplazij črevesa. V usmerjenem diagnostičnem postopku je treba potrditi ali ovreči pomembno aortno stenozo ter žilne spremembe na

sluznici črevesa. Odločitev o najprimernejšem zdravljenju je pogosto težavna. Zamenjava stenotične zaklopke lahko popolnoma odpravi krvavitev iz prebavne cevi, pri nekaterih bolnikih pa so potrebni številni endoskopski posegi ali dolgotrajno zdrav-

ljenje s transfuzijami. Pri sprejemanju odločitev o obravnavi bolnika s Heydejevim sindromom običajno sodelujejo hematologi, kardiologi, srčni kirurgi in gastroenterologi.

LITERATURA

1. Mrevlje Ž, Štabuc B. Occult obscure gastrointestinal bleeding – Heyde's syndrome. *Gastroenterolog.* 2010; 2010 (14): 31–5.
2. Lewis BS, Wenger JS, Waye JD. Small bowel enteroscopy and intraoperative enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 1991; 86 (2): 171–4.
3. Skok P, Skok M, Ocepek A, et al. Krvavitve iz prebavne cevi. *Med Meseč.* 2007; 3: 91–7.
4. Rockey DC, Koch J, Cello JP, et al. Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. *N Engl J Med.* 1998; 339 (3): 153–9.
5. Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 1958; 259: 196.
6. Massyn MW, Khan SA. Heyde syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis. *Age Ageing.* 2009; 38 (3): 267–70.
7. Goldman MJ. Aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 1958; 259: 941.
8. Bhutani MS, Gupta SC, Markert RJ, et al. A prospective controlled evaluation of endoscopic detection of angiodysplasia and its association with aortic valve disease. *Gastrointest Endosc.* 1995; 42 (5): 398–402.
9. Greenstein RJ, McElhinney AJ, Reuben D, et al. Colonic vascular ectasias and aortic stenosis: coincidence or causal relationship? *Am J Surg.* 1986; 151 (3): 347–51.
10. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet.* 1992; 340 (8810): 35–7.
11. Benedik-Dolničar M. Von Willebrandova bolezen: Prepoznavanje in zdravljenje. *Zdrav Vestn.* 2004; 73 (1): 147–54.
12. Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, et al. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood.* 1996; 88 (8): 2939–50.
13. Sugimoto M, Matsui H, Mizuno T, et al. Mural thrombus generation in type 2A and 2B von Willebrand disease under flow conditions. *Blood.* 2003; 101 (3): 915–20.
14. Olsson M, Hultcrantz R, Schulman S, et al. Acquired platelet dysfunction may be an aetiological factor in Heyde's syndrome—normalization of bleeding time after aortic valve replacement. *J Intern Med.* 2002; 252 (6): 516–23.
15. Yoshida K, Tobe S, Kawata M, et al. Acquired and reversible von Willebrand disease with high shear stress aortic valve stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81 (2): 490–4.
16. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003; 349 (4): 343–9.
17. Slaughter MS. Hematologic effects of continuous flow left ventricular assist devices. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010; 3 (6): 618–24.
18. Gola W, Lelonek M. Clinical implication of gastrointestinal bleeding in degenerative aortic stenosis: an update. *Cardiol J.* 2010; 17 (4): 330–4.
19. Höchter W, Weingart J, Kühner W, et al. Angiodysplasia in the colon and rectum. Endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy.* 1985; 17 (5): 182–5.
20. Mishra PK, Kovac J, de Caestecker J, et al. Intestinal angiodysplasia and aortic valve stenosis: let's not close the book on this association. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35 (4): 628–34.
21. Batur P, Stewart WJ, Isaacson JH. Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (15): 1821–4.
22. Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, et al. Heyde's syndrome: a review. *J Heart Valve Dis.* 2004; 13 (5): 701–12.

23. Cody MC, O'Donovan TP, Hughes RW. Idiopathic gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *Am J Dig Dis.* 1974; 19 (5): 393–8.
24. Kapila A, Chhabra L, Khanna A. Valvular aortic stenosis causing angiodysplasia and acquired von Willebrand's disease: Heyde's syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014.
25. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88 (6): 807–18.
26. Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, et al. Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood.* 1986; 67 (3): 758–61.
27. Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, et al. Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Med Rev.* 2003; 17 (4): 272–86.
28. King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1987; 44 (5): 514–6.
29. Thompson JL, Schaff HV, Dearani JA, et al. Risk of recurrent gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement in patients with Heyde syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144 (1): 112–6.
30. Goldsmith IR, Blann AD, Patel RL, et al. Effect of aortic valve replacement on plasma soluble P-selectin, von Willebrand factor, and fibrinogen. *Am J Cardiol.* 2001; 87 (1): 107–10.
31. Godino C, Pavon AG, Mangieri A, et al. Aortic valvuloplasty as bridging for TAVI in high-risk patients with Heyde's syndrome: a case report. *Case Rep Med.* 2012; 2012: 946764.
32. Floudas CS, Moyssakis I, Pappas P, et al. Obscure gastrointestinal bleeding and calcific aortic stenosis (Heyde's syndrome). *Int J Cardiol.* 2008; 127 (2): 292–4.
33. Meyer CT, Troncale FJ, Galloway S, et al. Arteriovenous malformations of the bowel: an analysis of 22 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1981; 60 (1): 36–48.
34. Morishima A, Marui A, Shimamoto T, et al. Successful aortic valve replacement for Heyde syndrome with confirmed hematologic recovery. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83 (1): 287–8.
35. Hasan F, O'Brien CS, Sanyal A, et al. Aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J R Soc Med.* 2004; 97 (2): 81–2.
36. Giusti de Marle M, Sgreccia A, Carmenini E, et al. Infective endocarditis from *Enterococcus faecalis* complicating colonoscopy in Heyde's syndrome. *Postgrad Med J.* 2004; 80 (948): 619–20.
37. Rey JR, Axon A, Budzynska A, et al. Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (E.S.G.E.) antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Endoscopy.* 1998; 30 (3): 318–24.

Andreja Belščak¹, Vid Leban², Miha Mrak³

Aristolohična kislina: od zdravila do strupa

Aristolochic Acid: From a Cure to a Poison

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: aristolohična kislina, balkanska endemska nefropatija, nefropatija, povzročena z aristolohično kislino, kronična ledvična odpoved, urotelijski karcinom

Aristolohično kislino vsebujejo pretežno rastline iz rodu *Aristolochia* in je v nekaterih delih sveta še danes prisotna v shujševalnih sredstvih in rastlinskih pripravkih za zdravljenje različnih bolezni. Predvsem v preteklosti so ji bili prebivalci podeželskih predelov Balkana izpostavljeni tudi preko uživanja izdelkov iz moke, izdelane iz kontaminiranega žita. Aristolohična kislina in njeni metaboliti so citotoksični in rakotvorni, tveganje za pojav bolezni pa se veča s trajanjem izpostavljenosti in celokupno količino zaužite snovi. Povzroča maligne novotvorbe sečil, ki se v večini primerov razvijejo v zgornjem delu urotrakta, in nefropatijo, ki lahko v končni fazi privede do kronične ledvične odpovedi. Pod pojmom »nefropatija, povzročena z aristolohično kislino« zdužujemo nekoč ločeni entiteti – balkansko endemsko nefropatijo in nefropatijo, povzročeno s kitajskimi zelišči. V Sloveniji pojava nefropatije, povzročene z aristolohično kislino, ki bi bil opisan v literaturi, nismo zasledili, a bi bil kot sporadična najdba možen zaradi precejšnje bližine področij z balkansko endemsko nefropatijo in rastočega zanimanja za naravna zdravila, ki pogosto vsebujejo nepreverjene učinkovine.

ABSTRACT

KEY WORDS: aristolochic acid, Balkan endemic nephropathy, aristolochic acid nephropathy, chronic kidney failure, urothelial carcinoma

Aristolochic acid is contained mainly in the plants of the *Aristolochia* genus and is still used in some parts of the world in slimming products and herbal preparations for treating different diseases. Particularly in the past, the people from the rural parts of the Balkans were exposed to it through the consumption of products made of contaminated flour. Aristolochic acid and its metabolites are known to be cytotoxic and cancerogenous and the chance of developing a disease increases with the length of exposure and the amount consumed. It causes the development of the malignancies of the urinary system, which mostly arise in the upper part of the urinary tract, and the development of nephropathy which may result in a chronic kidney failure. The two entities, previously separately named as »Balkan endemic nephropathy« and »Chinese herb nephropathy« are now united under

¹ Andreja Belščak, dr. med., Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; andreja988@gmail.com

² Vid Leban, dr. med., Internistična prva pomoč, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; vidleban@gmail.com

³ Miha Mrak, dr. med., Urgentni kirurški blok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; miha.mrak2@gmail.com

the term »aristolochic acid nephropathy«. To our knowledge, there are no case reports of aristolochic acid nephropathy in the Slovene medical literature; however, sporadic findings would be possible due to the close proximity of the areas with Balkan endemic nephropathy and a growing interest in the natural products, which often contain unverified substances.

UVOD

Aristolohično kislino vsebujejo rastline iz rodov *Aristolochia*, *Bragantia* in *Asarum*, ki so v uporabi v tradicionalni azijski medicini, kot naravna zdravila pa tudi v razvitem svetu (1). Zeliščni pripravek iz teh rastlin vsebuje skupino sorodnih nitrofenantrenskih karboksilnih kislin. Glavni komponenti sta aristolohična kislina I in aristolohična kislina II z nefrotoksičnimi in rakotvornimi lastnostmi, ki jih spremljajo številni aristolaktamski in 4,5-dioksoporfinski analogi (2). Znanih je najmanj 192 analogov, ki so prisotni v številnih rastlinskih vrstah, med katerimi pa jih ima 77 dokazano toksičnost *in vitro*. Njihova vloga v patogenezi pri človeku še ni povsem raziskana (3). Aristolohična kislina povzroča nastanek kroničnega tubulointersticijskega nefritisa in urotelijskega karcinoma (UK), njena vloga v nastanku nekaterih drugih obolenj pa še ni zadovoljivo pojasnjena.

EPIDEMIOLOŠKA DEJSTVA O ARISTOLOHIČNI KISLINI

Ljudje so škodljivim učinkom aristolohične kisline izpostavljeni na dva načina: preko uživanja izdelkov iz kontaminirane moke in preko uporabe zdravilnih pripravkov rastlinskega izvora. Vrste iz rodu *Aristolochia* na žitnih poljih predstavljajo plevel in v nastanek bolezni vstopajo kot neželena sestavina moke, pridobljene iz kontaminiranega žita, ki pred predelavo ni bilo ustrezno prečiščeno (slika 1). Tubulointersticijske okvare ledvic, ki se razvijejo zaradi tovrstne kronične izpostavljenosti, se pojavljajo endemično v podeželskih predelih Balkanskega polotoka v porečju Donave s pritoki Save, Morave

in Drine, kar obsega območja Bolgarije, Romunije, Srbije, Bosne in Hercegovine, Kosova ter Hrvaške (slika 2) (4). Prvi primeri nefritisa so bili na več manjših področjih prepoznani v 20. letih prejšnjega stoletja, bolezen pa leta 1956 poimenovana po naselju Vratsa v Bolgariji kot »Vratsa nefritis« (5). Kasneje so ugotovili, da se ista bolezen pojavlja tudi drugod, zato so jo opredelili kot balkansko endemsko nefropatijo (BEN) ali podonavsko družinsko endemsko nefropatijo (angl. *Danubian endemic familial nephropathy*, DEFN) (4). Vzrok bolezni je dolgo ostal neznan. Glede možne etiologije



Slika 1. Navadni podraščec (*Aristolochia clematitis*). S semeni te rastline je kontaminirano žito na endemičnih območjih balkanske endemske nefropatije.

BEN je bilo oblikovanih več hipotez, a je z njenim nastankom danes dokazano povezana le kronična izpostavljenost aristolohični kislini (4). To hipotezo je že leta 1970 postavil Ivić, ki je ugotovil, da je navadni podraščec (*Aristolochia clematitis*) v endemičnih regijah pogost na pšeničnih poljih, njegova semena pa se pri žetju pomešajo s pšeničnimi. Na ta način jo prebivalci kasneje zaužijejo v domačem kruhu (6). Ker je kruh pomemben del njihove prehrane, kontaminacija moke že z nekaj semeni *A. clematitis* dolgoročno predstavlja znatno izpostavljenost aristolohični kislini. Ivić je opravil tudi študijo na zajcih, ki jih je hranil s kontaminirano moko. Zajci so razvili nefropatijo, ki je bila po histoloških značilnostih zelo podobna BEN (7). Izboljšave v poljedelstvu so na endemičnem območju Hrvaške občutno zmanjšale izpostavljenost aristolohični kislini v prehrani, zato lahko pričakujemo postopen upad BEN in UK (8). Danes prevalenca v endemskih regijah Balkana znaša 0,5–4,4 % in s časom upada, z izjemo območja ob reki Kolubari v Srbiji, kjer je med letoma 1971 in 2002 narasla za 2,5 % (9–11).

V predelih Kitajske, Japonske, Tajvana, Irana, Bangladeša, Indije in Maroka zelišča, ki vsebujejo aristolohično kislino, že stoletja uporabljajo v tradicionalni ljudski medicini (1, 14–20). Opisana je uporaba za zdravljenje okužb (zgornjih dihal in sečil, bronhitisa, pljučnice, vaginitisa, ustnih razjed, artritisa, gnojnih ran, okužb s paraziti in hepatitisa), vnetij (protina, revmatizma), bolečine (artralgije, nevralgije, glavobolov), ekcemov, hipertenzije, možgansko-žilnih dogodkov, srčnega popuščanja, edemov, ledvičnih kamnov, kačjih ugrizov, napenjanja, dismenoreje ter za pospešitev poroda in sprožitve splava (1, 2, 21–23). V tradicionalni maroški medicini še vedno uporabljajo vrste rodu *Aristolochia* (pod ljudskim imenom »bereztem«) pri zdravljenju raka, sladkorne bolezni in motenj v delovanju prebavil (20). V Iranu iste rastline imenujejo »zaravand« ali »chopoghak« in jih uporabljajo pri zdravljenju glavobola, bolečin v hrbtu in anksioznosti (18). V Bangladešu jih uporabljajo za zdravljenje kačjih ugrizov in spolnih motenj (19). Kitajska zelišča, ki vsebujejo aristolohično kislino, sestavljajo deli rastlin iz rodu *Aristolochia* (Guang



Slika 2. Geografska razširjenost balkanske endemske nefropatije (12, 13).

Fang Ji (Fangchi), Guan Mu Tong, Qing Mu Xiang, Ma Dou Ling in Tian Xian Teng) ter korenike rastlin iz rodu *Asarum* (Xixin) (1, 24). V Tajvanu je predpisovanje takšnih zdravil še posebej razširjeno, hkrati pa tam beležimo tudi najvišjo incidenco kronične ledvične bolezni (22, 25). Aristolohični kislini so zaradi vse večjega zanimanja za naravna zdravila, poleg uporabnikov in izdelovalcev tradicionalnih zdravil v omejenih azijskih državah, vse pogostejše izpostavljeni tudi prebivalci razvitega sveta, ki te pripravke zaradi njihovega rastlinskega izvora prepogosto sprejemajo kot neškodljive (1). Prvi primer v razvitem svetu je bil opisan leta 1993, ko so poročali o povezavi med uživanjem tablet oz. mešanice čajev za hujšanje iz kitajskih zelišč »Guang Fang Ji« in ledvično okvaro pri več kot sto mladih Belgijkah (1, 26, 27). Epidemija v Belgiji je bila posledica zaužitja zelišč vrste *Aristolochia fangchi* z napačnim prodajnim imenom *Stephania tetrandra* (15). Sledila so poročila iz številnih drugih držav (1, 28–30). To vrsto ledvične okvare so opredelili kot nefropatijo, povzročeno s kitajskimi zelišči (angl. *Chinese herb nephropathy*, CHN). Danes vemo, da sta BEN in CHN ista entiteta, in jo imenujemo nefropatija, povzročena z aristolohično kislino (angl. *aristolochic acid nephropathy*, AAN) (31).

PATOGENETSKI MEHANIZMI DELOVANJA

Aristolohična kislina se v telesu presnavlja po dveh poteh:

- Detoksifikacijska pot: demetilacija in tvorba estrov z glukuronsko in očetno kislino. Tako nastali glukuronski in acetatni estri se izločijo z žolčem.
- Bioaktivacijska pot: redukcija nitro skupine. Katalizirajo jo mikrosomalni in citosolni encimi. V jetrih sta to predvsem citokroma CYP1A2 in CYP1A1, v ledvičnem parenhimu NADPH:CYP reduktaza, v urolitiju pa ciklooksigenaza 1 (23).

Aristolohična kislina in njeni metaboliti imajo citotoksične in rakotvorne učinke. Po dosedanjih raziskavah lahko večino učinkov pripišemo aristolohični kislini I (32). Tveganje za pojav bolezni narašča s trajanjem izpostavljenosti in celokupno količino zaužite snovi (33, 34).

Nefrotoksični učinek

Mehanizem, ki privede do ledvične okvare, še ni povsem pojasnjen. Glede na opravljene raziskave lahko predpostavimo, da je okvara ledvic posledica neposrednega toksičnega učinka na proksimalne tubule in posrednega ishemičnega učinka zaradi okvare peritubulnih kapilar (slika 3a). V celicah proksimalnega tubula se preko aktivacije z zunajceličnim signalom regulirane kinaze (angl. *extracellular signal regulated kinase*, ERK) zveča tvorba cisteinskih levkotrienov (levkotrieni C4, D4 in E4). Povečana aktivnost ERK privede tudi do depolarizacije mitohondrijske membrane, kar vodi v sprostitve citokroma C. Oba procesa aktivirata kaspazno pot, kar sproži apoptozo celice (slika 3b) (35). K sprožitvi apoptoze bi lahko pripomogla tudi zvečana tvorba reaktivnih kisikovih spojin (36).

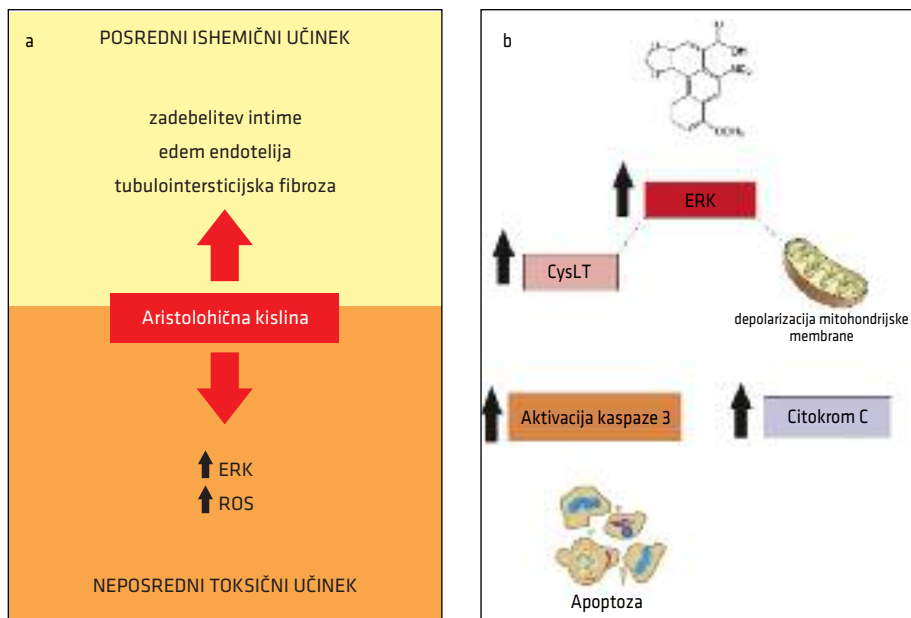
Ishemična poškodba je posledica okvare endotelijskih celic in spremenjenega razmerja med vazoaktivnimi dejavniki. Sprva se pojavijo edem endotelijskih celic, fibrozna zadebelitev intime, zvečana sinteza endotelina in zmanjšana sinteza dušikovega oksida. Z napredovanjem bolezni, širitvijo intersticijske fibroze in propadanjem peritubulnih kapilar se še dodatno poveča difuzijska pot, ishemijo pa dodatno okrepi renalna anemija (37).

Rakotvorni učinek

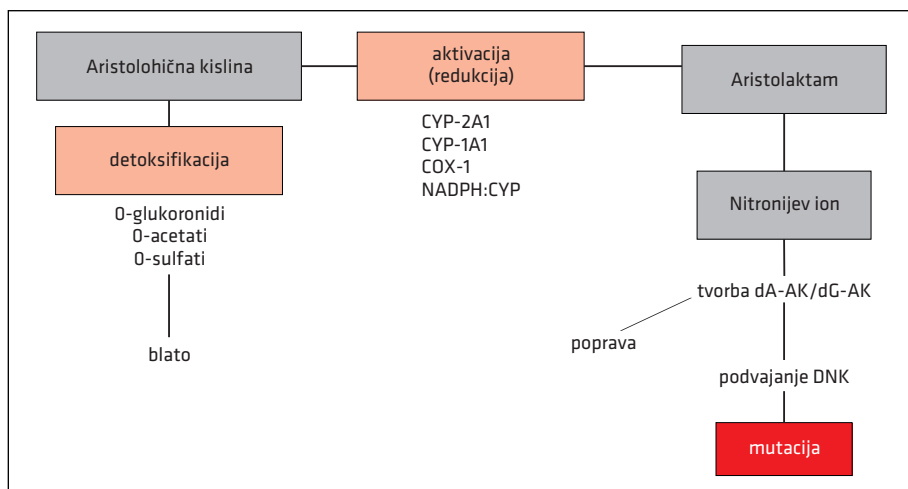
Aristolohična kislina sodi v zgornja 2 % najbolj potentnih rakotvornih snovi. Mednarodna agencija za raziskovanje raka jo pri svoji razvrstitvi uvršča v 1. skupino, kar pomeni, da je na voljo dovolj epidemioloških in toksikoloških dokazov o povzročanju

raka pri ljudeh (38). Tveganje za pojav raka pri posamezniku je odvisno od razmerja med aktivnostjo detoksifikacijskih in bioa-

ktivacijskih encimskih poti (23). Po aktivaciji z redukcijo nitro skupine se tvori reaktivni aristolaktam-nitrenijev ion, ki se kovalentno



Slika 3. a Nefrotoksični učinek je najverjetneje posledica neposrednega toksičnega učinka na celice proksimalnega tubula in ishemije zaradi prizadetih interlobularnih arteriol in peritubulnih kapilar. **b** Neposredni toksični učinki povzročijo znotrajcelično aktivacijo kaspaznega sistema, ki je končna skupna pot za sprožitev apoptoze. ERK – z zunajceličnim signalom regulirana kinaza (angl. *extracellular signal regulated kinase*), ROS – reaktivne kisikove spojine (angl. *reactive oxygen species*), CysLT – cisteinski levkotrieni.



Slika 4. Procesi, ki sprožijo maligno preobrazbo celice. dA-AK – addukt deoksiadenozina in aristolohične kisline, dG-AK – addukt deoksigvanozina in aristolohične kisline.

veže na izvenciklično aminske skupino purinskih nukleotidov v verigi DNA. Nastajajo addukti z deoksiadenozinom in deoksiganozinom, ki se popravljajo z izrezovalnimi mehanizmi. Posamezne addukte lahko najdemo v tkivu ali urinu še več let po končani izpostavljenosti. V primeru adduktov, nastalih iz deoksiadenozina in metabolita aristolohične kisline I, so popravljalni mehanizmi manj učinkoviti (34). Če poškodba vztraja vse do delitve celice, se med procesom podvajanja DNA adenozin pogosto zamenja s timidinom (23). Tako nastala mutacija DNA je stalna in lahko privede do aktivacije onkogenega (npr. *Ras*) ali inaktivacije tumor supresorskega gena (npr. *p53*), kar sproži maligno spremembo celice (slika 4) (2, 34). K razvoju raka pomembno doprinese tudi sama citotoksičnost, saj prav ta sproži kompenzatorno delitev celic, ki omogoči nastanek in pridobivanje novih mutacij (34).

KLINIČNA SLIKA

Nefropatija, povzročena z aristolohično kislino

BEN in CHN se razlikujeta v hitrosti razvoja klinične slike. Za BEN je značilna dolga latentna doba – da se pri posamezniku razvije ta bolezen, mora živeti v endemskem področju od 15 do 20 let. Prebivalci, ki se odselijo iz območja pred tem časom, so torej obvarovani razvoja bolezni. Iz tega razloga se BEN najpogosteje pojavlja med 30. in 50. letom starosti (39). Pri otrocih še ni bila opisana, so pa nekatere študije pokazale, da so otroci iz družin z BEN v urinu izločali pomembno več β -2-mikroglobulinov kot otroci, ki so živeli izven endemskih vasi ali pa so izhajali iz družin, kjer BEN ni bila prisotna (40, 41). CHN za razliko od BEN hitreje napreduje v končno ledvično odpoved, in sicer v šestih mesecih do dveh letih, kar gre pripisati uživanju večjih doz aristolohične kisline v shuševalnih sredstvih oziroma zeliščnih pripravkih. Prevalenca je višja pri ženskah, kar je najverjetneje posledica večjega posluževanja zdravljenj in

postopkov hujšanja v primerjavi z moškimi (31). Kljub tem razlikam pa BEN in CHN kažeta zelo podobno klinično in patohistološko sliko. Za obe obliki nefropatije je značilno skrčenje ledvic, huda anemija in napredovanje v kronično ledvično odpoved (42). Anemija je hujša, kot bi jo pričakovali glede na prizadetost ledvic. Za to je lahko (vsaj teoretično) aristolohična kislina tudi neposredno odgovorna, saj sproži apoptozo eritrocitov, najverjetneje preko stimulacije tvorbe ceramidov in vdora kalcijevih ionov v celico (43).

Diagnostičnega testa, ki bi zaznaval povečano tveganje za AAN ali njen zgodnji začetek, za zdaj ne poznamo. Možen biomarker bolezni bi lahko bili addukti aristolohične kisline in DNA v odluščenih urotelijskih celicah v urinu, a dovolj občutljive metode za njihovo zaznavanje še nimamo (40). Klinična diagnoza bolezni temelji na izključevanju drugih ledvičnih bolezni, prepoznavanju epidemioloških dejavnikov in kliničnih kriterijih, kot so povečano izločanje proteinov z nizko molekularno maso (še posebej β -2-mikroglobulina) v urinu, zmanjšan očistek kreatinina in simetrično zmanjšanje ledvic. β -2-mikroglobulinurija je sicer indikator disfunkcije proksimalnih ledvičnih tubulov (41). BEN in CHN se torej klinično razlikujeta le v hitrosti napredovanja v končno ledvično odpoved, ki je pri BEN počasnejša, in v prevalenci, ki je pri CHN višja pri ženskah, medtem ko je za BEN značilno družinsko pojavljanje (31).

Za preventivo pred pojavom AAN velja izogibanje etiološkim dejavnikom. Zdravljenje je podobno zdravljenju ostalih kroničnih intersticijskih nefropatij. Za bolnike je poleg tega pomembno, da se držijo načel zdrave prehrane, prenehajo z morebitnim kajenjem in skrbijo za redno telesno aktivnost. Hemodializa, peritonealna dializa in presaditev ledvic so se izkazale kot uspešne, bolezen se po transplantaciji ne ponovi (40). Znano je tudi, da potrebujejo bolniki z AAN, ki so na hemodializi, višje doze rekombi-

nantnega humanega eritropoetina za vzdrževanje tarčne vrednosti hemoglobina kot bolniki z drugimi ledvičnimi boleznimi (44).

Fanconijev sindrom

AAN se lahko izrazi tudi s klinično sliko Fanconijevega sindroma (45). Taki primeri so bili opisani na Japonskem in drugih, pretežno azijskih državah, kjer je, v primerjavi s CHN v Belgiji, zbolelo veliko moških, ki so večinoma razvili Fanconijev sindrom, nikoli pa karcinoma urotrakta (16, 45, 46). Opisan je tudi primer Fanconijevega sindroma v sklopu CHN pri otroku (46). Napredovanje v končno ledvično odpoved je pri Fanconijevem sindromu počasnejše kot pri ostalih oblikah CHN (45). Pri Fanconijevem sindromu gre za prizadetost reabsorpcije glukoze, aminokislin, fosfatov in bikarbonata v proksimalnem tubulu in sodi v sklop kroničnih tubulointersticijskih bolezni ledvic. Lahko se izrazi tudi s hipokalemično paralizo ali zmanjšano proksimalno mišično močjo (47, 48). Vzroki, zakaj se CHN lahko izrazi kot subakutna ledvična odpoved ali kot Fanconijev sindrom, niso pojasnjeni. Menijo, da gre lahko za vpliv različnih komponent aristolohične kisline v različnih zeliščnih mešanicah, za vpliv še neopredeljene toksične komponente v zeliščni mešanici, za vpliv prejete doze na izraženost klinične slike ali različno občutljivost na aristolohično kislino med rasami (15, 16).

Urotelijski karcinom

Aristolohična kislina povzroča tudi nastanek malignih novotvorb sečil, ki se pojavljajo pri bolnikih z razvito AAN. Primarne novotvorbe zgornjega dela urotrakta (sečevodov in ledvičnega meha) so redke (približno 5 % vseh UK), več kot 90 % jih je urotelijskega izvora (49). Pri novotvorbah, povezanih z aristolohično kislino, je stanje obratno; UK se v večini primerov razvije v zgornjem delu urotrakta, redkeje pa v spodnjem delu sečevodov ali v mehurju

(50–53). Visoko tveganje za nastanek predstavlja kumulativna doza zelišč iz rodu *Aristolochia*, ki presega 200 g (51). UK je pogostejši med bolniki s CHN v končnem stadiju bolezni, a se lahko pojavlja tudi pri bolnikih brez pomembne ledvične okvare, kar kaže na disociacijo med nefrotoksičnostjo in rakotvornostjo aristolohične kisline (13, 51). Najvišja incidenca UK zgornjega dela urotrakta v svetovnem merilu je na Tajvanu, visoka pa je tudi na endemičnih območjih BEN, kjer je značilno (do 100-krat) višja kot na sosednjih območjih (54–56). Zaradi opisanih primerov ponekod bolnike z UK, ki imajo AAN v napredovalem stadiju, redno cistoskopsko spremljajo, svetujejo pa tudi preventivno odstranitev ledvic in sečevodov (12, 51, 56).

Redke manifestacije kronične zastropitve z aristolohično kislino

Opisani sta tudi dve redkejši obolenji, za kateri pa vzročna povezava z aristolohično kislino še ni zadostno pojasnjena in dokazana.

Bennett in Segal sta pred dvema letoma poročala o bolnici z AAN, ki je v osmih mesecih hitro napredovala do končne ledvične odpovedi. Zdravljena je bila s presaditvijo ledvice in imunosupresijo s takrolimusom in prednizonom. Sedemnajst let po presaditvi so v vranici naključno odkrili difuzni velikocelični B-limfom. Predpostavljena je bila vzročna povezava med limfomom in aristolohično kislino, ki pa ni bila nikoli dokazana (57).

V literaturi je opisan tudi primer bolnika z reverzibilnim akutnim hepatitisom, ki je užival čaj iz kitajskih zelišč. V čajni mešanici so določili rastlinske ostanke, ki pripadajo vrsti *Aristolochia debilis* in nekaterim drugim vrstam tega rodu. Akutni hepatitis je bil najverjetneje posledica ene ali več strupenih aktivnih snovi v čaju iz kitajskih zelišč (58).

ZAKLJUČEK

V Sloveniji pojava AAN, ki bi bil opisan v literaturi, nismo zasledili, vendar je ta kot sporadična najdba možen zaradi razmeroma precejšnje bližine področij z endemično obliko AAN in rastočega zanimanja za naravna zdravila, ki so lahko ob pomanjkljivem nadzoru in nepoznavanju potencialen vir aristolohične kisline. Zelišča, ki vsebujejo aristolohično kislino, so prepovedana v številnih državah, vendar ob razmeroma

pogostih primerih CHN zaradi zamenjav z različnimi drugimi (deklarirano varnimi) kitajskimi zelišči (npr. *Stephania tetrandra*, *Rauvolfia serpentina* in vrstami rodov *Akebia*, *Asarum*, *Clematis* in *Cocculus*) zdravstvene varnosti uporabnikov teh zelišč ne moremo zagotoviti (11, 18, 20, 21). *Aristolochia* se uporablja tudi v homeopatskem zdravljenju, a zaradi načina priprave tovrstnih zdravil kronična zastrupitev z aristolohično kislino ni zelo verjetna (22).

LITERATURA

1. Yang HY, Chen PC, Wang JD. Chinese herbs containing aristolochic acid associated with renal failure and urothelial carcinoma: a review from epidemiologic observations to causal inference. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 569325.
2. Hollstein M, Moriya M, Grollman AP, et al. Analysis of TP53 mutation spectra reveals the fingerprint of the potent environmental carcinogen, aristolochic acid. *Mutat Res*. 2013; 753 (1): 41–9.
3. Michl J, Ingrouille MJ, Simmonds MS, et al. Naturally occurring aristolochic acid analogues and their toxicities. *Nat Prod Rep*. 2014; 31 (5): 676–93.
4. Pavlović NM. Endemic nephropathy and upper urothelial carcinoma – new insights in molecular biology. *Prilozi*. 2014; 35 (1): 71–9.
5. Tanchev Y, Evstatiev Z, Dorossiev D, et al. Studies on the nephritides in the District of Vratza. *Savremena Medicina*. 1956; 7: 14–29.
6. Ivić M. Etiology of endemic nephropathy. *Lijec Vjesn*. 1969; 91: 1273–81.
7. Bamias G, Boletis J. Balkan nephropathy: evolution of our knowledge. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52 (3): 606–16.
8. Jelaković B, Vuković Lela I, Karanović S, et al. Chronic dietary exposure to aristolochic acid and kidney function in native farmers from a Croatian endemic area and Bosnian immigrants. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10 (2): 215–23.
9. Cukuranovic R, Petrovic B, Cukuranovic Z, et al. Balkan endemic nephropathy: a decreasing incidence of the disease. *Pathol Biol (Paris)*. 2000; 48 (6): 558–61.
10. Bukvić D, Marić I, Arsenović A, et al. Prevalence of Balkan endemic nephropathy has not changed since 1971 in the Kolubara region in Serbia. *Kidney Blood Press Res*. 2007; 30 (2): 117–23.
11. Bukvić D, Janković S, Arsenović A, et al. Balkan endemic nephropathy is still present in the Kolubara region, Serbia. *Ren Fail*. 2005; 27 (5): 565–9.
12. Stefanovic V, Radovanovic Z. Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2008; 5: 105–12.
13. Voice TC, McElmurry SP, Long DT, et al. Evaluation of the hypothesis that Balkan endemic nephropathy is caused by drinking water exposure to contaminants leaching from Pliocene coal deposits. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006; 16: 515–24.
14. Shaohua Z, Ananda S, Ruxia Y, et al. Fatal renal failure due to the Chinese herb »GuanMu Tong« (Aristolochia manshuriensis): autopsy findings and review of literature. *Forensic Sci Int*. 2010; 199 (1–3): 5–7.
15. Tanaka A, Nishida R, Maeda K, et al. Chinese herb nephropathy in Japan presents adult-onset Fanconi syndrome: could different components of aristolochic acids cause a different type of Chinese herb nephropathy? *Clin Nephrol*. 2000; 53 (4): 301–6.
16. Tanaka A, Nishida R, Yoshida T, et al. Outbreak of Chinese herb nephropathy in Japan: are there any differences from Belgium? *Intern Med*. 2001; 40 (4): 296–300.

17. Wu FL, Chen YM, Lai TS, et al. Does Chinese herb nephropathy account for the high incidence of end-stage renal disease in Taiwan? *Nephron Clin Pract.* 2012; 120 (4): 215–22.
18. Ardalan MR, Khodaie L, Nasri H, et al. Herbs and hazards: risk of aristolochic acid nephropathy in Iran. *Iran J Kidney Dis.* 2015; 9 (1): 14–7.
19. Michl J, Jennings HM, Kite GC, et al. Is aristolochic acid nephropathy a widespread problem in developing countries? A case study of *Aristolochia indica* L. in Bangladesh using an ethnobotanical-phytochemical approach. *J Ethnopharmacol.* 2013; 149 (1): 235–44.
20. Yamani A, Bunel V, Antoine MH, et al. Substitution between *Aristolochia* and *Bryonia* genus in North-Eastern Morocco: toxicological implications. *J Ethnopharmacol.* 2015; 166: 250–60.
21. Gökmen MR, Lord GM. Aristolochic acid nephropathy. A disease that could be prevented through more careful regulation of herbal products. *BMJ.* 2012; 344: 4000.
22. Hsieh CF, Huang SL, Chen CL, et al. Increased risk of chronic kidney disease among users of non-prescribed Chinese herbal medicine in Taiwan. *Prev Med.* 2012; 55: 155–9.
23. Stiborová M, Frei E, Arlt VM, et al. Metabolic activation of carcinogenic aristolochic acid, a risk factor for Balkan endemic nephropathy. *Mutat Res.* 2008; 658 (1–2): 55–67.
24. Yang HY, Lin JL, Chen KH, et al. Aristolochic acid-related nephropathy associated with the popular Chinese herb *Xi Xin*. *J Nephrol.* 2006; 19 (1): 111–4.
25. Ivković V, Karanović S, Fištrek Prlić M, et al. Is herbal tea consumption a factor in endemic nephropathy? *Eur J Epidemiol.* 2014; 29: 221–4.
26. Luciano RL, Perazella MA. Aristolochic acid nephropathy: epidemiology, clinical presentation, and treatment. *Drug Saf.* 2015; 38 (1): 55–64.
27. Vanherweghem LJ. Misuse of herbal remedies: the case of an outbreak of terminal renal failure in Belgium (Chinese herbs nephropathy). *J Altern Complement Med.* 1998; 4 (1): 9–13.
28. Lord GM, Tagore R, Cook T, et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet.* 1999; 354: 481–2.
29. Meyer MM, Chen TP, Bennett WM. Chinese herb nephropathy. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2000; 13 (4): 334–7.
30. Stengel B, Jones E. End-stage renal insufficiency associated with Chinese herbal consumption in France. *Nephrologie.* 1998; 19 (1): 15–20.
31. De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int.* 2012; 81 (6): 513–5.
32. Shibutani S, Dong H, Suzuki N, et al. Selective toxicity of aristolochic acids I and II. *Drug Metab Dispos.* 2007; 35 (7): 1217–22.
33. Yang HY, Zheng XH, Du Y, et al. Kinetics of aristolochic acid I after oral administration of *Radix Aristolochiae* or *Guanxinsu* preparation in canines. *J Ethnopharmacol.* 2011; 135 (2): 569–74.
34. Mei N, Arlt VM, Phillips DH, et al. DNA adduct formation and mutation induction by aristolochic acid in rat kidney and liver. *Mutat Res.* 2006; 602 (1–2): 83–91.
35. Yang H, Dou Y, Zheng X, et al. Cysteinyl leukotrienes synthesis is involved in aristolochic acid I-induced apoptosis in renal proximal tubular epithelial cells. *Toxicology.* 2011; 287 (1–3): 38–45.
36. Zhu S, Wang Y, Jin J, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates aristolochic acid I-induced apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2012; 26 (5): 663–71.
37. Wen YJ, Qu L, Li XM. Ischemic injury underlies the pathogenesis of aristolochic acid-induced acute kidney injury. *Transl Res.* 2008; 152 (1): 38–46.
38. Lord GM, Cook T, Arlt VM, et al. Urothelial malignant disease and Chinese herbal nephropathy. *Lancet.* 2001; 358: 1515–6.
39. Bamias G, Boletis J. Balkan nephropathy: evolution of our knowledge. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52 (3): 606–16.
40. Stefanovic V, Toncheva D, Polenakovic M. Balkan nephropathy. *Clin Nephrol.* 2015; 83 (7 Suppl 1): 64–9.
41. Hanjansit K, Dimitrov PS, Zhang H, et al. Incidence and predictive factors of Balkan endemic nephropathy: a longitudinal study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25 (2): 343–52.
42. Pitt JI. Chinese herbal medicines, aristolochic acid and Balkan endemic nephropathy. *Occup Environ Med.* 2011; 68: 237.
43. Malik A, Bissinger R, Calabrò S, et al. Aristolochic acid induced suicidal erythrocyte death. *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39 (5): 408–19.
44. Ležaić V, Petković N, Marić I, et al. The pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in Balkan endemic nephropathy patients. *Nefrologia.* 2013; 33 (4): 478–85.

45. Lee S, Lee T, Lee B, et al. Fanconi's syndrome and subsequent progressive renal failure caused by a Chinese herb containing aristolochic acid. *Nephrology (Carlton)*. 2004; 9 (3): 126–9.
46. Hong YT, Fu LS, Chung LH, et al. Fanconi's syndrome, interstitial fibrosis and renal failure by aristolochic acid in Chinese herbs. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21 (4): 577–9.
47. Tsai CS, Chen YC, Chen HH, et al. An unusual cause of hypokalemic paralysis: aristolochic acid nephropathy with Fanconi syndrome. *Am J Med Sci*. 2005; 330 (3): 153–5.
48. Chan JS, Yang AH, Kao KP, et al. Acquired fanconi syndrome induced by mixed Chinese herbs presenting as proximal muscle weakness. *J Chin Med Assoc*. 2004; 67 (4): 193–6.
49. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2009; 104 (10): 1436–40.
50. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, et al. Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33 (6): 1011–7.
51. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med*. 2000; 342 (23): 1686–92.
52. Yang CS, Lin CH, Chang SH, et al. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35 (2): 313–8.
53. Yang HY, Wang JD, Lo TC, et al. Increased risks of upper tract urothelial carcinoma in male and female chinese herbalists. *J Formos Med Assoc*. 2011; 110 (3): 161–8.
54. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109 (21): 8241–6.
55. Schmeiser HH, Kucab JE, Arlt VM, et al. Evidence of exposure to aristolochic acid in patients with urothelial cancer from a Balkan endemic nephropathy region of Romania. *Environ Mol Mutagen*. 2012; 53 (8): 636–41.
56. Stefanovic V, Polenakovic M, Toncheva D. Urothelial carcinoma associated with Balkan endemic nephropathy. A worldwide disease. *Pathol Biol (Paris)*. 2011; 59 (5): 286–91.
57. Bennett WM, Segal G. Splenic large B-cell lymphoma 17 years after exposure to aristolochic acid. *Transplantation*. 2013; 96 (7): 56–7.
58. Levi M, Guchelaar HJ, Woerdenbag HJ, et al. Acute hepatitis in a patient using a Chinese herbal tea—a case report. *Pharm World Sci*. 1998; 20 (1): 43–4.

Valerija Balkovec¹

Paraneoplastične dermatoze: acrokeratosis paraneoplastica Bazex

Paraneoplastic Dermatoses: Acrokeratosis paraneoplastica Bazex

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: acrokeratosis paraneoplastica Bazex, karcinom epiglottisa, karcinom piriformnega sinusa

Paraneoplastične bolezni predstavljajo heterogeno skupino kožnih bolezni, ki se pojavijo kot odgovor organizma na maligni tumor kjerkoli v organizmu. Kožne spremembe se lahko pojavijo pred znaki primarnega tumorja, vzporedno z njim ali šele v napredovali fazi tumorja. Po odstranitvi primarnega tumorja pride tudi do izginotja kožnih sprememb. Recidiv tumorja vodi tudi v recidiv na koži. V prispevku predstavljamo dva bolnika. Pri prvem bolniku smo ob acrokeratosis paraneoplastica Bazex s ciljanim iskanjem diagnosticirali karcinom epiglottisa in pri drugem bolniku karcinom piriformnega sinusa. Oba bolnika sta imela eritematoskvamozne in hiperkeratotične spremembe na rokah in nogah, tudi s prizadetostjo nohtov, ki so bile neodzivne na klasično lokalno kortikosteroidno zdravljenje. Diferencialno diagnostično smo razmišljali o psoriazi, glivični okužbi, pelagroidnem dermatitisu in o paraneoplastični dermatizi Bazex. Po operativnem ter dodatnem zdravljenju s kemo-terapijo in z radioterapijo so kožne spremembe pri obeh bolnikih v nekaj mesecih popolnoma izginile. Primera sta zanimiva, saj smo na osnovi kožnih sprememb ciljano iskali in našli karcinom pri obeh še popolnoma brezsimptomatskih bolnikih. S prispevkom želimo opozoriti splošne zdravnike in dermatovenerologe na redko paraneoplastično dermatozo, saj hitro postavljena diagnoza sprememb na koži vodi v zgodnje iskanje, odkritje in zdravljenje še brezsimptomatskega karcinoma.

ABSTRACT

KEY WORDS: acrokeratosis paraneoplastica Bazex, carcinoma of the epiglottis, pyriform sinus tumor

Paraneoplastic dermatoses are conditions that may be associated with an internal malignancy. The mucosal or skin lesions may precede, be concurrent with, or follow the discovery of the related cancer. Eradication of skin findings is seen only with effective treatment of the neoplasia. The reappearance of skin lesions after the resolution may signify a recurrence of the tumor. We present two cases. The first is a patient with a newly diagnosed carcinoma of the epiglottis and associated acrokeratosis paraneoplastica Bazex. The second reported case is a patient with pyriform sinus tumor and associated acrokeratosis paraneoplastica Bazex. Both of them had symmetric erythematous squamous and keratotic lesions on the hands and the feet. Finally, their fingertips and nails became affected. We prescribed local corticosteroid therapy, with no response to therapy. According to the

¹ Mag. Valerija Balkovec, dr. med., Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; valerija_balkovec@t-2.net

differential diagnosis, we considered psoriasis, dermatophytosis, pelagroid dermatitis, paraneoplastic dermatosis Bazex. After the resection of the cancer, chemotherapy and radiation, the skin lesions began to disappear dramatically. The aim of this paper is to make the physicians and dermatovenereologists aware of the rare paraneoplastic dermatosis in which the cutaneous symptoms were an important diagnostic clue of an underlying neoplasm.

UVOD

Paraneoplastične dermatoze so skupina redkih bolezni kože in sluznic, ki jih najdemo v povezavi s tumorji notranjih organov. Mehanizem nastanka ni popolnoma pojasnjen, vsekakor ne gre za invazijo tumorja ali njegovih zasevkov v kožo. Vzrok naj bi bili različni vnetni mediatorji, kemokini, citokini in rastni faktorji, ki jih izloča primarni tumor in ki preko različnih imunoloških in endokrinoloških reakcij povzročijo spremembe na koži (1). Kot možen patogenetski dejavnik je navedeno tudi pomanjkanje cinka, za kar naj bi bil odgovoren primarni tumor (2).

Glede na pogostost spremljajočega malignoma ločimo obligatne in fakultativne kožne paraneoplastične bolezni, nekateri govorijo o specifičnih in nespecifičnih paraneoplazijah (PN). Pri obligatnih PN obstaja do 95-odstotna verjetnost za obstoj maligne neoplazme. Poleg acrokeratosis paraneoplastica Bazex spadajo med obligatne PN še akantosis nigricans maligna, eritema giratum repens, Leser-Trelat sindrom, eritema necroliticum migrans, hipertrichosis lanuginosa aquisita in paraneoplastični pemfigus (1). V večini primerov gre za spremljajoče karcinome respiratornega trakta, posebej pljuč, karcinome prebavil in pankreasa. Potek kožne bolezni je ob spremljajoči neoplazmi običajno težji in bolj odporen na zdravljenje.

Pri fakultativnih PN je povezava med kožno boleznijo in maligno neoplazmo 3–30 % (3). Dermatovenerologi intenzivno iščemo neoplazmo pri dermatomiozitisu, piodermi gangrenozum, Sweet sindromu, vaskulitisih, pridobljeni ihtiozi. Maligne

tumorje pogosto spremljajo tudi nespecifične spremembe na koži, na primer eritodermija in srbenje.

Acrokeratosis paraneoplastica Bazex je prvi opisal Bazex s sodelavci leta 1965 (4). Sindrom je vključeval tipične kožne spremembe in maligni tumor respiratornega ali prebavnega trakta, lahko s sočasnimi zasevki na vratu ali v mediastinumu (5). Bolniki so bili načeloma moški, pogosto alkoholički in kadilci (3).

Spremembe na koži so na rokah in nogah vidne kot lividnordeče psoriaziformne spremembe s tankimi luskami ob sočasni distrofiji nohtov (3). V klinični sliki ločimo tri stadije bolezni (6). V prvi fazi se pojavijo simetrično potekajoči psoriaziformni eritemi v obnohtju prstov rok in palcev nog. Kasneje se pojavijo podobne spremembe na konici nosu in uhljih, pojavijo se tudi spremembe na nohtih. Običajno se v tem stadiju primarni tumor že razširi v lokalne bezgavke, vendar je še brezsimptomatski. V drugem stadiju se kožne spremembe širijo iz obnohtja na hrbtišče rok in nog in tudi na obraz. V tem stadiju pride običajno že tudi do splošne prizadetosti zaradi primarnega tumorja. V tretjem stadiju pa se pri nezdravljenih bolnikih eritematoskvamozni plaki razširijo po velikih površinah telesa.

Ponovitev tumorja na mestu izvora ali lokalnih zasevkov tumorja vodi v ponovni nastanek kožnih paraneoplastičnih sprememb. Pojav oddaljenih metastaz pa ne vodi v ponovni nastanek kožnih sprememb (6).

Diagnozo Bazex sindroma postavimo na osnovi klinične slike, najdbe tumorja in tesne povezave med kožo in tumorjem.

Bolj napredujoč je primarni tumor, hujše so spremembe na koži. Ko odstranimo primarni tumor, kožne spremembe izginejo brez dodatne lokalne ali sistemske terapije kože. Terapija izbora je zato zdravljenje primarnega osnovnega tumorja. Do leta 2013 je bilo opisanih približno 145 primerov, od tega le 12 primerov pri ženskah.

PREDSTAVITEV PRIMEROV

Prvi primer

Bolnik, rojen leta 1960, se je prvič oglasil v naši ambulanti marca 2007. Prve spremembe je opazil januarja 2006 v obliki rdečine ter luščenja na uhljih in hrbtišču rok. Tekom poletja so bile spremembe nekoliko manj izražene, decembra istega leta je prišlo do razširitve po hrbtišču obeh rok in prstov, ob tem je opazil zadebelitev in ragade na dlaneh in stopalih, zadebelitev in luščenje konice nosu. Nohti so počrneli, pojavile so se prečne brazde. Pri splošnem zdravniku je en mesec pred pregledom v naši

ambulanti zaradi suma glivične okužbe dobil terbinafin v obliki tablet in kreme. Pokadil je dvajset cigaret dnevno in spil do enega litra vina dnevno. Ob sprejemu na oddelek marca 2007 smo ob kliničnem pregledu ugotovili, da je bila koža hrbtišča rok in prstov lividne barve, zadebeljena, mestoma so bile prisotne sivkaste luske, na dlaneh so bile prisotne ragade (slika 1). Nohti rok so bili črnikasto obarvani, vzdolžno razbrazdani. Obnohtje in posamezni prsti nog so bili pordeli, koža je bila zadebeljena in je imela na površini luske, nohti so bili razbrazdani. Koža obeh uhljev je bila lividne barve in v celoti pokrita z drobnimi srebrnimi luskami (slika 2).

Diferencialno diagnostično smo razmišljali o palmoplantarni psoriazisi, krioglobulinemiji, glivični okužbi, pelagroidnem dermatitisu, paraneoplastični akrokeratozi.

V osnovnih laboratorijskih izvidih je izstopala povišana sedimentacija (52 mm/h). Vrednosti levkocitov, trombocitov in hemo-



Slika 1. Marec 2007: eritem z luskami na rokah in prstih nog. Vzdolžne brazde in distrofija nohtov.



Slika 2. Marec 2007: oba uhlja sta lividno obarvana z drobnimi luskami na površini.

globina so bile v mejah normale. Prisoten je bil izrazit porast vseh treh jetrnih encimov, in sicer aspartat transaminaze ($4,11 \mu\text{mol/l}$), alanin transaminaze ($4,99 \mu\text{mol/l}$), gama glutamil transpeptidaze ($3,13 \mu\text{mol/l}$), serologija za hepatitis B in C pa je bila negativna. Tumorska markerja karcinomski antigen 19-9 (angl. *cancer antigen* 19-9, CA 19-9) in prostatični specifični antigen (PSA) sta bila v mejah normale, mejno je bil povečan karcinoembrionalni antigen (CEA) ($5,19 \mu\text{g/l}$) in alfa feto protein ($13,11 \mu\text{g/l}$). Vrednost krioglobulinov je bila mejno povečana (161 mg/l), titer antinuklearnih protiteles (ANA) je bil pozitiven v titru $> 1 : 640$.

Rentgen pljuč je bil v mejah običajnega. Z ultrazvočno preiskavo trebuha smo ugotovili difuzno jetrno steatozo, v levi ledvici manjše ciste in kalcifikate. Pri bolniku smo glede na klinično sliko in tipljivo povečano bezgavko na vratu ciljano iskali karcinom grla, zato je bil napoten na pregled k otorinolaringologu in na citološko punkcijo bezgavke na vratu. Otorinolaringolog

je z direktnoskopijo ugotovil, da je desna ariepiglotisna guba debelejša, obložena z debelo oblogo dimenzij $1,5 \times 1 \text{ cm}$, ki je na dotik zakrvavela, leva ariepiglotisna guba je bila čista. Odvzeta je bila biopsija iz desne ariepiglotisne gube. Histološki izvid grla je bil sledeč: invazivni ploščatocelični karcinom, zmerno diferenciran, fokalno blago poroženjavajoč, gradus I-II. Citološka punkcija na vratu desno je bila sledeča: skupina celic slabo diferenciranega karcinoma. Histološka preiskava kože hrbtišča rok je pokazala na superficialni psoriaziformni dermatitis. Na osnovi izvidov je bila postavljena diagnoza karcinom hipofarinksa pT2N2bM0. Bolnik je bil najprej zdravljen kirurško. Opravljena je bila delna hipofaringektomija in obojestranska disekcija bezgavk (zasevka v regiji 2A desno). Po opravljeni operaciji in sanaciji je bil maja in junija 2007 zdravljen še z obsevanjem in s kemoterapijo (prejel je šest krogov cisplatina). V naši ambulanti se je oglasil tri mesece po zaključnem zdravljenju. Ob pregledu (slika 3) je



Slika 3. September 2007: stanje po operaciji, obsevanju in kemoterapiji. Brez sprememb na koži rok, nohti so bistveno boljši, črnkasto obarvani, z vzdolžnimi brazdami.

bila koža popolnoma zdrava, na nohtih so bile še vzdolžne brazde z blago črnkasto obarvanostjo.

Čez eno leto so se pri bolniku v nadaljnjem poteku bolezni pojavile bolečine v predelu reber in hrbtenice. Z dodatnimi preiskavami so septembra 2008 ugotovili razsoj po rebrih s patološkimi zlomi in novembra 2008 še razsoj v hrbtenici s patološkimi zlomi ter zasevke v jetrih. Pri bolniku je bilo opravljeno le simptomatsko obsevanje bolečih lezij, uvedena je bila tudi dodatna protibolečinska terapija. Ob razsoju bolezni ni prišlo do ponovitve sprememb na koži. Umrl je doma, februarja 2009.

Drugi primer

Leta 2007 je bolnik, rojen leta 1947, opazil spremembe nohtov in obnohtja rok in nog. Leta 2008 so se mu pojavile luske in plaki v lasišču in hujša prizadetost obnohtja. Družinska anamneza za psoriarzo je bila negativna. Prejemal je zdravlila za depresijo v sklopu demence: melatonin, bupro-

pion, klometiazol, ob tem še acetilsalicilno kislino.

Ob prvem pregledu aprila 2008 so bili vsi nohti rok in nog zadebeljeni, lomljivi, vidne so bile foveole. Obnohtje rok je bilo pordelo, zadebeljeno, prisotne so bile ragade. Pordela in močno zadebeljena je bila tudi koža obnohtja palcev obeh nog. V sprednjem delu lasišča so bili obsežni psoriaziformni plaki. Ker je šlo za prvi izbruh netipičnih psoriaziformnih sprememb ob negativni družinski anamnezi, je bila priporočena dodatna laboratorijska diagnostika. V lokalni terapiji smo mu predpisali kortikosteroide v obliki kreme za kožo in v obliki raztopine za lasišče in nohte. Po zdravljenju nismo ugotovili izboljšanja, spremembe so se še razširile.

V naši ambulanti se je ponovno oglasil decembra 2008. Ob pregledu smo na koži opazili razširjen obseg sprememb. Obnohtje vseh prstov rok in nog je bilo zadebeljeno, pordelo in se je luščilo. Nohti so bili hrpavi, lomljivi in so se cepili. Koža sprednje

strani obeh goleni je bila suha, pordela, razpraskana. Na vratu desno je bila tipna trda boleča rezistenca.

Januarja 2009 je bil operiran zaradi tumorja grla. Histološki izvid je bil sledeč: karcinom grla – piriformnega sinusa desno. Istočasno so ugotovili tudi zasevke na vratu. Aprila 2009 je bil še obsevan, kemoterapije ni prejel. Med zdravljenjem so kožne spremembe hitro izginjale, v treh mesecih so izginile v celoti, prisotne so ostale samo spremembe na nohtih. Ob kontroli, maja 2009, so bili nohti rok in nog neravne površine, vidne so bile foveole. Septembra so bili nohti le še na konicah hrapavi, sicer gladki, ostala koža ni bila prizadeta.

Aprila 2010 je bolnik umrl zaradi akutne respiratorne insuficience. Tedaj so ugotovili tudi hudo anemijo ob razjedi na želodcu in dvanajstniku, kaheksijo, zasevke na jetrih, na koži pa ni bilo vidnega recidiva prej opisanih sprememb.

RAZPRAVA

V sklop paraneoplastičnih sindromov sodijo tako različni klinični, biokemični in hormonalni znaki kot tudi hematološke, nevrološke in dermatološke bolezni v povezavi z maligno boleznijo, ki niso direktno povzročene s tumorjem ali z njegovimi zasevki. Pojavi se pri približno 1–7 % vseh neoplazem (7).

Na splošno diagnozo paraneoplastične dermatoze postavimo na osnovi več kriterijev (1):

- Prisotni so maligna bolezen in tipične spremembe na koži.
- Potek maligne bolezni in sprememb na koži je sočasen.
- Odstranitev tumorja praviloma vodi v izginotje kožnih sprememb.
- Recidiv tumorja vodi v recidiv kožnih sprememb.
- Prisotna je pomembna povezava v kliničnem poteku kožnih sprememb glede na potek maligne bolezni.
- Kožne spremembe so odporne na zdravljenje.

Vsi kriteriji niso vedno izpolnjeni. Večkrat je ob tipičnih kožnih spremembah primarni tumor odkrit razmeroma pozno. Pri avtoimuno pogojenih fakultativnih PN, kot sta npr. dermatomiozitis in paraneoplastični pemfigus, kožne spremembe ostajajo kljub odstranitvi tumorja. Po drugi strani se postavlja tudi vprašanje, ali so spremembe na koži odraz tumorja ali sopojev (1). Zaradi relativne redkosti paraneoplastičnih dermatoz manjkajo kontrolirane epidemiološke študije.

Prepoznavanje paraneoplastičnih sprememb na koži in sluznicah ima velik praktičen pomen, saj nas vodi v intenzivno iskanje primarnega tumorja in s tem v boljši izid zdravljenja.

Pri acrokeratosis paraneoplastica Bazex se pojavi razmeroma zgodaj tudi prizadetost nohtov, ki se v treh četrтинah primerov kaže v obliki zadebelitev pod nohtno ploščo, razcepljenosti, vzdolžnih brazd in rume ne obarvanosti nohtov. Prizadetost nohta je prisotna še dolgo zatem, ko je bil primarni tumor uspešno odstranjen (6).

Najpogostejše spremljajoče neoplazme pri acrokeratosis paraneoplastica Bazex so ploščatocelični karcinomi zgornjega respiratornega in prebavnega trakta. Ostale spremljajoče neoplazme vključujejo adenokarcinom želodca, adenokarcinom kolona, drobnocelični karcinom pljuč, adenokarcinom pljuč, Hodgkinov limfom, T-celični limfom, multipli mielom, hepatokarcinom, timom, adenokarcinom prostate, vulve, uterusa in mehurja (8).

Bolognia po pregledu literature, kjer je bilo objavljenih 113 primerov acrokeratosis paraneoplastica Bazex, ugotavlja, da so psoriaziformne spremembe nastopile pred diagnozo malignoma v 67 %, samo v 15 % so se pojavile kožne spremembe po odkritju karcinoma. Pri ostalih bolnikih sta bili obe diagnozi istočasni (9).

Iz večine člankov je razvidno, da je pri bolnikih diagnoza kožne bolezni potrjena v relativno pozni fazi, ko operativno zdrav-

ljenje osnovnega tumorja ni več možno in ne pride do regresije kožnih sprememb. Webb s sodelavci opisuje 67-letnega moškega, ki je imel psoriaziformne spremembe na koži palcev obeh nog šest mesecev. Postopoma so se v nekaj tednih psoriaziformne spremembe razširile na vse prste nog, predvsem obnohtje. Nohti so postali atrofični. Konica nosu in ušesne mečice so postali vijoličasto obarvani z drobnimi luskami na površini. Nekaj tednov po izbruhu kožnih sprememb je imel tudi diagnostičiran invazivni ploščatocelični karcinom leve tonzile s pozitivnimi bezgavkami na vratu. Dva meseca po diagnozi kožnih sprememb so se pojavili številni oddaljeni zasevki, zaradi katerih je po šestih tednih umrl (10).

Skupina ameriških avtorjev opisuje primer 60-letnega bolnika, ki je imel devet mesecev hiperkeratotične papule na prsnem košu, hrbtu in rokah s sočasno prizadetostjo vseh nohtov rok, brez sprememb na nohtih nog. Zadnje tri mesece je opazal tudi manjši eritematozni, z luskami pokrit plak na penisu. Ob tem je imel povečano bezgavko na vratu, bolnik je navajal tudi težave pri požiranju. Z dodatnimi preiskavami je bil potrjen ploščatocelični karcinom grla s difuznimi zasevki po kosteh in notranjih organih. Ob zdravljenju s paliativno kemoterapijo in z obsevanjem ni prišlo do regresije kožnih sprememb (11).

Razmeroma velik obseg prizadete kože običajno pomeni tudi bolj napredoval karcinomski proces. V članku korejskih raziskovalcev je opisan primer moškega z obsežnimi psoriaziformnimi nesrbečimi spremembami po rokah, nogah in v lasišču. Koža obeh dlani je bila hiperkeratotična in se je luščila, stopala in nohti niso bili prizadeti. Imel je obsežen lokalno preraščajoč tumor, ki je zrasel iz epiglotisa na površino vratu s spremljajočo bezgavko. Zaradi splošne oslabelosti je bil zdravljen le s paliativno radioterapijo (12).

Poleg psoriaziformno keratotičnih sprememb pa se lahko pojavijo v sklopu acro-

dermatosis Bazex v začetku tudi vezikule na stopalih, kar nas lahko zavede v diferencialni diagnozi, dokler niso tipične psoriaziformne spremembe izražene na ostalih značilnih lokacijah. Pri netipičnih kožnih spremembah moramo biti pozorni predvsem na slab odgovor na predpisano lokalno zdravljenje, kar je tudi eden izmed kriterijev za paraneoplastično dermatozo. Skupina zdravnikov iz Tajvana je predstavila bolnika z adenokarcinomom kolona, kjer so se približno pol leta pred znaki prebavil pojavile srbeče luske in mehurji na obeh stopalih. V naslednjih mesecih pa je postala koža dlani in stopal zadebeljena, pojavile so se globoke ragade na stopalih. V času odkritja karcinoma črevesa so se spremembe razširile še na dlani in hrbtišče nog, na uhlje in palca nog, ki sta postala zadebeljena, in neravne površine. Po operaciji je prišlo do dramatičnega izginotja sprememb na koži (6).

Nenavadno dolg (šestletni) potek nastanka kožnih sprememb pred klinično izraženimi znaki karcinoma je opisan v povezavi s karcinomom prostate (13). Dvainšestdesletni bolnik se je prvič oglasil pri dermatologu s podatkom o tri leta trajajočih nesrbečih spremembah, ki so jih ocenili za paraneoplastične. Eritem in luske so se mu najprej pojavili na hrbtišču rok, s kasnejšo razširitvijo na komolce, kolena, stopala in zadnjo stran stegen. S takrat opravljenimi ciljanimi preiskavami niso odkrili karcinoma. Bolnik se je ponovno oglasil čez tri leta z znaki karcinoma prostate z razsojem v hrbtenico.

Po drugi strani pa dermatovenerologi z Nove Zelandije opisujejo bolnika, pri katerem so se prve spremembe na koži pojavile dve leti po odstranitvi ploščatoceličnega karcinoma na vratu. Uhlji in nos so bili lividno obarvani z drobnimi luskami na površini, dlani so bile hiperkeratotične, nohti rok so bili distrofični, nohta palcev rumeno obarvana in stanjšana. Eritem z luščenjem je zajel tudi stopala. Ob nastanku kožnih

sprememb je imel bolnik ponovno tumor na vratu, in sicer zasevek ploščatoceličnega karcinoma. Primarnega karcinoma niso odkrili. Ker lokalna terapija ni bila uspešna, so bolniku uvedli *per os* acitretin (Tigason kapsule), po katerem je prišlo do zelo dobre regresije na koži. Čez eno leto je bolnik umrl zaradi metastatske oblike bolezni brez odkritega primarnega karcinoma (14).

ZAKLJUČEK

Paraneoplastične dermatoze so redke bolezni in verjetno niso vedno prepoznane. Vsekakor predstavljajo diagnostični izziv in priložnost predvsem za dermatovenerologe, saj z zgodnjim prepoznavanjem lahko bolniku rešimo življenje ali ga vsaj podaljšamo. Kožne spremembe v sklopu Bazex sindroma se običajno pojavijo tudi več kot eno leto pred primarnim tumorjem.

Histološke spremembe kože so neznane s hiperkeratozo in parakeratozo, akantozo, mestoma spongiozo. V dermisu so prisotni nespecifični perivaskularni limfo-

histiocitni infiltrati. Pozorni moramo biti predvsem na slab odgovor na predpisano zdravljenje in razširitev sprememb kljub zdravljenju. Bolezen je pogostejša pri moških in pri kadilcih. V diferencialni diagnozi moramo pomisliti na psoriarzo, lupus eritematodes, pityriasis rubra pilaris, glivično obolenje nohtov in kože.

Pri obeh naših bolnikih je šlo za tipično akrokeratozo Bazex s spremljajočim karcinomom v grlu. Lahko rečemo, da smo bili pri postavitvi diagnoze uspešni že v prvi fazi kožnih sprememb, kar je pripomoglo k relativno dobremu preživetju (dve leti pri obeh bolnikih) od postavitve diagnoze karcinoma. Mnogo opisov v literaturi navaja čas preživetja le nekaj mesecev. Diagnoza je bila potrjena s skoraj popolnim izginotjem kožnih sprememb nekaj mesecev po operativni terapiji brez dodatnega lokalnega zdravljenja. Kljub oddaljenim zasevkom, ki so bili razlog za smrt, ni bilo ponovitve sprememb na koži pri nobenem bolniku, kar je skladno z opisi v literaturi.

LITERATURA

1. Beltraminelli H, Borradori L. Kutane. Paraneoplasien. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WH, et al., eds. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin: Springer; 2012. p. 1829–41.
2. Taher M, Grewal P, Gunn P, et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) presenting in a patient with metastatic breast carcinoma: possible role of zinc. *J Cutan Med Surg*. 2007; 11 (2): 78–83.
3. Thiel W, Plog B, Screiber G, et al. Paraneoplastische Akrokeratoze (Bazex Syndrom). *Hautarzt*. 1987; 38 (5): 304–7.
4. Von Hintzenstern J, Kiesewetter F, Simon M Jr, et al. Paraneoplastische Akrokeratose Bazex – Verlauf unter palliativer Therapie eines Zungengrundkarzinoms. *Hautarzt*. 1990; 41: 490–3.
5. Hoepffner N, Albrecht HP, Haagen G, et al. Sonderform einer Akrokeratose Bazex bei kleinzelligem Bronchialkarzinom. *Hautarzt*. 1992; 43: 496–9.
6. Hsu YS, Lien GS, Lai HH, et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. *J Gastroenterol*. 2000; 35 (6): 460–4.
7. Rodriguez IA Jr, Gresta LT, Cruz RC, et al. Bazex syndrome. *An Bras Dermatol*. 2013; 88 (6 Suppl 1): 209–11.
8. Valdivielso M, Longo I, Suárez R, et al. Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19 (3): 340–4.
9. Bologna JL. Bazex syndrome: acrokeratosis paraneoplastica. *Semin Dermatol*. 1995; 14 (2): 84–9.
10. Webb KG, Malone JC, Callen JP. Acral psoriasiform eruption in a man with squamous cell carcinoma of the tonsillar pillar. *Arch Dermatol*. 2005; 141 (3): 389–94.
11. Graves MS, Hardin ME, Davis LS. A case of Bazex syndrome with genital involvement. *JAMA Dermatol*. 2014; 150 (12): 1368–70.
12. Koh WL, Ang CC, Lim SP. Psoriasiform dermatitis in a case of newly diagnosed locally advanced pyriform sinus tumour: Bazex syndrome revisited. *Singapore Med J*. 2012; 53 (1): 12–4.
13. Obasi OE, Garg SK. Bazex paraneoplastic acrokeratosis in prostate carcinoma. *Br J Dermatol*. 1987; 117 (5): 647–51.
14. Wishart JM. Bazex paraneoplastic acrokeratosis: a case report and response to Tigason. *Br J Dermatol*. 1986; 115 (5): 595–9.

Prispelo 10. 2. 2015

Wir suchen für zwei **universitäre Lehrkrankenhäuser (170 und 300 Betten)** in **ÖSTERREICH** nördlich von WIEN, verkehrstechnisch bestens angebunden, landschaftlich in einem gesundem Hügelland mit breitem Freizeitangebot, wie Fischen, Rad-, Rell- und Laufsport gelegen, folgende Ärzte:

OBERÄRZTIN / OBERARZT für ANÄSTHESIOLOGIE, REANIMATION UND PERIOPERATIVE INTENSIVMEDIZIN

mit folgenden Besonderheiten:

- 1) interessante anästhesiologische Tätigkeit bei großem, operativem Spektrum
- 2) Beteiligung am Notarztdienst mit moderater Einsatzbelastung
- 3) für **Jungfachärztinnen**: Vertiefung im Bereich Regionalanästhesien und Acute-Pain-Service bzw. Einschulung in der Intensivstation nach der Einarbeitungsphase – entsprechendes Interesse und Eignung vorausgesetzt

Das moderne **Schwerpunkt-Krankenhaus** verfügt neben der Anästhesiologie und Intensivmedizin über die Fächer Augenheilkunde, Chirurgie einschließlich Gefäßchirurgie, Frauenheilkunde und Geburtshilfe, innere Medizin mit Dialyse und Nuklearmedizin, Neurologie, Unfallchirurgie/Traumatologie, Physikalische Medizin, Pathologie und Radiologie.

Die Abteilung für **Anästhesiologie und Intensivmedizin** betreut jährlich 8.000 Patienten in der Anästhesie (vorwiegend der Chirurgie und Unfallchirurgie) und 450 in der Intensivmedizin. Das chirurgische Spektrum ist breit und umfasst – ausgenommen der Herzchirurgie – **schwerpunktmäßig die große Bauchchirurgie** (inkl. Leber und Pankreas), Thoraxeingriffe, die **komplette Gefäßchirurgie inklusive interventionelle Verfahren**, sowie auch das ganze Spektrum der Unfallchirurgie (Schädelbissverletzungen).

Es wird ein breites und modernes **Marktaspektrum** – einschließlich aller gängigen **Regionalanästhesien** – angewandt. Eine prä-operative Ambulanz, ein Acute-Pain-Service, eine sehr gut ausgestattete 9-Betten-Intensivstation (Kai, II), sowie ein 10-Betten-Aufwachraum stehen zur Verfügung.

Stellenschlüssel: 1 Primararzt / 17 Oberärzte / 6 Assistenzärzte / 2 Allgemeinmediziner

Gesucht wird eine **teamorientierte Persönlichkeit** mit Erfahrung in der Anästhesie.

Sie schätzen die Anästhesie in einer Klinik mit breitem, operativem Spektrum, das Abwechslung und Perspektiven ermöglicht – dann nehmen Sie mit uns Kontakt auf!

OBERÄRZTIN / OBERARZT für INNERE MEDIZIN

Die Ausbildung in einem Schwerpunkt ist willkommen; Teilzeit oder 3-Tage-Woche möglich!

mit folgenden Optionen:

- 4) für **Jungfachärztinnen**: Lernen von Spezialisten / Vertiefung im Bereich Endoskopie, Kardiologie, allgemeine, internistische Intensivtherapie bei Intensivcare
- 5) für **Langgediente**: ausgewogene Arbeitsbelastung bei gutem Klima
- 6) der Aufbau einer Privatpraxis neben der Klinikstätigkeit wird unterstützt

Das anerkannte **Akutsptial** in absolut lebenswerter Umgebung verfügt neben der Innern Medizin über die Fächer Anästhesiologie und Intensivmedizin, Chirurgie / Unfallchirurgie, Orthopädie, Remobilisation und Radiologie

Die **Abteilung für innere Medizin** mit etwa 60 Betten und einer ICU mit 4 Betten versorgt Patientinnen breit allgemein-internistisch und in den Bereichen:

- Kardiologie / Angiologie (Rhythmus, EKG, Schrittmacher, Gefäßdiagnostik),
- Gastroenterologie (Gastroskopie, Koloskopie, ERCP, Funktionsdiagnostik),
- Stoffwechselerkrankungen (Diabetes, Schilddrüse, Hormonstörungen),
- Schlaganfall (die intensivmedizinisch geführte ICU bietet Herzüberwachung und Beatmung) und
- Mitarbeit bei der palliativ-medizinischen Betreuung

Ambulanzen für Kardiologie, Angiologie, Stoffwechsel, Endoskopie sind etabliert

Stellenschlüssel: 1 Primararzt / 7 Oberärzte / 4 Assistenzärzte

Gesucht wird eine **ungedüngliche, teamorientierte Persönlichkeit** mit hoher Patientenorientierung. Endoskopie-Kenntnisse sind willkommen, aber nicht Voraussetzung

Sie möchten Ihre internistischen Kenntnisse erweitern / vertiefen oder haben Interesse an einer breiten Tätigkeit in der inneren Medizin – dann rufen Sie uns an!

Geboten wird in beiden Kliniken:

- interessantes Arbeitsumfeld in lebenswerter Umgebung **gutes, homogenes und integratives Team**
- ausgezeichnete **Fortbildungsmöglichkeiten** – 14 Fortbildungstage p.a., **Beteiligung an den Kosten**
- Stelle wird auch in Teilzeit angeboten; familienfreundliche Arbeitszeitmodelle
- Teilnahme am Dienstgrad – freie Wahl der Wochenarbeitszeit (42 – 56 Std. im Durchschnitt)
- **üblicher Bruttajahresgesamtbezug** bei Vollzeit und max. Arbeitspensum = **Euro 100.000** (konkreter Bezug je nach Erfahrung / Qualifikation)
- günstige Wohnmöglichkeiten in Kliniknähe; **günstige Kinderbetreuung**

Ihre Bewerbung richten Sie bitte per Mail oder Post an:

GRPconsult MMAG. PETER GRILL

Stieglgasse 1/3, 4050 Leonding / Austria, TEL.: 0343 699 1075 2909

FAX: 0343 732 577 580, MAIL: office@grpconsult.at, WEB: www.grpconsult.at



Anže Koren¹, Dean Pandurovič², Roman Košir³

Zlom glavatice – prikaz primera

Fracture of the Capitate Bone – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zlom glavatice, *os capitatum*, zapestje, ligamenti zapestja, avaskularna nekroza

Prispevek opisuje mehanizem zlomov glavatice, diagnostiko in zdravljenje s prikazom primera. Glavatica je zapestna kost, ki leži v relativno varnem območju zapestja in je obdana z ostalimi zapestnimi kostmi. Osamljene poškodbe glavatice so zelo redke, saj je bilo v zadnjih 50 letih opisanih le 30 takšnih izoliranih zlomov. Zlom glavatice je po navadi povezan s poškodbami ostalih zapestnih kosti in s poškodbami vezi. Mehanizem, ki v veliki večini povzroča zlom glavatice, je padec na iztegnjeno roko z iztegom zapestja. Diagnostika zloma zajema rentgensko slikanje, ob negativni sliki naredimo še CT ali MRI. Slednja je lahko tudi ključna pri ugotavljanju avaskularne nekroze in spremljanju celjenja zloma. Nepremaknjen zlom zdravimo z imobilizacijo. V primeru premaknjenega zloma sledi operacija z naravnavo in pritrditvijo odlomka. Ob premaknjenem ali spregledanem zlomu lahko pride do avaskularne nekroze, ki je posledica nezadostne oskrbe s krvjo. V tem primeru je potrebna čimprejšnja povrnitev prekrvitve tega dela. Članek predstavlja primer bolnice s to vrsto zloma. Bolnica je imela premaknjen zlom z zavrtenim odlomkom, v nadaljevanju je opisan primer zdravljenja takšnega zloma.

ABSTRACT

KEY WORDS: fracture of the capitate bone, *os capitatum*, wrist, ligaments of wrist, avascular necrosis

This paper describes the mechanism, diagnosis and treatment of the capitate fracture and presents a summary of a capitate fracture case report. The capitate is a carpal bone which is positioned in a relatively safely within the wrist because it is surrounded by other carpal bones. Injuries of this area are very rare. In the last 50 years, only 30 such isolated fractures were noticed. A fracture of the capitate is often associated with injuries of other carpal bones and ligaments. The most common mechanism for the fracture of the capitate is a fall on an outstretched hand with extension of the wrist. X-ray is used to confirm the diagnosis of the fracture. A negative X-ray image requires a CT or an MRI scan; the latter can also be crucial in determining avascular necrosis and for monitoring fracture healing. A stable fracture is treated with immobilization alone. In the case of a displaced fracture, treatment is surgical with an open reduction and an internal fixation. An overlooked fracture fragment can rotate and lead to avascular necrosis caused by poor/week blood supply. In this case, it is necessary to restore the blood supply quickly. The article describes a case report of a fracture in which the fragment was displaced.

¹ Anže Koren, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; anze.koren@student.um.si

² Dean Pandurovič, dr. med., Oddelek za travmatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

³ Asist. dr. Roman Košir, dr. med., Urgentni center, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

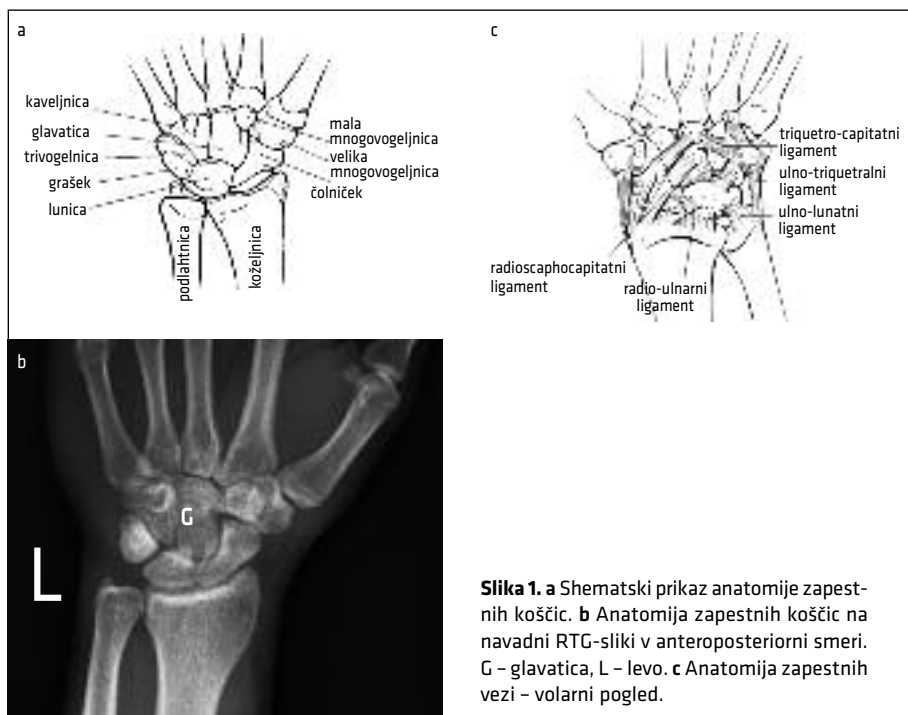
Zlom glavatice (lat. *os capitatum*) je redek zlom zapestne koščice, pojavlja se v 0,2–1,3 % zapestnih poškodb, pogosto je povezan z zlomi ostalih zapestnih kosti in/ali poškodbami vezi v sklopu perilunarne luksacije velikega loka (1–3). V izolirani obliki se zlom pojavlja le v 0,3 % zapestnih poškodb. Leta 1908 je Harrigan prvi poročal o izolirani poškodbi glavatice. Izolirani zlomi so po navadi nepremaknjeni (4). Premik proksimalnega odlomka glavatice je zelo redka oblika zloma. Pozna postavitev diagnoze lahko povzroči podaljšano nezmožnost uporabe zapestja in avaskularno nekrozo.

ANATOMIJA ZAPESTJA

Zapestje anatomsko leži med podlahtjo in roko. Sestavljeno je iz osmih zapestnih koščic, ki so razdeljene v proksimalno in distalno vrsto. Proksimalna vrsta je sestavljena iz čolnička (lat. *os scaphoideum*), lunice (lat. *os lunatum*) in trivogelnice (lat. *os triquetrum*). V proksimalno vrsto uvrščamo tudi grašek (lat. *os pisiforme*), ki je sezamoidna kost. Grašek ima stik le s trivogelnico in njegova naloga je zagotavljanje primerne vzvoda roki za kito ularnega fleksorja zapestja (lat. *flexor carpi ulnaris*). Proksimalno od te vrste se nahajata distalna koželjnica (lat. *radius*) in podlahtnica (lat. *ulna*), med njima poteka povezava v distalnem radioulnarnem sklepu. Distalno vrsto iz radialne proti ularni smeri sestavljajo velika mnogovogelnica (lat. *os trapezium*), mala mnogovogelnica (lat. *os trapezoideum*), glavatica in kaveljnica (lat. *os hamatum*). Izrastek kaveljnice sega volarno, radialno in distalno proti grašku ter s tem služi kot prirastišče za številne ligamente. Distalno od distalne vrste zapestnih kosti se nahajajo baze metakarpalnih kosti. Zapestje je sestavljeno iz treh vrst sklepov: radiokarpalnih (lat. *articulatio radiocarpalis*), medkarpalnih (lat. *articulatio intercarpalis*) in karpometakarpalnih (lat. *articulatio carpometacarpalis*).

Obliko sklepov omogoča vezivno opetje (slika 1a) (5, 6).

Vsi ligamenti zapestja so intrakapsularni, izjema so le trije ligamenti: transverzni karpalni ligament (lat. *ligamentum transversum carpi*), pisohamatni ligament (lat. *ligamentum pisohamatum*) in pisometakarpalni ligament (lat. *ligamentum pisometacarpale*). Skoraj vsi ligamenti zapestja so obdani s kapsularnimi oblogami, ki so sestavljene iz vezivnega tkiva in maščobe. Pri iskanju posameznih ligamentov lahko to predstavlja težavo med operacijo. Zapestne vezi glede na kategorijo razdelimo v dve skupini, in sicer na znotrajsklepne (intrizične) in obodne (ekstrizične). Znotrajsklepne vezi imajo izvor in prirastišče znotraj zapestja ter povezujejo kosti prve vrste med seboj, s tem omogočajo ob gibanju stalno učvrstitev koščic. Prirastišče tem vezem večinoma predstavlja hrustanec. Vsebujejo manj elastičnih vlaken v primerjavi z ekstrizičnimi in so bolj podvržene raztrganju na območju izvora ali prirastišča. Obodne vezi zapestja tvorijo povezavo med podlahtjo in zapestjem. Vezi ne potekajo v smeri delovanja sil, ki običajno delujejo na koščice, ampak poševno v obliki črke V. Sennwald in Segmuller na palmarni strani prikazuje ta te ligamente kot dva sklopa te vrste vezi, in sicer proksimalni in distalni V. Proksimalna V-vez, ki preprečuje volarno drsenje lunice, vpenja lunico med koželjnico in trikotno hrustančno ploščico (triangularni fibrokartilaginozni kompleks). Distalna V-vez poteka od stiloidnega odrastka koželjnice (lat. *processus styloideus radii*) preko čolnička na glavatico in trivogelnico (7). Glavna naloga palmarnih vezi je omejitev radialne in ularne deviacije, prav tako tudi dorzalne fleksije. Palmarne vezi imajo pomembno vlogo tudi v zapestni stabilnosti, prav tako radiokarpalne vezi (lat. *ligamentum radiocarpale*) omejujejo intrakarpalno pronacijo. Na dorzalni strani zapestja radiokarpalna ali radiotriquetralna vez (lat. *ligamentum radiotriquetrum*) in dorzalna interkarpalna



Slika 1. a Shematski prikaz anatomije zapestnih koščic. b Anatomija zapestnih koščic na navadni RTG-sliki v anteroposteriorni smeri. G – glavatica, L – levo. c Anatomija zapestnih vezi – volarni pogled.

(lat. *ligamentum intercarpale dorsale*) ali dorzalna skafotriquetralna vez (lat. *ligamentum scapho-triquetrum*) tvorijo dorzalni V, ki veže lunico na koželjnico proksimalno in na trivogelnico medialno. Dorzalna radiotriquetralna vez omejuje supinacijo, radialno deviacijo, palmarno fleksijo in ularno translacijo zapestja. Večina rotacije zapestja okrog vzdolžne osi poteka v predelu distalnega radioulnarnega sklepa. Tam je pomemben triangularni fibrokartilaginozni kompleks, ki sestoji iz prstanaste vezi (anularni ligament), sklepnega diska (homolognega meniskusa) in ularne kolateralne vezi. Njegovo vlogo predstavlja povezava med distalno koželjnico in podlahtnico, s tem zagotavlja stabilnost distalnega radioulnarnega sklepa in ularnega dela zapestja. Ulnarna kolateralna vez pa veže lunico, trivogelnico in bazo pete metakarpalne kosti na podlahtnico, s tem pa se oblikuje ularni kot zapestja (slika 1b, slika 1c) (5, 8, 9).

Anatomija glavatice

Glavatica je največja zapestna koščica (1). Obkrožajo jo kaveljnica, lunica, čolniček in mala mnogovogelnica, ki ji ustvarijo relativno varno območje. Glavatica ima obliko kocke (2, 4, 10). Rigidno je pritrjena na bazo tretje in četrte metakarpalne kosti. Pomembna je tudi njena podpora s palmarno vezjo. Center rotacije zapestja leži v glavi glavatice (1, 10).

Podobno kot pri čolničku predstavlja prekrvitev glavatice velik problem. Gelberman je raziskoval ožilje te kosti in prišel do ugotovitve, da žile vstopijo v vrat glavatice in zapestje distalno ter napajajo proksimalno ležeči del glave glavatice (2, 10, 11). To pojasni nastanek avaskularne nekroze glavice glavatice pri zlomu skozi vrat te kosti zaradi motenega pretoka od distalnega do proksimalnega dela (4).

Po navadi je zlom glavatice povezan z zlomom ostalih zapestnih kosti (še posebej čolnička in kaveljnice) ali pa je del Fentonovega

sindroma (zlom čolnička in glavatice) (10). Izolirani zlomi zapestnih kosti, razen zloma čolnička, so redki. Izolirani zlomi glavatice so tako redki, da je bilo v zadnjih 50 letih opisanih manj kot 30 tovrstnih zlomov (2, 10).

MEHANIZMI ZLOMOV GLAVATICE

Opisani so različni mehanizmi zlomov glavatice. Najpogostejši je padec na iztegnjeno roko z iztegom (ekstenzijo) zapestja (77 %). To povzroči dorziflektirano silo na zapestje v nevtralnem, ulnarnem ali radialnem odklonu in povzroči perilunarni odklon. Drugi najpogostejši mehanizem je padec na hrbtišče roke (15,4 %), kar povzroči flektirano silo na zapestje. Tretji mehanizem zloma pa je padec na prisiljeno flektirano roko (4, 14). Možen nastanek zloma je tudi direkten udarec oz. aksialna poškodba, kjer se sila prenese skozi glave druge in tretje metakarpalne kosti v stisnjeni pesti in upognjenem zapestju (10, 12).

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

S kliničnim pregledom dobimo pomembne diagnostične podatke o mestu občutljivosti in otekanju nad glavatico, kar nam koristi pri postavitvi diagnoze. Zgodnja postavitev diagnoze je zelo pomembna, saj se lahko ob neprepoznanem zlomu in neukrepanju proksimalni odlomek z gibanjem zapestja zasuče, kar povzroči nezaraščanje (psevdoartrozo) ali avaskularno nekrozo. Ob sumu na zlom zapestnih koščic in negativnem RTG-posnetku zapestja obvezno naredimo CT ali MRI. Kadar je radiološka diagnostika težka, lahko uporabimo izotopni kostni skener in že omenjeni CT ter MRI. Scintigrafija z 99 mTc je zelo občutljiva za zlome, omogoča lokalizacijo in potrditev diagnoze. Pri diagnostiki raje uporabljamo MRI, ki je hkrati zelo občutljiv pripomoček pri ugotavljanju avaskularne nekroze in celjenja zloma, saj pokaže tudi edem (2, 10, 14).

ZDRAVLJENJE

Zlome brez premika odlomkov zdravimo konzervativno z navikulare-mavcem 6–8 tednov, zlome s premikom odlomkov pa operativno (2). Ob znotrajsklepnem zlomu oz. ob premaknjenem zlomu sledi natančna naravna in notranja fiksacija. Priporočena je uporaba Kirschnerjevih žic ali kompresijskih vijakov. Herbertov vijak lahko vstavimo retrogradno (od proksimalnega proti distalnemu odlomku) in ga pritrdimo znotraj glave glavatice za ohranitev čvrste fiksacije zloma. Vse sindrome z zlomi glavatice in čolnička moramo odprto naravnati in učvrstiti, ker sta zloma glavatice in čolnička v večini primerov premaknjena. Imobilizacija je potrebna, dokler so vidni znaki zloma (4, 10).

ZAPLETI

Zapleti zloma glavatice so avaskularna nekroza, malrotacija premaknjenega zloma in sekundarna artroza (1). Neuspešno celjenje je eden izmed najpogostejših zapletov, pojavi se v 19–56 % izoliranih zlomov glavatice. Ob neuspešnem celjenju se pojavlja vztrajna bolečina in omejena gibljivost. Ta zaplet je navadno posledica prepozne diagnoze in prepoznega začetka zdravljenja zloma.

Dolgoročne pogostosti pojavljanja medkarpalnega artritisa po izoliranem zlomu glavatice ne poznamo. Boleč medkarpalni artritis lahko zdravimo z medkarpalno artrodezo (10, 13).

Možen zaplet je tudi avaskularna nekroza proksimalnega pola glavatice po premaknjenem zlomu skozi vrat. Do tega zapleta pride zaradi retrogradnega toka krvi, ki oskrbuje proksimalni del kosti (podobnega ima tudi čolniček). Izboljšanje prekrvitve se pojavi kmalu po pravočasni anatomske naravnavi in imobilizaciji. Možnosti za nastanek avaskularne nekroze so zelo majhne (4, 10).

PRIKAZ PRIMERA

37-letna bolnica je prišla v urgentno travmatološko ambulantno zaradi poškodbe leve

zgornje okončine pri padcu po stopnicah. Klinični pregled je nakazoval na poškodbo zapestja. Zapestje je bilo na hrbtni strani otečeno ter močno boleče in ni bilo gibljivo. Nevroloških izpadov ni bilo.

Opravili smo RTG-slikanje zapestja, ki je pokazalo zlom glavatice (slika 2). Naredili smo tudi CT, ki je potrdil diagnozo zloma glavatice in pokazal zavrten odlomek glavatice (slika 3). CT ni pokazal nobenih jasnih premikov med malimi sklepi.

Pri bolnici smo opravili operativni poseg, pri katerem smo z dorzalnim pristopom zlom glavatice naravnali in učvrstili s Herbertovim vijakom. Pri operaciji smo ugotovili tudi popolno pretrganje vezi med čolničkom in lunico, ta sklep smo naravnali in učvrstili z žico. Roko smo po operaciji imobilizirali v mavčevi longeti štiri tedne. RTG-posnetek zapestja po operaciji in pred odpustom je pokazal primeren položaj glavatice (slika 4). Šest tednov po operaciji smo

odstranili žico. Na zadnji kontroli, štiri mesece po operaciji, je bil funkcionalni rezultat ugoden, prisotna je bila omejitev volarne fleksije za eno tretjino, ostali gibi pa so bili v mejah normale. Na RTG-sliki smo videli zaceljen zlom glavatice in pravilne anatomske razmere med zapestnimi koščicami (slika 5). Zaključili smo z zdravljenjem, pri tem smo bolnico opozorili na morebitno kronično bolečino, zatekanje, togost in izgubo zapestne gibljivosti, kar bi lahko nakazovalo na avaskularno nekrozo. Le-ta lahko nastane tudi do dve leti po poškodbi ali operaciji.

RAZPRAVA

Namen članka je opisati zlom glavatice in predstaviti klinični primer. Zlom glavatice je v izolirani obliki precej redek zlom. Pogostejše se pojavlja skupaj z zlomi drugih koščic zapestja. Treba je izpostaviti, da pozna postavitev diagnoze vodi v daljšo nezmožnost



Slika 2. RTG-posnetek levega zapestja bolnice takoj po poškodbi, ki prikazuje zlom glavatice. L – levo. **a** Anteroposteriorni pogled. **b** Stranski pogled.



Slika 3. CT-slika zapestja pred operacijo. Puščica kaže na premaknjen (obrnjen za 180°) odlomek glavatice. **a** Anteroposteriorni pogled. **b** Stranski pogled.



Slika 4. RTG-posnetek levega zapestja bolnice po operaciji, kjer je bil vstavljen Herbertov vijak in žica za transskafoidno-transnavikularno učvrstitev sklepa. **a** Anteroposteriorni pogled. **b** Stranski pogled.



Slika 5. Končno stanje štiri mesece po operativnem posegu. **a** Anteroposteriorni pogled. **b** Stranski pogled.

uporabe zapestja. Kasneje se kot zaplet zaradi poti vaskularne oskrbe glavaticice lahko razvije avaskularna nekroza glavaticice, zato je ključno pravočasno odkritje zloma.

Iz prikazanega primera je razvidno, da je ključna pri postavitvi diagnoze že anamneza, ki nas napelje na mesto zloma. Z njo pridobimo tudi podatek o mehanizmu poškodbe. Bolnica je v našem primeru navedla padec po stopnicah in poškodbo leve zgornje okončine. V razpravi bi izpostavili najpogostejši mehanizem – padec na iztegnjeno roko z iztegom zapestja.

Sledi pregled, s katerim pridobimo podatke o mestu občutljivosti in o otekanju nad zlomom. Bolnica je imela oteklo in močno bolečo hrbtno stran zapestja. Zapestje je bilo slabše gibljivo.

Naše ugotovitve smo potrdili z RTG-sliko. V določenih situacijah lahko naredimo tudi CT ali MRI. V našem primeru je CT pokazal zavrten odlomek glavaticice, kar pa bi lahko v neprepznanem premaknjenem zlomu vodilo v psevdartrozo in avaskularno nekrozo.

Pri izbiri zdravljenja si moramo zastaviti vprašanje, ali je odlomek premaknjen ali je na svojem mestu. Odgovor na to vprašanje nas usmeri v pravo terapijo, ki bo omogočila boljšo in hitrejšo ozdravitev. V našem primeru je imela bolnica premaknjen (zavrt) odlomek glavaticice, kar je v primeru izoliranega zloma glavaticice redek pojav. Izvedli smo operacijski poseg z naravno in učvrstitvijo ter imobilizacijo v mavčevi longeti za štiri tedne. Na zadnji kontroli po

štirih mesecih je bil rezultat zaradi prave terapije ugoden.

ZAKLJUČEK

Zlom glavice je zaradi njene lege zelo redek zlom. Najpogosteje nastane zaradi padca na iztegnjeno roko z ekstenzijo zapestja. Na postavitev diagnoze posumimo na osnovi mehanizma poškodbe in klinične slike, potrdimo pa jo z RTG-slikanjem, nato pa

po potrebi opravimo še CT ali MRI. Večkrat pa je zlom spregledan, kar lahko povzroči premik odlomka in nato avaskularno nekrozo ter nezaraščanje. Ko zlom odkrijemo, uporabimo imobilizacijo z navikulare-mavcem, če zlom ni premaknjen in ni pridružene nestabilnosti vezi. V primeru zloma s premikom je treba narediti operativni poseg in zlom odprto naravnati ter ga učvrstiti s Herbertovim vijakom ali Kirschnerjevimi žicami.

LITERATURA

1. Cooney WP. Isolated carpal fractures. In: Cooney WP, ed. *The wrist: diagnosis and operative treatment*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 516–7.
2. Kastelec M. Poškodbe zapestja. In: Smrkolj V, ed. *Kirurgija*. Celje: Grafika Gracer; 2014. p. 1447–57.
3. Rand JA, Linscheid RL, Dobyns JH. Capitate fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1982; 165: 209–16.
4. Rebuzzi E. Isolated fracture of the capitate with proximal pole dorsal dislocation. A case report. *Acta Orthop Belg*. 2001; 67 (3): 283–5.
5. Rupel A, Pšenica J. Poškodbe zapestja. In: Kersnik J, ed. *Poškodbe v osnovnem zdravstvu. V. Kokaljevi dnevi; 2005 Apr 7–9; Kranjska Gora, Slovenija: Združenje zdravnikov družinske medicine; c2005*. p. 74–82.
6. Moriatis Wolf J, Shin Y A. Carpal Anatomy. In: Slutsky JD, Lee Osterman A, eds. *Fractures and injuries of the distal radius and carpus: the cutting edge*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 385–93.
7. Sennwald G, Segmüller G. Base anatomique d'un nouveau concept de stabilité du carpe. *Int Orthop*. 1968; 10 (1): 25–30.
8. Feipel V. Anatomy of the carpal ligaments. In: Camus E, Van Overstraeten L, eds. *Carpal ligament surgery: before arthritis*. France: Springer-Verlag; 2013. p. 3–11.
9. Wiesler RE, Shen J, Papadonikolakis A. Injuries of the wrist and hand. In: Johnson DH, Pedowitz RA, ed. *Practical orthopaedic sports: medicine and arthroscopy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 388–92.
10. De Schrijver F, De Smet L. Isolated fracture of the capitate: the value of MRI in diagnosis and follow up. *Acta Orthop Belg*. 2002; 68 (3): 310–5.
11. Gelberman RH, Gross MS. The vascularity of the wrist: identification of arterial patterns at risk. *Clin Orthop Relat Res*. 1986; 202: 40–9.
12. Adler JB, Shaftan GW. Fractures of capitate. *J Bone Joint Surg Am*. 1962; 44-A: 1537–47.
13. Munir AS, Viegas SF. Fractures of the carpal bones excluding the scaphoid. *J Hand Surg Am*. 2002; 2 (3): 129–40.
14. Albertsen J, Mencke S, Christensen L, et al. Isolated capitate fracture diagnosed by computed tomography. Case report. *Handchir Mikročir Plast Chir*. 1999; 31 (2): 79–81.

Jan Jamšek¹, Simona Gaberšček², Rado Janša³, Marko Grmek⁴

Obravnava bolnika z naključno najdeno sumljivo ščitnično spremembo na pozitronski emisijski tomografiji z računalniško tomografijo – prikaz primera

Evaluation and Treatment of a Patient with an Incidentally Detected Thyroid Lesion on Positron Emission Tomography – Computed Tomography Imaging – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo, ¹⁸F-fluorodeoksiglukoza, ščitnica, rak ščitnice

Na pozitronski emisijski tomografiji z računalniško tomografijo (preiskava PET-CT) z radiofarmakom ¹⁸F-fluorodeoksiglukoza (¹⁸F-FDG) občasno naključno odkrijemo povišano kopičenje ¹⁸F-FDG v ščitnici. Vzorec kopičenja ¹⁸F-FDG v ščitnici je lahko difuzen ali žariščen. Medtem ko je difuzen vzorec največkrat posledica vnetja, je žariščno kopičenje lahko znak malignega procesa v ščitnici. Ker je do 33 % vseh žariščnih sprememb v ščitnici, naključno ugotovljenih na preiskavi PET-CT, lahko malignih, jih je smiselno dodatno diagnostično opredeliti. V prispevku je predstavljen primer bolnice, ki smo ji na preiskavi PET-CT z ¹⁸F-FDG naključno odkrili žariščno spremembo, ki se je po dodatnih preiskavah in operativnem posegu izkazala za papilarni rak ščitnice. Ker so takšne najdbe v klinični praksi v Sloveniji razmeroma pogoste, želimo z opisanim primerom prikazati pravilen diagnostični algoritem ukrepanja pri takih najdbah. Svetujemo, da osebo, pri kateri je bilo na preiskavi PET-CT z ¹⁸F-FDG na novo odkrito žariščno kopičenje v ščitnici, napotite na pregled v ambulantno za bolezni ščitnice.

ABSTRACT

KEY WORDS: positron emission tomography – computed tomography, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, thyroid, thyroid cancer

On positron emission tomography – computed tomography (PET-CT) imaging with the radiotracer ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) incidental accumulations of ¹⁸F-FDG in the

¹ Jan Jamšek, dr. med., Šempas 58a, 5261 Šempas

² Izr. prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Dr. Rado Janša, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Marko Grmek, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; marko.grmek@kclj.si

thyroid are occasionally detected. The pattern of ^{18}F -FDG uptake in the thyroid can be either diffuse or focal. While diffuse uptake in the thyroid is most often due to inflammation, focal uptake can be caused by a malignant process. Because up to 33% of all incidentally detected focal thyroid lesions on ^{18}F -FDG PET-CT studies can be malignant, further evaluation is recommended. In this report, we present a female patient who had an incidental thyroid lesion detected on ^{18}F -FDG PET-CT which was later revealed to be papillary thyroid carcinoma. By presenting this case we wish to illustrate the accurate diagnostic algorithm for such findings since they are quite common in clinical practice in Slovenia. We recommend that all patients with an incidentally detected thyroid lesion on ^{18}F -FDG PET-CT imaging are referred to a thyroidologist for further evaluation.

UVOD

Pri bolnikih, napotjenih na različne slikovne preiskave, velikokrat odkrijemo spremembe izven področij, kjer bi jih pričakovali glede na vzrok napotitve na preiskavo (1). Tudi pri pozitronski emisijski tomografiji z računalniško tomografijo (preiskava PET-CT) občasno odkrijemo mesta povečanega kopičenja radiofarmaka (radioaktivno označene snovi, ki jo pri nuklearno-medicinskih preiskavah apliciramo bolniku) v organih ali tkivih, ki nimajo očitne povezave s trenutnim bolezenskim stanjem bolnika (2).

Naključno kopičenje radiofarmaka ^{18}F -fluorodeoksiglukoze (^{18}F -FDG) v ščitnici zasledimo na preiskavi PET-CT pri 0,2 do 8,9 % vseh preiskovancev (2–5). Povečano kopičenje radiofarmaka je posledica zvečanega metabolizma glukoze v tkivu. Vzorec kopičenja ^{18}F -FDG v ščitnici je lahko difuzen ali žariščen. Difuzno povečano kopičenje ^{18}F -FDG v ščitnici je največkrat posledica avtoimunskega tiroiditisa (Hashimotovega tiroiditisa), redkeje Gravesove bolezni (6). Žariščni vzorec povečanega kopičenja radiofarmaka v ščitnici pa je v nekaterih primerih znak malignega procesa in je običajno povezan z večjim standardiziranim privzgom radiofarmaka v ščitnici (angl. *Standardized Uptake Value*, SUV) (4, 7–10). Ker je po navedbah v literaturi do 33 % žariščnih sprememb v ščitnici lahko malignih, jih je smiselno dodatno diagnostično opredeliti (4, 11).

V nadaljevanju je predstavljen primer bolnice, ki smo ji na preiskavi PET-CT z ^{18}F -FDG naključno odkrili žariščno povečano kopičenje radiofarmaka v ščitnici. V nadaljnjem diagnostičnem postopku smo ugotovili, da predstavlja sprememba papilarni rak ščitnice. V prispevku želimo prikazati diagnostični postopek, ki ga je smiselno opraviti pri naključno najdeni žariščni spremembi z zvečanim metabolizmom v ščitnici, saj so take spremembe razmeroma pogoste tudi pri bolnikih v Sloveniji.

Preiskava PET-CT z uporabo ^{18}F -FDG

Preiskava PET-CT z ^{18}F -FDG je relativno nova slikovna diagnostična metoda. V skupno sliko združi podatke, ki jih dobimo pri pozitronski emisijski tomografiji (PET) in računalniški tomografiji (CT). Za njeno izvedbo potrebujemo radiofarmak, ki oddaja pozitrone (^{18}F -FDG), in napravo PET-CT (13).

^{18}F -FDG vstopa v celice s pomočjo prenašalcev za glukozo (angl. *glucose transporter*, GLUT), enako kot glukozo. V telo preiskovanca, ki mora biti vsaj šest ur pred preiskavo tešč, jo vbrizgamo intravensko. V celici se prične ^{18}F -FDG presnavljati enako kot glukozo, fosforilira se v ^{18}F -FDG-6-fosfat, ki pa se ne more vključiti v nadaljnje presnovne procese. Zato se omenjeni presnovek kopiči v celicah in nam prikaže, kolikšna je bila poraba glukoze v določenem organu

oz. tkivu. Po aplikaciji radiofarmaka mora bolnik mirovati (ležati ali sedeti v primeru ogrevanem prostoru) okrog 60 min. Na tak način se radiofarmak optimalno razporedi po telesu, hkrati pa se zmanjša njegovo kopičenje v mišicah in rjavem maščevju, kar bi sicer otežilo interpretacijo preiskave (10, 12). 3D razporeditev ^{18}F -FDG v telesu določimo s pomočjo slikanja na napravi PET; ta zazna fotone, ki nastanejo pri anihilaciji – združitvi pozitrona, ki nastane pri radioaktivnem razpadu izotopa ^{18}F , pripetega na molekulo FDG, z elektronom katerega od bližnjih atomov. Tako ugotovimo, od kod v telesu prihajajo fotoni oziroma kje v telesu se kopiči radiofarmak, ki pozitron oddaja.

Količino nakopičenega ^{18}F -FDG v določenem delu telesa izrazimo z vrednostjo SUV. Najpogosteje uporabljamo najvišjo izmerjeno vrednost SUV (SUV_{max}). Da lažje ugotovimo, v katerih telesnih strukturah se je radiofarmak nakopičil, slikanje PET dopolnimo s slikanjem CT. Podatke, ki jih dobimo pri obeh slikanjih, s pomočjo rekonstrukcijskih algoritmov pretvorimo v digitalne slike, ki jih je možno združiti v skupne fuzijske slike^a. Te nato podrobneje analiziramo (12, 14).

Indikacije za preiskavo PET-CT z ^{18}F -FDG

Maligne bolezni

Na osnovi podatkov iz literature in naših izkušenj je preiskava PET-CT z ^{18}F -FDG pri malignih boleznih indicirana (10, 15, 16):

- V diagnostičnem procesu: pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na maligno bolezen in je z enostavnejšimi diagnostičnimi metodami nismo uspeli potrditi ali izključiti.
- Za ugotavljanje razširjenosti maligne bolezni (angl. *staging*): je najpogostejša indikacija za preiskavo PET-CT z ^{18}F -FDG.

Uporablja se pri ugotavljanju razširjenosti številnih tumorjev (npr. nedrobnoceličnega pljučnega raka, limfomov idr.).

- Za ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja maligne bolezni.
- Za ugotavljanje povrnitve bolezni in ponovno ugotavljanje razširjenosti maligne bolezni (angl. *restaging*).
- Pri načrtovanju radioterapije.
- Za določitev mesta odvzema biološkega materiala.

Vnetje

S pomočjo preiskave PET-CT z ^{18}F -FDG je možno prikazati mesto in aktivnost vnetnega procesa, ne moremo pa razlikovati med vnetjem in maligno boleznijo. Preiskava je indicirana pri bolnikih s sumom na vnetni proces, če z enostavnejšimi diagnostičnimi metodami nismo uspeli opredeliti končne diagnoze (17).

Bolezni možganov

Presnovna aktivnost določenih delov možganov je pri nekaterih boleznih (npr. demenci) pomembno znižana, v redkih primerih pa povišana; posledično je tudi kopičenje ^{18}F -FDG zmanjšano ali zvečano. Preiskava PET-CT se najpogosteje uporablja v diagnostičnem procesu pri osebah s sumom na demenco (Alzheimerjeva bolezen, frontotemporalna demenca, demenca z Lewyjevi mi telesci), pri osebah s parkinsonizmom in pri osebah z epilepsijo za ugotavljanje epileptogenega žarišča (18).

Srčne bolezni

Redko se preiskava PET-CT z ^{18}F -FDG uporablja pri kardioloških bolnikih za prikaz viabilnosti srčne mišice.

PRIKAZ PRIMERA

Predstavljamo primer 64-letne gospe, ki je bila predhodno uspešno zdravljena zaradi

^a Fuzijska slika – proces združevanja slikovnih informacij, ki jih pridobimo iz različnih detektorskih sistemov. V preiskavi PET-CT v eni sliki združimo informacije, pridobljene iz detektorskih sistemov PET in CT. Fuzijska slika, ki nastane v tem primeru, pokaže aktivnost radiofarmaka, ki jo določimo s pomočjo detektorja PET na CT slikah preiskovanca.

primarnega kolorektalnega adenokarcinoma in kasneje še zaradi metastatskega razsoja istega raka v jetra. V sklopu rednih kontrol po metastazektomiji in adjuvantni kemoterapiji so ji pri CT-preiskavi trebuha odkrili sumljive spremembe v jetrih. Da bi natančneje opredelili te spremembe, je bila gospa napotena še na preiskavo PET-CT z ^{18}F -FDG.

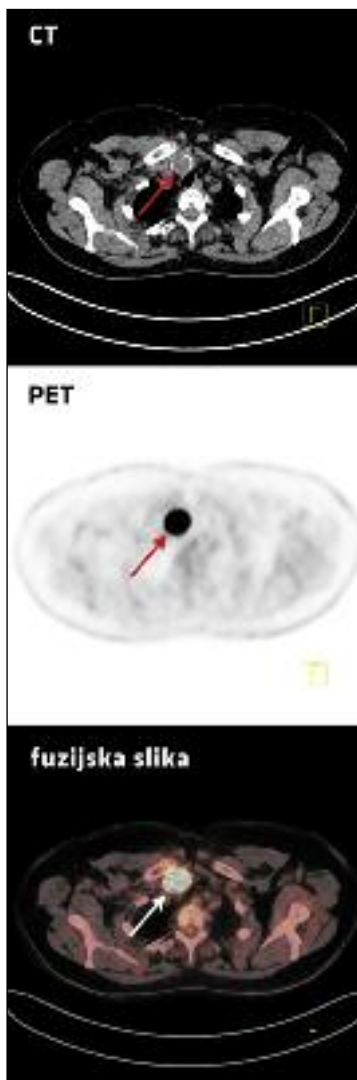
Specialist nuklearne medicine je na osnovi rezultatov preiskave PET-CT ugotovil 3,5 cm veliko žariščno spremembo v področju desnega režnja ščitnice s SUV_{max} 31,9 in manjšo spremembo premera do 2 cm z žariščno povečanim kopičenjem radiofarmaka (SUV_{max} 10,5) za levim kotom spodnje čeljustnice (slika 1, slika 2). Omenjena manjša sprememba je bila na osnovi oblike in strukture opredeljena z dokajšnjo verjetnostjo kot vnetno-reaktivno spremenjena bezgavka. Kopičenje radiofarmaka drugod po telesu je bilo znotraj fizioloških meja.

Ker je bila sprememba v desnem režnju ščitnice sumljiva za maligni proces, so gospo napotili na dodatno obravnavo v tirolško ambulantno. Za podrobnejšo opredelitev spremembe za levim kotom spodnje čeljustnice pa je bila gospa napotena na UZ-preiskavo vratu, kjer sumljivih sprememb v področju zanimanja niso našli.



Slika 1. Na pozitronskem emisijskem scintigramu sta označeni spremembi s patološko povečano aktivnostjo. Žarišče A predstavlja papilarni rak ščitnice, žarišče B pa vnetno-reaktivno bezgavko.

V ambulantni za bolezni ščitnice je gospo pregledal specialist tirolog. Bolnica ni navajala težav, značilnih za moteno delovanje ščitnice, tudi težav pri dihanju, govoru ali požiranju ni imela. Bila je klinično evtirotična, koncentracije ščitničnih hormonov in protiteles, značilnih za ščitnična vnetja, so bile v fiziološkem območju. Ob kliničnem



Slika 2. CT, pozitronska emisijska tomografija in fuzijska slika, kjer puščica kaže na žariščno povečano kopičenje ^{18}F -fluorodeoksiglukoze v ščitničnem gomoju – papilarni rak ščitnice.

pregledu je tirolog zatipal 2 cm velik gomolj v spodnjem delu desnega režnja ščitnice. Na osnovi tega je opravil UZ-pregled ščitnice. V povečanem desnem ščitničnem režnju je ugotovil dva nehomogena, delno kalcinirana in delno cistično degenerirana gomolja velikosti $22 \times 20 \times 26$ mm in $9 \times 11 \times 11$ mm. Levi režen ščitnice je bil normalne velikosti in brez nodoznih sprememb. Večji gomolj v desnem ščitničnem režnju na scintigrafiji s tehnecejevimi-99m pertehnetatom (^{99m}Tc -pertehnetat) ni kopičil radiofarmaka. Na osnovi izvida preiskave PET-CT, palpatornega izvida, ultrazvočnih in scintigrafskih rezultatov pregleda ščitnice je tirolog opravil še ultrazvočno vodeno tankoigelnno biopsijo večjega ščitničnega gomolja. Citolška analiza punktata je pokazala atipičen vzorec razraščanja celic.

Ker na podlagi citološke analize ni bilo mogoče izključiti možnosti raka ščitnice, so gospe operativno odstranili celoten desni ščitnični reženj. Histopatološka analiza vzorca po operaciji je pokazala papilarni rak ščitnice, zaradi česar so gospe kasneje odstranili še levi ščitnični reženj.

Gospa je po drugem operativnem posegu na ščitnici opravila scintigrafijo celotnega telesa in ablacijo ostankov ščitnice z radiojodom. Aktivnosti, ki bi predstavljala metastazo raka ščitnice za levim kotom spodnje čeljustnice, pri scintigrafiji z radiojodom niso opazili. Zaradi popolne odstranitve ščitnice so bolnici uvedli doživljenjsko terapijo z levotiroksinom (L-tiroksinom). Čez dve leti je bila pri gospe narejena kontrolna preiskava PET-CT, na kateri ni bilo nikjer v telesu videti mest s patološko povečanim kopičenjem radiofarmaka.

Tudi pet let po prvi preiskavi PET-CT je gospa brez znakov, ki bi kazali na ponovitev maligne bolezni.

RAZPRAVA

Preiskava PET-CT z ^{18}F -FDG je ena pomembnejših slikovnih diagnostičnih preiskav pri bolnikih z maligno boleznijo, uporablja pa

se tudi za prikaz mesta vnetja in opredeljevanje nekaterih nevroloških in kardioloških bolezni. Pri nekaj odstotkih preiskovancev odkrijemo tudi spremembe, ki jih ne moremo pripisati bolezni, zaradi katere so bili napoteni na preiskavo (3, 4). Ker so take spremembe lahko posledica malignih bolezni, jih je treba dodatno opredeliti in ugotoviti njihovo etiologijo (2–5, 11).

Ščitnični gomolji se najpogosteje pojavljajo pri ženskah, njihova pogostost se s starostjo povečuje. Gomolje velikokrat odkrijejo naključno, podobno kot v navedenem primeru, ko je bila gospa na preiskavo PET-CT z ^{18}F -FDG napotena brez kliničnih znakov za bolezen ščitnice (3, 19, 20).

Na maligno bolezen ščitnice posumimo, če najdemo na preiskavi PET-CT v ščitnici spremembe z žariščno povečanim kopičenjem radiofarmaka in visoko SUV_{max} vrednostjo, katerih največji premer presega 1 cm (4, 11). Vrednost SUV sama po sebi nima neposredne povezave z malignostjo procesa (4, 12). Visoke vrednosti SUV najdemo tako pri malignih kot tudi pri vnetnih procesih (10, 21, 22). Pri vrednotenju rezultatov preiskave PET-CT se moramo zavedati, da na izračun vrednosti SUV pomembno vpliva več dejavnikov, med katerimi je velikost spremembe eden izmed pomembnejših. Zaradi tehničnih omejitev detektorskega sistema PET in rekonstrukcijskih algoritmov je pri spremembah, ki imajo premer pod 2 cm, vrednost SUV običajno podcenjena (10, 23).

Pri gospe smo na PET-sliki celega telesa v predelu vratu ugotovili dve področji s povečanim kopičenjem radiofarmaka (slika 1). Pri podrobnejšem pregledu PET, CT in fuzijskih slik smo ugotovili, da se je večja sprememba nahajala v področju desnega ščitničnega režnja (slika 2). Kasneje se je izkazala za papilarni rak ščitnice. Manjša sprememba za levim kotom spodnje čeljustnice z zmerno povečanim kopičenjem ^{18}F -FDG pa je bila posledica vnetno-reaktivno spremenjene bezgavke. Z vnetno-reaktivno etiologijo omenjene spremembe je bil združljiv tako

rezultat UZ vratu kot tudi izsledek scintigrafije celotnega telesa z radioaktivnim jodom. Da omenjena sprememba ni predstavljala maligne rasti pa lahko dokončno potrdimo na osnovi rezultatov kontrolne preiskave PET-CT, na kateri nikjer v telesu ni bilo videti mest s patološko povišano aktivnostjo ^{18}F -FDG.

Difuzne in predvsem žariščne ščitnične spremembe, ugotovljene na preiskavi PET-CT z ^{18}F -FDG, je treba dodatno opredeliti, še posebej če preiskovana oseba nima ščitnične bolezni, ki bi razložila kopičenje radiofarmaka v ščitnici (npr. vnetja) (11). Še zlasti moramo biti pozorni na slučajno najdene žariščne spremembe (4). Delež malignomov v spremembah, naključno odkritih s preiskavo PET-CT v ščitnici, je namreč precej večji kot na drugih slikovnih diagnostičnih preiskavah (11). Če je kopičenje radiofarmaka v ščitnici difuzno povečano, pa so spremembe najpogostejše posledica Hashimotovega tiroiditisa ali Gravesove bolezni (6, 11). Zato je bolnika s spremembo v ščitnici, naključno odkrito s preiskavo PET-CT, smiselno napotiti v ambulantno za bolezni ščitnice. Specialist tirolog se po

anamnezi, kliničnem pregledu, laboratorijski in funkcijsko slikovni diagnostiki (ultrazvok ščitnice, scintigrafija ščitnice z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetatom) odloči za nadaljnje ukrepanje. Pri bolnikih s ščitničnim gomoljem moramo biti predvsem pozorni na simptome in znake, ki so predstavljeni v tabeli 1. Če je slučajno odkrito žarišče sumljivo tudi na ultrazvoku (na primer hipoehogen gomolj, večji od 1 cm, z nepravilnimi robovi in mikrokalcinacijami) in je na scintigrafiji ščitnice z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetatom »hladno« (gomolj, ki ne kopiči $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetata), se tirolog običajno odloči za ultrazvočno vodeno tankoigelnno biopsijo spremembe. Izvid citološke analize punktata odloča o nadaljnjem ukrepanju – spremljanje bolnika, če je izvid nesumljiv, ali operativni poseg, če je izvid sumljiv ali značilen za rak ščitnice. Po morebitnem operativnem posegu pa histopatološki izvid in opredelitev razsežnosti tumorja določata morebitno nadaljnje zdravljenje in spremljanje takega bolnika (11, 24).

ZAKLJUČEK

Naključno najdene spremembe so v slikovni diagnostiki razmeroma pogost pojav. Spre-

Tabela 1. Klinične značilnosti, ki lahko kažejo na prisotnost maligne spremembe v ščitnici pri bolnikih z metabo-
lno aktivnim gomoljem, slučajno odkritim na pozitronski emisijski tomografiji z računalniško tomografijo
z ^{18}F -fluorodeoksiglukoza (3, 20).

Anamnestični podatki	• starost < 20 let ali > 60 let, • moški spol, • izpostavljenost virom ionizirajočega sevanja, • stanje po karcinomu dojke, • stanje po prebolelem raku ščitnice, • prisotnost sindromov, ki so povezani z družinsko pogojenim rakom ščitnice (npr. multipla endokrina neoplazija tipa 2 ipd.) in • hripavost, disfagija, dispneja, kašelj, občutek dušenja.
Najdbe pri kliničnem pregledu	• tipen ščitnični gomolj, • velik gomolj neravnih kontur, • priraščanje spremembe na podlago, • razširjenost gomolja pod prsnico, • premik sapnika stran od gomolja, • bolezensko spremenjene bezgavke na vratu in nad ključnicama in • prizadetost glasilk.

membe, ki jih na preiskavi PET-CT z ^{18}F -FDG občasno slučajno odkrijemo v ščitnici, predstavljajo v določenih primerih maligni proces v ščitnici, zato jih je treba dodatno diagnostično opredeliti. Svetujemo, da preiskovanja,

pri katerem je bila na preiskavi PET-CT z ^{18}F -FDG na novo odkrita žariščna ščitnična sprememba s povečanim kopičenjem radiofarmaka, napotite na pregled v ambulantno za bolezni ščitnice.

LITERATURA

1. Hitzeman N, Cotton E. Incidentalomas: initial management. *Am Fam Physician*. 2014; 90 (11): 784–9.
2. Lin EC, Alavi A. PET and PET/CT: a clinical guide. 2nd ed. New York: Thieme; 2009.
3. Jin J, McHenry CR. Thyroid incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26 (1): 83–96.
4. Bertagna F, Treglia G, Piccardo A, et al. Diagnostic and clinical significance of F-18-FDG-PET/CT thyroid incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (11): 3866–75.
5. Treglia G, Muoio B, Giovanella L, et al. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in thyroid tumours: an overview. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270 (6): 1783–7.
6. Karantanis D, Bogsrud TV, Wiseman GA, et al. Clinical significance of diffusely increased 18F-FDG uptake in the thyroid gland. *J Nucl Med*. 2007; 48 (6): 896–901.
7. Pagano L, Samà MT, Morani F, et al. Thyroid incidentaloma identified by ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography with CT (FDG-PET/CT): clinical and pathological relevance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75 (4): 528–34.
8. Bonabi S, Schmidt F, Broglie MA, et al. Thyroid incidentalomas in FDG-PET/CT: prevalence and clinical impact. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012; 269 (12): 2555–60.
9. Ohba K, Sasaki S, Oki Y, et al. Factors associated with fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in benign thyroid nodules. *Endocr J*. 2013; 60 (8): 985–90.
10. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [internet]. 2010 [citirano 2015 Sep 19]; 37 (1): 181–200. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791475/>
11. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009; 19 (11): 1167–214.
12. Lynch TB. Chapter I: Introduction. In: Lynch TB, ed. *PET/CT in clinical practice*. 1st ed. London: Springer-Verlag; 2007. p. 1–15.
13. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, et al. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med*. 2004; 45 Suppl 1: 4S–14S.
14. Segerman D, Miles KA. Radionuclide imaging: general principles. In: Adam A, Dixon AK, eds. *Grainger & Allison's diagnostic radiology: a textbook of medical imaging*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008.
15. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, et al. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol*. 2009; 70 (3): 382–92.
16. The Royal College of Physicians, The Royal College of Radiologists. Evidence-based indications for the use of PET/CT in the United Kingdom 2012. London: The Royal College of Physicians, The Royal College of Radiologists; 2012.
17. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*. 2013; 54 (4): 647–58.
18. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (12): 2103–10.
19. Rak v Sloveniji 2011 [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije. 2015 [citirano 2015 Sep 19]. Dosegljivo na: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2011.pdf
20. Auersperg M, Pompe F, Bergant D. Maligni ščitnični tumorji. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et al., eds. *Inter-na medicina*. 4th ed. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 887–914.

21. Wahl RL. Principles of cancer imaging with 18-F-fluorodeoxyglucose. In: Wahl RL, ed. Principles and practice of PET and PET/CT. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 117–30.
22. Israel O. PET/CT imaging of infection and inflammation. In: Wahl LR, ed. Principles and practice of PET and PET/CT. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 619–33.
23. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. J Nucl Med. 2007; 48 (6): 932–45.
24. Cibas ES. Fine-needle aspiration in the work-up of thyroid nodules. Otolaryngol Clin North Am. 2010; 43 (2): 257–71.

Prispelo 23. 9. 2015

Jernej Drobež¹

Moški z nenadno močno povišanim krvnim tlakom

Moški, star 47 let, je napoten iz ambulate družinskega zdravnika na internistično prvo pomoč. Pride v spremstvu žene, ki pove, da sta se mu zjutraj med zajtrkom razvila močan glavobol in slabost – dvakrat je bruhal. Nekaj minut po bruhanju je potožil, da vidi »megleno«, deloval je zmeden. Zaskrbljena žena je moža po kratkem počitku v postelji in po telefonskem posvetu z moževim osebnim zdravnikom takoj pripeljala na pregled, pri katerem je osebni zdravnik ugotovil izrazito povišan krvni tlak (225/168 mmHg) in zmedenost. Ob pregledu v urgentni ambulanti namerite krvi tlak 220/156 mmHg, moški je zmeden in vznemirjen. Preostali somatski status je brez posebnosti. Sicer je zdrav in medikamentozne terapije ne jemlje. Je aktiven rekreativni tekač. V zadnje pol leta ni preboleval okužbe. Poživil, rekreativnih ali prepovedanih drog ne jemlje.

Vprašanja

1. Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Kaj je hipertenzivna kriza in kako je opredelimo?
3. Kdaj se pojavi klinična slika hipertenzivne krize? Kakšna je etiopatogeneza bolnikovih simptomov in znakov?
4. Katere bolezni ali motnje se kažejo s klinično sliko hipertenzivne krize?
5. Katere bolezni ali motnje bi diferencialno diagnostično lahko povzročale takšno klinično sliko?
6. Kako obravnavamo bolnika s hipertenzivno krizo? Kakšno zdravljenje uvedemo?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Jernej Drobež, dr. med., Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; jernejdrobez@gmail.com

Odgovori

1. Hipertenzivna kriza s hipertenzijsko encefalopatijo.
2. Gre za pomemben porast krvnega tlaka (KT), praviloma večji od 180/120 mmHg, ki ga lahko spremlja sočasna prizadetost življenjsko pomembnih organov (predvsem srce, možgani, ledvice). Hipertenzivna kriza sodi v hipertenzivna nujna stanja (HNS), ki jih delimo na izjemno nujna (KT je treba znižati že v nekaj minutah ali urah, angl. *hypertensive emergencies*) in nujna stanja (KT znižujemo postopno – v nekaj urah in v akutnem obdobju nikoli do normalnih vrednosti, angl. *hypertensive urgencies*). Nujnost obravnave izhaja predvsem iz klinične slike, saj meja med omenjenimi stanji ni ostra, za razlikovanje pa je ključna prizadetost življenjsko pomembnih organov (1–3, 7).
3. Klinična slika se pri predhodno normotenzivnih posameznikih pojavi že pri nižjih vrednostih KT (npr. eklampsija/preeklampsija pri nosečnicah ali nenaden porast KT pri glomerulonefritisu), bolniki z dolgotrajno neurejeno hipertenzijo pa so lahko asimptomatski tudi ob bistveno višjem KT. Hipertenzijska encefalopatija je vzorčni primer hipertenzivnega izjemno nujnega stanja, ki ga opisujemo pri bolniku. Zaradi hudega oz. nenadnega zvišanja KT pride do motene avtoregulacije možganskega krvnega pretoka. Arterije se razširijo, zaradi česar pride do hiperemije možganov in prestopa tekočine iz znotrajžilnega prostora v zunajcelični prostor, kar privede do možganskega edema. Pri vztrajanju povišanih vrednosti KT se povečuje znotrajlobanjski tlak, kar poslabša možganski edem. Povišan znotrajlobanjski pritisk povzroča tudi variabilno možgansko ishemijo. Posledica teh dogajanj je neznatna klinična slika hipertenzijske encefalopatije: motnje zavesti (od somnolence in zmedenosti do nezavesti), vznemirjenost, bruhanje, pogosto je prisoten glavobol, lahko tudi krči ali pa žariščni nevrološki izpadi (kot pri možganski kapi). Pri hipertenzijski encefalopatiji nastajajo omenjeni simptomi postopno (v primerjavi z možgansko kapjo, pri kateri se pojavijo žariščni nevrološki znaki nenadno). Značilno je, da simptomatika ob znižanju KT izzveni (4, 5, 7).
4. Hipertenzivno krizo lahko povzročajo bolezni in motnje različnih organov in organskih sistemov (4):
 - možgansko-žilne bolezni (ateroembolični možganski infarkt s hudo hipertenzijo, znotrajmožganska krvavitev, subarahnoidna krvavitev, poškodbe glave),
 - srčno-žilne bolezni (akutna disekcija aorte, akutno levostransko popuščanje, akutni ali grozeči miokardni infarkt, huda hipertenzija po koronarni premostitveni operaciji),
 - ledvične bolezni (akutni glomerulonefritis, renovaskularna hipertenzija, ledvična kriza pri vezivnotkivnih boleznih, huda hipertenzija po presaditvi ledvice),
 - presežek kateholaminov v krvnem obtoku (feokromocitomska kriza, interakcija hrane ali zdravil pri zdravljenju z zaviralci monoaminooksidaze, simpatikomimetična zdravila (kokain, amfetamini idr.), odtegnitvena hipertenzija po ukinitvi antihipertenzivnih zdravil, avtomatska hiperrefleksija po poškodbi hrbtnjače),
 - eklampsija,
 - kirurška stanja (huda hipertenzija pri bolnikih, predvidenih za takojšnjo operacijo, pooperacijska hipertenzija, pooperacijske krvavitve iz zašitih ran),
 - hude telesne opekline in
 - huda epistaksa.
5. V primeru hipertenzivne krize, ki se izrazi s hipertenzijsko encefalopatijo, je treba diferencialno diagnostično pomisliti na možgansko kap, ki je obenem lahko tudi vzrok hipertenzivne krize. Veliko vlogo igra računalniška tomografija (CT) oziroma magnetno-rezonančno slikanje (MRI) glave, saj je zdravljenje možganske kapi drugačno in pomembno

vpliva na dolgoročni nevrološki izid. V akutnem obdobju možganske kapi ob normalizaciji KT praviloma ni izboljšanja – prej nasprotno (4, 7). S podobno klinično sliko se lahko izrazi tudi razpok znotrajlobanjske anevrizme s posledično subarahnoidalno krvavitvijo (10).

6. Pri obravnavi bolnika s hipertenzivno krizo imata ključno vlogo anamneza in status. V anamnezi so pomembni podatki o predhodni diagnozi, zdravljenju in dejanskem jemanju zdravil za zdravljenje hipertenzije, o vnosu snovi, ki zvišujejo KT (poživila, simpatikomimetiki) ter podatki o znakih možganske, srčne in vidne okvare. Pri fizikalnem pregledu izmerimo KT, pregledamo očesno ozadje, opravimo orientacijski nevrološki status in status srca in žilja ter ocenimo hidriranost bolnika. Pridobljeni znaki smotro usmerjajo nadaljnje preiskave.

Pri vsakem bolniku s hipertenzivno krizo pa v začetni obravnavi opravimo naslednji nabor preiskav (4, 6):

- hemogram z diferencialno krvno sliko,
- meritve krvnega sladkorja, kreatinina in elektrolitov (vključno s kalcijem),
- snemanje 12-kanalnega EKG-ja,
- rentgenogram prsnih organov in
- analizo urina.

Etiološka opredelitev vzroka hipertenzivne krize je v domeni nadaljnje bolnišnične obravnave po stabilizaciji bolnika, v urgentni obravnavi pa je treba znižati srednji arterijski tlak za 10–20 % v prvi uri oz. za 25 % v prvem dnevu. Pri izjemno nujnih stanjih je treba znižati diastolni KT na približno 100–110 mmHg oz. srednji arterijski tlak za 20–25 % v prvih minutah oz. urah. Izjemo predstavlja akutna ishemična možganska kap, kjer KT praviloma ne znižujemo, dokler ne preseže 185/110 mmHg pri tistih bolnikih, ki so kandidati za trombolitično zdravljenje, oz. 220/120 mmHg pri tistih, ki niso. Pogosto se hipertenzija spontano izboljša v prvih 48 urah. Pretehtati je treba koristnost zniževanja KT in nevarnost poslabšanja stanja zaradi poslabšanja možganske ishemije med zdravljenjem (7). Slovenske smernice za zdravljenje hipertenzije iz leta 2013 svetujejo, da pri akutni ishemični možganski kapi KT ne znižujemo ali pa ga znižujemo zelo previdno in postopno, medtem ko pri pljučnem edemu ali disekciji aorte visok KT znižujemo hitro in agresivno. V večini drugih primerov se svetuje takojšnje, a postopno zniževanje KT za < 25 % v prvih urah in zatem nadaljnje previdno postopno zniževanje (9). Pri znotrajmožganski krvavitvi začnemo KT zniževati, če sistolični presega 170 mmHg, ciljni sistolični KT po smernicah AHA/ASA je 140 mmHg (4, 5, 6). Odločitev o antihipertenzivnem zdravljenju pri subarahnoidni krvavitvi je odvisna od bolnikovega stanja: če se slabša z naraščanjem KT, je tega treba znižati, in obratno – če se bolnikovo stanje slabša ob zniževanju KT, je treba zniževanje ustaviti. Bolnika v HNS, ki ima prizadete življenjsko pomembne organe, je treba zdraviti v bolnišnici, največkrat v enoti intenzivnega zdravljenja. Cilj zdravljenja ni le znižanje KT, ampak preprečevanje oziroma izboljšanje okvare tarčnih organov. Med zniževanjem je treba KT skrbno nadzorovati. Posebna previdnost je potrebna zlasti pri starejših bolnikih in tistih z znano cerebrovaskularno boleznijo, ki so še bolj občutljivi na nenaden padec KT. Ob slabšanju nevrološkega stanja med zdravljenjem je nujen CT glave, ob možganskem edemu pa osmotska diureza z manitolom in diuretikom. Prednost imajo zdravila za parenteralno uporabo, predvsem tista, ki univerzalno znižujejo KT in imajo čim hitrejši ter kratkotrajen učinek. Prenzike ali celo hipotenzijske vrednosti KT so zaradi možne ishemije življenjsko pomembnih organov nezaželene (4, 5, 7). Enotnih smernic ali algoritmov za zdravljenje HNS ni, saj se za izbiro zdravljenja odločamo individualno. Zdravila, ki jih uporabljamo pri HNS, so zbrana v tabeli 1.

Tabela 1. Zdravila, ki jih uporabljamo pri hipertenzivnih nujnih stanjih (5, 8, 9, 11).

Zdravilo (tovarniško ime)	Odmerek	Začetek učinka	Trajanje učinka	Opombe
kaptopril (Kaptopril Krka, Kaptopril Alkaloid)	6,25–50 mg p. o.	20–30 minut	6–8 ur	prvo zdravilo za zdravljenje, vendar ne, če bolnik že prejema visok odmerek zaviralca angiotenzinske konvertaze, včasih povzroči hipotenzijo; zlasti pri hipovolemiji in hiperreninemiji
nitroglicerín (Nitrolingual)	0,4–0,8 mg s. l.	5–10 minut	?	poleg kaptoprila najprimernejše oralno zdravilo za hitro intervencijo pri visokem krvnem tlaku
propranolol (Propranolol Lek)	40–80 mg p. o.	30–60 minut	4–6 ur	indiciран zlasti pri tahikardiji
nifedipin (Adalat OROS, Cordipin, Nifecard)	2,5–5 mg p. o.	15–20 minut	3–6 ur	na splošno dober učinek, vendar je težko predvideti stopnjo znižanja krvnega tlaka, zato je potreben skrben nadzor bolnika
furosemid (Edemid, Lasix)	40 mg p. o.	1–2 uri	3–5 ur	indiciран pri pljučnem edemu in srčnem popuščanju

LITERATURA

1. Henny-Fullin K, Buess D, Handschin A, et al. Hypertensive urgency and emergency. *Ther Umsch.* 2015; 72 (6): 405–11.
2. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev.* 2010; 18 (2): 102–7.
3. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, et al. Hypertension crisis. *Blood Press.* 2010; 19 (6): 328–36.
4. Bucić B, Čegovnik B. Izjemno nujna in nujna stanja arterijske hipertenzije. In: Accetto R, ed. *Arterijska hipertenzija – 6. razširjena in dopolnjena izdaja.* Ljubljana: Lek; 2013.
5. Accetto R. Arterijska hipertenzija. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera Picta; 2011. p. 281–290.
6. Pak KJ, Hu T, Fee C, et al. Acute hypertension: a systematic review and appraisal of guidelines. *Ochsner J.* 2014; 14 (4): 655–63.
7. Erhartič A. Hipertenzivna kriza – mit ali resničnost? In: Dolenc P, ed. *XXIII. strokovni sestanek Združenja za hipertenzijo; 2014 Dec 5; Ljubljana.* Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za hipertenzijo; c2014. p. 101–8.
8. Padilla Ramos A, Varon J. Current and newer agents for hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16 (7): 450.
9. Accetto R, Salobir B, Brguljan Hitij J, et al. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2013. *Zdrav Vestn.* 2014; 83 (11): 727–58.
10. Chawla J. Migraine headache differential diagnoses. *Medscape* [internet]. 1994–2015 [citirano 2015 Oct 19]. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/1142556-differential>
11. Centralna baza zdravil [internet]. Ljubljana: MZ, JAZMP, ZZSZ, NIJZ. 2012–2014 [citirano 2015 Oct 19]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)

Zdravljenje z mesečnim odmerkom paliperidona izboljša obvladovanje shizofrenije tudi pri težavnih bolnikih

Journal of Clinical Psychiatry, maj 2015

Slabo sodelovanje pri zdravljenju je pri bolnikih s shizofrenijo razmeroma pogosto, posebej pri bolnikih, ki se zapletajo v kazenske postopke ali zlorablajo prepovedane droge. Rešitev zanje bi utegnilo biti zdravljenje z dolgodelujočim pripravkom protipsihotičnega zdravila, vendar rezultati dosedanjih raziskav učinkovitosti niso bili prepričljivi. Eden od razlogov je morda slaba zastopanost bolnikov z obrobja v kliničnih raziskavah. Raziskava PRIDE (Paliperidone Palmitate Research in Demonstrating Effectiveness) je bila zato zasnovana z namenom ovrednotiti učinkovitost zdravljenja s pripravkom paliperidona v 1 mesečnem odmerku v vsakdanji praksi, njen protokol pa je posebej predvidel vključitev večjega števila bolnikov iz skupin, ki običajno niso vključene v klinične raziskave, kot so brezdomci ali zaporniki.

V 50 središčih v ZDA so v raziskavo v letih 2010–2013 zajeli 450 bolnikov s shizofrenijo, opredeljeno po diagnostičnih merilih DSM-IV, ki so bili v 2 letih pred vključitvijo vsaj 2-krat priprti in vsaj 1-krat zaprti. Po naključnem izboru so jih razporedili v skupino, ki je po začetnih 2 tedenskih odmerkih paliperidon palmitata prejela to zdravilo v mišični injekciji 1-krat mesečno, in v skupino, ki je dnevno prejela oralno protipsihotično zdravilo (naključno izbrano izmed 7 zdravil, ki jih je predvidel protokol raziskave). Zdravljenje ni bilo zaslepljeno in je trajalo 15 mesecev,

bolnike so sledili z rednimi mesečnimi kontrolnimi pregledi. Izide je vrednotil neodvisen odbor, ki ni poznal razporeditve.

Glavno merilo učinkovitosti je bil čas do prvega neuspeha zdravljenja, ki so ga opredelili kot ponovno priprtje ali zapor, sprejem v psihiatrično bolnišnico, samomor, opustitev zdravljenja ali sprememba zaradi neučinkovitosti oziroma slabega prenašanja ali stopnjevanje psihiatrične obravnave zaradi preprečevanja sprejema v bolnišnico. Končna analiza popolnih podatkov za 444 bolnikov je pokazala, da je bil srednji čas do prvega neuspeha zdravljenja 416 dni v skupini, ki je prejela paliperidon, in 226 dni v skupini, ki je prejela oralna zdravila, skupna pogostost neuspeha zdravljenja pa 33,6 % oziroma 45,0 % (razmerje tveganj 1,43; 95 % razpon zaupanja 1,09–1,88). Najpogostejša razloga za neuspeh zdravljenja sta bila ponovno priprtje ali zapor (21,2 % proti 29,4 %) in sprejem v psihiatrično bolnišnico (8,0 % proti 11,9 %), med sledenjem ni prišlo do nobenega samomora. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s paliperidonom so bili bolečina na mestu vboda (18,6 %), nespečnost (16,8 %), povečanje telesne teže (11,9 %), akatizija (11,1 %) in tesnoba (10,6 %).

Poročilo o rezultatih raziskave PRIDE je bilo objavljeno na spletni strani revije *Journal of Clinical Psychiatry* (J Clin Psychiatry. 2015; 76: doi: 10.4088/JCP.14m09584) pred objavo v tiskani izdaji.

Slabo citirana skoraj polovica izvirnih raziskovalnih člankov s področja srčno-žilne medicine

Circulation, maj 2015

Skoraj polovica vseh raziskovalnih člankov, objavljenih v recenziranih strokovnih revijah s področja srčno-žilne medicine, je v 5 letih po objavi zelo slabo citirana, v poročilu, objavljenem v majski številki revije *Circulation* (*Circulation*. 2015; 131: 1755–62.), ugotavljajo raziskovalci z univerze Yale (New Haven, ZDA) in nekaterih drugih akademskih ustanov. Raziskovalci so ovrednotili citiranost izvirnih raziskovalnih člankov s področja srčno-žilne medicine, objavljenih v letih 1997–2007, in kot slabo citirane opredelili tiste, ki so glede na podatkovno zbirko Scopus v 5 letih po objavi zbrali manj kot 5 citatov.

V pregled je bilo skupaj zajetih 164.377 člankov, objavljenih v 222 revijah. V opazovanem obdobju se je število objavljenih člankov povečalo za 56,9 %, število revij pa za 75,2 %. Skoraj polovica člankov (75.550 oziroma 46 %) je bila slabo citirana, razmeroma velik pa je bil tudi delež člankov, ki niso bili citirani niti enkrat (25.650 oziroma 15,6 %). Število slabo citiranih člankov je v opazovanem obdobju naraščalo, njihov delež pa se zmanjšal z 52,1 % v letu 1997 na 46,2 % v letu 2007. Raziskovalci so opozorili, da je bilo v 44 % v pregled zajetih revij slabo citirane več kot tri četrtine vsebine.

Slikanje s PET za prikaz amiloida utegne biti koristno v diferencialnodiagnostični obravnavi bolnikov z demenco

The Journal of the American Medical Association, maj 2015

Prikaz amiloida β s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) omogoča odkrivanje senilnih leh, ki so ključna nevropatološka značilnost Alzheimerjeve bolezni, vendar je diagnostična korist te preiskave nejasna, saj se te lehe pojavljajo tudi pri bolnikih z drugimi oblikami demence. Raziskovalci

iz več akademskih središč na Nizozemskem so razširjenost pozitivnega izvida slikanja s PET za prikaz amiloida pri bolnikih z različnimi sindromi demence ocenili s sistematičnim pregledom literature za obdobje do aprila 2015 in metaanalizo združenih podatkov za posamezne bolnike. Poročilo je

v majski številki objavila revija The Journal of the American Medical Association (JAMA. 2015; 313: 1939–49.).

V končno analizo so bili zajeti podatki za 1.359 bolnikov s klinično potrjeno Alzheimerjevo boleznijo in 538 bolnikov z drugimi vrstami demence ter za kontrolno skupino 1.849 zdravih kontrolnih preiskovancev in neodvisen vzorec 1.369 bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, potrjeno s patološkim pregledom vzorca, odvzetega ob avtopsiji.

Pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je bila povprečna razširjenost pozitivnega izvida slikanja s PET 88 %. Razširjenost se je zmanjševala s starostjo od povprečno 93 % v starosti 50 let do povprečno 79 % v starosti 90 let. Povezava s starostjo je bila odvisna od APOE ϵ 4 statusa, saj je bila pri nosilcih tega alela razširjenost pozitivnega izvida slikanja s PET vsaj 90 % ne glede na starost. Podobno so ugotovili tudi pri bolnikih, pri katerih so Alzheimerjevo bolezen potrdili ob avtopsiji. Pri večini drugih

vrst demence se je razširjenost pozitivnega izvida slikanja s PET povečevala s starostjo in glede na prisotnost APOE ϵ 4.

Raziskovalci so zaključili, da bi bila lahko ta preiskava najkoristnejša v diferencialni diagnostiki zgodnje demence, posebej če je cilj diagnostične obravnave potrditev Alzheimerjeve bolezni. Veliko ujemanje med izvidi PET in izvidi patoloških preiskav pa nakazuje, da bi preiskava lahko tudi izključevala demenco zaradi Alzheimerjeve bolezni ne glede na starost.

Ista raziskovalna skupina je v tej številki objavila tudi rezultate metaanalize raziskav slikanja s PET oziroma preiskav cerebrospinalne tekočine za prikaz amiloida pri preiskovancih brez demence (JAMA. 2015; 313: 1924–38.). Pozitiven izvid je bil povezan s starostjo, genotipom APOE in prisotnostjo upada kognitivnih dejavnosti, kar nakazuje približno 20–30 letni razmak med prvim pojavom amiloidnih sprememb in pojavom demence.

EULAR 2015: izpostavljenost biološkim zdravilom v času spočetja nima škodljivega vpliva na izid nosečnosti

European League Against Rheumatism, junij 2015

Učinkoviti načini zdravljenja, ki so na voljo v zadnjem desetletju, so pomembno izboljšali življenje revmatskim bolnikom, vendar tudi zapletli sprejemanje odločitev pri bolnicah, ki se odločijo za nosečnost. Dosedanja poročila kažejo, da je zdravljenje z biološkimi temeljnimi zdravili v času spočetja oziroma do potrditve nosečnosti varno, nove

pomirjujoče podatke v zvezi s tem pa je na vsakoletnem evropskem revmatološkem kongresu EULAR, ki je letos potekal v Rimu, predstavila dr. Anja Strangfeld iz univerzitetne bolnišnice Charité v Berlinu (Nemčija).

Skupina dr. Strangfeldove, sicer vodje farmakoepidemioloških raziskav v okviru nemškega registra zdravljenja z biološkimi

zdravili RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie), je preučila podatke za 95 nosečnosti pri 78 bolnicah z revmatoidnim artritisom, ki so bili zabeleženi v tem registru do konca leta 2014. V 51 primerih je bolnica prejela biološko zdravilo v času spočetja (približno polovica etanercept in približno petina adalimumab), v preostalih 44 primerih pa bolnice bodisi nikoli prej niso prejemale teh zdravil (9 primerov) bodisi so prejele zadnjo infuzijo vsaj 4 tedne pred spočetjem (35 primerov). V več kot tretjini primerov izpostavljenosti biološkim zdravilom v času spočetja je bilo zdravljenje s temi zdravili in/ali zdravljenje s kortikosteroidom v odmerku, ki ustreza vsaj 10 mg prednizona dnevno, potrebno tudi kasneje v nosečnosti. Do povečanja aktivnosti ali ponovnega zagona bolezni med nosečnostjo je prišlo v približno 40 % primerov.

Pogostost spontanega splava je bila 20 % v primerih izpostavljenosti biološkim zdravilom ob spočetju in 11 % v primerih prekinitve zdravljenja s temi zdravili pred spočetjem. Razlika ni imela statističnega pomena, enako so ugotovili tudi za pogostost umetne prekinitve nosečnosti (9 % oziroma 2 %), v 1 primeru zaradi trisomije kromosoma 21. Z rojstvom živega otroka se je zaključilo 78 % oziroma 80 % nosečnosti. Prirojeno nepravilnost so ugotovili pri 3 novorojenčkih. V 1 primeru je šlo za analno atrezijo in nepravilnosti sečil pri otroku nosečnice, ki je prejela zadnjo infuzijo adalimumaba 4 tedne pred spočetjem, v 1 primeru za prirojeno nistagmus pri otroku nosečnice, ki je prejela zadnjo infuzijo adalimumaba 6 mesecev pred spočetjem, in v 1 primeru za nepravilnost stopala pri otroku nosečnice, ki je imela tovrstno nepravilnost tudi sama in je v času spočetja prejela adalimumab.

Premostitveno protikoagulacijsko zdravljenje ob načrtovanem kirurškem posegu bolnikom s fibrilacijo preddvorov ne prinaša dodatne koristi

The New England Journal of Medicine, avgust 2015

Mnenja, ali bolniki s fibrilacijo preddvorov, pri katerih je treba ob načrtovani operaciji ali drugem invazivnem posegu prekiniti protikoagulacijsko zdravljenje z varfarinom, potrebujejo premostitveno protikoagulacijsko zdravljenje, so deljena. Raziskava BRIDGE (Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interrup-

tion of Warfarin Therapy for an Elective Invasive Procedure or Surgery), ki je potekala v 108 središčih v ZDA in Kanadi, je bila zasnovana z namenom razrešiti protislovja glede protikoagulacijskega zdravljenja pri teh bolnikih.

Raziskava je zajela 1.884 odraslih bolnikov s fibrilacijo ali plapolanjem preddvorov,

je zapisano v avgustovski številki revije *The New England Journal of Medicine* (*N Engl J Med.* 2015; 373: 823–33.), pri katerih je bil načrtovan kirurški ali drug invaziven poseg, najpogostejše v trebuhu (44 %). Zdravljenje z varfarinom so prekinili 5 dni pred posegom in ga ponovno začeli v 24 urah po njem. Bolnike, ki so bili stari povprečno nekaj manj kot 72 let, so naključno razporedili v skupini, ki sta med prekinitvijo zdravljenja z varfarinom prejemale dalteparin oziroma placebo. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno. Glavni opazovani dogodki v prvih 30 dneh sledenja so bili možganska kap, sistemska embolija in prehodni ishemični napad (arterijska tromboembolija) ter velike krvavitve.

Skupna pogostost arterijskih tromboemboličnih dogodkov je bila 0,3 % v skupini,

ki je prejela premostitveno zdravljenje z dalteparinom, in 0,4 % v skupini, ki je prejela placebo. Razlika 0,1 odstotne točke je zadostila v protokolu raziskave opredeljenim statističnim merilom za klinično enakovrednost zdravljenja. Pogostost velike krvavitve je bila v skupini, ki je prejela dalteparin, statistično značilno pogostejša, kot v skupini, ki je prejela placebo (3,2 % proti 1,3 %).

Premostitveno protikoagulacijsko zdravljenje je pri teh bolnikih mogoče opustiti, ne da bi ob tem povečali ogroženost zaradi arterijskih tromboemboličnih dogodkov, so zaključili raziskovalci. Pristop brez premostitvenega protikoagulacijskega zdravljenja je povezan tudi z manjšo pogostostjo velike krvavitve.

Zdravljenje brezsimptomnih bolnikov z okužbo s HIV s protiretrovirusnimi zdravili smiselno začeti zgodaj

The New England Journal of Medicine, avgust 2015

Randomizirane raziskave, ki so primerjale zgodnejši in kasnejši začetek zdravljenja s protiretrovirusnimi zdravili pri brezsimptomnih bolnikih z okužbo s HIV, so večinoma vključevale bolnike z manj kot 500 CD4+ limfociti v mm³ krvi. Njihovi izsledki so skupaj s spoznanji iz opazovalnih raziskav utrdili dokaze o koristi začetka zdravljenja, ko se število teh celic v mm³ krvi zmanjša na 350. Rezultati randomizirane raziskave INSIGHT START, zasnovane z namenom ovrednotiti nekatere vrzeli v dokazih, pa

kažejo, da še zgodnejši pričetek zdravljenja prinaša tem bolnikom dodatno korist.

HIV-pozitivne bolnike, ki so imeli ob vstopu v raziskavo več kot 500 CD4+ limfocitov v mm³ krvi (srednja vrednost 651 v mm³), so po metodi naključnega izbora razporedili v dve skupini. Skupina 2.326 bolnikov je z zdravljenjem s protiretrovirusnimi zdravili pričela takoj, v skupini 2.359 bolnikov pa so zdravljenje odložili, dokler se ni število CD4+ limfocitov v mm³ zmanjšalo na 350 ali manj oziroma do pojava aidsa ali

drugega stanja, ki je zahtevalo začetek zdravljenja. Raziskavo so po vmesni analizi podatkov po povprečno 3 letih sledenja prekinili zaradi večje koristi takojšnjega začetka zdravljenja.

Skupna pojavnost glavnih opazovanih dogodkov (resen z aidsom povezan dogodek, resen z aidsom nepovezan dogodek ali smrt zaradi katerega koli vzroka) je bila v skupini s takojšnjim zdravljenjem 1,8 % oziroma 0,60 primera na 100 oseba-let, v skupini z odloženim zdravljenjem pa 4,1 % oziroma 1,38 primera na 100 oseba-let. Zgodnejše zdravljenje je bilo povezano tako z manjšo

pojavnost z aidsom povezanih kot z aidsom nepovezanih dogodkov, raziskovalci pa so opozorili, da je prišlo do več kot dveh tretjin vseh opazovanih dogodkov pri preiskovancih z več kot 500 CD4+ limfocitov mm³ krvi. Pogostosti resnih neželenih učinkov zdravljenja in nenačrtovanega sprejema v bolnišnico sta bili v obeh skupinah podobni.

Poročilo o raziskavi, ki je potekala v 215 središčih v 35 državah, je objavila revija *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2015; 373: 795–807.) v avgustovski številki.

ESC 2015: nosečnost in porod pri bolnicah s Fontanovim krvnim obtokom zahtevata večdisciplinarno specialistično oskrbo

European Society of Cardiology, avgust 2015

Ženske, ki jim zapleteno prirojeno srčno nepravilnost ublažijo s Fontanovim posegom, danes praviloma preživijo do rodne dobe. Še pred desetletjem so jim zaradi hemodinamske obremenitve, povezane z nosečnostjo in porodom, nosečnost odsvetovali. Ob pičlih podatkih o poteku in izidu nosečnosti pri teh bolnicah so britanski raziskovalci iz londonske bolnišnice Royal Brompton Hospital povzeli svoje izkušnje z 62 bolnicami, ki so jih obravnavali v okviru svetovanja pri načrtovanju nosečnosti oziroma so vodili njihovo nosečnost. Ugotovitve je v imenu skupine na kongresu Evropskega kardiološkega združenja, ki je potekalo v Londonu, predstavila dr. Katherine von Klemperer.

Pri 15 bolnicah je bilo zabeleženih skupaj 43 nosečnosti. Osem bolnic je rodilo 14 otrok, ob tem pa so imele tudi 9 spontananih splavov, medtem ko se je pri 6 bolnicah vseh 19 primerov nosečnosti končalo s spontanim splavom. Ena bolnica se je odločila za umetno prekinitve nosečnosti. Primerjava med bolnicami, ki so rodile, in bolnicami, pri katerih so se vse nosečnosti končale s spontanim splavom, je pokazala, da med skupinama ni bilo razlik v demografskih značilnostih, funkcionalni zmogljivosti in delovanju prekata, razlikovali pa sta se glede deleža bolnic s hipoksemijo (nasičenost Hb v arterijski krvi s kisikom manj kot 90 %) v mirovanju (0 % oziroma 50 %). Nasičenost Hb je bila pri bolnicah,

ki so rodile, v razponu od 91 % do 98 %; dr. Klempererjeva je poudarila, da je prišlo v 3 primerih nosečnosti ob nasičenosti Hb le malo nad 90 % do pomembnega zastoja v rasti ploda.

Pri 2 bolnicah je prišlo ob 3 porodih do ponovitve preddvorne aritmije, zaradi katere je bilo v 1 primeru potrebno intravensko zdravljenje z amiodaronom. V nobenem primeru ni prišlo do srčnega popuščanja med nosečnostjo ali do poslabšanja delovanja prekata med nosečnostjo ali po porodu. Pri 1 bolnici, ki je rodila v drugi porodnišnici, je prišlo ob porodu do hipoksije in hipotenzije, ki so jo glede na izvid slikovnih diagnostičnih preiskav pripisali pljučni emboliji. Zaradi tega je prejela trombolitično zdravlilo in po porodu izgubila 2,5 l krvi, pljučne embolije pa s pregledom posnetkov v terciarnem središču niso potrdili. Bolnice so rodile po povprečno 34 tednih nosečnosti, 71 % otrok je bilo rojenih prezgodaj. V 7 primerih je porod potekal po naravni poti, v 7 primerih pa so opravili carski rez, od

tega v 5 primerih kot nujen poseg. V 6 primerih je prišlo izgube vsaj 1 l krvi po porodu. Povprečna porodna teža je bila 1.682 g. Umrli je 1 novorojenček, rojen po 31 tednih nosečnosti, pri katerem je prišlo po 10 dneh do nekrotizirajočega enterokolitisa. Ista bolnica je po drugi nosečnosti, med katero je prejela kisik od 28. tedna, rodila zdravega otroka.

Dr. von Klempererjeva je poudarila, da podatki predstavljajo vsakdanjo prakso enega terciarnega središča. Bolnice so nosečnost prestale brez poslabšanja funkcionalne zmogljivosti ali delovanja prekata v povprečno 3,9 leta sledenja po porodu. Opozorila pa je, da je pogostost spontanega splava razmeroma velika ter da pride pogosto do pomembnega zastoja rasti ploda in do spontanega predčasnega poroda. Bolnice s Fontanovim krvnim obtokom, je zaključila, potrebujejo večdisciplinarno specialistično oskrbo, ki vključuje porodničarje, neonatologe, kardiologe in anesteziologe, ter skrbno vodenje s pogostimi predporodnimi pregledi.

ESC 2015: odmerek tetrakosaktida izboljša preživetje ogroženih bolnikov po nujni operaciji srca z zunajtelesnim krvnim obtokom

European Society of Cardiology, avgust 2015

Sindrom sistemskega vnetnega odziva je pri kritično bolnih bolnikih povezan z večjo umrljivostjo. Odkritje, da je mogoče aktivnost citokinov v teh okoliščinah zavreti z zdravili, ki učinkujejo na melanokortinske receptorje zunaj nadledvičnice, je odprlo možnosti terapevtskega ukrepanja. Italijan-

ska vojska je v okviru svojega raziskovalnega programa tako preizkusila zdravljenje s tetrakosaktidom, sintetičnim peptidom, ki ga tvori prvih 24 aminokislin adrenokortikotropnega hormona (ACTH), pri bolnikih s hemoragičnim šokom. Raziskovalci z Univerze v Bologni (Italija) so v okviru tega

programa opravili tudi raziskavo, v kateri so preučili učinkovitost tetrakosaktida pri bolnikih, pri katerih je bila potrebna nujna operacija srca z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka. Predstavitev rezultatov je bila na letošnjem kongresu Evropskega kardiološkega združenja, ki je potekal v Londonu, izbrana med najboljše znanstvene prispevke s plakatoma.

Raziskovalci so naključno razporedili 100 v enem središču zaporedoma obravnavanih bolnikov z oceno stopnje ogroženosti po točkovniku EuroSCORE II vsaj 10 (povprečno 23 ± 10) v dve skupini. Ob drugih terapevtskih ukrepih je skupina 56 bol-

nikov 1 uro pred operacijo prejela še intravenski odmerek 10 mg tetrakosaktida, skupina 44 bolnikov pa placebo. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno.

Preživetje v 30 dneh po operaciji, kar je bilo glavno merilo učinkovitosti, je bilo v skupini, ki je prejela tetrakosaktid, popolno, v skupini, ki je prejela placebo, pa 81 %. Razlika je bila statistično značilna. Osemnajst ur po operaciji so bile koncentracije provnetnih citokinov TNF-beta, interleukina gama, fraktalkina in VEGF v skupini, ki je prejela tetrakosaktid, statistično značilno nižje kot v skupini, ki je prejela placebo.

ESC 2015: spodbudni rezultati klinične uporabe perkutano vstavljivega srčnega spodbujevalnika brez elektrod

European Society of Cardiology, avgust 2015

Uporaba srčnega spodbujevalnika brez elektrod je pri veliki večini bolnikov zadostila zahtevam glede spodbujanja in zaznavanja, je na vsakoletnem kongresu Evropskega kardiološkega združenja, ki je letos potekal od 29. avgusta do 2. septembra v Londonu, povedal dr. Vivek L. Reddy z Icahn School of Medicine at Mount Sinai v New Yorku (ZDA). Predstavil je ugotovitve opazovalne raziskave LEADLESS II, v kateri spremljajo učinkovitost in varnost popolnoma samostojnega srčnega spodbujevalnika brez elektrod, ki ga s perkutanim posegom skozi femoralno veno vstavijo v desni prekat (in ga na enak način tudi odstranijo).

Raziskava poteka v 56 središčih v ZDA, Kanadi in Avstraliji, posege pa izvaja 100

zdravnikov, od katerih je imel pred sodelovanjem v raziskavi izkušnje s tovrstnim spodbujevalnikom le eden. Vstavitve spodbujevalnika je smiselna pri bolnikih s kronično fibrilacijo preddvorov ali normalnim sinusnim ritmom ob prisotnosti nekaterih prevodnih motenj ter bolnikih s sinusno bradikardijo z občasnimi pavzami ali nepojasnjenimi epizodami sinkope. Do junija 2015 je bilo v raziskavo vključenih 526 bolnikov, dr. Reddy pa je na kongresu v Londonu in v poročilu, objavljenem na spletni strani revije The New England Journal of Medicine (N Engl J Med. 2015; 373: doi: 10.1056/NEJMoa1507192), predstavil rezultate načrtovane vmesne analize podatkov za prvih 300 bolnikov, ki so zaključili 6 me-

secev sledenja (primarna kohorta). Bolniki so bili ob vstavitvi spodbujevalnika stari povprečno nekaj več kot 75 let, nekaj manj kot dve tretjini je bilo moških; približno 40 % jih je imelo koronarno bolezen srca, več kot 80 % arterijsko hipertenzijo, nekaj več kot 25 % pa sladkorno bolezen. Povprečna vrednost iztisnega deleža levega prekata je bila približno 57 %, srčno popuščanje so ugotovili pri dobrih 15 % bolnikov.

Spodbujevalnik so uspešno vstavili 96,3 % bolnikom. Sprejemljivo pražno vrednost spodbujanja (vsaj 2,0 V pri 0,4 ms) in sprejemljivo zaznavno amplitudo (val R vsaj 5,0 mV oziroma enaka ali večja vrednost kot ob vstavitvi), ki sta tvorili glavno merilo učinkovitosti, so dosegli pri 270 od 300 bolnikov (90,0 %). Prvih 6 mesecev sledenja je brez resnih z napravo povezanih zapletov (glavno merilo varnosti) preživel 280 od 300 bolnikov (93,3 %). Najpogostejši resni zapleti so bili premik in posledično perkutana odstranitev naprave (1,7 %), predrtje srca (1,3 %) in zvišanje praga spodbujanja, zaradi katerega je bilo potrebno napravo zamenjati s perkutanim posegom (1,3 %).

Dr. Reddy je poudaril, da so glede na električne lastnosti naprave med sledenjem ocenili, da je življenjska doba baterije v povprečju $15,0 \pm 6,7$ leta.

Predstavljeni podatki o učinkovitosti in varnosti po mnenju dr. Reddyja utrjujejo mesto tega spodbujevalnika kot alternativne klasičnemu spodbujevalniku pri bolnikih, ki jim zadošča enoprekatno spodbujanje. V skupini bolnikov, pri katerih je bilo treba spodbujevalnik zamenjati, so potrdili, da ga je mogoče varno odstraniti, ni pa jasno, ali in kako bo to mogoče po nekaj letih ali ob koncu življenjske dobe naprave. Vabljeni razpravljavka dr. Carina Blomström-Lundqvist z Univerze v Uppsali (Švedska) je opozorila, da je šlo za opazovalno raziskavo, v kateri bi lahko prišlo do pristranskosti pri izbiri bolnikov in izbiri središč, ki so sodelovala v njej. Dokončna presoja učinkovitosti in varnosti bo mogoča na temelju rezultatov randomizirane raziskave, ki bo primerjala učinkovitost, varnost in enakovrednost tega spodbujevalnika s klasičnim. Vendarle, je poudarila v zaključku, pa gre za obetavno tehnologijo prihodnosti.

ESC 2015: zdravljenje s ciklosporinom ne izboljša izida po primarnem perkutanem posegu zaradi akutnega srčnega infarkta z dvigom spojnice ST

European Society of Cardiology, avgust 2015

Izsledki temeljnih in manjših kliničnih raziskav so nakazali, da utegne ciklosporin ublažiti reperfuzijsko okvaro srčne mišice in zamejiti velikost mrtvine po akutnem srč-

nem infarktu. Cilj mednarodne raziskave CIRCUS (Does Cyclosporine Improve Clinical Outcome in ST Elevation Myocardial Infarction Patients) je bil zato ugotoviti, ali

je mogoče pri bolnikih z akutnim infarktom sprednje srčne stene z dvigom spojnice ST, ki jih oskrbijo s primarnim perkutanim posegom, izboljšati klinični izid in preprečiti preoblikovanje levega prekata z enim intravenskim odmerkom ciklosporina neposredno pred posegom. Rezultate je v okviru prvega zasedanja Hotline letošnjega kongresa Evropskega kardiološkega združenja strokovni javnosti prvič predstavil dr. Michel Ovize iz bolnišnice Louis Pradel v Lyonu (Francija).

V 42 središčih v Franciji, Belgiji in Španiji so v raziskavo zajeli 970 odraslih bolnikov, pri katerih od pojava simptomov akutnega srčnega infarkta ni preteklo več kot 12 ur. Po naključnem izboru so bili razporejeni v skupino, ki je neposredno pred perkutanim posegom prejela hitro intravensko infuzijo emulzijskega pripravka ciklosporina v odmerku 2,5 mg/kg telesne teže, in v skupino, ki je prejela enak pripravek brez aktivne učinkovine. Zdravljenje je bilo dvojno zaslepljeno. Glavno merilo učinkovitosti je bila skupna pojavnost smrti zaradi katerega koli vzroka, poslabšanja srčnega popuščanja med bolnišničnim zdravljenjem po infarktu, ponoven sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja in pojav

znakov preoblikovanja srčne mišice na ultrazvočnem posnetku.

Skupini sta bili dobro uravnoreženi glede izhodiščnih značilnosti (povprečna starost približno 60 let, nekaj več kot 80 % moških, velika večina brez srčnega popuščanja ob sprejemu v bolnišnico), razen večjega deleža kadičev v kontrolni skupini in večjega deleža bolnikov z večžilno boleznijo v skupini, ki je prejela ciklosporin. Za končno analizo so bili na voljo podatki za 395 bolnikov, ki so prejeli ciklosporin, in 396 bolnikov iz kontrolne skupine. Zdravljenje s ciklosporinom ni izboljšalo izida, saj je bila skupna pojavnost glavnih opazovanih dogodkov 59 % v skupini, ki je prejela to zdravilo, in 58,1 % v kontrolni skupini. Analiza pojavnosti posameznih dogodkov prav tako ni pokazala koristi ciklosporina, ki ni imel učinka niti na pojavnost drugih opazovanih dogodkov, kot so ponoven srčni infarkt, nestabilna angina pectoris ali možganska kap. Varnost zdravljenja je bila v obeh skupinah enaka.

Poročilo o raziskavi je bilo hkrati s predstavitvijo v Londonu objavljeno na spletni strani revije *The New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2015; 373: doi: 10.1056/NEJMoal1505489).

Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti ni edini zanesljiv test za odkrivanje demence

JAMA Internal Medicine, september 2015

Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (angl. *Mini-Mental State Examination*, MMSE) je med najbolj uporabljanimi orodji za diagnozo demence, vendar zaradi patentne

zaščite pogosto prihaja do sporov glede njegove uporabe (N Engl J Med. 2011; 365: 2447–9). Raziskovalci s Kitajske univerze v Hong Kongu so zato s sistematičnim pre-

gledom literature primerjalno ovrednotili diagnostični izplen drugih testov kognitivnih dejavnosti za odkrivanje demence. Poročilo o ugotovitvah je v septembrski številki objavila revija JAMA Internal Medicine (JAMA Intern Med. 2015; 175: 1450–8.).

Poizvedbe po elektronskih bibliografskih virih so razkrile 149 raziskav, ki so pri skupaj več kot 49.000 preiskovancih preučevale 11 različnih presejalnih testov. V 102 raziskavah s skupaj 10.263 bolniki z demenco sta bili skupna občutljivost in

specifičnost testa MMSE 0,81 (95 % razpon zaupanja 0,78–0,84) in 0,89 (0,87–0,91). Primerljiv diagnostični izplen sta imela še Mini-Cog test z občutljivostjo in specifičnostjo 0,91 in 0,86 ter Addenbrooke's Cognitive Examination–Revised (ACE-R) test z občutljivostjo in specifičnostjo 0,92 in 0,89. Analiza po podskupinah pa je izpostavila še Montreal Cognitive Assessment test, pri katerem sta bili občutljivost in specifičnost za odkrivanje blagega upada kognitivnih dejavnosti 0,89 in 0,75.

Bariatrični kirurški poseg pri obvladovanju sladkorne bolezni tipa 2 učinkovitejši od zdravljenja po 5 letih

Lancet, september 2015

Dokazi iz randomiziranih kontroliranih raziskav kažejo, da je bariatrični kirurški poseg kratkoročno učinkovitejši od konvencionalnega zdravljenja pri debelih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Raziskovalci iz več središč v Italiji pa so v septembrski številki revije Lancet (Lancet. 2015; 386: 964–73.) predstavili rezultate, ki so v prid kirurškemu zdravljenju tudi po 5 letih sledenja.

V letu 2009 so šestdeset bolnikov z indeksom telesne mase vsaj 35 kg/m² in vsaj 5 let trajajočo sladkorno boleznijo tipa 2, starih 30–60 let, razporedili bodisi za konzervativno zdravljenje (z zdravili) bodisi za kirurško zdravljenje z Roux-en-Y obvodom želodca ali biliopankreatičnim obvodom. Razporeditev je bila naključna, vendar brez zaslepitve. Glavno merilo učinkovitosti je bila remisija sladkorne bolezni po 2 letih

sledenja, ki so jo opredelili kot delež glikiranega hemoglobina A1c največ 6,5 % ob koncentraciji glukoze v krvi na tešče največ 5,6 mmol/l vsaj 1 leto brez zdravljenja z zdravili.

Po 5 letih sledenja so bili na voljo popolni podatki za 53 bolnikov (88 %). Remisija sladkorne bolezni je ob tem časovnem mejniku vztrajala pri 19 od 38 kirurško zdravljenih bolnikov (50 %), v konzervativno (z zdravili) zdravljeni skupini pa ni bilo več nobenega primera remisije. Do ponovitve hiperglikemije je prišlo pri 8 od 15 bolnikov z obvodom želodca (53 %) in pri 7 od 19 bolnikov (37 %) z biliopankreatičnim obvodom, pri katerih je bila bolezen v remisiji po 2 letih sledenja. Osem (42 %) oziroma 13 (68 %) bolnikov z obvodom želodca oziroma biliopankreatičnim obvodom je

imelo delež glikiranega hemoglobina 6,5 % z ali brez zdravil; v konzervativno zdravljeni skupini so bili taki bolniki 4. Telesna teža se je pri kirurško zdravljenih bolnikih zmanjšala bolj kot pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, a sprememba telesne teže ni bila napovednik remisije ali ponovitve sladkorne bolezni. Obe vrsti kirurškega posega sta bili povezani s pomembno nižjimi koncentra-

cijami krvnih maščob, manjšo srčno-žilno ogroženostjo in manjšo porabo zdravil. Pri 4 konzervativno zdravljenih bolnikih (27 %) je prišlo do 5 primerov večjega zapleta sladkorne bolezni (vključno z enim primerom usodnega srčnega infarkta), medtem ko so tak zaplet zabeležili le pri 1 kirurško zdravljenem bolniku.

ERS 2015: simptomatska okužba z rinovirusi vpliva na sestavo mikrobioma zgornjih dihal

European Respiratory Society, september 2015

Kronične bolezni pljuč v zadnjih letih povezujejo s sestavo mikrobioma v dihalih. Mnoge raziskovalne skupine so se zato usmerile v raziskovanje dejavnikov, ki vplivajo na gostoto in raznolikost bakterij v zgornjih dihalih in bi lahko na ta način prispevali k razvoju kronične bolezni. Dr. Insa Korten iz Univerzitetne otroške bolnišnice v Baslu (Švica) je na vsakoletnem evropskem kongresu o boleznih dihal, ki je letos potekal od 26. do 30. septembra v Amsterdamu, predstavila rezultate raziskave, v kateri je s sodelavci preučila vpliv okužb z rinovirusi na sestavo mikrobioma pri dojenčkih.

Raziskava je zajela 32 dojenčkov, starih približno 5 tednov, ki so bili sicer vključeni v prospektivno kohortno raziskavo raziskavo BILD (Basel Bern Infant Lung Development), katere cilj je preučiti vpliv onesnaženja zraka na razvoj pljuč in zgodnji pojav astme pri otrocih. Vsem so do starosti 1 leta

vsakih 14 dni opravili bris nosne sluznice ter v vsakem vzorcu z genskimi preiskavami določali sestavo mikrobioma in prisotnost 12 različnih virusov. Prisotnost simptomov okužbe zgornjih dihal so zbirali s tedenskimi telefonskimi pogovori s starši.

Ugotovili so, da je bila simptomatska okužba zgornjih dihal z rinovirusi povezana s statistično značilno manjšo raznolikostjo bakterij in značilno večjo gostoto bakterij v vzorcu. Ta sprememba je vztrajala do 3 tedne po okužbi. Pri dojenčkih, ki so imeli pogostejše okužbe, so ob zaključku sledenja ugotovili v povprečju manjšo raznolikost bakterij kot pri ostalih. Dr. Kortenova je poudarila, da so bile te ugotovitve neodvisne od starosti, letnega časa in drugih dejavnikov tveganja za okužbo. Kolonizacija z rinovirusi ni bila povezana s sestavo mikrobioma.

ERS 2015: hemoptiza je pogosto simptom resnega bolezenskega stanja

European Respiratory Society, september 2015

Hemoptiza je simptom resnega bolezenskega stanja, njeni vzroki pa so različni. Francoski raziskovalci so na kongresu ERS 2015, ki je letos potekal od 26. do 30. septembra v Amsterdamu, predstavili ugotovitve retrospektivne raziskave, v kateri so povzeli epidemiološke značilnosti hemoptize na populacijski ravni. Preučili so podatke, ki so bili zbrani v francoski nacionalni bolnišnični podatkovni zbirki v letih 2008–2012, in ocenili pogostost in druge epidemiološke značilnosti bolnikov s hemoptizo, vzroke, njeno povezavo z rakom pljuč, ter razplet in napoved.

Vsako leto je bilo v bolnišnico sprejetih približno 15.000 odraslih bolnikov, pri katerih je bila hemoptiza zabeležena kot razlog sprejema v bolnišnico ali večji zaplet med bolnišničnim zdravljenjem. Njihova povprečna starost je bila 62 let, moških je bilo

dvakrat več kot žensk. Ob prvem sprejemu zaradi hemoptize je bolnišnično zdravljenje trajalo povprečno $8,0 \pm 12,5$ dneva, 9 % bolnikov je bilo ob tem sprejetih v intenzivno enoto. Hemoptiza je ostala nepojasnjena v približno polovici primerov, najpogostejši prepoznani vzroki pa so bili okužba dihal (22 %), rak pljuč (17,4 %), bronhiektazije (6,8 %), pljučni edem (4,2 %), zdravljenje s protikoagulacijskimi zdravili (3,5 %), tuberkuloza (2,7 %), pljučna embolija (2,6 %) in pljučna aspergiloza (1,1 %). Do ponovitve hemoptize je v naslednjih 3 letih prišlo pri 16,3 % bolnikov, v tem obdobju so pri 4 % bolnikov z nepojasnjeno hemoptizo odkrili raka pljuč. Med prvim bolnišničnim zdravljenjem je umrla slaba desetina bolnikov, umrljivost v 1 letu oziroma 3 letih po prvem sprejemu v bolnišnico zaradi hemoptize je bila 21,6 % oziroma 27 %.

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 16. julija do 15. oktobra 2015

Diplomanti medicine

Kek Tina	16. 7. 2015	Bombač Lea	15. 9. 2015
Juteršek Katja	25. 7. 2015	Lenarčič Matej	15. 9. 2015
Vrbnjak Nina	31. 7. 2015	Colnarič Jure	16. 9. 2015
Miklavžina Andraž	4. 8. 2015	Delalić Sentilija	16. 9. 2015
Grasselli Mirjam	6. 8. 2015	Domjan Matic	16. 9. 2015
Tumpaj Tilen	10. 8. 2015	Kuzmanović Saša	16. 9. 2015
Lindič Alma	13. 8. 2015	Mastnak Maja	16. 9. 2015
Bizjak Katarina	14. 8. 2015	Meznarič Nuša	16. 9. 2015
Matelič Alja	24. 8. 2015	Poljančič Laura	16. 9. 2015
Božić Mićo	1. 9. 2015	Šurc Ana	16. 9. 2015
Hrastnik Blaž	1. 9. 2015	Veber Petra	16. 9. 2015
Murko Nina	1. 9. 2015	Vrhovec David	18. 9. 2015
Slokar Rok	1. 9. 2015	Bizjak Maša	21. 9. 2015
Krumpak Nuša	2. 9. 2015	Dolinar Špela	21. 9. 2015
Babnik Katja	8. 9. 2015	Kunšič Ožbej	22. 9. 2015
Fujs Blaž	8. 9. 2015	Bidovec Jan	23. 9. 2015
Trampuš Ramovš Špela	9. 9. 2015	Papič Laura	23. 9. 2015
Hudoklin Urška	10. 9. 2015	Jejinić Dragan	30. 9. 2015
Avsec Matic	15. 9. 2015	Kalar Irena	2. 10. 2015
Berčon Brigita	15. 9. 2015	Trivić Marijana	12. 10. 2015

Diplomanti dentalne medicine

Glavica Špela	28. 8. 2015	Trost Mojca	22. 9. 2015
Gregorčič Kaška	28. 8. 2015	Čampa Blaž	25. 9. 2015
Cokan Eva	4. 9. 2015	Ferran Monika	25. 9. 2015
Skočir Pika	4. 9. 2015	Zupanc Urban	25. 9. 2015
Bizjak Neja	7. 9. 2015	Gombač Eva	12. 10. 2015
Faller Tina	16. 9. 2015	Ovsenik Rok	14. 10. 2015
Karner Ivana	18. 9. 2015		

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Djurić Danijela	20. 7. 2015	Ovčar Klavdija	9. 9. 2015
Motoh Sabina	21. 7. 2015	Roj Andrej	9. 9. 2015
Korpič Tadeja	24. 7. 2015	Kikel Klemen	15. 9. 2015
Breznik Jani	28. 7. 2015	Pohorec Viljem	15. 9. 2015
Časar Dominik	6. 8. 2015	Gajser Tadeja	17. 9. 2015
Kejžar Jan	18. 8. 2015	Hržič Rok	17. 9. 2015
Kozinc Mojca	21. 8. 2015	Jerončič Petra	18. 9. 2015
Žgavec Nace	25. 8. 2015	Plaznik Jurij	18. 9. 2015
Koroša Aleksander	31. 8. 2015	Klarer Rebec Živa	22. 9. 2015
Kralj Rotar Neža	31. 8. 2015	Plemen Urška	22. 9. 2015
Kuhar Sandra	1. 9. 2015	Caglevič Nina	24. 9. 2015
Plemenitaš Kaja	1. 9. 2015	Glinšek Petra	24. 9. 2015
Prepeluh Nina	1. 9. 2015	Štabuc Jazbec Tina	30. 9. 2015
Rižnik Petra	1. 9. 2015	Horvat Urban	1. 10. 2015
Bajsič Barbara	2. 9. 2015	Lipnik Klavdija	1. 10. 2015
Balant Monika	2. 9. 2015	Horvat Katarina	2. 10. 2015
Tušek Nika	2. 9. 2015	Strgaršek Tanita	2. 10. 2015
Hojnik Marko	8. 9. 2015	Drvarič Iris	6. 10. 2015
Dobovišek Luka	9. 9. 2015	Hebar Timea	12. 10. 2015
Filipič Matej	9. 9. 2015		

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 dovoljenje avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Jezik besedila

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

Avtorstvo

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

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

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

Etična načela in navzkrižje interesov

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

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

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

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

Strukutra 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 12 pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvlečka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvleček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

nih 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, MRI, 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 števkami 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 bolezni. *Med Razgl.* 2002; 41 Suppl 2: 139–43.

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

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

Knjiga na internetu

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

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

zent 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, MRI, 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 kijeji 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

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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

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

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

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

EDITORIAL WORK

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

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

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

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

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

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11

E info@medrazgl.si

W www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Rok Kučan

MANAGING EDITOR

Matej Goričar

PRODUCTION EDITORS

Valentina Ahac, Sara Kukman,
Urban Neudauer

EDITORIAL BOARD

Tjaša Divjak, Tjaša Gortnar, Kristina
Jevnikar, Nik Krajnc, Ožbej Kunšič,
Klemen Lovšin, Andraž Nendl, Saša
Štupar, Lana Vodnik, Nika Vrabič, Dinko
Zavrl, Črt Zavrník, Hana Zavrtanik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič,
Kristijan Armeni

READER FOR ENGLISH

Kristijan Armeni

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Tiskarna Pleško d. o. o.

FRONT COVER

Ajda Zelič

MEDICINSKI RAZGLEDI IS ABSTRACTED AND/OR INDEXED BY

Biological Abstracts, Biomedicina
Slovenica, Bowker International,
Chemical Abstracts, Nutritional
Abstracts

SUPPORTED BY

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS
Študentska organizacija UL

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 2,100 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2015

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.



- 471 The Use of Near-infrared Wavelength Detection Technology for Assessing Pain in Newborns – *Dora Mahkovic, Darja Paro Panjan*
- 479 Temporomandibular Joint Internal Derangement – The Role of Magnetic Resonance Imaging – *Katarina Šurlan Popovič*
- 491 Treatment of Acute Malignant Left-Sided Colonic Obstruction – *Mirko Omejc, Sebastian Jeršinovič*
- 495 Complications after Surgical Treatment of Uterine Leiomyomas – *Darja Arko, Andraž Dovnik, Nina Fokter Dovnik, Iztok Takač*
- 505 Occupational Exposure to Ionising Radiation in Interventional Cardiology – *Dinko Zavrl*
- 515 Gastrointestinal Bleeding in Patients with Aortic Stenosis – Heyde's Syndrome – *Aleksandar Gavrić, Borut Štabuc*
- 521 Aristolochic Acid: From a Cure to a Poison – *Andreja Belščak, Vid Leban, Miha Mrak*
- 531 Paraneoplastic Dermatoses: Acrokeratosis paraneoplastica Bazex – *Valerija Balkovec*
- 541 Fracture of the Capitate Bone – A Case Report – *Anže Koren, Dean Pandurovič, Roman Košir*
- 549 Evaluation and Treatment of a Patient with an Incidentally Detected Thyroid Lesion on Positron Emission Tomography – Computed Tomography Imaging – A Case Report – *Jan Jamšek, Simona Gaberšček, Rado Janša, Marko Grmek*
- 557 Diagnostic Challenge
- 563 News
- 577 List of graduated students
- 585 Guidelines for Authors