

-
- 143** Načela zdravljenja arterijske hipertenzije pri otrocih s kronično ledvično boleznijo – *Matjaž Kopač*
- 153** Spremembe življenjskega sloga za zdravljenje nealkoholne maščobne bolezni jeter pri otrocih – *Tjaša Kitnovski, Žan Garvas, Jernej Breclj*
- 169** Izzivi v diagnostiki in obravnavi motnje psihotičnega spektra z izrazitim nihanjem razpoloženja v mladostništvu – prikaz primera – *Tjaša Gorše, Tim Jaklič, Tjaša Konrad, Nina Žunič, Melita Bokalič*
- 181** Ultrazvok pljuč pri novorojenčku – *Jerneja Bizjak Kolšek, Jana Lozar Krivec*
- 201** Gorlin-Goltzev sindrom – prikaz primera in pregled literature – *Rok Štrubelj, Barbara Perič, Simona Lucija Avčin*
- 207** Obravnava kronične bolečine – *Nika Jeromel, Eva Poteko, Ana Vesel, Alenka Spindler Vesel, Jasmina Markovič-Božič*
- 219** Varnostni rob reekscizije pri kirurški obravnavi kožnega melanoma – *Bruno Štern, Barbara Perič*
- 229** *Pemphigus foliaceus* s sekundarno okužbo: klinični primer iz humanitarno-medicinske odprave v Keniji – *Benjamin Zupančič*
- 243** Vadba z omejenim pretokom krvi in njeni učinki – *Timur Mušić, Nejka Potočnik*
- 265** Diagnostični izziv
- 271** Seznam diplomantov
- 273** Navodila avtorjem
- 279** Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

T (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11
E info@medrazgl.si
S www.medrazgl.si
POR: 02014-0050652588

GLAVNA UREDNICA

Manca Bregar

ODGOVORNA UREDNICA

Hana Rakuša

TEHNIČNI UREDNIKI

Niko Farič, Julija Kalcher, Gaj Kušar,
Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

Ela Cerar, Rok Erzar, Ema Grašič, Anja Horvat, Matic Ivančič, Matija Kiker, Tinka Mesarič, Eva Pušnik, Gašper Tonin, Leonie Vrtačnik Horvat, Nina Zimič, Larisa Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Grafika Gracer d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Vinko Lukač

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za znanstvenoraziskovalno
in inovacijsko dejavnost RS (ARIS)

Revija izhaja štirikrat letno v 1.350 izvodih.

Cena izvoda: študenti **6 €**, posamezniki **8 €**, ustanove **12 €**

Letna naročnina znaša **30 €**, za študente **15 €**, za ustanove **65 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2024

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

- 143** Načela zdravljenja arterijske hipertenzije pri otrocih s kronično ledvično boleznijo – *Matjaž Kopač*
- 153** Spremembe življenjskega sloga za zdravljenje nealkoholne maščobne bolezni jeter pri otrocih – *Tjaša Kitanovski, Žan Garvas, Jernej Brecelj*
- 169** Izzivi v diagnostiki in obravnavi motnje psihotičnega spektra z izrazitim nihanjem razpoloženja v mladostništvu – prikaz primera – *Tjaša Gorše, Tim Jaklič, Tjaša Konrad, Nina Žunič, Melita Bokalič*
- 181** Ultrazvok pljuč pri novorojenčku – *Jerneja Bizjak Kolšek, Jana Lozar Krivec*
- 201** Gorlin-Goltzev sindrom – prikaz primera in pregled literature – *Rok Štrubelj, Barbara Perić, Simona Lucija Avčin*
- 207** Obravnava kronične bolečine – *Nika Jeromel, Eva Poteko, Ana Vesel, Alenka Spindler Vesel, Jasmina Markovič-Božič*
- 219** Varnostni rob reekscizije pri kirurški obravnavi kožnega melanoma – *Bruno Štern, Barbara Perić*
- 229** *Pemphigus foliaceus* s sekundarno okužbo: klinični primer iz humanitarno-medicinske odprave v Keniji – *Benjamin Zupančič*
- 243** Vadba z omejenim pretokom krvi in njeni učinki – *Timur Mušič, Nejka Potočnik*
- 265** Diagnostični izziv
- 271** Seznam diplomantov
- 273** Navodila avtorjem
- 279** Guidelines for Authors

Matjaž Kopač¹

Načela zdravljenja arterijske hipertenzije pri otrocih s kronično ledvično boleznijo

Arterial Hypertension Treatment Principles in Children with Chronic Kidney Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: arterijska hipertenzija, kronična ledvična bolezen, zdravljenje, proteinurija, otroci

Zvišan krvni tlak je prisoten pri več kot polovici otrok s kronično ledvično boleznijo (ocenjeno na podlagi enkratne meritve krvnega tlaka). Pri njih hitreje pride do končne ledvične odpovedi kot pri otrocih s kronično ledvično boleznijo, ki imajo normalen krvni tlak. Krvni tlak mora biti izmerjen večkrat ob različnih priložnostih, v obdobju nekaj tednov do nekaj mesecev pred pričetkom zdravljenja, razen v primerih hude arterijske hipertenzije. Redna uporaba ambulantnega merjenja krvnega tlaka z avtomatskim merilcem poda boljše oceno krvnega tlaka in tveganja za napredovanje ledvične bolezni kot enkratne meritve. Poleg tega lahko odkrije otroke s kronično ledvično boleznijo in s prikrito arterijsko hipertenzijo, ki je pri njih pogosta. Pri otrocih s kronično ledvično boleznijo je ciljni krvni tlak nižji kot pri zdravih otrocih, in sicer pod 90. percentilom glede na spol, starost in telesno višino, pri otrocih s proteinurijo pa pod 50. percentilom, razen če bi bilo doseganje teh tarčnih vrednosti omejeno z znaki ali simptomi hipotenzije. Ko je priporočeno zdravljenje z zdravili, so zdravila izbire zaviralci angiotenzin-konvertaze ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev, ne glede na stopnjo proteinurije.

ABSTRACT

KEY WORDS: arterial hypertension, chronic kidney disease, treatment, proteinuria, children

Elevated blood pressure is present in more than half of children with chronic kidney disease, estimated upon a casual blood pressure reading. They are at increased risk of progression to kidney failure compared to normotensive children with chronic kidney disease. Elevated blood pressure must be confirmed on repeated visits over weeks to months when deciding on treatment, unless severe hypertension is present. Ambulatory blood pressure monitoring is a particularly useful tool to assess blood pressure patterns, as a significant number of patients have masked hypertension. In addition, it may give a better measure of overall blood pressure and estimated risk for kidney disease progression compared to office blood pressure measurements. Target blood pressure in these children is below the 90th percentile for gender, age and height, and at or below the 50th percentile in those with proteinuria, unless achieving these targets is limited by signs or symptoms of hypotension. Inhibitors of angiotensin convertase and angiotensin receptor blockers are first-line drugs in children with chronic kidney disease in whom pharmacological treatment is indicated, irrespective of the level of proteinuria.

¹ Doc. dr. Matjaž Kopač, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; matjaz.kopac@kclj.si

UVOD

Otroci (stari 18 let ali manj) s kronično ledvično boleznijo (KLB), ki ne potrebujejo dialize, se razlikujejo od odraslih glede izvora KLB, opredelitve arterijske hipertenzije (AH) in pridruženih bolezni. Srčno-žilni zapleti, kot so infarkt srčne mišice ali možganska kap, so pri otrocih redki, a dolgoročno pomembni. Učinki AH in njenega zdravljenja na ledvice (zmanjšanje ocene glomerulne filtracije (angl. *glomerular filtration rate*, GFR), pričetek dialize ali presaditev ledvic) in na okvaro tarčnih organov so pomembni končni učinki v raziskavah KLB pri otrocih (1).

Zvišan krvni tlak (KT) je pri otrocih s KLB pogost, vendar je le malo randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi preučevale učinke različnih zdravil. Opazovalne raziskave in podatki iz registrov kažejo, da ima več kot polovica otrok s KLB zvišan KT in da pri teh otrocih pomembno hitreje pride do končne ledvične odpovedi (KLO) kot pri otrocih s KLB, ki imajo normalne vrednosti KT (2, 3). V raziskavah na mladih odraslih s KLO zaradi ledvične bolezni z začetkom v otroštvu se je izkazalo, da je tveganje za srčno-žilno smrt, predvsem na račun nenadne srčne smrti, zelo visoko (4, 5). Najtrdnjše dokaze za to zagotavlja redke randomizirane klinične raziskave pri otrocih s KLB. Njihove ugotovitve so bile dopolnjene z opisi skupin primerov in kohortnih raziskav ter predhodno objavljenih smernic glede KT pri zdravih otrocih in pri otrocih s KLB (1).

OPREDELITEV, PREVALENCIA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE IN CILJNI KRVNI TLAK

AH pri otrocih je opredeljena kot povprečni sistolični krvni tlak (SKT) ali diastolični krvni tlak (DKT) enak ali višji od 95. percentila (p) glede na spol, starost in telesno višino, izmerjen ob vsaj treh različnih priložnostih. Opredelitev AH pri otrocih glede na evropske smernice je navedena v tabeli 1. Vrednosti KT pri otrocih glede na starost in telesno višino so navedene v objavljenih tabelah v literaturi (6). Za otroke s KLB združenje NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program) priporoča znižanje KT pod 90. p glede na spol, starost in telesno višino otroka (7). KT pri otrocih s KLB mora biti glede na izsledke raziskave ESCAPE in dejstvo, da je AH dejavnik tveganja za napredovanje KLB in za srčno-žilne bolezni, nadzorovan dosledneje. Navedena raziskava, ki je tudi edina velika randomizirana klinična raziskava o nadzoru KT pri otrocih s KLB, je uporabila ambulantno merjenje KT z avtomatskim merilcem (angl. *ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM) kot metodo za oceno KT. Poleg tega je pokazala, da je bilo preživetje ledvic pri otrocih s SKT pod 90. p 66 %, pri tistih s SKT nad 90. p 44 %, pri otrocih z DKT pod 90. p 67 %, z DKT nad 90. p pa le 28 % (8). Pravilno merjenje KT pri otrocih zahteva uporabo manšet, ki so ustrezne velikosti otrokove nadlahti. Pri otrocih je načeloma najprimernejša ročna

Tabela 1. Opredelitev arterijske hipertenzije pri otrocih glede na evropske smernice (6). Vrednosti veljajo za otroke do 16. leta; od vključno 16. leta dalje so smernice enake kot za odrasle. KT – krvni tlak, SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak, p – percentil.

Normalen KT	SKT in DKT pod 90. p glede na spol, starost in telesno višino.
Predhipertenzija ali visoko normalen KT	Povprečni SKT ali DKT enak ali višji od 90. p, a nižji od 95. p glede na spol, starost in telesno višino.
Hipertenzija	Povprečni SKT ali DKT enak ali višji od 95. p glede na spol, starost in telesno višino, izmerjen ob vsaj treh različnih priložnostih: 1. stopnja: med 95. in 99. p + 5 mmHg in 2. stopnja: nad 99. p + 5 mmHg.

osluškovalna metoda merjenja KT. KT mora biti izmerjen večkrat ob različnih priložnostih, v obdobju nekaj tednov do nekaj mesecev pred pričetkom zdravljenja, razen v primerih hude AH. Meritve z oscilometričnimi napravami, ki presegajo 90. p glede na spol, starost in telesno višino otroka, morajo biti preverjene še z osluškovalno metodo (1).

Ameriške smernice iz leta 2017 uporabljajo nove tabele KT, iz katerih so izključili meritve KT pri debelih in čezmerno težkih otrocih. Poleg tega se razdelitev AH pri otrocih in mladostnikih med smernicami razlikuje glede starosti mladostnika, pri kateri pričnejo veljati merila AH za odrasle, kamor po ameriških smernicah sodijo starejši od 13 let (9).

Več smernic priporoča ABPM kot zelo koristno metodo pri oceni KT pri otrocih s KLB, saj ima pomemben delež teh otrok prikrito AH in jih z enkratnimi meritvami KT zato lahko spregledamo. Nekaj raziskav o ABPM pri bolnikih s KLB kaže, da ta metoda v primerjavi z enkratnimi meritvami poda boljšo oceno KT in oceno tveganja za napredovanje ledvične bolezni (10–12).

Prevalenca AH pri otrocih s KLB znaša med 20 in 80 %, odvisno od stopnje ledvične okvare, pri čemer imajo lahko celo otroci s KLB 2. stopnje (z GFR 60–90 ml/min/1,73m²) že prisoten zvišan KT (6).

KT vpliva na hitrost napredovanja ledvične okvare, čeprav AH ni primarni vzrok ledvične bolezni, je pa pri odraslih neodvisni dejavnik tveganja za napredovanje KLB. Tudi pri otrocih s KLB je SKT, višji od 120 mmHg, povezan s hitrejšim upadom GFR (13). Dodatno se je izkazalo, da KLB lahko vpliva na fiziološko dnevno nihanje KT, saj je odsotnost nočnega padca dobro poznana in pogosta značilnost AH ledvičnega vzroka in neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, poleg tega je povezana s hitrejšim napredovanjem ledvične okvare pri odraslih bolnikih s KLB (6).

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI OTROCIH

Zdravljenje arterijske hipertenzije pri otrocih brez pridruženih bolezni

Cilj zdravljenja AH pri otrocih je doseči tisti KT, ki zmanjša tveganje za okvaro tarčnih organov in hkrati zniža verjetnost za pojav AH v odrasli dobi, ko se posledično lahko posredno zmanjša pojav srčno-žilnih bolezni (9). Izsledki nekaterih longitudinalnih raziskav KT v otroštvu in kasneje pri odraslih so pokazali, da število srčno-žilnih bolezni narašča, če je KT v otroštvu nad 120/80 mmHg in da znižanje KT pod 90. p vodi v zmanjšanje indeksa telesne mase in posledično hipertrofije levega prekata. Ameriške smernice iz leta 2017 pa priporočajo, da z zdravljenjem znižamo SKT in DKT pod 90. p oz. pod 130/80 mmHg pri mladostnikih, starih 13 let ali več (14).

Opazovalne raziskave pri zdravih otrocih so pokazale povezavo med stalno zvišanim KT in pomembnimi poznimi posledicami, kot so prizadetost tarčnih organov, vključno s hipertrofijo levega prekata in zvečano debelino intime in medije v karotidnih arterijah (15). Raziskava The Bogalusa Heart Study je pokazala, da sta zvišana SKT ali DKT dolgoročno povezana z zvečanim tveganjem za razvoj KLO in sta neodvisna napovedna dejavnika zvečane gleženjsko-brahialne hitrosti pulznega vala pri mladih odraslih, stalno zvišan KT pri mladih pa je povezan z zmanjšano elastičnostjo karotidnih arterij (16, 17). Pri otrocih brez pridruženih bolezni je po evropskih smernicah cilj zdravljenja AH znižanje KT pod 95. p (9).

Zdravljenje arterijske hipertenzije pri otrocih s kronično ledvično boleznijo

Bolezni srca in ožilja so že dolgo poznane kot pomemben vzrok pozne obolevnosti in smrtnosti pri osebah s pričetkom KLB v otroštvu. Večina otrok s KLB ima AH in

glede na njeno izraženost jih pomemben delež kaže znake prizadetosti tarčnih organov. Vendar je bilo pri otrocih s KLB opravljenih le malo randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi neposredno primerjale prag pričetka zdravljenja AH (v primerjavi z nezdravljenjem) ali ciljne vrednosti zdravljenja AH za preprečevanje ali zmanjšanje prizadetosti tarčnih organov (1).

Ciljni KT pri otrocih s KLB znaša 90. p. Razlog za takšen pristop je podoben kot pri priporočilih za zdravljenje AH pri odraslih z dodatnimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja ali drugimi pridruženimi stanji. Več strokovnih in delovnih skupin priporoča pričetek zdravljenja z zdravili ob prisotni KLB, ko je KT večinoma nad 90. p. Tudi prejšnje smernice so priporočale ciljni KT pri otrocih s KLB pod 90. p ali pod 130/80 mmHg – kar je bilo nižje (1, 6).

Opazovalne raziskave pri otrocih s KLB in AH so pokazale, da pride pri njih do hitrejšega upada GFR kot pri tistih brez AH (18). Tudi pri otrocih s presajeno ledvico je AH pomemben napovedni dejavnik za hitrejši upad GFR in izgubo presadka (19). Izsledki druge opazovalne raziskave so pokazali, da je pri otrocih s KLB s SKT nad 90. p znašal povprečni letni upad GFR $7,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pri otrocih s KLB s SKT med 50. in 90. p pa le $3,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (20).

Previdnost je potrebna pri agresivnem zniževanju KT pri otrocih s KLB, saj so otroci zelo občutljivi na akutna bolezenska stanja, kot sta gastroenteritis in dehidracija, pri katerih lahko ob agresivni uporabi zdravil za zniževanje KT (predvsem zaviralcev angiotenzin-konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEI) in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin receptor blockers*, ARB)) pride do hipertenzije in sprememb v prekrvitvi ledvic, predvsem pri poliuričnih in dehidriranih otrocih. Zato je treba razmisliti o ukinitvi teh zdravil, npr. ob akutni driski. Poleg tega je doseganje ciljnega KT pod 50. p precej težko pri nekaterih otrocih s KLB.

Tveganje uporabe številnih zdravil je treba uravnotežiti s koristmi doseganja nižjega KT. Zato je treba ciljni KT pri otrocih s KLB prilagoditi posamezniku glede na nagnjenost k hipertenziji, saj imajo ti otroci pogosto prirojene napake sečil, ki jih spremlja izguba vode in soli z urinom (1).

Zdravljenje hipertenzije pri otrocih s kronično ledvično boleznijo in proteinurijo

Večina današnjih spoznanj o zdravljenju AH pri otrocih s KLB, vključno s tistimi s pridruženno proteinurijo, izhaja iz največje prospektivne randomizirane klinične raziskave ESCAPE, v okviru katere je 468 otrok z AH (24-urni srednji arterijski tlak (SAT) nad 95. p) in z GFR med 15 in $80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (ocenjeno s Schwarzovo formulo) prejelo malo ramipril v nespremenljivem odmerku $6 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Randomizirani so bili v skupini s tarčnim 24-urnim SAT (merjenim z ABPM) med 50. p in 90. p ter pod 50. p. Dodatki zdravil za zniževanje KT za doseganje ciljnega KT, razen drugih zaviralcev renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS), so bili v pristojnosti lečečih zdravnikov. Izkazalo se je, da je v skupini z nižjim ciljnim KT prišlo do počasnejšega napredovanja v KLO. Niso bile ugotovljene razlike v pogostnosti ali vrsti stranskih učinkov med obema preučevanima skupinama. Učinki so bili izrazitejši pri otrocih z glomerulnimi boleznimi in nepravilnim in nezadostnim razvojem ledvice (ledvična displazija) ter pri otrocih s proteinurijo (z indeksom beljakovine/kreatinin v urinu nad 150 mg/g ali 15 mg/mmol). Ni pa bilo dokazov za boljšo prognozo pri otrocih z dednimi boleznimi ledvic ali drugimi prirojenimi vzroki ledvične bolezni, čeprav je bilo otrok v teh podskupinah sorazmerno malo. Poleg tega je ta raziskava dokazala, da dosledni nadzor KT pri otrocih s KLB z GFR med 15 in $80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ upočasni napredovanje KLB in da varovalni učinek intenziviranega nadzora KT na ledvice

dodatno pripomore k možnim koristim, ki jih zagotavlja zaviranje RAAS (8). Dokazala je tudi, da z znižanjem 24-urnega SAT, merjenega z ABPM, pod 50. p lahko upočasnimo napredovanje KLB, pri čemer je učinek močnejši pri otrocih s KLB in pridruženo proteinurijo. Izkazalo se je, da so otroci s KLB, ki so prejemali visoke odmerke zaviralcev RAAS, imeli v krvi povišano vrednost kalija s povprečnih $4,31 \pm 0,52$ na $4,71 \pm 0,57$ mmol/l, pri čemer je bila zgornja meja normale (5,6 mmol/l) presežena v 3,3 % preiskav. Pri vseh razen pri petih bolnikih je bilo možno z dieto, dodatkom diuretika ali kationske izmenjalne smole trajno normalizirati vrednost kalija, ob tem ko je otrok še naprej prejemal ACEI (8).

Tudi izsledki druge opazovalne raziskave so dokazali počasnejši upad ledvične funkcije pri osebah s KT pod 50. p (merjenim z ročno, osluškovalno metodo) kot pri osebah s KT med 50. p in 90. p ter nad 90. p (17). Na podlagi teh ugotovitev nedavne smernice Evropskega združenja za hipertenzijo (European Society of Hypertension) priporočajo ciljni KT pri otrocih s KLB in pridruženo proteinurijo pod 50. p, v odsotnosti proteinurije pa pod 75. p, kar je posledica ponovne analize podatkov raziskave in je pomembna tema za prihodnje raziskave (21).

PRIPOROČENA ZDRAVILA PRI OTROCIH S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Priporočena zdravila pri otrocih s KLB, pri katerih je priporočeno zdravljenje z zdravili in niso odvisni od dialize, so ACEI in ARB, ne glede na stopnjo proteinurije. Dokazi za to slonijo na objavljenih izkušnjah s temi zdravili pri otrocih z AH, ki so se izkazala za varna in učinkovita pri nižanju KT, upočasnitvi napredovanja KLB in pri zmanjšanju proteinurije pri odraslih s KLB. Pri najstnicah je treba upoštevati možen teratogen učinek ACEI in ARB, zato je potrebno ustrezno svetovanje med zdravljenjem s temi zdravili ali celo njihova ukinitve

(razen če korist zdravila pri nekaterih bolnicah presega tveganje), in sicer že pred načrtovano nosečnostjo in med njo (1). ACEI in ARB so zdravila izbire pri zdravljenju KLB s proteinurijo. Več raziskav pri odraslih s KLB je pri uporabi teh zdravil dokazalo učinek varovanja ledvic. Zaviralci RAAS ohranjajo ledvično funkcijo ne le z znižanjem KT, pač pa tudi s protiproteinuričnimi, protifibrotičnimi in protivnetnimi lastnostmi (1).

Smernice Evropskega združenja za hipertenzijo priporočajo zaviralce RAAS kot prvo izbiro pri bolnikih s KLB s proteinurijo ali brez (21). Vendar je na voljo le malo neposrednih dokazov iz kliničnih raziskav, s katerimi bi ocenili učinkovitost teh zdravil pri otrocih s KLB. Več kliničnih raziskav pri zdravih otrocih z AH je preučevalo varnost in učinkovitost ACEI (22–24). Majhne, nenadzorovane raziskave so dokazale stabilno ledvično funkcijo pri otrocih s KLB, zdravljenih z ACEI ali ARB (25, 26). Ledvična okvara hemodinamskega izvora je bila pogostejše povezana z uporabo ACEI ali ARB kot z uporabo drugih zdravil za zniževanje KT. Dodatno so opažali porast vrednosti kalija, zato je potreben nasvet glede vnosa kalija, včasih pa je priporočen dodatek tiazidnega diuretika ali diuretika zanke (27).

Dokazi iz več opazovalnih raziskav kažejo, da je uporaba ACEI povezana z manjšo proteinurijo in da je nadzor KT pri otrocih s KLB boljši ob uporabi ACEI ali ARB (2, 28). Analiza podatkov iz registra projekta ItalKid pa, nasprotno, ni jasno dokazala učinkovitosti ACEI pri upočasnitvi napredovanja KLB (29). V drugi, manjši raziskavi so se ARB izkazali za učinkovitejše kot kalcijevi antagonisti pri zmanjšanju proteinurije (30). Edina raziskava doslej, ki je primerjala ACEI in ARB pri otrocih, je dokazala podobno zmanjšanje proteinurije ob uporabi ACEI enalapрила in ARB losartana (31).

Otroci, tako kot odrasli, bolje prenašajo ARB kot ACEI, z manj stranskimi učinki, kot so kašelj, angionevrotični edem in

hiperkaliemija, vendar tega niso sistematično preučevali v velikih raziskavah (1). Uporaba ACEI in ARB naj bo prilagojena posamezniku glede na občutljivost za hipotenzijo in tveganje za nosečnost pri mladih ženskah v rodni dobi. ACEI in ARB so, glede na razdelitev Uprave za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA), opredeljeni v prvih treh mesecih nosečnosti kot nosečnostna kategorija C (obstaja tveganje neznane stopnje zaradi pomanjkanja zanesljivih raziskav pri nosečnicah, raziskave živalskih modelov pa so pokazale tveganje med nosečnostjo ali pa niso bile opravljene), v zadnjih šestih mesecih nosečnosti (drugo in tretje tromesečje) pa kot kategorija D (raziskave pri nosečnicah so bile opravljene in so pokazale povezavo med zdravilom in določenim tveganjem za plod, vendar je lahko korist zdravila pri nekaterih bolnikih večja od tveganja) (1).

Pri otrocih z visokim tveganjem je potrebno spremljanje po pojavu hiperkaliemije ob slabšanju ledvične funkcije. ACEI in ARB imajo podoben hemodinamski učinek v ledvicah, kar vodi v zmanjšanje GFR. Pri odraslih s KLB velja, da naj bi bil porast serumske koncentracije kreatinina do 30 % pričakovan in dopuščen po pričetku zdravljenja z ACEI ali ARB in se lahko upošteva kot merilo za kasnejši uspeh zdravljenja, vendar tega pri otrocih niso načrtovano preučevali (1, 31, 32).

Pri otrocih s KLB je bilo opravljenih le malo neposrednih primerjav med različnimi razredi zdravil za zniževanje KT, objavljenih pa je vendarle bilo nekaj obširnih pregledov različnih zdravil (21, 27). Ni jasnih dokazov, da bi bilo pri otrocih katero izmed zdravil za zniževanje KT druge izbire boljše (1). Kalcijevi antagonisti so najpogostejše uporabljena dodatna zdravila za zniževanje KT (38 % bolnikov), ki jim sledijo diuretiki (v 36 %) in blokatorji β (v 26 %) (8). Več smernic predlaga diuretike ali kalcijeve antagoniste kot najprimernejša zdravila druge izbire (33).

Za otroke s KLB 2.–4. stopnje je priporočeno zniževanje KT z zdravili, ker preprečuje napredovanje KLB (34). Trditev temelji na izsledkih prej navedene, doslej največje prospektivne randomizirane klinične raziskave ESCAPE, ki je preučevala 468 otrok s KLB 2.–4. stopnje in AH (8). Raziskava, ki bi preučevala prednosti zdravljenja AH pri otrocih s KLB 1. stopnje, ni bila objavljena, zato posebna načela zdravljenja AH pri otrocih s KLB 1. stopnje tudi niso vključena v članek.

Na podlagi zgoraj navedenih dejstev so zaviralci RAAS, vključno z ACEI in ARB, prvo zdravilo izbire za zniževanje KT pri otrocih s KLB s pridružno proteinurijo. Uporabljajo naj se zgodaj v poteku KLB. ACEI so sicer pri otrocih bolj raziskani glede varnosti in učinkovitosti kot ARB. Najpogostejše uporabljana zdravila iz te skupine so enalapril, lizinopril in ramipril, ki se dajejo enkrat dnevno. Kalcijevi antagonisti so koristni kot dodatna zdravila pri otrocih z odporno AH. Zdravnik naj bi izbral zdravilo za zniževanje KT glede na simptome, ker ni trdnih dokazov, da je zaviranje RAAS učinkovitejše od drugih zdravil za zniževanje KT pri bolnikih s KLB brez proteinurije. ACEI enalapril maleat in lizinopril, ARB valsartan in kalcijev antagonist amlodipin bezilat so zdravila, ki so v nekaterih razvitih državah, kot je npr. Japonska, odobrena za uporabo pri otrocih (34, 35).

Za zdravljenje otrok s KLB z AH ali proteinurijo ni priporočeno združeno jemanje ACEI in ARB, ker ni trdnih dokazov, da lahko združeno zdravljenje prepreči napredovanje KLB. Poleg tega tudi ni dokazov, da uporaba zaviralcev RAAS za zdravljenje otrok s KLB brez AH ali proteinurije lahko prepreči napredovanje KLB (34).

Retrospektivne raziskave so nakazale, da ARB zmanjšajo proteinurijo in upočasnijo napredovanje KLB. Dvojno slepa mednarodna raziskava pri 306 otrocih s KLB je pokazala, da je losartan pomembno zmanjšal proteinurijo in da so ga

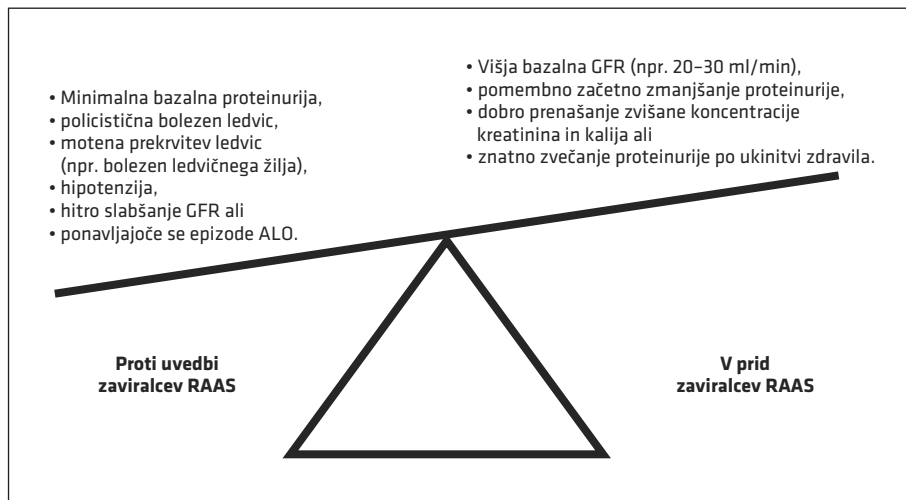
otroci s proteinurijo z AH ali brez 12 tednov dobro prenašali (36). Sicer so podatki glede uporabe ARB pri otrocih precej omejeni. Najpogosteje se uporabljajo, če otroci (predvsem mladostniki) slabše prenašajo ACEI (34). Niti ACEI niti ARB sicer niso odobreni kot zdravila z varovalnim učinkom na ledvice. Odmerek obeh vrst zdravil, odobren za zniževanje KT, naj služi kot referenčni odmerek (34).

Združeno zdravljenje z ACEI in ARB pri otrocih s KLB se lahko uporablja za dodatne protiproteinurične in varovalne učinke na ledvice, vendar so ta pristop le redko preučevali pri otrocih (1). Učinkovitosti združenega zdravljenja z ACEI in ARB, v primerjavi z zdravljenjem z enim izmed teh zdravil, niso preučevali v nobeni randomizirani klinični raziskavi. Majhne randomizirane raziskave združenega zdravljenja z ACEI in ARB pri otrocih s KLB so sicer pokazale pomembno zmanjšanje proteinurije v primerjavi z uporabo le ene vrste zdravil, brez prisotnih neželenih učinkov, vendar so potrebne dodatne raziskave glede dolgoročne prognoze in varnosti (37, 38). Zato se na podlagi navedenega za zdaj ne priporoča tovrstnega združenega zdravljenja otrok s KLB in AH ali proteinurijo. Tako ACEI kot ARB naj se uporabljajo previdno pri GFR pod 60 ml/min/1,73 m². Ker se pojava padec GFR in hiperkaliemija zaradi zavore RAAS običajno v prvih nekaj dneh po uvedbi zdravljenja, je treba preveriti

serumsko koncentracijo kreatinina in kalija (34, 37, 38).

Glede na podatke iz pediatrične literature ni dokazov, ki bi podpirali v večji meri določeno kombinacijo zdravil v primerjavi z drugimi. Smiselno je izbrati kombinacijo zdravil iz različnih razredov, ki se med seboj dopolnjujejo glede na mehanizem delovanja. Glede na izsledke raziskav pri odraslih pa Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) tudi formalno odsvetuje kombinacijo zdravil, ki delujejo na RAAS, in sicer zaradi tveganja hiperkaliemije, slabšanja ledvične funkcije in hipotenzije. Zato naj bi se izogibali hkratni uporabi ACEI in ARB, čeprav se včasih lahko previdno uporabi pri bolnikih s hudo proteinurijo, pri čemer je treba skrbno spremljati ledvično funkcijo in vrednosti kalija (6).

Novejša raziskava pri 679 otrocih z zmer-no KLB je pokazala, da so imeli bolni otroci z najvišjim 24-urnim SAT (nad 90. p) hitrejšo napredovanje KLB v primerjavi s tistimi z najnižjim 24-urnim SAT (pod 50. p). Učinek zvišanega KT na prognozo preživetja ledvic, ocenjenega s potrebo po nadomestnem zdravljenju KLO (dializa in presaditev ledvice) in s 50-% upadom ledvičnega delovanja, je bil večji pri otrocih z glomerulnimi boleznimi kot pri tistih z neglomerulnimi boleznimi (39). Slika 1 shematsko prikazuje razloge za uvedbo zaviralcev RAAS (ACEI in ARB) in proti njej (40).



Slika 1. Shematski prikaz razlogov za uvedbo zaviralcev RAAS (ACEI in ARB) in proti njej (40). GFR – ocena glomerulne filtracije (angl. *glomerular filtration rate*), ALO – akutna ledvična okvara, RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, ACEI – zaviralci angiotenzin-konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*), ARB – zaviralci angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin receptor blockers*).

ZAKLJUČEK

Pri otrocih s KLB in pridruženo AH pomembno hitreje pride do KLO kot pri otrocih s KLB in normalnim KT. Tudi pri otrocih s presajeno ledvico je AH pomemben napovedni dejavnik za hitrejši upad GFR in posledično izgubo presadka. Zdravljenje zvišanega KT z zdravili pri otrocih s KLB 2.–4. stopnje je priporočeno z namenom preprečevanja slabšanja ledvične funkcije. Za zdravljenje teh otrok s pridruženo AH ali proteinurijo priporočamo ACEI, ker se

zdi, da upočasnijo napredovanje KLB. Tudi uporaba ARB je sprejemljiva zaradi svojega potenciala za preprečevanje napredovanja KLB. Za zdravljenje teh otrok pa ne priporočamo združenega zdravljenja z ACEI in ARB, ker ni trdnih dokazov, da lahko združeno zdravljenje prepreči napredovanje KLB. Slab nadzor KT pri otrocih se je izkazal kot edini dejavnik tveganja za razvoj KLB pri otrocih, ki je bil preučevan v pogojih randomizirane klinične raziskave (41).

LITERATURA

1. Chapter 6: Blood pressure management in children with CKD ND. In: KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2 (5): 372–6. doi: 10.1038/kisup.2012.56
2. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: A report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension.* 2008; 52 (4): 631–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635
3. Wong H, Mylrea K, Feber J, et al. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int.* 2006; 70 (3): 585–90. doi: 10.1038/sj.ki.5001608
4. Chavers BM, Li S, Collins AJ, et al. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62 (2): 648–53. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00472.x
5. Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5 (4): 229–35. doi: 10.1038/nrneph.2009.10
6. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016; 34 (10): 1887–920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
7. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114 (2): 555–76.
8. Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009; 361 (17): 1639–50. doi: 10.1056/NEJMoa0902066
9. Rus RR, Varda NM. Novosti pri obravnavi arterijske hipertenzije pri otrocih in mladostnikih glede na ameriške (2017) in evropske (2016) smernice. *Zdrav Vestn.* 2020; 89 (9–10): 498–514. doi: 10.6016/ZdravVestn.2984
10. Dionne JM, Turik MM, Hurley RM. Blood pressure abnormalities in children with chronic kidney disease. *Blood Press Monit.* 2008; 13 (4): 205–9. doi: 10.1097/MBP.0b013e3283052fd0
11. Gimpel C, Wühl E, Arbeiter K, et al. Superior consistency of ambulatory blood pressure monitoring in children: Implications for clinical trials. *J Hypertens.* 2009; 27 (8): 1568–74. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832cb2a8
12. Krmar RT, Berg UB. Blood pressure control in hypertensive pediatric renal transplants: Role of repeated ABPM following transplantation. *Am J Hypertens.* 2008; 21 (10): 1093–9. doi: 10.1038/ajh.2008.251
13. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, et al. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet.* 1997; 349 (9059): 1117–23. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09260-4
14. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017; 140 (3): e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
15. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics.* 2003; 111 (1): 61–6. doi: 10.1542/peds.111.1.61
16. Muntner P, Arshad A, Morse SA, et al. End-stage renal disease in young black males in a black-white population: Longitudinal analysis of the Bogalusa Heart Study. *BMC Nephrol.* 2009; 10 (40). doi: 10.1186/1471-2369-10-40
17. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in Young Finns study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the international childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium. *Circulation.* 2010; 122 (24): 2514–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966465
18. Celedón CG, Bitsori M, et al. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22 (7): 1014–20. doi: 10.1007/s00467-007-0459-5
19. Silverstein DM, Leblanc P, Hempe JM, et al. Tracking of blood pressure and its impact on graft function in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2007; 11 (8): 860–7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00753.x
20. Furth SL, Flynn JT, Pierce CB, et al. Lower systolic BP associated with slower CKD progression in the CKiD study. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 551A.
21. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009; 27 (9): 1719–42. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b
22. Hogg RJ, Delucchi A, Sakihara G, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of lisinopril in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22 (5): 695–701. doi: 10.1007/s00467-006-0399-5

23. Wells T, Frame V, Soffer B, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42 (8): 870–80. doi: 10.1177/009127002401102786
24. Soffer B, Zhang Z, Miller K, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens*. 2003; 16 (10): 795–800. doi: 10.1016/s0895-7061(03)00900-2
25. Ellis D, Moritz ML, Vats A, et al. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan: A long-term study in children with renal disorders. *Am J Hypertens*. 2004; 17 (10): 928–35. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.06.014
26. Van Dyck M, Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19 (6): 688–90. doi: 10.1007/s00467-004-1451-y
27. Simonetti GD, Santoro L, Ferrarini A, et al. Systemic hypertension and proteinuria in childhood chronic renal parenchymal disease: Role of antihypertensive drug management. *Paediatr Drugs*. 2007; 9 (6): 413–8. doi: 10.2165/00148581-200709060-00008
28. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (4): 812–9. doi: 10.2215/CJN.01780408
29. Ardissino G, Vigano S, Testa S, et al. No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy – Report from the Italkid Project database. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (9): 2525–30. doi: 10.1093/ndt/gfm237
30. Gartenmann AC, Fossali E, von Vigier RO, et al. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int*. 2003; 64 (4): 1450–4. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00238.x
31. White CT, Macpherson CF, Hurley RM, et al. Antiproteinuric effects of enalapril and losartan: A pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18 (10): 1038–43. doi: 10.1007/s00467-003-1190-5
32. Weir MR. Acute fall in glomerular filtration rate with renin-angiotensin system inhibition: A biomeasure of therapeutic success? *Kidney Int*. 2011; 80 (3): 235–7. doi: 10.1038/ki.2011.132
33. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27 (11): 2121–58. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d
34. Japanese Society of Nephrology. Chapter 17: Management of CKD in childhood. Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD 2013. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18: 405–6. doi: 10.1007/s10157-014-0949-2
35. Srivastava T, Warady BA. Overview of the management of chronic kidney disease in children. UpToDate [internet]. Wolters Kluwer: Alphen aan den Rijn; c2023 [citirano 2023 May 29]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-children>
36. Webb NJA, Lam C, Loeys T, et al. Randomized, double-blind, controlled study of losartan in children with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (3): 417–24. doi: 10.2215/CJN.06620909
37. Seeman T, Pohl M, Misselwitz J, et al. Angiotensin receptor blocker reduces proteinuria independently of blood pressure in children already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Kidney Blood Press Res*. 2009; 32 (6): 440–4. doi: 10.1159/000266478
38. Lubrano R, Soscia F, Elli M, et al. Renal and cardiovascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus angiotensin II receptor antagonist therapy in children with proteinuria. *Pediatrics*. 2006; 118 (3): 833–8. doi: 10.1542/peds.2005-2053
39. Dionne JM, Jiang S, Ng DK, et al. Mean arterial pressure and chronic kidney disease progression in the CKiD cohort. *Hypertension*. 2021; 78 (1): 65–73. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16692
40. Chan EYH, Ma ALT, Tullus K. When should we start and stop ACEi/ARB in paediatric chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol*. 2021; 36 (7): 1751–64. doi: 10.1007/s00467-020-04788-w
41. Warady BA, Weidemann DK. Chronic kidney disease in children: Definition, epidemiology, etiology, and course. UpToDate [internet]. Wolters Kluwer: Alphen aan den Rijn; c2023 [citirano 2023 May 30]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-Definition-epidemiology-etiology-and-course>.

Tjaša Kitanovski¹, Žan Garvas², Jernej Breclj³

Spremembe življenjskega sloga za zdravljenje nealkoholne maščobne bolezni jeter pri otrocih

Lifestyle Modifications to Improve Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nealkoholna maščobna jetrna bolezen otrok, otroci, debelost, nefarmakološko zdravljenje

Pediatrična nealkoholna maščobna jetrna bolezen zaradi epidemije otroške debelosti postaja vse pogostejša zdravstvena težava – pojavlja se pri do 36,1 % debelih otrok. Odrasli z nealkoholno maščobno jetrno boleznijo z začetkom v otroštvu imajo večje tveganje za zgodnje in hujše zaplete bolezni, zato je pomembno, da otroke z nealkoholno maščobno jetrno boleznijo zgodaj odkrijemo in zdravimo. Na nealkoholno maščobno jetrno bolezen pri otroku pomislimo, ko najdemo patološke izvide laboratorijskih preiskav ali ugotovimo jetrno zamaščenost na slikovni preiskavi ali jetrni biopsiji (zlati standard za postavitve diagnoze) v povezavi s prisotnimi dejavniki tveganja (npr. debelost). Najboljši način zdravljenja je še vedno sprememba življenjskega sloga, ki vključuje zdrav način prehrane, povečano telesno dejavnost in izboljšano kvaliteto spanca, s čimer skušamo doseči izgubo prekomerne telesne mase pri otroku, kar izboljša jetrno patologijo. Obravnava otroka mora biti večdisciplinarna, saj nealkoholna maščobna jetrna bolezen in debelost izvirata iz in vplivata na različne vidike otrokovega življenja. Ker so dolgoročno intervencije izgube telesne mase pri otroku uspešne v manj kot 10 %, je za doseganje najboljših dolgoročnih rezultatov smiselno v obravnavo vključiti tudi otrokovo družino, ki je glavni vzrok otrokovih (ne)zdravih navad.

ABSTRACT

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, children, obesity, lifestyle interventions

Pediatric non-alcoholic fatty liver disease has become a common health problem due to the rise in childhood obesity. It affects up to 36.1% of obese children. Early diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease is important, because studies have shown that adults with non-alcoholic fatty liver disease started in childhood are at risk for greater and earlier disease complications. Non-alcoholic fatty liver disease is suspected based

¹ Tjaša Kitanovski, dr. med., Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; tjasa.kitanovski@gmail.com

² Žan Garvas, dr. dent. med, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Jernej Breclj, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva cesta 20, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva cesta 20, 1000 Ljubljana

on elevated liver function tests, fatty liver seen on an abdominal ultrasound or a liver biopsy, which is the gold standard of diagnosis, in combination with risk factors, such as obesity. The main approach to treatment consists of changing unhealthy lifestyle habits; including eating a nutritious diet, daily moderate intensity exercise and improving sleep hygiene, which in turn leads to weight loss and improved liver histology. The approach to treatment should be multidisciplinary because both obesity and non-alcoholic fatty liver disease affect different areas of children's lives. Since families are the main source of a child's (un)healthy habits and weight loss interventions are maintainable in less than 10% of children, it is best to include the family in the treatment process because family based approaches seem to have the best results in maintaining long term weight loss.

UVOD

Nealkoholna maščobna jetrna bolezen (angl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) je kronična bolezen kopičenja maščevja v jetrih pri osebah brez znanega alkoholizma ali druge jetrne bolezni (1). Pri otrocih bolezen večkrat poimenujemo tudi maščobna jetrna bolezen, povezana s presnovno disfunkcijo (angl. *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*, MAFLD), ali pediatrična maščobna jetrna bolezen (angl. *pediatric fatty liver disease*, PeFLD), saj »nealkoholna« ni najustreznejši izraz za otroško bolezen (2, 3).

NAFLD zajema skupino kliničnih entitet, ki vključujejo različne patološke spremembe jeter, ki niso posledica pretirane rabe alkohola. Histološko ločimo več faz NAFLD. Začetna faza je jetrna steatoza, definirana kot > 5 % makrovezikularnega maščevja v jetrih, ko se v jetrnih celicah nabira presežek maščob (trigliceridov). Faza je lahko asimptomatska ali pa se kaže kot povečanje jeter. Naprednejša faza je nealkoholni steatohepatitis (angl. *non-alcoholic steatohepatitis*, NASH), kjer poleg kopičenja maščob pride tudi do vnetja in poškodbe jetrnih celic. NASH vodi v jetrno fibrozo, ki je še reverzibilna stopnja bolezni, nezdravljena pa lahko napreduje v jetrno cirozo in jetrno odpoved. Jetrne celice se nadomeščajo z brazgotinastim tkivom, kar moti delovanje jeter in povzroča resne zaplete – jetrno odpoved in večje tveganje za nastanek jetrnoceličnega karcinoma (1).

Nastanek NAFLD povezujejo z debelostjo in nezdravim življenjskim slogom. Lahko bi ji rekli kar jetrna manifestacija presnovnega sindroma, saj se pogosto pojavlja skupaj s stanji, ki presnovni sindrom tudi opredeljujejo (inzulinska rezistenca, hipertenzija, debelost in dislipidemija, opredeljena kot povišane vrednosti celokupnega holesterola, holesterola v lipoproteinu nizke gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL) in trigliceridov ter znižane vrednosti holesterola v lipoproteinu visoke gostote (angl. *high-density lipoprotein*, HDL)) (1, 4, 5).

Incidenca NAFLD narašča hkrati z incidenco otroške debelosti, ki do danes ostaja ena izmed najtežje obvladljivih in najpogostejših bolezni v javnem zdravstvu celotnega sveta. Odrasli z NAFLD, ki se je začela že v otroštvu, imajo večje tveganje za zgodnje in težje zaplete, zato je pomembno, da otroke z NAFLD dovolj zgodaj odkrijemo in zdravimo (6).

Diagnozo NAFLD lahko dokončno postavimo le z jetrno biopsijo, ki omogoča natančno oceno infiltracije, vnetja, fibroze in poškodbe jetrnega tkiva ter loči med posameznimi entitetami bolezni. Ker je metoda invazivna, se uporablja redko; pogosteje se odločamo za neinvazivni UZ-pregled jeter za oceno jetrne zamaščenosti in/ali za MRI-elastografijo za oceno jetrne fibroze. Biopsijo opravimo le pri otrocih s povečanim tveganjem za razvoj NASH in/ali napredovalo fibrozo jeter (vrednost alanin ami-

notransferaze (ALT) > štirikratnik zgornje meje, splenomegalija, razmerje med aspartat transaminazo (AST) in ALT > 1), saj imajo večje tveganje za razvoj zapletov bolezni (7).

Pri postavitvi diagnoze so nam v pomoč tudi različni točkovniki; v uporabi sta predvsem točkovnik, povezan s fibrozo pri nealkoholni maščobni jetrni bolezni (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score, NFS), in indeks fibroze 4 (Fibrosis-4 index, FIB-4), ki ocenjujeta verjetnost prisotnosti jetrne fibroze (8). Novejše raziskave se osredotočajo na iskanje biooznačevalcev za lažjo diagnozo NAFLD. Delčki citokeratina 18 (CK-18), fetuin-A in topni Fas ter topni Fas ligand kažejo obetavne rezultate pri ocenjevanju in napovedovanju poteka bolezni, vendar pa je pred njihovo rutinsko uporabo v klinični praksi treba izvesti še več raziskav (9).

V članku se osredotočamo na različne vidike spremembe življenjskega sloga, ki dokazano izboljšajo jetrno patologijo.

EPIDEMIOLOGIJA

Do izbruha pandemije koronavirusne bolezni 2019 je prevalenca debelosti pri otrocih v razvitih državah dosegla plato, med pandemijo in po njej pa poročajo o povečanju števila otrok s prekomerno telesno maso, ki je glavni dejavnik tveganja za razvoj NAFLD pri otrocih (10).

Po najnovejših raziskavah Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organisation, WHO) iz leta 2022 ima kar eden od treh evropskih otrok (29 % fantov in 27 % deklet) prekomerno telesno maso oz. debelost. Pri slovenskih otrocih je bila nazadnje izvedena raziskava prevalence debelosti leta 2016. Takrat so opisali, da je prevalenca prekomerne telesne mase pri šolanih otrocih 30,5 %, prevalenca debelosti pa 12,5 %. V skupini mladostnikov je imelo prekomerno telesno maso 25,4 % otrok, debelih pa je bilo 7,3 %. Rezultati so bili skladni s prevalenco debelosti v drugih

razvitih evropskih državah. V raziskavi prevalence NAFLD niso ugotavljali (11).

Natančno prevalenco NAFLD pri otrocih je težko določiti, saj še nimamo dobrega neinvazivnega označevalca za diagnostiko bolezni. Prevalenca se zato razlikuje med raziskavami, odvisna je predvsem od uporabljenih preiskovalnih metod (12). V svetu je prevalenca NAFLD pri otrocih z normalno telesno maso okoli 2,3 %, 12,5 % pri otrocih s prekomerno telesno maso in 36,1 % pri debelih otrocih. Pogostejše se pojavlja pri fantih kot pri dekletih (13).

DEJAVNIKI TVEGANJA

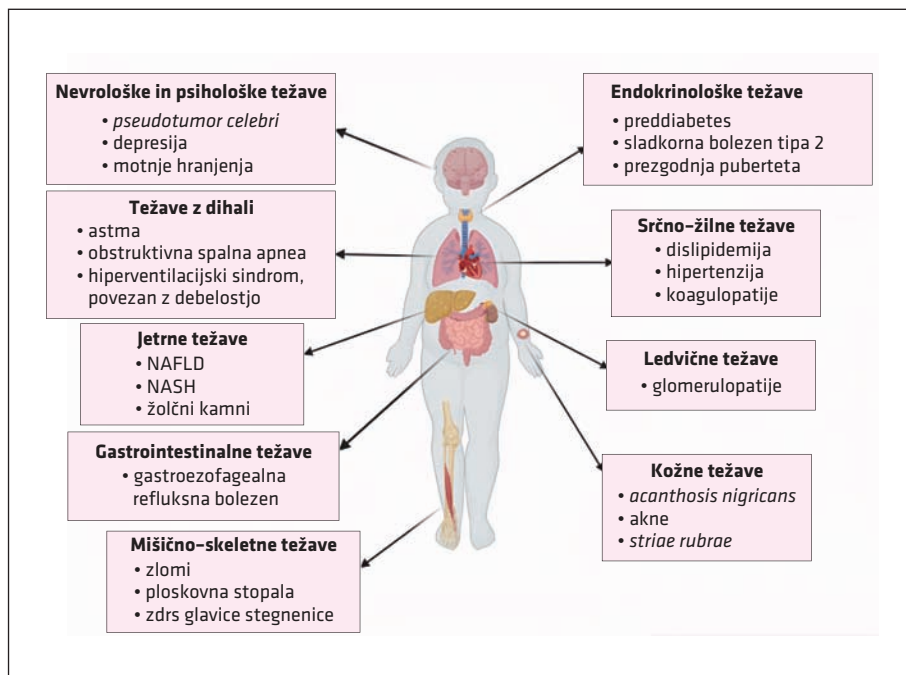
Glavna dejavnika tveganja za razvoj NAFLD pri otrocih sta prekomerna telesna masa (indeks telesne mase (ITM) med 85. in 95. percentilom za starost in spol) in debelost (ITM nad 95. percentilom za starost in spol) (1).

Debelost pri otroku nastane zaradi prepleta bioloških dejavnikov (genetska predispozicija, starost, spol) in dejavnikov okolja (način prehranjevanja, telesna nedejavnost oz. sedeč življenjski slog), ki v otroštvu vplivajo na posameznika (14).

Prekomerna količina maščevja pri otroku vpliva na več organskih sistemov in moti njihovo delovanje. Privede lahko do motenj v endokrinem in presnovnem delovanju (sladkorna bolezen tipa 2, sindrom policiističnih jajčnikov in dislipidemija), dihalnem sistemu (obstruktivna apneja v spanju), sistemu prebavil (NAFLD) ter drugih (slika 1).

Najboljši način obvladovanja bolezenskih stanj, povezanih z debelostjo, je preventiva debelosti same. Sprememba življenjskega sloga je dostopna in učinkovita rešitev ter se priporoča za zdravljenje in preventivo otroške debelosti (16–18).

Nastanek NAFLD pri debelih otrocih povzroča več dejavnikov. Ob povečanju telesnih zalog maščob pride do prekomernega kopičenja maščevja v jetrnem parenhimu, kar dodatno poveča dovzetnost jeter za nadaljnje poškodbe, ki vodijo v napredovanje bolezni v steatohepatitis in jetrno



Slika 1. Zapleti, povezani z otroško debelostjo (15). NAFLD – nealkoholna maščobna jetrna bolezen (angl. *non-alcoholic fatty liver disease*), NASH – nealkoholni steatohepatitis (angl. *non-alcoholic steatohepatitis*).

fibrozo. Na nastanek NAFLD vplivajo tudi genetski in epigenetski dejavniki, prehrana, sedeč življenjski slog in spremenjena črevesna mikrobiota (19–21).

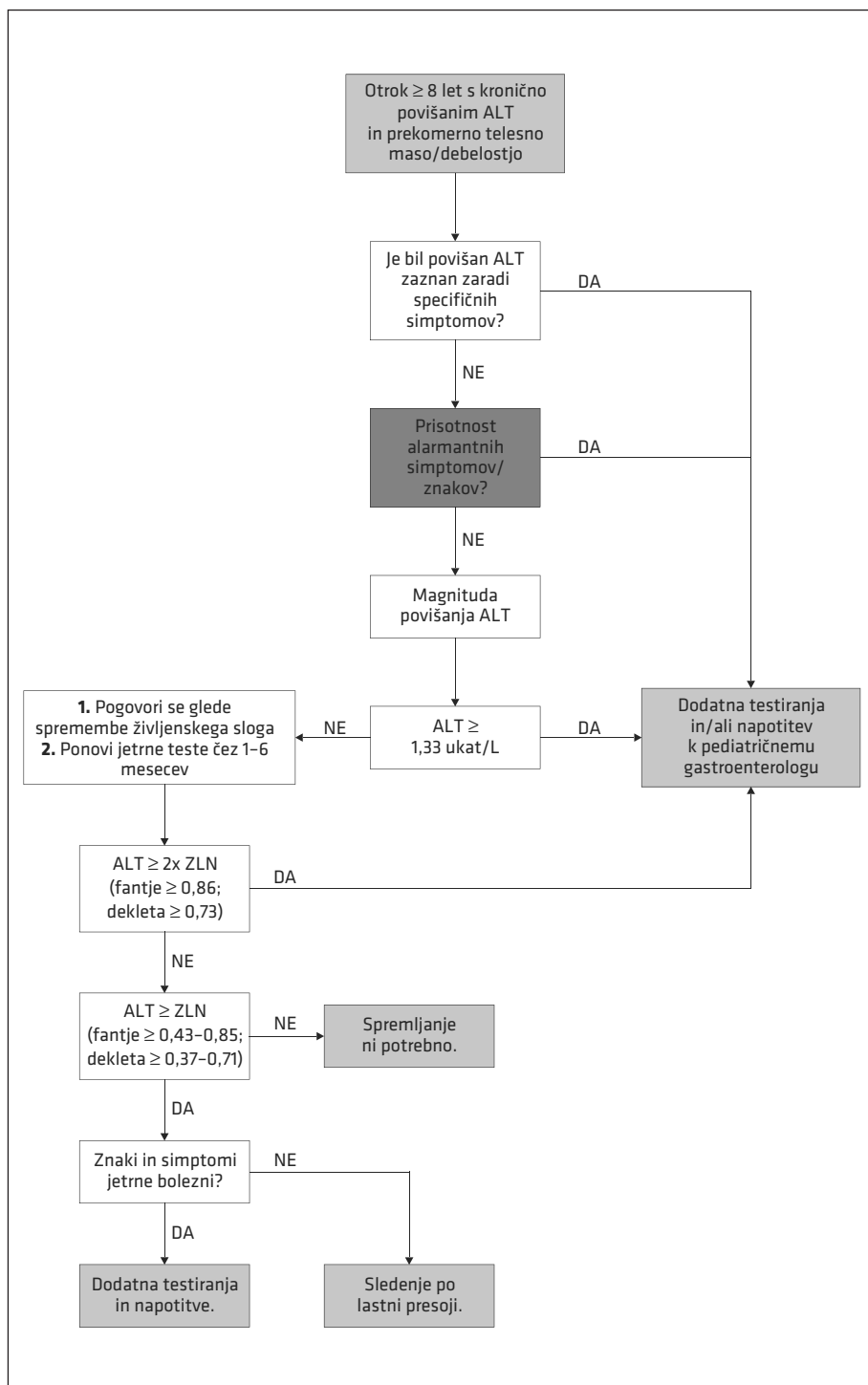
Novejše raziskave iščejo povezave med maternalnimi dejavniki (kot je npr. ITM matere med nosečnostjo in način prehrane matere) in nabiranjem maščevja v jetrih novorojenčka (22). Rojstvo pred rokom, zastoj rasti ploda v maternici, nizka ter visoka porodna masa so prav tako znani dejavniki tveganja za razvoj jetrne steatoze v otroštvu (23–25).

NAFLD se pojavlja tudi pri določenih posameznikih z normalno vrednostjo ITM, kjer ima pomembno vlogo predvsem genetika. Do sedaj so ugotovili, da polimorfizem gena *PNPLA3* (angl. *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*), ki povzroča nastanek inzulinske rezistence, lahko vodi v nastanek NAFLD pri otrocih z normalnim ITM (26).

DIAGNOSTIKA

NAFLD je diagnoza izključitve, saj še nima dovolj specifičnega testa za neposredno postavitev diagnoze. Na NAFLD pri otroku pomislimo, ko najdemo patološke izvide laboratorijskih preiskav (vsaj dvakrat povišane vrednosti ALT in povišane vrednosti γ -glutamil transferaze (γ -GT)), jetrno zamaščenost na slikovni preiskavi (UZ trebuha, MRI) ali jetrni biopsiji (zlati standard za postavitev diagnoze) (2). Postopek obravnave otroka s sumom na NAFLD je prikazan na sliki 2.

Pred postavitvijo diagnoze moramo izključiti še ostale vzroke jetrne zamaščenosti pri otroku, kot so stranski učinki določenih zdravil (dolgotrajno zdravljenje z aspirinom in določenimi antibiotiki, kronična raba antidepresivov in antiepileptikov), virusna in avtoimunska vnetja, prirojene motnje presnove (lizosomske bolezni, glikogenoze, Wilsonova bolezen, motnje oksidacije



Slika 2. Obravnava otroka s sumom na nealkoholno maščobno jetrno bolezen (28). ALT – alanin amino-transferaza, ZLN – zgornji limit normale.

maščobnih kislin (MK) itd.), pomanjkanje α -1 antitripsina in druga pogosta stanja, ki predstavljajo do 30 % vzrokov zamaščenosti jeter pri otroku (27).

Opozorilni simptomi napredovale jetrne bolezni so: kronična utrujenost, krvavitve iz prebavil, zlatenica, splenomegalija, čvrsta jetra pri palpaciji, povečanje levega jetrnega lobusa, nizke vrednosti trombocitov in levkocitov, povišane vrednosti direktnega bilirubina, povišano mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*, INR) in dolgotrajna anamneza (> 2 leti) povišanih jetrnih encimov. Med dodatna testiranja na jetrne bolezni spadajo: laboratorijske preiskave (celotna krvna slika, diferencialna krvna slika, AST, bilirubin (celokupen, konjugiran), alkalna fosfataza, γ -GT, INR, albumin, celokupne beljakovine, hemoglobin A1c), izključitve jetrne okvare, povzročene z okužbo (npr. hepatitis A imunoglobulin M, hepatitis B antigen, protitelesa na hepatitis C, druge kronične jetrne okužbe), izključitve endokrinih vzrokov (tiotropin, tiroksin), izključitve avtoimunskih vzrokov (celokupni imunoglobulini A, celokupni imunoglobulini G, protitelesa proti tkivni transglutaminazi, protijedrna protitelesa (angl. *anti-nuclear antibody*, ANA), protitelesa proti gladkim mišicam (angl. *anti-smooth muscle antibody*, ASMA), protitelesa proti mikrosomom jeter in ledvic (angl. *anti-liver-kidney microsomal antibody*, a-LKM), izključitve genskih vzrokov povišanja ALT (ceruloplazmin in/ali celodnevno merjenje bakra v urinu, lizosomska kislina lipaza, α -1 antitripsin), slikovne preiskave (UZ abdomna za izključitve anatomskih posebnosti in portalne hipertenzije, MRI ali MRI-spektroskopija za merjenje jetrnega maščevja), jetrna biopsija (histologija, merjenje bakra v jetrih, barvanje na mikrovezikularno maščevje, ocena jetrne fibroze).

Diagnostični kriteriji za NAFLD pri otrocih s steatozo jeter in izključenimi ostalimi jetrnimi boleznimi so (2):

- prekomerna telesna masa (ITM med 85. in 95. percentilom) ali debelost (ITM nad 95. percentilom) ali trebušna debelost (obseg trebuha nad 90. percentilom za spol in starost) ali
- glukoza v krvi, merjena na tešče, nad 5,6 mmol/l in/ali znana sladkorna bolezen tipa 2.

Kriteriji morajo upoštevati otroške mejne vrednosti glede na spol in starost otroka (angl. *cut-off values*).

Pri otrocih z normalno vrednostjo ITM je potrebna prisotnost vsaj dveh presnovnih dejavnikov tveganja (2):

- triacilgliceridi > 1,7 mmol/l ali HDL < 1,03 mmol/l,
- sistolični krvni tlak > 130 mmHg ali diastolični krvni tlak > 85 mmHg,
- visoko občutljiva C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP) > 2 mg/L ali homeostatska ocena inzulinske rezistence (angl. *homeostatic model assessment for insulin resistance*, MA-IR) $\geq$ 2,5).

Smernice Severnoameriškega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN) za obravnavo otrok z NAFLD priporočajo presejanje otrok z dejavniki tveganja za razvoj NAFLD (debelost, inzulinska rezistenca, dislipidemija, preddiabetes in sladkorna bolezen tipa 2) z določanjem ravni ALT v serumu otrok; če so vrednosti ALT pri otroku nad 1,33 μ kat/l, bi ga bilo smiselno napotiti še na nadaljnje preiskave. Presejanje se priporoča predvsem zaradi velike svetovne razširjenosti NAFLD, njenega dolgotrajnega asimptomatskega obdobja in ključnega pomena zgodnjega odkrivanja, preden se bolezen razvije v nepopravljive stopnje in ogroža bolnikovo zdravje. Zaradi močnega genetskega dejavnika in deljenega življenjskega sloga priporočajo tudi testiranje družinskih članov obolelih otrok, še posebej če imajo

prisotne dejavnike tveganja za razvoj bolezni (2). Zgodnje odkrivanje je ključno za zmanjšanje dolgoročnih zdravstvenih zapletov posameznikov in pomembnega ekonomskega bremena bolezni; relativno enostavnega presejanja z določanjem vrednosti ALT v serumu in dostopnega zdravljenja s spremembo življenjskega sloga. Vendar pa so možnosti presejanja precej omejene, prav tako pa še nimamo nacionalnih smernic glede presejanja družinskih članov. Pomankljivo je tudi farmakološko zdravljenje bolezni in naše razumevanje naravnega poteka NAFLD in dolgotrajnega vpliva na zdravje posameznika. Smiselno bi bilo preventivno izmeriti raven ALT v serumu družinskih članov obolelih otrok, ki imajo večje tveganje za razvoj bolezni (zvišan ITM in/ali sladkorna bolezen tipa 2), da bi bolezen lahko zdravili, še preden bi pripeljala do zapletov (29).

NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE S SPREMEMBO ŽIVLJENJSKEGA SLOGA

Prehranske navade in raven telesne dejavnosti imajo pomembno vlogo pri ohranjanju zdravja otrok. V nedavni raziskavi so Mager in sodelavci opazovali, kakšen tip prehrane uživajo in koliko se čez dan gibajo otroci z NAFLD. Ugotovili so, da s prehrano v telo vnašajo velike količine sladkorja (do 24 % dnevnega vnosa ogljikovih hidratov) in nasičenih MK, redko pa uživajo vlaknine in nenasičene MK. 67 % dneva preživijo sede, večinoma za zaslonom (gledanje televizije, igranje računalniških igric ipd.) (28). Če primerjamo: otroci z normalnim ITM preživijo okoli 16 ur tedensko sede, debeli otroci pa kar 25 ur tedensko. Rezultati raziskave poudarjajo pomembnost vpliva življenjskega sloga na razvoj bolezni. Z ustrezno osveščenostjo in spremembami življenjskega sloga je mogoče izboljšati zdravje teh otrok ter zmanjšati tveganje za zaplete, povezane z NAFLD (30, 31).

Že sam vpliv spremembe življenjskega sloga je v določenih raziskavah privedel do izboljšanja jetrne patologije kljub odsotnosti spremembe v ITM. Ta podatek bi lahko bil pomemben zaradi otrok, ki imajo kljub normalni telesni masi prisotno jetrno steatozo, saj za njih izguba telesne mase ni priporočljiva (32).

Poleg spremembe življenjskega sloga so za zdravljenje NAFLD preiskovali že več različnih zdravil, operacij in prehranskih dodatkov, a se nobena izmed metod do sedaj še ni izkazala za varnejšo in učinkovitejšo in se trenutno ne priporočajo za rutinsko zdravljenje (4).

Največ obetavnih rezultatov za zdravljenje z biopsijo potrjene bolezni je imel vitamin E v odmerku 800 IU/dan, ki je v raziskavah pokazal pozitivne učinke na izboljšanje NASH, vendar priporočil o dolgoročni varnosti uporabe še nimamo. Pogosto je v raziskavah omenjeno tudi zdravljenje z metforminom, ki lahko izboljša inzulinsko rezistenco in UZ-videz jeter, a ga smernice NASPGHAN za zdravljenje trenutno še ne priporočajo. Preiskujejo tudi zaščitne učinke polinenasičenih MK (npr. Ω -3) ter probiotikov na razvoj bolezni. V posebnih primerih (izjemna debelost otroka s pridruženimi boleznimi) pa se priporoča bariatrična operacija za zmanjšanje telesne mase (8).

CILJI ZDRAVLJENJA

Za izboljšanje jetrne steatoze je ključno zmanjšanje količine telesnega maščevja, kar zmanjša tudi vsebnost maščevja v jetrih. Točnih podatkov, koliko maščevja je treba izgubiti, da se stanje popravi, še nimamo, so pa v raziskavah na odrasli populaciji ugotovili, da se pri izgubi vsaj 5 % telesne mase izboljša jetrna steatoza, pri izgubi vsaj 10 % telesne mase pa tudi večina parametrov steatohepatitisa, tudi jetrna fibroza (33). Večja izguba maščevja sovпада z boljšim histopatološkim izvidom jeter (1, 34).

Pri otrocih tovrstnih raziskav še ni bilo izvedenih, so pa preko izboljšanja posrednih označevalcev bolezni ugotovili, da izguba 20 % telesne mase izboljša serumske vrednosti ALT in UZ-videz jeter pri večini otrok z NAFLD (35). Telesno maso morajo otroci izgubljati počasi, s ciljem izgube do 0,5 kg tedensko, saj hitra izguba telesne mase jetrno simptomatiko pogosto celo poslabša (36).

Poleg izgube telesnega maščevja s spremembo življenjskega sloga je treba spremljati in po potrebi zdraviti pridružene bolezni in stanja pri otrocih z NAFLD (dislipidemija, inzulinska rezistenca, obstruktivna apneja v spanju idr.), kar pomembno izboljša kakovost njihovega življenja. Prav tako je pomembna tudi psihološka podpora, saj ima veliko otrok z debelostjo tudi psihološke težave, kot so depresija, anksioznost, nizka samopodoba idr. (13, 37).

Pristop k otroku z NAFLD mora biti več-disciplinaren, saj debelost in NAFLD vplivata na in izvirata iz različnih vidikov otrokovega življenja, ki jih je treba upoštevati za doseg najboljših dolgoročnih rezultatov (14). V obravnavo je smiselno vplesti celotno otrokovo družino, ki je glavni vzrok njegovih (ne)zdravih navad in močno vpliva na dolgoročni uspeh zdravstvenih intervencij (36, 38, 39).

V naslednjih odstavkih so opisane spremembe, ki jih je pri otrocih smiselno uvesti za doseg cilja izgube telesnega maščevja. To so sprememba načina prehrane, povečana telesna dejavnost in urejena higiena spanca.

PREHRANA

S spremembo načina prehrane najlažje dosežemo energijski primanjkljaj, potreben za izgubo telesnega maščevja. Ciljamo na to, da bi bil energijski vnos nižji od porabe energije, s čimer ustvarimo energijski primanjkljaj. Izogibati se moramo zelo omejujočih diet in izključevanju celih skupin hranil iz prehrane (npr. ogljikovih

hidratov), ker smo s tem na dolgi rok redko uspešni, vprašljiva pa je tudi varnost tovrstnih diet pri otrocih. Pomembno je v proces spremembe prehrane vključiti tudi dietetika (40).

Ogljikovi hidrati

WHO priporoča, da otroci večino kalorij zaužijejo iz sestavljenih ogljikovih hidratov, zmanjšajo pa naj vnos dodanega sladkorja v prehrani (primarno fruktoze in saharoze) na do 10 % dnevnih kalorij (ali celo 5 %) z omejitvijo vnosa sladke hrane in pijače ter povečanjem vnosa svežega sadja in zelenjave (41).

Vnos neprebavljivih ogljikovih hidratov (vlaknin) ima pozitivne učinke na zdravje, zato je pomembno, da ogljikovih hidratov iz prehrane v celoti ne izključijo (42).

Čeprav so že veliko ogljikovih hidratov povezovali z razvojem presnovnega sindroma in NAFLD, danes največ raziskav opisuje negativne učinke fruktoze na jetra. V zadnjih desetletjih se je primerljivo z epidemijo debelosti povečala količina k hrani dodanega sladkorja, večinoma v obliki saharoze in fruktozno-glukoznega sirupa (43, 44).

Bolniki z NAFLD v povprečju zaužijejo vsaj dvakrat več fruktoze (365 kalorij dnevno) kot zdrave osebe (do 170 kalorij dnevno), kjer je pomembno omeniti, da večina zaužite fruktoze ne izvira iz sadja ali zelenjave, temveč iz predelanih živil (45). Sadje in zelenjava poleg fruktoze vsebujeta tudi antioksidante, vlaknine in druge snovi, ki zmanjšajo negativne presnovne učinke fruktoze (45, 46).

Fruktoza se v telesu presnavlja drugače od glukoze. Kronično povečan vnos fruktoze sproži lipogenezo *de novo* v jetrih, okvari oksidacijo MK, pospešuje vnetno dogajanje v jetrih, spodbuja leptinsko rezistenco in negativno spreminja sestavo črevesne mikrobiote. Še posebej potentno deluje v kombinaciji z nasičenimi MK v prehrani. Z vsemi opisanimi mehanizmi

pospeši razvoj inzulinske rezistence in nastanka NAFLD (43, 47–53).

V prehrani otrok se dodatni sladkorji (fruktoza in saharoza) najpogosteje nahajajo v sladkih pijačah (sokovi, energijske, izotonične in gazirane pijače, vode z okusom in dodanim sladkorjem itd.). V raziskavi so ugotovili, da 68 % mladostnikov vsakodnevno uživa sladke pijače (54). Pri odraslih že zaužitje več kot ene (360 ml) sladke pijače dnevno poveča tveganje za razvoj presnovnega sindroma (30, 55).

Maščobe

WHO svetuje, da vnos maščob ne presega 30 % dnevnega vnosa kalorij. Od tega mora biti večina MK v prehrani nenasičenih iz virov, kot so ribe, oreški in rastlinska olja. Le do 10 % vnesenih MK naj bo nasičenih, manj kot 1 % pa trans-MK (56).

NAFLD povezujejo le z določenimi vrstami MK (nasičenimi in trans-MK), še posebej škodljive so zaužite v kombinaciji s fruktozo (57, 58). Vnos nasičenih MK, še posebej živalskega izvora, poveča nastajanje reaktivnih kisikovih spojin, vodi v inzulinsko rezistenco in poveča tveganje za razvoj presnovnega sindroma ter NAFLD (59, 60). Niso pa vse maščobe telesu škodljive; nenasičene, predvsem MK Ω -3, zmanjšujejo kopičenje maščob v jetrih in jetrno vnetje, zato se v prehrani priporočajo (1).

Dieta z manjšim vnosom maščob je v raziskavah manj učinkovita pri zmanjševanju jetrne steatoze kot dieta z manjšim vnosom ogljikovih hidratov (61, 62). Ker pa večina intervencij z omejenim vnosom maščob ali ogljikovih hidratov povzroči izgubo telesne mase, je težko razločiti, ali je za izboljšane jetrne simptome kriv zmanjšan vnos enega izmed makrohranil ali pa se je stanje izboljšalo zaradi splošne izgube telesnega maščevja (63).

Beljakovine

Beljakovine so najmanj raziskano makrohranilo pri otrocih z NAFLD. S fiziološke-

ga vidika so pomembne za obnovo hepatocitov. Znanstveniki tako za bolnike z NAFLD priporočajo dieto z zmernim vnosom beljakovin (25 % dnevnega kaloričnega vnosa) (42).

Posebne diete

Do danes še ni bilo dokazano, da bi bila določena vrsta diete boljša od druge, tako se načeloma otrokom za zdravljenje priporočajo le splošna načela zdrave prehrane (64).

Posebne diete se dolgoročno pogosto ne izkažejo za učinkovite. Težko se jih je držati dlje časa, še posebej če iz prehrane izključijo celo skupino hranil (npr. dieta brez maščob ali ogljikovih hidratov), vprašljiva pa je tudi varnost tovrstnih diet pri otrocih (46). Izmed različnih diet se je za najbolj zdravo in varno in izkazala sredozemska dieta, ki jo v zdravstvu na splošno priporočajo za ohranjanje zdrave telesne mase. Dieta ni omejujoča, temelji na uživanju sveže zelenjave in sadja, olivnega olja, oreškov in polnovrednih izdelkov iz žit, s čimer privede do povečanega vnosa nenasičenih MK, antioksidantov in vlaknin. Ugodno vpliva tudi na razmerje med vnosom MK Ω -3 in Ω -6, med tem pa ostaja vnos sladkorja, nasičenih MK in holesterola nizek. Lahko se priporoča za zdravljenje in preventivo nastanka NAFLD (65, 66).

Vplivov ketogene in veganske diete pri otrocih z NAFLD še niso preiskovali (65).

TELESNA DEJAVNOST

Trenutne smernice priporočajo povečano telesno dejavnost za zdravljenje pediatrične NAFLD (8).

Izguba telesne mase, povzročena s povečano telesno dejavnostjo (skupaj s spremembo načina prehrane), dokazano zmanjša odlaganje maščevja v jetrih pri debelih otrocih in mladostnikih z NAFLD (14). Redna telesna vadba tudi sovпада z nižjimi vrednostmi jetrnih označevalcev (AST, ALT, γ -GT), celokupnega holesterola, triacilgliceridov in holesterola LDL (15).

Telesna dejavnost ugodno vpliva na presnovo glukoze in lipidov v telesu, izboljša inzulinsko rezistenco in zmanjša prenos glukoze ter maščob v jetra. Ohranja mišično maso in varuje pred sarkopenijo, ki je pogosta pri otrocih z NAFLD, ki imajo normalen ITM. Izboljša tudi srčno-žilno zdravje, ki je glavni dejavnik tveganja za zaplete pri bolnikih z NAFLD (10).

Izmed vrst telovadbe je za zmanjšanje jetrnih sprememb aerobna vadba učinkovitejša od vadbe za moč, kot najboljša pa se je izkazala kombinacija obeh tipov vadbe (67, 68).

WHO priporoča za vse otroke po 60 minut vsakodnevne (ali vsaj trikrat tedenske) srednje- do visokointenzivne aerobne telesne vadbe v kombinaciji s treningi za mišično moč trikrat tedensko, saj je kombinirana vadba učinkovitejša pri zmanjšanju maščobnih zalog (69).

Vsakršno gibanje pa je pri bolezni koristno, saj je ključno, da zmanjšamo čas, ki ga otroci preživijo sede. Telesna dejavnost bi morala biti prilagojena posamezniku glede njegovih želja in sposobnosti, da bi otroci pri njej lažje dolgoročno vztrajali (70).

SPANJE

Pomanjkanje spanca lahko vodi v razvoj debelosti in NAFLD pri otrocih (71).

Potrebe po spancu se razlikujejo med posamezniki, odvisne so tudi od razvojnega stadija otroka. Splošna določila opisujejo, da mlajši otroci, stari 6–13 let, potrebujejo 9–10 ur spanca dnevno, starejši, stari 14–17 let, pa 8–10 ur (72).

Vloga spanja do danes še ni popolnoma raziskana, imamo pa več raziskav, ki opazujejo, kaj se dogaja z nenaspanimi ljudmi. Pogosto pride do upada v kognitivnih funkcijah, hormonskih motenj in oslabiljenega imunskega odziva. Negativno vpliva na srčno in presnovno zdravje posameznika ter je eden izmed povodov za nastanek otroške debelosti (73–76). Pospeši vnetno dogajanje v telesu in nastajanje fibroznih sprememb

v jetrih, ki vodijo tako v nastanek kot tudi hitrejšo napredovanje NAFLD (77, 78).

Pomanjkanje spanja vpliva na spremembe v sproščanju hormonov, odgovornih za uravnavanje teka. Tako se poveča želja po hrani, še posebej tisti, bogati s sladkorjem (79). Poleg večje želje po hrani imajo posamezniki tudi slabši kognitivni nadzor nad tekom – že ob samem pogledu, vonju ali misli na hrano se preko čustvenih dražljajev ustvari želja po hrani, zaradi česar posegajo po prigrizkih ob odsotnosti lakote. Tovrstno vedenje dolgoročno vodi v pridobivanje telesne mase in nastanek inzulinske rezistence (71, 80, 81).

Pomanjkanje spanja negativno vpliva tudi na telesno dejavnost preko dneva, ki bi sicer lahko kljubovala negativnim vplivom povečanega vnosa kalorij. Daljši čas budnosti omogoča zaužitje več obrokov kakor sicer, večja je želja po energiji, ki je tisti dan primanjkuje, najlažje pa se jo pridobi z vnosom hrane. Ob neprespanosti je tudi manjša želja po gibanju in intenzivni telovadbi, prav tako pa se zmanjša tudi nezavedna poraba energije (71, 82, 83).

Preventiva NAFLD pri otrocih tako stremi tudi k izboljšanju higiene spanca. To pomeni, da gre otrok v posteljo in se prebujata vsak dan ob isti uri in da spi dovolj dolgo, da zadosti svojim potrebam po spancu. Ob tem bi morali omejiti tudi čas, ki ga otroci preživijo za zaslonom (ob gledanju televizije, igranju računalniških igrin in brskanju po mobilnih telefonih). Za otroke, mlajše od dveh let, se uporaba zaslonov ne priporoča, za starejše od dveh let pa je uporaba omejena na dve uri dnevno, z zaključkom vsaj 30 min pred spanjem. Poleg izogibanju preživljanja časa za zaslonom 60 minut telesne dejavnosti dnevno spodbuja dobro higieno spanca in zmanjšuje tveganje za debelost (84, 85).

ZAKLJUČEK

Zaradi epidemije otroške debelosti se po vsem svetu povečuje tudi pojavnost NAFLD

v pediatrični populaciji, ki postaja vodilni vzrok za odpoved jeter pri otrocih v zahodnem svetu (1).

NAFLD nastane zaradi prepleta več dejavnikov; prehrana, (ne)aktivnost in higiena spanca pa so dejavniki tveganja, na katere se lahko vpliva in s tem dokazano najboljša jetrno patologijo (1).

Pri izbiri diete naj se otroci držijo načel splošne zdrave prehrane, smiselno je tudi, da so pri spremembah pod skrbnim nadzorom dietetika (1). Prvi korak k zdravemu načinu prehrane je zmanjšanje vnosa sladkorja, kar najlažje dosežejo z omejenim uživanjem sladkih pijač, ki predstavljajo velik vir sladkorja (fruktoze) v prehrani otrok (8).

Sedeč način življenja je pogost pri debelih otrocih z NAFLD, zato stremimo k zmanjšanju časa, preživetega za zasloni. Uporaba zaslonov naj se konča vsaj 30 minut pred odhodom v posteljo in se omeji na do dve uri dnevno, odvisno od starosti otroka (8, 72, 74).

Namesto da otroci čas preživijo za zasloni, se priporoča vsaj 60 minut zmernih do visokointenzivnih športnih aktivnosti dnevno. Najboljša vrsta telovadbe je tista, ki je otroku všeč in se hkrati prilagaja njegovim sposobnostim (8, 15).

Izguba telesne mase in njena ohranitev sta precej zahtevni, intervencije pa so dolgoročno uspešne pri manj kot 10 % bolnikov (86). Najboljše rezultate so do sedaj imele večdisciplinarne vedenjske obravnave, ki so v proces zdravljenja vključile tudi otrokovo družino (87). Družinsko okolje je za otroka izredno pomembno, saj ga lahko spodbuja ali odvrača od spremembe, ki jo želimo doseči (39).

Priporočljivo je sledenje otrokom z NAFLD vsaj enkrat na leto, saj se otroci tako bolj vestno držijo sprememb življenjskega sloga (8).

LITERATURA

1. Pixner T, Stummer N, Schneider AM, et al. The role of macronutrients in the pathogenesis, prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the paediatric population—A review. *Life*. 2022; 12 (6): 839. doi: 10.3390/life12060839
2. Breclj J, Orel R. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *Medicina*. 2021; 57 (7): 719. doi: 10.3390/medicina57070719
3. Hegarty R, Deheragoda M, Fitzpatrick E, et al. Paediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD – Pathophysiological insights and approach to management. *J Hepatol*. 2018; 68 (6): 1286–99. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.006
4. George ES, Reddy A, Nicoll AJ, et al. Impact of a Mediterranean diet on hepatic and metabolic outcomes in non-alcoholic fatty liver disease: The MEDINA randomised controlled trial. *Liver Int*. 2022; 42 (6): 1308–22. doi: 10.1111/liv.15264
5. Vittorio J, Lavine JE. Recent advances in understanding and managing pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *F1000Res*. 2020; 9 (F1000): 377. doi: 10.12688/f1000research.24198.1
6. Alves JM, Chow T, Nguyen-Rodriguez S, et al. Associations between sleep and metabolic outcomes in preadolescent children. *J Endocr Soc*. 2022; 6 (11): bvac137. doi: 10.1210/jendso/bvac137
7. Šinkovec A, Živanović M, Thaler M, et al. Nealkoholni steatohepatitis pri otroku – praktični pristop s predstavitvijo primera. *Slov Pediatr*. 2021; 28 (3): 154–8. doi: 10.38031/slovpediatr-2021-3-05
8. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: Recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64 (2): 319–34. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482
9. Mosca A, Panera N, Crudele A, et al. Noninvasive diagnostic tools for pediatric NAFLD: Where are we now? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 14 (11): 1035–46. doi: 10.1080/17474124.2020.1801413
10. Calcaterra V, Magenes VC, Vandoni M, et al. Benefits of physical exercise as approach to prevention and reversal of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity. *Children*. 2022; 9 (8): 1174. doi: 10.3390/children9081174
11. World Health Organization. Regional office for Europe. [internet]. Copenhagen: WHO European Regional Obesity Report 2022. 2022 [citirano 2023 Sep 09]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747>
12. Chan DFY, So HK, Hui SCN, et al. Dietitian-led lifestyle modification programme for obese Chinese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled study. *Int J Obes*. 2018; 42 (9): 1680–90. doi: 10.1038/s41366-018-0010-8
13. Shaunak M, Byrne CD, Davis N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Arch Dis Child*. 2021; 106 (1): 3–8. doi: 10.1136/archdischild-2019-318063
14. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, et al. Childhood obesity: Causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015; 4 (2): 187–92. doi: 10.4103/2249-4863.154628
15. Calcaterra V, Magenes VC, Vandoni M, et al. Benefits of physical exercise as approach to prevention and reversal of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity. *Children (Basel)*. 2022; 9 (8): 1174. doi: 10.3390/children9081174
16. Calcaterra V, Zuccotti G. Prevention and treatment of cardiometabolic diseases in children with overweight and obesity: The future of healthcare. *Children (Basel)*. 2022; 9 (2): 176. doi: 10.3390/children9020176
17. Calcaterra V, Larizza D, Codrons E, et al. Improved metabolic and cardiorespiratory fitness during a recreational training program in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 26 (3–4): 271–6. doi: 10.1515/jpem-2012-0157
18. Calcaterra V, Regalbuto C, Porri D, et al. Inflammation in obesity-related complications in children: The protective effect of diet and its potential role as a therapeutic agent. *Biomolecules*. 2020; 10 (9): 1–18. doi: 10.3390/biom10091324
19. Frasinariu OE, Ceccarelli S, Alisi A, et al. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: An input for novel therapies. *Dig Liver Dis*. 2013; 45 (7): 543–51. doi: 10.1016/j.dld.2012.11.010
20. Fianchi F, Liguori A, Gasbarrini A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as model of gut–liver axis interaction: From pathophysiology to potential target of treatment for personalized therapy. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (12): 6485. doi: 10.3390/ijms22126485
21. Stanislawski MA, Lozupone CA, Wagner BD, et al. Gut microbiota in adolescents and the association with fatty liver: The EPOCH study. *Pediatr Res*. 2018; 84 (2): 219–27. doi: 10.1038/pr.2018.32

22. Brumbaugh DE, Tearse P, Cree-Green M, et al. Intrahepatic fat is increased in the neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr*. 2013; 162 (5): 930–6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.017
23. Newton KP, Feldman HS, Chambers CD, et al. Low and high birth weights are risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Pediatr*. 2017; 187: 141–6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.007
24. Amadou C, Nabi O, Serfaty L, et al. Association between birth weight, preterm birth, and nonalcoholic fatty liver disease in a community-based cohort. *Hepatology*. 2022; 76 (5): 1438–51. doi: 10.1002/hep.32540
25. Bugianesi E, Bizzarri C, Rosso C, et al. Low birthweight increases the likelihood of severe steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112 (8): 1277–86. doi: 10.1038/ajg.2017.140
26. Zou ZY, Wong VW, Fan JG. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese populations: Meta-analytic assessment of its prevalence, genetic, metabolic, and histological profiles. *J Dig Dis*. 2020; 21 (7): 372–84. doi: 10.1111/1751-2980.12871
27. Rudež E, Breclj J. Pathological liver tests and non-alcoholic fatty liver disease. *Slov Pediatr*. 2018; 25: 131–7.
28. Mager DR, Patterson C, So S, et al. Dietary and physical activity patterns in children with fatty liver. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64 (6): 628–35. doi: 10.1038/ejcn.2010.35
29. Draijer LG, Haggenburg S, Benninga MA, et al. Survey on screening for paediatric non-alcoholic fatty liver disease in clinical practice in Dutch hospitals. *Acta Paediatr*. 2020; 109 (11). doi: 10.1111/apa.15294
30. Nseir W. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (21): 2579. doi: 10.3748/wjg.v16.i21.2579
31. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008; 48 (6): 993–9. doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.011
32. Ramon-Krauel M, Salsberg SL, Ebbeling CB, et al. A low-glycemic-load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. *Child Obes*. 2013; 9 (3): 252–60. doi: 10.1089/chi.2013.0022
33. Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012; 55 (4): 885–904. doi: 10.1007/s00125-011-2446-4
34. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149 (2): 367–78.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
35. Nobili V, Manco M, Devito R. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24 (11–12): 1553–61. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03161.x
36. Feldstein AE, Patton-Ku D, Boutelle KN. Obesity, nutrition, and liver disease in children. *Clin Liver Dis*. 2014; 18 (1): 219–31. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.003
37. Lister NB, Baur LA, Paxton SJ, et al. Contextualising eating disorder concerns for paediatric obesity treatment. *Curr Obes Rep*. 2021; 10 (3): 322–31. doi: 10.1007/s13679-021-00440-2
38. Chai LK, Farletti R, Fathi L, et al. A rapid review of the impact of family-based digital interventions for obesity prevention and treatment on obesity-related outcomes in primary school-aged children. *Nutrients*. 2022; 14 (22): 4837. doi: 10.3390/nu14224837
39. Pang MD, Yilmaz H, Astrup A, et al. The association of changes in body mass index and metabolic parameters between adults with overweight or obesity and their children in a family-based randomized trial (DiOGenes). *Pediatr Obes*. 2022; 17 (5): e12884. doi: 10.1111/ijpo.12884
40. Apperley LJ, Blackburn J, Erlandson-Parry K, et al. Childhood obesity: A review of current and future management options. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022; 96 (3): 288–301. doi: 10.1111/cen.14625
41. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. Guideline: Sugars Intake for Adults and Children, Geneva, World Health Organization, 2015.
42. Bonsembiante L, Targher G, Maffei C. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents: A role for nutrition? *Eur J Clin Nutr*. 2022; 76 (1): 28–39. doi: 10.1038/s41430-021-00928-z
43. Moutzaki M, Allard JP. The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46 (6): 457–67. doi: 10.1097/MCG.0b013e31824cf51e
44. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7 (5): 251–64. doi: 10.1038/nrgastro.2010.41
45. Kanerva N, Sandboge S, Kaartinen NE, et al. Higher fructose intake is inversely associated with risk of non-alcoholic fatty liver disease in older Finnish adults. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100 (4): 1133–8. doi: 10.3945/ajcn.114.086074
46. Vasdev S, Gill V, Parai S, et al. Dietary vitamin E and C supplementation prevents fructose induced hypertension in rats. *Mol Cell Biochem*. 2002; 241 (1/2): 107–14. doi: 10.1023/a:1020835229591

47. Shapiro A, Tümer N, Gao Y, et al. Prevention and reversal of diet-induced leptin resistance with a sugar-free diet despite high fat content. *Br J Nutr.* 2011; 106 (3): 390–7. doi: 10.1017/S000711451100033X
48. Shapiro A, Mu W, Roncal C, et al. Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 295 (5): R1370–5. doi: 10.1152/ajpregu.90674.2008
49. Mager DR, Iñiguez IR, Gilmour S, et al. The effect of a low fructose and low glycemic index/load (FRAGILE) dietary intervention on indices of liver function, cardiometabolic risk factors, and body composition in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Parenter Enteral Nutr.* 2015; 39 (1): 73–84. doi: 10.1152/ajpregu.90674.2008
50. Jin R, Welsh J, Le N-A, et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients.* 2014; 6 (8): 3187–201. doi: 10.3390/nu6083187
51. Lê K-A, Faeh D, Stettler R, et al. A 4-wk high-fructose diet alters lipid metabolism without affecting insulin sensitivity or ectopic lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84 (6): 1374–9. doi: 10.1093/ajcn/84.6.1374
52. Lê K-A, Ith M, Kreis R, et al. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (6): 1760–5. doi: 10.3945/ajcn.2008.27336
53. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018; 68 (5): 1063–75. doi:
54. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J Prev Med.* 2004; 27 (3): 205–10. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
55. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation.* 2007; 116 (5): 480–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689935
56. World Health Organization. Draft guidelines on saturated fatty acid and trans-fatty acid intake for adults and children. 2018.
57. O'Sullivan TA, Oddy WH, Bremner AP, et al. Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58 (5): 624–31. doi: 10.1097/MPG.0000000000000267
58. Liccardo D, Alisi A, Porta G, et al. Is there any link between dietary pattern and development of nonalcoholic fatty liver disease in adolescence? An expert review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 7 (7): 601–4. doi: 10.1586/17474124.2013.827483
59. Kaitosaari T, Rönnemaa T, Viikari J, et al. Low-saturated fat dietary counseling starting in infancy improves insulin sensitivity in 9-year-old healthy children. *Diabetes Care.* 2006; 29 (4): 781–5. doi: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1523
60. Chakravarthy M, Waddell T, Banerjee R, et al. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease: Current perspectives. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020; 49 (1): 63–94. doi: 10.1016/j.gtc.2019.09.003
61. Foster GD. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet. *Ann Intern Med.* 2010; 153 (3): 147. doi: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00005
62. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol.* 2012; 176 (7): S44–54. doi: 10.1093/aje/kws264
63. Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: Lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition.* 2012; 28 (7–8): 722–26. doi: 10.1016/j.nut.2011.11.017
64. Gibson PS, Lang S, Dhawan A, et al. Systematic review: Nutrition and physical activity in the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65 (2): 141–9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001624
65. della Corte C, Mosca A, Vania A, et al. Good adherence to the Mediterranean diet reduces the risk for NASH and diabetes in pediatric patients with obesity: The results of an Italian Study. *Nutrition.* 2017; 39–40: 8–14. doi: 10.1016/j.nut.2017.02.008
66. Farajian P, Risvas G, Karasouli K, et al. Very high childhood obesity prevalence and low adherence rates to the Mediterranean diet in Greek children: The GRECO study. *Atherosclerosis.* 2011; 217 (2): 525–30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.003
67. van der Heijden G-J, Wang ZJ, Chu ZD, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity.* 2010; 18 (2): 384–90. doi: 10.1038/oby.2009.274

68. de Piano A, de Mello MT, Sanches P de L, et al. Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24 (11): 1313–24. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835793ac
69. WHO. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance, Geneva, World Health Organization; 2020.
70. Bonsembiante L, Targher G, Maffei C. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents: A role for nutrition? *Eur J Clin Nutr*. 2022; 76 (1): 28–39. doi: 10.1038/s41430-021-00928-z
71. Sluggett L, Wagner SL, Harris RL. Sleep duration and obesity in children and adolescents. *Can J Diabetes*. 2019; 43 (2): 146–52. doi: 10.1016/j.jcjd.2018.06.006
72. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National sleep foundation's sleep time duration recommendations: Methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015; 1 (1): 40–43. doi: 10.1016/j.sleh.2014.12.010
73. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 2005; 25 (1): 117–29. doi: 10.1055/s-0029-1237117
74. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: A review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24 (5): 731–43. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.001
75. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, et al. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2007; 11 (3): 163–78. doi: 10.1016/j.smrv.2007.01.002
76. Pilcher JJ, Huffcutt AI. Effects of sleep deprivation on performance: A meta-analysis. *Sleep*. 1996; 19 (4): 318–26. doi: 10.1093/sleep/19.4.318
77. Simpson N, Dinges DF. Sleep and inflammation: Partners in sickness and in health. *Nutr Rev Immunol*. 2007; 65 (12): 244–52. doi: 10.1038/s41577-019-0190-z
78. Luo Y, Lin H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Immun Inflamm Dis*. 2021; 9 (1): 59–73. doi: 10.1002/iid3.391
79. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004; 141 (11): 846–50. doi: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008
80. Yang J, Zhang K, Xi Z, et al. Short sleep duration and the risk of nonalcoholic fatty liver disease/metabolic associated fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2022; 27 (5): 1985–96. doi: 10.1007/s11325-022-02767-z
81. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, et al. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol*. 2022; 252 (2): 125–41. doi: 10.1530/JOE-21-0155
82. Reiter R, Tan D, SanchezBarcelo E, et al. Circadian mechanisms in the regulation of melatonin synthesis: Disruption with light at night and the pathophysiological consequences. *J Exp Integr Med*. 2011; 1 (1): 13–22. doi: 10.5455/JEIM.101210.IR.001
83. Tan D-X, Manchester LC, Fuentes-Broto L, et al. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: Relation to human obesity. *Obes Rev*. 2011; 12 (3): 167–88. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x
84. Mazur A, Zachurzok A, Baran J, et al. Childhood obesity: Position statement of Polish Society of Pediatrics, Polish Society for Pediatric Obesity, Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes, the College of Family Physicians in Poland and Polish Association for Study on Obesity. *Nutrients*. 2022; 14 (18): 3806. doi: 10.3390/nu14183806
85. Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, et al. Obesity in children and adolescents: Epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10 (5): 351–65. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00047-X
86. Nobili V, Socha P. Pediatric Nonalcoholic fatty liver disease: Current thinking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66 (2): 188–92. doi: 10.1097/MPG.0000000000001823
87. Panera N, Barbaro B, Della Corte C, et al. A review of the pathogenic and therapeutic role of nutrition in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res*. 2018; 58: 1–16. doi: 10.1016/j.nutres.2018.05.002

Tjaša Gorše^{1*}, Tim Jaklič^{2*}, Tjaša Konrad^{3*}, Nina Žunič^{4*}, Melita Bokalič^{5*}

Izzivi v diagnostiki in obravnavi motnje psihotičnega spektra z izrazitim nihanjem razpoloženja v mladostništvu – prikaz primera

Challenges in the Diagnostics and Treatment of Psychotic Spectrum Disorders with Pronounced Mood Fluctuations in Adolescence – A Case Study

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bipolarna motnja, shizoafektivna motnja, mladostništvo, psihoza, afektivna motnja, prikaz primera

Med odraščanjem so nihanja razpoloženja pogosta, kadar pa so le-ta pretirano izrazita in negativno vplivajo na mladostnikovo življenje, govorimo o bipolarni afektivni motnji. Gre za periodično pojavljanje epizod manije in depresije, ki niso jasno sprožena z zunanjimi dejavniki. Njihov nastanek pripisujejo zapletenemu prepletu okoljskih dejavnikov in genetske nagnjenosti. Za postavitev diagnoze bipolarne afektivne motnje je potrebna vsaj ena epizoda manije ali hipomanije, ne glede na število depresivnih epizod. Klinična slika motnje pri mladostnikih ima svoje značilnosti, zaradi pogostega prekrivanja z drugimi duševnimi motnjami je njeno diagnosticiranje pogosto težavno. Zdravljenje vključuje kombinacijo zdravil, psihoterapije in spremembe življenjskega sloga. Od zdravil se najpogosteje poslužujemo stabilizatorjev razpoloženja. Redkejša od bipolarne afektivne motnje je shizoafektivna motnja, ki poteka z epizodami psihotičnih simptomov, ob odsotnosti izrazite afektivne simptomatike. Afektivni simptomi prevladujejo v času med posameznimi psihotičnimi epizodami. V razvoj shizoafektivne motnje so domnevno vpleteni isti genetski dejavniki tveganja kot pri bipolarni afektivni motnji. Za postavitev diagnoze sta potrebna vsaj dva od petih simptomov, ki trajata precejšnji del obdobja enega meseca: blodnje, halucinacije, neorganiziran govor, neorganizirano oz. katatonsko vedenje in negativni simptomi. Zdravljenje shizoafektivne motnje zajema farmakološke in psihoterapevtske pristope. Med zdravili izbiramo med antipsihotiki, stabilizatorji razpoloženja in antidepresivi. Pričujoči članek povzema klinične značilnosti in zdravljenje obeh motenj, temelječ na opisu kliničnega primera.

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorstva

¹ Tjaša Gorše, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana;

² Tim Jaklič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana;

³ Tjaša Konrad, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska Ulica 8, 2000 Maribor;

⁴ Nina Žunič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nina.zunic@gmail.com

⁵ Melita Bokalič, dr. med., Služba za otroško psihiatrijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: bipolar disorder, schizoaffective disorder, adolescence, psychosis, affective disorder, case study.

Experiencing mood swings while growing up is common, but if these are excessively expressed and have a negative impact on the adolescent's life, we speak of bipolar affective disorder. Bipolar affective disorder is defined by a periodic occurrence of manic and depressive episodes that are not clearly triggered by external factors. Their development is attributed to complex interactions between environmental factors and genetic predisposition. A diagnosis of bipolar affective disorder requires at least one manic or hypomanic episode, regardless of the number of depressive episodes. The bipolar affective disorder's clinical picture in adolescents has its own characteristics and, due to the frequent overlap with other mental disorders, its diagnosis is often difficult. Treatment involves a combination of medication, psychotherapy and lifestyle changes. The most commonly used drugs are mood stabilisers. Schizoaffective disorder is less common than the bipolar affective disorder and is defined by the occurrence of episodes with distinct psychotic symptoms in the absence of notable affective symptoms. Affective symptoms are present between individual psychotic episodes. Genetic risk factors are the same as those for developing bipolar affective disorder. To diagnose a schizoaffective disorder at least two of the five symptoms, which last for a significant part of the month, are required: delusions, hallucinations, disorganized speech, disorganized or catatonic behaviour and negative symptoms. The treatment of schizoaffective disorder includes pharmaceutical and psychotherapeutic approaches. Pharmaceutical treatment includes antipsychotics, mood stabilizers and antidepressants. The following article summarizes the clinical characteristics and the treatment of both disorders based on a clinical case study.

UVOD

Psihотиčne motnje ali motnje psihotičnega spektra so hude duševne motnje, pri katerih je v ospredju izguba stika z realnostjo oz. psihoza. Psihoza je termin, ki opisuje nabor simptomov, med katerimi so v ospredju halucinacije in blodnje. Psihoza se lahko pojavlja pri številnih duševnih in nevroloških motnjah. Najpogosteje jo povežemo z motnjami shizofrenskega spektra, med katere sodita npr. shizofrenija in shizoafektivna motnja (SAM), lahko pa se pojavlja tudi pri določenih oblikah razpoloženskih motenj, kot je npr. bipolarna afektivna motnja (BAM). Prekrivanje simptomatike različnih duševnih bolezni lahko predstavlja hudo oviro pri obravnavanju bolnika s psihozo (1). Dodatne težave predstavlja nastop bolezni v otroškem ali mla-

dostniškem obdobju, saj simptomi pogosto še niso izraženi v polni meri in se lahko prekrivajo z razpoloženskimi nihanji, tipičnimi za obdobje odrasčanja. S pomočjo teoretičnih osnov in kliničnega primera želimo v nadaljevanju nasloviti to problematiko in spodbuditi nadaljnje raziskovanje na področju psihoz in psihotičnih motenj pri mladostnikih.

BIPOLARNA AFEKTIVNA MOTNJA

Vsi otroci in mladostniki lahko imajo v razvoju krajša obdobja s slabšim počutjem, povečano razdražljivostjo in jezo, hiperaktivnostjo ali uporništvom. V večini primerov gre za razvojno obdobje, ki spontano izzveni z dozorevanjem možganov, v 1–3 % pa se ob zgoraj opisanih simptomih lahko izrazi kronična duševna motnja, ki ji

pravimo BAM (2, 3). Pri BAM bolnik doživlja ekstremna nihanja v razpoloženju, ki se odražajo v očitnih spremembah vedenja. Gre za izmenjevanje obdobij oz. epizod manije in depresije, ki se pojavljajo periodično ter niso jasno sprožena z zunanjimi dejavniki. Posamezna epizoda večinoma traja od nekaj ur do nekaj mesecev, odvisno od tipa BAM. V času med posameznimi obdobji se oseba navadno vrne v evtimno stanje, vendar čez čas spet nastopi nova epizoda (2–4). Z ustreznim zdravljenjem se lahko nihanja razpoloženja omilijo (2). BAM običajno diagnosticiramo v mladostništvu ali na začetku 20-ih let, vendar se posamezni simptomi lahko pojavljajo že v otroštvu (4). Etiološko gre za kombinacijo bioloških oz. genetskih dejavnikov in življenjskih izkušenj, raziskave pa so pokazale tudi odstopanja v strukturi in delovanju možganov oseb z BAM (2, 5).

Vrste bipolarnе afektivne motnje in klinična slika

Glede na prisotnost simptomov in njihovo intenzivnost ločimo več tipov BAM, izmed katerih sta klinično najpomembnejša tip 1 in tip 2. BAM tipa 1 oz. klasična BAM ima najizrazitejše simptome. Zanj so značilne izrazite manične in/ali mešane epizode, ki jih po navadi spremljajo hude depresivne epizode (2). Manični epizodi so lahko pridruženi tudi psihotični simptomi (3). Nadalje ločimo BAM tipa 2, ciklotimijo in nespecifično obliko BAM, v sklopu katerih se pojavljajo blažji simptomi BAM (2).

Za depresivne epizode je značilno znižano razpoloženje – mladostnik je žalosten, obupan, utrujen, neodločen, lahko doživlja jezo, je razdražljiv, tudi agresiven (6). To lahko spremljajo občutki praznine, ničvrednosti ali krivde. Prav tako je lahko prisotna izguba zanimanja za stvari, ki so ga v preteklosti veselile. Opazimo lahko razlike v hranjenju – izguba ali povečanje teka in posledična nenamerna izguba ali pridobitev telesne mase. Pojavljajo se motnje

spanja – trpi za nespečnostjo ali spi preveč, raven energije čez dan je zmanjšana. Mladostnik ima motnje kognitivnih sposobnosti in koncentracije, kar vpliva na njegov šolski uspeh. Depresija lahko bolnika privede tudi do razmišljanja o samomoru, načrtovanja poskusa in samega poskusa samomora (7). Našteti simptomi so med depresivno epizodo konstantni in vplivajo na posameznikovo vključevanje v družbo ter vzdrževanje medosebnih odnosov (6).

Med maničnimi epizodami je posameznik bolj veder in optimističen, celo pretirano zadovoljen, srečen, samozavesten in vznemirjen, vse do evforije. Običajno je poln energije, kljub zmanjšani potrebi po in količini spanca, ima moteno pozornost ter je lahko nerazsoden, kar se kaže z nepremišljenim in tveganim vedenjem (npr. vključevanje v tvegane spolne odnose, prekomerno uživanje alkohola in drog) (3, 6). Med manično epizodo so bolniki hiperaktivni, impulzivni, izrazito razdražljivi, jezni in včasih celo nasilni ter se na splošno vedejo družbeno neprimerno (3). Značilno so mladostniki med manično epizodo izrazito zgovorni, ne pustijo drugim do besede in hitro menjujejo teme pogovora. Lahko verjamejo, da imajo nadnaravne sposobnosti (4).

Epizodam, med katerimi se pojavljajo simptomi depresivnih in maničnih epizod hkrati, pravimo mešane epizode (3).

Etiologija in patogeneza bipolarnе afektivne motnje

Raziskave kažejo, da je vzrok BAM zapleten preplet številnih bioloških in okoljskih dejavnikov, ki za mladostnika predstavljajo tveganje za razvoj bolezni (5). Razvoj BAM (predvsem tipa 1) je pod velikim genetskim vplivom. Tveganje za pojav BAM pri mladostniku je 10–25 %, kadar eden izmed staršev trpi za to razpoložensko motnjo (8). Na pojavnost depresije in posledično BAM pri mladostniku vplivajo tudi okoljski in psihosocialni dejavniki, kot npr. revščina, nasilje v družini ali

v drugih odnosih, zloraba alkohola in drog ter družinska anamneza depresije (5). Prav tako večje tveganje za pojav BAM predstavljajo neuspešnost v doseganju zadanih ciljev, neprimeren cikel spanja in budnosti ter slabše soočanje z življenjskimi obremenitvami (9).

Raziskave so pokazale, da številne možganske strukture, kot so prefrontalna skorja, sprednja cingulatna skorja, hipokampus in amigdala, igrajo poglobljeno vlogo pri učenju, uravnavanju čustev in vedenju, zato lahko napake v njihovem delovanju predstavljajo tveganje za pojav motnje (4). Predvideva se, da možgani mladostnikov z BAM, podobno kot pri ljudeh s shizofrenijo, rastejo in se razvijajo drugače od možganov zdravih mladostnikov (5). Pomembno vlogo v patogenezi BAM se je pripisovalo tudi monoaminskim živčnim prenašalcem. Največ pozornosti v raziskavah so prejeli noradrenalin, dopamin in serotonin. Prvotni model teorije o živčnih prenašalcih je predlagal povezavo depresivnih epizod z nizko ravno noradrenalina in dopamina, medtem ko naj bi bile manične epizode povezane z visoko ravno noradrenalina in dopamina. Pri obeh stanjih naj bi bila raven serotonina znižana. Vendar praktični dokazi ne podpirajo opisanega modela, zato so raziskave usmerjene na širše razumevanje delovanja sistema živčnih prenašalcev (8).

Razlike v značilnostih bipolarnе afektivne motnje med različnimi starostnimi skupinami

BAM se v otroštvu in mladostništvu izrazi drugače kot v odraslosti. Odrasli z BAM imajo v večini primerov jasno ločene epizode depresije in manije, ki lahko trajajo tedne ali celo dlje. Pri otrocih in najstnikih so meje med epizodami pogosto zabrisane, preskoči iz ene skrajnosti v drugo pa so tipično hitrejši. Mladostnik lahko npr. doživi evforijo, izbruhe jeze, hipobulijo in napade joka vse v enem dnevu. BAM se razlikuje od tipi-

čnih nihanj razpoloženja, značilnih za otroštvo in mladostništvo. Nihanja razpoloženja pri BAM so bolj ekstremna, pogosto neizzvana z zunanjimi dejavniki in vključujejo skrajne spremembe v energetski opremljenosti, vzorcih spanja ter težave s koncentracijo in spominom. Simptomi BAM mladostnike ovirajo pri šolskih obveznostih ter predstavljajo veliko oviro za vzpostavljanje zdravih medosebnih odnosov (10). Zgodnje prepoznavanje in zdravljenje sta izrednega pomena, saj so ljudje, katerih BAM se začne zgodaj, bolj nagnjeni k težjemu poteku bolezni, zlorabi substanc, hujšim epizodam v odraslosti in samomoru (11). Pomanjkanje ustreznih ukrepov je povezano ne le z večjim številom ponovitev bolezni, temveč tudi s socialnimi in šolskimi težavami ter kognitivnim upadom (12).

Diagnostični kriteriji bipolarnе afektivne motnje

Za postavitev diagnoze BAM tipa 1 je potrebna prisotnost vsaj ene epizode manije, ki lahko nastopi pred epizodami hipomanije ali po njih, ter hude depresivne epizode. Za postavitev diagnoze BAM tipa 2 je potrebna prisotnost vsaj ene epizode hipomanije ter vsaj ene hude depresivne epizode (3, 10). Diagnosticanje je lahko zapleteno in dolgotrajno. Poteka predvsem na podlagi psihiatričnega ovrednotenja bolnika s pomočjo podatkov staršev in učiteljev. Prvi korak sta natančna anamneza in psihični status s poudarkom na zgoraj opisanih simptomih in njihovem trajanju, v povezavi z bolnikovo preteklo anamnezo in družinsko anamnezo. Treba je izpeljati tudi določene laboratorijske preiskave za izključitev organskih in iatrogenih vzrokov – med drugim testi na droge, določitev alkohola v krvi, vrednost ščitničnih hormonov ter pregled zdravil, ki jih bolnik jemlje (8). Postavitev diagnoze BAM pri mladostnikih je dodatno otežena zaradi prekrivanja s simptomi, ki so značilni za druge duševne motnje, ki se pojavljajo v tem sta-

rotnem obdobju, kot npr. motnja pozornosti in hiperaktivnosti (angl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), depresija, opozicionalno-kljubovalna vedenjska motnja in anksiozne motnje (10).

Zdravljenje bipolarne afektivne motnje

Zdravljenje BAM je zapleteno in dolgotrajno. Uspešen načrt zdravljenja največkrat vključuje kombinacijo zdravil, psihoterapije in spremembe življenjskega sloga (10). Različni dejavniki vplivajo na izbiro farmakološkega in psihološkega zdravljenja, med drugim pridružene duševne motnje, preteklo zdravljenje ter znani neželeni učinki in compliance pri jemanju zdravil (8). Stabilizatorji razpoloženja in antipsihotiki so zdravilo izbora za obvladovanje akutne epizode manije ali depresije (13). Litij, najstarejši predstavnik stabilizatorjev razpoloženja, je zlati standard zdravljenja BAM. Je izredno učinkovit pri obvladovanju posameznih epizod tako depresije kot manije in zmanjšuje tveganje za ponovitve bolezni. Kot alternativa litiju se lahko poslužujemo tudi določenih antikonvulzivov, kot so valproat, lamotrigin ali karbamazepin (4). Atipični antipsihotiki, kot so olanzapin, kvetiapin in risperidon, so indicirani kot monoterapija ali v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja. Kombinacija stabilizatorja razpoloženja in atipičnega antipsihotika ima boljši učinek kot monoterapija z enim od obeh zdravil (14, 15). Ob akutni depresivni epizodi pri BAM je strogo kontraindicirana uporaba antidepresivov v obliki monoterapije. Antidepresivi namreč lahko sprožijo nastop manične epizode, zato jih pri ljudeh z BAM predpisujemo le v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja ali atipičnimi antipsihotiki (16). Cilj dolgotrajnega zdravljenja je povrnitev zmožnosti delovanja in preprečevanje ponovitev epizod. Farmakološko zdravljenje največkrat vključuje stabilizator razpoloženja, ki je bil učinkovit v akutni fazi, v obliki monoterapije ali

v kombinaciji z atipičnim antipsihotikom oz. antidepresivom (17). Čeprav so psihofarmakološki ukrepi pojmovani kot uspešni pri mladostnikih, večina spoznanj, ki so nam na voljo, temelji na raziskavah, narejenih na odrasli populaciji (4).

Poleg farmakoloških pristopov se pri zdravljenju BAM poslužujemo tudi psihoterapevtskih in psihosocialnih ukrepov. Prvi korak nefarmakoloških pristopov je psihoedukacija. Njen namen je nasloviti bolezen in izobraziti bolnike ter njihove svojce o naravi bolezni, možnih zapletih, oblikah zdravljenja in o prepoznavanju zgodnjih simptomov poslabšanja. Izredno uspešna je tudi kognitivno-vedenjska terapija. Zavestno procesiranje čustev, misli in vedenjskih vzorcev namreč igra pomembno vlogo pri obvladovanju stisk in preprečevanju zapletov motnje. Poseben poudarek psihoterapevtskega pristopa je tudi na učenju zdravega sporazumevanja in primernega odzivanja na vsakodnevne stresorje ter ureditvi higiene spanja. Najbolj učinkovite terapevtske tehnike so tiste, ki uspejo nasloviti težave, ki so za otroka oz. mladostnika najpomembnejše (4). Kombinacija farmakoloških in nefarmakoloških oblik zdravljenja zmanjša pogostost ponovitev bolezni, izboljša terapevtsko adhirenco in zniža število ter trajanje bolnišničnih sprejemov (18).

Dejavniki, ki napovedujejo slabšo prognozo, so moški spol, pridružena psihotična simptomatika, huda depresivna epizoda, medepizodna depresija in odvisnost od različnih psihoaktivnih substanc. BAM ima velik vpliv na bolnikovo kognicijo in zmožnost delovanja v vsakodnevnem življenju (8). Poleg kognicije in splošne zmogljivosti je prizadeto tudi telesno zdravje. Glavna vzroka smrti pri ljudeh z BAM sta srčno-žilne bolezni in samomor (19).

VRSTE SHIZOAFEKTIVNE MOTNJE IN KLINIČNA SLIKA

SAM je redkejša kot BAM (ocenjena prevalenca 0,3 %) in se podobno kot BAM izraža

z epizodami, med katerimi pa se, za razliko od BAM, izražajo samo simptomi psihoze z odsotnostjo simptomov razpoloženske motnje (18, 19). Slednji naj bi prevladovali večino časa med dvema epizodama razpoloženske neuravnovešenosti, kar se razlikuje od BAM, pri kateri se oseba v tem intervalu navadno vrne v evtimno stanje brez psihotičnih simptomov (20). Posamezne epizode pri tej motnji trajajo vsaj dva tedna (trajanje se pogosto razlikuje od bolnika do bolnika) in se lahko ponavljajo (18, 19). Motnja je pogostejša pri ženskah, navadno v srednjih letih, s prevlado depresivnih simptomov, BAM pa je značilnejša za mlajše bolnike. Simptomi SAM se navadno začnejo v zgodnji odraslosti (21).

Ločimo več tipov SAM. Pri maničnem tipu so izraženi simptomi manije, pri depresivnem tipu simptomi depresije, pri mešanem tipu pa prihaja do hitrih preklapov med simptomi, ki so značilni za manični in depresivni tip, simptomi so bolj nepredvidljivi (19, 21). Mešani tip SAM po mnenju nekaterih strokovnjakov šteje za najhujšo obliko motnje – bolniki se pogosteje upokojijo prej v primerjavi z drugimi oblikami SAM ali BAM (22).

Depresija in manija pri SAM se kažeta s podobnimi simptomi kot depresivne in manične epizode BAM (19). V primerjavi z BAM se pri posameznikih s SAM pojavljajo še psihotične epizode s halucinacijami in motnjami mišljenja, kot so blodnje, paranoja, zmedenost ter dezorientirane misli (23). Ob psihotičnih epizodah so posamezniki lahko prepričani v to, da nekdo upravlja z njihovim mišljenjem in da okolica lahko sliši njihove misli. Lahko mislijo, da jih drugi ljudje ali izvenzemeljska bitja nadzirajo. Pogosto imajo na splošno občutek, da nimajo nadzora nad lastnimi mislimi in vedenjem, kar v njih vzbuja stisko. Izoblikujejo se blodnje – ideje in prepričanja, v katera so trdno in nedvomno prepričani, ki jih ne sprejema nihče drug in niso povezani s kulturnimi, verskimi in etni-

čnimi prepričanji ter niso dobro sprejeti v družbi. Pogosto mislijo, da jim želi nekdo škodovati, da nekdo vohuni za njimi, jih preganja, zaradi česar so zelo prestrašeni, paranoični. Posledično se umikajo osebi, na katero so vezana ta prepričanja, ali pa se celo osamijo od celotne družbe. Blodnje se lahko začnejo iznenada in se nato oblikujejo skozi tedne ali mesece. V nekaterih primerih si lahko bolnik z blodnjami razlaga halucinacije (21).

Etiologija in patogeneza shizoafektivne motnje

Razvoj SAM, prav tako kot BAM, povezujejo z genetskimi dejavniki in dejavniki okolja (24). Raziskave kažejo, da so v razvoj SAM vpleteni isti genetski dejavniki tveganja kot pri BAM, shizofreniji in unipolarni depresiji. Stres in travmatični življenjski dogodki (kot npr. fizične bolezni, nesreče, nasilje, izguba bližnje osebe, socialna osamitev, finančne težave ipd.) prispevajo k začetku epizode SAM. Še poseben dejavnik tveganja predstavljajo travmatične izkušnje v otroštvu (21).

Natančno patofiziološko ozadje bolezni tako kot pri BAM ni najbolj znano. Tudi pri tej motnji so ugotovili strukturne spremembe in spremembe v delovanju možganov, nekateri strokovnjaki celo menijo, da bi zaradi tega SAM lahko šteli za podtip shizofrenije (24). Bolniki s SAM imajo pogosto večji upad kognitivnih zmožnosti kot bolniki z BAM (23, 25).

Diagnostični kriteriji shizoafektivne motnje

Za postavitev diagnoze SAM je treba izpolniti naslednje kriterije (3):

- prisotnost dveh ali več izmed naštetih simptomov, ki so prisotni večino časa znotraj obdobja enega meseca:
 - blodnje,
 - halucinacije (predvsem slušne),
 - neorganiziran govor (disociacije, neustreznost, novotvorjenke),

- neorganizirano oz. katatonsko vedenje,
- negativni simptomi (apatija, socialni umik, neustrezni čustveni odzivi),
- vsaj dva tedna so prisotni samo psihotični simptomi, brez razpoloženske simptomatike,
- večino časa trajanja psihotične epizode so izpolnjeni tudi kriteriji za manično ali hudo depresivno epizodo in
- stanje ni posledica zlorabe zdravil ali psihoaktivnih substanc.

Fizični pregled bolnika ter klinični in laboratorijski testi pomagajo pri izključevanju drugih vzrokov (20).

Zdravljenje shizoafektivne motnje

Zdravljenje SAM zajema farmakološke in psihoterapevtske pristope. Med zdravili izbiramo med antipsihotiki, stabilizatorji razpoloženja in antidepresivi. V primerjavi z BAM je pri zdravljenju SAM večji poudarek predvsem na uporabi antipsihotikov, ki so učinkoviti za zdravljenje psihotičnih epizod in agresivnega vedenja, nekoliko pa vplivajo tudi na razpoloženje. Poznamo več različnih antipsihotikov, najpogostejše predpisovani so paliperidon, risperidon, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol in haloperidol. Stabilizatorje razpoloženja uporabljamo ob ponavljajočih se maničnih epizodah, največkrat v kombinaciji z antipsihotiki. Med stabilizatorje razpoloženja spadajo zdravila, kot so litij, valprojska kislina, karbamazepin, okskarbazepin in lamotrigin. Antidepresive uporabljamo za zdravljenje depresivnih simptomov pri SAM, vedno le v kombinaciji z antipsihotikom ali stabilizatorjem razpoloženja. Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) so antidepresivi izbora. Med pogostejše uporabljene SSRI so fluoksetin, sertralin, citalopram, escitalopram in paroksetin. Pred začetkom jemanja antidepresiva je bistvenega pomena, da izključimo manično epizodo in s tem preprečimo tveganje za njeno poslabšanje (22).

Psihoterapija zajema terapijo posameznika, družinsko terapijo in psihosocialne programe. Njen cilj je razviti bolnikove socialne veščine in izboljšati njihovo kognitivno delovanje, da bi preprečili ponovitev simptomov in morebitno ponovno bolnišnično zdravljenje. V sklopu terapije posameznika želimo normalizirati bolnikove miselne procese, mu pomagati razumeti motnjo in zmanjšati pojavnost simptomov. Pri tem je zelo uspešna kognitivno-vedenjska terapija. Ključnega pomena pri zdravljenju SAM je vključevanje družine. Vključenost družine v terapijo namreč pomaga bolniku pri doslednem jemanju zdravil in rednem obisku terapij, obenem pa daje možnost naslavljanja težav celotne družine (22).

Diagnostična merila SAM se občasno spreminjajo, zato je prognostične raziskave težje izvesti. Glede na izvedene raziskave se v približno 50 % primerov ob rednem jemanju predpisanih zdravil lahko doseže (delno) remisijo z minimalnimi simptomi ali brez njih in bolniki lahko opravljajo delo (22).

PRIKAZ PRIMERA

V prikazu primera je predstavljeno 18-letno dekle, ki je od 14. leta vključeno v (pedo)psihiatrično obravnavo zaradi suma na motnjo psihotičnega spektra.

V mamini družini so prisotne duševne motnje – babica ima BAM in multiplo sklerozo, babičin polbrat ima epilepsijo, stric ima anksiozno motnjo. Mama je sicer izobražena, vendar nezaposlena. Dekličin oče je redno zaposlen, ima pa občasne panične napade. Družina nima finančnih težav. Nosečnost in porod sta potekala brez posebnosti, prav tako zgodnji razvoj, vse mejnike je dosegla v predvidenem časovnem okviru, brez pomembnejših stresnih dogodkov v zgodnjem otroštvu. Od telesnih težav ima znano alergijsko astmo in rinitis, včasih potrebuje zdravljenje po potrebi z lortadinom in salbutamolom. Pri devetih letih je imela zaradi prehodnega dvojnega vida

in motenj ravnotežja opravljen MRI glave, ki razen pinealne ciste ni pokazal posebnosti, ugotovljena je bila daljnovidnost, dobila je očala. Pri desetih letih je imela odstranjen slepič, eno leto kasneje je imela kirurški poseg na meniskusu. Živi s starejšo sestro, ki ima femoralno displazijo, sicer je zdrava, ter mamo in očetom, s katerimi ima dober in zaupen odnos. Osnovno šolo je zaključila z odličnim uspehom, udeleževala se je šolskih tekmovanj iz matematike in logike, kjer je dobivala priznanja, trenirala je plezanje. Šolanje je nadaljevala na gimnaziji, ki pa ga je v prvem letniku zaradi težav z duševnim zdravjem opustila.

Že iz zgodnjega otroštva ima fobijo pred žuželkami. V nižjih razredih osnovne šole je bila izključena iz vrstniške skupine, kar je doživela kot zelo stresno. Eno leto pred prvim sprejemom na pedopsihiatrični oddelek je imela prvo depresivno epizodo, več mesecev je bila slabo razpoložena in brez energije, vse se ji je zdelo brezsmiselno. V najslabših dneh ni mogla vstati iz postelje, v ničemer ni uživala, pogosto ji je šlo na jok. Prisotne so bile misli na smrt ter samopoškodbeno vedenje, sprva s praskanjem, kasneje tudi z rezanjem. Po približno pol leta je prvič nastopilo obdobje povišane razpoloženske lege, ki se je v istem letu ponovilo štirikrat. Imela je veliko idej, prisotno je bilo nenavadno vedenje. Skoraj nič ni spala, ni se mogla zbrati ali vzdrževati pozornost, imela je neizvedljive načrte in ideje ter preveč misli naenkrat. Med zadnjo manično epizodo pred prvo hospitalizacijo je sumila, da ji želijo družinski člani škodovati. Imela je občutek, da jo zasledujejo trikotniki, imela je prisluhe, slišala je zvok iz omare, kot da je nekdo notri. Na steno je risala trikotnike. Po enem tednu se je spet pojavilo znižano razpoloženje z intenzivnimi mislimi na smrt, naredila je samomorilni načrt in napisala poslovilno pismo.

Pri 14 letih je bila prvič sprejeta v bolnišnično oskrbo na oddelku za otroško psihiatrijo, kjer je bila postavljena diagnoza

BAM. Ob sprejemu je navajala ekstremna nihanja razpoloženja. Depresivno razpoloženje, ki je bilo prisotno ob prihodu, je po uvedbi zdravljenja z zdravilom aripiprazolom hitro prešlo, navajala je dobro počutje in željo po vrnitvi domov in v matično šolo.

V naslednjem letu je bilo v ospredju predvsem znižano razpoloženje z upadom energije in intenzivnimi mislimi na smrt. Občasno je navajala kratkotrajne občutke ogroženosti in zasledovanja, imela je občutek, da bi ji lahko mama škodovala, opisovala je, da vidi kroge, ki so jo hoteli opozoriti, da jo nekdo zasleduje in jo opazuje in ji hoče škodovati. V sklopu ambulantnega vodenja je bil prilagojen odmerek aripiprazola, dodatno je bil uveden sertralin, ki je bil nato zaradi pomanjkljivega učinka zamenjan za fluoksetin. Ob prehodni psihotični epizodi je bil dodan antipsihotik olanzapin, ki ga je zaradi povečanega teka in občutkov megle v glavi odklanjala. Po potrebi ob agitaciji ali nespečnosti je prejela klonazepam. Zaradi samomorilne ogroženosti so imela popoln nadzor nad zdravili starši, sama dostopa ni imela.

V eni od depresivnih epizod ob povečanih obremenitvah v šoli je s samomorilnim namenom zaužila večje količine analgetikov, ki si jih je kupila sama v lekarni. Po poskusu samomora je bila ponovno sprejeta v bolnišnico. Po začetni stabilizaciji stanja je želela domov, zavrnila je bolnišnično oskrbo na psihoterapevtskem oddelku. Odpuščena je bila s trotirnim farmakološkim zdravljenjem s fluoksetinom, aripiprazolom in risperidonom. Vodenje je ponovno nadaljevala ambulantno. Redno šolanje je prekinila in se vpisala v program šolanja za odrasle, ki je bil manj obremenjujoč.

Med ambulantnim vodenjem se je v klinični sliki ves čas, kljub minimalnim stresnim dejavnikom iz okolja in ob farmakološkem zdravljenju z ustrežno compliance, prepletala različna simptomatika. Prisotno je bilo znižano razpoloženje, brez jasnih

maničnih epizod, izstopala je izrazita socialna anksioznost z izogibanjem odhodom iz hiše. Občasno so bili prisotni krajši paranooidni preboji, ko je imela občutek, da jo nekdo zasleduje, imela je občutek, da se žuželke združujejo v mafijske združbe in želi jo škoditi njej in njeni družini. Imela je tudi prehodno epizodo restriktivne motnje hranjenja z izogibanjem hrani in želji po hujšanju ter občasna obdobja spolne disforije z nesprijemanjem svojih prsi in ženskega spola. Vedno pogosteje je poročala o zastrmitvah, ob katerih je popolnoma ohromela ali pa je potresavala s celim telesom, kar je spominjalo na epileptične napade.

Z namenom izključitve epileptičnih napadov je bila sprejeta v bolnišnično oskrbo na nevrološkem oddelku pediatrične klinike, opravila je elektroencefalogram in MRI glave, ki sta bila brez posebnosti, napade so opredelili kot konverzivne, nadaljevala je z ambulantno obravnavo, še naprej je prejela zdravila – venlafaksin, kariprazin in klonazepam po potrebi ob agitaciji.

V naslednjih dneh je imela pogoste nenadzorovane zgibke celotnega telesa, ob tem je bila agresivna do sebe in domačih. Opisala je občutek izgube nadzora, kot da bi jo prevzelo nekaj drugega, svojih dejanj se je zavedala, vendar nanje ni imela vpliva. Bila je kot ujetnik – misli in deli osebnosti so se ji želele vsiliti in jo nadvladati, ni imela več občutka, da je res ona. Sprejeta je bila v nujno bolnišnično oskrbo na enoti intenzivne otroške in mladostniške psihiatrije. Med bolnišnično oskrbo so predlagali uvedbo litijevega karbonata, kar je zaradi potrebe po daljši bolnišnični oskrbi na terapevtskem oddelku skupaj z več mladostniki zavrnili. Opuščena je bila z enotirnim zdravljenjem z risperidonom, antidepresiv je bil ukinjen.

Po odpustu je navajala globoko depresivno simptomatiko, bila je popolnoma brez volje in energije, tudi skrb za osebno higieno ji je predstavljala velik napor.

Razvila je neželene stranske učinke ob risperidonu v smislu okulogirnih kriz in laktacije iz ene dojke, izgubila je menstruacijo. Zdravljenje z risperidonom je bilo ukinjeno, uveden je bil stabilizator razpoloženja lamotrigin ter še dodatno olanzapin zaradi rezidualnih paranooidnih občutkov in motenj spanja. Ob vztrajanju laktacije smo dodali aripiprazol, ob čemer so laktacije prenehale, ponovno se je vzpostavil redni mesečni cikel.

Ob dvotirnem antipsihotičnem zdravljenju (olanzapin in aripiprazol) se paranooidni občutki niso več pojavljali, je pa ves čas tožila za depresivnim razpoloženjem in nespečnostjo. V zdravljenje smo še dodatno uvedli antidepresiv mirtazapin. Ob tem se je spanje uredilo, razpoloženje se je malenkost izboljšalo in je nihalo med blago do zmerno znižanim, misli na smrt je zanižala, konverzivni napadi se niso več pojavljali. Od stranskih učinkov je bil v ospredju povišan tek s povečano željo po sladkem in pridobivanje telesne mase, kar je sprejela zaradi boljšega razpoloženja, simptomi motnje hranjenja se niso ponovili.

RAZPRAVA

Med obravnavo smo se srečali s številnimi izzivi pri diagnostiki in zdravljenju. Prvi izziv je predstavljala sama postavitev diagnoze, ki tako pri BAM kot tudi pri SAM in shizofreniji temelji na kliničnem opazovanju. Pri bolnici smo priča zelo pestri klinični sliki z izrazitimi nihanjem razpoloženja od globoke depresije do manične epizode s psihotičnimi simptomi ter z mnogimi pridruženimi motnjami – socialna anksioznost, specifična fobija pred žužkami, konverzivni napadi, občutki depersonalizacije, restriktivna motnja hranjenja ter spolna disforija. Vmes so se prehodno pojavljale tudi prave psihotične epizode izven obdobja manije s skrhanim resničnostnim nadzorom.

Med zdravljenjem smo se tudi soočali z mnogimi izzivi. Bolnica je sicer navezala dober in zaupen odnos s pedopsihiatrom,

izkazovala je uvid v svoje stanje, zavedala se je potrebe po zdravljenju z zdravili in jih je tudi redno jemala. Se je pa večina antidepressivov izkazala za slabo učinkovite (sertralin, fluoksetin) oz. slabo prenosljive (venlafaksin) ali z jasnimi neželenimi stranskimi učinki (mirtazapin). Za neželenimi stranskimi učinki je tožila tudi pri uvajanju zdravljenja z antipsihotiki – ekstrapiramidna simptomatika in laktacija po risperidonu, povišan tek in nezmožnost miselnih procesov po olanzapinu. Dobro je prenašala aripiprazol in kariprazin, ki pa sta se izkazala za premalo učinkovita v preventivi pred psihotičnimi epizodami. Velik izziv je predstavljalo tudi odklanjanje bolnišničnega zdravljenja, kjer bi lahko podrobneje spremljali bolnišnico stanje in objektivizirali prisotnost stranskih učinkov, morda bi bila smiselna tudi uvedba litija v nadzorovanem okolju.

Za optimizacijo zdravljenja bi bilo treba povečati toleranco na neprijetne telesne občutke in na stresne dejavnike iz okolja. Obravnava je veliko pozornost in upanje usmerjala na iskanje ustreznega zdravljenja z zdravili, manj pa je bila osredotočena na nefarmakološke ukrepe. Bolnico bi morali bolj spodbujati oz. ji pomagati pri učenju socialnih veščin in pri postopni ponovni vključiti med vrstnike. Ustrezno pomoč vidimo v daljšem bolnišničnem zdravljenju na psihoterapevtskem oddelku, prilagojenem za mladostnike s psihotičnimi motnjami, kjer bi se krepile zgoraj omenjene veščine sočasno z varnim prilagajanjem farmakološkega zdravljenja. Vendar v Sloveniji takšnega oddelka za mladoletne bolnike nimamo. Bolnišnični oskrbi na

psihoterapevtskem oddelku za mladostnike se je mladostnica izogibala, saj se na oddelku obravnavajo predvsem mladostniki s težavami razvijajočih se osebnostnih motenj, med katerimi se ni počutila dobro in kar je v svetu tudi uradna kontraindikacija.

Dolgoročna cilja zdravljenja ostajata čim daljša remisija psihotične simptomatike ter čim boljša stabilizacija razpoloženja. Vzpostaviti želimo primerno raven kritičnosti do pomoči, ki jo nudi zdravljenje z zdravili, in krepiti motivacijo za daljše bolnišnično zdravljenje, ki ji bo omogočalo krepitev socialnih spretnosti v varnem okolju, kar bo pomemben korak v vrnitev zmožnosti normalnega delovanja in nadaljevanje šolanja.

ZAKLJUČEK

Diagnostika in obravnava psihotičnih in/ali razpoloženskih motenj v mladostniškem obdobju predstavlja svojevrsten izziv, saj simptomi pogosto še niso polno izraženi in se med seboj prikrivajo tudi z mladostniško problematiko iskanja lastne osebnosti. Poleg tega so mladostniki tudi bolj dovzetni za predloge ter slabše prepoznavajo in izražajo svoje občutke. Pri predpisovanju zdravil smo previdnejši, saj večino zdravil, ki jih uporabljamo, predpisujemo nenaменно (angl. *off-label use*), poleg tega so mladostniki bolj nagnjeni k stranskim učinkom.

S prispevkom smo želeli opozoriti na opisane dileme na konkretnem primeru in tako spodbuditi k nadaljnjim raziskavam in objavam na področju motenj psihotičnega spektra pri mladostnikih.

LITERATURA

1. Arciniegas DB. Psychosis. Continuum (Minneapolis). 2015; 21 (3): 715–36. doi:10.1212/01.CON.0000466662.89908.e7
2. Frangeš T, Dernovšek MZ. Bipolarna motnja razpoloženja. Med razgl. 2013; 52 (1): 79–92.
3. American Psychiatric Association. DSM-V: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition. 5th ed. Philadelphia: American Psychiatric Association. 2013.
4. Renk K, White R, Lauer BA, et al. Bipolar disorder in children. Psychiatry J. 2014; 2014: 928685. doi: 10.1155/2014/928685
5. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, et al. Diagnosis and treatment of bipolar disorder: A Review. JAMA. 2023; 330 (14): 1370–80. doi: 10.1001/jama.2023.18588
6. Malhi GS, Jaddi M, Bell E. The diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents: Past, present and future. Bipolar Disord. 2023; 25 (6): 469–77. doi: 10.1111/bdi.13367
7. Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide risk in bipolar disorder: A Brief Review. Medicina (Kaunas). 2019; 55 (8): 403. doi: 10.3390/medicina55080403
8. Miklowitz DJ, Johnson SL. The psychopathology and treatment of bipolar disorder. Annu Rev Clin Psychol. 2006; 2: 199–235. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095332
9. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. J Clin Psychiatry. 2010; 71 (7): 864–72. doi: 10.4088/JCP.08m04994ye1
10. Post RM, Grunze H. The challenges of children with bipolar disorder. Medicina (Kaunas). 2021; 57 (6): 601. doi: 10.3390/medicina57060601
11. Grande I, Vieta E. Pharmacotherapy of acute mania: Monotherapy or combination therapy with mood stabilizers and antipsychotics? CNS Drugs. 2015; 29 (3): 221–7. doi: 10.1007/s40263-015-0235-1
12. Malhi GS, Tanious M, Berk M. Mania: Diagnosis and treatment recommendations. Curr Psychiatry Rep. 2012; 14 (6): 676–86. doi: 10.1007/s11920-012-0324-5
13. Grande I, Hidalgo-Mazzei D, Nieto E, et al. Asenapine prescribing patterns in the treatment of manic in- and outpatients: results from the MANACOR study. Eur Psychiatry. 2015; 30 (4): 528–34. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.01.003
14. Vieta E. Antidepressants in bipolar I disorder: Never as monotherapy. Am J Psychiatry. 2014; 171 (10): 1023–6. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070826
15. Vieta E, Langosch JM, Figueira ML, et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: Results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd). Int J Neuropsychopharmacol. 2013; 16 (8): 1719–32. doi: 10.1017/S1461145713000278
16. Colom F, Vieta E, Martínez A, et al. What is the role of psychotherapy in the treatment of bipolar disorder? Psychother psychosom. 1998; 67 (1): 3–9. doi: 10.1159/000012252
17. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, et al. Mortality of patients with mood disorders: Follow-up over 34–38 years. J Affect Disord. 2002; 68 (2–3): 167–81. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00377-9
18. Wy TJP, Saadabadi A. Schizoaffective disorder [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 Jul 22]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541012/>
19. Harris A. Approach to schizophrenia. Intern Med J. 2023; 53 (4): 473–480. doi: 10.1111/imj.16068
20. Paul T, Javed S, Karam A, et al. A misdiagnosed case of schizoaffective disorder with bipolar manifestations. Cureus. 2021; 13 (7): e16686. doi: 10.7759/cureus.16686
21. Cuesta MJ. First-episode psychosis: Current research and future developments. Span J Psychiatry Ment Health. 2023; 16 (3): 133–134. doi: 10.1016/j.sjpmh.2023.11.002
22. Marneros A. Schizoaffective disorder: Clinical aspects, differential diagnosis, and treatment. Curr Psychiatry Rep. 2003; 5 (3): 202–5. doi: 10.1007/s11920-003-0043-z
23. Mancuso SG, Morgan VA, Mitchell PB, et al. A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. J Affect Disord. 2015; 172: 30–7. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.035
24. Azorin J-M, Kaladjian A, Fakra E. Aspects actuels du trouble schizo-affectif [Current issues on schizoaffective disorder]. Encephale. 2005; 31 (3): 359–65. doi: 10.1016/s0013-7006(05)82401-7
25. Madre M, Canales-Rodríguez EJ, Ortiz-Gil J, et al. Neuropsychological and neuroimaging underpinnings of schizoaffective disorder: A systematic review. Acta Psychiatr Scand. 2016; 134 (1): 16–30. doi: 10.1111/acps.12564

Jerneja Bizjak Kolšek¹, Jana Lozar Krivec²

Ultrazvok pljuč pri novorojenčku

Neonatal Lung Ultrasound

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: UZ pljuč, novorojenček, sindrom dihalne stiske novorojenčka, sindrom aspiracije mekonija, pnevmotoraks, prehodna tahipneja novorojenčka

Opredelitev vzroka dihalne stiske pri novorojenčku je pogosta diagnostična težava, pri kateri si lahko pomagamo z UZ pljuč, ki pa je zaradi odboja UZ-valov na stiku med tekočino in zrakom še do leta 2008 veljal za neprimerno slikovno metodo. Z UZ pljuč pogosto ne prikažemo neposredno pljučnega parenhima (kot npr. pri RTG ali CT prsnih organov), temveč si pri diagnozi pljučne patologije običajno pomagamo z analizo UZ-artefaktov. Pridobljene slike pogosto niso patognomonične za določeno bolezen, saj jih lahko vidimo pri različnih fizioloških in patoloških stanjih, vendar prisotnost različnih UZ-znakov skupaj s klinično sliko v večini primerov omogoča natančno diagnozo. UZ pljuč pri novorojenčku najpogosteje uporabljamo pri diagnostiki sindroma dihalne stiske novorojenčka, sindroma aspiracije mekonija, pnevmotoraksa in prehodne tahipneje novorojenčka. UZ pljuč je varna, natančna in zanesljiva metoda. Je neionizirajoča, saj ne uporablja sevanja, sorazmerno enostavna za izvedbo in učenje, poceni, relativno hitra, možno jo je uporabiti neposredno ob bolniku (na oddelku, kjer leži), rezultati pa so na voljo takoj. Usmerja zdravljenje in nadaljnje diagnostične postopke in omogoča opazovanje odzivov na naše ukrepe. Pomanjkljivost UZ pljuč je prepoznava le tistih sprememb, ki dosežejo površino pljuč oz. plevro. UZ pljuč bo sčasoma najverjetneje postal prva slikovna metoda v procesu diagnostike in zdravljenja novorojenčka z dihalno stisko, njegovo natančnost in primerljivost med bolniki pa bodo v prihodnosti še izboljšale standardizirane lestvice in točkovniki.

ABSTRACT

KEY WORDS: lung ultrasound, newborn, neonatal respiratory distress syndrome, meconium aspiration syndrome, pneumothorax, transient tachypnoea of the newborn

Determining the cause of respiratory distress in a newborn is a common diagnostic problem that can be assessed with a lung ultrasound. This, however, was considered an inappropriate method until 2008 due to the reflection of ultrasound waves at the interface between liquid and air layers. By using a lung ultrasound, we usually do not evaluate real images of the lung parenchyma (like on X-ray or CT scans), but are instead helped by numerous echogenicity patterns, which are generally only ultrasound artefacts. The obtained images are often not pathognomonic for a specific disease, as they can be seen

¹ Jerneja Bizjak Kolšek, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; bizjak.jerneja@gmail.com

² Doc. dr. Jana Lozar Krivec, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

in various physiological and pathological conditions, however, the presence of various ultrasound signs together with the clinical picture allows for an accurate diagnosis in most cases. The lung ultrasound is most often used in the diagnosis of newborn respiratory distress syndrome, meconium aspiration syndrome, pneumothorax, and transient tachypnoea of the newborn. The lung ultrasound is a safe, accurate and reliable method. It is non-ionizing, bedside, relatively simple for execution and easily taught; it is inexpensive, relatively fast, it can be used directly next to the patients (on the ward where they are lying) and results are available immediately. It directs the treatment and further diagnostic procedures and enables the observation of responses to our measures. The disadvantage of the lung ultrasound is the fact it only enables the recognition of changes that reach the surface of the lungs or the pleura. Over time, the lung ultrasound will most likely become the first imaging method in the process of diagnosing and treating newborns with respiratory distress, and its accuracy and comparability between patients will be further improved by standardized scales and scoring systems in the future.

UVOD

Oprelitev vzroka dihalne stiske pri novorojenčku je zaradi nizke občutljivosti in specifičnosti kliničnih znakov ter diagnostičnih postopkov pogosto diagnostična težava (1). Do leta 2008 je veljalo prepričanje, da pljuč ne moremo pregledovati z UZ, saj se na stiku dveh snovi z zelo različno akustično impedanco UZ-valovi odbijejo in tako popolni odboj UZ na meji tkiva in zraka preprečuje nastanek neposredne slike pljučnega parenhima (2–4). V zadnjih letih pa je ultrazvok pljuč (UZP) postal uveljavljena diagnostična preiskava za opredeljevanje različnih neonatalnih pljučnih bolezni (1, 4, 5). Z UZP si lahko prikažemo tkiva prsnega koša in plevralni prostor s plevro ter patološke procese pljučnega parenhima v stiku s plevro (6). Da je UZP enako (ali celo bolj) učinkovita diagnostična metoda kot RTG prsnih organov (lat. *pulmo et cor*, pc), je potrdilo več nedavnih raziskav (5).

OSNOVE ULTRAZVOČNE PREISKAVE PLJUČ

Kaj je pomembno pri izvajanju ultrazvoka pljuč pri novorojenčku

Pri pregledovanju moramo zagotoviti, da je novorojenček v ležečem položaju in mu je pri tem udobno (7). Običajno je novorojen-

ček v inkubatorju ali ogrevani postelji (5). V ležečem položaju na hrbtu z UZ pregledujemo anteriorni in lateralni del prsnega koša, za posteriori del, če klinično stanje dopušča, pa moramo novorojenčka položiti na bok ali trebuh. Novejša smernice priporočajo, da pri UZP vedno pregledamo celoten prsni koš – anteriorno, lateralno in posteriorno. Raziskave, ki potrjujejo prednost celotnega pregleda prsnega koša, so sicer maloštevilne, saj je večina raziskovalcev v svojih raziskavah novorojenčke pregledovala le v legi na hrbtu, torej le anteriorni in lateralni del prsnega koša. Poleg tega pa lahko pri zelo nestabilnih/bolnih novorojenčkih ob spreminjanju položaja telesa povzročimo kardiorespiratorno nestabilnost, tako da dodatne informacije, ki jih dobimo s pregledom posteriornega predela, ne odtehtajo nevarnosti, ki ji je ob spremembi položaja telesa izpostavljen novorojenček. V večini primerov tako novorojenčke pregledujemo le v položaju, v katerem so, in jih ne premikamo oz. obračamo (7).

UZP je dinamična preiskovalna metoda. Pri izvajanju UZP moramo upoštevati spremembe, ki lahko nastanejo zaradi premikanja bolnika v različne položaje. Osnovno načelo, ki ga moramo upoštevati, je, da se pri na hrbtu ležečem bolniku zrak dvigne nad

tekočino in se tako nabere anteriorno in aksilarno, tekočina pa se razporedi dorzalno (6).

Pri novorojenčkih za UZP najpogosteje uporabljamo visokofrekvenčne (> 10 MHz) linearne sonde, kar se razlikuje od UZP pri odraslih, kjer običajno uporabljamo nizkofrekvenčne konveksne sonde. Linearne sonde so primernejše za pregled novorojenčkove tanke prsne stene in majhnih, še razvijajočih se pljuč (5, 7). V raziskavah, ki so primerjale rezultate preiskav med različno izkušenimi preiskovalci, se je izkazalo, da je najmanj odstopanj pri uporabi visokofrekvenčne mikrosonde (angl. *hockey stick probe*), a je bila ponovljivost dobra, ne glede na strokovne izkušnje ocenjevalcev in vrsto sonde (7).

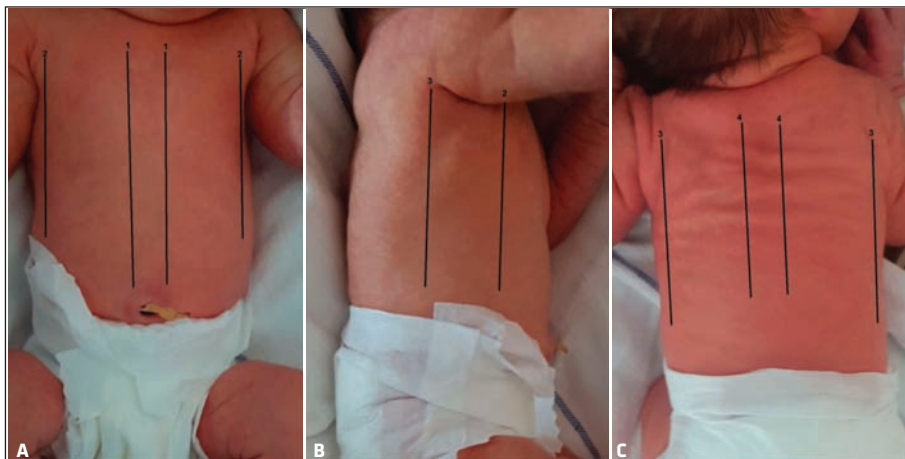
Postopek izvajanja ultrazvoka pljuč pri novorojenčku

Za standardizacijo postopka si izvajalec pred preiskavo površino prsnega koša navidezno razdeli na tri regije, ki jih prikazuje slika 1 (2):

- anteriorna regija: med parasternalno in anteriorno aksilarno linijo,
- lateralna regija: med anteriorno in posteriorno aksilarno linijo ter

- posteriorna regija: med posteriorno aksilarno in paravertebralno linijo.

Med UZP se preiskovalec poslužuje dveh pogledov oz. presekov, in sicer vzdolžnega (longitudinalnega) pogleda in prečnega (transverzalnega) pogleda. Preiskovalec pregled začne z vzdolžnim pogledom, pri katerem sondo z indikatorjem, obrnjenim proti glavi bolnika, postavi pravokotno na rebra v zgornji anteriorni regiji, nato pa z njo drsi v lateralni smeri od parasternalne linije proti aksili (6). Ko pregleda celotno zgornjo anteriorno regijo, sondo premakne nižje in nato še v preostale regije. Potem preiskovalec obrne sondo za 90° z indikatorjem, obrnjenim v bolnikovo desno, in jo položi vzporedno z rebri v medrebrne prostore, po katerih drsi v lateralni smeri. Lateralno drsenje pri zelo majhnem novorojenčku pogosto ni potrebno, saj dolžina sonde pokrije celotno širino pregledovanega predela oz. prsnega koša. Tako si prikaže še prečni pogled na pljuča novorojenčka (7). Na UZ-sliki so kranialno ležeče strukture na levi strani slike, kavalno ležeče strukture na desni strani, desna stran bolnika je na levi



Slika 1. Razdelitev površine prsnega koša na tri navidezne regije. Anteriorna regija med parasternalno (1) in anteriorno aksilarno (2) linijo (A). Lateralna regija med anteriorno (2) in posteriorno (3) aksilarno linijo (B). Posteriorna regija med posteriorno (3) aksilarno in paravertebralno (4) linijo (C).

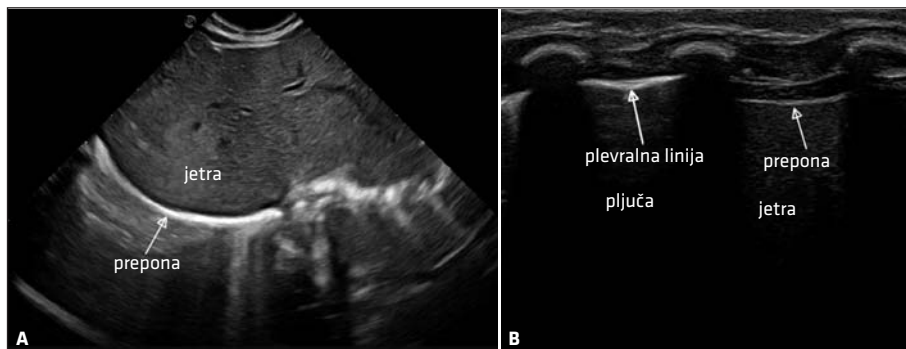
strani slike (6). Slika 2 prikazuje položaj sonde pri vzdolžnem in prečnem pogledu.

Mejo med prsnim košem in trebušno votlino nam določa prepona, ki jo lahko ocenjujemo lateralno ob jetrih in vranici ali subkostalno. Pri otrocih in suhih odraslih je možen tudi subksifoidni pogled na prepono, ki nam v B-načinu/na sivinski sliki (angl. *B-mode*) omogoča istočasni prikaz

leve in desne prepone in tako primerjavo njunega gibanja (8). Lateralno ob vranici ali jetrih je prepona vidna kot hipoehogena struktura, ki pa si je pri subkostalnem pogledu pogosto ne moremo prikazati. Prikažemo pa si lahko hiperehogeno linearno strukturo, ki v subkostalnem pogledu ločuje prsni koš in jetra oz. vranico (slika 3). Le-ta je pravzaprav ekvivalent plevralne



Slika 2. Prikaz položaja sonde pri vzdolžnem pogledu (sonda je pravokotna na rebra) (A) in pri prečnem pogledu (sonda je vzporedna glede na rebra) (B).



Slika 3. Prikaz prepone. Subksifoidni pogled s konveksno UZ-sondo (A). Lateralni pogled z linearno sondo (B).

linije bazalnega dela pljuč, tudi gibanje te linije in prepone je praktično ekvivalentno, razen v primerih patologije, ki odmakne bazalne dele pljuč od prepone (npr. plevralni izliv) (6). Pomembno je, da preiskovalec oceni prepono oziroma njeno gibanje, zato mora sondo položiti pod ksifoid, kjer si nato z nagibanjem sonde prikaže subkostalni pogled na diafragmo (7).

V nujnih primerih in pri znanih kroničnih bolnikih je UZP lahko bolj usmerjen glede na klinične podatke o bolniku (7).

Ultrazvok pljuč kot semikvantitativna metoda oz. funkcionalni ultrazvok pljuč

UZP se najpogosteje uporablja v diagnostične namene (kvalitativna metoda, deskriptivni UZP), v zadnjih letih pa so bile objavljene raziskave o uporabi UZP za pomoč pri sledenju bolezenskega dogajanja in pri odločitvah o zdravljenju (semikvantitativna metoda, funkcionalni UZP) (9).

Predstavljene so bile različne lestvice za spremljanje stopnje prizadetosti pljuč, ki služijo kot pomoč pri odločitvi o uvedbi specifičnega zdravljenja ali kot prognostični dejavnik za določeno bolezensko stanje. Lestvice so sestavljene iz vsote točk, ki jih preiskovalec dodeli določenemu področju pljuč glede na UZ-najdbe. Za izračun števila točk preiskovalec prsni koš razdeli v cone oz. kvadrante, ki jim nato določi število točk. Seštevek točk iz vseh kvadrantov predstavlja skupno oceno, ki omogoča presojo o stanju in napredovanju pljučne bolezni pri bolniku ter bolj objektivno primerjavo med različnimi bolniki ali med izvidi UZP pri istem bolniku v različnih časovnih obdobjih. V neonatologiji so omenjene lestvice v uporabi predvsem za odločitve o uvedbi zdravljenja s surfaktantom ali napovedovanju uspeha zdravljenja in tudi razvoja kronične bolezni pljuč novorojenčka (7).

Poleg lestvic so vedno bolj v uporabi tudi različni UZ-algoritmi. Raimondi in sodelavci so npr. predstavil protokol SAFE

(Sonographic Algorithm for liFe-threatening Emergencies) za uporabo v primeru nepričakovane hude dekompenzacije novorojenčka. Namen protokola je odkriti ali izključiti najnujnejše in morebitno smrtne zaplete, ki potrebujejo takojšnje ukrepanje (10).

OSNOVNI ELEMENTI ULTRAZVOKA PLJUČ

Ker pljuča napolnjuje zrak, ki omejuje neposredno UZ-pregledovanje pljučnega parenhima, pri UZP večinoma ne ocenjujemo resničnih slik, ampak si pomagamo z različnimi UZ-artefakti (6, 7).

Ultrazvok zdravih pljuč

Na statičnem UZ-posnetku prsnega koša zdravega novorojenčka si od zgoraj navzdol sledijo (7):

- koža, podkožje in mišice prsnega koša,
- rebra, ki so lahko hrustančasta ali že zakostenela, medrebrne mišice ter
- plevralna linija.

Te tri strukture UZ prikaže takšne, kot anatomsko so (t. i. resnična UZ-slika). Pri zdravih pljučih si struktur pod plevralno linijo ne moremo prikazati, vidni so le artefakti (7).

Plevralna linija

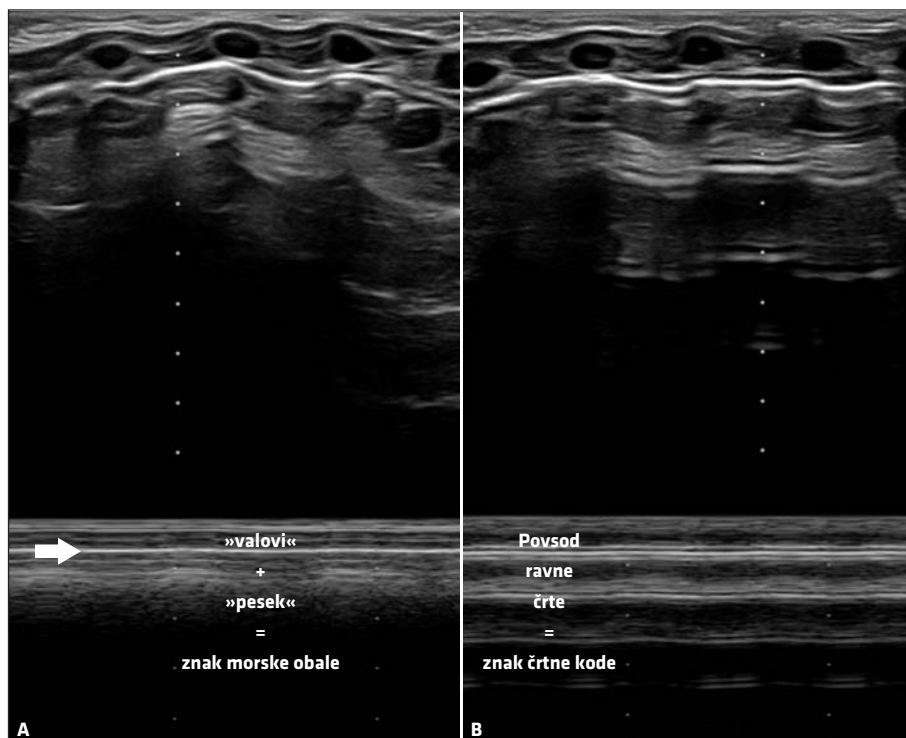
Med izvedbo UZP smo najbolj pozorni na dogajanje v področju plevralne linije, kjer se pojavlja večina najpomembnejših normalnih in patoloških znakov (2, 6). Plevralna linija je enakomerna tanka hiperehogena linija, ki meri manj kot 0,5 mm (slika 4) in predstavlja stik med visceralno in parietalno plevro, oz. mejo med steno prsnega koša in pljučnim parenhimom. V normalnih pogojih je pri zdravem novorojenčku vedno prisotna. Vidna postane po nekaj vdihih po rojstvu (7). Na plevralni liniji pride do praktično popolnega odboja UZ-vala, ki nato potuje nazaj skozi mehka tkiva prsnega koša proti UZ-sondi in se na poti še enkrat odbija od vseh mehko tkivnih struktur, ki jih

je že prepotoval, tokrat v obratnem vrstnem redu. Zaradi popolnega odboja na ravni plevralne črte z UZ ne moremo prikazati normalnega pljučnega parenhima, kot je to mogoče npr. s CT ali v manjši meri z RTG in MRI pljuč. Pljuča so v globini tako videti črna oz. so normalno vidne A-linije (angl. *A-lines*) in plevralno polzenje (PP) (1).

Plevralno polzenje

Ena glavnih prednosti UZP je možnost dinamičnega spremljanja gibanja pljuč relativno glede na steno prsnega koša na opazovanem mestu, kar nam omogoča opazovanje ene glavnih lastnosti zdravih pljuč, ki je glavni dinamični znak na UZP, tj. PP (5–7). PP je posledica medsebojnega gibanja parietalne in visceralne plevre, ki je v normalnih razmerah posledica spremi-

njanja pljučnega volumna zaradi normalne mehanike dihanja, če ni prisotnih adhezij ali druge patologije, ki bi povzročile razmik ali zlepljenje visceralne in parietalne plevre. Prisotnost PP torej pomeni, da sta na preiskovanem mestu visceralna in parietalna plevra v stiku in da ni ovir, ki bi preprečevale normalno drsenje pljuč v prsnem košu (7). Na UZ-posnetku zdravih pljuč je PP v B-načinu (na sivinski sliki) vidno kot s časom spreminjajoč se (»migotajoč«) videz plevralne linije zaradi drobnih nepravilnosti na meji med parietalno in visceralno plevro (5). Za pomoč pri ocenjevanju PP uporabljamo tudi M-način (angl. *M-mode*) UZ-prikaza, s katerim dobimo v primeru normalnega PP v M-načinu t. i. znak morske obale (angl. *seashore sign*) (slika 4A), ki je ekvivalenten PP na sivinski sliki (6).



Slika 4. UZ-slika prsnega koša novorojenčka; zgornja polovica slike prikazuje posnetek v B-načinu, spodnja polovica slike prikazuje posnetek v M-načinu. Normalno plevralno polzenje, znak morske obale (A). Odsotno plevralno polzenje, znak črtne kode (B).

Sestavljata ga vzorec ravnih črt, ki spominjajo na »morske valove«, ki nastane zaradi relativno majhnega gibanja tkiv stene prsnega koša nad plevro, in zrnat vzorec »peska« distalno od plevralne linije, ki je posledica z globino vse manj vidnih zrcalnih artefaktov in neravne površine stika parietalne in visceralne plevre (5).

Odsotnost PP je patološki znak in se pojavi pri prisotnosti zraka v plevralni votlini (npr. ob prevmotoraksu) ali tekočine (npr. plevralni izliv), po plevrodezi ali pa ob izraziti hiperinflaciji pljuč (npr. ventilacija z visokim pozitivnim tlakom ob koncu izdiha (angl. *positive end-expiratory pressure*, PEEP). Odsotnost PP je mogoče videti na sivi sliki (B-način), boljše pa se ga da prikazati z M-načinom, kjer distalno od plevralne linije namesto »peska« sedaj prav tako vidimo približno vzporedne ravne linije – temu rečemo znak črtne kode (angl. *barcode sign*) (slika 4B) (7).

Znak netopirja

Statični posnetek vzdolžno položene sode nam prikaže zanimivo, netopirju podobno kompozicijo, ki jo imenujemo znak netopirja. Sestavljata ga sosednji rebri in med njima nekoliko globlje položena plevralna linija ter akustična senca za kostnim delom reber (slika 5A). Uspešno prikazan znak netopirja nam zagotavlja, da imamo sondo v pravilnem, na rebra pravokotnem položaju, ki nam bo omogočal prikazovanje ustreznih UZ-posnetkov (5, 6).

A-linije

Pri pregledovanju normalnih pljuč se pojavijo artefakti, imenovani A-linije, ki so najpogostejše videni statični znak pri UZP. A-linije so hiperehogene, s plevralno linijo približno vzporedne črte z enakomernimi presledki, ki se ponavljajo na enakomerni razdalji, distalno od plevralne linije (slika 5) (6). A-linije se pojavijo zaradi stika dveh medijev z zelo različno akustično impedanco (v tem primeru gre za mehka tkiva stene prsnega koša in z zrakom izpol-

njenih pljuč), kar povzroči (skoraj) popolni odboj UZ-valovanja. UZ-val je tako »ujet« med dve meji, med katerima potuje naprej in nazaj, spotoma se odbija še od vmesnih mehko tkivnih struktur, zato dobimo izmenično »na glavo« obrnjeno in nekoliko deformirano kopijo slike mehkih tkiv, nato A-linijo (posledica odboja na stiku kože s sondo), nato pa spet »normalno« orientirano in deformirano kopijo slike mehkih tkiv, pa spet A-linijo (posledica odboja na stiku mehkih tkiv s plevro) itd., vsakič z nekoliko manj jasno definiranimi kopijami slike mehkih tkiv – dokler UZ-valu zaradi odbojev ne zmanjka energije. A-linije si sledijo v enakomernih razmikih, ki so v enaki razdalji med sondo oz. kožo ter plevro (6, 7). A-linije so pokazatelj normalno prezračenih pljuč, a same po sebi ne izključujejo možnosti prostega zraka v plevralnem prostoru, torej prisotnost A-linij ne izključuje pnevmotoraksa (6). A-linije v kombinaciji s PP pa kažejo na zdrava pljuča pregledovanega predela (5).

Patološke najdbe na ultrazvoku pljuč

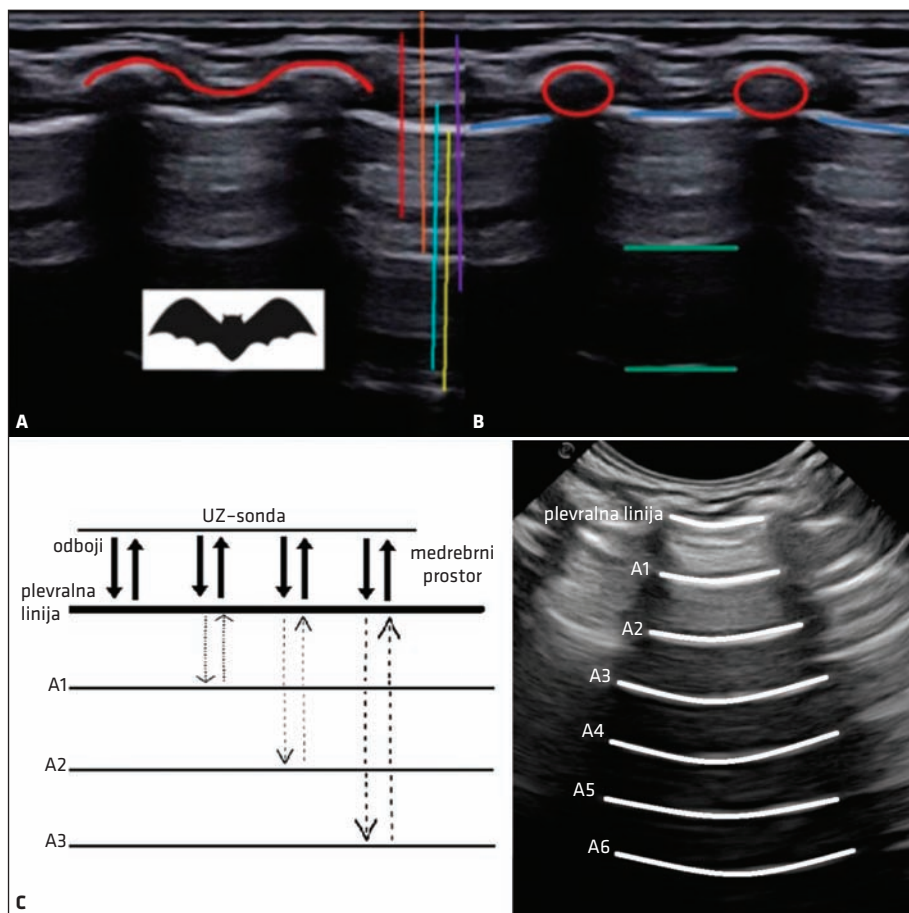
Večina nenormalnih UZ-najdb pri boleznih pljuč je povezanih z znižanjem vsebnosti zraka v pljučih in s povečanjem gostote v pljučnem tkivu zaradi prisotnosti eksudata, transudata, kolagena, krvi itd. (6, 7).

Plevralna linija

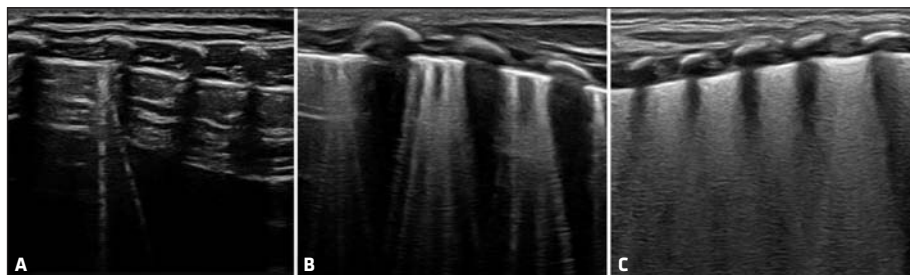
Nenormalnosti, povezane s plevralno linijo, vključujejo izginotje, znatno zadebelitev, znake majhne subplevralne zgostitve in nepravilen ali grob videz plevralne linije. Med nepravilnosti plevralne linije štejemo tudi odsotnost PP (1, 11).

B-linije

B-linije (angl. *B-lines*) oz. »artefakti repatega komete« so tanke, navpične (vertikalne) hiperehogene linije, ki izhajajo pravokotno iz plevralne linije in brez pojemanja segajo do dna UZ-slike (slika 6) (6, 7). Med



Slika 5. UZ-slika normalnih pljuč. Akustična senca reber in medrebrne mišice s plevralno linijo oblikujejo vzorec netopirja (A). Plevralna linija (modra črta), A-linije (zeleni črti), rebra (rdeči ovali) (B). Z navpičnimi črtami je ponazorjeno preslikavanje oz. kopiranje mehkih tkiv (vsaka črta ponazarja del mehkih tkiv in kam se le-ta kopira) (A), ki se še lepše vidijo na prikazu s trebušno konveksno sondo (C, desno). Shema nastanka A-linij (C, levo) in A-linije na prikazu s trebušno konveksno sondo (C, desno). A1 – prva A-linija, A2 – druga A-linija itd.



Slika 6. Prikaz različnih vzorcev B-linij. Posamezne B-linije – normalno (A). Zlivajoče se B-linije (B). Bela pljuča – B-linije so tako številne, da ni mogoče ločiti med posameznimi linijami (C).

dihanjem se premikajo usklajeno s PP in povozijo A-linije oziroma segajo preko njih (5–7). Nastanek vertikalnih artefaktov, imenovanih B-linije, še ni popolnoma pojasnjen, izhaja pa ali iz povečane količine intersticijske tekočine v pljučih, ki razširi interlobularne septe, ali pa povečane količine alveolarne tekočine (5–7). B-linije so sestavljene iz številnih drobnih odbojev, ki nastanejo, ko se UZ-val ujame v s tekočino izpolnjen alveol, ki je obdan z več še prezračeni alveoli. Ob vsakem odboju od stene prezračenega alveola prihaja do popolnega odboja, tako da ujeti UZ-val v zelo kratkem času velikokrat udari v različne stene alveola. Ob vsakem udarcu nastane povratni signal, kar pa se dogaja hitreje od navpične resolucije UZ-aparata, zato se ta pojav na sliki vidi kot zvezna linija na mestu, kjer je s tekočino izpolnjen subplevralni alveol v stiku z visceralno pleвро. Prisotnost B-linij kaže na nenormalnost v intersticijskem ali alveolarnem predelu in je v povezavi z vsebnostjo pljučne tekočine (1, 12). Manjše število B-linij je sicer lahko prisotno tudi pri zdravih pljučih. Povečano kopičenje tekočine in posledično večje število posameznih ali združenih B-linij je lahko posledica pljučnice, pljučnega edema, prehodne tahipneje novorojenčka (angl. *transient tachypnea of the newborn*, TTN) itd. (5–7).

Prisotnost B-linij pomeni, da sta visceralna in parietalna pleвро v stiku (enako kot pri PP) in da je subplevralno na tem mestu preveč vode v pljučnem tkivu. Podobno kot PP predstavljajo enega od izključitvenih kriterijev za pnevmotoraks. Prisotnost večjega števila B-linij je patološki znak in je lahko posledica večje vsebnosti tekočine v pljučih ali brazgotinjenja pri kronični bolezni pljuč, odvisno od patologije pa so lahko prisotne enostransko (npr. pljučnica) ali dvostransko (npr. TTN, pljučni edem). Pri zdravih novorojenčkih je nekoliko večje število B-linij prve dni po rojstvu pogosta najdba, še posebej v prvih 48 urah (pri nedo-

nošenih otrocih dlje), dokler se ob rojstvu prisotna pljučna tekočina popolnoma ne resorbira (5). Pri zdravi pediatrični in odrasli populaciji so B-linije redke, pogosto pa celo odsotne; normalno najdemo kvečjemu do tri B-linije, tipično v področjih pljuč, ki se nahajajo bližje tlom (posteriorno ali inferiorno) (1). Kratke navpične hiperehogene črte, ki ne segajo v globino UZ-slike, se pa gibljejo s PP, imenujemo Z-linije (angl. *Z-lines*) in nimajo patološkega pomena. Njihov nastanek ni pojasnjen (13).

Bela pljuča in alveolarni intersticijski sindrom

Ko se število B-linij na vidno polje sonde poveča in se pričnejo med seboj zlivati, jih je med seboj težko ločiti in prešteti. Taki sliki rečemo »bela pljuča« in je znak povišane pljučne gostote oz. povečane količine tekočine ali celičnega materiala v pljučnem parenhimu (6, 7). Ko s pregledom ugotovimo prisotnost več kot treh B-linij na vidno polje sonde ali prisotnost predelov belih pljuč v vsaki pregledani regiji (anteriorna, lateralna, posteriorna levo in desno), govorimo o alveolarnem intersticijskem sindromu (angl. *alveolar-interstitial syndrome*, AIS) (1, 11). Gre za ne povsem specifičen vzorec, ki govori za difuzno povečano količino tekočine v pljučnem parenhimu in se pojavlja npr. pri TTN, pljučnem edemu pri levostranskem srčnem popuščanju, difuznih vnetnih procesih (npr. okužba ali kemijsko vnetje pljuč) itd.

Zgostitev

Kadar so alveoli praktično v celoti izpolnjeni s celičnim materialom, kot npr. pri pljučnici, ali pa so zaradi zapore dihalnih poti ali pa pritiska na pljučni parenhim zaradi npr. plevralnega izliva povsem iztisnjeni in vsebujejo zelo malo zraka, na UZ ne vidimo več artefaktov, temveč se prikaže resnična slika s tekočino ali celicami izpolnjenega pljučnega parenhima. Takšna pljuča so konso-lidirana, pravimo, da je prisotna zgostitev

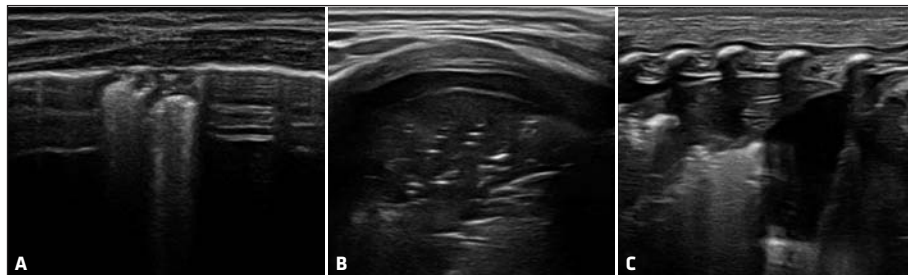
pljučnega parenhima (slika 7) (6, 7). Izvor zgostitve pljuč je kateri koli proces, ki povzroči odsotnost alveolarnega zraka, najpogostejši vzroki pa so zaporna atelektaza, pljučnica in pasivna atelektaza zaradi plevralnega izliva. Zgoščena pljuča na UZ-posnetku so videti podobna tkivu jeter, zato ta pojav imenujemo »hepatizacija pljuč« (5). V raziskavi, ki je potekala na odrasli populaciji, so primerjali zanesljivost diagnosticiranja zgostitve pljuč med CT in UZP. Ugotovitve raziskave kažejo, da je UZP zanesljiva metoda za natančno odkrivanje in lokalizacijo zgostitve pljuč pri kritično bolnih bolnikih, saj je imel 90-% občutljivost in 98-% specifičnost (14).

Distalno od zgostitve je v primeru pljučnice viden poligonalen rob (angl. *shred sign*), ki predstavlja mejo med sekundarnimi lobu-

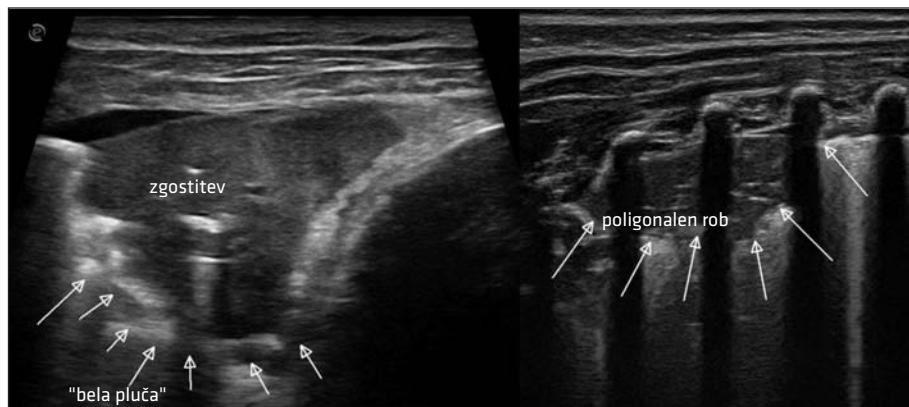
li, ki so povsem izpolnjeni s celičnim materialom in so zato neposredno pregledni, in tistimi, ki so delno izpolnjeni s tekočino in imajo zaradi tega videz belih pljuč (slika 8).

Utripanje pljuč

Utripanje ali pulzacija pljuč (angl. *lung pulse sign*) je dinamični UZ-znak, ki ga lahko prikazemo samo z M-načinom. Gre za superpozicijo enakomernih srčnih utripov (ki se prenašajo po pljučnem parenhimu do stene prsnega koša) na vzorec črtne kode, kar vidimo kot navpične linije, ki v enakomernih razmakih prekinjajo vzorec črtne kode. To je zgodnji UZ-znak zaporne atelektaze in ga je pri novorojenčku zaradi visoke frekvenice srca (120–160/min) ob istočasnem vsaj minimalnem premikanju sonde zaradi dihanja zelo težko ali skoraj nemogoče oceniti



Slika 7. Prikaz pljučnih zgostitev. Manjša subplevalna zgostitev (A). Večja zgostitev z majhnim izlivom (vzdolžen pogled) (B). Večja zgostitev z majhnim izlivom (prečen pogled) (C).



Slika 8. Poligonalen rob (angl. *shred sign*) distalno od zgostive. Distalno videz belih pljuč.

(1). Pri večjih otrocih pa ga uporabljamo predvsem kot enega od znakov, s katerimi izključimo pnevmotoraks v prikazanem področju.

Pljučna točka

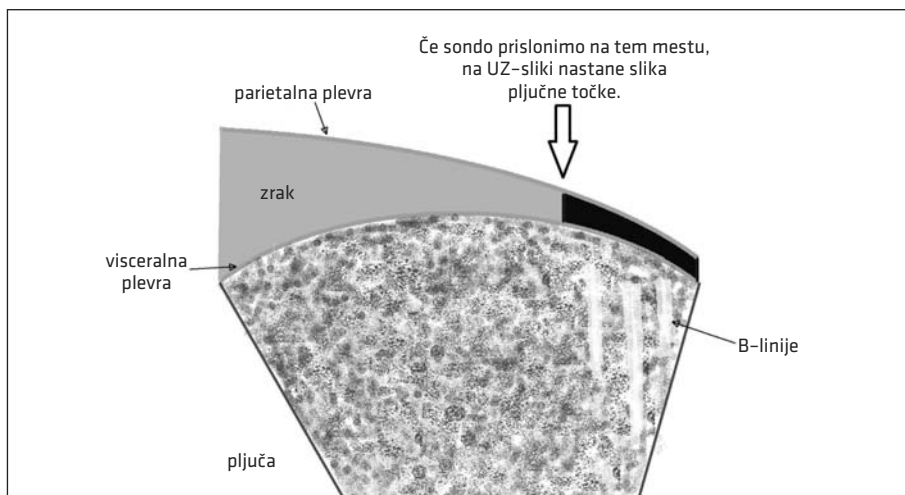
Pljučna točka je patognomoničen UZ-znak, ki pove, da smo na robu pnevmotoraksa. Znak nastane tam, kjer se z dihanjem na M-načinu izmenjujeta znak morske obale (kjer sta plevri v stiku) in znak črtne kode (kjer sta plevri razmaknjeni zaradi pnevmotoraksa) (slika 9, slika 10), z nekaj izkušnjami pa je rob pnevmotoraksa mogoče videti tudi na B-načinu. Pljučna točka predstavlja fizikalno mejo pnevmotoraksa in omogoča predvsem potrditev pnevmotoraksa, v praksi pa je ne uporabljamo za oceno njegove razširjenosti ali prostornine (1, 2).

Pomembno je poznati tudi znake, s katerimi izključimo prisotnost pnevmotoraksa, to pa so PP, B-linije, Z-linije, pljučne pulzacije in katera koli od patologij, ki se na UZP kaže z realno sliko, npr. plevralni izliv ali zgostitve pljučnega parenhima.

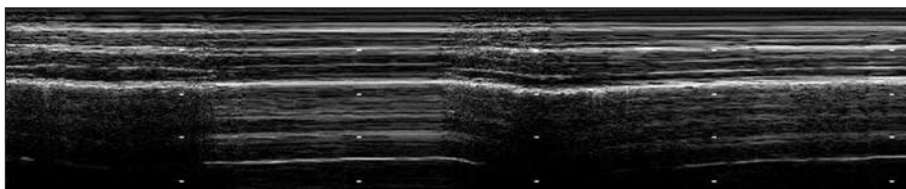
UZP torej z veliko zanesljivostjo potrdi ali izključi prisotnost pnevmotoraksa, za oceno klinične pomembnosti te najdbe pa je treba klinično oceniti stanje otroka oz. opraviti RTG pc.

Dvojna pljučna točka

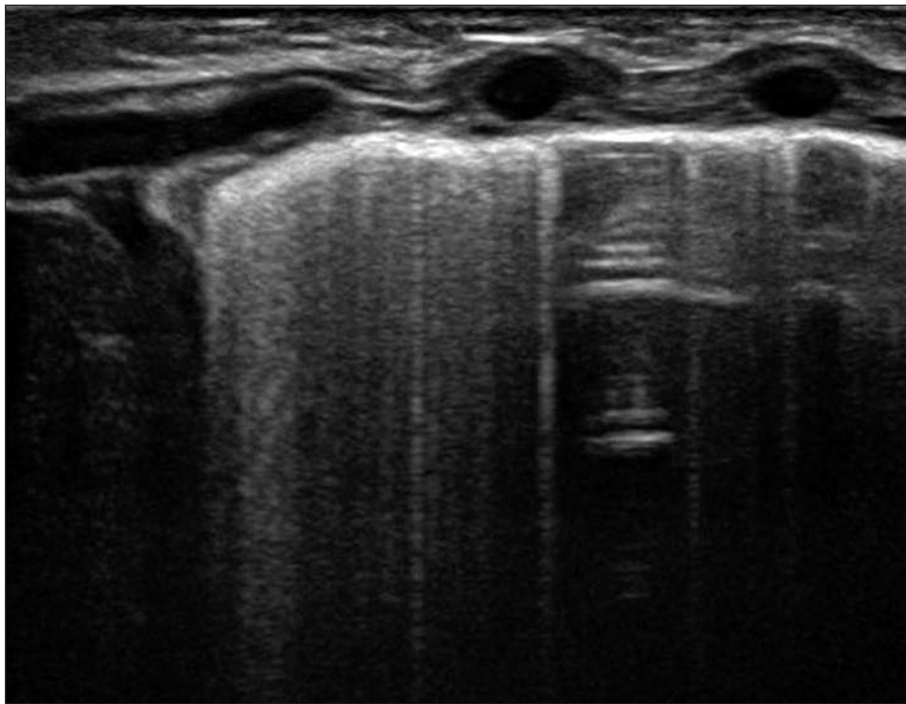
Dvojna pljučna točka (angl. *double lung point*, DLP) je meja med zgornjim in spodnjim delom pljuč zaradi razlik v resnosti UZ-sprememb (slika 11). Vidna je pri vzdolžnem UZ-pogledu. Uporabna je predvsem pri diagnosticiranju TTN, kjer so spodnji predeli



Slika 9. Shematski prikaz pnevmotoraksa oz. točke, kjer ob prislonitvi sonde nastane slika pljučne točke.



Slika 10. Pljučna točka v M-načinu. Na pljučni točki se v M-načinu zaradi gibanja pljuč med dihanjem in premikanja meje pnevmotoraksa s frekvenco dihanja izmenjujeta znak morske obale in črtne kode.



Slika 11. Dvojna pljučna točka. Zgoraj so vidne vodoravne A-linije, spodaj, nad diafragmo, pa navpične B-linije.

pljuč zaradi prisotnosti večje količine tekočine bolj beli (1, 15, 16).

Če poenostavimo, na UZP so normalna pljuča črna (prisotne so le A-linije), ob tem je prisotno PP. Zmerno obolela pljuča (z več kot normalno količino tekočine v intersticiju in alveolih) se kažejo z več kot normalnim številom B-linij, izrazito obolela pljuča pa so bela (difuzno svetla) ali zgoščena (hepatizirana) (1).

ULTRAZVOK PLJUČ PRI RAZLIČNIH BOLEZNIH NOVOROJENČKA

Z UZP pridobljene slike običajno niso patognomonične za določeno bolezen, saj se lahko pojavljajo pri različnih fizioloških in patoloških stanjih, vendar prisotnost različnih UZ-znakov skupaj s klinično sliko v večini primerov omogoča natančno diagnozo (7).

Sindrom dihalne stiske novorojenčka

Sindrom dihalne stiske novorojenčka ali bolezen hialinih membran (angl. *neonatal respiratory distress syndrome*, RDS) je posledica nezrelosti pljuč in pomanjkanja surfaktanta (5). Kaže se kot dihalna stiska, ki se začne ob rojstvu in se postopoma pogloblja (1). Je izjemno pogost vzrok dihalne stiske in/ali dihalne odpovedi pri nedonošenčkih in je ena najpogostejših patologij v enotah za intenzivno nego novorojenčkov. Pogostejša je pri nedonošenčkih z nižjo gestacijsko starostjo (2, 5).

Številne raziskave opisujejo uporabnost UZP pri diagnosticiranju RDS (7). Že leta 1990 so Avni in sodelavci uporabili abdominalni pristop za pregled pljuč pri 40 nedonošenčkih. Ugotovili so, da je pri novorojenčkih z RDS bazalno področje pljuč, ki se ga da prikazati s subksifoidnim pristopom,

zelo hiperehogeno, z izboljšanjem stanja pa se izboljša tudi UZ-slika (16).

Tipične UZ-najdbe pri RDS vključujejo (7, 11):

- zadebelitev in nepravilnosti plevralne linije z majhnimi subplevralnimi zgoštvami,
- difuzen videz belih pljuč, ki je prisoten v obeh pljučnih krilih brez ohranjenih območij z normalnim videzom pljuč,
- z napredovanjem bolezni lahko nastanejo tudi večja področja zgoščenih pljuč.

Uporabnost in natančnost UZP pri diagnosticiranju RDS je preučevalo več raziskovalcev. Ugotovili so, da so občutljivost, specifičnost, pozitivna napovedna vrednost (angl. *positive predictive value*, PPV) in negativna napovedna vrednost (angl. *negative predictive value*, NPV) dosledno precej nad 90 % (17–21). Vergine in sodelavci so primerjali diagnostično vrednost RTG pc in UZP pri RDS nedonošenčkov. Izkazalo se je, da so občutljivost (95,6 % proti 91,3 %), specifičnost (94,4 % proti 84,2 %), PPV (91,6 % proti 87,5 %) in NPV (97,1 % proti 88,8 %) višji za UZP v primerjavi z RTG pc (20). Corsini in sodelavci so ob upoštevanju RTG pc kot zlatega standarda ugotovili 96,7-% ujemanje UZP z RTG pc (21). Poleg tega se UZP vedno bolj preučuje kot orodje za napovedovanje zapletov RDS (npr. pnevmotoraks, krvavitev, atelektaza in bronhopulmonalna displazija), kjer se je izkazal za zelo obetavno alternativo RTG pc (5, 22, 23).

Sindrom aspiracije mekonija

Sindrom aspiracije mekonija (angl. *meconium aspiration syndrome*, MAS) je redek, vendar morebitno smrtno nevaren vzrok dihalne stiske novorojenčka (5, 24). MAS lahko definiramo kot dihalno stisko pri novorojenčku, rojenem z mekonijsko plodovnico (z mekonijem umazana plodovnica), in znaki dihalne stiske, ki jih drugače ni mogoče razložiti (25).

Mekonijska plodovnica je prisotna pri približno 8–20 % vseh porodov; od prizadetih novorojenčkov pa le približno 1–9 % razvije MAS (25). Mekonijska plodovnica je posledica predčasnega prehoda mekonija iz prebavil ploda v plodovnico. Fetalni hipoksični stres, vagalna stimulacija zaradi kompresije glave/popkovine, uteroplacentalna insuficienca ali drugi razlogi za hipoksijo ploda povzročijo usmerjanje fetalne krvi v prednostne organe, kot so možgani in srce, ter zmanjšano prekrvitev manj pomembnih organov, kot je črevesje. To povzroči hiperperistaltiko in sprostitve analnega sfinktra (25–29). Verjetnost takšne reakcije na stres je večja pri donošenih in prenošenih plodovih kot pri nedonošenčkih, saj so prebavila nedonošenčkov nezrela za izločanje mekonija. Vse več dokazov pa kaže na kronično znotrajmaternično dogajanje, ki je lahko pomembnejše za prehod mekonija kot akutni dogodek (26, 27). Ko plod kot odgovor na hipoksijo aspirira mekonij med znotrajmaterničnimi vdihali ali med začetnimi vdihali ob rojstvu, pride do MAS (25–27). Pri MAS so dihalne težave najverjetneje posledica treh dejavnikov aspiracije, in sicer kemičnega pnevmonitisa in aktivacije različnih vnetnih poti, disfunkcije surfaktanta ter obstrukcije dihalnih poti (25).

Zaradi vsega opisanega je MAS ena od bolezni, pri katerih je povezava med klinično sliko in izvidom slikovnih preiskav izjemnega pomena za pravilno diagnozo (5, 24). Značilne UZ-najdbe pri MAS:

- zgostitev pljuč z zračnim bronhogramom – običajno so zgoščena območja velika,
- nepravilnosti plevralne linije (odsotna, zadebeljena ali zabrisana plevralna linija),
- odsotnost A-linij in
- AIS oz. zlivajoče se B-linije.

Značilen je različen vzorec sprememb v različnih predelih pljuč in neenakomerna porazdelitev znotraj in med pljučnimi segmenti (5, 24).

Liu in sodelavci so v raziskavi, ki je vključevala 117 novorojenčkov z MAS in

100 kontrol, ugotovili, da so pljučne zgostitve s poligonalnim robom 100-% občutljive in specifične za diagnozo MAS (24). Če je z mekonijem povzročena atelektaza dovolj velika, lahko povzroči odsotnost PP. Zaradi prerazporeditve mekonija in dinamičnega značaja bolezni se lahko ti vzorci (tudi na istem območju) sčasoma spremenijo (5). UZ-najdbe se dobro ujemajo z najdbami na RTG pc (30).

Pnevmotoraks

Pnevmotoraks nastane zaradi kopičenja zraka v plevralnem prostoru. Klinična slika je lahko zelo akutna in zahteva hitro posredovanje za ponovno vzpostavitev normalnih vitalnih funkcij. Zaradi hitre dostopnosti UZ-aparatov v neonatalnih intenzivnih enotah je UZP v nujnih situacijah lahko izjemno koristen, saj skrajša čas do postavitve diagnoze, v primeru pnevmotoraksa pa je v pomoč pri izvedbi plevralne drenaže in zmanjša potrebo po RTG pc (31).

Kadar želimo z UZ oceniti prisotnost ali odsotnost pnevmotoraksa, si z UZ lahko prikažemo dva tipa najdb:

- najdbe, ki pnevmotoraks potrjujejo, in
- najdbe, ki pnevmotoraks izključujejo.

Za pnevmotoraks najbolj tipična najdba je odsotnost PP z A-linijami na B-načinu oz. vzorec črtne kode na M-načinu. Odsotnost PP zaradi prisotnosti zraka med visceralno in parietalno plevro je značilna slikovna najdba, ki nas na UZP opozori na možnost pnevmotoraksa, a pnevmotoraks ni edini možni vzrok za odsotnost PP (5).

Znaki, ki sami zase (torej brez priležnega področja, kjer ni PP) lokalno izključujejo prisotnost pnevmotoraksa, pa so: normalna UZ-slika s PP in A-linijami na B-načinu in vzorcem morske obale na M-načinu, B-linije, utripanje pljuč, pljučna zgostitev, plevralni izliv (v tem primeru gre lahko za fluido-toraks) (35, 37, 38).

V preiskovalni skupini 43 odraslih bolnikov s pnevmotoraksom in 68 zdravih kon-

trolnih oseb je bila občutljivost odsotnosti PP 95,3-%, specifičnost 91,1-% in NPV 100-% (32). Opravljenih je tudi veliko raziskav v neonatalni populaciji, kjer je UZP imel 95–100-% občutljivost, 60–100-% specifičnost, 100-% PPV in 100-% NPV (32–36). Prisotnost PP izključuje prisotnost pnevmotoraksa na pregledovanem mestu (34).

Prisotnost B-linij in zgostitev ima 100-% NPV in izključuje pnevmotoraks na pregledovanem območju (5, 33–35). Pomemben UZ-znak pri pnevmotoraksu je pljučna točka, ki predstavlja prehodno točko med normalnim (PP, znak morske obale) in nenormalnim (brez PP, znak črtne kode) pljučnim vzorcem, s tem pa fizično mejo pnevmotoraksa (36). Na pljučni točki se pnevmotoraks začne – tu se visceralna plevra prične ločevati od parietalne oz. pljuča od stene prsnega koša (slika 9). S pljučno točko lahko približno ocenimo razsežnost pnevmotoraksa. Anteriorno ležeča pljučna točka običajno pomeni manjši (pogosto radiografsko prikrit) pnevmotoraks, lateralno ležeča točka pa prikazuje obsežnejši pnevmotoraks (3). Prisotnost pljučne točke je patognomonična najdba za pnevmotoraks (100-% specifičnost), vendar občutljivost ni visoka (60–79 %) (34, 35). V raziskavi Lichtensteina in sodelavcev na 66 odraslih bolnikih s pnevmotoraksom ta znak ni bil zelo občutljiv, zlasti pri večjih pnevmotoraksih (skupno 66-% občutljivost), vendar je bil, ko je bil ugotovljen, 100-% specifičen za pnevmotoraks (36). Liu in sodelavci so v svoji raziskavi pljučno točko ugotovili pri 75 % novorojenčkov z blagim do zmernim pnevmotoraksom, ni pa bila ugotovljena pri 25 % bolnikov s hudim pnevmotoraksom (33).

Značilni UZ-znaki pri pnevmotoraksu so:

- odsotnost normalnega PP, prisotnost statične plevralne linije in A-linij, znak črtne kode,
- pljučna točka,
- odsotnost B-linij, odsotnost zgostitev pljuč ter odsotnost utripanja pljuč.

Prehodna tahipneja novorojenčka

TTN je pogost vzrok dihalne stiske v zgodnjem neonatalnem obdobju in pogosto sledi porodu brez zapletov (5, 38). Je posledica zakasnitve očiščka pljučne tekočine ploda iz alveolarnega in intersticijskega prostora ter se imenuje tudi »mokra pljuča« (5). Pogostejše prizadene novorojenčke višje gestacijske starosti kot RDS (7). Glavni klinični znak je vztrajno visoka frekvenca dihanja, pogosto pa je prisotna tudi hipoksemija (38).

Vergine in sodelavci so raziskovali natančnost UZP pri TTN in primerjali UZP z RTG pc. Rezultati so pokazali, da je UZP za diagnosticiranje TTN bolj natančen kot RTG pc, ima namreč 93,3-% občutljivost (RTG pc 89,4-%), 96,5-% specifičnost (RTG pc 91,3-%), 96,5-% PPV (RTG pc 89,4-%) in 93,4-% NPV (RTG pc 91,3-%) (20). Z merili, ki so jih predstavili Corsini in sodelavci, je imel UZP za diagnosticiranje TTN 100-% občutljivost, 97,8-% specifičnost in 98,4-% ujemanje z RTG pc (7, 21). V raziskavi Rachurija in sodelavcev pa je imel UZP celo 100-% PPV in NPV za diagnozo TTN (39). Tako trenutni podatki podpirajo vlogo UZP pri diagnostiki TTN in razlikovanju TTN od RDS, dveh najpogostejših vzrokov za dihalno stisko novorojenčka (1).

UZP pri TTN prikazuje širok spekter vzorcev, od belih pljuč do različno gostih B-linij, ter tudi normalen vzorec, A-linije. Najpogostejše, vendar ne vedno, so ti vzorci obojestransko podobni (5).

Značilne UZ-najdbe pri TTN so:

- običajno normalna plevralna linija in prisotnost PP, lahko pa tudi zadebeljena ali zamegljena plevralna linija,
- DLP, ki je lahko prisotna v enem ali obeh pljučnih krilih, in
- številne združene ter posamezne B-linije, ki kažejo na povečano količino tekočine v pljučih (7, 40).

Copetti in sodelavci so prvi opisali DLP ter jo opredelili kot pojav, za katerega je zna-

čilna prisotnost zelo zgoščenih B-linij v spodnjih pljučnih poljih, medtem ko so B-linije v zgornjih poljih prisotne, vendar redkejšje (40). Poročali so o 100-% občutljivosti in specifičnosti DLP za diagnosticiranje TTN. Poznejše raziskave so zmanjšale pomen DLP. Liu in sodelavci so poročali, da ima DLP 45,6-% občutljivost in 94,8-% specifičnost za TTN (16). Raimondi in sodelavci so prisotnost DLP ugotovili pri le 47,6 % novorojenčkov (44). Pri 38,4 % se je pojavila v 24 urah življenja, pri 9,2 % pa po 24 urah (41). Liu in sodelavci so nižjo občutljivost UZP pripisali videzu belih pljuč, ki je zabrisal prehod med zgornjim in spodnjim pljučnim poljem. V celoti bolj bela pljuča so se pojavila pri bolnikih s hujšo obliko TTN (42). Chen in sodelavci so v svoji raziskavi podvomili o specifičnosti tega znaka, saj se lahko pojavi tudi pri drugih boleznih. Znak DLP so namreč v fazi okrevanja opazili tudi pri primerih pljučnice, RDS in MAS (43). Te ugotovitve niso skladne s tistimi iz prejšnje literature (40).

Liu in sodelavci, ki so v raziskavo vključili 1.358 novorojenčkov, vključno z 228 novorojenčki s TTN, so ugotovili, da je UZ-slika TTN enaka pljučnemu edemu. TTN se je na UZP kazal kot pljučni intersticijski sindrom oz. bela pljuča, združene B-linije in/ali DLP. Značilno je, da so pljučne zgostitve z zračnimi bronhogrami pri TTN odsotne, njihova prisotnost nakazuje na diagnozo RDS, pljučnice ali MAS. Bela pljuča ali združene B-linije so se pri diagnosticiranju TTN izkazale za 33,8-% občutljive in 91,3-% specifične, DLP pa je imela 45,6-% občutljivost in 94,8-% specifičnost. DLP najdemo predvsem v blažjih primerih TTN, bela pljuča in vzorec B-linij pa pri hujših oblikah (15).

Ostale pljučne bolezni

Literatura opisuje uporabnost UZP tudi pri diagnostiki in vodenju drugih bolezni in stanj, npr. pljučnice, prirojene diafragmalne hernije, prirojene nepravilnosti pljučnih dihalnih poti, atelektaze,

bronhopulmonalne displazije, bolezní puščanja zraka (angl. *air leak syndrome*), pljučne krvavitve, plevralnega izliva, za potrditev ali izključitev pareze diafragme oz. *n. frenicus*, pri napovedovanju potrebe po nadzorovanem predihovanju in surfaktantu, pri postoperativnem spremljanju zapletov, napovedovanju odpovedi neinvazivne ventilacije, napovedovanju neuspeha ekstubacije itd. (1, 2, 5, 7, 47).

UZP je uporaben tudi za oceno stene prsnega koša, oceno torakalnih in mediastinalnih sprememb ter UZ-vodene posege (biopsija, torakocenteza) (6).

POVZETEK DIAGNOSTIČNIH KRITERIJEV IN ALGORITEM ULTRAZVOČNEGA PREGLEDA

V tabeli 1 so povzete UZ-značilnosti za RDS, MAS, pnevmotoraks in TTN.

Za najpogostejše bolezní pljuč novorojenčka je na sliki 12 prikazan algoritem, ki nam lahko pomaga pri UZP in postavitvi diagnoze (5, 7).

UPORABNOST ULTRAZVOKA PLJUČ V NEONATALNEM OBDOBJU

Prednosti ultrazvoka pljuč

Kljub temu da je bila uporaba UZP vrsto let zanemarjena, ima zaradi svojih prednosti

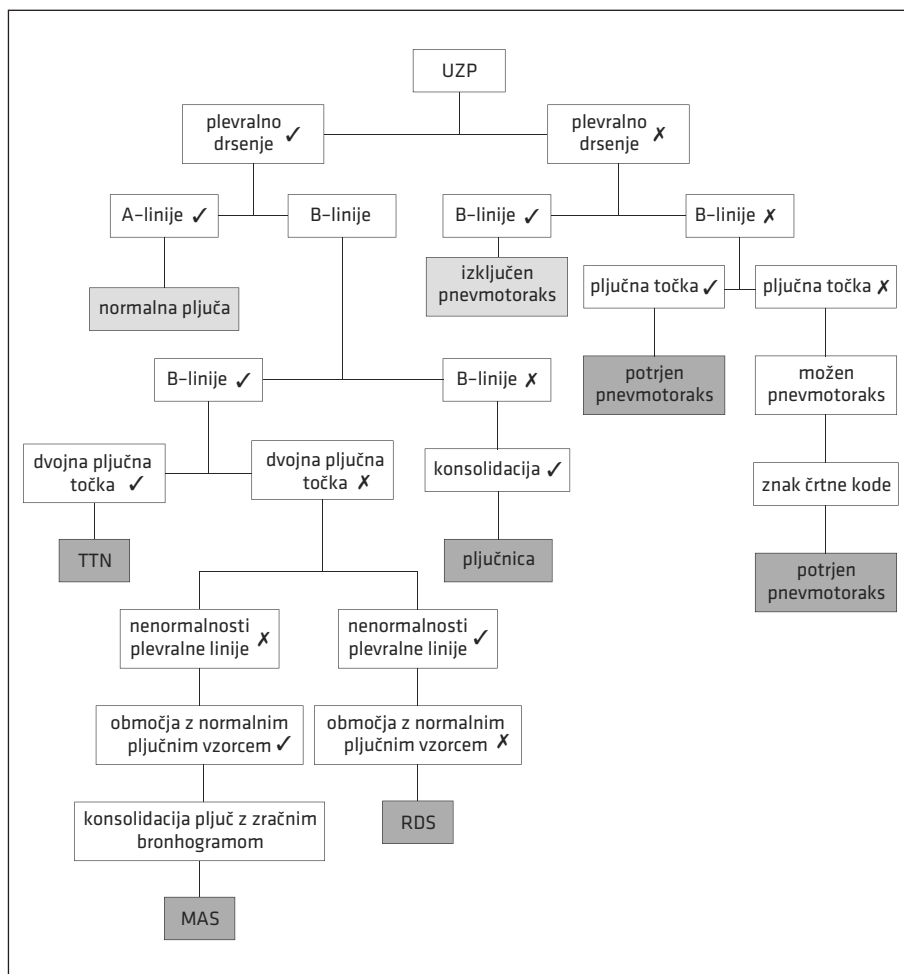
obposteljni UZP vedno večjo vlogo v diagnostiki in preučevanju številnih pljučnih bolezní – zlasti v nujnih in kritičnih primerih (45, 46).

Raziskave so pokazale, da je UZP natančna in zanesljiva metoda za diagnostiko pljučne patologije pri novorojenčkih (1, 45, 47). Je neodvisna od specifičnih akustičnih oken in je tako izvedljiva v večini primerov ter primerna za relevantno oceno. Ena od prednosti UZP je tudi možnost dinamične preiskave organa v času, česar ne moremo narediti s pomočjo RTG pc. S pomočjo dinamične analize organa v resničnem času si lahko npr. prikažemo PP ali gibanje prepone (7). Usmerja zdravljenje in nadaljnje diagnostične postopke ter omogoča opazovanje odzivov na naše ukrepe (6, 48).

UZP je neionizirajoča slikovna metoda, kar je ena glavnih prednosti, sploh v neonatalnem obdobju (6, 7). Pred uvedbo UZP sta bila za diagnosticiranje pljučne patologije pri novorojenčkih običajno uporabljena RTG pc, redkeje CT prsnega koša. Pri RTG in CT so novorojenčki izpostavljeni sevanju, čas za pripravo je dolg, premikanje bolnega novorojenčka za namen slikanja pa je lahko obremenjujoč. Če je potrebno spremljanje stanja novorojenčka z več RTG-posnetki, je novorojenček izpostavljen

Tabela 1. UZ-značilnosti za posamezne bolezní (7, 21). PP – plevralno polzenje.

Sindrom dihalne stiske novorojenčka	Sindrom aspiracije mekonija	Pnevmotoraks	Prehodna tahipneja novorojenčka
Obojestransko: - nenormalnosti v plevralni liniji (zadebeljena in nepravilna plevralna linija), - slika belih pljuč ali združenih B-linij in - odsotnost območij z normalnim UZ-videzom v vseh delih pljuč.	- Zgostitve pljuč z zračnim hogramom in poligonalnim robom, - združene B-linije in subplevralne zgostitve, ki se izmenjujejo z območji z normalnim UZ-videzom, in - različen vzorec ter porazdelitev v obeh pljučnih krilih.	- Odsotnost PP, - prisotnost pljučne točke in - odsotnost B-linij na prizadetem območju.	- Normalna (pogostejše), lahko zadebeljena ali zamegljena plevralna linija, - dvojna pljučna točka (v enem ali obeh pljučnih krilih) in - številne posamezne ali združene B-linije (v enem ali obeh pljučnih krilih).



Slika 12. Algoritem ultrazvoka pljuč novorojenčka (5, 7). Kljukica pomeni prisotnost najdbe/znaka, križec pa odsotnost najdbe/znaka. UZP – ultrazvok pljuč, TTN – prehodna tahipneja novorojenčka (angl. *transient tachypnea of the newborn*), RDS – sindrom dihalne stiske novorojenčka (angl. *neonatal respiratory distress syndrome*), MAS – sindrom aspiracije mekonija (angl. *meconium aspiration syndrome*).

večkratnemu sevanju, medtem ko je UZP mogoče izvajati večkrat brez tveganja za izpostavljenost sevanju (1, 45, 47). Prednost UZP pred RTG je tudi, da preiskave izvede lečeči zdravnik, ki pozna klinično sliko, kar omogoča boljše združevanje kliničnih podatkov v interpretacijo izvida UZP. Zdravnik, ki opravlja preiskavo, je običajno tudi zdravnik, ki bolnika vodi (7).

UZP je sorazmerno enostavna metoda, ki jo preiskovalec izvaja sam in ki se jo je možno

sorazmerno hitro naučiti (6, 7). V raziskavi, v katero so vključili študente medicine, so Strnad in sodelavci dokazali, da ima UZP za prepoznavo PP strmo krivuljo učenja (6, 49). Poleg tega so Gomond-Le Goff in sodelavci, ki so v svoji raziskavi preučevali vpliv vrste sond ter izkušenosti preiskovalcev na zanesljivost interpretacije UZP pri kritično bolnih novorojenčkih, ugotovili, da je ponovljivost prepoznavanja osnovnih znakov UZP med različnimi preiskovalci dobra ne glede

na strokovne izkušnje ocenjevalcev in vrsto sonde, ki so jo uporabljali (50).

UZP lahko izvajamo s katerim koli dvo-dimenzionalnim UZ (7). UZP je poleg tega tudi poceni, sorazmerno hiter, rezultati preiskave pa so na voljo takoj (1, 45, 47). Je obposteljna metoda, za katero ni treba prevažati (nestabilnih) bolnikov (6). Lahko ga opravljamo v katerem koli položaju (leže, na boku, trebuhu), odvisno od potreb, glede na klinično sliko in zdravstveno stanja bolnika (2).

Prednost uporabe UZP v neonatalnem obdobju je tudi majhnost novorojenčka, saj le-ta omogoča zelo hiter pregled celotnih pljuč. V sprednjem delu so rebra novorojenčka še skoraj v celoti hrustančna, kar omogoča boljši prikaz (51).

Pomanjkljivosti ultrazvoka pljuč

Z UZP vidimo le spremembe, ki dosežejo površino pljuč oz. plevro. Če se med sondo in spremembo nahaja del normalno prezračenih pljuč, na zaslonu vidimo zrcalno sliko, kar pomeni lažno negativno najdbo, saj sprememb globlje v pljučih ne zaznamo (45). Ta fizična omejitev je še posebej pomembna pri diagnostiki peribronhialnih sprememb in tumorjev, ki so obdani s prezračenimi pljuči (2).

UZ-valovi se odbijejo in absorbirajo na kosteh, zaradi česar se, ko sondo položimo na zakosteneli del rebra, na zaslonu prikaže akustična senca, ki nam onemogoča pridobivanje informacije o patologiji, ki leži

pod njim. UZP tako prikaže le del površine pljuč, kljub temu pa je ocenjeno, da je z UZ vidne več kot 70 % plevralne površine (45).

Pomanjkljivost UZP, ki otežuje primerjave med bolniki in različnimi preiskovalci, je pomanjkanje jasnih in standardiziranih smernic glede postopkov ter ocenjevanja UZ-pregleda, uporabljenih sond itd. (52). Za izboljšanje in standardiziranje izvedbe ter enovito poročanje izvida UZP se tako mednarodne kot tudi slovenske strokovne skupnosti trudijo za izvedbo ustreznih izobraževanj za klinične zdravnike, kjer je poudarek predvsem na poučevanju standardiziranega obpostelnega UZ.

ZAKLJUČEK

UZP je varna in relativno enostavna obposteljna slikovna metoda, ki v kombinaciji s klinično sliko omogoča odlične ter natančne rezultate. Še do nedavnega je veljal za neprimerno metodo v diagnostiki pljučnih bolezni novorojenčka, sedaj pa se v neonatalni medicini vse bolj uporablja in uveljavlja. UZP bo sčasoma najverjetneje postal prva slikovna metoda v procesu diagnostike in zdravljenja novorojenčka z dihalno stisko. UZP ni nadomestilo za ostale radiološke tehnike, lahko pa pomembno zmanjša njihovo uporabo in s tem izpostavljenost ionizirajočemu sevanju. V prihodnosti bodo učinkovitost UZ-preiskave izboljšale tudi standardizirane lestvice in točkovniki, ki bodo pripomogli k bolj objektivni oceni UZ-posnetka in primerjavam med bolniki (7).

LITERATURA

1. Sharma D, Farahbakhsh N. Role of chest ultrasound in neonatal lung disease: A review of current evidences. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32 (2): 310–6. doi: 10.1080/14767058.2017.1376317
2. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: Lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014; 12: 1–10. doi: 10.1186/1476-7120-12-25
3. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: The BLUE protocol. *Chest.* 2008; 134 (1): 117–25. doi: 10.1378/chest.07-2800
4. Lichtenstein DA, Mauriat P. Lung ultrasound in the critically ill neonate. *Curr Pediatr Rev.* 2012; 8 (3): 217–23. doi: 10.2174/157339612802139389
5. Kurepa D, Zaghloul N, Watkins L, et al. Neonatal lung ultrasound exam guidelines. *J Perinatol.* 2018; 38 (1): 11–22. doi: 10.1038/jp.2017.140
6. Kocijančič I. Učinkovitost ultrazvočne slikovne preiskave prsnega koša. *Zdrav Vestn.* 2020; 89 (1-2): 29–38. doi: 10.6016/ZdravVestn.2868
7. Corsini I, Parri N, Ficial B, et al. Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Review of the literature and future perspectives. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (7): 1550–62. doi: 10.1002/ppul.24792
8. Santana PV, Cardenas LZ, Albuquerque ALP, et al. Diaphragmatic ultrasound: A review of its methodological aspects and clinical uses. 2020; 46 (6): e20200064. doi: 10.36416/1806-3756/e20200064
9. Ruoss JL, Bazaclicu C, Cacho N, et al. Lung ultrasound in the neonatal intensive care unit: Does it impact clinical care? *Children (Basel).* 2021; 8 (12): 1098. doi: 10.3390/children8121098
10. Raimondi F, Yousef N, Migliaro F, et al. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: Classification into descriptive and functional applications. *Pediatr Res.* 2021; 90 (3): 524–31. doi: 10.1038/s41390-018-0114-9
11. Copetti R, Cattarossi L, Macagno F, et al. Lung ultrasound in respiratory distress syndrome: A useful tool for early diagnosis. *Neonatology.* 2008; 94 (1): 52–9. doi: 10.1159/000113059
12. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, et al. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156 (5): 1640–6. doi: 10.1164/ajrccm.156.5.96-07096
13. Neto MJF, Rahal A, Vieira FAC, et al. Advances in lung ultrasound. *Einstein (Sao Paulo).* 2016; 14 (3): 443–8. doi: 10.1590/S1679-45082016MD3557
14. Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, et al. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (2): 276–81. doi: 10.1007/s00134-003-2075-6
15. Liu J, Chen XX, Li XW, et al. Lung ultrasonography to diagnose transient tachypnea of the newborn. *Chest.* 2016; 149 (5): 1269–75. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.024
16. Avni EF, Braude P, Pardou A, et al. Hyaline membrane disease in the newborn: Diagnosis by ultrasound. *Pediatr Radiol.* 1990; 20 (3): 143–6. doi: 10.1007/BF02012957
17. Bober K, Swietliński J. Diagnostic utility of ultrasonography for respiratory distress syndrome in neonates. *Med Sci Monit.* 2006; 12 (10): CR440–6.
18. El-Malah HEDGM, Hany S, Mahmoud MK, et al. Lung ultrasonography in evaluation of neonatal respiratory distress syndrome. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2015; 46 (2): 469–74. doi: 10.1016/j.ejrn.2015.01.005
19. Liu J, Cao HY, Wang HW, et al. The role of lung ultrasound in diagnosis of respiratory distress syndrome in newborn infants. *Iran J Pediatr.* 2015; 25 (1): e323. doi: 10.5812/ijp.323
20. Vergine M, Copetti R, Brusa G, et al. Lung ultrasound accuracy in respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn. *Neonatology.* 2014; 106 (2): 87–93. doi: 10.1159/000358227
21. Corsini I, Parri N, Gozzini E, et al. Lung ultrasound for the differential diagnosis of respiratory distress in neonates. *Neonatology.* 2019; 115 (1): 77–84. doi: 10.1159/000493001
22. Lovrenski J. Lung ultrasonography of pulmonary complications in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ups J Med Sci.* 2012; 117 (1): 10–7. doi: 10.3109/03009734.2011.643510
23. Sawires HK, Ghany EAA, Hussein NF, et al. Use of lung ultrasound in detection of complications of respiratory distress syndrome. *Ultrasound Med Biol.* 2015; 41 (9): 2319–25. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.04.024
24. Liu J, Cao HY, Fu W. Lung ultrasonography to diagnose meconium aspiration syndrome of the newborn. *J Int Med Res.* 2016; 44 (6): 1534–42. doi: 10.1177/0300060516663954
25. Wiedemann JR, Saugstad AM, Barnes-Powell L, et al. Meconium aspiration syndrome. *Neonatal Netw.* 2008; 27 (2): 81–7. doi: 10.1891/0730-0832.27.2.81
26. Poggi SH, Ghidini A. Pathophysiology of meconium passage into the amniotic fluid. *Early Hum Dev.* 2009; 85 (10): 607–10. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.09.011

27. Chettri S, Bhat BV, Adhisivam B. Current concepts in the management of meconium aspiration syndrome. *Indian J Pediatr.* 2016; 83 (10): 1125–30. doi: 10.1007/s12098-016-2128-9
28. Gelfand SL, Fanaroff JM, Walsh MC. Controversies in the treatment of meconium aspiration syndrome. *Clin Perinatol.* 2004; 31 (3): 445–52. doi: 10.1016/j.clp.2004.03.020
29. Whisett JA, Warner WR, Wert SE, et al. Acute respiratory disorders. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullet MD, eds. *Avery's neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*. 6th edition. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 553–77.
30. Piastra M, Yousef N, Brat R, et al. Lung ultrasound findings in meconium aspiration syndrome. *Early Hum Dev.* 2014; 90 (2): S41–3. doi: 10.1016/S0378-3782(14)50011-4
31. Raimondi F, Fanjul JR, Aversa S, et al. Lung ultrasound for diagnosing pneumothorax in the critically ill neonate. *J Pediatr.* 2016; 175: 74–8. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.018
32. Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. *Lung sliding*. *Chest.* 1995; 108 (5): 1345–8. doi: 10.1378/chest.108.5.1345
33. Liu J, Chi JH, Ren XL, et al. Lung ultrasonography to diagnose pneumothorax of the newborn. *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (9): 1298–302. doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.001
34. Maury É, Pichereau C, Bourcier S, et al. Diagnostic ultrasound in pneumothorax. *Rev Mal Respir.* 2016; 33 (8): 682–91. doi: 10.1016/j.rmr.2015.05.014
35. Lichtenstein DA, Mezière G, Lascols N, et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit Care Med.* 2005; 33 (6): 1231–8. doi: 10.1097/01.ccm.0000164542.86954.b4
36. Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, et al. The »lung point«: An ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (10): 1434–40. doi: 10.1007/s001340000627
37. Chuang TJ, Lai CC. Sonographic barcode sign of pneumothorax. *QJM.* 2017; 110 (8): 525–6. doi: 10.1093/qjmed/hcx088
38. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev.* 2014; 35 (10): 417–28. doi: 10.1542/pir.35-10-417
39. Rachuri H, Oleti TP, Murki S, et al. Diagnostic performance of point of care ultrasonography in identifying the etiology of respiratory distress in neonates. *Indian J Pediatr.* 2017; 84 (4): 267–70. doi: 10.1007/s12098-016-2288-7
40. Copetti R, Cattarossi L. The 'double lung point': An ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology.* 2007; 91 (3): 203–9. doi: 10.1159/000097454
41. Raimondi F, Yousef N, Fanjul JR, et al. A multicenter lung ultrasound study on transient tachypnea of the neonate. *Neonatology.* 2019; 115 (3): 263–8. doi: 10.1159/000495911
42. Liu J, Wang Y, Fu W, et al. Diagnosis of neonatal transient tachypnea and its differentiation from respiratory distress syndrome using lung ultrasound. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93 (27): e197. doi: 10.1097/MD.0000000000000197
43. Chen SW, Fu W, Liu J, et al. Routine application of lung ultrasonography in the neonatal intensive care unit. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (2): e5826. doi: 10.1097/MD.00000000000005826
44. El Amrousy D, Elgendy M, Eltomay M, et al. Value of lung ultrasonography to predict weaning success in ventilated neonates. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (9): 2452–6. doi: 10.1002/ppul.24934
45. Volpicelli G. Lung sonography. *J Ultrasound Med.* 2013; 32 (1): 165–71. doi: 10.7863/jum.2013.32.1.165
46. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 577–91. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4
47. Lichtenstein D, van Hooland S, Elbers P, et al. Ten good reasons to practice ultrasound in critical care. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014; 46 (5): 323–35. doi: 10.5603/AIT.2014.0056
48. Strnad M, Prosen G, Lesjak VB. Bedside lung ultrasound for monitoring the effectiveness of prehospital treatment with continuous positive airway pressure in acute decompensated heart failure. *Eur J Emerg Med.* 2016; 23 (1): 50–5. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000205
49. Strnad M, Zadel S, Klemenc-Ketiš Z, et al. Identification of lung sliding: A basic ultrasound technique with a steep learning curve. *Signa Vitae.* 2013; 8 (1): 31–5. doi: 10.22514/SV81.052013.5
50. Gomond-Le Goff C, Vivalda L, Foligno S, et al. Effect of different probes and expertise on the interpretation reliability of point-of-care lung ultrasound. *Chest.* 2020; 157 (4): 924–31. doi: 10.1016/j.chest.2019.11.013
51. Zong H, Huang Z, Zhao J, et al. The value of lung ultrasound score in neonatology. *Front Pediatr.* 2022; 10: 791664. doi: 10.3389/fped.2022.791664
52. Hasan T, Bonetti S, Gioachin A, et al. Lung ultrasound compared with bedside chest radiography in a paediatric cardiac intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2021; 110 (4): 1335–40. doi: 10.1111/apa.15605

Rok Štrubelj¹, Barbara Perič², Simona Lucija Avčin³

Gorlin-Goltzev sindrom – prikaz primera in pregled literature

The Gorlin-Goltz Syndrome – A Case Report and a Review of Literature

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Gorlin-Goltzev sindrom, sindrom nevoidnega bazalnoceličnega karcinoma, medulloblastom, vismodegib

Gorlin-Goltzev sindrom, znan tudi kot sindrom nevoidnega bazalnoceličnega karcinoma, je redka genetska motnja, ki sistemsko prizadene več organov. Povzročajo ga mutacije v genu *PTCH1* (angl. *protein patched homolog 1*), ki se deduje avtosomno dominantno. Nekatere značilnosti Gorlin-Goltzevega sindroma vključujejo razvoj številnih bazalnoceličnih karcinomov, medulloblastoma, odontogenih keratocist ter prisotnost kožnih vdolbin na rokah in nogah. Diagnozo postavimo s pomočjo glavnih in pomožnih kriterijev. Najpogostejši malignom, ki se pojavlja v sklopu Gorlin-Goltzevega sindroma, je bazalnocelični karcinom, katerega incidenca se povečuje s starostjo. Na sam sindrom tako pomislimo predvsem zaradi ponavljajočih se bazalnoceličnih karcinomov, sploh če te odkrijemo pri otroku ali mladostniku. Simptomatsko zdravljenje običajno vključuje kirurško odstranitev bazalnoceličnih karcinomov in drugih kožnih nepravilnosti ter redno spremljanje pri dermatologu. Od leta 2012 obstaja tudi možnost sistemskega zdravljenja z vismodegibom, ki spada med zaviralce ježkove signalne poti. Predstavili bomo klinični primer 26-letnega bolnika, ki je bil obravnavan na Onkološkem inštitutu Ljubljana zaradi multiplih bazalnoceličnih karcinomov.

ABSTRACT

KEY WORDS: Gorlin-Goltz syndrome, nevoid basal cell carcinoma syndrome, medulloblastoma, odontogenic keratocyst, vismodegib

The Gorlin-Goltz syndrome, also known as nevoid basal cell carcinoma syndrome, is a rare genetic disorder that affects multiple organs systemically. It is caused by mutations in the protein patched homolog 1 gene (*PTCH1*), and is inherited in an autosomal dominant manner. Some features of the Gorlin-Goltz syndrome include the development of multiple basal cell carcinomas, medulloblastoma, odontogenic keratocysts, and the presence

¹ Rok Štrubelj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; rok.strubelj95@gmail.com

² Doc. dr. Barbara Perič, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Asist. dr. Simona Lucija Avčin, dr. med., Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

of skin pits on the hands and feet. The diagnosis is made using major and minor criteria. The most common malignancy occurring in Gorlin-Goltz syndrome is basal cell carcinoma, the incidence of which increases with age. As a result, we become suspicious of the syndrome itself mainly because of recurrent basal cell carcinomas, especially when discovered in a child or adolescent. Symptomatic treatment usually includes the surgical removal of basal cell carcinomas and any other skin abnormalities, and regular follow-ups with a dermatologist. Since 2012, there is also the possibility of systemic treatment with vismodegib, which belongs to the Hedgehog signaling pathway inhibitors group. We will present the clinical case of a 26-year-old patient who was treated at the Institute of Oncology Ljubljana for multiple basal cell carcinomas.

UVOD

Gorlin-Goltzev sindrom (GGS), v literaturi naveden s številnimi imeni (Gorlinov sindrom, sindrom bazalnoceličnega nevusa, sindrom nevoidnega bazalnoceličnega karcinoma), se deduje avtosomno dominantno, zanj pa so značilni multipli bazalnocelični karcinomi (angl. *basal cell carcinoma*, BCC), odontogene keratociste, kalcifikacije v možganih, nepravilnosti reber in vdolbine na dlaneh (1).

GGS povzročajo mutacije v genu *PTCH1* (angl. *protein patched homolog 1*), ki nosi dedni zapis za transmembranski receptor, potreben za prepoznavo ježkove signalne beljakovine (angl. *hedgehog signal protein*) (1). Poleg družinske oblike bolezni poznamo tudi mutacije *de novo*, ki predstavljajo približno 20–30 % primerov. Bolniki z eno mutirano kopijo gena *PTCH1* lahko razvijejo določene značilnosti GGS zgodaj v življenju. Te vključujejo nenormalnosti okostja in makrocefalijo.

Da se razvijejo BCC in drugi tumorji, se mora pojaviti mutacija tudi v drugi kopiji gena *PTCH1*. Bolniki z eno mutacijo gena *PTCH1* pogosto sčasoma razvijejo drugo mutacijo v nekaterih celicah in posledično razvijejo različne vrste tumorjev. To lahko pripišemo posledicam ultravijoličnih žarkov ali ionizirajočega sevanja (2).

GGS lahko povzročijo tudi mutacije v genih *PTCH2* (angl. *protein patched homolog 2*) ter *SUFU* (angl. *suppressor of fused*

homolog). Predvsem osebe z mutacijo v genu *SUFU* so močneje podvržene razvoju meduloblastoma v sklopu omenjenega sindroma (3).

V različnih virih se navedena prevalenca GGS giblje med 1:31.000 in 1:256.000 posameznikov. Moški in ženske so prizadeti v enakem odstotku. Bolezen se sicer pojavlja povsod po svetu, a med prebivalci različnih celin ni enako pogosta. Afroameričani ter Azijci skupaj predstavljajo le 5 % primerov in so pogostejše diagnosticirani ob prisotnosti ekstrakutanih znakov, kot so odontogene keratociste (1).

Klinična diagnoza GGS temelji na kombinaciji glavnih in pomožnih kriterijev (tabela 1), ki zajemajo klinični pregled in radiološko sliko. Za postavitve klinične diagnoze sta potrebna izpolnitev dveh glavnih kriterijev ali izpolnitev enega glavnega ter dveh pomožnih kriterijev. Alternativa klinični diagnozi je genetsko testiranje za mutacije v genih *PTCH*. Ob sumu na družinsko obliko bolezni ob pomanjkanju kliničnih diagnostičnih kriterijev se osebam in njihovim svojcem priporoča genetsko svetovanje in testiranje (1).

Pojav BCC v zgodnjem otroštvu lahko nakazuje težji potek oz. obliko sindroma. Pomembno je tudi, da imajo BCC po puberteti agresivnejši potek in rastejo lokalno invazivno. Kliničen videz BCC je raznolik; opisujejo vse od papul do ulceriranih plakov. Tumorje pri otroku lahko zamenjamo

s pigmentnim znamenjem, akrohordonom in hemangiomom (4).

Poznamo različne klinične podtipе BCC: nodularni, površinsko rastoči, infiltrativni (morfeiformni) BCC. Nodularni BCC je tako med sporadičnimi kot tudi v sklopu GGS najpogostejši histološki podtip in se običajno kaže kot sijoča papula ali vozliček rožnate ali mesnate barve s površinsko teleangiektazijo (5).

Simptomatsko zdravljenje običajno vključuje kirurško odstranitev BCC in morebitnih drugih kožnih nepravilnosti ter redno spremljanje pri dermatologu. Elektrodesikacija in kiretaža sta pogosta postopka, ki se uporabljata pri zdravljenju majhnih BCC, ki se nahajajo na delih telesa z nižjo stopnjo ponovitve (vrat, trup in okončine). Drugo možnost kirurškega zdravljenja predstavlja krioterapija, ki velja za hiter, učinkovit, stroškovno ugoden poseg z malo zapleti (1). Kožne tumorje zdravimo lokalno tudi s pomočjo nanosa 5-% 5-fluorouracila, 5-% imikvimoda ali fotodinamično terapijo. Kjer je to tehnično dostopno, uporabljajo tudi elektrokemoterapijo (EKT). Sistemsko zdravljenje omogoča vismodegib, zaviralec ježkove signalne poti (angl. *hedgehog signaling pathway*) (2). Ob zdravljenju zapletov je življenjska doba osebe

z diagnozo GGS lahko enaka kakor pri zdravi osebi (6).

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Junija leta 2022 smo 26-letnega bolnika pregledali v kirurški ambulanti na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Pripeljan je bil s sedečim vozičkom v spremstvu matere zaradi multiplih BCC na glavi, vratu in hrbtu.

Bolnik je prvič zbolel leta 2000 pri starosti treh let. Pri takrat dečku je bil odkrit dezmozoplastični tip meduloblastoma v zadnji lobanjski kotanji, natančneje v malih možganih, meningah glave in hrbteničnem kanalu. Operiran je bil leta 2001. Popolna kirurška odstranitev meduloblastoma ni bila mogoča, zato je nevrokirurškemu posegu sledila radioterapija ter kemoterapija z vinkristinom in metotreksatom. Operacija ni bila popolnoma brez posledic, zapletla se je s hidrocefalusom ter stafilokokno okužbo.

Leta 2005 je bil pri petih letih prvič operiran zaradi petih BCC, katerih nastanek so pripisovali postoperativnemu obsevanju meduloblastoma v mladosti.

Leta 2008 je bil ponovno operiran zaradi treh BCC, dveh histološkega podtipa adenoidnociistični BCC, eden pa je bil opisan kot solidni BCC.

Tabela 1. Značilnosti GGS (7). BCC – bazalnocelični karcinom (angl. *basal cell carcinoma*), GGS – Gorlin-Goltzjev sindrom.

Glavni kriteriji	Pomožni kriteriji
• BCC pred 20. letom ali številni BCC, • pojav histološko potrjenih odontogenih keratocist pred 20. letom, • prisotnost treh ali več vdolbin na dlaneh, • lamelarne kalcifikacije v <i>falx cerebri</i>, pojav kalcifikacij pred 20. letom, • zraščanost ali bifurkacije reber in • vsaj en sorodnik v prvem kolenu s postavljeno diagnozo GGS.	• Meduloblastom, navadno dezmozoplastični tip, • izrazita deformacija prsnega koša, izrazita sindaktičnost prstov, • makrocefalija, • razcep neba, razcep ustnice ali pojav druge prirojene spremembe na področju lobanje, • fibrom ovarija, • zaraščanje ali podaljševanje teles vretenc in • hipertelorizem (nenormalno povečana razdalja med očmi), strabizem, prirojena siva mrena, glavkom, kolobom.

V letu 2010, v starosti 13 let, je bil operiran zaradi še šestih novih BCC. Takrat je bil postavljen sum na GGS. Pri dečku so opravili genetsko testiranje na morebitno mutacijo gena *PTCH1*. Test je bil pozitiven in postavljena je bila diagnoza GGS. Družinska anamneza je bila negativna. Dodatne genetske preiskave so izključile prisotnost mutacije gena *PTCH1* pri očetu, mami, bratu in sestri.

V naslednjih dveh letih je bil bolnik spremljan pri pediatru in dermatologu, vzniknila sta še dva nova BCC.

Marca leta 2014 je, po registraciji zdravila za zdravljenje GGS v Evropi leto prej, pričel zdravljenje z vismodegibom, zaviralcem ježkove signalne poti.

Leta 2017 je bil na nevrološkem oddelku hospitaliziran zaradi epileptičnih napadov pred spanjem. Opravljen je bil EEG, ki je pokazal simptomatsko večžariščno epilepsijo. Slednjo še danes zdravi z valproatom, levetiracetamom, lamotriginom in diazepamom po potrebi.

Ob pregledu na Onkološkem inštitutu Ljubljana so izstopale osrednja plešavost lasišča ter številne brazgotine po kirurških posegih in rekonstrukcijah z režnji ali prostimi presadki kože. Med kliničnim pregledom ustne votline ni bilo opaženih patoloških sprememb, prav tako pri bolniku nismo opazili vdolbinic na dlaneh. RTG prsnega koša v anteroposteriorni smeri ni pokazal nepravilnosti na področju reber.

Junija leta 2022 je bilo histopatološko na skalpu, vratu, hrbtu ter koži zunanjega sluhovoda potrjenih več, skupno 18 povrhnje rastočih BCC, velikosti 0,5–1,5 cm. Številni so bili na mestih že zdravljene kože. Ker je tudi učinkovitost sistemskega zdravljenja z vismodegibom sčasoma izžvenela, možnosti kirurškega zdravljenja pa so bile izčrpane zaradi pomanjkanja zdrave kože ali otežene zaradi nemira in agitiranosti bolnika, je bila predlagana EKT BCC.

Operacija je bila opravljena v splošni anesteziji, ob aplikaciji bleomicina intra-

vensko je bilo zdravljenih 12 lezij hrbta, 2 leziji desnega zunanjega sluhovoda in 4 lezije na skalpu. Poseg je minil brez zapletov.

RAZPRAVA

Najpogostejši malignom, ki prizadene osebe z GGS, je BCC. Incidenca novonastalih BCC se s starostjo povečuje (4). BCC prizadenejo 50 % otrok z GGS, bolniki pa lahko razvijejo tudi druge tumorje (predvsem mezenhimske tumorje jeter ter meduloblastome) (3).

Na sam sindrom smo prvotno pomislili predvsem zaradi ponavljajočih se BCC in še posebej zato, ker so bili odkriti pri mladostniku. Najpogosteje se BCC v sklopu sindroma pojavljajo okoli 20. leta starosti (2, 6). Lezije so v literaturi najpogosteje opažene okoli očesa, na vekah, licih in zgornjih ustnicah (8). Pri našem bolniku se je večina lezij na področju glave pojavila na skalpu in zgornjem delu obraza.

Na BCC posumimo med kliničnim pregledom kože, za dokončno potrditev pa je potrebna biopsija kože, kar je bilo tudi storjeno. Pri predstavljenem bolniku je prevladoval histološki podtip površinsko rastočih BCC.

BCC bolnika ob pregledu na Onkološkem inštitutu Ljubljana so bili večinoma manjši od 1,5 cm. Zdravili smo jih z EKT. To je učinkovita in varna metoda lokalnega zdravljenja kožnih tumorjev. Metoda izkorišča postopek elektroporacije kot sistem za dovajanje sistemsko injiciranega bleomicina ali znotrajtumorjsko injiciranega cisplatina v tumorsko celico. Boljše rezultate beležimo pri tumorjih, manjših od 3 cm; analize so namreč pokazale statistično pomembno zmanjšanje učinkovitosti EKT s povečevanjem premera tumorja (9).

Vismodegib, ki ga je prvotno odobrila ameriška Uprava za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) leta 2012, je prvo farmakološko sredstvo, ki deluje na ježkovo signalno pot (10). Posledično ga lahko uporabimo tudi pri zdravljenju bol-

nikov z GGS za zmanjševanje incidence BCC. Vendar so stranski učinki lahko omejujoči, po prenehanju jemanja vismodegiba pa pride do ponovne rasti BCC (4). Pogostejši stranski učinki vizmodegiba, zaradi katerih osebe po navadi poiščejo pomoč zdravnika, so bolečine v sklepih, mišične bolečine, krči, šibkost ali občutljivost. Bolniki pogosto navajajo tudi zaprtje ali drisko, zmanjšan tek, izgubo teže, spremembo ali izgubo okusa ter neredne menstruacije, izgubo menstruacije in izgubo las (11, 12). Naš deček je v preteklosti ob jemanju vismodegiba bruhal, bil brez teka, shujšal in imel težave s krči.

Genetsko svetovanje in testiranje je smiselno vedno, ko posumimo na prisotnost GGS v družini. Izključitev morebitnega GGS svetujemo tudi svojcem oseb s potrjeno mutacijo *PTCH1* ali *SUFU* (2, 6). Pri opisanem bolniku je GGS mutacije *de novo*, saj starši niso nosilci mutacije. V literaturi navajajo 20–30 % sporadičnih GGS z mutacijo *de novo* (2).

Zanimivo je, da je v opisanem primeru bolnik razvil meduloblastom kljub odsotnosti mutacije *SUFU*. Tveganje za razvoj meduloblastoma ob prisotnosti te mutacije je kar 20-krat višje kot pri bolnikih z GGS brez *SUFU* (3).

Približno 5–10 % otrok z GGS razvije meduloblastom, in sicer po navadi v prvih dveh letih življenja. Nasprotno temu pa je v splošni populaciji najvišja pojavnost meduloblastoma okoli sedmega in osmega leta (4). Pri bolnikih, starejših od treh let, zdravljenje pogosto vključuje obsevanje osrednjega živčevja po kirurškem posegu, kar pa ima lahko precej negativne učinke na otroka (3).

Bolnikov nemir in agitiranost sta posledica številnih zdravljenj v preteklosti. Posledica zdravljenja meduloblastoma v otroštvu je spastična tetrapareza, zato brez pomoči ne more hoditi, ni zmožen tudi samostojnega odvajanja vode in blata. Sedaj je prisotna tudi simptomatska večžariščna epilepsija.

Nevrološke motnje, ki se pojavljajo v sklopu GGS, so v literaturi redko opisane, se pa lahko kažejo z epileptični napadi, ki niso vezani na specifičen možganski reženj (parietalni, temporalni, frontalni), in duševno manjrazvitostjo. Specifično zdravljenje epilepsije v sklopu sindroma še ni razvito in poteka s pomočjo antiepileptičnih zdravil, ob potrjeni odpornosti na zdravljenje z zdravili pa z epileptično kirurgijo (operacijska odstranitev lezij in operacijska odstranitev režnjev) (13).

ZAKLJUČEK

Predstavili smo primer redkega GGS z mutacijo *de novo* na *PTCH1* in multiplimi BCC obraza, vratu in hrbta, meduloblastomom kljub odsotnosti mutacije *SUFU* ter epileptičnimi napadi. Pregled literature potrjuje, da je GGS redek avtosomno dominanten sindrom, ki se pogosto že v zgodnjih najstniških letih izrazi s tipičnimi kliničnimi znaki, kot so multiple odontogene keratociste v ustih in tudi do 1.000 BCC na značilnih mestih (14). Vismodegib je edino trenutno znano zdravilo, ki lahko zmanjša pogostost pojavljanja novih BCC pri bolnikih. EKT z bleomicinom je učinkovit način lokalnega zdravljenja BCC tudi pri bolnikih z GGS.

LITERATURA

1. Spadari F, Pulicari F, Pellegrini M, et al. Multidisciplinary approach to Gorlin-Goltz syndrome: From diagnosis to surgical treatment of jawbones. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2022; 44 (1): 25. doi: 10.1186/s40902-022-00355-5
2. Spiker AM, Troxell T, Ramsey ML. Gorlin syndrome [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430921/>
3. Al-Rahawan MG, Trevino S, Jacob R, et al. Medulloblastoma in a toddler with Gorlin syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018; 31 (2): 216–8. doi: 10.1080/08998280.2018.1435111
4. Şerefican B, Tuman B, Şerefican M, et al. Gorlin-Goltz syndrome. *Turk Pediatri Ars*. 2017; 52 (3): 173–7. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.2992
5. Pitak-Arnnop P, Witohendro LK, Tangmanee C, et al. Dental screening including panoramic radiograph for Gorlin-Goltz syndrome in patients with multiple basal cell carcinomas. *J Cutan Med Surg*. 2022; 26 (6): 586–92. doi: 10.1177/12034754221128798
6. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3 (32). doi: 10.1186/1750-1172-3-32
7. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. 1997; 69 (3): 299–308. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19970331)69:3<299::AID-AJMG16>3.0.CO;2-M
8. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal cell carcinoma [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2022 [citirano 2023 Mar 27]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>
9. Mali B, Miklavcic D, Campana LG, et al. Tumor size and effectiveness of electrochemotherapy. *Radiol Oncol*. 2013; 47 (1): 32–41. doi: 10.2478/raon-2013-0002
10. Zito PM, Nasserredin A, Scharf R. Vismodegib [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 May 7]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513360/>
11. EMA: Erivedge, INN-vismodegib; Summary of product characteristics [internet]. Netherlands: European Medicines Agency (EMA); c1995–2023 [citirano 2023 Dec 12]. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erivedge-epar-product-information_en.pdf
12. Apalla Z, Papageorgiou C, Lallas A, et al. Spotlight on vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: An evidence-based review of its place in therapy. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2017; 10: 171–7. doi: 10.2147/CCID.S101330
13. Tomasso D, Assi EB, Nguyen DK. Gorlin-Goltz syndrome and epilepsy: A two-case report and review of the literature. *Epilepsy Behav Rep*. 2020; 14: 100384. doi: 10.1016/j.ebr.2020.100384
14. Kohli M, Kohli M, Sharma N, et al. Gorlin-Goltz syndrome. *Natl J Maxillofac Surg*. 2010; 1 (1): 50–2. doi: 10.4103/0975-5950.69171

Nika Jeromel^{1*}, Eva Poteko^{2*}, Ana Vesel^{3*}, Alenka Spindler Vesel⁴, Jasmina Markovič-Božič⁵

Obravnava kronične bolečine

Treatment of Chronic Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična bolečina, farmakološko zdravljenje, nefarmakološke metode, intervencijske metode

O kronični bolečini govorimo, ko bolečina traja dlje od običajnega časa celjenja za določeno poškodbo oz. več kot tri mesece. Glavni patofiziološki dejavniki pri prehodu akutne bolečine v kronično (kronifikaciji) so osrednja senzitivizacija, spremenjeno uravnavanje bolečine, glialna aktivacija in nevroimsunska signalizacija. Pri zdravljenju kronične bolečine moramo upoštevati biopsihosocialni model bolečine, kjer vse tri sestavine (biološka, psihološka in socialna) enakovredno pripomorejo k nastanku bolečinske izkušnje. Uporabljamo pristop brez uporabe zdravil, neopioidne analgetike in le izjemoma čim manjše odmerke opioidov, za čim krajši čas. Pri zdravljenju kronične bolečine želimo čim bolj in čim dlje ohraniti funkcionalnost bolnikov. Cilj zdravljenja kronične bolečine ni, da so bolniki brez bolečine oz. da ima ta na vizualni analogni lestvici vrednost < 3, temveč da lahko bolniki to bolečino še prenašajo. Zelo pomembna je poučenost bolnika glede načina življenja z znosno bolečino. Zdravljenje kronične bolečine mora biti vzročno, če je to le možno (z vključitvijo psihične in socialne sestavine bolečine), z zdravljenjem spremljajočih bolezni, z večstopenjskim (večmodalnim) in večdisciplinarnim pristopom.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic pain, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment, interventional methods

We speak of chronic pain if the pain lasts longer than the normal healing time for a particular injury or if it lasts longer than three months. The main pathophysiological players in chronicity are central sensitisation, altered modulation of pain, glial activation, and neuroimmune signalling. In the treatment of chronic pain, we need to recognise the biopsychosocial model of pain, where all three components (biological, psychological, and social) contribute equally to the development of pain. We use a non-drug approach, non-opioid

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorstva

¹ Nika Jeromel, dr. med., Enota za splošno medicinsko nujno pomoč, Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana; nika.jeromel@gmail.com

² Eva Poteko, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Ana Vesel, dijakinja, Gimnazija Poljane, Program klasična gimnazija, Strossmayerjeva ulica 1, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Jasmina Markovič-Božič, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

analgesics and rarely the smallest possible doses of opioids for the shortest possible time. When treating chronic pain, we aim to keep patients functional for as long as possible. The aim of treating chronic pain is not to keep patients pain-free or to keep the value on the visual analogue scale < 3 , but to ensure that patients can tolerate the pain. It is very important that patients know how to live with bearable pain. The treatment of chronic pain (including the psychological and social components of pain) must be carried out simultaneously with the treatment of other diseases, by adopting a multimodal and multidisciplinary approach.

UVOD

Bolečina je neprijetna čutna in čustvena izkušnja, povezana z dejansko ali možno poškodbo tkiva. Glavna vloga bolečine je preprečevanje dodatnih poškodb tkiva med celjenjem. Je osebna izkušnja, na katero vplivajo biološki, psihološki in socialni dejavniki. Z boljšim razumevanjem doživljanja bolečine in večdisciplinarnim pristopom lahko obravnavo prirojimo posamezniku (1–3).

Akutna bolečina je pričakovan fiziološki odziv na kemični, termični ali mehaniški bolečinski dražljaj, je časovno omejena in vzročno povezana z operacijo, poškodbo, okvaro tkiva ali vnetnim dogajanjem. Nezdravljena akutna bolečina je lahko pod določenimi pogoji sprožilni dejavnik za nastanek kronične bolečine, ki po opredelitvi traja dlje od običajnega časa celjenja za določeno poškodbo oz. več kot tri mesece. Nima več zaščitne vloge in jo opisujemo kot patološko. Mehanizmi razvoja kronične bolečine so posledica številnih dejavnikov, ki povzročijo večplastne spremembe na bolečinski poti. V tem primeru bolečina sama ni več simptom druge bolezni, temveč postane samostojna bolezen. Lahko je posledica nezdravljene ali neprepoznane poškodbe (akutna bolečina se razvije v kronično), kronične bolezni (rak, nevrodegenerativne bolezni) ali pa je vzrok neznan (idiopatska primarna bolečina, npr. fibromialgija, funkcionalna abdominalna bolečina) (1, 2, 4, 5).

EPIDEMIOLOGIJA

Približno 20 % odraslih Evropejcev trpi za kronično bolečino, po nekaterih raziskavah je ta številka še višja. Večje tveganje za pojav kronične bolečine predstavljajo ženski spol, starost, slabši socialno-ekonomski položaj, geografsko in kulturno okolje, zaposlenost, delovno okolje, odvisnost in izpostavljenost nasilju. Raziskave kažejo tudi na genetsko obremenjenost, saj se kronična bolečina pogosteje pojavlja znotraj posameznih družin, geni vplivajo tako na razvoj kot tudi na jakost bolečine (6).

ETIOPATOGENEZA

Nocicepcija je proces zaznave bolečinskega dražljaja, ki lahko poškoduje tkivo. Nociceptivna bolečina je običajno prehodna in je lahko somatska ali visceralna. Periferne receptorje aktivirajo molekule, kot so prostaglandini, snov P, histamin in bradikinin, ki se sproščajo kot posledica poškodbe tkiva ali vnetja (3). Periferni živčni končiči (nociceptorji) zaznajo bolečinski dražljaj in ga prevedejo v električni signal. Pride do depolarizacije nociceptorjev, čemur sledi prenos električne aktivnosti v hrbtenjačo po aferentnih perifernih živčnih končičih, ki so razporejeni po celotnem telesu (koža, mišice, sklepi, notranji organi, ovojnice osrednjega živčevja) in predstavljajo tako hitra, mielinizirana vlakna srednjega premera (vlakna A δ) kot počasna, nemielinizirana vlakna majhnega premera (vlakna C) (3).

V hrbtenjači pride do uravnavanja vhodnih signalov in njihovega prenosa po ascendentnih poteh do možganskega debla. To deluje kot posrednik prenosa v višja središča, kjer poteka tolmačenje signalov. Zaznava mesta in vrste bolečinskega dražljaja v somatosenzorični skorji poteka po spinotalamični poti (3). Pri prenosu sodelujejo živčni prenašalci, ki imajo lahko spodbujevalni (ekscitatorni) ali zaviralni (inhibitorni) učinek. Pomemben spodbujevalni živčni prenašalec, ki ojača bolečino, je glutamat, medtem ko ima γ -aminomaslena kislina (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) zaviralni učinek in bolečino zmanjša (3).

Sočasno so v prilagajanje zaznavanja bolečine vpletene tudi descendentne poti. Možgani imajo izjemno sposobnost vpliva na zaznavo bolečine, glede na različne zahteve fizioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov. Informacije o nociceptivnih dražljajih se prenašajo iz limbičnega sistema in srednjih možganskih struktur navzdol skozi periakveduktalno sivino do rostroventralne podaljšane hrbtenjače (7). Tu se signali filtrirajo, preden preidejo v dorzalni rog hrbtenjače, kamor se stekajo tudi aferentni bolečinski signali. Descendentni krog uravnavanja bolečine, ki se prenaša v hrbtenjačo, spreminja doživljanje bolečine z neposrednim ali posrednim uravnavanjem bolečinske poti (7). Živčna prenašalca, vpletena v descendentne poti, sta noradrenalin, ki ima zaviralni učinek na bolečino, in serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), ki ima spodbujevalni, zaviralni učinek ali dvofazni učinek (3, 8). Glede na mehanizem delovanja 5-HT na bolečinski poti deluje kot živčni prenašalec in modulator (uravnava odziv noradrenalina). Delovanje 5-HT je odvisno od njegove količine, anatomskega področja in vrste receptorja, na katerega deluje (9).

Podobni mehanizmi so osnova za zdravljenje bolečine s farmakološkimi in z nefarmakološkimi metodami. Nekatere farmakološke učinkovine okrepijo zaviralni učinek

noradrenalina na descendentni poti (neopiodi, opiodi, antidepresivi, antiepileptiki, klonidin in deksmedetomidin), druge pa zavirajo prenos bolečinskega dražljaja na ascendentni poti (lokalni anestetiki in ketamin) (slika 1).

Nefarmakološke metode so akupunktura, transkutana električna živčna stimulacija (angl. *transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS), hipnoza in vedenjsko-kognitivna terapija (7).

Kronična bolečina ni zgolj časovni podaljšek akutne bolečine. Pomeni motnjo v homeostazi. Je stalna fizična bolečina, ki vodi v onesposobljenost, čustvene težave in socialno izoliranost. Kronična bolečina nima več zaščitne vloge in lahko postane bolezen sama po sebi. Pri njenem vzdrževanju so pomembni mehanizmi, ki patofiziološko niso neposredno povezani z osnovnim vzrokom. Glavni patofiziološki dejavniki pri prehodu iz akutne v kronično bolečino so osrednja senzitivizacija, spremenjeno uravnavanje bolečine, glialna aktivacija in nevroimska signalizacija (2, 5, 10).

Za napovedovanje prehoda akutne bolečine v kronično so zelo pomembni psihološki in socialni dejavniki. Neprilagojeno vedenje ob soočanju z bolečino in sočasne psihiatrične bolezni sta najmočnejša osnovna napovedovalca kronične bolečine. Pretirano obremenjevanje z zaznavo bolečine ter negativni čustveni in kognitivni procesi (pesimizem, nemoč, poslabšanje simptomov) pa so povezani z nastankom kronične bolečine po operaciji (11).

VRSTE BOLEČINE

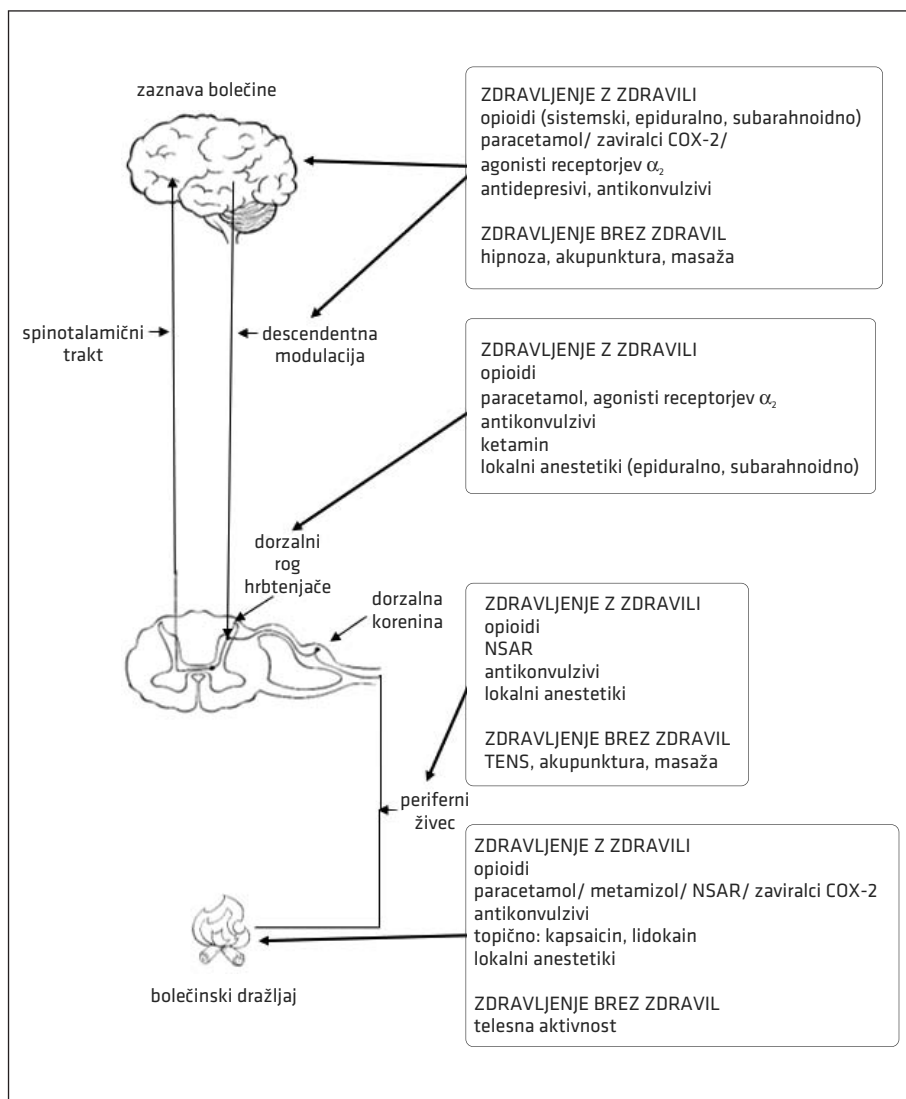
Glede na mehanizem nastanka ločimo tri vrste bolečine (3):

- nociceptivna: povzroči jo poškodba tkiva, lahko je somatska (npr. kostna) ali visceralna (npr. črevesna, jetrna),
- nevropatska: povzroči jo poškodba ali nepravilno delovanje živčnega sistema (okvara živčnega pleeteža, utesnitev hrbtenjače) in

- nocioplastična: nastane zaradi spremenjene nociceptivne funkcije kljub odsotnosti tkivne okvare ali bolezni somato-senzoričnega sistema, ki bi povzročila bolečino.

Pri opisovanju bolečine se srečamo tudi z naslednjimi pojmi (3):

- disestezija: kvalitativno spremenjen občutek na bolečinski dražljaj,
- alodinja: bolečino povzroči običajno neboleč dražljaj,
- hiperalgezija: povečana občutljivost na bolečinski dražljaj in
- hipestezija: zmanjšana občutljivost na bolečinski dražljaj.



Slika 1. Delovanje zdravil z analgetičnim učinkom na bolečinski poti. COX-2 – ciklooksigenaza 2 (angl. *cyclooxygenase-2*), NSAR – nesteroidni antirevmatiki, TENS – transkutana električna živčna stimulacija (angl. *transcutaneous electrical nerve stimulation*).

OCENJEVANJE BOLEČINE

Ocenjevanje bolečine je pomembno orodje pri iskanju vzroka za bolečino in pri odločanju glede protibolečinskega zdravljenja (uvajanje, ovrednotenje, prilagajanje).

Beleženje bolečine kot petega vitalnega znaka vpliva na povečano zavedanje in izboljšanje kakovosti zdravstvene obravnave. Standardna anamneza in klinični telesni pregled vključujeta še značilno bolečinsko anamnezo in oceno funkcijske prizadetosti (tabela 1). Ocenjujemo jakost in vrsto bolečine. Za ocenjevanje jakosti najpogosteje uporabljamo standardizirane lestvice:

- vizualna analogna lestvica (angl. *visual analogue scale*, VAS), ki oceni bolečino od 0 (brez bolečine) do 10 (najhujša možna bolečina),
- verbalna ocenjevalna lestvica (angl. *verbal rating scale*, VRS), z zaporedjem števil od 1 do 6 z naraščajočo vrednostjo bolečine, in
- številaska ocenjevalna lestvica (angl. *numerical rating scale*, NRS), z zaporedjem števil od 1 do 10, kjer ocenijo svojo bolečino kot blago (0–3), zmerno (4–6) ali hudo (7–10).

Pri starejših bolnikih, otrocih, pri bolnikih s kognitivno motnjo, moteno zavestjo ali

nesposobnostjo razumevanja so nam pri oceni bolečine v pomoč obrazna mimika, bolečinsko vedenje in gibanje telesa (12–15).

Vrsto bolečine določimo s pomočjo standardiziranih vprašalnikov o bolečini. Najpogosteje uporabimo kratek vprašalnik o bolečini (The Brief Pain Inventory-Short Form, BPI) in vprašalnik o nevropatski bolečini (Douleur neuropathique 4, DN4) (16).

S telesnim pregledom in diagnostičnimi preiskavami iščemo vzrok za bolečino. Z orientacijskim nevrološkim pregledom ugotavljamo prisotnost nevropatske bolečine. Z RTG, scintigrafijo, UZ in MR iščemo nepravilnosti v kosteh, sklepih in mehkih tkivih. S testi za prevodnost živcev ugotavljamo prizadetost mišic in živcev. Psihološki testi pomagajo pri določitvi psiholoških lastnosti, ki sooblikujejo zaznavanje in doživljanje bolečine. Ne smemo pozabiti na biopsihosocialne dejavnike, ki vplivajo na doživljanje bolečine. Ocena bolečine je vedno prilagojena doživljanju bolečine posameznika (1, 5).

PRISTOPI K ZDRAVLJENJU BOLEČINE

Pri zdravljenju bolečine moramo upoštevati biopsihosocialni model bolečine, kjer vse tri sestavine (biološka, psihološka in socialna)

Tabela 1. Diferencialna diagnoza vrste bolečine (1, 5).

Vrsta bolečine	Somatska	Visceralna	Nevropatska
Opis	Ostra, pekoča, vroča.	Topa, krčevita.	Bliskovita, pekoča, ostra, zbadajoča, žareča, mravljinčasta, elektrizirajoča.
Lokalizacija	Dobra.	Slaba.	Amputacijski krn, pooperativna rana, pasovec.
Občutljivost	Lokalna ali okolna.	Lokalna ali prenesena.	Sproži jo rahel dotik ali neboleč dražljaj (alodinija) ali se pojavi spontano, občutljivost na boleč dražljaj je povečana (hiperalgezija), zmanjšana (hipestezija) ali spremenjena (disestezija).
Drugi simptomi	/	Slabost, znojenje, srčno-žilni učinki.	Ponoči je hujša, področni avtonomni znaki: barva kože, znojenje, telesna temperatura, fantomski pojav.

enakovredno pripomorejo k nastanku bolečinske izkušnje. Bolnike s kronično bolečino bi morali zdraviti po tem principu, kar pa se v praksi redko zgodi. Pogosto jih zdravimo, kot da trpijo dolgotrajno akutno bolečino, ker se pri zdravljenju osredotočamo samo na biološko sestavino bolečine (10, 17).

Zdravljenje bolečine je farmakološko – sistemsko z zdravili in/ali z invazivnimi pristopi, kot so tehnike področne analgezije, nevromodulacija in kirurška nevroliza (stelatni ganglij) – ter nefarmakološko, kamor štejemo izobraževanje, fizioterapijo in rehabilitacijo, akupunkturo, medicinsko hipnozo, transkranično elektrostimulacijo, TENS, interdisciplinarno obravnavo in rehabilitacijo bolnikov z neobvladano bolečino ter psihološke metode obravnave bolečine (motivacijska psihoterapija, psihodinamična psihoterapija, vedenjsko-kognitivna tera-

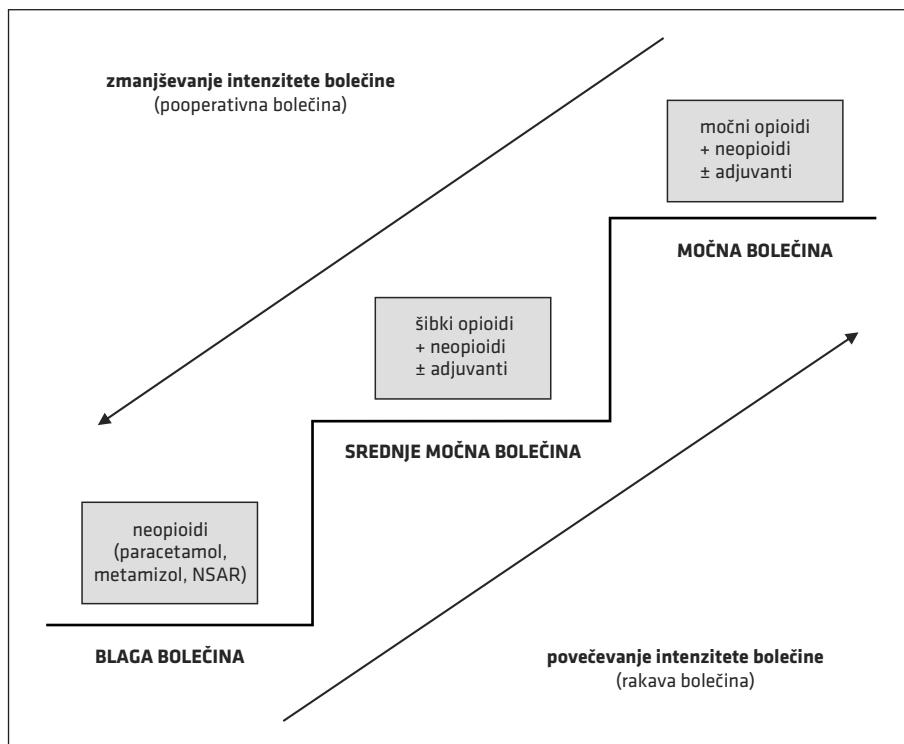
pija, čuječnost, hipnoza, psihoedukacija, sprostitvene tehnike, telesna aktivnost, ponovno opravljanje prijetnih dejavnosti, vizualizacija, tehnike reševanja težav) (15).

Zdravljenje bolečine z zdravili

Sistemsko zdravljenje z zdravili

Pri zdravljenju bolečine se po priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) od leta 1986 uporablja tristopenjska bolečinska lestvica (slika 2).

Ta je bila sprva namenjena lažšanju bolečine zaradi raka, predstavlja pa priporočilo pri lažšanju nerakave bolečine (18, 19). Pri kronični bolečini so, tako kot pri blagi akutni bolečini, zdravilo prvega izbora običajno peroralni analgetiki, ki lahko predstavljajo hitro in varno razrešitev bolečine. Uporabljajo se paracetamol, metamizol in



Slika 2. Tristopenjska bolečinska lestvica. Neopiodne analgetike vedno uporabimo pri zdravljenju bolečine, adjuvantna zdravila pa le pri nevropatski bolečini. NSAR – nesteroidni antirevmatiki.

nesteroidni antirevmatiki (NSAR). S stopnjevanjem bolečine zdravimo na drugi stopnji bolečinske lestvice blago do srednje močno bolečino s šibkim opioidom (tramadol). Tretja stopnja pomeni srednje močno do močno bolečino, ko neopioidnim analgetikom dodamo močan opioidni analgetik (morfin, oksikodon, hidromorfon, fentanil) skupaj z neopioidnimi analgetiki in/ali adjuvantnimi zdravili ob nevropatski bolečini (5, 18, 19). Glede na lestvico je predpisovanje peroralnih zdravil povezano z naraščajočim odmerkom in močjo, dokler se bolečina ne razreši. Z naraščanjem odmerka je povezana tudi večja verjetnost pojava neželenih učinkov (19). Pri bolnikih s kronično bolečino z bolečinsko lestvico le redko dosežemo dolgotrajno lajšanje. Zavedati se moramo tudi, da je uspešnost obvladovanja kronične bolečine z opioidi zgolj 30 %, ti so bolj učinkoviti pri kratko-ročnem zdravljenju bolečine (5, 18, 20).

Adjuvantno zdravljenje vključuje anti-depresive in antiepileptike, če je prisotna nevropatska sestavina bolečine (5, 18, 19, 21). Primeri nevropatske bolečine so diabetična nevropatija, poškodba hrbtenjače, nevropatija po poškodbi, postherpetična nevralgija in nevropatija pri raku. Antidepresivi se lahko uporabljajo tako za lajšanje bolečine kot za zdravljenje spremljajoče depresije in težav s spanjem, ki so lahko posledice ali vzrok kronične bolečine. Uporabljajo se triciklični antidepresivi (TCA) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), ki so uspešni pri zdravljenju kronične nevropatske bolečine. Selektivni zaviralci privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) pri zdravljenju kronične nevropatske bolečine niso učinkoviti (21). Mehanizem protibolečinskega delovanje antidepresivov se namreč naslanja na zaviralno delovanje noradrenalina in uravnavanje njegovega delovanja s pomočjo 5-HT (9).

Antiepileptika, ki se uporabljata za uravnavanje nevropatske bolečine, sta pregabalin in gabapentin. Pregabalin in gabapentin delujeta na ionske kanale in zavirata spontano aktivnost in hiperekscitabilnost v poškodovanem živcu. Kadar pa zdravimo bolnike s posebno obliko nevropatske bolečine, tj. nevralgijo trigeminalnega živca, sta zdravili prvega izbora karbamazepin in okskarbazepin. Ob neprenašanju karbamazepina oz. okskarbazepina uporabimo antiepileptika, ki ju sicer uporabljamo za lajšanje drugih oblik nevropatske bolečine (pregabalin, gabapentin) (15, 22, 23).

Pri težko obvladljivi bolečini bolnike zdravimo z infuzijo ketamina in/ali lidokaina in peroralnimi ali parenteralnimi kortikosteroidi (23).

Z leti so za zdravljenje nerakave kronične bolečine in akutne pooperativne bolečine nastale različne oblike tristopenjske bolečinske lestvice (20). Prirejena bolečinska lestvica omogoča obojestransko prilagajanje (torej od šibkejših k močnejšim analgetikom in obratno).

Bolečino, katere vzrok ni rakava bolezen, zdravimo s kombinacijo neopioidov, čim dlje s šibkimi opioidi, z ostalimi analgetiki, z nemedikamentoznimi pristopi in z izobraževanjem bolnika. Za zdravljenje nociceptivne bolečine se običajno uporabljajo neopioidi. Zdravljenje bolečine, katere vzrok je rakava bolezen, pa temelji na uporabi opioidov, ki jim dodamo še ostala zdravila za zmanjševanje bolečine (20, 24).

Pri predpisovanju analgetikov moramo upoštevati pet ključnih priporočil (5, 18):

- kadar koli je možno, uporabimo oralno obliko,
- analgetike predpisujemo v rednih intervalih,
- analgetike predpisujemo glede na ocenjeno stopnjo bolečine,
- odmerke prilagodimo posamezniku in
- redno spremljamo bolnika (poraba zdravil, funkcionalnost in kakovost življenja).

Invazivno zdravljenje

Bolečino, ki je težko obvladljiva s peroralnimi in parenteralnimi analgetiki, zdravimo z invazivnimi tehnikami, kot so živčne blokade, nevrolitične blokade (tudi spinalne nevrolitične blokade in hordotomija), intratekalna aplikacija zdravil (spinalno ali epiduralno), operacije denervacije in vstavev živčnega stimulatorja (25).

Zdravljenje bolečine brez zdravil

Posebno mesto pri tem zdravljenju ima telesna aktivnost, s katero želimo povečati moč in gibljivost. Redno izvajanje aerobnih vaj zmerne stopnje poveča proizvodnjo endogenih opioidov, kar z uravnavanjem bolečine zmanjša kronično bolečino (26, 27).

Pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje z zdravili neuspešno ali kontraindicirano, obstaja možnost zdravljenja z nevromodulacijo, ki ojača oz. zavira prevajanje signalov med živčnimi celicami, hkrati pa sama po sebi ni neposredni del tega živčnega prevajanja (28).

Takšni metodi sta TENS in perkutana živčna stimulacija (angl. *percutaneous electrical nerve stimulation*, PENS), ki delujeta na način mehanizma vrat (29). Uporabimo visokofrekvenčno (povzroči občutek mravljinčenja) in nizkofrekvenčno (sproži mišične trzaje). Nizkofrekvenčna je po raziskavah povezana z dlje časa trajajočo analgezijo (30). TENS pomembno ublaži bolečino v križu, predvsem kronično (31). Vendar po nekaterih raziskavah pri uporabi te metode nastopi le kratkoročno funkcionalno izboljšanje (30, 32).

Metoda neinvazivne nevromodulacije je tudi transkranijska stimulacija, ki zajema transkranijsko stimulacijo z enosmernim tokom (angl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) ali magnetno transkranijsko stimulacijo (angl. *transcranial magnetic stimulation*, TMS) (9, 33–35).

Posebni metodi neinvazivne nevromodulacije sta akupunktura in hipnoza. Akupunktura je učinkovita metoda pri zdrav-

ljenju kronične bolečine (36–38). Blagodejni učinek akupunkture je najverjetneje posledica zaviranja prevajanja bolečinskega dražljaja s periferije v osrednje živčevje s spodbujanjem različnih aferentnih živčnih vlaken (39). Ob tem se sproščajo endogeni opioidi, 5-HT in noradrenalin, ki lahko vplivajo na proženje nociceptorjev, sproščanje vnetnih citokinov in ostale mehanizme, ki so vpleteni v zaznavanje bolečine (40).

Hipnoza je učinkovito orodje pri lajšanju kronične bolečine (41–43). Hipnotična analgezija vpliva na nevrofiziološke procese, ti pa na izkustvo bolečine na periferiji in centralno (41, 44, 45). Sidranje s pomočjo hipnoze lahko povzroči spremembe v odzivih na bolečino (44, 45). V procesu zdravljenja kroničnih bolečin se bolnike lahko pouči o tehniki samohipnoze ali pa se jim priskrbi zvočne posnetke, ki jih lahko samostojno uporabijo izven obravnav, da bi vsakodnevno zmanjšali občutek bolečine (41).

Cilji zdravljenja bolečine

Pri zdravljenju akutne bolečine pogosto združimo sistemsko zdravljenje z neopiodnimi in opioidnimi analgetiki z različnimi pristopi področne analgezije. S tehnikami področne analgezije sicer uspešno zdravimo somatsko bolečino, manj uspešno pa visceralno. Izjema je epiduralna analgezija, ki zavre endokrini stresni odgovor, zmanjša pojavljanje žilnih in dihalnih zapletov, okužb, ishemije srca in motenj ritma, izboljša dihanje, prekrvitev in gibljivost črevesa ter celjenje anastomoz. Cilj zdravljenja akutne bolečine je zmanjšati bolečino na VAS < 3, zato je treba predpisati dodatne analgetike ob poslabšanjih bolečine, da podaljšamo intervale brez bolečine (15, 46).

Pri zdravljenju bolečine je pomembno odstraniti vzrok za bolečino, kar pri kronični bolečini velikokrat ni možno. Vzrok je drugačen kot pri akutni bolečini, tudi zaradi prisotne psihološke in socialne sestavine bolečine. Pri zdravljenju sicer združimo

farmakološke in nefarmakološke metode, so pa cilji zdravljenja drugačni kot pri zdravljenju akutne bolečine (1, 2, 4, 5). Pri bolečini, ki je posledica rakave bolezni, je bistveno dobro olajšanje bolečine in zdravljenje prebijaajoče bolečine ($VAS < 3$), zato tu odmerek opioidov ni omejen (47). Drugače je pri zdravljenju kronične bolečine, ki ni posledica rakavih bolezni, kjer smo z uvedbo opioidov zelo previdni. Tu bolečino lajšamo z nemedikamentoznimi pristopi, z neopiodnimi analgetiki in le v skrajnih primerih s čim manjšimi odmerki opioidov, za čim krajši čas (48). Tveganje za zlorabo opioidov obstaja, predvsem pri zdravljenju kronične nerakave bolečine pri osebnih ali družinski anamnezi škodljive rabe alkohola, nezakonitih drog ali predpisanih zdravil, starosti do 45 let in pri prisotnih psihiatričnih boleznih (depresija, bipolarna motnja, shizofrenija, motnje pozornosti, obsesivno kompulzivna motnja) (48). Cilj zdravljenja kronične bolečine ni, da je $VAS < 3$, temveč da ostanejo bolniki funkcionalni in da lahko bolečino še prenašajo. Zato je pomembno izobraževanje bolnika glede načina življenja z znosno bolečino.

Zdravljenje kronične bolečine mora biti vzročno, če je to le možno (z vključitvijo psihične in socialne sestavine bolečine), z zdravljenjem spremljajočih bolezni, z večstopenjskim (večmodalnim) in večdisciplinarnim pristopom (20, 23, 48).

Pri zdravljenju nevropatske bolečine so cilji zmanjšanje bolečine za 30–50 %, izboljšanje kakovosti spanja, sodelovanje bolnikov pri zdravljenju in boljša kvaliteta življenja. Zelo pomembno je, da je diagnoza nevropatske bolečine pravilno postavljena, saj so zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine učinkovita le v primeru okvare živčne celice (23).

Večstopenjsko zdravljenje bolečine

Večstopenjsko zdravljenje bolečine pomeni istočasno uporabo večjega števila pristopov zdravljenja, ki so različni po mehanizmu delovanja in usmerjeni na različne mehanizme nastanka bolečine (19–21). Vključuje tudi interventne in druge pristope brez uporabe zdravil. Združimo sistemsko zdravljenje z zdravili, področne tehnike in različne pristope integrativne medicine (akupunktura, hipnoza, muzikoterapija, vedenjsko-kognitivna terapija, masaža, fizioterapija, okupacijska terapija) (20, 21). Takšen način zdravljenja upošteva jakost in patofiziologijo bolečine, večplastnost simptomov, spremljajoče bolezni, biopsihosocialno sestavino bolečine in čas trajanja bolečine (21).

Težko obvladljivo bolečino obravnavamo večdisciplinarno (psihologi, fizioterapevti, psihiatri, algologi) ali še boljše interdisciplinarno, kar pomeni, da večdisciplinarni tim medsebojno vzajemno sodeluje pri obravnavi in zdravljenju bolnika.

ZAKLJUČEK

Kronična bolečina je stalna fizična bolečina, ki vodi v onesposobljenost, čustvene težave in socialno izoliranost ter lahko postane bolezen sama po sebi. Vzroka zanjo velikokrat ne moremo odstraniti, tudi zaradi prisotne psihološke in socialne sestavine. Pri zdravljenju kronične bolečine moramo upoštevati biopsihosocialni model bolečine. Zdravljenje ni usmerjeno k popolni odpravi bolečine, temveč jo želimo zmanjšati do te mere, da je prenosljiva in da so bolniki bolj funkcionalni. Uporabljamo nefarmakološke in farmakološke pristope, kjer uporabljamo predvsem neopiodne analgetike, lahko v kombinaciji z invazivnimi tehnikami, z uvedbo opioidov pa smo zelo previdni. Z večstopenjskim pristopom k zdravljenju se izognemo opioidnim analgetikom in neželenim učinkom analgetikov.

LITERATURA

1. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Acute pain management: Scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust.* 2016; 204 (8): 315–7. doi: 10.5694/mja16.00133
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020; 161 (9): 1976–82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939
3. IASP. Terminology [internet]. Washington, D.C.: International Association for the Study of Pain; c2021 [citirano 2024 Feb 10]. Dosegljivo na: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#pain>
4. Landry BW, Fischer PR, Driscoll SW, et al. Managing chronic pain in children and adolescents: A clinical review. *PM R.* 2015; 7 (11): S295–315. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.09.006
5. van Griensven H, Strong J, Unruh AM. *Pain: A textbook for health professionals*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2013.
6. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth.* 2013; 111 (1): 13–8. doi: 10.1093/bja/aet123
7. Doupona T. Primerjava dveh metod zdravljenja lumboishialgije z blokado prožilnih točk in z rentgensko blokado [Prešernova naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2022.
8. Vlaeyen JWS, Crombez G. Behavioral conceptualization and treatment of chronic pain. *Annu Rev Clin Psychol.* 2020; 16: 187–212. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095744
9. Hao S, Shi W, Liu W, et al. Multiple modulatory roles of serotonin in chronic pain and injury-related anxiety. *Front Synaptic Neurosci.* 2023; 15: 1122381. doi: 10.3389/fnsyn.2023.1122381
10. Liu S, Sheng J, Li B, et al. Recent advances in non-invasive brain stimulation for major depressive disorder. *Front Hum Neurosci.* 2017; 11: 526. doi: 10.3389/fnhum.2017.00526
11. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008; 101 (1): 17–24. doi: 10.1093/bja/aen103
12. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain.* 2001; 94 (2): 149–58. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00349-9
13. Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: A ratio measure? *Pain Pract.* 2003; 3 (4): 310–6. doi: 10.1111/j.1530-7085.2003.03034.x
14. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, et al. The visual analog scale for pain: Clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology.* 2001; 95 (6): 1356–61. doi: 10.1097/00000542-200112000-00013
15. Vintar N, Božič JM. Obvladovanje bolečine: 12. modul. Ljubljana: SZZB; 2022.
16. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain.* 1975; 1 (3): 277–99. doi: 10.1016/0304-3959(75)90044-5
17. Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science.* 1977; 196 (4286): 129–36. doi: 10.1126/science.847460
18. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, et al. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React.* 1985; 7 (1): 93–6.
19. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician.* 2010; 56 (6): 514–7.
20. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, et al. The modified WHO analgesic ladder: Is it appropriate for chronic non-cancer pain? *J Pain Res.* 2020; 13: 411–7. doi: 10.2147/JPR.S244173
21. Smith MT, Muralidharan A. Pain pharmacology and the pharmacological management of pain. In: van Griensven H, Strong J, Unruh AM, eds. *Pain. A textbook for health professionals*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2013. p. 397–429.
22. Miljuš A, Mlakar S, Štrbac S, et al. Pristopi k zdravljenju nevralgije trojevnega živca. *Med Razgl.* 2024; 63 (1): 75–83. doi: 10.61300/mr6301005
23. Požlep G, Škvarč NK, Golež AP, et al. Nevropatska bolečina: Priporočila za celostno obravnavo bolnika. Ljubljana: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine; 2022.
24. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, et al. Multimodal approaches and tailored therapies for pain management: The trolley analgesic model. *J Pain Res.* 2019; 12: 711–4. doi: 10.2147/JPR.S178910
25. Božič JM, Vesel AS. Obravnava bolečine pri mladostniku. In: Juričič M, ed. *Mladostnik na prepihu časa: Zbornik prispevkov in izveščkov: VIII. kongres šolske, študentske in adolescente medicine Slovenije*. Maribor: Sekcija za šolsko, študentsko in adolescentno medicino pri SZD; 2022. p. 177–95.

26. Kroll HR. Exercise therapy for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015; 26 (2): 263–81. doi: 10.1016/j.pmr.2014.12.007
27. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, et al. Low back pain. *Lancet.* 2021; 398 (10294): 78–92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00733-9
28. Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: A review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015; 96 (4): S156–72. doi: 10.1016/j.apmr.2014.11.010
29. Binny J, Wong NLJ, Garga S, et al. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for acute low back pain: Systematic review. *Scand J Pain.* 2019; 19 (2): 225–33. doi: 10.1515/sjpain-2018-0124
30. Khadilkar A, Odebiyi DO, Brosseau L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2008 (4): CD003008. doi: 10.1002/14651858.CD003008.pub3
31. Jauregui JJ, Cherian JJ, Gwam CU, et al. A meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic low back pain. *Surg Technol Int.* 2016; 28: 296–302.
32. Wu LC, Weng PW, Chen CH, et al. Literature review and meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation in treating chronic back pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43 (4): 425–33. doi: 10.1097/AAP.0000000000000740
33. Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: Treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimers Res Ther.* 2014; 6 (9): 74. doi: 10.1186/s13195-014-0074-1
34. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012; 5 (3): 175–95. doi: 10.1016/j.brs.2011.03.002
35. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14 (8): 1133–45. doi: 10.1017/S1461145710001690
36. Alecrim-Andrade J, Maciel-Júnior JA, Carnè X, et al. Acupuncture in migraine prevention: A randomized sham controlled study with 6-months posttreatment follow-up. *Clin J Pain.* 2008; 24 (2): 98–105. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181590d66
37. Baischer W. Acupuncture in migraine: Long-term outcome and predicting factors. *Headache.* 1995; 35 (8): 472–4. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3508472.x
38. Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293 (17): 2118–25. doi: 10.1001/jama.293.17.2118
39. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol.* 2008; 85 (4): 355–75. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.05.004
40. Griggs C, Jensen J. Effectiveness of acupuncture for migraine: Critical literature review. *J Adv Nurs.* 2006; 54 (4): 491–501. doi: 10.1111/j.1365-2648.2006.03837.x
41. Božič JM, Vesel AS. Perioperative use of medical hypnosis. *Zdrav Vestn.* 2021; 90 (3–4): 202–7. doi: 10.6016/ZdravVestn.3026
42. King B, Nash M, Spiegel D, et al. Hypnosis as an intervention in pain management: A brief review. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2001; 5 (2): 97–101. doi: 10.1080/136515001300374821
43. Langlois P, Perrochon A, David R, et al. Hypnosis to manage musculoskeletal and neuropathic chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 135: 104591. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104591
44. Elkins G, Jensen MP, Patterson DR. Hypnotherapy for the management of chronic pain. *Int J Clin Exp Hypn.* 2007; 55 (3): 275–87. doi: 10.1080/00207140701338621
45. Jensen MP, Day MA, Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: Efficacy and mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10 (3): 167–78. doi: 10.1038/nrneurol.2014.12
46. Štor Z. Kirurški vidiki lajšanja pooperativne bolečine po abdominalnih operacijah. In: Škvarč NK, Vintar N, eds. *Simpozij o lajšanju pooperativne bolečine.* Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine; Ljubljana: Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino; 1999: p. 36–47.
47. Čavlovič SL, Škvarč NK, Stepanovič A, et al. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine; 2015.
48. Kalso E, Edwards JE, Moore AR, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain.* 2004; 112 (3): 372–80. doi: 10.1016/j.pain.2004.09.019

Bruno Štern¹, Barbara Perić²

Varnostni rob reekscizije pri kirurški obravnavi kožnega melanoma

Re-Excision Safety Margin in the Surgical Treatment of Cutaneous Melanoma

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kožni melanom, varnostni rob, kirurgija, zapleti, smernice, kakovost življenja

Kožni melanom je ena od najpogostejših rakavih bolezni. Kljub številnim opozorilom in javnim kampanjam, ki so izdatno prispevale k ozaveščenosti splošnega prebivalstva o dejavnih tveganja in načinih zaščite, se incidenca v zadnjih desetletjih stalno povečuje. Po trenutno veljavnih smernicah naj bi obravnava po ugotovljenem sumu na melanom potekala dvostopenjsko, najprej z diagnostično ekscizijsko biopsijo in diagnozo patologa ter kasnejšo reekscizijo brazgotine. Namen reekscizije je popolna odstranitev primarnega tumorja in hkrati morebitnih mikrosatelitov ter prizadetih limfnih vodov. S tem se želimo v čim večji meri izogniti ponovitvam, ki močno negativno vplivajo na preživetje bolnikov. Ob tem se pojavlja vprašanje, kako velik varnostni rob je potreben, glede na to, da večje kožne poškodbe predstavljajo večje tveganje za zaplete, kot so krvavitve, okužbe in potreba po kožnih presadkih. Glede obsega reekscizije trenutno ni soglasja niti med vodilnimi organizacijami, ki pripravljajo priporočila, dodatno negotovost pri odločitvi o optimalnem načinu kirurške obravnave kožnega melanoma pa prinaša napredek systemskega zdravljenja. V članku predstavljamo aktualna priporočila in smernice različnih organizacij ter njihovo primerjavo.

ABSTRACT

KEY WORDS: cutaneous melanoma, safety margin, surgery, complications, guidelines, quality of life

Cutaneous melanoma is one of the most common types of cancer. Despite warnings and public campaigns, which have substantially improved the general public's awareness of major risk factors and means of protection, the incidence of cutaneous melanoma has been constantly increasing over the last couple of decades. Current guidelines suggest a two-step approach to cutaneous melanoma management: first, an excision biopsy with a diagnosis confirmation done by a pathologist, followed by a re-excision of the scar. This re-excision includes a sufficient safety margin to ensure complete removal of the primary tumor, potential microsatellite lesions, and affected lymphatic ducts. The question about how large a safety margin is necessary arises, given that larger skin defects present a greater

¹ Bruno Štern, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; bruno.stern12@gmail.com

² Doc. dr. Barbara Perić, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

risk of complications, such as bleeding, infections and the need for skin grafts. There is currently no consensus regarding the scope of re-excision, even amongst the leading organizations that prepare recommendations. The advancement of systemic therapy also brings additional uncertainty to the decision-making process about the optimal method for the surgical treatment of cutaneous melanoma. In this article, we present and compare current recommendations and guidelines of various organizations.

UVOD

Kožni melanom sodi med najpogostejše vrste raka, saj predstavlja kar 4 % novoodkritih rakov v Sloveniji. To za leto 2019 pomeni 637 novih bolnikov. Zavzema šesto mesto po pogostosti, tik za nemelanomskim kožnim rakom, rakom pljuč, dojke, prostate ter debelega črevesa in danke. Incidenca stalno narašča, kar najverjetneje lahko pripišemo izboljšanim diagnostičnim možnostim in vedno večji osveščenosti splošnega prebivalstva. V zadnjih 20 letih je tako incidenca narasla z 12,4 na 100.000 prebivalcev v letu 2000 na 23,8 na 100.000 prebivalcev v letu 2010, po zadnjih podatkih iz leta 2020 pa znaša že 30,5 na 100.000 prebivalcev. Kljub povečanemu številu obolelih umrljivost bolnikov z melanomom ostaja bolj ali manj stalna ter se od leta 2010 do danes giblje med 5,5 in 6,5 na 100.000 prebivalcev. Relativno petletno preživetje danes znaša že skoraj 90 % (1–3).

Podatki o incidenčnih merah za Slovenijo se v veliki meri ujemajo s podatki večine evropskih držav, v svetovnem merilu pa je opaziti velike razlike. Vzrok temu je različna izpostavljenost dejavnikom tveganja, ki jih v grobem delimo na genetske (tj. dejavnike, na katere ne moremo vplivati) in okoljske (tj. dejavnike, na katere lahko vplivamo):

- Spol: čeprav je pri nas pojavljanje enakomerno razporejeno med spoloma (v letu 2019 je zbolelo 319 moških in 318 žensk), v državah z večjimi incidencami (npr. v Avstraliji) opažajo, da moški zbole vajo 1,5-krat pogosteje kot ženske in imajo tudi slabši klinični izid.

- Pigmentiranost: ljudje s svetlejšo, manj pigmentirano kožo ter svetlimi ali rdečkastimi lasmi (Fitzpatrickova razreda I in II) so slabše zaščiteni pred negativnimi učinki ultravijoličnega sevanja.
- Prisotnost melanocitnih nevusov: prisotnost benignih melanocitnih kožnih sprememb je povsem normalna, pri posameznikih z več kot 100 nevusi pa se verjetnost za pojav maligne spremembe poveča za sedemkrat. Posebno pozornost je treba nameniti spremembam, ki jih označujemo kot atipične melanocitne nevuse.
- Predhodni kožni rak: pretekla anamneza melanoma v prvih nekaj letih po odkritju bolezni poveča možnost ponovitve za desetkrat, medtem ko prisotnost ploščatoceličnega karcinoma ali bazalnoceličnega karcinoma poveča verjetnost pojava melanoma za štirikrat.
- Družinska anamneza: sorodnik v prvem kolenu z diagnozo melanoma poveča verjetnost melanoma pri posamezniku za dvakrat.
- Izpostavljenost ultravijoličnemu sevanju: predstavlja glavni dejavnik tveganja. Koža je posebej občutljiva v obdobju otroštva in mladostništva. Najnevarnejša je ponavljajoča se pretirana izpostavljenost soncu, ki vodi v nastanek melanoma *in situ*, ta pa lahko preide v invazivni melanom. Dolgoletna izpostavljenost soncu je sicer manj pomemben dejavnik tveganja pri razvoju melanoma kot pri ploščatoceličnem kožnem raku, vseeno pa poveča verjetnost za pojav posebne oblike melanoma, imenovane *lentigo maligna*. Veliko škode je v preteklosti povzročila

uporaba solarijev, ki so danes v nekaterih državah celo prepovedani.

- Imunska oslABLjenost: bolniki z oslABLjenim imunskim sistemom, predvsem po presaditvah solidnih organov, imajo večjo verjetnost razvoja številnih malignomov. Med drugim to velja tudi za melanom, katerega incidenca se poveča za od dva- do štirikrat.

Veliko pogostejši od melanoma so različni benigni melanocitni tumorji, med katerimi so najpogostejši melanocitni nevusi. Gre za lokalne proliferacije melanocitov, ki jih glede na položaj melanocitnih gnezd v koži ločimo na junkcijske, sestavljene in intra-dermalne. Nevusi praviloma ne predstavljajo nevarnosti za maligno spremembo, saj se ta pojavi pri 1 na 100.000 prebivalcev, večina melanomov pa nastane *de novo*. Pri displastičnih nevusih se prehod v melanom pojavlja s pogostnostjo približno 1 na 3.000 prebivalcev (4).

STRANDARDNA OBRAVNAVA KOŽNEGA MELANOMA

Obnavno vsakega bolnika začnemo s podrobno anamnezo, temeljitim kliničnim pregledom in pregledom dokumentacije dose- danjega kirurškega zdravljenja ter izvida patologa. Sledi ocena tveganja bolezni. Nadaljnja klinična pot se med posameznimi bolniki razlikuje glede na dejavnike, ki vplivajo na napoved izida bolezni (debeli- na po Breslowu, prisotnost razjede, prisot- nost mikrozasevkov). Natančen opis pri- poročil obravnave kožnega melanoma (dostopen na spletni strani Onkološkega inštituta Ljubljana) sicer presega okvire tega članka, vendar si za okvirno predsta- vo velja zapomniti, da pri kožnih melano- mih stadijev I in IIa zadošča lokalni izrez, pri tumorjih stadijev IIb ali več pa se poleg kirurške obravnave poslužujemo še dopol- nilnega sistemskega zdravljenja. Obnavna bolnikov stadija III je odvisna od prisotnosti klinično okultnih ali odkritih zasevkov,

bolnike stadija IV pa zdravimo večdisci- plinarno. Večdisciplinarni pristop je sicer vedno del dobre obravnave bolnikov s kož- nim melanomom, saj dokazano izboljša kakovost življenja in preživetje, nujen pa je predvsem pri bolnikih s stadijem, enakim ali višjim od IIa (3).

Sodobno kirurško zdravljenje kožnega melanoma je dvostopenjsko. Prične se z dia- gnostično ekscizijo, ki ji po tem, ko prepa- rat pregleda patolog, sledi široka reekscizija z varnostnim robom širine 0,5–2 cm glede na debelino po Breslowu. Pri reeksciziji napravimo vretenasto ekscizijo do globine povrhnje fascije. Pri načrtovanju kirurške- ga reza smo pozorni na pričakovan končni funkcionalni in estetski vidik. Obstaja vrsta različnih shem, npr. Langerjeve linije in lini- je napetosti sproščene kože (angl. *relaxed skin tension lines*, RSTL), ki naj bi olajšale usmerjenost ekscizije. V praksi velja, da je najboljši pristop prilagojen posameznemu bolniku. Kirurg neposredno pred incizijo z nagubanjem kože preveri optimalen potek reza v smeri kožnih gub (5). Še posebej pre- vidni moramo biti pri posegih na področ- ju obraza in v poteku pomembnih živčnih struktur. Glavni namen takšnega dvosto- penjskega načina zdravljenja je odstrani- tev celotnega primarnega tumorja, hkrati z morebitnimi mikrosateliti in prizadetimi limfnimi vodi. Zelo malo je podatkov iz razi- skav, ki bi opisovali pomen globine eksci- zije, vendar za zdaj velja, da ni potrebe po doseganju varnostnega roba 1 cm v globi- no, temveč je dovolj ekscizija do vključno povrhnje fascije (6). Morebitni neuspeh kirurškega posega se kaže z lokalno pono- vitvijo bolezni ter posledično slabšo napo- vedjo izida bolezni oz. večjo umrljivostjo. Ponovitev bolezni se pojavlja pri približno 10 % bolnikov brez zasevkov v varovalne bezgavke. Približno 40 % teh se pojavi v obliki lokalne ali *in-transit* ponovitve, 40 % v obliki oddaljenih zasevkov in preostalih 20 % v obliki zasevkov v bezgavkah. Zanimivo je, da se po opravljeni biopsiji

varovalne bezgavke (angl. *sentinel node biopsy*, SNB) pri bolnikih z mikrozasevki ponovitve pojavljajo precej pogostejše, pri kar 33 % bolnikov. To nakazuje, da je izid SNB eden najpomembnejših napovednih dejavnikov tako za ponovitev bolezni kot za preživetje. Največje tveganje za lokalno ponovitev bolezni naj bi predstavljale višja starost (predvsem nad 80 let), lokacija primarnega melanoma na glavi ali vratu, debelina po Breslowu več kot 3 mm in prisotnost razjede. Glede na raziskavo Thomasa in sodelavcev obstajajo razlike glede tveganja za ponovitev bolezni tudi med spoloma, pri čemer imajo moški večjo verjetnost ponovitve. Kakršna koli oblika ponovitve bolezni ima negativen vpliv na preživetje. V primeru lokalne oz. *in-transit* ponovitve se petletno preživetje zmanjša s 87,7 na 74,5 %, pri bolnikih s ponovitvijo bolezni v bezgavkah s 87,7 na 64,2 %, v primeru ponovitve v oddaljenih organih pa petletno preživetje upade na samo 49,4 % (7).

PRIMERJAVA PRIPOROČIL VARNOSTNEGA ROBA REEKSCIZIJE KOŽNEGA MELANOMA

Priporočila in mnenja glede širine varnostnega roba se med posameznimi organizacijami in državami razlikujejo. V osnovi pri izbiri varnostnega roba poskušamo loviti ravnotežje med željo po čim bolj zanesljivi odstranitvi mikrosatelitnih, subkliničnih sprememb na eni strani in povzročitvijo čim manjše kožne poškodbe na drugi. Večji obseg odstranjenega tkiva je povezan s slabšim estetskim izidom in negativnim psihološkim vplivom na bolnike. Poleg tega se lahko zaradi lokacije tumorja, še posebej v področju glave in vratu, pojavijo funkcionalne pomanjkljivosti, ki prav tako zmanjšujejo kakovost življenja. Kot glavna dejavnika za lokalno ponovitev kožnega melanoma se omenjata debelina primarnega tumorja po Breslowu in širina varnostnega roba. Slednji se kot pomemben napovedni dejavnik omenja že

v obravnavi melanoma *in situ*, kjer je histopatološki varnostni rob manj kot 4 mm (kar ustreza kliničnemu robu manj kot 5 mm) povezan z večjo verjetnostjo ponovitve bolezni. Zaradi pogoste napačne razlage je treba opozoriti na razliko med širino kliničnega in patološkega varnostnega roba, ki nastane zaradi fiksacije preparata v formalinu, ki povzroči njegovo skrčenje. Ugotovili so, da širina kliničnega roba 6,5 mm ustreza širini patološkega roba 3 mm (6).

Za uspešno preprečevanje lokalnih ponovitev kožnega melanoma je Inštitut za melanom Avstralije (Melanoma Institute Australia, MIA) predlagal kirurški rob vsaj 1 cm za melanome z debelino po Breslowu do 1 mm, še posebej pri bolnikih z dezmodoplastično, akralno in *lentigo maligna* obliko melanoma. S tem priporočilom se strinjajo praktično vse organizacije, razlike se pričnejo pojavljati v priporočilih za melanome večje debeline (tabela 1). Pri spremembah debeline med 1 in 2 mm v raziskavi, ki jo je izvedel MIA, ni bilo opaziti razlike v ponovitvah bolezni in preživetju med 1- in 2-cm varnostnim robom, izidi pa so bili očitno slabši pri ekscizijah z robom, manjšim od 1 cm. Za tumorje stadija T3 (kar ustreza debelini po Breslowu 2–4 mm) so rezultati pokazali zmanjšanje pojavljanja lokalnih in *in-transit* zasevkov ter povečanje preživetja brez bolezni (angl. *disease-free survival*, DFS) pri varnostnem robu, večjem od 1 cm. Pri debelini tumorja več kot 4 mm se je kot učinkovita izkazala ekscizija z varnostnim robom vsaj 2 cm. Avstralski strokovnjaki zaključujejo, da je varnostni rob, manjši od 1 cm, neprimeren za tumorje stadijev T1 in T2 ter varnostni rob, manjši od 2 cm, neprimeren za tumorje stadijev T3 in T4. S tem bi se namreč povečala verjetnost lokalnih ponovitev, čeprav dokazov o zmanjšanem za melanom specifičnem preživetju niso našli (6). Tudi Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) ugotavlja, da za tumorje debeline manj kot 2 mm varnostni rob,

večji od 3 cm, nima pomembnih prednosti pred varnostnim robom širine 1 cm. Raziskava Raziskovalne skupine za melanom Združenega kraljestva (United Kingdom Melanoma Study Group, UK MSG) je za melanome debeline več kot 2 mm poročala o statistično pomembnem slabšem izidu zdravljenja pri varnostnem robu 1 cm v primerjavi z varnostnim robom, večjim od 3 cm (8).

Trenutno poteka raziskava Preizkus varnostnih robov pri melanomu II (angl. *Melanoma Margins Trial-II*, MelMarT-II). Je prva mednarodna, randomizirana, nadzorovana raziskava, ki preučuje širino roba ponovne ekscizije. V njej sodelujejo tudi Onkološki inštitut Ljubljana in slovenski bolniki s kožnim melanomom. Predstavlja nadgradnjo in dopolnitev raziskave Preizkus varnostnih robov pri melanomu I (angl. *Melanoma Margins Trial-I*, MelMarT-I), ki je primerjala kakovost življenja ter pojav nevropatske bolečine pri obravnavi melanomov debeline več kot 1 mm glede na varnostni rob 1 cm oz. 2 cm. Raziskava je bila zasnovana kot odgovor na vedno glasnejše pomisleke kirurgov onkologov o upravičenosti večje širine varnostnega roba

glede na povečano verjetnost zapletov, povezanih s takšno obravnavo, hkrati pa se je s tem lotila tudi težav, nastalih zaradi neusklajenosti priporočil različnih krovnih organizacij.

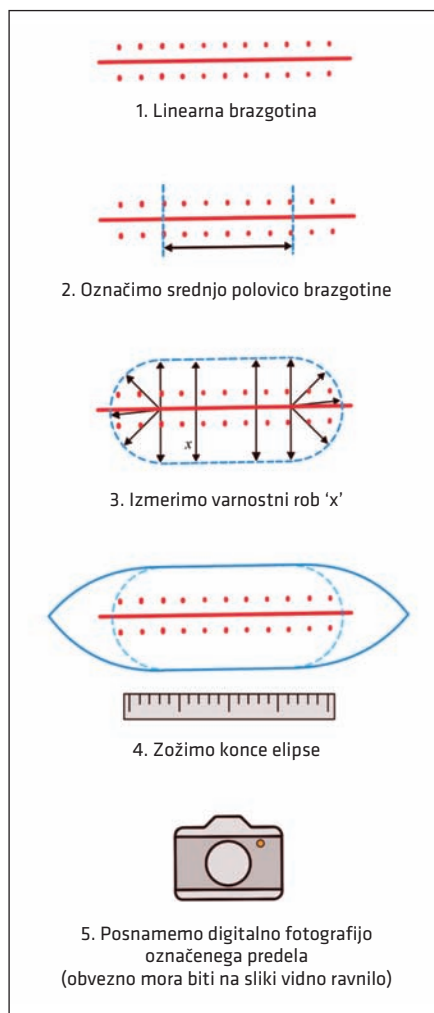
Ker se incidenca melanoma iz leta v leto povečuje, prizadeti pa so vedno mlajši bolniki (več kot 45 % bolnikov je mlajših od 65 let), je potreba po kvalitetnih podatkih v strokovni javnosti zelo velika. Zavedati se je treba, da ob ustrezni obravnavi več kot 80 % bolnikov z diagnozo primarnega melanoma preživi 10 let, pri čemer velika večina poleg kirurškega posega ne potrebuje dodatnega zdravljenja. Kakovost življenja je zato eden najpomembnejših kazalcev dobre obravnave. Podatki iz Velike Britanije kažejo, da se kar 8 % operiranih bolnikov spopada s kronično zmerno do hudo nevropatsko bolečino. Še posebej opazen je upad kakovosti življenja pri bolnikih, ki so imeli odstranjen melanom na okončini, in tistih, ki so potrebovali rekonstrukcijske posege (11). Ugotovitve raziskave MelMarT-I so pokazale statistično pomembno večjo potrebo po rekonstrukciji pri varnostnem robu 2 cm v primerjavi z varnostnim robom 1 cm (34,9 % proti 13,6 %) (12). Posledična

Tabela 1. Priporočeni varnostni robovi pri reeksciziji melanoma, predstavljeni leta 2022 na 18. kongresu Evropskega združenja za dermatoonkologijo (9, 10). NCCN – Nacionalna celovita mreža za boj proti raku (National Comprehensive Cancer Network), EADO – Evropsko združenje za dermatoonkologijo (European Association of Dermato-Oncology), EDF – Evropski dermatološki forum (European Dermatology Forum), EORCT – Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka (European Organization for Research and Treatment of Cancer), AUS – Avstralija (Australia), NZ – Nova Zelandija, WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization), UK MSG – Raziskovalna skupina za melanom Združenega kraljestva (United Kingdom Melanoma Study Group), Dutch MSG – Nizozemska raziskovalna skupina za melanom (Dutch Melanoma Study Group).

Debelina melanoma (mm)	Varnostni rob (cm)					
	NCCN	EADO/EDF/EORCT	AUS/NZ	WHO	UK MSG	Dutch MSG
<i>In situ</i>	0,5–1	0,5	0,5	0,5	0,2–0,5	0,5
< 1	1	1	1	1	1	1
1–2	1–2	1–2	1	1	1–2	1
2–4	2	2	1	2	2–3	2
> 4	2	2	2	2	2–3	2

ekonomska dobrobit manjšega posega naj bi zaradi manjše potrebe po rekonstrukcijskih posegih, manjšega števila dni oskrbe v bolnišnici ter manjšega števila zapletov pri posegih po ocenah za Veliko Britanijo znašala kar 1,35 milijonov funtov letno. Vzorec raziskave MelMarT-II sestavlja skoraj 3.000 bolnikov iz osmih različnih držav: Avstralije, Nove Zelandije, Švedske, Nizozemske, Slovenije, Kanade, Velike Britanije in ZDA. Vključeni so odrasli bolniki z diagnozo primarnega kožnega melanoma debeline več kot 2 mm oz. debeline 1–2 mm z razjedo (stadiji pT2b–pT4b), pri katerih od diagnostične ekscizijske biopsije še ni preteklo več kot 120 dni. Patolog za vsakega bolnika poleg potrditve diagnoze ob pregledu vzorca zabeleži debelino po Breslowu, podtip kožnega melanoma, širino razjede v milimetrih, število mitoz, prisotnost invazije v krvne in limfne žile, nevrotropizma in mikrosatelitov ter oddaljenost tumorja od roba vzorca. Po bolnikovem podpisu privolitve za sodelovanje in oceni kakovosti življenja v vprašalniki sledi randomizacija. Bolniki so v razmerju 1 proti 1 naključno razdeljeni v skupino za ekscizijo z varnostnim robom 1 cm ali v skupino za ekscizijo z varnostnim robom 2 cm. Reekscizija poteka po posebnem, natančno določenem protokolu, ki poleg običajne vretenaste ekscizije do globine fascije zahteva še slikovni dokazni material ter podrobno poročilo o načinu oskrbe poškodbe, nastale s posegom (slika 1, slika 2, slika 3). Posegu je v obeh primerih pridružena SNB, po potrebi pa še rekonstrukcija. Po 3, 6, 12 in 24 mesecih ter ob morebitni ponovitvi melanoma se pri bolnikih s pomočjo vprašalnikov spremlja prisotnost nevropatske bolečine, vpliv na kakovost življenja in splošno zdravstveno stanje (slednje se preveri tudi po 18 mesecih ter nato letno do 10 let po posegu). Zabeleži se tudi vse ponovitve melanoma in smrtne primere. Primarni cilj raziskave je ugotoviti, ali obstaja razlika v DFS med obema skupi-

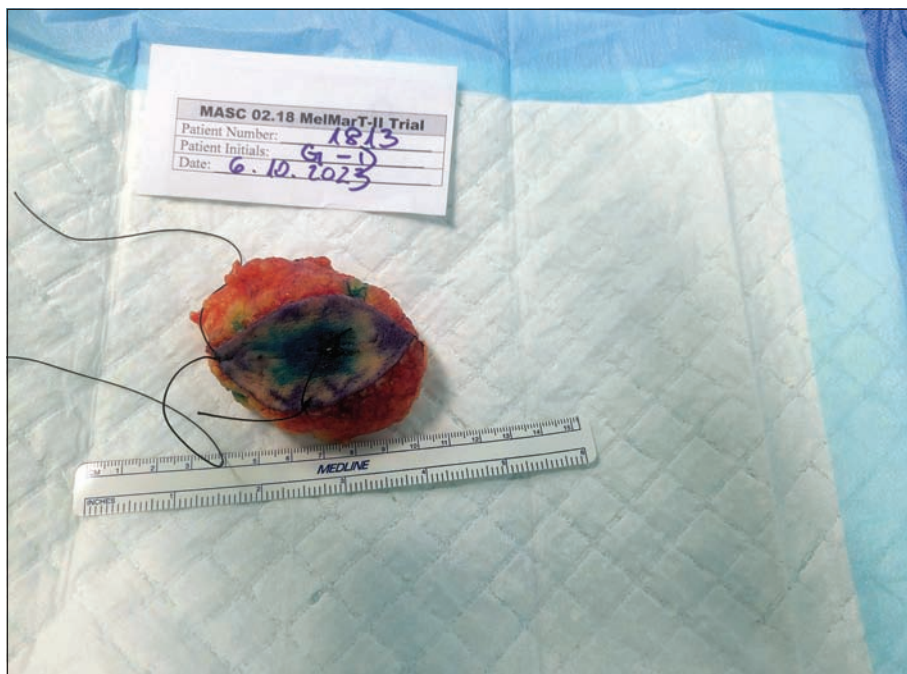
nama, sekundarni cilji pa obsegajo ugotovitve o kakovosti življenja, prisotnosti nevropatske bolečine, s kirurškim posegom povezanih neželenih učinkih, pojavljanju lokalnih in oddaljenih ponovitev bolezni, preživetju, specifičnem za melanom, ter konec koncev tudi ekonomski učinkovitosti posameznega posega (13). Poleg dejstva, da so v raziskavo vključeni slovenski bolniki, je posebnost MelMarT-II tudi ta, da gre



Slika 1. Navodila za izvedbo reekscizije po protokolu raziskave Preizkus varnostnih robov pri melanomu II (angl. *Melanoma Margins Trial-II*, MelMarT-II), v kateri sodeluje tudi Onkološki inštitut Ljubljana.



Slika 2. Označen obseg reekscizije pred začetkom posega (15).



Slika 3. Vzorec izrezanega tkiva po reeksciziji, ki je po dogovoru orientiran s šivi (15).

za prvo prospektivno raziskavo, ki obravnava vprašanje vpliva širine roba reekscizije na uspešnost zdravljenja kožnega melanoma (13, 14).

V literaturi se pojavljajo posamezne raziskave, ki nakazujejo na morebiten neugoden učinek ekscizij z manjšim varnostnim robom. Wheatley in sodelavci so opazili poslabšanje preživetja, specifičnega za melanom, pri varnostnem robu 1–2 cm v primerjavi s 3–5 cm, vendar so za zdaj mnenja glede dotične raziskave deljena, saj je bilo poročanje o stanju varovalnih bezgavk ter prisotnosti razjed primarnega tumorja pomanjkljivo. To bi lahko imelo vpliv na pravilnost njihovih zaključkov (16). Kot ena od alternativ široki eksciziji se omenja stopenjska ekscizija. Ta bi bila smiselna, glede na ugotovitve, da naj bi kar 10 % bolnikov potrebovalo obsežnejšo ekscizijo, kot jo navajajo trenutno veljavna priporočila (17). Pojavljanje tumorskih celic v vzorcih široke ekscizije naj bi se gibalo med 0 in 4,2 %, kar pomeni, da večini bolnikov rutinsko izvajanje takšnih posegov ne koristi. Prav tako naj ne bi bilo trdnih dokazov, da ima dvostopenjska obravnava s široko ekscizijo kakršne koli prednosti pred ekscizijo v zdravo tkivo v sklopu diagnostične ekscizijske biopsije (18). Glede na to, da se zapleti kot posledica kirurškega posega pojavljajo pri 5–10 % bolnikov, bi bilo morda treba razmisliti o upravičenosti sedanjega načina zdravljenja s široko ekscizijo. Vsekakor niso zanemarljive ugotovitve, predstavljene v članku Laua in sodelavcev z naslovom *Primum non nocere*, da zapleti v sklopu široke ekscizije vplivajo na povečanje obolevnosti bolnikov z melanomom. Pri 6,6 % bolnikov se pojavijo težave z rano po kirurškem posegu, pri 10,9 % težave z brazgotinjenjem tkiva, kar 10 % bolnikov se spopada s psihološkim stresom, 0,4 % bolnikov pa je obremenjenih s kozmetičnim

izidom posega (19). Kronična bolečina se pojavlja pri 8,6 % bolnikov. Čeprav večina bolnikov poroča o minimalnem vplivu na vsakodnevno življenje (zmerna do močna bolečina le pri 1,7 % bolnikov in pri 3,4 % bolnikov vsaj zmeren vpliv na vsakodnevno življenje), pa so prav mlajši bolniki bolj nagnjeni k njenemu pojavljanju (20). Pomemben vpliv na nadaljnjo usmeritev kirurških tehnik obvladovanja kožnega melanoma ima napredek sistemskega zdravljenja, ki se je v zadnjem desetletju korenito izboljšalo. Uporaba sistemskega zdravljenja v okviru dopolnilnega zdravljenja po kirurškem posegu tako ni več omejena zgolj na kožne melanome višjih stadijev, saj se pojavljajo poročila tudi o pozitivnem vplivu pri zdravljenju stadija II (18).

ZAKLJUČKI

Trenutno ni dokazov, da bi varnostni rob, večji od 2 cm, na kakršen koli način pozitivno vplival na izid bolezni. Poveča se le možnost zapletov, kot so povečana velikost kožne poškodbe, razprtje kirurške rane, krvavitev, okužba, potreba po rekonstrukciji in kožnih presadkih ter podaljšana bolnišnična oskrba. Na končno prognozo vplivajo tudi dejavniki, ki niso neposredno vezani na primarni tumor, npr. starost in pridružene bolezni, zato mora biti obravnava bolnika že od samega začetka zastavljena kar se da celostno (21). Spremembe smernic se v prihodnosti obetajo predvsem na račun uvajanja sistemskega zdravljenja v obravnavo kožnega melanoma nižjih stadijev, s čimer bi se lahko zmanjšal obseg reekscizije primarne brazgotine. V želji po poenotenju priporočil bi bile dobrodošle nadaljnje raziskave, tako glede obsega varnostnega roba kot primerjave celotne diagnostične ekscizije z dvostopenjsko široko ekscizijo.

LITERATURA

1. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol*. 2017; 51 (1): 47–55. doi:10.1515/raon-2017-0008
2. Rak v Sloveniji 2020 [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2022 [citirano 2023 May 23]. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/letno_porocilo_2020.pdf
3. Perić B, Martina Reberšek M, Mesti T, et al. Kožni melanom, klinična pot. Onkološki inštitut Ljubljana [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020 [citirano 2023 May 23]. Dosegljivo na: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/klinicne_poti/Kozni_melanom_klinicna_pot_2020.pdf
4. MIA: Melanoma Essentials – A Concise Guide, Edition 2.0 [internet]. Australia: Melanoma Institute Australia; 2015 [citirano 2023 May 27] ISBN: 978-0-9924548-0-7. Dosegljivo na: <https://books.apple.com/si/book/melanoma-essentials/id997229488>
5. Hayes M. The basics. In: Hayes M. Practical skin cancer surgery. 1st ed. Chatswood: Elsevier Australia; 2014. p. 60–75.
6. Ross MI, Balch CM. Excision margins of melanoma make a difference: New data support an old paradigm. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23 (4): 1053–6. doi: 10.1245/s10434-015-4950-0
7. Thomas DC, Han G, Leong SP, et al. Recurrence of melanoma after a negative sentinel node biopsy: Predictors and impact of recurrence site on survival. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26 (7): 2254–62. doi: 10.1245/s10434-019-07369-w
8. NICE: Evidence reviews for surgical and histological excision margins for people with stage 0 to II melanoma: Melanoma: assessment and management: Evidence review C [internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 [citirano 2023 May 29]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK588626/>
9. Ethun CG, Delman KA. The importance of surgical margins in melanoma. *J Surg Oncol*. 2016; 113 (3): 339–45. doi: 10.1002/jso.24111
10. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022; 170: 256–84. doi: 10.1016/j.ejca.2022.04.018
11. Thomson C, Cassell O, Peach H, et al. Neuropathic pain following wide local excision and sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: A multicentre study. *Melanoma Res*. 2017; 27 (2): 121–5. doi: 10.1097/CMR.0000000000000321
12. Moncrieff MD, Gyorki D, Saw R, et al. Correction to: 1 versus 2-cm excision margins for pT2–pT4 primary cutaneous melanoma (MelMarT): A feasibility study. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25 (Suppl 3): 991. doi: 10.1245/s10434-018-6612-5. Erratum for: Moncrieff MD, Gyorki D, Saw R, et al. 1 versus 2-cm excision margins for pT2–pT4 primary cutaneous melanoma (MelMarT): A feasibility study. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25 (9): 2541–9. doi: 10.1245/s10434-018-6470-1
13. Rossi AJ, Verbus EA, Faries MB, et al. A phase III, multicenter, randomized controlled trial investigating 1-cm versus 2-cm surgical excision margins for stage II primary cutaneous melanoma (MelMarT-II). *Ann Surg Oncol*. 2022; 29: 4050–1. doi: 10.1245/s10434-022-11766-z
14. Melanoma and Skin Cancer Trials Limited: Melanoma Margins Trial-II: 1cm v 2cm wide surgical excision margins for AJCC stage II primary cutaneous melanoma (MelMarT-II) [internet]. Melbourne: Melanoma and Skin Cancer Trials Limited; c2023 [citirano 2023 May 20]. Dosegljivo na: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03860883>
15. Perić B. Arhiv slikovnega gradiva za potrebe raziskave MelMarT-II
16. Madu M, van Akkooi AC. Response to Wheatley et al., "Surgical excision margins in primary cutaneous melanoma: A meta-analysis and Bayesian probability evaluation", *Cancer Treatment Reviews*. *Cancer Treat Rev*. 2016; 45: 76. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.008
17. Himeles JR, Criscito MC, Lee N, et al. Staged melanoma excision requires larger margins for tumor clearance and results in low rates of recurrence. *Arch Dermatol Res*. 2023; 315 (4): 933–42. doi: 10.1007/s00403-022-02426-z
18. Zijlker LP, Eggermont AMM, van Akkooi ACJ. The end of wide local excision (WLE) margins for melanoma? *Eur J Cancer*. 2023; 178: 82–7. doi: 10.1016/j.ejca.2022.10.028
19. Lau KL, Bradish T, Rannan-Eliya S. 'Primum non nocere': How harmless is routine wide local excision for AJCC stage IA melanoma? *Ann R Coll Surg Engl*. 2020; 102 (7): 483–7. doi: 10.1308/rcsann.2020.0050
20. Hölmeyer H, von Sperling ML, Rökkones KA, et al. Persistent pain after surgery for cutaneous melanoma. *Clin J Pain*. 2012; 28 (2): 149–56. doi: 10.1097/AJP.0b013e31822a6887
21. Gaetano L, Domenico B, Lo SN, et al. Association between excision margins and local recurrence in 1407 patients with primary in situ melanomas. *JAAD Int*. 2022; 8: 102–8. doi: 10.1016/j.jdin.2022.06.001

Benjamin Zupančič¹

***Pemphigus foliaceus* s sekundarno okužbo: klinični primer iz humanitarno-medicinske odprave v Keniji**

Pemphigus Foliaceus with a Secondary Infection: A Case Report from a Humanitarian Medical Expedition in Kenya

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *pemphigus foliaceus*, znak Nikolskega, bulozna dermatoza, bulozni impetigo, superokužba

Predstavljamo klinični primer 18-letnega fanta, ki je bil obravnavan v sklopu humanitarno-medicinske odprave v zahodni Keniji. Na kliniko je prišel z generaliziranimi bolečimi spremembami kože in s sistemsko prizadetostjo, kar je v kombinaciji s pomanjkanjem dostopnih diagnostičnih orodij predstavljalo težko diagnostično dilemo. Na podlagi podrobne anamneze, v kateri je med drugim opisoval podobno epizodo kožnih sprememb v preteklosti, in kliničnega pregleda, v sklopu katerega smo ugotovili bulozne spremembe s pozitivnim znakom Nikolskega, smo postavili delovno diagnozo *pemphigus foliaceus*, ene od avtoimunih buloznih dermatoz. Zaradi nenadnega poslabšanja kožne simptomatike in pojava sistemskih znakov okužbe smo postavili sum na sekundarno okužbo neznane izvora in obe stanji zdravili po uveljavljenih mednarodnih smernicah. Dosegli smo normalizacijo splošnega stanja in izrazito izboljšanje kožne simptomatike s popolno prekinitvijo nastajanja novih sprememb. V članku želimo poudariti klinične dileme, povezane z omejenim dostopom do diagnostičnih orodij in zdravljenja z zdravili, s katerimi se soočajo mnogi zdravstveni delavci v podsaharski Afriki, in poudariti pomembnost podrobne anamneze ter poglobljenega znanja kliničnega pregleda v takih kliničnih primerih.

ABSTRACT

KEY WORDS: *pemphigus foliaceus*, Nikolsky sign, bullous dermatosis, bullous impetigo, superinfection

We present a clinical case of an 18-year-old patient treated during a humanitarian medical expedition in western Kenya. He presented to the clinic with generalized painful skin lesions and systemic symptoms, which presented a tough clinical dilemma due to the lack of available diagnostic tools and equipment. Based on the clinical history of a similar episode of skin changes in the past, and physical examination significant for bullae with a positive Nikolsky sign, we diagnosed him with *pemphigus foliaceus*, a rare autoimmune bullous disease. Due to the recent abrupt deterioration of his dermatological and

¹ Benjamin Zupančič, dr. med., dipl. pol., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Sekcija za tropsko in potovalno medicino Slovenskega zdravniškega društva, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; benjamin.zupancic21@gmail.com

general condition prior to the initial presentation at the clinic, we also diagnosed him with superinfection of skin lesions with an unknown causative agent. We treated both conditions in accordance with internationally accepted guidelines and achieved a normalization of his general condition and a significant improvement of the skin lesions with a complete absence of any new bullous changes. We aim to emphasize the diagnostic uncertainty and dilemmas caused by the lack of access to diagnostic tools, with which health practitioners in the rural areas of Sub-Saharan Africa are faced daily. We furthermore want to highlight the crucial role of a detailed clinical history and the extensive understanding of the physical examination techniques in such working conditions.

UVOD

Predstavljamo klinični primer iz humanitarno-medicinske odprave, kjer smo s kolegi z Medicinske fakultete v Ljubljani pod okriljem Sekcije za tropsko in potovalno medicino Slovenskega zdravniškega društva v vasi Majiwa na zahodu Kenije tri mesece delali na lokalni kliniki, ki nudi brezplačno zdravstveno oskrbo in zdravila za prebivalstvo. Klinika nima redno zaposlenih zdravnikov in ima omejen nabor dostopnih diagnostičnih preiskav. Poleg tega večina lokalnih prebivalcev nima zdravstvenega zavarovanja in zaradi finančnih razlogov nima dostopa do večine zdravstvenih storitev, ki jih nudijo bolnišnice v regiji. Bolniki so ob prvem obisku klinike zato pogosto v slabšem splošnem stanju, njihove bolezni pa bolj napredovale, kot bi pričakovali na primarni zdravstveni ravni v Sloveniji. Klinika je od svoje ustanovitve pred 20 leti postala pomemben del lokalne skupnosti in stakle so se številne prijateljske vezi med prostovoljci iz Slovenije in lokalnimi prebivalci, ki odpravam pomagajo pri delu na kliniki.

KLINIČNI PRIMER

Na kliniki je zdravstveno pomoč poiskal 18-letni fant, ki je kot glavno težavo navajal približno osem mesecev trajajočo kožno simptomatiko. Začetne težave je opisal kot spontan pojav majhnih bolečih mehurjev na prsih in vratu, napolnjenih s prozorno tekočino. Spremembe so se nato začele pojavljati

v področju pazduh, na hrbtu in glavi ter bile vedno večje. Nazadnje so se pojavile tudi na okončinah in so ob prvem pregledu na kliniki pokrivale celotno telo. Po spontanem razpoku mehurjev so se po njegovih besedah boleče spremembe počasi spontano zacelile, vendar so se na prizadetih mestih po zacelitvi pojavljale privzdignjene in hrapave tvorbe. Kožne spremembe niso povzročale srbeža. Od začetka pojava sprememb je opazal nenamerno izgubo telesne mase. V zadnjem mesecu se je stanje kože izrazito poslabšalo, navedel je hudo bolečino, občutek splošne šibkosti, pomanjkanje teka in vročino. Bolečino je omilila krema s kombinacijo antibiotika (gentamicin), antimikotika (klotrimazol) in kortikosteroida (betametazon), ki jo je njegova mama kupovala v lokalni lekarni. Povedal je, da zaradi iznakaženega videza že šest mesecev ni bil v javnosti, prekinil je tudi obiskovanje srednje šole, bolečina pa je oteževala vsakdanja opravila, kot so umivanje, gibanje in pomoč v gospodinjstvu.

Navedel je podoben izbruh kožnih sprememb pred tremi leti. Nekaj mesecev po pojavu prvih kožnih simptomov je bil hospitaliziran na dermatološkem oddelku terciarne bolnišnice v večjem mestu, kjer so glede na k nam prineseno zdravstveno dokumentacijo klinično postavili sum na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Ker se kožne spremembe po podpornem zdravljenju niso začele izboljševati, so brez jasne diagnoze uvedli zdravljenje s prednizolonom

iv., po katerem se je stanje izrazito izboljšalo. Po izboljšanju so uvedli prednizolon *per os* s postopnim zmanjševanjem odmerka in ga odpustili v domačo oskrbo. Ob zmanjšanju odmerka na 5 mg prednizolona dnevno je bilo stanje kože normalno, brez ponovitve bolezni. Zaradi finančnih težav družine je po nekaj mesecih na vzdrževalnem odmerku prenehal z jemanjem prednizolona (dve leti pred prvo obravnavo na naši kliniki), na redne dermatološke preglede pa ni hodil zaradi omejenega dostopa do zdravstvene oskrbe med epidemijo koronavirusne bolezni 2019 in pomanjkanja finančnih sredstev. Ni navedel drugih kroničnih bolezni ali kroničnega zdravljenja z zdravili, družinska anamneza je bila brez posebnosti.

Klinični telesni pregled

Ob pregledu je bil bolnik zmerno bolečinsko prizadet. Vitalni znaki so bili v mejah normale, z izjemo telesne temperature, ki je znašala 38,2 °C. Bil je normalno pokreten, vendar podhranjen z indeksom telesne mase (ITM) 15,4 kg/m² (1,79 m; 50 kg).



Slika 1. Počeni mehurji na dlaneh ob prvem pregledu. Na prstih je nekaj še nepočenih mehurjev.

Na koži smo našli številne spremembe, na okončinah predvsem mehurje premera 1–3 cm in plitke erozije ter hiperpigmentirane lise na mestih počenih mehurjev (slika 1). Največ mehurjev je bilo v predelih kožnega drgnjenja, predvsem v področju pazduh in na lateralnih površinah prstov rok. Na trupu so prevladovali keratinizirani plaki premera 0,5–3 cm, podobni seboroični keratozi (slika 2, slika 3), na glavi in vratu pa luske, ki so povzročale delno alopecijo (slika 4). Na ustni, očesni in genitalni sluznici nismo našli sprememb. Posreden znak Nikolskega je bil ob prvem pregledu na kliniki pozitiven. Koža je imela izrazito neprijeten vonj.

Ob pregledu drugih organskih sistemov nismo ugotovili odstopanj. Meritev hemoglobina v venski krvi je znašala 10,2 g/dl, kar pomeni blago anemijo. Bolnik je bil potrjeno HIV-negativen.

Postavitev diagnoze

Diagnostični izziv dermatoloških bolezni v podsaharski Afriki med drugim predstavlja pomanjkanje slikovnega gradiva dermatopatologij na temni koži. Slikovno gradivo



Slika 2. Stanje kože trupa ob prvem pregledu.



Slika 3. Keratinizirani plaki na koži hrbta, podobni seboroični keratozi.



Slika 4. Luske na obrazu. Vidna delna alopecija.

večine referenčnih besedil in strokovne literature prikazuje bolnike s svetlo kožo, kožne spremembe pri mnogih boleznih pa se na temni koži kažejo drugače kot na svetli. Med odpravo smo se npr. pogosto srečevali z garjami, ki jih na beli koži prepoznamo po srbečem, papularnem izpuščaju, značilnih linearnih vzorcih rogov in obkrožujočem eritemu (1). Ugotovili smo, da pri garjah na temni koži niti eritem niti rovi večinoma niso vidni. Močno omejeni smo bili tudi v naboru diagnostičnih orodij, zato je bila večina dermatoloških diagnoz postavljenih klinično.

Znak Nikolskega

Pri obravnavanju bolnika so v telesnem pregledu izstopali mehurji, kar je v kombinaciji s pozitivnim posrednim (marginalnim) znakom Nikolskega nakazovalo na eno od avtoimunih buloznih dermatoz ali okužbo, ki povzroča bulozne spremembe. Znak Nikolskega in njegove številne

različice so klinični znak, ki nakazuje na proces akantolize – izgube strukturne integritete medceličnih mostičkov med keratinociti povrhnjice (lat. *epidermis*), kar povzroči dermoepidermalno ločitev plasti kože in posledično nastanek mehurjev (2). Ta je lahko posledica delovanja avtoprotiteles, usmerjenih proti molekularnim elementom dezmosomov, kot npr. pri pemfigusih, lahko pa je posledica delovanja bakterijskih toksinov, ki encimsko cepijo elemente dezmosomov, pri boleznih, kot so stafilokokni eksfoliativni dermatitis (angl. *staphylococcal scalded skin syndrome*, SSSS) ali bulozni impetigo (3–5).

Klinično izzovemo znak Nikolskega z drgnjenjem kože bolnika. Pri posrednem (marginalnem) znaku Nikolskega drgnemo kožo, ki obkroža obstoječe bulozne spremembe, znak pa je pozitiven, če se bula raztrga in/ali razširi v smeri klinično nepričakovane kože, nad katero smo izvajali drgnjenje. Pri neposrednem znaku Nikolskega

drgnemo klinično neprizadeto kožo in je pozitiven, če pride do akantolize in nastanka bulozne spremembe na mestu drgnjenja (2). Znak Nikolskega je značilen, vendar ni patognomoničen za bulozne dermatoze, pri katerih je zaradi avtoimunega procesa oslabiljena arhitektura dezmosomov. Pozitiven je tudi pri buloznem impetigo, SSSS, SJS, toksični epidermalni nekrolizi in v sklopu nekaterih drugih redkih avtoimunih in genetskih bolezni. SSSS, SJS in toksična epidermalna nekroliza običajno nastanejo akutno, s hitrim slabšanjem kožne simptomatike in sistemsko prizadetostjo (6). Zaradi klinične slike in kronično napredujoče narave bolezni smo v diferencialno diagnozo obravnavanega bolnika uvrstili predvsem pemfiguse in bulozni impetigo.

PEMFIGUSI

V literaturi prevladuje razdelitev pemfigusov v pet oblik: vulgarni pemfigus (lat. *pemphigus vulgaris*, PV), *pemphigus foliaceus* (PF), paraneoplastični pemfigus (PP), pemfigus, povzročen z imunoglobulini A (IgAP), in herpetiformni pemfigus (lat. *pemphigus herpetiformis*, PH) (7, 8). PV je najpogostejša oblika in predstavlja 65–90 % primerov pemfigusa v Evropi in Severni Ameriki, z globalno letno incidenco 2,83 na milijon prebivalcev, ki pa se izrazito razlikuje med državami in etničnimi skupinami (9, 10). Tako je npr. incidenca PV na Finskem 0,72 na milijon prebivalcev, incidenca med judovsko populacijo v ZDA pa 32 na milijon prebivalcev (10). To podpira teorijo, da je razvoj bolezni povezan s specifičnimi lokusi humanih levkocitnih antigenov (HLA), ki se v nekaterih populacijah pojavljajo pogostejše (7, 11). Značilno se pred pojavom kožnih sprememb PV začne z razjedami sluznic, največkrat oralno. Patofiziološko gre za tvorbo avtoprotiteles imunoglobulinov G (IgG) proti dezmosteinu 3 (angl. *desmoglein* 3, Dsg3) in dezmosteinu 1 (angl. *desmoglein* 1, Dsg1) – adhezijskima molekulama iz družine kadherinov, ki sta

del dezmosomov. Protitelesa se zbirajo v trnasti plasti (lat. *stratum spinosum*) povrhnjice (12–14).

PF v Evropi in ZDA predstavlja 10–20 % primerov pemfigusa in se pojavlja brez prizadetosti sluznic (7, 11, 15). Poleg tega običajno najdemo le protitelesa, usmerjena proti Dsg1, ki se zbirajo subkornealno, v zrnati plasti (lat. *stratum granulosum*) povrhnjice, zaradi česar so erozije plitkejše, mehurji pa veliko manj stabilni (12). Ob prvem pregledu tako pogosto ne najdemo buloznih sprememb, temveč le plitke erozije, ki jih za sabo puščajo odluščeni pokrovi mehurjev (8). PP je zelo redek in ga običajno zaznamuje obsežen stomatitis, predvsem jezika in ustnic, bulozne spremembe kože pa so podobne PV. Najdemo IgG proti Dsg3 in plakinom. Običajno se pojavlja v sklopu paraneoplastičnega sindroma pri limfoproliferativnih boleznih in ga spremlja visoka smrtnost (7). IgAP zaznamujejo pustule, erozije in plaki, nakoščeni na trupu. Značilni so depoziti protiteles imunoglobulinov A (IgA), usmerjenih proti dezmosomom in drugim antigenom v povrhnjici. Je izredno redek, z manj kot 70 primeri v strokovni literaturi (11). PH je zelo redka oblika pemfigusa, pri kateri so kožne spremembe podobne spremembam pri herpetiformnem dermatitisu, povzročajo pa ga IgG, usmerjeni proti Dsg (16).

Pemphigus foliaceus

Glede na klinični videz kožnih sprememb našega bolnika in odsotnost mukoznih lezij smo ocenili, da je najverjetnejša diagnoza PF.

Epidemiološko je sporadična oblika PF zelo redka, z globalno incidenco pod 1 na milijon prebivalcev, hkrati pa se najpogostejše pojavlja med 40. in 60. letom starosti, med mladostniki in mladimi odraslimi pa je izredno redka (9, 11). Obstajajo endemične oblike PF, npr. oblika *Fogo Selvagem* v Braziliji, kjer je prevalenca PF na nekaterih podeželskih območjih čez 3 % (17). Poleg

tega je bila ugotovljena visoka incidenca PF med mlajšimi osebami v južni Tuniziji, zaradi česar avtorji ocenjujejo, da gre za še eno obliko endemičnega PF (18). Endemične oblike PF običajno prizadenejo otroke in mlajše odrasle na omejenih geografskih območjih (19, 20). V primeru *Fogo Selvagem* v Braziliji je bila ugotovljena povezava med incidenco PF in prisotnostjo določenih vrst hematofagnih žuželk (črne muhe, peščene muhe in triatomine) ter specifičnih HLA-genotipov (17, 19). Poleg tega je incidenca PF v primerjavi s PV v nekaterih državah podsaharske Afrike, za katere obstaja statistika, veliko višja kot v večini drugih svetovnih držav. Tak vzorec se pojavlja med drugim v Maliju, Tanzaniji in Južnoafriški republiki (7, 21–23). Zaradi slabe zdravstvene infrastrukture in pomanjkanja statistike bolnikov v večini držav podsaharske Afrike je možno, da je prevalenca avtoimunih pemfigusov v resnici višja od ocenjene.

Poleg tega so avtorji v raziskavi primerov PF v Maliju ugotovili prisotnost sprememb, podobnih seboročni keratozi, po zdravljenju pri več kot polovici obravnavanih bolnikov s PF, ki jih avtorji na drugih geografskih področjih redko opisujejo (21). Veliko takih kožnih sprememb smo našli tudi sami pri našem 18-letnem bolniku.

Za dokončno diagnozo avtoimunih buloznih dermatoz potrebujemo histološki dokaz značilnih strukturnih sprememb v biopsijskem preparatu kože in dokaz depozitov IgG z neposredno imunofluorescenco (angl. *direct immunofluorescence*, DIF) (24). Kot dopolnilna diagnostična metoda se uporablja neposreden dokaz protiteles proti Dsg1 in Dsg3 z encimskim imunskim testom (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), kar poleg imunohistokemične opredelitve lokacije depozitov v povrhnjici pomaga pri razločevanju med PV in PF (25). Te preiskave v regiji, kjer smo delali, niso bile dostopne, zato smo se pri diagnostiki zanašali izključno na podatke, pridobljene s kliničnim pregledom in anamnezo.

BULOZNI IMPETIGO

Ob delu na kliniki smo se pogosto srečevali z impetigom, še posebej v pediatrični populaciji in pri mladostnikih. Večinoma je šlo za spontano nastali impetigo, impetigizacijo mehaničnih poškodb kože ali kožnih sprememb ob okužbi z garjami. Nekateri bolniki so imeli obsežen impetigo na več telesnih regijah, s sistemskimi znaki okužbe. Kljub temu da so spremembe pri obravnavanem bolniku vizualno bolj spominjale na eno od avtoimunih buloznih dermatoz, je bila statistična verjetnost okužbe večja. Poleg tega je imel bolnik ob prvem pregledu povišano telesno temperaturo, kar dodatno opravičuje vključitev razširjene bakterijske okužbe kože v diferencialno diagnozo. Bolniki v podeželskih območjih podsaharske Afrike so pogosto podhranjeni, na kar je nakazoval tudi ITM obravnavanega bolnika, to pa običajno pomeni sočasno pomanjkanje različnih mikrohranil in posledično imunokompromitiranost, ki lahko povzroči hujši klinični potek okužb (26).

Impetigo je najpogostejša bakterijska okužba kože. Povzročitelji so običajno stafilokoki ali streptokoki, delimo pa ga na nebulozni (lat. *impetigo contagiosa*) in bulozni impetigo (lat. *impetigo bullosa*) (27). Zaradi prisotnosti bul pri obravnavanem bolniku smo pomislili na razširjen bulozni impetigo, ki ga povzročajo izključno sevi *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) z izločanjem eksfoliativnih toksinov A in/ali B – serinski proteazi, ki cepita Dsg 1 v zgornjih plasteh povrhnjice (3). Histološko so mehurji pri buloznem impetigu in SSSS nerazločljivi od mehurjev pri PF (28). Pri SSSS lokalizirana okužba z opisanimi sevi *S. aureus* izloča toksin v krvni obtok in povzroča generalizirano toksično akantolizo (4, 5). Za obe stanji sta značilna pojav s prozorno tekočino napolnjenih mehurjev, ki spontano počijo, in tvorba lusk in krust na mestih počenih mehurjev (27). Naravni potek obeh bolezni je navadno hiter, kar ni bilo popolnoma skladno s kliničnim potekom bolezni

pri našem bolniku, hkrati pa ne bi pojasnilo prejšnje epizode kožnih sprememb, ki so izginile po zdravljenju s prednizolonom.

Sekundarna okužba

Mnogi avtorji omenjajo visoko tveganje za sekundarne okužbe (superokužbe) kože pri bolnikih z avtoimunimi buloznimi dermatozami (29). V anamnezi nas je skrbelo predvsem nedavno poslabšanje splošnega stanja obravnavanega bolnika, sploh generalizirana šibkost, povišana telesna temperatura in poslabšanje bolečinske simptomatike. Žal je bilo nemogoče oceniti, ali je poslabšanje posledica avtoimunega dogajanja ali okužbe. Poleg tega nismo imeli na voljo diagnostičnih preiskav, s katerimi bi potrdili ali ovrgli okužbo. Ocenili smo, da gre najverjetneje za bakterijsko ali glivno superokužbo, kar je v napredovalih oblikah buloznih dermatoz zaradi izgube mehanične zaščitne vloge kože pred vdorom mikroorganizmov relativno pogosto in lahko ogroža življenje (30). Sepsa zaradi sekundarne bakterijske okužbe kože je eden od najpogostejših vzrokov smrti pri bolnikih s pemfigusom; pred odkritjem zdravljenja s kortikosteroidi je bila smrtnost zaradi PF okoli 60 % (30, 31). Zaradi obsežnosti kožne prizadetosti sicer klinično nismo uspeli najti jasnega kožnega fokusa okužbe, vendar smo se glede na nevarnost, ki bi jo taka okužba predstavljala ob zdravljenju z visokimi odmerki kortikosteroidov, odločili za uvedbo protimikrobnega zdravljenja.

Zdravljenje

Bulozne dermatoze so avtoimunega izvora in se v akutni fazi bolezni zdravijo imunosupresivno z visokimi odmerki kortikosteroidov, kar bi pojasnilo normalizacijo stanja po bolnišnični obravnavi pred tremi leti. Ob sumu na sekundarno okužbo kože smo se odločili počakati z uvedbo zdravljenja s kortikosteroidi zaradi posledične imunosupresije in najprej zdraviti okužbo. Poleg tega je bil v diferencialno diagnozo vključen

razširjen bulozni impetigo, ki se zdravi s protimikrobnimi zdravili. Začeli smo zdravljenje s protistafilokoknim antibiotikom (flukloksacilin, 500 mg/6 h) *per os* z načrtovanim trajanjem zdravljenja 14 dni. Poleg tega smo uvedli protibolečinsko zdravljenje s tramadolom in paracetamolom ter rehidracijske praške zaradi povečane izgube tekočine skozi kompromitirano kožno bariero (29).

Pet dni po prvem obisku je bolnik opisal rahlo zmanjšanje bolečine, izboljšanje splošnega počutja, izboljšanje tek in odsotnost občutka vročine. Njegova telesna temperatura je bila 37,3 °C. Do izboljšanja kožne simptomatike ni prišlo; pojavili so se novi mehurji na podlakti. Ob istem pregledu smo dodali antimikotik (flukonazol, 100 mg/dan) *per os* zaradi možnosti sekundarne okužbe z glivami ali možnega glivnega izvora primarne bolezni. Načrtovano trajanje zdravljenja z antimikotiki je bilo 28 dni. Nadaljevali smo z enakim protibolečinskim zdravljenjem.

Na pregledu po desetih dneh od prvega obiska je bilo stanje kože podobno, opazili smo nekaj novih mehurjev na lateralnih površinah prstov in volarni strani zapestja, telesna temperatura je bila 37,1 °C. Zaradi nespremenjenega stanja kožnih lezij in izboljšanja splošnega stanja po zdravljenju z antibiotiki smo se odločili za uvedbo zdravljenja s kortikosteroidom (metilprednizolon) in nadaljevali z antibiotikom in antimikotikom po prvotnem načrtu. V literaturi so predvideni začetni odmerki prednizolona *per os* 0,5–1,5 mg/kg/dan ali drugega kortikosteroida *per os* v ekvivalentnem odmerku (30). Fantova telesna masa je bila 50 kg, zato smo uvedli 32 mg metilprednizolona na dan, kar znaša v ekvivalentu prednizolona 0,8 mg/kg/dan. Poleg metilprednizolona smo mu profilaktično predpisali preparat s kalcijem in vitaminom D ter zaviralec protonske črpalke (omeprazol) za zaščito pred osteoporozo in gastritisom/gastričnimi razjedami – pogostimi neželenimi

učinki ob dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi (32).

V 14 dneh od uvedbe metilprednizolona so se kožne spremembe znatno izboljšale, novih mehurjev ni bilo, obstoječi so bili v fazi celjenja. Tudi luske in plaki na trupu so bili manj številčni, na obrazu je prišlo do popolne klinične normalizacije kože, področja alopecije so izginila (slika 5). Bolnik je ocenil, da protibolečinsko zdravljenje ni več potrebno. Posreden znak Nikolskega je bil tokrat negativen. Ob istem pregledu je vrednost hemoglobina narasla na 11,2 g/dl z začetnih 10,2 g/dl. Poleg tega je pridobil 1,5 kg telesne mase. Z začetnim odmerkom smo nadaljevali še 14 dni, nato smo začeli s postopnim zniževanjem. Nižanje odmerka naj bi se začelo, ko vsaj dva tedna ni nastanka novih mehurjev, vse obstoječe bulozne spremembe pa so v fazi celjenja (33).

Odmerek smo nižali za 4 mg metilprednizolona na 10 dni, do odmerka 24 mg/dan, ko smo končali z delom na kliniki v Majiwi,

zamenjala pa nas je nova ekipa iz Slovenije. Stanje kože bolnika je bilo ob vsakem pregledu boljše; en mesec po začetku imunosupresivnega zdravljenja so ostali še posamični keratinizirani plaki na področju trebuha in hiper- ter hipopigmentirane lise na mestih izginulih mehurjev in plakov, ki so tudi same počasi izginjale (slika 6, slika 7, slika 8). Ob odhodu smo z jasnimi navodili o načrtu zdravljenja in podrobnim opisom anamneze, kliničnega telesnega pregleda in napredka bolnika prepustili novi ekipi. Naš načrt zdravljenja je predvideval zniževanje odmerka metilprednizolona za 4 mg na 10 dni do odmerka 16 mg/dan. Po tem smo predvidevali počasnejše zniževanje za 4 mg na tri tedne, nato naj bi prejemal 8 mg/dan en do dva meseca, nato izmenično 4 mg in 8 mg dnevno, čez mesec dni pa naj bi, ob odsotnosti ponovnega pojava kožnih sprememb, odmerek znižali na 4 mg/dan, kar bi bilo ob odsotnosti neželenih učinkov kronično vzdrževalno zdravljenje. Načelo zniže-



Slika 5. Stanje kože trupa 14 dni po začetku zdravljenja z metilprednizolonom.



Slika 6. Stanje kože trupa en mesec po začetku zdravljenja z metilprednizolonom.

vanja odmerkov kortikosteroidov pri zdravljenju avtoimunih buloznih dermatoz temelji na relativno hitrem nižanju odmerka pri visokih odmerkih in vedno počasnejšem zmanjševanju pri nižjih odmerkih (33).

V zahodnem svetu se danes PV in PF pogosto zdravi z nesteroidnimi imunosupresivnimi zdravili ali s kombiniranim zdravljenjem z nesteroidnim zdravilom in nižjim odmerkom kortikosteroida, z namenom preprečevanja neželenih učinkov ob dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi. Uporabljajo se predvsem nesteroidna imunosupresivna zdravila, kot so azatioprin, mofetilmikofenolat, ciklofosfamid, in imunomodulatorna monoklonska protitelesa, kot je rituksimab (33, 34). Večine teh zdravil na širšem geografskem področju naše dela ni bilo mogoče dobiti. Težave smo imeli že z dosegljivostjo kortikosteroidov. Na zahodnem delu Kenije so običajno komercialno dobavljive le tablete s 5 mg prednizolona, a smo iz Slovenije prinesli

dovolj metilprednizolona, da pomanjkanje ni oviralo zdravljenja. V primeru potrebe po zamenjavi imunosupresivnega zdravljenja je v mestu, oddaljenem dve uri vožnje od klinike, lekarna, ki ponuja azatioprin, kar smo ugotovili ob iskanju tega zdravila za eno izmed naših pediatričnih bolnic s sistemskim eritematoznim lupusom.

RAZPRAVA

Zaradi pomanjkanja diagnostičnih modalnosti ne moremo s popolno gotovostjo trditi, da je bil PF pravilna diagnoza, sploh glede na redkost bolezni. Kljub temu pa sta bila klinični pregled kože (predvsem pozitiven posreden znak Nikolskega) in anamneza najbolj skladna s to diagnozo. Prav tako je bilo zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi kot zdravljenje izbora pri PF uspešno. V takem kliničnem okolju diagnostika pogosto, sploh v primeru zapletenih in redkih sistemskih bolezni, temelji na določeni stopnji negotovosti in tehtanju statističnih



Slika 7. Stanje kože hrbta en mesec po začetku zdravljenja z metilprednizolonom.



Slika 8. Stanje kože dlani in podlakti en mesec po začetku zdravljenja z metilprednizolonom.

verjetnosti. Prav zaradi statistično večje verjetnosti okužbe (bulozni impetigo) in suma na superokužbo smo se najprej odločili za antibiotično zdravljenje. V našem primeru je bila negotovost glede izvora primarne bolezni razlog za previdnost pri uvedbi zdravljenja z imunosupresivi, ki bi okužbo lahko znatno poslabšala.

PF se običajno začne z lezijami na zgornjem delu trupa in hrbtu, kar je bilo skladno z bolnikovo anamnezo (25). Poleg tega je povedal, da so mehurji po nastanku kmalu spontano počili, kar sovпада z nestabilnostjo buloznih sprememb pri PF (7). Mnogo avtorjev navaja suhe, lusaste spremembe, podobne seboroičnemu dermatitisu, na vratu in skalpu, kar smo ugotovili tudi pri našem bolniku (25). Izboljšanje splošnega stanja z vztrajanjem kožne simptomatike po uvedbi protistafilokoknega antibiotika in izrazito izboljšanje po uvedbi metilprednizolona utrjujeta diagnozo avtoimune bulozne dermatoze s sekundarno okužbo. Diagnoza SJS, ki jo je prejel v bolnišnici pred tremi leti, je bila najverjetneje napačna in je takrat šlo za prvo epizodo PF. SJS je namreč akutno stanje z izrazito hitro razvijajočo se kožno simptomatiko, medtem ko je naš bolnik pred hospitalizacijo navajal več mesecev trajajoče napredujoče slabšanje stanja kože (35). Poleg tega pri SJS običajno pride do razjed in prizadetosti mukoznih membran, največkrat v ustih, kar je bolnik zanikal (36). SJS v veliki večini primerov nastane kot avtoimuna reakcija na določena zdravila, medtem ko bolnik pred pojavom sprememb ni prejemal nobenih zdravil (37). Tudi PF se lahko razvije kot avtoimuna reakcija na določena zdravila, npr. zaviralce angiotenzin-konvertaze, penicilamin, sartane in rifampicin (38).

Anemija, izmerjena ob prvem pregledu, je bila najverjetneje anemija kroničnega vnetja zaradi dolgotrajnega avtoimunega procesa, ki jo v literaturi sicer pogosteje najdemo v povezavi s PV, vendar je glede na

obsežnost in dolgotrajnost vnetnega procesa primerna razlaga tudi za anemijo pri našem bolniku (8, 29). Zvišanje vrednosti hemoglobina po začetku imunosupresivnega zdravljenja je nakazovalo na umirjanje sistemskega vnetnega odziva. Poleg tega je bil bolnik glede na ITM podhranjen, vendar zaradi pomanjkanja zdravstvene dokumentacije o telesni masi v preteklosti ni bilo mogoče objektivno oceniti, ali gre za kaheksijo ob primarni bolezni ali za podhranjenost, nepovezano s kožno boleznijo. Bolnik je sicer navajal, da opaža izgubo telesne mase in teka v zadnjih šestih mesecih, vendar se ni tehtal. Poleg tega je po začetku zdravljenja s kortikosteroidi pridobil 1,5 kg telesne mase v desetih dneh in navajal izboljšanje teka po uvedbi metilprednizolona, kar je nakazovalo, da so v podhranjenost vodile presnovne spremembe, povezane s kožno boleznijo.

HIV-status je eden od najpomembnejših podatkov pri diagnostiki sistemskih bolezni neznanega izvora v regiji, kjer smo delovali. Prevalenca okužbe s HIV na tem območju (regija Nyanza) presega 15 % in je najvišja med vsemi regijami Kenije ter med višjimi na svetu (39). Večina znanih bolnikov sicer prejema zdravljenje s protiretrovirusnimi zdravili, ki ga zadnja leta v celoti financira država, hkrati pa je prebivalcem na voljo tudi brezplačno testiranje in svetovanje o okužbi s HIV (40). Kljub temu se po naših izkušnjah veliko prebivalcev ne testira redno in se zato ne zaveda okužbe, dokler se ne pojavijo znaki okvare imunskega odziva, kot so oportunistične okužbe. Okužba s HIV lahko povzroča atipično in hujšo klinično sliko mnogih bolezni, hkrati pa znatno poveča verjetnost zapletov in smrti ob okužbah (41). Negativen HIV-status je bil pri obravnavanem bolniku pomemben, saj smo tako lahko izključili s HIV povezane oportunistične okužbe kože.

ZAKLJUČEK

V humanitarno-medicinskih odpravah v tropskih predelih je nabor diagnostičnih orodij običajno zelo omejen, kar pogosto otežuje diagnostični proces. Bolnik, opisan v tem članku, je prišel na kliniko z raznolikimi spremembami kože, s splošno prizadetostjo in z zgodovino podobne epizode kožnih sprememb. V članku smo želeli predstaviti pomembnost poglobljene anamneze in kliničnega pregleda, upoštevanja verjetnosti (incidence) bolezni, lokalne epidemiologije in pregleda literature pri obravnavi bolnikov z zapleteno klinično sliko in nejasno diagnozo. Upoštevajoč vse navedene dejavnike smo pri bolniku postavili klinični sum na PF s sekundarno okužbo in ga, glede na klinično izboljšanje stanja, ustrezno zdravili.

SOGLASJA

Bolnik v tem kliničnem primeru je ustno privolil v anonimizirano uporabo zdravstvene dokumentacije, kliničnih podatkov in slikovnega gradiva njegovega primera za strokovne in/ali izobraževalne namene.

ZAHVALA

Za nepozabne tri mesece, odlično družbo, kvalitetne šale in sodelovanje pri pomembnih kliničnih odločitvah (tudi pri zgornjem bolniku) se zahvaljujem Taji, Jani, Klari in Valentinu. Za topel sprejem, prijateljstvo, mentorstvo, zaupanje in lekcijo, da se je stvari najboljše lotiti brez stresa in hitenja, se zahvaljujem Marvinu. Zahvaljujem se tudi Petru in Anji Radšel, ki sta kliniko ustanovila, se podala v neznano in ustvarila projekt, ki še danes pomaga številnim ljudem, mladim zdravnikom pa nudi priložnost za človekoljubno delo in pridobivanje neprecenljivih izkušenj. Zahvala gre tudi Tadeji Kotar in Sekciji za tropsko in potovalno medicino, ki skrbi, da se tradicija in vrednote dobrodelne dejavnosti v medicini prenašajo na mlajše generacije zdravnic in zdravnikov. Nazadnje bi se rad zahvalil prof. dr. Mateji Dolenc-Voljč za strokovno svetovanje pri opisanem primeru, ki nam je olajšalo odločanje o poteku zdravljenja, ter seveda našemu bolniku za njegovo potrpežljivost, zaupanje in pripravljenost deliti svojo zgodbo s strokovno javnostjo.

LITERATURA

1. Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H. Scabies: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021; 118 (41): 695–704. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0296
2. Maity S, Banerjee I, Sinha R, et al. Nikolsky's sign: A pathognomic boon. *J Family Med Prim Care.* 2020; 9 (2): 526–30. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_889_19
3. Brazel M, Desai A, Are A, et al. Staphylococcal scalded skin syndrome and bullous impetigo. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57 (11): 1157. doi: 10.3390/medicina57111157
4. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med.* 2006; 355 (17): 1800–10. doi: 10.1056/NEJMra061111
5. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, et al. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med.* 2000; 6 (11): 1275–7. doi: 10.1038/81385
6. Dutt J, Sapra A, Sheth-Dutt P, et al. Stevens-Johnson syndrome: A perplexing diagnosis. *Cureus.* 2020; 12 (3): e7374. doi: 10.7759/cureus.7374
7. Kridin K. Pemphigus group: Overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res.* 2018; 66 (2): 255–70. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7
8. Kilic A. Pemphigus: Subtypes, clinical features, diagnosis, and treatment. In: Çakmak S, Gönül M, eds. *Autoimmune Bullous Diseases.* London: IntechOpen Limited; 2018. p. 23–42.
9. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *The Lancet.* 2019; 394 (10201): 882–94. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31778-7
10. Zhao L, Chen Y, Wang M. The global incidence rate of pemphigus vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Dermatology.* 2023; 239 (4): 514–22. doi: 10.1159/000530121
11. Kridin K, Schmidt E. Epidemiology of pemphigus. *JID Innov.* 2021; 1 (1): 100004. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100004
12. Stumpf N, Huang S, Hall LD, et al. Differentiating pemphigus foliaceus from pemphigus vulgaris in clinical practice. *Cureus.* 2021; 13 (9): e17889. doi: 10.7759/cureus.17889
13. Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol.* 2012; 132 (3 Pt 2): 776–84. doi: 10.1038/jid.2011.390
14. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (4): 1031–47. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.013
15. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: Differences in epidemiology and mortality. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97 (9): 1095–9. doi: 10.2340/00015555-2706
16. Karray M, Badri T. Pemphigus herpetiformis [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [citrano 2023 Nov 22]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482415/>
17. Hans-Filho G, Aoki V, Bittner NRH, Bittner GC. Fogo selvagem: Endemic pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol.* 2018; 93 (5): 638–50. doi: 10.1590/abd1806-4841.20188235
18. Morini JP, Jomaa B, Gorgi Y, et al. Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol.* 1993; 129 (1): 69–73. doi: 10.1001/archderm.129.1.69
19. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *J Dermatol.* 2015; 42 (1): 18–26. doi: 10.1111/1346-8138.12675
20. Aoki V, Sousa JX, Diaz LA. Pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011; 29 (3): 413–8. doi: 10.1016/j.det.2011.03.014
21. Mahé A, Flageul B, Cissé I, et al. Pemphigus in Mali: A study of 30 cases. *Br J Dermatol.* 1996; 134 (1): 114–9.
22. Beltraminelli H, Kiprono S, Zuriel D, et al. Dermatopathology in sub-Saharan Africa: A systematic 5-year analysis of all histopathological diagnoses from the Regional Dermatology Training Centre (RDTC) in Moshi, Tanzania. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 (7): 1370–5. doi: 10.1111/jdv.12877
23. Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, et al. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol.* 2001; 40 (2): 115–9. doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01124.x
24. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018; 16 (9): 1077–91. doi: 10.1111/ddg.13637
25. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: An overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44 (7): 740–6. doi: 10.1111/ced.14041
26. França T, Ishikawa L, Zorzella-Pezavento S, et al. Impact of malnutrition on immunity and infection. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2009; 15 (3): 374–90. doi: 10.1590/s1678-91992009000300003

27. Hartman-Adams H, Banvard C, Juckett G. Impetigo: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2014; 90 (4): 229–35.
28. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, et al. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med*. 2000; 6 (11): 1275–7. doi: 10.1038/81385
29. Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019; 94 (2 Suppl 1): 20–32. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940206
30. Lepe K, Yarrarapu SNS, Zito PM. Pemphigus foliaceus [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 Nov 22]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499829/>
31. Kiran KC, Madhukara J, Abraham A, et al. Cutaneous bacteriological profile in patients with pemphigus. *Indian J Dermatol*. 2018; 63 (4): 301–4. doi: 10.4103/ijd.IJD_152_17
32. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol*. 2010; 49 (3): 239–48. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04322.x
33. Zhao W, Wang J, Zhu H, et al. Comparison of guidelines for management of pemphigus: A review of systemic corticosteroids, rituximab, and other immunosuppressive therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 61 (3): 351–62. doi: 10.1007/s12016-021-08882-1
34. Herti M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (3): 405–14. doi: 10.1111/jdv.12772
35. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129 (1): 92–6.
36. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54 (1): 147–76. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z
37. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 39. doi: 10.1186/1750-1172-5-39
38. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin*. 2011; 29 (3): 405–12. doi: 10.1016/j.det.2011.03.012
39. Kimanga DO, Ogola S, Umuro M, et al. Prevalence and incidence of HIV infection, trends, and risk factors among persons aged 15–64 years in Kenya: Results from a nationally representative study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 66 (Suppl 1): S13–26. doi: 10.1097/QAI.0000000000000124
40. Moyer E. Peer mentors, mobile phone and pills: collective monitoring and adherence in Kenyatta National Hospital's HIV treatment programme. *Anthropol Med*. 2014; 21 (2): 149–61. doi: 10.1080/13648470.2014.925083
41. Garman ME, Tying SK. The cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin*. 2002; 20 (2): 193–208. doi: 10.1016/s0733-8635(01)00011-0

Timur Mušič¹, Nejka Potočnik²

Vadba z omejenim pretokom krvi in njeni učinki

Blood Flow Restriction Training and Its Effects

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vadba z omejenim pretokom krvi, hipoksična vadba, fiziološki učinki hipoksične vadbe, koristni učinki vadbe z omejenim pretokom krvi, neželeni učinki vadbe z omejenim pretokom krvi

Vadba z omejenim pretokom krvi temelji na zmanjšanju pretoka krvi v aktivne skeletne mišice s pomočjo manšete, kar posledično ustvarja lokalne hipoksične pogoje. Vadba z omejenim pretokom se lahko izvaja kot vadba za moč ali kot aerobna vadba. Dosedanje raziskave so pokazale, da ima vadba z omejenim pretokom krvi številne koristne učinke tako pri mladih, zdravih in treniranih posameznikih, kakor tudi pri starostnikih in pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi poškodb gibal, srčno-žilnih in rakavih bolezni. Vadba z omejenim pretokom krvi zaradi lokalne hipoksije spremeni presnovo v mišicah distalno od zapore, kar sproži fiziološki odziv mišičnega, srčno-žilnega, dihalnega, endokrinega in osrednjega živčnega sistema. Vadba z omejenim pretokom krvi je praviloma varna, vendar se lahko ob njeni izvedbi pojavijo morebitni neželeni učinki (npr. bolečina, poškodbe mišic in živcev, krvavitve), zato se izvaja izključno pod nadzorom zdravstvenega osebja, z upoštevanjem zdravstvenega stanja posameznika in obstoječih razlogov za odložitve. Vadba z omejenim pretokom krvi se uporablja v športu predvsem kot metoda spodbujanja mišične rasti. Smernice, kako jo vključevati v proces zdravljenja različnih obolenj, še ne obstajajo. Ni jasno, kakšne razlike prinese aerobna vadba glede na vadbo proti uporabi ob omejenem pretoku krvi, kakšna naj bo intenziteta in kako pogosta naj bo vadba. Trenutno se s tem ukvarjajo številne raziskave. Te kažejo, da je vadba z omejitvijo pretoka krvi lahko tudi orodje za zgodnje odkrivanje nekaterih bolezni, za izboljšanje splošnega zdravja in za izboljšanje počutja.

ABSTRACT

KEY WORDS: blood flow restriction training, hypoxic training, physiological effects of hypoxic training, positive effects of blood flow restriction training, side effects of blood flow restriction

Blood flow restriction training is based on reducing blood flow to active skeletal muscles by using a tourniquet, which consequentially creates local hypoxic conditions. Blood flow restriction training can be performed as resistance training or aerobic exercise. Previous research showed that blood flow restriction exercise has many positive effects on young, healthy, and trained individuals, as well as the elderly and patients who are being treated for musculoskeletal system injuries, cardiovascular diseases, and cancer.

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

² Doc. dr. Nejka Potočnik, dipl. ing. fizike, Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

Blood flow restriction training may alter muscle metabolism distal to an occlusion because of local hypoxia, triggering a physiological response of the muscular, cardiovascular, respiratory, endocrine and central nervous systems. Blood flow restriction training is quite a safe method, however, when it is performed, side effects may occur (e.g. pain, muscle and nerve damage, hemorrhage), so it is only performed under the supervision of medical personnel, by considering the individual's health condition and existing contraindications. Blood flow restriction training is mostly used in sports as a method for stimulating muscle growth. There are still no guidelines on how to include blood flow restriction training in the process of treating various diseases. It is not certain what difference aerobic exercise makes compared to resistance training with blood flow restriction, what the exercise intensity should be and how frequently exercise should be performed. Currently, there is a lot of research dealing with this topic. Findings show that blood flow restriction exercise can also be a tool for the early detection of certain diseases, and a means to improve overall health and well-being.

UVOD

Vadba z omejenim pretokom krvi (angl. *blood flow restriction*, BFR) v aktivne skeletne mišice ima velik pomen v športu, saj omogoča izboljšanje mišične moči in vzdržljivosti tudi pri vadbi z nižjimi obremenitvami in pri krajšem času vadbe (1). V zadnjem času vse več raziskav ugotavlja, da ima lahko vadba z BFR pozitivne učinke na ravni skeletnih mišic, pa tudi na ravni srca in dihalnega sistema, kar širi njeno uporabnost na področje medicine. Pri rehabilitaciji po poškodbah ali operativnih posegih vadba z BFR omogoča zgodnjo uvedbo treninga mišične moči z vsemi koristnimi učinki vadbe pri zmanjšani obremenitvi sklepov. Pri stanjih, kjer prihaja do izgube mišične mase (staranje, maligne bolezni), lahko vadba z BFR pomaga zaustaviti ta proces s spodbujanjem izgradnje beljakovin v skeletnih mišičnih celicah. Nekaj raziskav nakazuje, da lahko vadba z BFR koristno vpliva na srčno-žilno zdravje, ker izboljšuje delovanje žilnega endotelija in niža krvni tlak ter je tako primerna tudi za bolnike s srčno-žilnimi obolenji. Pri tej metodi se pretok krvi v aktivne mišice zmanjša z uporabo manšete, nameščene okoli aktivne okončine. S tlakom v manšeti posredno sti-

skamo arterije, ki prehranjujejo območje distalno od zapore, in s tem zmanjšamo dotok arterijske krvi v tkiva distalno od zapore. Prav tako prekinemo odtok venske krvi s tega področja. Tako se v skeletnih mišicah distalno od zapore ustvarijo hipoksični pogoji, še zlasti, če so te mišice aktivne in je zato poraba kisika v njih povečana (2). Vadba z BFR trenutno služi predvsem kot nadomestilo tradicionalne vadbe in je namenjena ljudem, ki imajo izrazite telesne omejitve, npr. športnikom s poškodbami mišic, ligamentov in tetiv, za hitrejšo rehabilitacijo. Uporaba vadbe po protokolu BFR je v kliničnem okolju še vedno omejena, število raziskav je majhno, podatki, ki naj bi bili pomembni za oceno učinkovitosti metode pri bolnikih, pa so nezanesljivi. Kljub temu obstaja veliko zanimanje fiziologov, zdravnikov in drugih strokovnjakov za uporabo vadbe z BFR, saj odzivi na tako vadbo omogočajo globlji vpogled v delovanje in nadzor skeletnih mišic. Vadbo z BFR bi lahko izvajali tudi bolniki, ki niso zmožni izvajanja telesno napornejših vadb – starejši bolniki, bolniki s pljučnimi obolenji in bolniki, ki se zdravijo zaradi srčno-žilnih bolezni – in je dokazano, da telesna obremenitev izboljša njihovo osnovno bolezen (2, 3).

OSNOVNA NAČELA IZVEDBE VADBE Z OMEJENIM PRETOKOM KRVİ

Vadba z BFR se je začela uporabljati okoli leta 1960 na Japonskem, ko jo je razvil dr. Yoshiati Sako. Metoda je bila takrat po japonsko poimenovana *Kaatsu*, kar bi v slovenščino prevedli kot vadba z dodanim tlakom. Danes se ta vadba izvaja po vsem svetu in je znana kot vadba z BFR. Lahko se izvaja pri vadbi za moč ali pri aerobni vadbi (hoja, kolesarjenje na sobnem kole-

su) (4). Prvotno se je vadba z BFR uporabljala kot metoda za rehabilitacijo športnikov po poškodbi (zlomi), v sedanjem času pa se pri športnikih izvaja ob upoštevanju njihovih psihofizičnih sposobnosti, morebitnih razlogov za odložitev, vrednosti sistoličnega krvnega tlaka (SKT) in obsega udov preiskovanca (slika 1, tabela 1) (5, 6). Pri bolnikih se vadba z BFR izvaja izključno pod nadzorom medicinskega osebja. Izvaja se tako, da se okoli zgornjega ali spodnjega uda namesti napihljiva manšeta proksimalno od



Slika 1. Postopek izvedbe vadbe z omejitvijo pretoka krvi: 1 – ocena zdravstvenega stanja preiskovanca; 2 – merjenje krvnega tlaka; 3 – merjenje obsega udov preiskovanca; 4 – izbira ustrežne manšete za vadbo in določanje okluzijskega tlaka preiskovancu na podlagi meritev iz točke 2 in 3; 5 – izvedba vadbe.

Tabela 1. Razlogi za odložitev izvedbe vadbe z BFR. Podatki so navedeni v smernicah Avstralskega inštituta za šport (Australian Institute of Sport, AIS) (6). BFR – omejen pretok krvi (angl. *blood flow restriction*).

Absolutni razlogi za odložitev vadbe z BFR	• periferne žilne bolezni, • slaba prekrvitev zgornjih ali spodnjih okončin, • arteriovenske fistule v zgornjih ali spodnjih okončinah in • operativni posegi na žilah zgornjih ali spodnjih okončin
Relativni razlogi za odložitev vadbe z BFR	• arterijska hipertenzija, • bolezni strjevanja krvi (hemofilija, trombofilije, sistemski eritematozni lupus), • zgodovina globoke venske tromboze ali pljučne tromboembolije, • ortopedski ali žilni operativni poseg v zadnjih 12 tednih, • imobilizacija enega ali več udov najmanj zadnje štiri tedne, • zgodovina možganske kapi, • zgodovina rakavih bolezni, • razkroj skeletne mišičnine in/ali zmečkaninski sindrom, • bolezni srca (srčno popuščanje ali kardiomiopatije), • sladkorna bolezen tipa 1 ali 2, • anemija srpastih celic, • zapleti pri izvedbi vadbe z BFR v preteklosti in • nosečnost ali hormonska kontracepcija^a

^a Razlogi za odložitev vadbe, navedeni v smernicah Avstralskega inštituta za šport, veljajo za osebe obeh spolov.

mišice, ki bo izvajala delo med izbrano telesno vadbo. Manšeto pred začetkom vadbe napihnemo do določenega tlaka, ki deloma stisne žile pod manšeto in s tem zmanjša dotok arterijske krvi v aktivne mišice ter sočasno delno ali popolnoma omeji odtok venske krvi iz aktivnih mišic distalno od manšete (3, 5). V začetnih raziskavah, ki so preučevale učinke vadbe z BFR, je bila vrednost okluzijskega tlaka določena samo glede na vrednost izmerjenega SKT po Riva-Roccijevi metodi (5). V današnjih raziskavah je izbira okluzijskega tlaka v manšeti lahko različna, če upoštevamo značilnosti posameznika (izmerjen obseg udov ali izmerjena vrednost SKT) in vrsto manšete (4, 7). Na podlagi izmerjenega okluzijskega tlaka v udih se med vadbo z BFR uporablja 30–80-% vrednosti okluzijskega tlaka. Pri izvedbi vadbe z BFR se lahko uporablja tudi dogovorjeno vrednost okluzijskega tlaka 100 mmHg, ne glede na značilnosti posameznika (8).

VADBA ZA MOČ Z OMEJENIM PRETOKOM KRV

Vadba za moč predstavlja katero koli obliko aktivnih vaj, kjer se s statičnim ali dinamičnim krčenjem mišic upiramo zunanjim silam, in se lahko izvaja z majhnimi, srednje velikimi in velikimi bremenami. Uporaba vadbe za moč v kliničnem okolju in fizioterapiji je zelo raznolika – lahko spodbudi ustrezno pridobivanje mišične mase in povečanje bazalne presnove, izboljša nadzor gibov in telesno držo, koristno učinkuje na srčno-žilni sistem ter lajša bolečine, ki so povezane s fibromialgijo in vnetjem sklepov (9). Vadba za moč z BFR predstavlja kombinacijo vadbe za moč in BFR s pomočjo manšete. Vadba z velikimi bremenami z omejenim pretokom krvi (angl. *high-intensity training with blood flow restriction*, HI-BFR) ni primerna za začetnike, nezadostno trenirane posameznike, posameznike z zgodovino poškodb ter bolnike, ki zaradi narave bolezni niso zmožni izvajanja obre-

menitve. V teh primerih je namesto HI-BFR priporočena vadba z majhnimi bremenami z omejenim pretokom krvi (angl. *low-intensity training with blood flow restriction*, LI-BFR).

HI-BFR zahteva odlično stopnjo vzdržljivosti in nadzora gibov celotnega telesa. Pomembna značilnost HI-BFR je večja hitrost izvedbe, kar je lahko škodljivo za netreniranega ali poškodovanega posameznika, medtem ko je LI-BFR primerna za postopno izboljšanje mišične moči (10). LI-BFR se izvaja krajši čas, povzroča manj utrujenosti ter sočasno zmanjša tveganje za poškodbe, ki se lahko pojavijo pri HI-BFR zaradi prekomernega utrujanja in prenašanja teže na sklepe. Grønfeldt in sodelavci so ugotovili, da je LI-BFR praviloma varna in primerna za vse zdrave in trenirane posameznike, stare 20–80 let (11). LI-BFR se lahko torej uporablja za izboljšanje mišične moči pri manj treniranih posameznikih za čimprejšnjo krepitev mišične funkcije v postopku okrevanja po poškodbi, kar je posebej pomembno za poklicne športnike. LI-BFR se predlaga tudi športnikom, ki imajo izkušnje z vadbo za moč; večkratna izvedba LI-BFR naj bi namreč po naknadni izvedbi HI-BFR pripomogla k doseganju boljših rezultatov in močnejšega hipertrofičnega učinka (12).

AEROBNA VADBA Z OMEJENIM PRETOKOM KRV

Aerobna vadba je ključna za zdravje naše ga dihalnega in srčno-žilnega sistema ter nam omogoča izboljšanje ene od funkcionalnih sposobnosti, in sicer vzdržljivosti. Aerobna vadba se lahko izvaja na različne načine in vključuje hojo, tek, kolesarjenje, smučanje, plavanje, košarko, odbojko, tenis in podobne športne aktivnosti. Poleg tega številne raziskave ugotavljajo, da aerobna vadba krepi naš srčno-žilni sistem, preprečuje nastanek srčno-žilnih bolezni in izboljša okrevanje po srčno-žilnem dogodku. Neželeni učinki in zapleti, ki se lahko pojavijo pri aerobni vadbi, so zanemarljivi,

če jih primerjamo z njenimi koristnimi učinki (13). Aerobna vadba je koristna za izboljšanje in vzdrževanje telesne pripravljenosti pri optimalnem mišičnem delu, ob zadostni oksigenaciji srca in preprečevanju prevelike obremenitve na srce. Skladno s tem je aerobna vadba z BFR priporočena za vse zdrave posameznike in športnike, pri katerih je cilj izboljšanje telesne pripravljenosti in postopna prilagoditev na večje napore ali napore, ki trajajo daljši čas (14). Aerobna vadba je koristna metoda za povečanje maksimalne aerobne kapacitete, ki je pomembno merilo za oceno vzdržljivosti športnikov.

Aerobna kapaciteta s starostjo dokazno upada; ravno zato bi aerobno vadbo priporočili tudi starostnikom (15). Aerobna vadba z BFR se lahko izvaja samostojno ali skupaj z vadbo proti upor - kombinirana vadba z BFR (16). Po navadi se pri kombinirani aerobni vadbi z BFR (tudi pri aerobni vadbi) pojavi pretiran občutek napora, ki ga pri posameznikih lažje zaznavamo s pomočjo 20-stopenjske Borgove lestvice ali preoblikovane desetstopenjske Borgove lestvice. Borgova lestvica se uporablja za splošno in subjektivno občutenje napora pri telovadbi, lahko pa je koristna tudi za ovrednotenje občutka napora v udih pri izvedbi vadbe z BFR (17). Za zdaj ne obstaja jasen protokol izvajanja aerobne ali kombinirane aerobne vadbe z BFR, pri obeh vrstah vadbe pa so bili potrjeni koristni učinki in določeni neželeni učinki (18).

UČINKI VADBE Z OMEJENIM PRETOKOM KRVİ

Učinki vadbe z BFR so lahko takojšnji (se pojavijo med izvajanjem vadbe ali takoj po izvedeni vadbi) ali pa se pojavijo po daljšem času (ob večkratni izvedbi vadbe). Učinki vadbe z BFR se razlikujejo predvsem glede na starost (mlajši posamezniki, starostniki) in zdravstveno stanje posameznika (zdravi, srčno-žilni bolniki, ortopedski bolniki, onkološki bolniki) (1, 3, 4, 18).

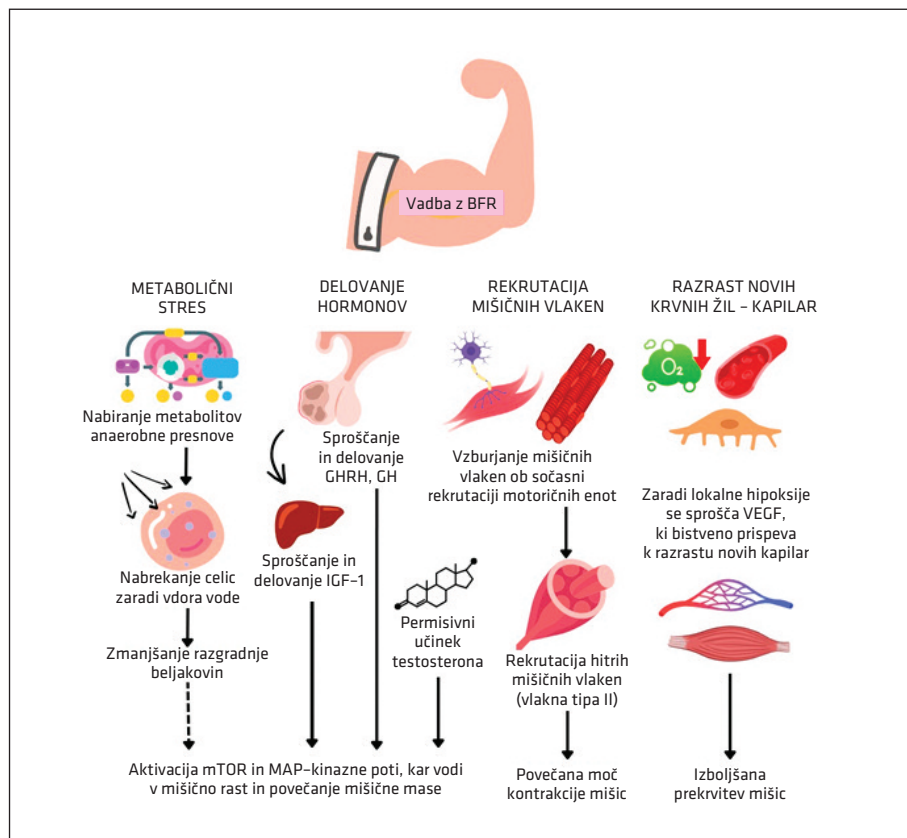
Učinek vadbe z omejenim pretokom krvi pri zdravih in treniranih posameznikih

Vadba z BFR se je pokazala kot učinkovita pri povečanju mišične mase, saj pride do povečanja hipertrofije, zmanjšanja atrofije skeletnih mišic in povečanja mišične moči pri izvajanju gibov – posebej v zgodnji fazi rehabilitacije poškodb. Mehanizmi nastanka hipertrofije mišic po izvedbi vadbe z BFR še vedno niso v celoti pojasnjeni. Primarna mehanizma, ki sodelujeta v pojavu mišične hipertrofije, sta mehanska obremenitev in presnovni stres. Pri mehanski obremenitvi naj bi zaradi delovanja mehanske sile na mišična vlakna prišlo do spodbujanja rasti mišic. K nastanku mišične hipertrofije s primarnim mehanizmom dodatno prispevajo še sekundarni mehanizmi: lokalno delovanje hormonov, nabrekanje celic zaradi povečanja znotrajcelične prostornine, rekrutacija mišičnih vlaken (pri izvedbi vadbe z BFR se zaradi nabiranja presnovkov anaerobne presnove vzdražijo aferentna vlakna tipa III in IV, kar privede do vklapljanja novih mišičnih celic v potek krčenja (slika 2)). Domneva se, da sama mehanska obremenitev ne more povzročiti hipertrofičnega učinka pri vadbi z majhnimi bremenami. Obstaja določena verjetnost, da bi bili učinkom mehanske obremenitve pridruženi še učinki presnovnega stresa (19). Presnovni stres nastane zaradi nabiranja laktata pri vadbi in je pomemben za nastanek mišične hipertrofije. Koncentracija laktata je znatno višja po vadbi z BFR v primerjavi z vadbo brez BFR.

Na podlagi dosedanjih raziskav je možno sklepati, da ima presnovni stres pomembnejši učinek na pospešeno hipertrofijo mišic, kot ga ima mehanska obremenitev (19, 20). Raziskave kažejo tudi, da je hipertrofija mišic pri zdravih osebah in športnikih močnejše in hitreje izražena pri vadbi za moč z BFR v primerjavi z aerobno vadbo z BFR. Takarada in sodelavci so namreč ugotovili, da je v tem primeru hitreje prišlo do

hipertrofičnega učinka. Vadba za moč z BFR povzroči povečanje mišične mase, mišične moči in izboljša vzdržljivost pri treniranih posameznikih (slika 3). Po drugi strani pa vadba za moč z BFR povzroči povečanje mišične moči tudi v skupini netreniranih posameznikov (21). Ni še razjasnjeno, ali je boljša treniranost ključna za boljši učinek hipertrofije mišic po vadbi z BFR pri športnikih. V osnovi prehod z HI-BFR na LI-BFR privede do večjega povečanja mišične mase pri dobro treni-

ranih dvigovalcih uteži, medtem ko enaki učinki niso zabeleženi pri rekreativnih športnikih. Domneva se, da so lokalne prilagoditve na vadbo z BFR povezane s sistemskimi prilagoditvami, ki so manj raziskane. Povečane potrebe srca po krvi pri vadbi z BFR (pri zmanjšanem utripnem volumnu in večji vrednosti dvojnega produkta, tj. produkta SKT in srčne frekvence) naj bi čez nekaj mesecev ali let privedle do strukturnih sprememb srca (npr. hipertrofije levega prekata) (22). Poleg mišične



Slika 2. Primarni mehanizem (presnovni stres) in sekundarni mehanizmi (delovanje hormonov, rekrutacija mišičnih vlaken, razrast kapilar), ki domnevno privedejo do končnih učinkov vadbe z omejenim pretokom krvi (mišična hipertrofija, močnejše krčenje mišic, izboljšana prekrvitev mišic). BFR – omejen pretok krvi (angl. *blood flow restriction*), GHRH – rastni hormon sproščujoči hormon (angl. *growth hormone releasing hormone*), GH – rastni hormon (angl. *growth hormone*), IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*), mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*), MAP-kinaza – z mitogenom aktivirana protein kinaza (angl. *mitogen-activated protein kinase*), VEGF – žilni endotelijski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*).

hipertrofije je dodaten učinek vadbe z BFR izboljšanje pretoka krvi v mišice, pri čemer naj bi sodelovali rastni dejavniki v procesu razvoja žil, kar je podrobneje opisano v poglavju *Odziv mišičnega sistema na vadbo z omejenim pretokom krvi* (slika 2). Evans in sodelavci so opazovali skupino devetih preiskovancev (zdravi moški), ki so izvajali vadbo za moč z majhnimi bremenami. Po štirih tednih so ugotovili povečano mišično moč v mišicah meč, povečano vzdržljivost in dodatno povečano mikrovaskularno funkcijo filtracije, ki naj bi bila posledica povečanega nastajanja kapilar (23). Nekaj raziskav je raziskovalo učinke kombinirane aerobne vadbe z BFR na aerobno kapaciteto, ki je pomemben pokazatelj vzdržljivosti oz. telesne pripravljenosti. Ugotovljeno je bilo, da se pri zdravih posameznikih aerobna kapaciteta statistično značilno poveča po večkratnem izvajanju aerobne vadbe z BFR v primerjavi z aerobno vadbo brez BFR. Aerobna vadba z BFR tako izzove močnejše učinke kot vadba enake intenzivnosti brez BFR (24).

Učinek vadbe z omejenim pretokom krvi pri ortopedskih bolnikih

Poškodbe sklepov, daljše imobilizacije in/ali operativni posegi lahko predstavljajo trajne ovire za športnike v postopku rehabilitacije. Sama imobilizacija lahko privede do atrofije mišic zaradi njihove nedejavnosti, medtem ko je pri operativnih posegih atrofija lahko bolj izrazita zaradi daljšega okrevanja. Randomizirane kontrolirane raziskave kažejo na to, da se z uvedbo LI-BFR v prvih nekaj tednih po operativnem posegu mišična moč izboljša bolj kot pri uvedbi standardnega postopka rehabilitacije. Zagotovo bi uvedba vadbe z BFR bila koristna za čimprejšnjo vrnitev športnika v njegov šport oz. športno panogo, saj so preliminarnе raziskave pokazale, da je vadba z BFR koristna za spodbujanje hipertrofije mišic po poškodbi z dodatnimi koristnimi

učinki na srčno-žilni sistem in lajšanje bolečin v sklepih (25).

Zanimivo je to, da je dodatna indikacija za uporabo vadbe z BFR kronična bolečina po poškodbi skeletno-mišičnega sistema (mišice, kosti, sklepi), čeprav sama vadba z BFR lahko povzroči neprijeten občutek bolečine v okončinah med izvajanjem vadbe. Obstajajo določene omejitve pri raziskavah, ki so preučevale učinke vadbe z BFR na zmanjšanje bolečine, saj je bilo doživljanje bolečine popolnoma subjektivno, kar ni zadostno merilo za objektivno vrednotenje učinka vadbe z BFR na zaznavanje bolečine (26).

Pri redni izvedbi vadbe z BFR zaradi učinka lajšanja bolečin pride tudi do izboljšanja gibljivosti poškodovanih sklepov in krepitve njihove stabilnosti (slika 3). Omejena gibljivost sklepa je pogost pojav pri bolnikih, ki imajo bolečino v sprednjem delu kolena (angl. *anterior knee pain*, AKP). Klinična raziskava, ki je vključevala 30 moških bolnikov z znano AKP, je pokazala učinke takojšnjega lajšanja bolečin v predelu kolenskega sklepa po izvedeni vadbi za moč z majhnimi bremenami. Učinek zmanjšane bolečine je trajal vsaj 45 minut in je bolnikom omogočal nemoteno izvedbo dodatnih vaj za koleno ter s tem izboljšal učinke fizioterapije (27). Učinki lajšanja bolečine naj bi nastali zaradi zmanjšanja jakosti bolečine ob sočasnem zvišanju bolečinskega praga (slika 3). Fiziološki mehanizmi, ki privedejo do slednjih učinkov, so podrobneje opisani v poglavju *Vpliv vadbe z omejenim pretokom krvi na zaznavanje in modulacijo bolečine*.

Učinek vadbe z omejenim pretokom krvi pri starostnikih

Starostniki predstavljajo vse večji delež prebivalstva v zahodnem svetu. Pri njih je večja pojavnost določenih bolezni (srčno-žilne bolezni, skeletno-mišične težave, rakava obolenja). S starostjo so pogosto povezane degenerativne spremembe gibal

(napredujoča izguba mišične mase, osteoporoza, obraba sklepov); dodatno so tem spremembam lahko pridružena druga bolezenska stanja (npr. arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen). Prav zaradi večje pojavnosti teh bolezni je vadba z BFR pri starostnikih namenjena preprečevanju nastanka atrofije mišic in izgube mišične funkcije ob sočasnem izboljšanju zdravstvenega stanja in počutja (28). V primeru vadbe za moč z BFR je bilo ugotovljeno, da vadba privede do povečanja mišičnega preseka in mišične moči brez krvno-žilnih zapletov (npr. spremembe v srčni frekvenci, uravnavanju krvnega tlaka, strjevanju krvi) in brez slabšanja žilne funkcije. Kombinirana aerobna vadba z BFR pri starostnikih prav tako povzroči povečanje mišične mase, med drugim dodatno izboljša držo telesa, poveča stabilnost kolenskega sklepa (pri hoji) in poveča aerobno kapaciteto (28, 29).

S starostjo ni povezana samo napredujoča izguba mišične mase, ampak tudi izguba kostne gostote, kar posledično lahko vodi do pogostejših zlomov. Primerjalna raziskava, ki je preučevala spremembe v tvorbi kostnine (merili so plazemsko koncentracijo alkalne fosfataze (angl. *alkaline phosphatase*, ALP)) in resorpciji kostnine (merili so koncentracijo prečno povezanega karboksi-terminalnega telopeptida kolagena tipa 1 (angl. *cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen*, CTX)), je pokazala, da je pri izvedbi vadbe za moč z majhnimi in velikimi bremenami prišlo do znatnega zvišanja serumske koncentracije ALP in povečanja razmerja ALP/CTX. Iz rezultatov raziskave je razvidno, da je kostna presnova pri vadbi z BFR različne intenzivnosti bolj usmerjena v tvorbo kostnine, kar je morebiti lahko učinkovito pri ohranjanju kostne gostote pri starostnikih (30).

Kombinirana aerobna vadba z BFR pri starostnikih statistično značilno poveča vensko podajnost v spodnjih okončinah, medtem ko je podajnost karotidnih arterij povečana pri izvedbi aerobne vadbe z BFR

ali brez (31). Na splošno imajo starostniki, ki redno izvajajo aerobno vadbo, izboljšano žilno funkcijo. Po drugi strani je izvajanje vadbe za moč z BFR pri starostnikih omejeno zaradi učinka zmanjšane podajnosti arterij, ki je pogost napovedni dejavnik srčno-žilnih bolezni (32). Sardeli in sodelavci so ugotovili, da ima aerobna vadba z BFR močnejše takojšnje učinke na srčno-žilni sistem kot vadba za moč z BFR, ob tem ni bilo pojava neželenih učinkov. Njihova raziskava povzema takojšnje učinke aerobne vadbe z BFR pri starejših, in sicer zmanjšanje vrednosti SKT in diastoličnega krvnega tlaka (DKT), hitrejšo povrnitev srčne frekvence k mirovni vrednosti brez prehodnega povečanja perifernega upora žil ter povečanje vrednosti minutnega volumna srca (33).

Učinek vadbe z omejenim pretokom krvi pri sarkopeniji

Vadba z BFR (aerobna vadba, vadba za moč) se je pokazala kot zelo učinkovita metoda pri povečanju mišične mase in mišične moči tudi pri stanjih, kot je sarkopenija. Sarkopenija je eno od najpogostejših in najbolj izrazitih stanj pri starejših osebah in sodi v skupino t. i. geriatričnih sindromov, saj je starost glavni dejavnik tveganja za nastanek sarkopenije (ne pa edini). Ključni znaki in simptomi pri diagnostiki sarkopenije so statistično značilno zmanjšanje mišične moči, mišične mase in telesne zmogljivosti (34). Zdravljenje sarkopenije je usmerjeno v povečanje mišične mase in mišične moči bolnika, da bi se s tem preprečilo poškodbe, zlome in koristno vplivalo na spremljajoče bolezni, kot so debelost, sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, bolezni dihal, imunska pomanjkljivost in kognitivne motnje. Trenutni rezultati zdravljenja sarkopenije s pomočjo vadbe za moč z BFR potrjujejo koristne učinke vadbe na obvladovanje sarkopenije in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov s sarkopenijo. Pri odzivu na vadbo z BFR

med zdravljenjem sarkopenije verjetno sodelujejo različni citokini in hormoni. Do sedaj so bili potrjeni odzivi mikrocirkulacije, močnejši odzivi tkiv na hipoksijo in rekrutacija mišičnih vlaken. Glede na to, da je vadba z BFR učinkovita metoda za preprečevanje mišične atrofije, povečanje mišične mase in povečevanje moči, bi bila ob varni izvedbi, tj. pod nadzorom zdravstvenega osebja in v skladu s smernicami, lahko priporočljiva za zdravljenje bolnikov s sarkopenijo v kliničnem okolju (35). Poleg sarkopenije pri starejših odraslih velja omeniti tudi presnovni sindrom, ki je skupno ime za vrsto povezanih bolezni (najbolj znane so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija in debelost). Obstajajo določeni domnevni mehanizmi, s katerimi vadba z BFR izboljša presnovo mišic z uravnavanjem koncentracije glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Vadba z BFR naj bi imela posredni učinek na zmanjšanje ravni glukoze in inzulina z za zdaj neznanimi mehanizmi znotrajcelične kaskade ob statistično neznačilnem izboljšanju inzulinske občutljivosti. Nekatere raziskave pravijo, da vadba z BFR lahko zmanjša ravni glukoze in glikiranega hemoglobina, tj. hemoglobina A1c (HbA1c), kar lahko izboljša nadzor nad zdravljenjem bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Vendar zaradi omejene količine podatkov ne vemo, ali bi se vadba z BFR lahko morebiti uporabila kot oblika zdravljenja za obvladovanje sladkorne bolezni v sklopu presnovnega sindroma ali sarkopenije (36).

Učinek vadbe z omejenim pretokom krvi pri srčno-žilnih bolnikih

Srčno-žilne bolezni so najpogostejši povzročitelj smrti v razvitem svetu. Pri večini srčno-žilnih bolnikov je potrebno vseživljenjsko zdravljenje. Učinkovitost zdravljenja je v teh primerih dokazano večja, če mu je pridružena vadba z BFR. S številnimi raziskavami je bila potrjena koristnost

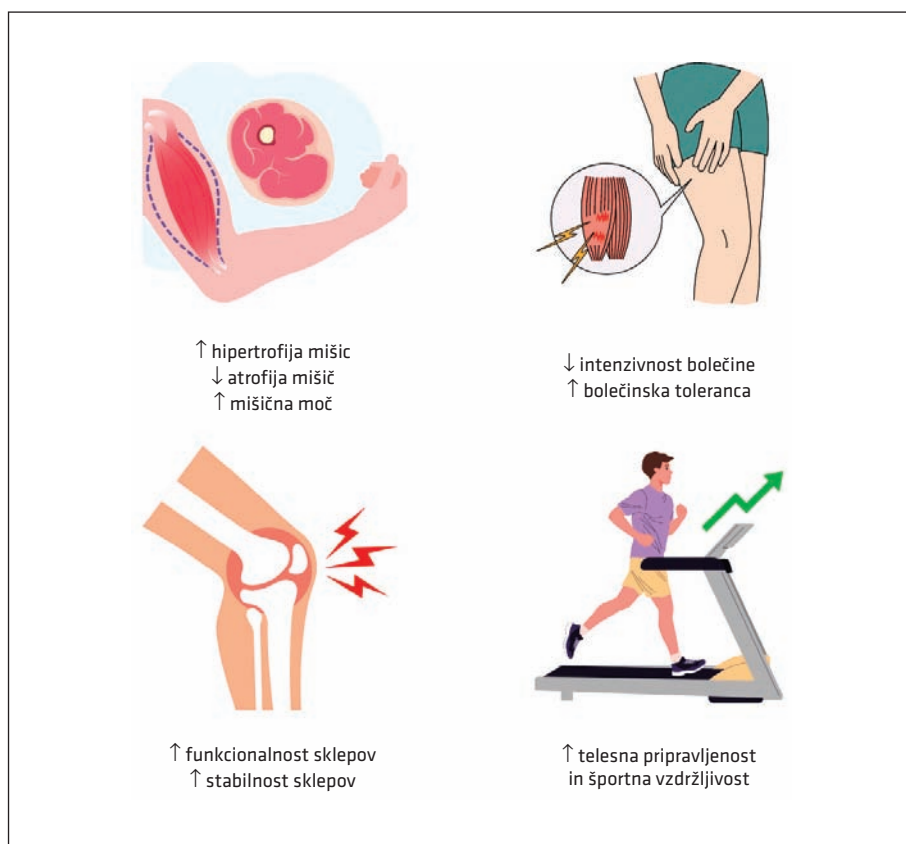
in varnost vadbe z BFR za srčno-žilne bolnike. Rehabilitacija srčno-žilnih bolnikov zahteva izvajanje aerobne vadbe z BFR ter LI-BFR, saj vadba z majhnimi bremenami ne povzroči preobremenitve srčno-žilnega sistema (37). Pri preučevanju takojšnjih učinkov vadbe za moč z BFR pri bolnikih z boleznijo koronarnih žil je bilo ugotovljeno, da je vadba varna in povzroči zaželeno hemodinamske in hemostatične odzive (izboljšanje pretoka krvi) (38). Kambič in sodelavci so preučevali učinke vadbe za moč z BFR pri bolnikih z dokazano koronarno arterijsko boleznijo. Po osmih tednih izvajanja vadbe za moč z BFR je bilo zabeleženo izboljšanje mišične moči, statistično značilno zmanjšanje SKT v mirovanju, medtem ko ni bilo nobenega učinka na žilno funkcijo (39). Ugotovitve raziskave govorijo v prid koristnim hemodinamskim učinkom vadbe za moč z BFR, ne pa izboljšanju žilne funkcije, kar lahko postavlja vprašanje o morebitnem obstoju nepovratne, z endotelijem posredovane žilne disfunkcije pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo. Koronarna arterijska bolezen je eden izmed najpogostejših povzročiteljev srčnega popuščanja, tj. stanja, pri katerem srce ni zmožno črpati zadostne količine krvi, da bi omogočilo zadosten pretok v periferna tkiva in skeletne mišice. Bolniki s srčnim popuščanjem navajajo občutek težkega dihanja in utrujenost že ob manjšem naporu zaradi zmanjšanja srčne rezerve (tj. razlike med minutnim volumnom srca v mirovanju in največjim minutnim volumnom). Vadba z BFR dokazano izboljša mišično moč, kar je lahko koristno tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Izboljšana mišična moč lahko povzroči periferno vazodilatacijo in posledično tudi večji pretok krvi v mišice, obenem zmanjša venski priliv in posledično tudi prostorninsko obremenitev oslabljenega srca (40). Aerobna vadba z BFR lahko izboljša zmogljivost bolnikov s srčnim popuščanjem, brez nevarnih zapletov ob njeni izvedbi. V prid tej trditvi so rezultati

raziskave Tanaka in sodelavcev, v katero je bilo vključenih trideset moških bolnikov s predhodno ugotovljenim kroničnim srčnim popuščanjem. Izvedba aerobne vadbe z BFR je potekala trikrat tedensko šest mesecev. Pred začetkom izvajanja vadbe in po šestmesečnem programu aerobne vadbe z BFR so bile narejene laboratorijske preiskave krvi bolnikov; pri tem je bila med drugim določena vrednost označevalca srčnega popuščanja, natriuretičnega peptida tipa B (angl. *B-type natriuretic peptide*, BNP). Vrednost BNP po šestmesečnem programu aerobne vadbe z BFR je bila statistično značilno manjša, kar je zagotovo dober napovedni dejavnik pri oceni tveganja pri bolniku s srčnim popuščanjem (41). Iz vsega

navedenega izhaja, da je aerobna vadba z BFR varna metoda, ki se lahko uporablja v rehabilitaciji bolnikov s srčnim popuščanjem, in je lahko koristna za izboljšanje kakovosti življenja bolnikov s posrednim povečanjem možnosti preživetja in zmanjšanjem tveganja za smrt srčno-žilnih bolnikov.

Učinek vadbe z omejenim pretokom krvi pri onkoloških bolnikih

Rakave bolezni predstavljajo skupino bolezni, ki imajo vse večjo pojavnost v splošni populaciji po vsem svetu. Nekaj raziskav opisuje koristne učinke vadbe z BFR na telesno zdravje, povrnitev mišične funkcije, pre-



Slika 3. Terapevtski učinki vadbe z omejenim pretokom krvi, ki ima neposreden vpliv na funkcijo mišic in sklepov, lažje obvladovanje bolečine ter izboljšanje telesne pripravljenosti.

prečevanje zapletov po operativnih posegih in krajšanje ležalne dobe bolnikov. Dejstvo je, da je število raziskav, ki preučujejo korist vadbe z BFR pri onkoloških bolnikih, zelo majhno in raziskave niso dovolj utemeljene. Iz zbranih podatkov je težko ugotoviti, ali obstaja korist vadbe z BFR pri onkoloških bolnikih v postopku zdravljenja rakave bolezni ali zgolj pri bolnikih, ki so rakavo bolezen preboleli (42).

FIZIOLOŠKI ODZIV TELESA NA VADBO Z OMEJENIM PRETOKOM KRVI

Vadba z BFR neposredno sproži lokalni odziv v skeletni mišici, ki deluje v hipoksičnih pogojih ter pri povečani prostornini zunajcelične tekočine. Kot vsak lokalni odziv tudi vadba z BFR sproži sistemski odziv; med njima namreč obstajajo vzročno-posledične povezave (slika 4).

Učinki vadbe z omejenim pretokom krvi na presnovo

Kombinirana vadba z BFR povzroči lokalno hipoksijo in nastanek produktov anaerobne presnove v tkivih. Eden glavnih kazalcev anaerobne mišične presnove je laktat. Med izvajanjem vadbe z BFR se zviša koncentracija laktata tako v samih mišičnih celicah kot tudi v krvi, hkrati pa pada tudi vrednost pH tako v znotrajceličnem prostoru kot v krvi (43). Na celični ravni ob kopičenju presnovkov v mišični celici pride do osmotskega toka vode v mišično celico skozi vodne kanalčke tipa 4, ki jih je zlasti veliko v membrani skeletnih mišic tipa II, in posledično do hitrega povečanja prostornine teh celic. Povečana prostornina v mišični celici domnevno vzdraži znotrajcelične receptorje za prostornino, ki aktivirajo signalno kaskado preko G-proteina (44). G-proteini preko za zdaj neznan tirozinske kinaze aktivirajo sistem tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) in sistem z mitogenom aktivirane protein kinaze (angl. *myto-*

gen-activated protein kinase, MAP-kinaza), ki sta glavni poti anabolizma in rasti mišične celice, pri katerih sodelujejo različni rastni dejavniki (45). Zaradi aktivacije slednje celične signalne kaskade v hipoksiji se presnova usmeri v povečanje izgradnje in zmanjšanje razgradnje beljakovin (46). To lahko pojasni pojav hipertrofije mišic ob redni vadbi z BFR po ustaljenem protokolu. Produkti anaerobne presnove pa ne delujejo le kot posredovalci hipertrofije mišic, temveč z metaborefleksom okrepijo nadomestni odziv dihalnega in srčno-žilnega sistema, da se hitreje prilagodi novim razmeram, kar je podrobneje opisano v poglavju *Hemodinamski odziv na vadbo z omejenim pretokom krvi* (47).

Pri vadbi z BFR je zaradi zmanjšanja pretoka krvi v aktivne mišice spremenjena tudi kinetika privzema in porabe kisika. Pri telesnem naporu se poveča potreba po kisiku, ki v procesu aerobne presnove zagotovi zadostno izgradnjo molekul ATP za izvajanje mišičnega dela. Pri vadbi brez BFR pride do presnovnega samouravnavanja pretoka krvi skozi aktivne mišice – arteriole v aktivnih mišicah se razširijo, s povečanim pretokom krvi pa se poveča tudi dotok kisika. Pri vadbi z BFR je presnovna vazodilatacija v skeletnih mišicah neučinkovita, saj je skupen pretok krvi v aktivne mišice zmanjšan zaradi zapore. Nezaustosten dotok kisika do aktivnih mišic med vadbo z BFR sproži lokalne nadomestne mehanizme, kot je povečano sproščanje kisika s hemoglobina zaradi premika disociacijske krivulje v desno, ter tudi sistemske, kot sta povečanje minutnega volumna srca in povečanje ventilacije. Sistemski mehanizmi se sprožijo z aktivacijo perifernih kemoreceptorjev, občutljivih na spremembe delnih tlakov kisika (angl. O_2 *partial pressure*, pO_2) in ogljikovega dioksida (angl. CO_2 *partial pressure*, pCO_2). Zaradi zmanjšane venskega priliva, ki je posledica venske zapore ob uporabi manšete, se minutni volumen srca med vadbo z BFR ne poveča

v taki meri kot brez BFR, kar dodatno zmanjšuje prenos kisika v aktivne skeletne mišice (47, 48).

Po končani vadbi z BFR tlak v manšeti popustimo. Takrat kri vdre v prej slabo prekrvljeno področje in zaradi od endotelija odvisne vazodilatacije pride do reaktivne hiperemije, ko se prehodno poveča dotok krvi nad normalno vrednostjo. Reaktivna hiperemija povzroči večje izločanje tekočine iz kapilar, kar še dodatno večja prostornino mišičnih celic ter povzroča mišično rast. Sama reaktivna hiperemija lahko negativno vpliva na tkiva, pri čemer je treba upoštevati čas zapore. Namreč, daljši čas zapore povzroči večjo ishemijo, zato pri ponovnem pretoku krvi v tkivu zaradi delovanja prostih radikalov nastanejo ishemično-reperfuzijske poškodbe (gre torej za poškodbe, ki se pojavijo po ponovno vzpostavljenem pretoku krvi v ishemično tkivo) (35).

Odziv mišičnega sistema na vadbo z omejenim pretokom krvi

Lokalna hipoksija pri vadbi z BFR in nabiranje presnovkov anaerobne presnove skupaj vodita v mišično hipertrofijo in povečanje mišične mase predvsem zaradi aktivacije različnih rastnih dejavnikov in dodatnega vpliva hormonov (45). Izkaže se, da so poleg hipertrofije prisotni tudi dodatni posredni učinki vadbe z BFR na mišični sistem. Odziv mišičnega sistema se kaže tudi v povečani moči krčenja in povečanem tonusu skeletnih mišic po vadbi z BFR, ki sicer nista posledici same hipertrofije, ampak zgolj posledici spremembe v homeostazi kalcijevih ionov (Ca^{2+}). Na homeostazo Ca^{2+} v mišični celici ključno vplivajo mehanizmi za prenos Ca^{2+} v sarkoplazemski retikulum in mitohondrije.

Uravnavanje koncentracije Ca^{2+} v cistosolu je odvisno od delovanja dihidropiridinskih receptorjev (DHPR) in aktivnosti Ca^{2+} -črpalke sarkoplazemskega retikuluma (angl. *sarcoendoplasmic reticulum calcium*

ATPase, *SERCA*) ter od številnih mehanizmov za prenos na mitohondrijski membrani (49). Povišana koncentracija številnih presnovkov v mišični celici, povezana z vadbo z BFR, spodbuja nastajanje mitohondrijev, ki pomagajo uravnavati sarkoplazemsko koncentracijo Ca^{2+} . Povišana koncentracija Ca^{2+} v sarkoplazmi vodi do propada mišičnih celic ter v sarkopenijo, tako da vadba z BFR tudi z nastajanjem mitohondrijev zavira razvoj sarkopenije.

Pri vadbi z BFR bi najverjetnejši vpliv na povečano moč imelo uravnavanje izražanja genov, ki so ključni za spremenjeno delovanje DHPR, povečanje zaloge Ca^{2+} v sarkoplazemskem retikulumu in hitrejše odstranjevanje Ca^{2+} z aktivacijo SERCA (49, 50). Dodatna odziva mišic na vadbo z BFR sta razrast kapilar (angiogeneza) in rekrutacija mišičnih vlaken. Pri vadbi z BFR se v krvi zviša koncentracija žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ki spodbuja razvoj žil. Novonastale kapilare izboljšajo prekrvljenost mišičnih celic, imajo pa posebno meandrsko (močno vijugasto) obliko (51). Pri LI-BFR pride do rekrutacije mišičnih vlaken tipa II, ki so hitra, delujejo anaerobno in imajo močnejše krčenje v primerjavi z mišičnimi vlakni tipa I. Do rekrutacije naj bi prišlo po aktivaciji poti mTOR, medtem ko pri rekrutaciji mišičnih vlaken poleg presnovkov sodelujejo rastni hormon (angl. *growth hormone*, GH), inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1), rastni hormon sproščujoči hormon (angl. *growth hormone releasing hormone*, GHRH) in testosteron, ki ima permissivni učinek. Sočasno z rekrutacijo motoričnih vlaken poteka tudi rekrutacija motoričnih enot. Z rekrutacijo mišičnih vlaken tipa II pride do povečanja moči krčenja pri vadbi z BFR. Presnovki anaerobne presnove, ki nastajajo med izvajanjem vadbe z BFR, lahko sami po sebi povečajo delovanje že obstoječih mitohondrijev, medtem ko njihov prehod

skozi membrano mišične celice dodatno spodbuja aktivacijo signalnih poti prepi-sovanja in izgradnje beljakovin dihalne verige, kar omogoča nastanek novih mito-hondrijev (35).

Vadba z omejenim pretokom krvi in propriocepcija

Propriocepcija je sposobnost zaznavanja in občutenja položaja sklepov in mišic, ponuja podatke o položaju naših sklepov in na podlagi tega omogoča ustrezen mišični odgovor. Dodatno zagotavlja ustrezno tele-sno držo, kar je posebej pomembno pri hoji ali telesni aktivnosti. Zmanjšana mišična moč in mišična utrujenost vplivata na poslabšanje propriocepcije, kar lahko pov-zroči nestabilen sklep, ki je bolj dovzeten za poškodbe (52). Ni povsem jasno, kakšne učinke ima vadba z BFR na propriocepcijo, saj je zelo malo raziskav, ki bi preučevale učinke vadbe z BFR na občutek za položaj sklepov (angl. *joint position sense*, JPS). Yamada in sodelavci so ugotovili, da hoja z BFR ni poslabšala občutka za položaj kolenskega sklepa v primerjavi s hojo brez BFR. Taka ugotovitev lahko govori v prid varnosti vadbe z BFR in odsotnosti more-bitnih neželenih učinkov na propriocep-cijo, hkrati pa ne potrdi koristnih učinkov na propriocepcijo (53). Po drugi strani je bilo v raziskavi Kusienicke in sodelavcev, ki so preučevali učinek vadbe z BFR na proprio-cepico zapestnega sklepa, ugotovljeno, da je v primeru obojestranske BFR v zgornjih okončinah občutek za položaj zapestja zmanjšan v primerjavi z vadbo brez BFR. Iz rezultatov omenjene raziskave bi se dalo zaključiti, da ima vadba z BFR zgornjih okončin negativne učinke na občutek za položaj zapestnih sklepov (54).

Hormonski odziv na vadbo z omejenim pretokom krvi

Hipertrofija mišic po vadbi z BFR je vsaj deloma povezana s hormonskim odzivom. Med možne hormone štejemo GH, testo-

steron in druge miogene dejavnike, kot je npr. miostatin, ki je negativni uravnalec mišične hipertrofije. Kljub povišani kon-centraciji GH še vedno ni jasno, ali povzroča hipertrofijo mišic po vadbi z BFR sam GH ali pa je njegovo delovanje povezano z dru-gimi anaboličnimi dejavniki. Koncentracija GH je povezana s koncentracijo IGF-1, ki ima dokazan učinek na rast in razvoj skeletnih mišic z aktivacijo signalne poti mTOR, ki spodbuja izgradnjo in preprečuje razgrad-njo mišičnih beljakovin (35).

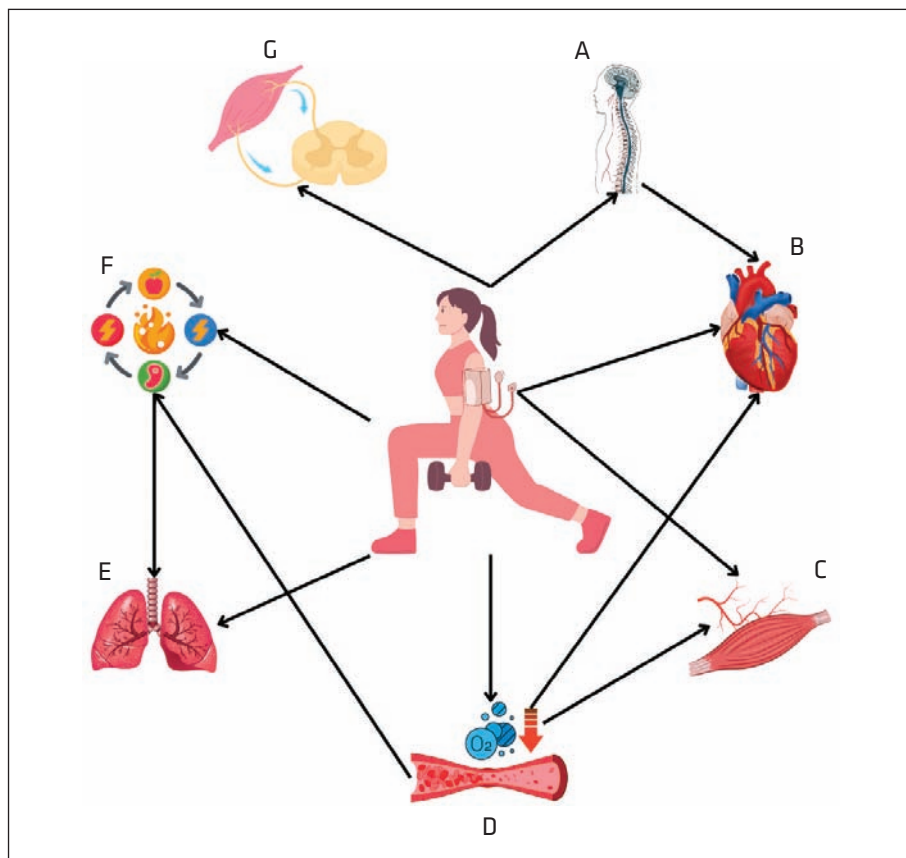
Pri mladih vadba z BFR sproži močnej-ši hormonski odziv glede na enako vadbo brez BFR, saj je z vadbo z BFR povezana povišana koncentracija GH, IGF-1 in nor-adrenalina tako med vadbo kot tudi po njej ne glede na to, ali gre za aerobno vadbo ali za vadbo proti upor (55, 56). Če primer-jamo hormonski odziv na vadbo za moč z majhnimi bremenami z odzivom na vadbo za moč z veliki bremenami brez razlik v jako-sti BFR, razlik v hormonskem odgovoru ni (56). Kljub povišani koncentraciji stresne-ga hormona kortizola, ki spodbuja izgrad-njo miostatina v mišičnih celicah med vadbo z BFR in po njej, njegova koncen-tracija po 14 dneh vadbe z BFR v krvi pade. Pomemben učinek na hipertrofijo mišic pri vadbi z BFR ima tudi testosteron, moški spolni hormon, s svojim koristnim učinkom na izgradnjo IGF-1 (35, 56). Kot pri vsaki vadbi se tudi med vadbo z BFR zviša kon-centracija noradrenalina, kazalca aktivacije simpatičnega živčnega sistema, v krvi. Noradrenalin nima neposrednega vpliva na hipertrofijo mišic, se pa njegova koncen-tracija v vseh poskusnih modelih z upora-bo BFR zviša v primerjavi z vadbo brez BFR. Pri vadbi z BFR se zviša tudi koncentraci-ja VEGF, ki ima ključno vlogo pri razvoju žil. Koncentracija grelina, bolj znanega kot hormon lakote, se pri vadbi z BFR ne spremeni bistveno. Pri starejših je hor-monski odgovor na vadbo z BFR precej oslavljen (35, 57, 58).

Hemodinamski odziv na vadbo z omejenim pretokom krvi

Vadba z BFR okrepi presnovo skeletnih mišic in posledično poveča aktivacijo simpatičnega živčnega sistema med vadbo, kar se na srčno-žilnem sistemu odraža s povišano srčno frekvenco in povišanim arterijskim krvnim tlakom v primerjavi z vadbo brez BFR (58). Zaradi popolne zapore ven distalno od manšete se pri vadbi z BFR zmanjša venski priliv; posledično je v primerjavi z vadbo brez BFR zmanjšan tudi utripni volumen srca (58, 59). Zmanjšanje venskega priliva je odvisno od tega, ali gre

za enostransko ali obojestransko BFR v zgornjem ali spodnjem udu. Ob zmanjšanju utripnega volumna srce zadostni minutni volumen med vadbo z BFR vzdržuje s povišano srčno frekvenco glede na vadbo brez BFR. Naraščanje srednjega arterijskega tlaka med vadbo z BFR je odvisno od okluzijskega tlaka. Pri velikih okluzijskih tlakih lahko arterijski tlak med naporom celo pade glede na vadbo brez BFR (60).

Večja vrednost dvojnega produkta pri vadbi z BFR nakazuje, da sta poraba kisika v miokardu in z njim povezano delo srčne mišice med vadbo z BFR večja kot pri enaki



Slika 4. Fiziološki odziv telesa na vadbo z omejitvijo pretoka krvi. Vadba naj bi imela učinke na avtonomni živčni sistem (A), mehaniko delovanja srca (B), prekrvitev aktivnih mišic med naporom (C), ustvarjanje lokalne hipoksije (D), močnejšo aktivacijo dihalnega sistema (E), spremembo kinetike aerobne presnove in nastanek več anaerobnih produktov (F), propriocepcijo in dojemanje bolečine (G). Puščice nakazujejo medsebojne učinke različnih organskih sistemov.

vadbi brez BFR (lahko tudi do trikrat) (59, 60). To sicer pomeni, da je srce bolnika, ki ga obremenjujemo z vadbo z BFR, bolj obremenjeno kot pri vadbi brez BFR, vendar je relativno povečanje srčnega dela glede na koristne učinke vadbe z BFR na srčno-žilni sistem bistveno zmanjšano (60).

Med izvajanjem vadbe z BFR najprej pride do zvišanja srčne frekvence, ki pade na začetno vrednost po koncu vadbe z BFR, medtem ko SKT in DKT postopno naraščata, a neznatno v primerjavi z vadbo brez BFR. Po koncu vadbe z BFR krvni tlak lahko pade tudi pod svojo začetno vrednost v mirovanju. Padec tlaka je lahko bolj izrazit kot pri vadbi brez BFR – verjetno zaradi izboljšane delovanja baroreceptorjev in izboljšane nadzora nad aktivnostjo simpatičnega živčnega sistema (61).

Zaradi zmanjšane pretoka krvi do aktivnih mišic je zmanjšana tudi dostava kisika do tkiv, kar vodi v lokalno hipoksijo, ki jo ocenjujemo s tkivnim saturacijskim indeksom (angl. *tissue saturation index*, TSI). TSI določimo z merjenjem sprememb v koncentraciji oksigeniranega in deoksigeniranega hemoglobina z neinvazivno metodo bližnje infrardeče spektroskopije (angl. *near-infrared spectroscopy*, NIRS). Salzmann in sodelavci so ugotovili, da je pri vadbi z BFR TSI zmanjšan v primerjavi z vadbo brez BFR, posebej če gre za stopnjevanje vadbe z BFR oz. večje intenzivnosti vadbe (47).

Eno od meril, s katerim ocenjujemo kakovost žilne stene, je žilna podajnost. Kalcificirane, trde žile imajo zmanjšano podajnost, ki jo lahko ocenjujemo s hitrostjo potovanja pulznega vala (angl. *pulse wave velocity*, PWV) ali z gleženjskim indeksom (angl. *ankle-brachial index*, ABI). Pri ocenjevanju sistemske podajnosti arterij, ki predstavlja razmerje med utripnim volumenom srca in pulznim tlakom, je bilo ugotovljeno, da se pri vadbi z BFR ta podajnost zmanjša, medtem ko se pri vadbi brez BFR ta podajnost poveča – vendar je to najverjetneje posledica manjše prostornine

krvi v krvnem obtoku zaradi omejenega pretoka (59).

Pri preučevanju učinkov vadbe z BFR na hemostazo zdravih posameznikov je bila ugotovljena povečana razgradnja fibrina takoj po končani vadbi z BFR, izmerjena koncentracija tkivnega aktivatorja plazminogena (angl. *tissue-type plasminogen activator*, tPA) je bila po vadbi namreč znatno višja, kot je bila pred izvedbo vadbe. Sočasno vadba z BFR ni privedla do nastajanja fibrina, kar je lahko bistvenega pomena za preprečevanje nekaterih srčno-žilnih bolezni, ki jih povzroči prekomerno nastajanje krvnih strdkov. Kljub prehodno povišani koncentraciji tPA pri zdravih posameznikih rezultati niso dovolj zanesljivi, da bi potrdili dolgoročne učinke vadbe z BFR na hemostazo zdravih, starejših ali srčno-žilnih bolnikov. Po nekajtedenskem sledenju kazalcev koagulacije in razgradnji fibrina (koncentracije tPA, fibrinogena in D-dimera v krvi, protrombinski čas) ob izvajanju vadbe z BFR pri zdravih posameznikih ni bilo ugotovljenih bistvenih sprememb v funkciji strjevanja krvi, kar samo po sebi govori o prid varnosti vadbe z BFR (62, 63).

Odziv avtonomnega živčevja na vadbo z omejenim pretokom krvi

Srčno-žilni sistem se zelo hitro odzove na telesno vadbo in prilagodi povečanim potrebam telesa. Pri tem igra pomembno vlogo avtonomni živčni sistem, ki z aktivacijo simpatičnega živčnega sistema in deaktivacijo parasimpatičnega živčnega sistema natančno uravnava delovanje srca in vpliva na žile. Tai in sodelavci so ugotovili, da je reaktivacija parasimpatične veje avtonomnega živčnega sistema na srce po končani vadbi z BFR počasnejša kot po vadbi brez BFR in da v razmerju med aktivnostjo simpatičnega in parasimpatičnega živčnega sistema med vadbo z BFR in po njej prevladuje simpatični živčni sistem (64). Prevlada simpatičnega živčnega sistema pri vadbi z BFR kaže na možne negativne

učinke vadbe z BFR v kliničnem okolju. Bolniki s srčno-žilnimi boleznimi in onkološki bolniki, ki imajo pogosto sarkopenijo, imajo že zaradi same bolezni povišan tonus simpatičnega živčnega sistema in pri njih bi še dodatno povečanje lahko privedlo do neželenih srčno-žilnih dogodkov (65). Enako velja tudi za zdrave ljudi. Po drugi strani pa večtedenska vadba z BFR ni povzročila sprememb v delovanju vegetativnega živčnega sistema na srce v mirovanju, kljub temu da se je statistično pomembno znižal arterijski krvni tlak (66). Ti rezultati govorijo v prid vadbi z BFR tako pri bolnikih kot pri zdravih. Na tem področju so potrebne dodatne raziskave, ki bodo razjasnile vpliv vegetativnega živčnega sistema na srce v povezavi s kratkoročno in dolgoročno vadbo z BFR.

Vpliv vadbe z omejenim pretokom krvi na zaznavanje in modulacijo bolečine

Zmanjšanje bolečine s pomočjo vadbe z BFR postaja pomemben način zmanjšanja kronične bolečine v primerjavi z drugimi primerljivimi pristopi zdravljenja v fizioterapiji. Z vadbo pogojena hipoalgezija (angl. *exercise-induced hypoalgesia*, EIH) omogoča takojšno zmanjšanje bolečine po končani vadbi. Vadba z BFR lahko predstavlja izvor lokalne bolečine in neugodja, obenem pa lahko pripomore k dolgoročnemu zmanjšanju bolečin. LI-BFR dokazano bolj zviša bolečinski prag v primerjavi z vadbo brez BFR (67).

Ni povsem pojasnjeno, kako vadba z BFR povzroči zmanjšanje bolečine. Pri preučevanju nevronske mreže so se razvile določene neurofiziološke teorije, ki pojasnjujejo mehanizme analgezije. Pri zmanjšanju bolečine naj bi bilo vključenih več mehanizmov: pogojena modulacija bolečine (angl. *conditioned pain modulation*, CPM), rekrutacija visokopraznih motoričnih enot, povezava med baroreceptorskim odzivom in bolečinsko progo ter z ishemijo pogojena bolečina. Vsi naštetih mehanizmi naj bi bili

skupni sprožilci descendentnih zaviralnih poti, ki sodelujejo pri modulaciji bolečine (67–69). EIH je lahko tudi rezultat sproščanja endogenih opioidov, ki nastanejo v osrednjem živčnem sistemu in imajo protibolečinski učinek. Eden takih je npr. β -endorfin, opioidni neuropeptid, katerega koncentracija je po vadbi dokazano zvišana. Sproščanje endogenih opioidov iz hipofize in perifernih nevronov naj bi sprožilo draženje aferentnih vlaken tipa III in IV v aktivnih mišicah, pri čemer se aktivira opioidni sistem, ki sodeluje pri modulaciji bolečine v osrednjem in perifernem živčnem sistemu (70).

KORISTNI UČINKI VADBE Z OMEJENIM PRETOKOM KRV

Vadba z BFR se danes uporablja v klinične namene za doseganje hipertrofije skeletnih mišic ter krepitev mišične moči ob sočasni manjši intenzivnosti vadbe in s čim manjšo obremenitvijo sklepov. Prav tako vadba z BFR omogoča krepitev srčno-žilnega sistema pri manjši intenziteti vadbe. Večina raziskav potrjuje koristne učinke vadbe in soglaša z uporabo vadbe z BFR v klinične namene pri ležečih bolnikih. Poleg hipertrofičnega učinka na mišice so zaznali tudi boljšo prekrvitev mišic in žilno funkcijo, izboljšano dostavo kisika do aktivnih mišic in izboljšano delovanje srčno-žilnega sistema, vendar mora biti vadba varna (tabela 2) (71, 72).

VARNOST VADBE Z OMEJENIM PRETOKOM KRV IN NEŽELENI UČINKI

Obstaja zelo malo raziskav, ki se posvečajo varnosti vadbe, neželenim učinkom in zapletom, ki nastajajo pri izvedbi vadbe z BFR tako pri zdravih kot tudi pri bolnikih. Neželeni učinki, na katere moramo biti posebej pozorni, so: poškodbe mišic in perifernih živcev, venske tromboze zaradi preprečevanja odtoka venske krvi in močnejši vpliv simpatičnega živčnega sistema na srce, kar bi lahko izzvalo neželene srčno-žilne

Tabela 2. Povzetek glavnih koristnih učinkov vadbe z omejenim pretokom krvi (12, 21, 30, 35, 45, 46, 49–51, 59, 61, 67). mTOR – tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin*), MAP-kinaza – z mitogenom aktivirana protein kinaza (angl. *mytogen-activated protein kinase*), GH – rastni hormon (angl. *growth hormone*), IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*), Ca²⁺ – kalcijev ion, DHPR – dihidropiridinski receptor, SERCA – kalcijeva črpalka sarkoplazemskega retikuluma (angl. *sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase*), BFR – omejen pretok krvi (angl. *blood flow restriction*), VEGF – žilni endotelijski rastni dejavnik (angl. *vascular endothelial growth factor*), ALP – alkalna fosfataza (angl. *alkaline phosphatase*).

Organski sistem	Učinek na organski sistem	Mehanizmi, ki (ne)posredno privedejo do omenjenega učinka
mišično-skeletni sistem	mišična hipertrofija in povečana mišična masa	Povečanje izgradnje in zmanjšanje razgradnje beljakovin, uravnavaeno z aktivacijo sistema mTOR in MAP-kinazne poti; hipertrofija je dodatno povezana z višjimi koncentracijami GH, IGF-1 in testosterona.
	povečana moč krčenja	Uravnavanje koncentracije Ca ²⁺ v citosolu z uravnavanjem izražanja genov in s spremenjeno aktivnostjo DHPR in SERCA.
srčno-žilni sistem	zmanjšana podajnost žilne stene	Zmanjšanje dotoka krvi v žile pri vadbi z BFR.
	zmanjšanje arterijskega tlaka po vadbi	Izboljšanje delovanja baroreceptorjev, morebitne strukturne prilagoditve ali spremembe v delovanju žil, manj verjetno zaradi sprememb pri aktivnosti avtonomnega živčevja.
	boljša prekrvljenost mišic	Sproščanje VEGF v hipoksičnih pogojih omogoča razrast kapilar.
dihalni sistem	povečanje maksimalne aerobne kapacitete	Povečanje primanjkljaja kisika pri vadbi z BFR naj bi postopoma povečalo maksimalno aerobno kapaciteto.
živčni sistem	modulacija bolečine in hipoalgezija po vadbi	Aktivacija descendantnega zaviralnega modulatornega in protibolečinskega sistema ter sproščanje endogenih opioidov.
endokrini sistem	povečanje kostne gostote	Aktivacija osteoblastov in pospešena mineralizacija kostnine zaradi višje koncentracije ALP.
	presnovni stres	Nabiranje presnovkov anaerobne presnove, zmanjšanje znotrajcelične in zunajcelične vrednosti pH, kar spodbuja tudi mišično rast.

dogodke (tabela 3). Pri dolгих zaporah pretoka lahko dodatno poškodbo povzroči reperfuzija tkiv (ishemično-reperfuzijska poškodba) (73). Ti neželeni učinki vadbe z BFR lahko povzročijo nepovratne okvare. Z vadbo z BFR je pogosto povezana tudi ishemična bolečina, njeni učinki na zdravje pri vadbi z BFR pa niso raziskani. Smatra se, da je bolečina samo neprijetna, ne pa nevarna. Za varno vadbo z BFR so pomembni predvsem pravilna izbira vadbe (aerobna vadba, vadba za moč; enostranska/obojestranska BFR, BFR zgornjih/spodnjih udov), pravilno določanje intenzitete in trajanja vadbe ter število ponovitev. Nujni sta prava izbira okluzijskega tlaka in prisotnost usposobljenega osebja za ukrepanje ob pojavu neželenih učinkov ali morebitnih zapletov. Neželenim učinkom in zapletom se lahko delno izogne s predhodno oceno posameznikovih fizičnih sposobnosti, bodisi v vprašalnikom o telesni aktivnosti in zdravstvenem stanju ali s posredno oceno telesne zmogljivosti ter stanj, pri katerih vadba z BFR ni priporočena (tabela 1). Od začetka izvajanja vadbe z BFR (od

Tabela 3. Najpogostejši neželeni učinki in zapleti ob izvedbi vadbe z omejenim pretokom krvi. Podatki so navedeni v smernicah Avstralskega inštituta za šport (Australian Institute of Sport, AIS) (6).

Neželeni učinki in zapleti	Verjetnost pojava zapleta	Tveganje za zdravje	Razlogi za odložitev izvajanja vadbe, ki jih je treba upoštevati pri oceni tveganja
tromboembolija: globoka venska tromboza ali pljučna embolija	zelo majhna	katastrofalno	zgodovina tromboembolij, starost, nosečnost, nedavni kirurški posegi
možganska kap	nejasna	katastrofalno	zgodovina možganske kapi
razkroj skeletne mišičnine	majhna	visoko	zgodovina razkroja skeletne mišičnine, diagnoza anemije srpastih celic (potrebna je prilagoditev ob izvajanju napora)
hipertenzivna kriza	majhna	zmerno	diagnoza arterijske hipertenzije, predhodni pojav hipertenzivne krize ob izvajanju napora
podkožne krvavitve	zmerne	nizko	diagnoza bolezni strjevanja krvi (potrebna je poučitev o neželenem učinku)
poškodbe živcev	majhna	nizko	zgodovina ohromelosti, pojav mravljinčenja
sinkopa	zelo majhna	nizko	potrebni sta poučitev o neželenem učinku in takojšnje ukrepanje ob pojavu

60-ih let prejšnjega stoletja) do danes so bile objavljene številne epidemiološke raziskave, ki so opisale prijavljene neželene učinke pri preiskovancih, ki so izvajali vadbo z BFR, vendar se pojavlja vprašanje, ali so neželeni učinki posledica vadbe z BFR ali je vadba izzvala zgodnji pojav simptomov določenih bolezni (74).

ZAKLJUČEK

Vadba z BFR ima številne koristne učinke za vzdržljivost, zdravje srčno-žilnega sistema in izboljšanje splošnega počutja. Poleg splošno razširjenih oblik telovadbe vadba z BFR predstavlja dodatno možnost za izboljšanje telesne pripravljenosti in mišične moči pri zdravih, treniranih posameznikih. Vadba z BFR je glede na dosedanje raziskave praviloma varna metoda, vendar se pri izvedbi lahko pojavijo neželeni učinki, ki se ne razlikujejo bistveno od neželenih učinkov pri drugih vrstah vadbe (73, 74).

Vadba z BFR se lahko združuje z drugimi pristopi zdravljenja v medicini. Ena takih je elektrostimulacija, ki se v fizikalni medicini in rehabilitaciji po navadi uporablja za zdravljenje različnih bolezni mišično-skeletnega sistema (75). Izkaže se, da je vadba z BFR uporabna predvsem za posameznike, ki niso zmožni izvajanja večjih naporov, npr. za starostnike, ortopedске bolnike med rehabilitacijo, srčno-žilne bolnike in bolnike z drugimi pridruženimi stanji (presnovni sindrom, bolezni dihal, bolezni ledvic, raka-ve bolezni). Številne raziskave so potrdile učinkovitost vadbe z BFR kot pristopa zdravljenja ob njeni varni izvedbi in upoštevanju sprejetih smernic. Vadba z BFR je dokaj neraziskano področje znanosti, prihodnje raziskave pa bi morale biti usmerjene predvsem v natančno razlago mehanizmov nastanka znanih učinkov vadbe z BFR in v nova odkritja o koristnih in neželenih učinkih vadbe z BFR.

LITERATURA

1. Wei J, Nassiss GP, Gu Z, et al. Acute physiological and perceptual responses to moderate intensity cycling with different levels of blood flow restriction. *Biol Sport*. 2021; 38 (3): 437–43. doi: 10.5114/biolSport.2021.100146
2. Lorenz DS, Bailey L, Wilk KE, et al. Blood flow restriction training. *J Athl Train*. 2021; 56 (9): 937–44. doi: 10.4085/418-20
3. Spranger MD. Commentary: Blood flow restriction exercise: Considerations of methodology, application, and safety. *Front Physiol*. 2020; 11: 599592. doi: 10.3389/fphys.2020.599592
4. Patterson SD, Hughes L, Warmington S, et al. Blood flow restriction exercise: Considerations of methodology, application, and safety. *Front Physiol*. 2019; 10: 533. doi: 10.3389/fphys.2019.00533
5. Sato Y. The history and future of KAATSU training. *Int J KAATSU Train Res*. 2005; 1(1): 1–5. doi: 10.3806/ijtkr.1.1
6. AIS: Blood flow restriction training guidelines [internet]. Canberra: Australian Institute of Sport (AIS); c2021 [citirano 2023 Aug 17]. Dosegljivo na: https://www.ais.gov.au/position_statements/best_practice_content/blood-flow-restriction-training-guidelines
7. Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, et al. Effects of cuff width on arterial occlusion: Implications for blood flow restricted exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2012; 112 (8): 2903–12. doi: 10.1007/s00421-011-2266-8
8. Wernborn M, Augustsson J, Thomeé R. Effects of vascular occlusion on muscular endurance in dynamic knee extension exercise at different submaximal loads. *J Strength Cond Res*. 2006; 20 (2): 372–7. doi: 10.1519/R-16884.1
9. Westcott WL. Resistance training is medicine: Effects of strength training on health. *Curr Sports Med Rep*. 2012; 11 (4): 209–16. doi: 10.1249/JSR.0b013e31825dabb8
10. Rodrigo-Mallorca D, Loaiza-Betancur AF, Monteagudo P, et al. Resistance training with blood flow restriction compared to traditional resistance training on strength and muscle mass in non-active older adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (21): 11441. doi: 10.3390/ijerph182111441
11. Grønfeldt BM, Nielsen JL, Mieritz RM, et al. Effect of blood-flow restricted vs heavy-load strength training on muscle strength: Systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2020; 30 (5): 837–48. doi: 10.1111/sms.13632
12. Lopez P, Radaelli R, Taaffe DR, et al. Resistance training load effects on muscle hypertrophy and strength gain: Systematic review and network meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2021; 53 (6): 1206–16. doi: 10.1249/MSS.0000000000002585
13. Mersy DJ. Health benefits of aerobic exercise. *Postgrad Med*. 1991; 90 (1): 103–12. doi: 10.1080/00325481.1991.11700983
14. Smith NDW, Scott BR, Girard O, et al. Aerobic training with blood flow restriction for endurance athletes: Potential benefits and considerations of implementation. *J Strength Cond Res*. 2022; 36 (12): 3541–50. doi: 10.1519/JSC.0000000000004079
15. de Oliveira MFM, Caputo F, Corvino RB, et al. Short-term low-intensity blood flow restricted interval training improves both aerobic fitness and muscle strength. *Scand J Med Sci Sports*. 2016; 26 (9): 1017–25. doi: 10.1111/sms.12540
16. Bennett H, Slaterry F. Effects of blood flow restriction training on aerobic capacity and performance: A systematic review. *J Strength Cond Res*. 2019; 33 (2): 572–83. doi: 10.1519/JSC.0000000000002963
17. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health*. 1990; 16 (1): 55–8. doi: 10.5271/sjweh.1815
18. Patterson SD, Burr JF, Warmington S. Editorial: Blood flow restriction: Rehabilitation to performance. *Front Physiol*. 2021; 12: 566421. doi: 10.3389/fphys.2021.566421
19. Pearson SJ, Hussain SR. A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy. *Sports Med*. 2015; 45 (2): 187–200. doi: 10.1007/s40279-014-0264-9
20. Suga T, Okita K, Morita N, et al. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *J Appl Physiol*. 2009; 106 (4): 1119–24. doi: 10.1152/japplphysiol.90368.2008
21. Takarada Y, Sato Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2002; 86 (4): 308–14. doi: 10.1007/s00421-001-0561-5
22. Pignanelli C, Christiansen D, Burr JF. Blood flow restriction training and the high-performance athlete: Science to application. *J Appl Physiol*. 2021; 130 (4): 1163–70. doi: 10.1152/japplphysiol.00982.2020
23. Evans C, Vance S, Brown M. Short-term resistance training with blood flow restriction enhances microvascular filtration capacity of human calf muscles. *J Sports Sci*. 2010; 28 (9): 999–1007. doi: 10.1080/02640414.2010.485647

24. Formiga MF, Fay R, Hutchinson S, et al. Effect of aerobic exercise training with and without blood flow restriction on aerobic capacity in healthy young adults: A systematic review with meta-analysis. *Int J Sports Phys Ther.* 2020; 15 (2): 175–87.
25. Cognetti DJ, Sheean AJ, Owens JG. Blood flow restriction therapy and its use for rehabilitation and return to sport: Physiology, application, and guidelines for implementation. *Arthrosc Sports Med Rehabil.* 2022; 4 (1): e71–6. doi: 10.1016/j.asmr.2021.09.025
26. Karanasios S, Lignos I, Kouvaras K, et al. Low-intensity blood flow restriction exercises modulate pain sensitivity in healthy adults: A systematic review. *Healthcare.* 2023; 11 (5): 726. doi: 10.3390/healthcare11050726
27. Korakakis V, Whiteley R, Epameinontidis K. Blood flow restriction induces hypoalgesia in recreationally active adult male anterior knee pain patients allowing therapeutic exercise loading. *Phys Ther Sport.* 2018; 32: 235–43. doi: 10.1016/j.ptsp.2018.05.021
28. Yuan J, Wu L, Xue Z, et al. Application and progress of blood flow restriction training in improving muscle mass and strength in the elderly. *Front Physiol.* 2023; 14: 1155314. doi: 10.3389/fphys.2023.1155314
29. Yasuda T, Fukumura K, Uchida Y, et al. Effects of low-load, elastic band resistance training combined with blood flow restriction on muscle size and arterial stiffness in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; 70 (8): 950–8. doi: 10.1093/gerona/glu084
30. Karabulut M, Bemben DA, Sherk VD, et al. Effects of high-intensity resistance training and low-intensity resistance training with vascular restriction on bone markers in older men. *Eur J Appl Physiol.* 2011; 111 (8): 1659–67. doi: 10.1007/s00421-010-1796-9
31. Ozaki H, Miyachi M, Nakajima T, et al. Effects of 10 weeks walk training with leg blood flow reduction on carotid arterial compliance and muscle size in the elderly adults. *Angiology.* 2011; 62 (1): 81–6. doi: 10.1177/0003319710375942
32. Amorim S, Gaspar AP, Degens H, et al. The effects of blood flow restriction exercise on vascular function in the elderly: A systematic review. *Int Clin Med.* 2019; 3 (1): 1–6. doi: 10.15761/ICM.1000140
33. Sardeli AV, Ferreira MLV, Santos LC, et al. Cardiovascular responses during and after aerobic and strength exercises with blood flow restriction in older adults. *Sci Sports.* 2022; 37 (1): 76.e1–76.e5. doi: 10.1016/j.scisps.2021.04.008
34. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48 (1): 16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
35. Zhang XZ, Xie WQ, Chen L, et al. Blood flow restriction training for the intervention of sarcopenia: Current stage and future perspective. *Front Med.* 2022; 9: 894996. doi: 10.3389/fmed.2022.894996
36. Saatmann N, Zaharia OP, Loenneke JP, et al. Effects of blood flow restriction exercise and possible applications in type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2021; 32 (2): 106–17. doi: 10.1016/j.tem.2020.11.010
37. Angelopoulos P, Tsekoura M, Mylonas K, et al. The effectiveness of blood flow restriction training in cardiovascular disease patients: A scoping review. *J Frailty Sarcopenia Falls.* 2023; 8 (2): 107–17. doi: 10.22540/JFSF-08-107
38. Kambič T, Novaković M, Tomažin K, et al. Hemodynamic and hemostatic response to blood flow restriction resistance exercise in coronary artery disease: A pilot randomized controlled trial. *J Cardiovasc Nurs.* 2021; 36 (5): 507–16. doi: 10.1097/JCN.0000000000000699
39. Kambič T, Novaković M, Tomažin K, et al. Blood flow restriction resistance exercise improves muscle strength and hemodynamics, but not vascular function in coronary artery disease patients: A pilot randomized controlled trial. *Front Physiol.* 2019; 10: 656. doi: 10.3389/fphys.2019.00656
40. Cahalin LP, Formiga MF, Owens J, et al. Beneficial role of blood flow restriction exercise in heart disease and heart failure using the muscle hypothesis of chronic heart failure and a growing literature. *Front Physiol.* 2022; 13: 924557. doi: 10.3389/fphys.2022.924557
41. Tanaka Y, Takarada Y. The impact of aerobic exercise training with vascular occlusion in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018; 5 (4): 586–91. doi: 10.1002/ehf2.12285
42. Vinolo-Gil MJ, García-Campanario I, Estebanez-Pérez MJ, et al. Blood flow restriction in oncological patients: Advantages and safety considerations. *Healthcare.* 2023; 11 (14): 2062. doi: 10.3390/healthcare11142062
43. Teixeira EL, Barroso R, Silva-Batista C, et al. Blood flow restriction increases metabolic stress but decreases muscle activation during high-load resistance exercise. *Muscle Nerve.* 2018; 57 (1): 107–11. doi: 10.1002/mus.25616
44. Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, et al. The anabolic benefits of venous blood flow restriction training may be induced by muscle cell swelling. *Med Hypotheses.* 2012; 78 (1): 151–4. doi: 10.1016/j.mehy.2011.10.014
45. Fry CS, Glynn EL, Drummond MJ, et al. Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men. *J Appl Physiol.* 2010; 108 (5): 1199–209. doi: 10.1152/japplphysiol.01266.2009

46. Pour MAB, Joukar S, Hovanloo F, et al. Long-term low-intensity endurance exercise along with blood-flow restriction improves muscle mass and neuromuscular junction compartments in old rats. *Iran J Med Sci.* 2017; 42 (6): 569–76.
47. Salzmänn K, Sanchez AMJ, Borrani F. Effects of blood flow restriction on O2 muscle extraction and O2 pulmonary uptake kinetics during heavy exercise. *Front Physiol.* 2021; 12: 722848. doi: 10.3389/fphys.2021.722848
48. Kilgas MA, McDaniel J, Stavres J, et al. Limb blood flow and tissue perfusion during exercise with blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol.* 2019; 119 (2): 377–87. doi: 10.1007/s00421-018-4029-2
49. Matuz-Mares D, González-Andrade M, Araiza-Villanueva MG, et al. Mitochondrial calcium: Effects of its imbalance in disease. *Antioxidants.* 2022; 11 (5): 801. doi: 10.3390/antiox11050801
50. Delrio-Lorenzo A, Rojo-Ruiz J, Alonso MT, et al. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ decreases with age and correlates with the decline in muscle function in *Drosophila*. *J Cell Sci.* 2020; 133 (6): jcs240879. doi: 10.1242/jcs.240879
51. Lundby C, Calbet JAL, Robach P. The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia. *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66 (22): 3615–23. doi: 10.1007/s00018-009-0146-8
52. Miura K, Ishibashi Y, Tsuda E, et al. The effect of local and general fatigue on knee proprioception. *Arthroscopy.* 2004; 20 (4): 414–8. doi: 10.1016/j.arthro.2004.01.007
53. Yamada Y, Kasprzak R, Shotten S, et al. Brisk walking with practical blood flow restriction did not induce impairment of knee proprioception and fatigue. *J Trainol.* 2021; 10 (2): 16–9. doi: 10.17338/trainology.10.2.16
54. Kusienicka K. Effect of blood flow restriction cuffs on joint proprioception with the example of the wrist. *Physiother Rev.* 2023; 27 (3): 13–9. doi: 10.5114/phr.2023.131244
55. Abe T, Kearns CF, Sato Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. *J Appl Physiol.* 2006; 100 (5): 1460–6. doi: 10.1152/jappphysiol.01267.2005
56. Hjortshoej MH, Aagaard P, Storgaard CD, et al. Hormonal, immune, and oxidative stress responses to blood flow-restricted exercise. *Acta Physiol.* 2023; 239 (2): e14030. doi: 10.1111/apha.14030
57. Ozaki H, Loenneke JP, Abe T. Blood flow-restricted walking in older women: Does the acute hormonal response associate with muscle hypertrophy? *Clin Physiol Funct Imaging.* 2017; 37 (4): 379–83. doi: 10.1111/cpf.12312
58. Takano H, Morita T, Iida H, et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol.* 2005; 95 (1): 65–73. doi: 10.1007/s00421-005-1389-1
59. Renzi CP, Tanaka H, Sugawara J. Effects of leg blood flow restriction during walking on cardiovascular function. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42 (4): 726–32. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181b8b454
60. Thompson KMA, Gamble ASD, Coates AM, et al. Impact of blood flow restriction exercise on central hemodynamics and fluid regulating hormones. *Med Sci Sports Exerc.* 2024; 56 (2): 362–9. doi: 10.1249/MSS.0000000000003307
61. Picón MM, Chulvi IM, Cortell JMT, et al. Acute cardiovascular responses after a single bout of blood flow restriction training. *Int J Exerc Sci.* 2018; 11 (2): 20–31.
62. Nascimento DC, Petriz B, Oliveira SC, et al. Effects of blood flow restriction exercise on hemostasis: A systematic review of randomized and non-randomized trials. *Int J Gen Med.* 2019; 12: 91–100. doi: 10.2147/IJGM.S194883
63. Nakajima T, Takano H, Kurano M, et al. Effects of KAATSU training on haemostasis in healthy subjects. *Int J KAATSU Training Res.* 2007; 3 (1): 11–20. doi: 10.3806/ijktr.3.11
64. Tai YL, Marshall EM, Glasgow A, et al. Autonomic modulation following an acute bout of bench press with and without blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol.* 2019; 119 (10): 2177–83. doi: 10.1007/s00421-019-04201-x
65. Spranger MD, Krishnan AC, Levy PD, et al. Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: A call for concern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 309 (9): H1440–52. doi: 10.1152/ajpheart.00208.2015
66. Lopes KG, Farinatti P, Bottino DA, et al. Does resistance training with blood flow restriction affect blood pressure and cardiac autonomic modulation in older adults? *Int J Exerc Sci.* 2021; 14 (3): 410–22.
67. Hughes L, Patterson SD. The effect of blood flow restriction exercise on exercise-induced hypoalgesia and endogenous opioid and endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *J Appl Physiol* (1985). 2020; 128 (4): 914–24. doi: 10.1152/jappphysiol.00768.2019
68. Vaegter HB, Handberg G, Graven-Nielsen T. Similarities between exercise-induced hypoalgesia and conditioned pain modulation in humans. *Pain.* 2014; 155 (1): 158–67. doi: 10.1016/j.pain.2013.09.023
69. Koltyn KF, Umeda M. Exercise, hypoalgesia and blood pressure. *Sports Med.* 2006; 36 (3): 207–14. doi: 10.2165/00007256-200636030-00003
70. Thorén P, Floras JS, Hoffmann P, et al. Endorphins and exercise: Physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc.* 1990; 22 (4): 417–28.

71. Miller BC, Tirko AW, Shipe JM, et al. The systemic effects of blood flow restriction training: A systematic review. *Int J Sports Phys Ther.* 2021; 16 (4): 978–90. doi: 10.26603/001c.25791
72. Slys J, Stultz J, Burr JF. The efficacy of blood flow restricted exercise: A systematic review & meta-analysis. *J Sci Med Sport.* 2016; 19 (8): 669–75. doi: 10.1016/j.jsams.2015.09.005
73. Kacin A, Rosenblatt B, Žargi TG, et al. Safety considerations with blood flow restricted resistance training. *Ann Kinesiol.* 2015; 6 (1): 3–26.
74. Brandner CR, May AK, Clarkson MJ, et al. Reported side-effects and safety considerations for the use of blood flow restriction during exercise in practice and research. *Tech Orthop.* 2018; 33 (2): 114–21. doi: 10.1097/BTO.0000000000000259
75. Natsume T, Ozaki H, Saito AI, et al. Effects of electrostimulation with blood flow restriction on muscle size and strength. *Med Sci Sports Exerc.* 2015; 47 (12): 2621–7. doi: 10.1249/MSS.0000000000000722

Prispelo 7. 2. 2024

Matija Kiker¹

Smrtonosni glavobol

41 let star moški je bil v decembru leta 2023 sprejet v ambulantno nujne medicinske pomoči zaradi tri dni trajajoče vročine, glavobola, bruhanja, otrdelosti v vratu in izčrpanosti. Ob pregledu ga je spremljala žena, ki je povedala, da je bolnik po poklicu turistični vodič, zato v sklopu svoje zaposlitve veliko potuje. Pred enim tednom se je vrnil s potovanja v Kongo. Dan pred pregledom je imel vročino, tresla ga je mrzlica. Tožil je za glavobolom, motila ga je svetloba, ponoči je trikrat bruhal. Zjutraj je žena opazila, da je bil zaspan, zmedeno je odgovarjal na vprašanja, opazila je pojav izpuščaja po koži. Bolnik je bil pred dvema letoma udeležen v prometni nesreči, po kateri so mu zaradi topih poškodb trebuha odstranili vranico. Bil je cepljen po programu za vse nalezljive bolezni v otroštvu, v odrasli dobi pa se ni več cepil, ker je nasprotoval cepljenju. Profilaktične antibiotike, ki so mu jih predpisali po odstranitvi vranice, je zavrnil, prav tako na potovanju v Kongu ni jemal antimalarične zaščite. Alergij ni navajal, redno ni jemal nobenih zdravil. Bolnik ni bil kadilec, priložnostno je užival alkohol.

Ob sprejemu je bil bolnik somnolenten, na klic se je zbudil in odgovarjal na enostavna vprašanja, bil je neorientiran v času in prostoru. Imel je krvni pritisk 90/50 mmHg, telesno temperaturo 39,1 °C, srčno frekvenco 107 utripov/min, frekvenco dihanja 18/min, saturacijo hemoglobina brez dodanega kisika 97 %. Na koži trebuha bolnika je bil viden petehialen izpuščaj, ki se je širil na prsi in stegna, ob pritisku ni pobledele. Dihanje je bilo čisto, srčna akcija ritmična in tahikardna. Trebuh je bil palpatorno boleč, nekoliko napet, brez tipnih patoloških rezistenc. Ob pasivni antefleksiji glave bolnika leže je ta navajal hudo bolečino v vratu, hkrati je ob manevru refleksno pokrčil obe nogi.

Ob sprejemu v bolnišnico so bolniku izvedli osnovne laboratorijske preiskave krvi. Krvna slika je pokazala povišano število levkocitov (19×10^9 celic/l); koncentracija glukoze v krvi je znašala 5,6 mmol/l; prisotno je bilo povišanje ravni C-reaktivne beljakovine (angl. C-reactive protein, CRP; 147 mg/l), prokalcitonina (34 µg/l). Iztirjeni so bili testi koagulacije, prisotna je bila okvara ledvičnega in jetrnega delovanja. V sklopu nadaljnje diagnostične obravnave so pri bolniku izvedli lumbalno punkcijo, likvor je bil moten (levkociti v likvorju 2.250×10^6 celic/l, glukoza 1,2 mmol/l, beljakovine 2,5 g/l). Bolnik je bil sprejet v enoto intenzivne medicine, kjer je prejemal antibiotično in podporno zdravljenje. Zaradi bolečin v trebuhu in vztrajne hipotenzije je bilo opravljeno tudi CT trebuha, na katerem so bile vidne krvavitve v obe nadledvični žlezi. Kljub intenzivnemu zdravljenju je bolnik tretji dan v bolnišnici umrl.

Vprašanja

1. Kaj je delovna diagnoza?
2. Kaj v anamnezi kaže na to diagnozo?
3. S katerimi preprostimi mikrobiološkimi metodami bi v odsotnosti bolj napredne mikrobiološke diagnostike lahko z visoko zanesljivostjo določili povzročitelja?
4. Kako bi potrdili diagnozo z uporabo sodobnih preiskovalnih metod?
5. Kakšno je zdravljenje za najverjetnejšo diagnozo?
6. Ali obstaja profilaksa za to stanje?
7. Kateri sindrom se je glede na dane podatke pri bolniku najverjetneje razvil?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Matija Kiker, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; matija.kiker@medrazgl.si

Odgovori

1. Delovna diagnoza je meningokokni meningitis. Pozročitelj tega stanja je *Neisseria (N.) meningitidis* oz. meningokok. Gre za po Gramu negativno aerobno diplokokno bakterijo iz rodu najserij, ki je velikokrat del normalne mikrobiote v nosno-žrelnem predelu ter se preneša le med ljudmi (nima živalskega rezervoarja). Ima polisaharidno kapsulo, ki se nahaja v 12 oblikah (12 serotipov bakterije). Običajno prisotnost *N. meningitidis* v nosno-žrelnem predelu ne povzroča težjih zapletov (do 10 % ljudi je nosilcev). Kljub temu pa lahko, predvsem v rizičnih skupinah (novorojenčki do prvega leta starosti, starejši in imunokompromitirani), okužba povzroča meningokokcemijo (prisotnost meningokoka v krvi), pljučnico, septični artritis, perikarditis, uretritis in najpogostejše gnojni meningitis (t. i. meningokokni meningitis) (1). Bakterija se prenaša predvsem kapljično, lahko pa tudi aerosolno. Za prenos so ugodni zaprti prostori in tesni telesni stiki. Razsoj bakterije po telesu je hematogen (2).

2. Iz opisa lahko razberemo, da ima bolnik splošne znake vnetja/okužbe; vročino, glavobol in povišano srčno frekvenco. Na bakterijsko okužbo nakazujejo povišani vnetni parametri (CRP, prokalcitonin, število levkocitov).

V diagnozo meningitisa nas usmeri otrdelost in bolečina v vratu, glavobol, motnja zavesti, preobčutljivost na svetlobo in refleksno pokrčenje nog ob pasivni fleksiji vratu (t. i. Brudzinskijev znak oz. Brudzinskijev refleks, kjer preiskovanec, ki leži na preiskovalni mizi, ob pasivni fleksiji vratu refleksno skrči obe nogi; gre za enega izmed t. i. pozitivnih meningealnih znakov, torej znakov, ki nakazujejo na prisotnost meningitisa) (3). Bakterijski meningitis oz. vnetje možganskih ovojnic je stanje, pri katerem bakterije vdrejo v možganske ovojnice, predvsem pajčevnico (lat. *arachnoidea*) in žilnico (lat. *pia mater*) in tam povzročajo vnetje. Zaradi otekanja povzročajo povečanje znotrajlobanjskega tlaka in tlaka v kanalu hrbtenjače, kar povzroča glavobol in bolečino ter otrdelost v vratu (predvsem ob nagibanju glave naprej – antefleksiji). Vnetje lahko kasneje preide na parenhim možganov in v možganske ventrikle, kar imenujemo encefalitis oz. ventrikulitis. Meningitis je urgentno stanje, ki potrebuje takojšno prepoznavo in zdravljenje. Za potrditev vnetja v osrednjem živčevju je treba opraviti lumbalno punkcijo. Moten ali gnojen likvor je značilen za gnojni meningitis, ki ga povzročajo piogene bakterije. Pri gnojnem meningitisu je število levkocitov v likvorju močno povišano ($1.000\text{--}5.000 \times 10^6$ celic/l, prevladujejo nevtrofilci), koncentracija likvorske glukoze je zmanjšana, koncentracija beljakovin povečana (4).

Zgolj na podlagi klinične slike še ne moremo sklepati o povzročitelju. Na meningokok nas usmeri podatek, da je bolnik pred kratkim potoval v Kongo. Demokratična republika Kongo je namreč država podsaharske Afrike, ki je imenovana tudi »meningitisni pas« zaradi pogostih epidemij okužb z *N. meningitidis* (5). Potovanje v to območje predstavlja tveganje za meningokokne okužbe in nas v diferencialni diagnozi usmeri k meningokoku.

Za invazivne okužbe z *N. meningitidis* je prav tako značilen izpuščaj na trebuhu, ki se širi na prsi in stegna. Izpuščaj je petehialen in je prikazan na sliki 1. Gre za drobne krvavitve v ravni kože (se ne bočijo navzven), ki ob pritisku ne pobledijo (znan je preprost »test s kozarcem«, kjer preiskovalec pritisne prozoren kozarec ob izpuščaj bolnika in opazuje, ali ta pobledi ali ne – v primeru petehij izpuščaj ostane enake barve).



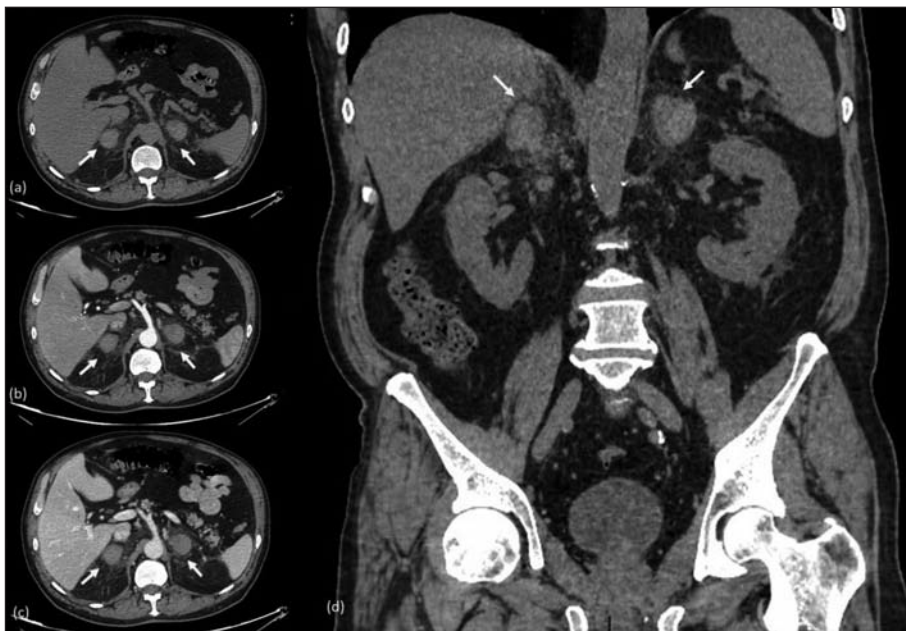
Slika 1. Petehialni izpuščaji po celnem trupu, značilni za okužbo z *Neisseria meningitidis* (slika je simbolična) (7).

Na mikroskopski ravni so petehije krvavitve v usnjico, ki so posledica trombocitopenije, disfunkcije trombocitov, motenj koagulacije in/ali izgube žilne integritete – kar pogosto povzroči okužba z *N. meningitidis*. Podoben izpuščaj lahko povzročajo tudi druge bolezni in poškodbe, vendar je kljub temu prisotnost petehialnega izpuščaja zelo močan pokazatelj okužbe z *N. meningitidis* (6).

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (imunokompromitiranih) okužba z *N. meningitidis* lahko poteka fulminantno (1). V anamnezi zasledimo, da so našemu bolniku pred dvema letoma odstranili vranico, parenhimski organ imunskega sistema, odsotnost katerega oslabi imunski sistem, zlasti se poveča tveganje za okužbe z bakterijami, ki imajo polisaharidno ovojnico (*N. meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipa b). Bolnik je odklonil tudi vso profilakso (cepljenja in kemo-profilakso v obliki antibiotikov), ki se po splenektomiji svetuje za preprečevanje življenjsko ogrožujočih okužb – to govori v prid diagnozi meningokoknega meningitisa, čeprav je bolnik odrasla oseba.

3. Prisotnost *N. meningitidis* bi z visoko zanesljivostjo lahko določili s pregledom razmaza likvorja, obarvanega po Gramu. V razmazu bi opazili prisotnost levkocitov in po Gramu negativnih diplokokov v obliki kavnega zrna. Ta diagnostična metoda sicer ni najbolj občutljiva, je pa zelo hitra in nas lahko usmeri k izbiri pravilnega zdravljenja. Zelo pomembno je tudi, da likvor kultiviramo in povzročitelja osamimo v čisti kulturi za natančno prepoznavo, določitev odpornosti proti antibiotikom in dodatne epidemiološke analize. Med klasičnimi prepoznavnimi testi je za *N. meningitidis* značilna sposobnost razgradnje (fermentacije) glukoze in maltoze (8, 9). Vzorec likvorja bi pridobili z lumbalno punkcijo (kot so ga v našem primeru).

4. V sodobni klinični praksi bi za hitro etiološko potrditev diagnoze uporabili enega izmed testov na osnovi verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR), kjer s podvajanjem nukleotidnih zaporedij, specifičnih za *N. meningitidis*, z visoko občutljivostjo in specifičnostjo dokažemo prisotnost mikroorganizma v vzorcu likvorja. Dandanes pogosto uporabljamo sindromsko diagnostiko, pri kateri v enem testu sočasno dokazujemo najpogostejše povzročitelje posameznega sindroma (npr. meningitisa) (9). Hitrost teh testov je primerljiva s hitrostjo biokemične analize likvorja ali pregleda razmaza likvorja, obarvanega po Gramu, in je bistveno hitrejša od klasične kulture in prepoznavne.
5. Zaradi resnosti stanja se bolnikom s kliničnimi znaki gnojnega meningitisa in/ali meningokokcemije takoj uvede izkustveno antibiotično zdravljenje. Uporabijo se cefalosporini tretje generacije (npr. cefotaksim, ceftriakson) v visokih odmerkih in v parenteralni obliki. Bolniki z gnojnim meningitisom tik pred ali hkrati z antibiotikom prejmejo tudi glukokortikoid deksametazon, ki zmanjšuje vnetni odziv v osrednjem živčevju (10). Po mikrobiološki potrditvi diagnoze meningokoknega meningitisa nadaljujemo z antibiotičnim zdravljenjem glede na občutljivost bakterij. Najpogosteje zdravimo s ceftriaksonom ali penicilinom (zdravljenje pri obeh traja 7 dni), pri obeh se uporabi parenteralna aplikacija (10, 11). Ostale zaplete zdravimo podporno.
6. Za preprečevanje meningokoknega meningitisa obstajata kemoprofilaksa in cepljenje. Kemoprofilaksa se uporablja pri osebah, ki so bile v stiku z okuženo osebo; najpogosteje se uporablja antibiotik rifampin, včasih pa tudi ciprofloksacin ali ceftriakson. Kemoprofilaksa se redko uporablja za osebe, ki tvegane stika niso imele. Cepljenje se uporablja predvsem za otroke, osebe v rizičnih skupinah (npr. imunokompromitirani, vojaki) in osebe, ki potujejo oz. bivajo na endemičnih področjih (11). Poznamo več cepiv za *N. meningitidis*, najpogosteje se uporabljajo MenACWY (odpornost na seve A, C, W, Y), MenB (odpornost na sev B) in večvalentno cepivo MenABCWY (12).
7. Pri bolniku je prišlo do razvoja Waterhouse-Friderichsenovega sindroma (WFS). Za WFS so značilni vročina, izpuščaj (petehije in purpura), slabost (bruhanje), bolečine v sklepih in mišicah, koagulopatije in šok (13, 14). WFS se največkrat razvije kot posledica okužbe (najpogosteje z *N. meningitidis*, manj pogosto pa tudi z drugimi bakterijami), lahko pa kot posledica antikoagulantnega zdravljenja, poškodbe, pooperacijskih zapletov ali v sklopu antifosfolipidnega sindroma (13, 15). WFS je posledica nadledvične insuficience, ki jo povzročijo poškodbe žilne stene (v primeru okužbe jo povzročijo mikroorganizmi v sklopu sistemskega razsoja), posledica katere je zvečana propustnost žilja in krvavitve – krvavitev v nadledvično žlezo, kar povzroča okvaro (in nekrozo) celic nadledvične žleze in zaustavi izločanje hormonov. To vodi v adrenalno krizo, ki brez zdravljenja vodi v smrt zaradi šoka. Stanje zdravimo z nadomeščanjem hormonov, ki jih v fizioloških razmerah izloča nadledvična (mineralokortikoidi, glukokortikoidi), v hujših primerih pa še s transfuzijo krvi in angioembolizacijo. Prav tako zdravimo tudi vzrok za nastanek WFS (v primeru okužbe z *N. meningitidis* antibiotično zdravljenje) (14).
Pri našem bolniku na WFS nakazujejo povišana telesna temperatura, izpuščaj in okužba z *N. meningitidis*. Nedvomno pa prisotnost WFS potrjuje krvavitev v nadledvični žlezi, vidna na CT (slika 2). CT je namreč glavno diagnostično orodje za ugotavljanje WFS (13). Razvoj tega sindroma pri našem bolniku bi lahko bil eden od poglavitnih vzrokov za njegovo smrt.



Slika 2. CT trebuha osebe z Waterhouse-Friderichsenovim sindromom. Z puščicami so označene nadledvične žleze. Na sliki so prikazani različni prerezi: aksialni prerez brez dodanega kontrastnega sredstva (a); aksialni prerez z dodatkom kontrastnega sredstva, arterijska faza (b); aksialni prerez z dodatkom kontrastnega sredstva, venska faza (c); koronarna ravnina brez dodanega kontrastnega sredstva (d) (16).

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem dr. Samu Jeverici in doc. dr. Lei Papst za strokovno pomoč in nasvete ob pripravi tega diagnostičnega izziva.

VIRI IN LITERATURA

1. CDC: Meningococcal Disease [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: https://www.cdc.gov/meningococcal/vaccines/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fvpd%2Fmening%2Fpublic%2Findex.html
2. Nguyen N, Ashong D. Neisseria Meningitidis [internet]. Treasure Island (FL): StatPerals Publishing; c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>
3. Stribos MP, Jones EB. Brudzinski Sign [internet]. Treasure Island (FL): StatPerals Publishing; c2024 [citirano 2024 Aug 27]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53991/>
4. Hoffman O, Weber RJ. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009; 2 (6): 1–7. doi:10.1177/1756285609337975
5. Nguyen N, Ashong D. Meningococcal Disease (Neisseria meningitidis Infection) [internet]. Treasure Island (FL): StatPerals Publishing; c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549849/>
6. McGrath A, Barrett MJ. Petechiae [internet]. Treasure Island (FL): StatPerals Publishing; c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482331/>
7. Riordan FAI, Thomson APJ, Sills JA, et al. Lesson of the week: Who spots the spots? Diagnosis and treatment of early meningococcal disease in children. *BMJ*. 1996; 313 (7067): 1255–6. doi: 10.1136/bmj.313.7067.1255
8. Rouphael NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: Biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2012; 799: 1–20. doi: 10.1007/978-1-61779-346-2_1
9. Diallo K, Feteih VF, Ibe L, et al. Molecular diagnostic assays for the detection of common bacterial meningitis pathogens: A narrative review. *EBioMedicine*. 2021; 65: 103274. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103274
10. NIJZ: Meningokokni meningitis [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ); c2022 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z/meningokokni-meningitis/>
11. Medscape: Meningococcal meningitis treatment & management [internet]. New York: Medscape; c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: [https://emedicine.medscape.com/article/1165557-treatment#:~:text=Currently%2C%20a%20third-generation%20cephalosporin,alternatives%20therapies%20\(IDSA%20guidelines\).](https://emedicine.medscape.com/article/1165557-treatment#:~:text=Currently%2C%20a%20third-generation%20cephalosporin,alternatives%20therapies%20(IDSA%20guidelines).)
12. CDC: Meningococcal Vaccination [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/index.html>
13. Sonavane A, Baradkar V, Salunkhe P, et al. Waterhouse-Friderichsen syndrome in an adult patient with meningococcal meningitis. *Indian J Dermatol*. 2011; 56 (3): 326–8. doi: 10.4103/0019-5154.82496
14. Cleveland Clinic: Waterhouse-Friderichsen syndrome [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2024 [citirano 2024 Jul 12]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/25021-waterhouse-friderichsen-syndrome>.
15. Franco-Paredes, C. Waterhouse-Friderichsen Syndrome. In: *Core Concepts in Clinical Infectious Diseases*. London: Elsevier; 2016. p. 201–10.
16. Angeli ML, Del Ciello A, Dell'Atti C, et al. Multimodality imaging findings in Waterhouse-Friderichsen syndrome: A case report and a short literature review. *Radiation*. 2022; 2 (4): 303–10. doi: doi.org/10.3390/radiation2040023

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 18. januarja 2024 do 12. avgusta 2024

Diplomanti medicine

Kolman Tjaša	18. 1. 2024	Arih Kristina	20. 6. 2024
Štern Bruno	22. 1. 2024	Homan Pia	20. 6. 2024
Kušar Benjamin	25. 1. 2024	Jagodic Zala	20. 6. 2024
Vengušt Eva	1. 2. 2024	Milanez Izabela	20. 6. 2024
Batič Luka	12. 2. 2024	Topić Sara	20. 6. 2024
Palčič Lorenčič Nina	14. 2. 2024	Supovec Eva	21. 6. 2024
Maraž Sara	26. 2. 2024	Supovec Urška	21. 6. 2024
Dobrin Ema	6. 3. 2024	Burkat Primož	27. 6. 2024
Dejak Andraž	7. 3. 2024	Divjak Neža	27. 6. 2024
Vegan Lucija	7. 3. 2024	Lukan Anja	27. 6. 2024
Šter Petra	12. 3. 2024	Marzel Djuranovič Lucija	27. 6. 2024
Omejc Andrej	13. 3. 2024	Šuštar Bert	27. 6. 2024
Žabkar Ines	15. 3. 2024	Zajšek Neža	27. 6. 2024
Čižman Bernard	20. 3. 2024	Trifunoski Dimitar	28. 6. 2024
Esih Alja	27. 3. 2024	Mlakar Sara	1. 7. 2024
Lojen Valentak Lara	27. 3. 2024	Kokelj Sara	3. 7. 2024
Lah Kristina	28. 3. 2024	Korady Denis	3. 7. 2024
Kobale Kaja	4. 4. 2024	Košir Nejc	3. 7. 2024
Mervič Ana	4. 4. 2024	Pilič Turk Luka	4. 7. 2024
Nečemer Jakob	4. 4. 2024	Stopar Aljaž	4. 7. 2024
Ošlak Kranjc Max	4. 4. 2024	Buscarino Maša Marija	5. 7. 2024
Trebše Ana	4. 4. 2024	Handanagić Amar	5. 7. 2024
Ulčnik Tajda	4. 4. 2024	Počivavšek Tadej	5. 7. 2024
Vidmar Petra	4. 4. 2024	Šešek Ana	5. 7. 2024
Retko Ana	5. 4. 2024	Benčin Aljaž	9. 7. 2024
Černe Žan Peter	8. 4. 2024	Glinšek Erik	9. 7. 2024
Vrabec Nina	9. 4. 2024	Kristan Neža	9. 7. 2024
Berič Špela	11. 4. 2024	Todić Valerija	9. 7. 2024
Čulk Alenka	11. 4. 2024	Zmazek Jan	9. 7. 2024
Janežič Peter Lin	11. 4. 2024	Krajnc Špela	11. 7. 2024
Šebenik Špela	11. 4. 2024	But Vid	12. 7. 2024
Cibula Marko	15. 4. 2024	Kociper Blaž	12. 7. 2024
Krajnc Matija	15. 4. 2024	Merslavič Gregor	12. 7. 2024
Miklavčič Špela	15. 4. 2024	Pajer Erika	12. 7. 2024
Škrlep Eva	25. 4. 2024	Peternel Vita	12. 7. 2024
Arhar Benjamin	6. 5. 2024	Šubic Živa	18. 7. 2024
Čeplak Mencin Vid	6. 5. 2024	Simonič Lana	19. 7. 2024
Lah Lana	6. 5. 2024	Kamšek Aja	23. 7. 2024
Močnik Pegan Chiara	6. 5. 2024	Pogačar Neža	30. 7. 2024
Grašič Maša	7. 5. 2024	Huremagić Džana	2. 8. 2024
Kafol Jan	9. 5. 2024	Mastnak Lara	5. 8. 2024
Kos Hana	17. 5. 2024	Škrinjar Valentin	12. 8. 2024
Didić Niko	19. 6. 2024		

Diplomanti dentalne medicine

Ovčar Tjaša	14. 2. 2024	Veršič Eva	13. 5. 2024
Okleščen Tjaša	16. 2. 2024	Povše Mojca	28. 5. 2024
Arko Ana Marija	22. 2. 2024	Jeršič Maša	18. 6. 2024
Zamuda Maja	5. 3. 2024	Brolih Delbello Jaka	8. 7. 2024
Rebec Karmen	14. 3. 2024	Rudolf Klara	17. 7. 2024
Čepon Nika	20. 3. 2024	Šarlah Gloria	18. 7. 2024
Gerbec Rok	6. 5. 2024	Golob Tinka	19. 7. 2024
Brzin Maja	13. 5. 2024		

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Saša Gerlj	10. 7. 2023	Ujc Drobnič Tjaša	5. 7. 2024
Jerele Lina	23. 2. 2024	Konrad Tjaša	8. 7. 2024
Smrekar Pija	23. 2. 2024	Lovrec Matija Rudolf	8. 7. 2024
Dragar Jana	28. 2. 2024	Molinari Nikolaus	9. 7. 2024
Zorc Iza	5. 3. 2024	Slabe Kaja	9. 7. 2024
Krelj Daša	25. 3. 2024	Majcenovič Vanesa	10. 7. 2024
Medved Karina	2. 4. 2024	Mrak Žiga	10. 7. 2024
Rupčič Nika	9. 4. 2024	Laufer Kevin	11. 7. 2024
Gorinšek Klemen	6. 5. 2024	Mioč Nik	12. 7. 2024
Lah Domen	10. 5. 2024	Furlan Mia	15. 7. 2024
Simončič Ana	14. 5. 2024	Ornik Tineja	15. 7. 2024
Gabrovec Tina	15. 5. 2024	Filipič Maja	16. 7. 2024
Vodopivec Urša	20. 5. 2024	Lo Cascio Lucia	17. 7. 2024
Tiefengraber Eva	12. 6. 2024	Nabergoj Jan	17. 7. 2024
Šparovec Manca	18. 6. 2024	Navršnik Nuša	17. 7. 2024
Korošec Domen	19. 6. 2024	Pečan Nika	19. 7. 2024
Mlakar Iza	21. 6. 2024	Jančarič Sara	22. 7. 2024
Jazbec Lucija	26. 6. 2024	Klep Špela	22. 7. 2024
Kozmus Jerneja	26. 6. 2024	Kovač Karin	22. 7. 2024
Pipán Danjel	26. 6. 2024	Kovačič Laura	22. 7. 2024
Radešček Marjeta	26. 6. 2024	Curk Zala	23. 7. 2024
Rojs Ana	26. 6. 2024	Koren Rebeka	23. 7. 2024
Ternar Luka	26. 6. 2024	Šalamun Lea	24. 7. 2024
Bračko Sara	1. 7. 2024	Lavre Julija	25. 7. 2024
Jelenko Tomaž	1. 7. 2024	Ogrizek Urška	25. 7. 2024
Lazar Sara	1. 7. 2024	Oleksy Anja	30. 7. 2024
Strajnar Luka	1. 7. 2024	Pečovnik Doroteja Teja	1. 8. 2024
Globovnik Rebeka	5. 7. 2024	Petek Laura	1. 8. 2024
Kupljen Leja	5. 7. 2024	Škrinjar Dominik	1. 8. 2024
Lovrenčič Tamara	5. 7. 2024	Sever Maja	12. 8. 2024
Obreza Tjaša	5. 7. 2024	Vigini Lara	12. 8. 2024

Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaja štirikrat letno. V reviji so objavljeni raziskovalni in pregledni članki z vseh področij biomedicinskih znanosti ter klinični primeri. Namen revije je ciljnemu bralstvu, predvsem študentom splošne in dentalne medicine ter družinskim zdravnikom v splošni praksi, v slovenskem jeziku posredovati najnovejša dognanja na področju biomedicine. S tem želimo pripomoči k napredku in uveljavljenosti slovenske biomedicinske znanosti. Cilj uredništva je objavljati kakovostne znanstvene prispevke, ne glede na vrsto in tematiko, pri čemer dajemo prednost raziskovalnim člankom in zanimivim kliničnim primerom iz prakse.

PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti pripravljeni v skladu s priporočili, ki jih objavlja International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Priporočila so dostopna na <http://www.icmje.org/recommendations/>

Uredništvo sprejema samo prispevke, ki še niso bili in ne bodo objavljeni drugje. Izjemoma lahko uredništvo presodi, da v uredniški postopek sprejme že objavljen oz. podoben prispevek, za katerega je koristno, da doseže najširši krog bralstva (npr. klinične smernice in priporočila), pri čemer morajo avtorji to uredništvu sporočiti ob oddaji prispevka in zagotoviti pristanek odgovornega urednika revije, kjer je prispevek že bil objavljen. Vse oddane prispevke uredništvo pregleda s programsko opremo za odkrivanje plagiatov. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljen je avtorja in založnika prispevka za reprodukcijo.

Jezik besedila

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

Avtorstvo

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

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

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

Etična načela in navzkrižje interesov

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

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

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

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

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 12pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranjo in literaturo naj prispevek obsega največ 30 strani. Prispevek mora obvezno imeti naslovno stran, izvlečka in ključne besede v slovenskem in angleškem jeziku ter seznam literature. Raziskovalni članki naj bodo členjeni na naslednja poglavja: izhodišča, metode, rezultati in razprava. Pregledni članki in klinični primeri so lahko zasnovani drugače, pri čemer naj bo delitev na poglavja in podpoglavja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

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

Izvleček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

Slike

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

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

Knjiga na internetu

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

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

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

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

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

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

Guidelines for Authors

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

Language

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

Authorship

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

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

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

Ethical considerations and conflicts of interest

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

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

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Manca Bregar

MANAGING EDITOR

Hana Rakuša

PRODUCTION EDITORS

Niko Farič, Julija Kalcher, Gaj Kušar,
Živa Šubic

EDITORIAL BOARD

Ela Cerar, Rok Erzar, Ema Grašič, Anja Horvat, Matic Ivančič, Matija Kiker, Tinka Mesarič, Eva Pušnik, Gašper Tonin, Leonie Vrtačnik Horvat, Nina Zimič, Larisa Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Grafika Gracer d. o. o.

FRONT COVER

Vinko Lukač

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, University
of Ljubljana
Slovenian Research and Innovation
Agency (ARIS)

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1.350 copies per issue.

Regular price per copy: for students **6 €**, for individuals **8 €**, for institutions **12 €**.

The annual subscription is **30 €**, for students **15 €**, for institutions **65 €**

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2024

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.



- 143** Arterial Hypertension Treatment Principles in Children with Chronic Kidney Disease – *Matjaž Kopač*
- 153** Lifestyle Modifications to Improve Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children – *Tjaša Kitnovski, Žan Garvas, Jernej Breclj*
- 169** Challenges in the Diagnostics and Treatment of Psychotic Spectrum Disorders with Pronounced Mood Fluctuations in Adolescence – A Case Study – *Tjaša Gorše, Tim Jaklič, Tjaša Konrad, Nina Žunič, Melita Bokalič*
- 181** Neonatal Lung Ultrasound – *Jerneja Bizjak Kolšek, Jana Lozar Krivec*
- 201** The Gorlin-Goltz Syndrome - A Case Report and a Review of Literature – *Rok Štrubelj, Barbara Perić, Simona Lucija Avčín*
- 207** Treatment of Chronic Pain – *Nika Jeromel, Eva Poteko, Ana Vesel, Alenka Spindler Vesel, Jasmina Markovič-Božič*
- 219** Re-Excision Safety Margin in the Surgical Treatment of Cutaneous Melanoma – *Bruno Štern, Barbara Perić*
- 229** Pemphigus Foliaceus with a Secondary Infection: A Case Report from a Humanitarian Medical Expedition in Kenya – *Benjamin Zupančič*
- 243** Blood Flow Restriction Training and Its Effects – *Timur Mušič, Nejka Potočnik*
- 265** Diagnostic challenge
- 271** List of Graduated Students
- 279** Guidelines for Authors