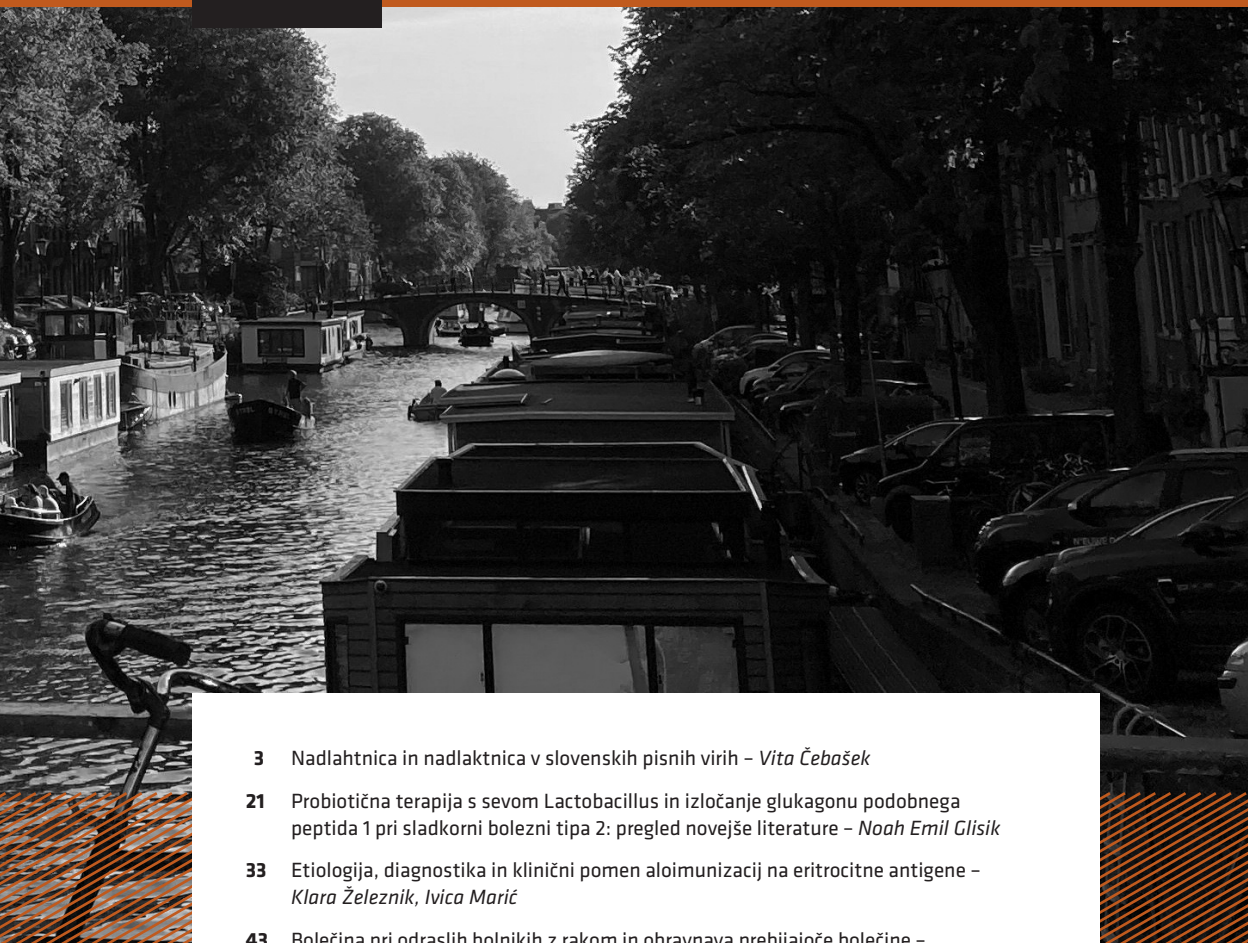




- 3** Nadlahtnica in nadlaktica v slovenskih pisnih virih – *Vita Čebašek*
- 21** Probiotična terapija s sevom *Lactobacillus* in izločanje glukagonu podobnega peptida 1 pri sladkorni bolezni tipa 2: pregled novejšje literature – *Noah Emil Glisik*
- 33** Etiologija, diagnostika in klinični pomen aloimunizacij na eritrocitne antigene – *Klara Železnik, Ivica Marič*
- 43** Bolečina pri odraslih bolnikih z rakom in obravnava prebijajoče bolečine – *Manca Bregar, Hana Rakuša, Sara Topić, Branka Stražišar, Iztok Potočnik*
- 61** Akademski doping: farmakološka sredstva za krepitev kognicije – *Erazem Bahčič, Mojca Kržan*
- 81** Odkrivanje in zdravljenje nevroendokrinih neoplazem trebušne slinavke: pregled literature – *Lara Mastnak, David Badovinac*
- 101** Vid in varnost v prometu – *Miha Tavčar, Barbara Tratnik Jaklič, Martin Kurent*
- 111** Zdravljenje bolečine s šibkimi opioidnimi analgetiki s podaljšanim sproščanjem v ambulantni družinske medicine – *Katarina Skubec Močič, Breda Barbič Žagar*
- 123** Diagnostični izzivi
- 127** Seznam diplomantov
- 129** Navodila avtorjem
- 135** 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, Matija Kiker,
Gaj Kušar, Eva Pušnik

UREDNIŠKI ODBOR

Ela Cerar, Rok Erzar, Ema Grašič, Anja Horvat, Matic Ivančič, Tinka Mesarič, Leonie Vrtačnik Horvat, Nina Zimič, Larisa Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Jerca Polc

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Eva Pušnik

PODPORNIKI

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

Revija izhaja štirikrat letno v 900 izvodih.

Cena izvoda: študenti **6 €**, posamezniki **8 €**, ustanove **12 €** Letna naročnina znaša **30 €**, za študente **15 €**, za ustanove **65 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2025

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

- 3** Nadlahtnica in nadlaktica v slovenskih pisnih virih – *Vita Čebašek*
- 21** Probiotična terapija s sevom *Lactobacillus* in izločanje glukagonu podobnega peptida 1 pri sladkorni bolezni tipa 2: pregled novejšje literature – *Noah Emil Glisik*
- 33** Etiologija, diagnostika in klinični pomen aloimunizacij na eritrocitne antigene – *Klara Železnik, Ivica Marić*
- 43** Bolečina pri odraslih bolnikih z rakom in obravnava prebijajoče bolečine – *Manca Bregar, Hana Rakuša, Sara Topić, Branka Stražisar, Iztok Potočnik*
- 61** Akademski doping: farmakološka sredstva za krepitev kognicije – *Erazem Bahčič, Mojca Kržan*
- 81** Odkrivanje in zdravljenje nevroendokrinih neoplazem trebušne slinavke: pregled literature – *Lara Mastnak, David Badovinac*
- 101** Vid in varnost v prometu – *Miha Tavčar, Barbara Tratnik Jakljič, Martin Kurent*
- 111** Zdravljenje bolečine s šibkimi opioidnimi analgetiki s podaljšanim sproščanjem v ambulantni družinske medicine – *Katarina Skubec Močič, Breda Barbič Žagar*
- 123** Diagnostični izziv
- 127** Seznam diplomantov
- 129** Navodila avtorjem
- 135** Guidelines for Authors

Vita Čebašek¹

Nadlahtnica in nadlaktica v slovenskih pisnih virih

Nadlahtnica and Nadlaktica in Slovenian Written Sources

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mednarodni anatomski termin, slovenski anatomski termin, tiskani in elektronski slovenski pisni viri, jezikovna zadrega

IZHODIŠČA. Mednarodni anatomski termin *humerus* ima dva slovenska sinonima, *nadlahtnica* in *nadlaktica*. Namen prispevka je ugotoviti, kateri od njiju se v slovenskih pisnih virih pogosteje pojavlja in kateri je bolj priporočen za področje anatomije. METODE. Pogostost obeh besed smo ugotavljali v elektronskih korpusih slovenskega jezika, v iztočnicah spletnih slovarjev ter v tiskanih izdajah slovenskih učbenikov in atlasov z anatomsko vsebino. Dodatno smo pregledali dve elektronski publikaciji Nacionalnega inštituta za javno zdravje, ki se v zdravstvu dnevno uporabljata za razvrščanje bolezni in stanj ter za razvrščanje postopkov in posegov, ter poiskali mnenja jezikoslovcev o prednostni rabi besed. REZULTATI. V korpusih slovenskega jezika, v spletnih slovarjih ter v tiskanih izdajah učbenikov anatomije se beseda *nadlahtnica* pojavlja pogosteje kot beseda *nadlaktica*, v anatomskih atlasih in elektronskih publikacijah Nacionalnega inštituta za javno zdravje pa sta besedi enako pogosti. Jezikoslovci Terminološke svetovalnice in Slovenskega medicinskega slovarja priporočajo prednostno izbiro besede *nadlahtnica*. RAZPRAVA. Glede na vse raziskano je *nadlahtnica* pravilnejši in priporočljivejši slovenski anatomski sinonim za latinski termin *humerus* kot *nadlaktica*.

ABSTRACT

KEY WORDS: international anatomical term, Slovenian anatomical term, printed and electronic Slovenian written sources, linguistic problem

BACKGROUNDS. The international anatomical term *humerus* has two Slovenian synonyms, *nadlahtnica* and *nadlaktica*. The purpose of this paper was to find out which of the two appears more frequently in Slovenian written sources, and which is more recommended for the field of anatomy. METHODS. The frequency of both words was determined in electronic corpora of the Slovenian language, in online dictionaries and in printed editions of Slovenian textbooks and atlases with anatomical content. Additionally, we reviewed two electronic publications of the National Institute of Public Health, which are used daily to classify diseases and conditions as well as procedures and interventions and sought the opinions of linguists on the priority use of words. RESULTS. In the

¹ Doc. dr. Vita Čebašek, dr. med., Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; vita.cebasek@mf.uni-lj.si

corpora of the Slovenian language, in online dictionaries, and in printed editions of anatomy textbooks, the word *nadlaktnica* appears more frequently than the word *nadlaktica*. In Slovenian anatomical atlases and electronic publications of the National Institute of Public Health, both words appear equally frequently. The linguists of the Terminological Consulting Service and the Slovenian Medical Dictionary, however, recommend the use of the word *nadlaktica*. **DISCUSSION.** Based on the conducted research, the word *nadlaktica* is a more correct and recommended Slovenian anatomical synonym for the Latin term *humerus* than the word *nadlaktica*.

IZHODIŠČA

Termin je beseda ali besedna zveza, ki poimenuje pojme določene stroke (1). Celotno zbirko strokovnih poimenovanj, ki jo z dogovorom oblikuje večja skupina področnih strokovnjakov, imenujemo terminologija (2, 3). Terminologija je bistvena za razvoj vsake stroke. Omogoča jasno in jedrnatno sporazumevanje, in pomembno je, da je urejena in usklajena (4). Uradna mednarodna anatomska terminologija je latinska. Vsi trenutno veljavni in mednarodno dogovorjeni (standardizirani) anatomske termini so zbrani v publikaciji Mednarodne zveze anatomske združenj (International Federation of Associations of Anatomists, IFAA), imenovani *Terminologia anatomica* (5). Vsak termin ima svojo identifikacijsko številko in pripisan latinski in angleški sinonim ter morebitni eponim. IFAA si prizadeva za široko uporabo standardiziranih latinskih imen, nacionalna anatomska društva pa spodbuja, da po zgledu angleških sinonimov oblikujejo svoje nacionalne anatomske sinonime. Anatomija je ena izmed osnovnih medicinskih ved. Poznavanje standardiziranih anatomske terminov zato ni pomembno le za strokovnjake tega področja, temveč je ključno za učinkovito sporazumevanje med strokovnjaki vseh področij medicine (6). Večino latinskih anatomske terminov in njihovih slovenskih sinonimov vsebuje Slovenski medicinski slovar, temeljno terminološko delo slovenske medicinske stroke in znanosti ter referenčni okvir za področje medi-

cine, ki ga v medicinskih strokah v primeru jezikovne dileme vedno uporabimo prvega (7).

Slovenske anatomske izraze najdemo v številnih medicinskih in anatomskih učbenikih ter tudi v drugih strokovnih besedilih, kot so strokovni priročniki in specializirani slovarji. Kot sestavni del slovenskega splošnega jezika pa jih lahko zasledimo tudi v poljudnih besedilih in splošnih jezikoslovnih slovarjih. Večina slovarjev je danes v elektronski obliki in je prosto dostopna na slovarskih portalih, potrpežljiv iskalec pa lahko najde latinska in slovenska anatomska imena tudi v knjižnih izdajah specializiranih slovarjev (8–12). Prvi slovensko-latinski in latinsko-slovenski slovar anatomske pojmov *Nomina anatomica* je napisal prof. dr. Alija Košir, redni profesor histologije na Medicinski fakulteti v Ljubljani in član Slovenske akademije znanosti in umetnosti ter eden izmed pionirjev slovenske anatomske terminologije (13).

Kljub številnim normativnim zapisom domačih anatomske imen v slovenskih učbenikih in slovarjih, ki usmerjajo rabo anatomske terminologije, se pisec slovenskih anatomske besedil pogosto znajde v jezikovni zadregi, ker ne ve, katero poimenovanje prednostno izbrati za določen anatomske pojem. Nabor poimenovanj je namreč širok – izbrati je možno mednarodno standardizirano latinsko ime, v njegovi citatni, polcitatni ali poslovenjeni obliki ali pa domače slovensko ime, če to obstaja (14). Če obstaja več različic sloven-

skih poimenovanj, je jezikovna zadrega še večja, še posebej, če obstaja razkorak med zapisanimi priporočili, kot je to v primeru anatomskega termina *humerus* (7, 15). Ime edine kosti nadlahti je mogoče zapisati v citatni obliki (*humerus*) ali polcitatni obliki (*humerus*; *humerusa*), ali pa z enim od domačih imen (*nadlahtnica*; *nadlaktica*). Tudi ime dela telesa, v katerem se *humerus* nahaja, je mogoče zapisati različno – bodisi v citatni obliki (*brachium*), polcitatni obliki (*brachium*; *brachiuma*) ali kratki poslovenjeni obliki (*brahij*) bodisi je možno izbrati eno od domačih imen (*nadlahet* ali *nadlaket*), s tem da je beseda *nadlaket* lahko ženskega ali moškega spola, medtem ko je beseda *nadlahet* samo ženskega spola in se običajno uporablja le v rodilniku ali pa v množini (16, 17).

Poleg osnovne dileme strokovnega pisanja, kdaj in kaj po slovensko in kdaj po latinsko, se pisec slovenskega anatomskega besedila tako srečuje še z dodatno dilemo – katero od domačih različic imen izbrati. Če je piscev besedila več (npr. med pisanjem učbenika) in nimajo enakega mnenja glede prednostne izbire domačih anatomske imen, je situacija še bolj zapletena, še posebej, če tudi z uredniki in lektorji publikacije ne delijo enakih mnenj.

Namen raziskave je bil ugotoviti pogostost rabe besed *nadlahtnica* in *nadlaktica* v slovenskih elektronskih besedilih in v tiskanih izdajah učbenikov z anatomsko vsebino ter poiskati mnenja jezikoslovcev o prednostni rabi besed. Zbrani podatki bodo pokazali, kateri od domačih sinonimov za latinski *humerus* je trenutno za strokovno področje anatomije priporočljivejši in kako pristopiti k reševanju podobnih jezikovnih zadreg.

METODE

Pogostost besed *nadlahtnica* in *nadlaktica* v korpusih slovenskega jezika smo ugotavljali z besedilnim analizatorjem Korpusnik, ki je prosto dostopen na sple-

tni strani Centra za jezikovne vire in tehnologije Univerze v Ljubljani (18). Orodje je bilo izdelano v letih 2022–2023 v okviru projekta SLOKIT in ga je financiralo Ministrstvo za kulturo Republike Slovenije za pregledovanje petih korpusov slovenskega jezika: Korpus akademske slovenščine OSS 1.0, Korpus standardne pisne slovenščine Gigafida 2.0, Korpus sprotne slovenščine Trendi, Korpus spletne slovenščine JANES 1.0, Korpus govorne slovenščine Gos 2.0 (19–23).

Pogostost besed *nadlahtnica* in *nadlaktica* v iztočnicah prosto dostopnih spletnih slovarjev smo ugotavljali s pomočjo iskalnih polj portalov Termania in Fran (8, 9). Iz rezultatov poizvedbe smo si izpisali imena slovarjev z iskanima besedama v iztočnicah.

Rabo besed *nadlahtnica* in *nadlaktica* smo ugotavljali tudi v dveh elektronskih publikacijah Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), ki se dnevno uporabljata v zdravstvu. Pregledali smo enajsto izdajo Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, Avstralsko modifikacijo (The International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, MKB-10-AM) in šesto izdajo Klasifikacije terapevtskih in diagnostičnih postopkov in posegov (The Australian Classification of Health Interventions, KTDP) ter si primere uporabe besed *nadlahtnica*, *nadlaktica* in *humerus* izpisali (24, 25).

Rabo besed *nadlahtnica* in *nadlaktica* smo analizirali tudi v knjižnih izdajah učbenikov in atlasov anatomije, ki smo si jih izposodili v Centralni medicinski knjižnici Univerze v Ljubljani (CMK), v Mestni knjižnici Ljubljana (MKL) ali pa so bile iz osebnih knjižnih zbirk avtorice tega prispevka in njenih sodelavk. Učbenike in atlase smo pregledali in si za vsak učbenik in atlas posebej izpisali rabo besed *nadlahtnica* in *nadlaktica*.

REZULTATI

Pogostost rabe besed nadlahtnica in nadlaktnica v različnih korpusih slovenskega jezika prikazuje tabela 1.

Rabo besed nadlahtnica in nadlaktnica v različnih tipih besedil dveh korpusov slovenskega jezika, v katerih se besedi pojavljata najpogosteje, prikazujeta slika 1 in slika 2.

Rabo besed nadlahtnica in nadlaktnica v vedah korpusa OSS 1.0 prikazuje slika 3.

Rabo besed nadlahtnica in nadlaktnica v virih korpusa Gigafida 2.0 prikazuje slika 4.

Rabo besed nadlahtnica in nadlaktnica v iztočnicah spletnih slovarjev portalov Termania in Fran prikazujeta tabela 2 in tabela 3.

Rabo besed nadlahtnica in nadlaktnica v elektronskih publikacijah NIJZ prikazuje tabela 4.

Rabo besed nadlahtnica in nadlaktnica v knjižnih izdajah učbenikov s področja anatomije prikazuje tabela 5.

Rabo besed nadlahtnica in nadlaktnica v knjižnih izdajah slovenskih anatomskih atlasov prikazuje tabela 6.

RAZPRAVA

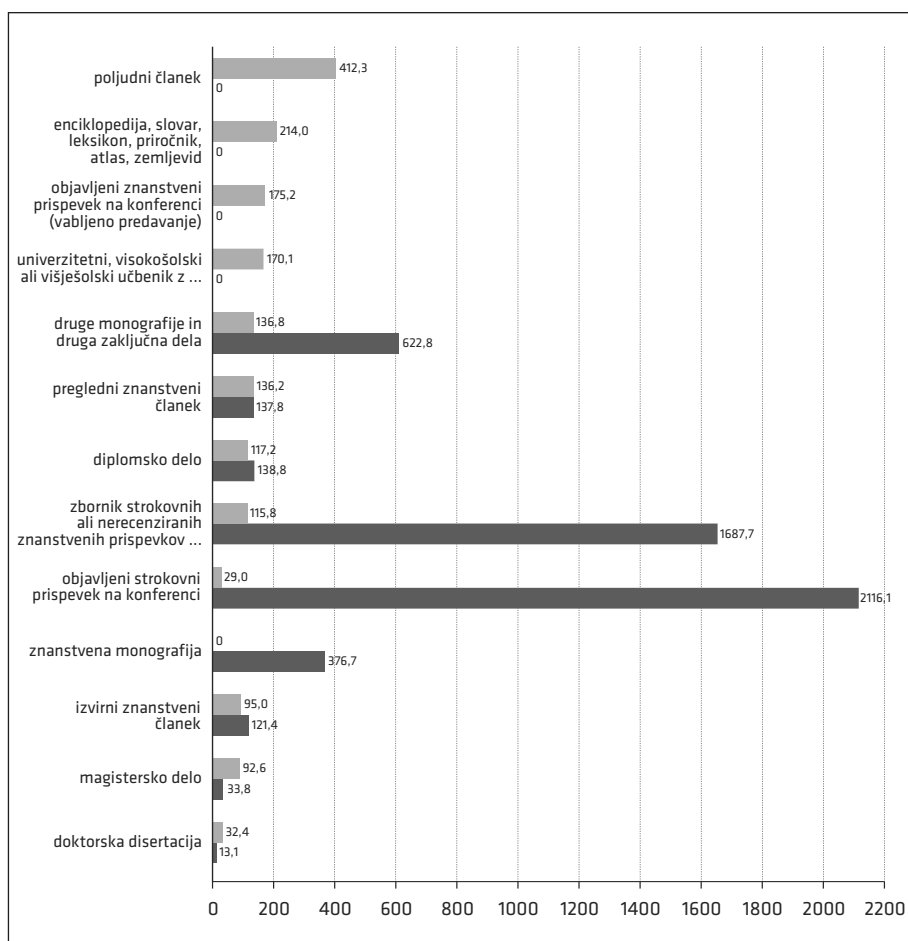
V korpusih slovenskega jezika se beseda nadlahtnica pojavlja pogosteje kot beseda nadlaktnica (tabela 1) (18). Raba besed nadlahtnica in nadlaktnica je v raznorodnih vsebinah različna. V korpusu akademske slovenščine OSS 1.0, kjer se besedi najpogosteje pojavljata (razmerje med besedama je 2222 : 122, v korist besede nadlahtnica), se beseda nadlahtnica najbolj tipično uporablja v poljudnih člankih, enciklopedijah, slovarjih, leksikonih, priročni-

Tabela 1. Število pojavitev besed nadlahtnica in nadlaktnica v korpusih slovenskega jezika in število pojavitev obeh besed na milijon besed (18).

Področje, ime in opis korpusa	Akronim	Nadlahtnica	Nadlaktnica
1 Akadska slovenščina Korpus akademske slovenščine OSS 1.0 vsebuje 3,2 milijarde besed in več kot 150.000 znanstvenih besedil z Nacionalnega portala odprte znanosti	OSS 1.0	2.222 (0,68 pojavitev na milijon besed)	122 (0,04 pojavitev na milijon besed)
2 Standardna slovenščina Referenčni korpus standardne pisne slovenščine Gigafida 2.0 vsebuje 1,3 milijarde pojavnih besedil iz let 1990–2018	Gigafida 2.0	280 (0,21 pojavitev na milijon besed)	20 (0,01 pojavitev na milijon besed)
3 Sprotna slovenščina Spremljevalni korpus Trendi, ki se posodablja mesečno in črpa besedila s spletnih medijskih portalov, vsebuje besedila od 2019 do danes	Trendi 2024–03	326 (0,37 pojavitev na milijon besed)	5 (0,01 pojavitev na milijon besed)
4 Spletna slovenščina Korpus internetne slovenščine JANES 1.0 vsebuje več kot 252 milijonov pojavnih besedil s slovenskih družbenih omrežij (blogi, komentarji na novice, tviti); v kar 75.230 sestavkih prinaša prikaz pomensko podobnih besed in besednih zvez v slovenskem jeziku	JANES 1.0	53 (0,21 pojavitev na milijon besed)	5 (0,02 pojavitev na milijon besed)
5 Govorjena slovenščina Referenčni korpus govorjene slovenščine Gos 2.0 vsebuje 2,5 milijona pojavnih in približno 300 ur govora	Gos 2.0	ni zadetkov	ni zadetkov

kih in v objavljenih prispevkih vabljenih predavanj na konferenci, beseda nadlaktница pa v objavljenih strokovnih prispevkih na konferenci, v zbornikih strokovnih ali nerecenziranih znanstvenih prispevkov na konferenci, v znanstvenih monografijah in drugih zaključenih delih (slika 1). V korpusu standardne slovenščine Gigafida 2.0 (razmerje med besedama je 280 : 20, v korist besede nadlahtnica), se beseda nadlahtnica najbolj tipično uporablja v leposlovju, strokovnih besedilih in na internetu, beseda nadlaktница pa v strokovnih besedilih, na

internetu in v časopisih (slika 2). Zanimivo je, da se v obeh korpusih beseda nadlaktница najbolj tipično pojavlja v strokovnih besedilih. Možno je, da se pisci nerecenziranih strokovnih besedil ravna po lastnem jezikovnem občutku, ki so ga pridobili med šolanjem iz učbenikov in atlasov anatomije, jezikovne zadrege in potrebe po iskanju druge oz. bolj prave slovenske ustreznice za latinski termin *humerus* pa ne čutijo zaradi dobrega poznavanja besede. Raba besed nadlahtnica in nadlaktnica se razlikuje tudi med posameznimi vedami korpusa OSS 1.0.

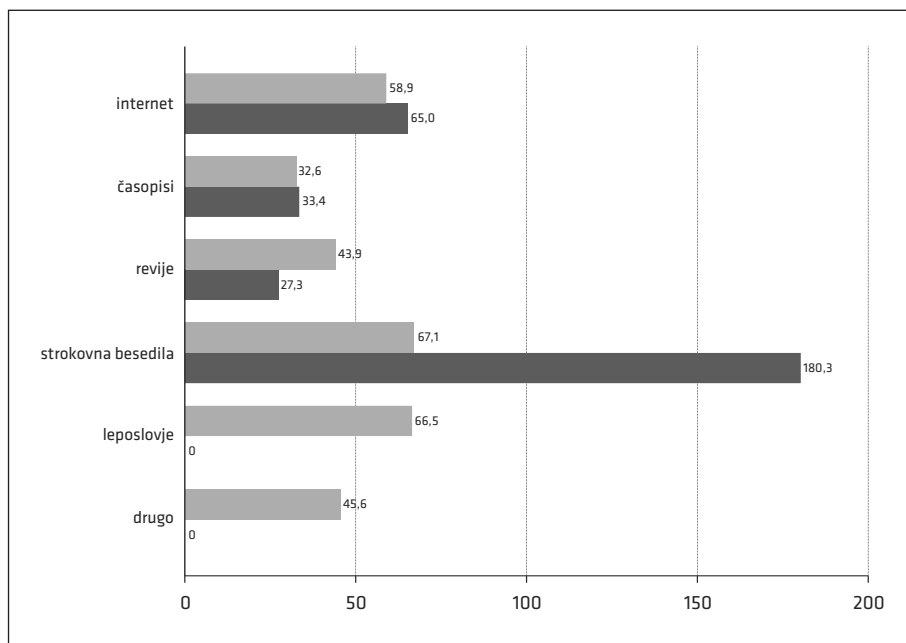


Slika 1. Raba besed nadlahtnica (svetla črta) in nadalaktnica (temna črta) v različnih besedilnih tipih korpusa OSS 1.0 glede na korpusno povprečje, pri čemer je raba nad 100 nadpovprečna (nad 100 = bolj tipično, pod 100 = manj tipično) (18).

Beseda nadlahtnica se najbolj tipično uporablja v vedah Diagnostika (B725), Kirurgija, ortopedija, travmatologija (B600) in Okostje, mišice, revmatologija, lokomocija (B580), beseda nadlaktica pa v vedah Kirurgija, ortopedija, travmatologija (B600), Farmaceutstva in sorodne tehnologije (T410), Farmakološke vede, farmakognozija, farmacija, toksikologija (B740) (slika 3). Izključno pojavljanje besede nadlahtnica v medicinskih vedah Diagnostika (B725) in Pediatrija (B660) je pričakovano in je v skladu s priporočilom Slovenskega medicinskega slovarja, ki je besedo nadlahtnica izbral kot prednostni slovenski sinonim za latinski *humerus* (7). Manj pričakovana je dvojna raba besed nadlahtnica in nadlaktica v medicinski vedi Kirurgija, ortopedija, travmatologija (B600), pri čemer posebej preseneča nadpovprečno visoka raba besede nadlaktica, saj je v nasprotju s priporočilom Slovenskega medicinskega

slovarja. Možno je, da so avtorji besedil iz te vede pod večjim vplivom učbenika anatomije Medicinske fakultete v Ljubljani, v katerem so besedo nadlaktica izbrali za slovenski sinonim za latinski *humerus* kot avtorji besedil iz nekaterih drugih medicinskih ved (npr. iz ved Diagnostika (B725) in Pediatrija (B660), kjer je v rabi izključno le beseda nadlahtnica) (15). Raba besed nadlahtnica in nadlaktica se razlikuje tudi med posameznimi viri korpusa Gigafida 2.0 (slika 4). Raba besede nadlahtnica je največja v založbi Beletrina, raba besede nadlaktica pa v založbi DZS (slika 5). Zanimivo je, da se v nekaterih založbah uporablja izključno le beseda nadlahtnica (Beletrina, Didakta in Ekipa), v nekaterih pa obe besedi. Možno je, da je izključna raba le ene besede povezana z internimi pravopisno-slogovnimi pravili teh založb.

V iztočnicah spletnih slovarjev Termania in Fran se beseda nadlahtnica pojavlja



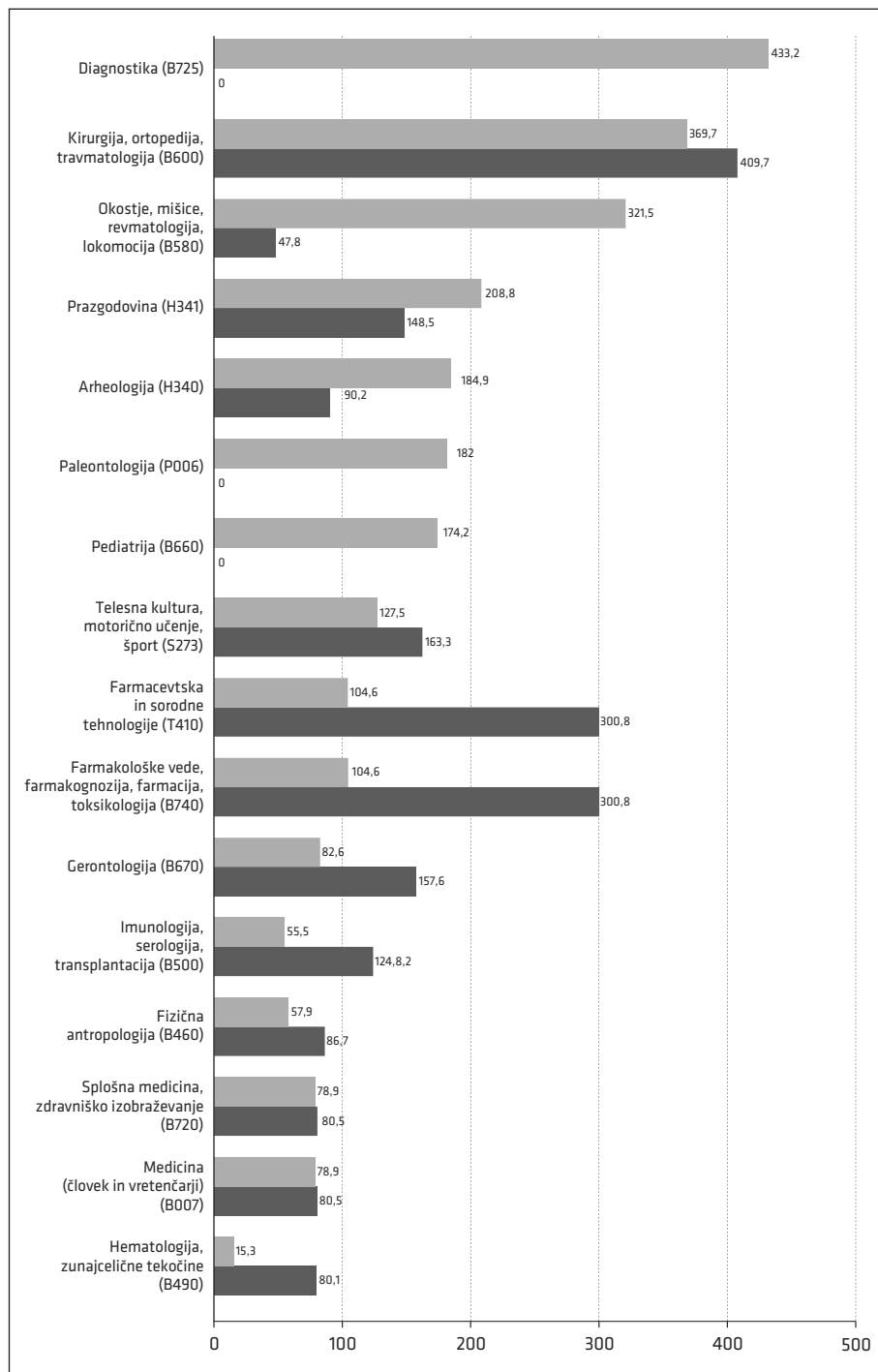
Slika 2. Raba besed nadlahtnica (svetla črta) in nadalaktica (temna črta) v različnih besedilnih tipih korpusa Gigafida 2.0 glede na korpusno poprečje, pri čemer je raba nad 100 nadpovprečna (nad 100 = bolj tipično, pod 100 = manj tipično) (18).

pogostejše kot beseda nadlaktica (tabela 2 in tabela 3). Skoraj vsi slovarji z besedo nadlahtnica in/ali besedo nadlaktica v iztočnicah imajo v iztočnicah besedo nadlahtnica (na portalu Termania 12/13, na portalu Fran pa 7/7). Edini slovar, ki v iztočnicah nima besede nadlahtnica, temveč le besedo nadlaktica, je Slovensko-srbsko-hrvaški slovar na portalu Termania (26). Prevod za slovensko besedo nadlaktica se v tem slovarju glasi: »nàdláktica ž nadlaktična kost, mišična kost«. V Srbsko-hrvaško-slovenskem slovarju istega avtorja pa se prevod za srbskohrvaško besedo *nadlaktica* glasi: »nàdlaktica ž anat. nadlahtnica« (27). Iz geselskih zapisov je videti veliko podobnost med besedama nadlaktica in

nadlaktica, beseda nadlahtnica pa se zdi zaradi svojega »h-ja« bolj slovenska. Štirje slovarji portala Termania imajo v iztočnicah obe besedi hkrati, to so: Slovar slovenskega knjižnega jezika (SSKJ), Slovenski pravopis 2001, Presisov večjezični slovar in Slovenski oblikoslovni leksikon, osem slovarjev pa ima v iztočnicah zgolj besedo nadlahtnica, to so: Slovenski medicinski slovar, vsi »slovensko-tujejezični slovarji« in Slovar sopomenk sodobne slovenščine (Sopomenke 1.0) (7, 16, 28–37). V slovarjih, kjer sta oba izraza, je beseda nadlaktica podrejeni sinonim. Na portalu Fran ni niti enega slovarja, ki bi v iztočnicah imel zgolj besedo nadlaktica. Štirje slovarji portala Fran imajo v iztočnicah obe

Tabela 2. Slovarji portala Termania z besedo nadlahtnica in/ali besedo nadlaktica v iztočnicah (8). + – beseda prisotna v slovarju, – – besede v slovarju ni, SSKJ – Slovar slovenskega knjižnega jezika, SAZU – Slovenska akademija znanosti in umetnosti, ZRC – Znanstvenoraziskovalni center, IATE – Interaktivna terminologija za Evropo (Interactive Terminology for Europe), CJVT – Center za jezikovne vire in tehnologije.

Slovarji	Akronim	Nadlahtnica	Nadlaktica
1 Slovar slovenskega knjižnega jezika	SSKJ	+	+
2 Presisov večjezični slovar – Amebis	Presis	+	+
3 Slovenski pravopis 2001 – SAZU in ZRC SAZU, Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša	pravopis	+	+
4 Slovenski oblikoslovni leksikon – Projekt »Sporazumevanje v slovenskem jeziku«, 2008–2013, Ministrstvo za izobraževanje, znanost, kulturo in šport	Sloleks	+	+
5 Slovensko-srbskohrvaški slovar – Janko Jurančič	sl-sh	–	+
6 Veliki slovensko-italijanski slovar – Sergij Šlenc	sl-it veliki	+	–
7 Veliki slovensko-nemški slovar – Doris Debenjak, Božidar Debenjak, Primož Debenjak	sl-de veliki	+	–
8 Slovensko-francoski slovar – Viktor Jesenik, Narcis Dembskij	sl-fr	+	–
9 Interaktivna terminologija za Evropo, 2016	IATE	+	–
10 Slovensko-nemški slovar – Maks Pleteršnik	Pleteršnik	+	–
11 Slovenski medicinski slovar – Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta	medicina	+	–
12 Slovensko-esperantski slovar – Mica Petrič	sl-eo	+	–
13 Sopomenke 1.0 – Slovar sopomenk sodobne slovenščine – Center za jezikovne vire in tehnologije, Univerza v Ljubljani	Sopomenke CJVT	+	–



Slika 3. Raba besed nadlahtnica (svetla črta) in nadalaktica (temna črta) v različnih vedah korpusa OSS 1.0 glede na korpusno povprečje, pri čemer je raba nad 100 nadpovprečna (nad 100 = bolj tipično, pod 100 = manj tipično; do 8 najpogostejših ved na besedo) (18).

Tabela 3. Slovarji portala Fran z besedo nadlahtnica in/ali besedo nadlaktnica v iztočnicah (9). SSKJ – Slovar slovenskega knjižnega jezika, eSSKJ – elektronski Slovar slovenskega knjižnega jezika, + – beseda prisotna v slovarju, – – besede v slovarju ni.

Slovarji	Akronim	Nadlahtnica	Nadlaktnica
1 Slovar slovenskega knjižnega jezika, druga, dopolnjena in deloma prenovljena izdaja: tiskana izdaja 2014, spletna izdaja 2014. Slovar v 97.669 sestavkih prinaša celovit opis besedja slovenskega knjižnega jezika iz obdobja od slovenskih klasikov 19. stoletja do leta 2013.	SSKJ ²	+	+
2 Slovar slovenskega knjižnega jezika. Rastoči slovar (od leta 2016). Slovar s popolnoma novim celovitim opisom besedja slovenskega knjižnega jezika od druge polovice 20. stoletja do danes.	eSSKJ	+	–
3 Slovenski pravopis 2001: pravopisni slovar, tiskana izdaja 2001, 2003, spletni izdaji 2010, 2014. Slovar v 97.669 sestavkih prinaša celovit opis besedja slovenskega knjižnega jezika iz obdobja od slovenskih klasikov 19. stoletja do leta 2013.	Pravopis	+	+
4 Sinonimni slovar slovenskega jezika: tiskana izdaja 2016, spletna izdaja 2018. Slovar v 75.230 sestavkih prinaša prikaz pomensko podobnih besed in besednih zvez v slovenskem jeziku.	Sinonimni	+	+
5 Geološki terminološki slovar: tiskana izdaja 2006, spletna izdaja 2013. Slovar vsebuje termine s področja geologije in je namenjen zlasti strokovnjakom; vsebuje definicije in podatke o prednostnih terminih.	Terminološki Geologija	+	–
6 Maks Pleteršnik, Slovensko-nemški slovar: tiskana izdaja 1894–1895, 2006, elektronska izdaja 2006, spletni izdaji 2010, 2014. Slovar v 103.185 sestavkih prinaša besedje slovenskega knjižnega jezika, ki je bilo v rabi v času njegovega nastanka, poleg tega pa tudi številne starejše in narečno obarvane besede o prednostnih terminih.	Zgodovinski	+	–
7 Slovar slovenskega knjižnega jezika: tiskane izdaje 1970–1991, 1995, 2008, spletne izdaje 2000, 2010, 2014. Slovar v 93.154 sestavkih prinaša celovit opis slovenskega knjižnega jezika iz obdobja od slovenskih klasikov 19. stoletja do zaključka redakcije posameznih knjig.	SSKJ	+	+

Tabela 4. Raba besed nadlahtnica in nadlaktnica v publikacijah Nacionalnega inštituta za javno zdravje. NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje, MKB-10-AM – Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, Avstralska modifikacija, enajsta izdaja, KTDP – Klasifikacija terapevtskih in diagnostičnih postopkov in posegov.

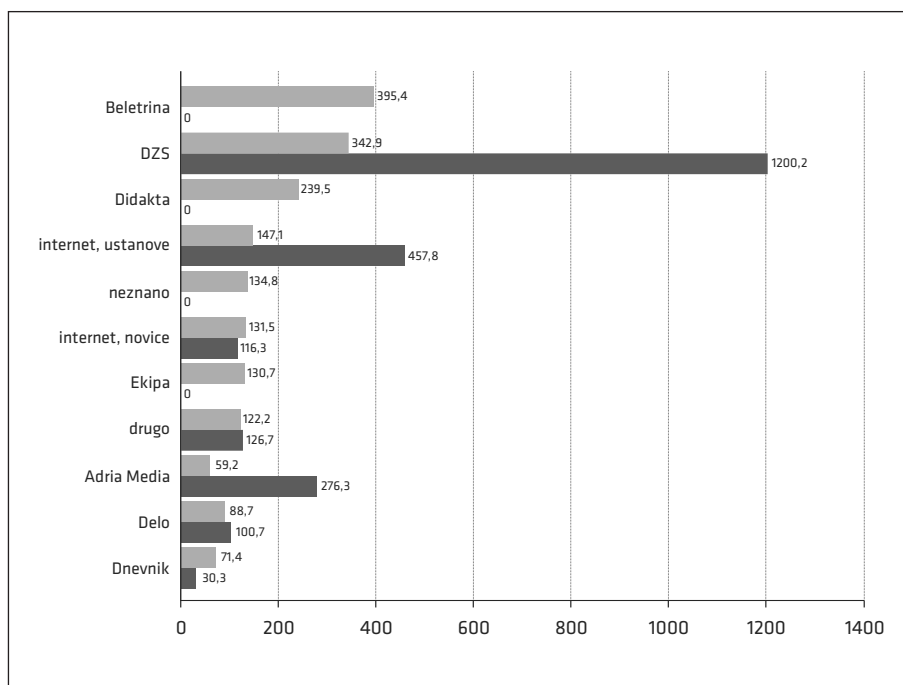
Naslov publikacije NIJZ	Akronim	Nadlahtnica	Nadlaktnica
1 Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, Avstralska modifikacija, enajsta izdaja	MKB-10-AM	–	+
2 Klasifikacija terapevtskih in diagnostičnih postopkov in posegov, šesta izdaja	KTDP	+	–

Tabela 5. Raba besed nadlahtnica in nadlaktnica v tiskanih izdajah slovenskih učbenikov z anatomsko vsebino. + – beseda prisotna v učbeniku, – – besede v učbeniku ni.

Učbeniki	Leto izdaje	Nadlahtnica	Nadlaktnica
1 Anatomija: skripta za študente medicine.	1965	+	–
2 Del 1, Uvod, osteologia, syndesmologia,	1974	+	–
3 myologia	1978	+	–
4 Valentina Kobe in sodelavci	1986	–	+
5	2003	–	+
6	2012	–	+
7 Anatomija, histologija, fiziologija	2007	+	–
8 Draga Štiblar-Martinčič in sodelavci	2008	+	–
9	2012	+	–
10	2016	+	–
11 Splošna anatomija in fiziologija	1979	+	–
12 Anton Širca	1983	+	–
13 Anatomija človeškega telesa: praktikum iz virtualne anatomije človeškega telesa Del 1, (Anatomege). Lidija Šaherl Kocbek, Mateja Rakuša	2016	+	–
14 Funkcionalna anatomija zgornjega uda: skripta za študente Zdravstvene fakultete Sonja Hlebš	2019	+	–
15 Manualno testiranje mišic Miroljub Jakovljevič, Sonja Hlebš	1998	–	+
16 500 testnih vprašanj iz anatomije Raja Gošnak Dahmane, Samo Ribarič	1996	+	–
17 Ilustrirana anatomija Raja Gošnak Dahmane	1998	+	–
18 Anatomija za zdravstvene delavce Raja Gošnak Dahmane	2021	+	–
19 Anatomija in fiziologija človeka: učbenik za programe Zdravstvena nega, Farmacevtski tehnik, Zobotehnik, Kozmetični tehnik in Tehnik laboratorijske biomedicine Marjana Dolinar, Vera Cunk Manić, Ida Tarman-Šmit	2016	+	–
20 Anatomske slike, študijsko gradivo Draga Štiblar-Martinčič, Erika Cvetko	2022	+	–
21 Anatomija in fiziologija človeka Štefan Plut	2002	+	–
22 Funkcionalna anatomija: za študente Aplikativne kineziologije Dean Ravnik, Andrej Kocjan	2018	–	+
23 Biologija 9. Učbenik za 9. razred devetletke Urška Lunder	2005	+	–
24 Anatomija gibanja: Uvod v analizo telesnih tehnik Balandine Calais-Germain	2007	+	–
25 Nujna medicinska pomoč Ivan Kalinšek	1984	–	+
26 Kirurgija Vladimir Smrkolj (glavni urednik)	2014	+	–

Tabela 6. Raba besed nadlahtnica in nadlaktница v tiskanih izdajah slovenskih anatomskih atlasov.
+ – beseda prisotna v atlasu, – – besede v atlasu ni.

Atlas	Leto izdaje	Nadlahtnica	Nadlaktnica
1 Anatomski atlas iz sistemskega in topografskega gledišča. Del 1, Zgornji in spodnji ud Rolf Leutert, Gerald Bertolini, Alenka Dekleva (urednik)	1987	+	–
3 Slikovni slovar človeškega telesa	1993	+	–
4 Barvni atlas anatomije človeka Robert Matthew Hay Mcminn, Dean Ravnik (odgovorni urednik)	1995	+	–
5 Anatomski atlas: vodnik po človeškem telesu	1996	–	+
6 Človeško telo: vodnik po človeškem telesu	1997	–	+
4 Usbornova enciklopedija človeškega telesa	2005	+	–
7 Atlas anatomije človeka Frank H. Netter, Dean Ravnik (prevajalec, urednik); John T. Hansen (urednik, avtor dodatnega besedila)	2005	–	+
8 Anatomska pobarvanka	2011	–	+



Slika 4. Raba besed nadlahtnica (svetla črta) in nadlaktnica (temna črta) v različnih virih korpusa Gigafida 2.0 glede na korpusno poprečje, pri čemer je raba nad 100 nadpovprečna (nad 100 = bolj tipično, pod 100 = manj tipično; do 8 najpogostejših virov na besedo) (18).

besedi hkrati, to so: Slovenski pravopis, Sinonimni slovar slovenskega jezika in dve izdaji SSKJ, prva izdaja in druga izdaja, trije slovarji pa imajo v iztočnicah le besedo nadlahtnica, to so: Rastoči slovar slovenskega knjižnega jezika (eSSKJ), Geološki terminološki slovar in zgodovinski Slovensko-nemški slovar (38–44). Geselski zapisi za besedo nadlahtnica se med slovarji razlikujejo: v drugi izdaji SSKJ se glasi: »nadláhtnica -e ž (â) anat. kost v nadlakti: zlomiti si nadlahtnico; nadlahtnica in podlahtnica«, v slovarju eSSKJ se glasi: »nadláhtnica nadláhtnice samostalník ženskega spola [nadláhtnica]; kost v nadlahti, ki sega od rame do komolca«. ETIMOLOGIJA: †nadlahten, v slovarju Sopomenke 1.0 se glasi: »medicina humerus«, v slovarju Sinonimni se glasi: »anat. kost v nadlakti« in dodatno še SINONIMI: anat. nadlaktica in GLEJ ŠE: kost, v Slovenskem medicinskem slovarju pa se glasi: »nadláhtnica -e ž kost v nadlaktu sin. humerus -a, humerus -i«. Iz zapisov je razvidno, da je nepoenoteno poimenovan tudi del telesa, v katerem nadlahtnica leži. Slovenski medicinski slovar je najizčrpnjša zbirka slovenskih medicinskih izrazov, ki ima pomembno vlogo pri uveljavljanju domačih medicinskih izrazov (45). Upravičeno lahko domnevamo, da ima tudi njegov geselski zapis za nadlahtnico pomemben usmerjevalni vpliv in da je povezan s pogostejšim pojavljanjem besede nadlahtnica v slovenskih medicinskih besedilih, verjetno tudi v drugih nemedicinskih strokovnih in poljudnih besedilih.

S pregledom elektronskih publikacij NIJZ smo ugotovili, da se eden od domačih izrazov pojavlja izključno v eni publikaciji, drugi pa izključno v drugi publikaciji, medtem ko se standardiziran anatomski izraz humerus pojavlja v obeh publikacijah. V publikaciji MKB-10-AM se uporabljata izraza nadlaktica in humerus. Izraz nadlaktica npr. najdemo v poglavju 19 – Poškodbe, zastrupitve in nekatere druge posledice zunanjih vzrokov (S00–T98), izraz

humerus pa npr. v poglavju 13 – Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva (M00–M99) (24). Primeri kodnih zapisov v tej publikaciji se npr. glasijo: »Zlom zgornjega dela nadlaktnice, velika grča« (koda S42.24); »Zlom spodnjega dela nadlaktnice, obeh kondilov, neopredeljen« (koda S42.44) in 2 »Zgornji ud; humerus, komolec« (koda M00), ki ga najdemo pod točko 2 v uvodnem poglavju Gnojni artritis, kjer so naštet mesta prizadetosti v telesu. V šesti izdaji KTDP se uporabljata izraza nadlahtnica in humerus. Oba izraza lahko najdemo v poglavju 15 – Klinični posegi na mišično-skeletnem sistemu (bloki 1360–1580) (25). Primeri zapisov v tej publikaciji so: »Zaprta naravna zloma nadlahtnice ali komolca« (blok 1413), »Zaprta naravna zloma distalnega dela nadlahtnice; vključeno: kondil humerusa in suprakondil humerusa« (koda 47456–00). Zakaj raba izrazov nadlahtnica in nadlaktica med obema publikacijama ni usklajena, ne vemo, kot tudi ne vemo, zakaj se v tovrstnih strokovnih publikacijah za poimenovanje anatomske strukture raje ne uporabljajo zgolj standardizirani mednarodni anatomske termini v poslovenjeni obliki.

V knjižnih izdajah slovenskih učbenikov z anatomske vsebine se beseda nadlahtnica pojavlja pogostejše od besede nadlaktica (tabela 5). Le šest od šestindvajsetih pregledanih učbenikov uporablja besedo nadlaktica. Ti učbeniki so: Nujna medicinska pomoč, zadnje tri izdaje učbenika anatomije za študente medicine in dentalne medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani, učbenik Manualno testiranje mišic za študente Zdravstvene fakultete Univerze v Ljubljani in učbenik Funkcionalna anatomija za študente kineziologije na Univerzi na Primorskem (15, 46–50). Ostalih dvajset učbenikov je kot slovenski sinonim za latinski *humerus* izbralo besedo nadlahtnica. Ti učbeniki so: prve tri izdaje učbenika anatomije za študente medicine in dentalne medicine na Medicinski fakulteti Univerze

v Ljubljani, štiri izdaje učbenika Anatomija, histologija, fiziologija, dve izdaji učbenika Splošna anatomija in fiziologija, Anatomija človeškega telesa, Funkcionalna anatomija zgornjega uda, trije učbeniki za anatomijo Zdravstvene fakultete, Anatomija in fiziologija človeka: Učbenik za programe Zdravstvena nega, Farmacevtski tehnik, Zobotehnik, Kozmetični tehnik, Tehnik laboratorijske biomedicine, učbenik za študente na Fakulteti za šport, učbenik anatomije in fiziologije človeka za srednje šole, učbenik biologije za osnovne šole, Anatomija gibanja – Uvod v analizo telesnih tehnik in učbenik za kirurgijo (51–70). Število pregledanih učbenikov je relativno majhno in zavedamo se, da je to slabost naše raziskave. Vendar menimo, da smo pregledali ključne slovenske univerzitetne učbenike anatomije in da so naši rezultati pomembni za ta segment učbenikov. Večina učbenikov kot prednostni slovenski sinonim za latinski *humerus* uporablja besedo nadlahtnica. Ta izbira se ujema z zapisom v Slovenskem medicinskem slovarju (7). Čeprav besedo nadlaktica uporabljajo le redki učbeniki, se zdi, da njihov vpliv ni nepomemben. Možno je, da je pojavljanje besede nadlaktica v nerecenziranih strokovnih in znanstvenih besedilih, v medicinski vedi Kirurgija, ortopedija, travmatologija (B600) in v slovenskem prevodu enajste izdaje MKB-10-AM posledica njihovega usmerjevalnega vpliva.

S pregledom slovenskih izdaj anatomskih atlasov smo ugotovili, da se besedi nadlahtnica in nadlaktica pojavljata enako pogosto (tabela 6). Štirje atlasi uporabljajo besedo nadlahtnica, med njimi tudi Bertolinijev in McMinnov atlas, drugi štirje pa besedo nadlaktica, med njimi tudi Netterjev atlas (71–78). Možno je, da se dvojnost rabe besed nadlahtnica in nadlaktica v anatomskih atlasih odraža v neusklajeni rabi besed nadlahtnica in nadlaktica v učbenikih ter v strokovnih in znanstvenih besedilih s tega področja.

Za nasvet glede prednostne izbire besed smo se obrnili tudi na Terminološko svetovalnico, ki deluje pod okriljem Inštituta za slovenski jezik Frana Ramovša Znanstvenoraziskovalnega centra Slovenske akademije znanosti in umetnosti (ZRC SAZU) in je namenjena zlasti področnim strokovnjakom, pa tudi drugim uporabnikom, ki se srečujejo s terminološkimi problemi (79). Avtorici tega prispevka se je nedavno zgodilo, da s soavtoricami nastajajočega učbenika ni našla skupnega jezika glede prednostne izbire domačih imen za anatomske strukture nadlahti. Za področje medicine so ji priporočili rabo ustaljenih izrazov, ki jih navaja Slovenski medicinski slovar, torej besedi »nadalhtnica« in »nadalaket«, pri terminih s pridevniško sestavino pa obliko »nadalakti« (7). Ker pa so tudi oni opazili, da povezani pojmi »nadalhtnica, nadalaket in nadalakti« niso poimenovani usklajeno in da je pri rabi teh besed prišlo do nenavadne situacije, so za dodatno razlago v zvezi s tem zaprosili še etimologa akademika profesorja doktorja Marka Snoja, katerega obširno razlago so vključili v svoj odgovor, ki je objavljen tudi na spletni strani portala Fran (9). Iz razlage akademika profesorja Snoja je razumeti, da povezani pojmi »nadalhtnica, nadalaket in nadalakti« niso usklajeno poimenovani zato, ker ima pridevnik »nadalakten« med glasoma »t« in »n« polglasnik v dveh zelo pogosto rabljenih oblikah, beseda »nadalhtnica« pa v nobeni. Zaključni stavek razlage se glasi: »Prvotna beseda nadlaktica je bila torej glasoslovno nesprejemljiva, njena vez s samostalnikoma laket in nadalaket ter pridevnikom nadlakten, ki že sami na pol kljubujejo glasovnim zakonitostim, pa prešibka, zato je pričakovano podlegla priliki kt > ht in se prevladujoče razvila v nadalhtnica.«

Dilema glede izbire besed nadalhtnica in nadlaktica torej ne obstaja le v strokovnem jeziku, temveč je v slovenščini že dolgo prisotna. To potrjuje tudi prispevek priznanega jezikoslovca, leksikografa in

prevajalca, Ivana Tominca, ki je v rubriki Slovníške in pravopisne drobtine v reviji Jezik in slovstvo izšel že pred skoraj sedemdesetimi leti (17). V prispevku z naslovom »Nadlaktnica ali nadlahtnica« jezikoslovec Tominec pojasnjuje, zakaj so v primeru besed nadlahtnica in nadlahten v slovenskem knjižnem jeziku pravilne samo oblike s »ht«. Pojasnilo izhaja iz dejstva, da je soglasniško skupino »kt« slovenščina preobrazila v »ht« in da glasovni razvoj terja v imenovalniku obliko »laket«, v sklonih, kjer je polglasnik onemel, pa soglasniško skupino »ht«, tako v rodilniku »lahta«, v množini pa »lahti«. Ker pa pri razvoju jezika igra pomembno vlogo tudi analogija, se je imenovalnik »laket«, zaradi oblik v sklonih, preobrazil v »lahet«. Avtor v prispevku med drugim pravi: »Ker so po zgodovinskem ravnanju vse oblike besede »laket« upravičene, jih je vse v svoj slovar sprejel tudi Slovenski pravopis,« in sklene prispevek z besedami: »Pri pridevniki »podlahten« in »nadlahten« pa pri samostalnikih »podlahtnica« in »nadlahtnica« za analogijo, ki bi bila nadomestila skupino »ht« s »kt«, ni bilo osnove, zato so samo oblike s »ht« v knjižnem jeziku pravilne« (17). Danes ta pravila veljajo le še za samostalni »nadlahtnica«, za pridevnik »nadlahten« pa ne več – saj so tako splošnojezikovni slovarji kot tudi Slovenski medicinski slovar za prednostni izraz izbrali pridevnik »nadlakten« (79). Ta usmerjevalna priporočila se kažejo tudi v spremembi rabe besed »nadlahten« in »nadlakten« v korpusu sprotne slovenščine Trendi, saj je v obdobju 2019–2024 v povprečju besedi »nadlakten« raba narasla za 2229 %, besedi »nadlahten« pa raba upadla za 72 % (18).

Jezik se razvija, določeni termini lahko postanejo zastareli in se uveljavijo sčasoma drugi. Do sprememb so odprti vsi slovarji, vendar posodobitev geselskih zapisov razumljivo poteka z določenim časovnim zamikom. Zapisi v učbenikih, jezikovnih priročnikih in slovarjih so pomembni za razvoj strokovnega besedja, saj so uporabniki teh jezikovnih virov pogosto tudi sami pisci usmerjevalnih besedil. Glede na vse raziskano lahko zaključimo, da je beseda nadlahtnica trenutno pravilnejši slovenski sinonim za latinski *humerus* kot beseda nadlaktnica.

Zaključek

Z raziskavo smo ugotovili, da se v pregledanih pisnih virih beseda nadlahtnica pojavlja pogostejše od besede nadlaktnica. Pogostejša je v korpusih slovenskega jezika, v iztočnicah spletnih slovarjev in v univerzitetnih učbenikih anatomije. Prednostno rabo besede nadlahtnica za strokovna področja medicine priporočata tudi Slovenski medicinski slovar in Terminološka svetovalnica. Med redkimi pomembnimi pregledanimi viri, ki uporabljajo besedo nadlaktnica, so učbenik anatomije na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani, Netterjev Atlas anatomije človeka in enajsta izdaja MKB-10-AM, ki se v zdravstvu dnevno uporablja za klasifikacijo bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov. Čeprav dvojnost rabe besed nadlahtnica in nadlaktnica ni pravi vsebinski problem, ki bi vplival na razumljivost strokovnega besedila, menimo, da je vsaka skrb za enotno in usklajeno strokovno besedje pomembna. V prispevku je tudi prikazano, na kaj vse se lahko naslonimo ob iskanju najboljše terminološke ustreznice.

LITERATURA

1. Vintar Š. Terminologija: Terminološka veda in računalniško podprta terminografija [internet]. Ljubljana: Znanstvena založba Filozofske fakultete; c2017 [citirano 2024 Jun 24]. Dosegljivo na: <https://e-knjige.ff.uni-lj.si>. doi: 10.4312/9789612379889
2. Tonin G. Medicinska terminologija: Terminotvorni postopki in kratice [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2021.
3. Tonin G. Medicinska terminologija in terminotvorje. Med Razgl. 2022; 61 Suppl 1: 47–62.
4. Žagar Karer M. Terminologija, terminološki viri in terminološko svetovanje. Med Razgl. 2022; 61 Suppl 1: 39–45.
5. F: Terminologia Anatomica. 2nd ed. [internet]. Halifax: Federative International Programme for Anatomical Terminology; 2020 [citirano 2023 Oct 24]. Dosegljivo na: <https://libraries.dal.ca/Fipat/ta2.html>
6. Strzelec B, Chmielewski PP, Gworys B. The Terminologia anatomica matters: Examples from didactic, scientific, and clinical practice. Folia Morphol (Warsz). 2017; 76 (3): 340–7.
7. Medicinska fakulteta: Slovenski medicinski slovar [internet]. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; Kamnik: Amebis. c2012–2024 [citirano 2024 Jul 23]. Dosegljivo na: <http://www.termania.net/slovarji/95/slovenski-medicinski-slovar>
8. Amebis: Termania [internet]. Kamnik: Amebis. c2010–2024 [citirano 2024 Jul 23]. Dosegljivo na: <https://www.termania.net>
9. ISJFR, ZRC SAZU: Fran [internet]. Ljubljana: Inštitut za slovenski jezik Franca Ramovša, Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti; Kamnik: Amebis, Hruška. c2023 [citirano 2024 Jul 23]. Dosegljivo na: <https://fran.si>
10. Bradač F. Latinsko-slovenski slovar. 3rd ed. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1980.
11. Likar M. Medicinski slovar: Slovensko-angleški, angleško-slovenski. Radovljica: Didakta; 2009.
12. Pejčovič B, Jesenšek M. Vodnik skozi anatomsko terminologijo. 1st ed. Maribor: Medicinska fakulteta; 2013.
13. Košir A. Nomina anatomica po naše. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1966.
14. Širca A. Kako pisati anatomske strokovne izraze v slovenskih besedilih. Med Razgl. 1993; 32 (4): 657–64.
15. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Anatomija: Skripta za študente medicine. Del 1, Kost, sklepi, mišice. 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2012.
16. Dobrovoljc K, Krek S, Holozan P, et al. Sloleks: Slovenski oblikoslovni leksikon [internet]. Ljubljana: Trojina, Zavod za uporabno slovenistiko; 2015 [citirano 2024 Jul 23]. Dosegljivo na: <http://hdl.handle.net/11356/1039>
17. Gaberc V, Tominec I, Jesenovec F. Slovnške in pravopisne drobtine. Jez Slovst. 1956; 2 (3): 125–8.
18. CJVT: Korpusnik: Povzemalnik korpusnih podatkov [internet]. Ljubljana: Center za jezikovne vire in tehnologije, CLARIN.SI, Univerza v Ljubljani, Inštitut Jožef Štefan, Ministrstvo za Kulturo. c2022–2023 [citirano 2024 Apr 23]. Dosegljivo na: <https://korpusnik.cjvt.si>
19. Žagar K, Ferme M, Ojsteršek M, et al. Corpus of scientific texts from the Open Science Slovenia portal OSS 1.0 [internet]. Maribor: Fakulteta za elektrotehniko, računalništvo in informatiko, Univerza v Mariboru; Ljubljana: CLARIN.SI. 2023 [citirano 2024 Apr 23]. Dosegljivo na: <http://hdl.handle.net/11356/1774>
20. Krek S, Erjavec T, Repar A, et al. Corpus of written standard Slovene Gigafida 2.0 [internet]. Ljubljana: Center za jezikovne vede in tehnologije, Univerza v Ljubljani, CLARIN.SI. 2019 [citirano 2024 Apr 23]. Dosegljivo na: <http://hdl.handle.net/11356/1320>
21. Kosem I, Čibej J, Dobrovoljc K, et al. Spremljevalni korpus Trendi: Metode, vsebina in katalogizacija besedil. In: Fišer D, Erjavec T, eds. Zbornik konference: Jezikovne tehnologije in digitalna humanistika; 2022 Sep 15–16; Ljubljana: Inštitut Jožef Štefan, Filozofska Fakulteta, Univerza v Ljubljani; c2022. p. 86–92.
22. JANES: Jezikoslovna analiza nestandardne slovenščine [internet]. c2014–2017 [citirano 2024 Apr 23]. Dosegljivo na: <https://nl.ijs.si/janes/>
23. Zwitter Vitez A, Zemljarič Miklavčič J, Krek S, et al. Gos [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za izobraževanje, znanost, kulturo in šport. 2012 [citirano 2024 Apr 23]. Dosegljivo na: <http://www.korpus-gos.net>
24. WHO, NIJZ: Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10AM), verzija 11 [internet]. Geneva: World Health Organization; Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2019 [citirano 2024 Jul 24]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/12/MKB-10-AM_v11_slo.pdf
25. IVZ: Klasifikacija terapevtskih in diagnostičnih postopkov (KTDP), verzija 6 [internet]. London: Commonwealth of Australia; Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravje; c2008 [citirano 2024 Jul 24]. Dosegljivo na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2021/12/ks_ktdp_verzija_6.pdf

26. Jurančič J. Slovensko-srbskohrvaški slovar [internet]. Kamnik: Amebis. c2023 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: https://www.termania.net/slovarji/589/Slovensko_srbskohrvaski_slovar
27. ISJFR, ZRC SAZU: Slovar slovenskega knjižnega jezika [internet]. Ljubljana: Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša, Založba Znanstvenoraziskovalnega centra, Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti; Kamnik: Amebis. c1970–2010 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://www.termania.net/slovarji/58/slovar-slovenskega-knjiznega-jezika>
28. ISJFR, ZRC SAZU. Slovenski pravopis 2001 [internet]. Ljubljana: Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša, Založba Znanstvenoraziskovalnega centra, Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti; Kamnik: Amebis. c2001–2010 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://www.termania.net/slovarji/20/slovenski-pravopis>
29. Holozan P. Presisov večjezični slovar [internet]. Kamnik: Amebis. c2010 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://www.termania.net/slovarji/70/presisov-vecjezicni-slovar>
30. Jurančič J. Srbskohrvatsko-slovenski in slovensko-hrvatskosrbski slovar. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1976.
31. Pleteršnik M. Slovensko-nemški slovar [internet]. Kamnik: Amebis; Ljubljana: Založba Znanstvenoraziskovalnega centra, Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti. c2010 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://www.termania.net/slovarji/19/slovensko-nemski-slovar>
32. Interactive Terminology for Europe (IATE) [internet]. Luxembourg: Translation Centre for the Bodies of the European Union. c1999–2024 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <https://iate.europa.eu/home>
33. Petrič M. Slovensko-esperantski slovar. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1963.
34. Debenjak D, Debenjak B, Debenjak P. Veliki slovensko-nemški slovar [internet]. Kamnik: Amebis. c2023 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: https://www.termania.net/slovarji/587/Veliki_slovensko_nemski_slovar
35. Jesenik V, Dembskij N. Slovensko-francoski slovar [internet]. Kamnik: Amebis. c2023 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: https://www.termania.net/slovarji/584/Slovensko_francoski_slovar
36. Šlenc S. Veliki slovensko-italijanski slovar [internet]. Kamnik: Amebis. c2023 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: https://www.termania.net/slovarji/586/Veliki_slovensko_italijanski_slovar
37. Slovar sopomenk sodobne slovenščine [internet]. Ljubljana: Znanstvena založba Filozofske fakultete, Univerza v Ljubljani. c2017 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://viri.cjvt.si/sopomenke/slv/>
38. ZRC SAZU, ISJFR: Slovenski pravopis [internet]. Ljubljana: Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti, Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša; Kamnik: Amebis, Hruška. 2014 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://www.fran.si>
39. Snoj J, Ahlin M, Lazar B, et al. Sinonimni slovar slovenskega jezika [internet]. Ljubljana: Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti, Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša; Kamnik: Amebis, Hruška. c2018 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <https://fran.si/iskanje?FilteredDictionaryIds=208&View=16Query=%2A>
40. Ahlin M, Bokal L, Gložančev A, et al. Slovar slovenskega knjižnega jezika [internet]. Ljubljana: Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti, Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša; Kamnik: Amebis, Hruška; c2014 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://www.fran.si/130/sskj-slovar-slovenskega-knjiznega-jezika>
41. Ahlin M, Lazar B, Praznik Z, et al. Slovar slovenskega knjižnega jezika. Druga, dopolnjena in deloma prenovljena izdaja. Jez Slovst. 2014; 59 (4): 121–7.
42. ZRC SAZU, ISJFR: eSSK: Slovar slovenskega knjižnega jezika 2016 [internet]. Ljubljana: Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti, Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša; Kamnik: Amebis, Hruška. 2014 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://www.fran.si>
43. Pleničar M. Geološki terminološki slovar [internet]. Ljubljana: Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti. c2013 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://isjfr.zrc-sazu.si/si/terminologisce/slovarji/geoloski#v>
44. Pleteršnik M. Slovensko-nemški slovar [internet]. Ljubljana: Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti, Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša; Kamnik: Amebis, Hruška. 2014 [citirano 2024 Jun 20]. Dosegljivo na: <http://www.fran.si/136/maks-pletersnik-slovensko-nemski-slovar>
45. Legan M, Legan Kokol N. Slovenščina v znanstvenih člankih in vloga Slovenskega medicinskega slovarja. Med Razgl. 2022; 61 Suppl 1: 35–8.
46. Kalinšek I. Nujna medicinska pomoč. 1st print. Ljubljana: Dopisna delavska univerza, Univerzum; 1984.
47. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Anatomija: Skripta za študente medicine. Del 1, Kost, sklepi, mišice. 4th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1986.

48. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Anatomija: Skripta za študente medicine. Del 1, Kosti, sklepi, mišice. Updated 6th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2003.
49. Jakovljevič M, Hlebš S. Manualno testiranje mišic. 8th reprint. Ljubljana: Zdravstvena fakulteta; 2023.
50. Ravnik D, Kocjan A. Funkcionalna anatomija: Za študente Aplikativne kineziologije. Koper: Založba Univerze na Primorskem; 2018.
51. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Anatomija: Skripta za študente medicine. Del 1, Uvod, osteologia, syndesmologia, myologia. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1965.
52. Kobe V, Dekleva A, Kordaš I, et al. Anatomija: Skripta za študente medicine. Del 1. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1974.
53. Kobe V, Dekleva A, Kordaš I, et al. Anatomija: Skripta za študente medicine. Del 1. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1978.
54. Štiblar-Martinič D, Cör A, Cvetko E, et al. Anatomija, histologija, fiziologija. 1st ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2007.
55. Štiblar-Martinič D, Cör A, Cvetko E, et al. Anatomija, histologija, fiziologija. 2nd ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2008.
56. Štiblar-Martinič D, Cvetko E, Cör A, et al. Anatomija, histologija, fiziologija. 3rd ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2012.
57. Štiblar-Martinič D, Cvetko E, Cör A, et al. Anatomija, histologija, fiziologija. 4th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2016.
58. Širca A. Splošna anatomija in fiziologija. Ljubljana: Višja šola za zdravstvene delavce; 1979.
59. Širca A. Splošna anatomija in fiziologija: Slikovna priloga. 2nd ed. Ljubljana: Višja šola za zdravstvene delavce; 1983.
60. Kocbek Šaherl L, Rakuša M. Anatomija človeškega telesa: Praktikum iz virtualne anatomije človeškega telesa. Del 1. 1st ed. Maribor: Medicinska fakulteta; 2016.
61. Hlebš S. Funkcionalna anatomija zgornjega uda: Skripta za študente Zdravstvene fakultete. 3rd reprint. Ljubljana: Zdravstvena fakulteta; 2019.
62. Gošnak Dahmane R. Anatomija. 1st ed. Ljubljana: Visoka šola za zdravstvo; 1996.
63. Gošnak Dahmane R. Ilustrirana anatomija. 1st ed. Ljubljana: Tehniška založba Slovenije; 1998.
64. Gošnak Dahmane R. Anatomija za zdravstvene delavce. 1st ed. Ljubljana: Zdravstvena fakulteta; 2021.
65. Dolinar M, Cunk Manič V, Tarman-Šmit I. Anatomija in fiziologija človeka: Učbenik za programe zdravstvena nega, farmacevtski tehnik, zobotehnik, kozmetični tehnik in tehnik laboratorijske biomedicine. 2nd ed. Podsmreka: Pipinova knjiga; 2016.
66. Štiblar-Martinič D, Cvetko E. Anatomske slike: Študijsko gradivo. 3rd reprint. Ljubljana: Fakulteta za šport; 2022.
67. Plut Š. Anatomija in fiziologija človeka. Učbenik. 1st ed. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 2022.
68. Lunder U. Biologija 9. učbenik za 9. razred devetletke. 1st ed. Ljubljana: Rokus; 2005.
69. Calais-Germain B. Anatomija gibanja: Uvod v analizo telesnih tehnik. Ljubljana: Zavod Emanat; 2007.
70. Smrkolj V, Pivec G, Turčič J, et al. Kirurgija. Celje: Grafika Gracer; 2014.
71. Bertolini R, Leutert G. Anatovski atlas iz systemskega in topografskega gledišča. Del 1, Zgornji in spodnji ud. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1987.
72. McMin RMH. Barvni atlas anatomije človeka. 1st slovene ed. Ljubljana: EWO; Državna založba Slovenije; 1995.
73. Peček A, Plešej J. Slikovni slovar človeškega telesa. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1993.
74. Claybourne A. Usbornova enciklopedija človeškega telesa. Ljubljana: Karantanija; 2005.
75. Muñoz Tenllado A. Anatovski atlas: Vodnik po človeškem telesu. 1st print. Ljubljana: Tehniška založba Slovenije; 1996.
76. Arnau E. Človeško telo: Vodnik po človeškem telesu. 1st print. Ljubljana: Tehniška založba Slovenije; 1997.
77. Constant CR, Brassett C, Spear M. Anatomska pobarvanka. 1st print. Ljubljana: Tehniška založba; 2011.
78. Netter FH, Ravnik D, Hansen JT. Atlas anatomije človeka. 1st slovenian ed. Beograd: Data status; 2005.
79. ZRC SAZU: Terminološka svetovalnica [internet]. Ljubljana: Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti. c2000–2024 [citirano 2023 Oct 26]. Dosegljivo na: <https://isjfr.zrc-sazu.si/sl/terminologisce/svetovanje/nadlahtnica>

Noah Emil Glisik¹

Probiotična terapija s sevom *Lactobacillus* in izločanje glukagonu podobnega peptida 1 pri sladkorni bolezni tipa 2: pregled novejšje literature

Probiotic Lactobacillus Therapy and Glucagon-Like Peptide 1 Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Recent Literature

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *Lactobacillus*, probiotiki, sladkorna bolezen tipa 2, glukagonu podoben peptid 1 (GLP-1), presnova glukoze

IZHODIŠČA. Probiotične intervencije, zlasti z uporabo sevov *Lactobacillus*, pridobivajo na pomenu kot možna terapevtska možnost za izboljšanje izločanja glukagonu podobnega peptida 1, kar je ključen mehanizem pri obvladovanju sladkorne bolezni tipa 2. METODE. Pregled literature vključuje klinične in predklinične raziskave, objavljene med letoma 2015 in 2024, ki proučujejo učinke različnih sevov *Lactobacillus* na izločanje glukagonu podobnega peptida 1 ter povezane presnovne učinke. Iskanje je bilo izvedeno v bazah PubMed, JSTOR in Web of Science, dostopnih prek Univerze v Mariboru, z uporabo specifičnih ključnih besed in logičnih operatorjev. Podatki so bili analizirani in zbrani v programu Microsoft Excel. REZULTATI. Rezultati predkliničnih raziskav na živalskih modelih kažejo obetavne učinke *Lactobacillus* na izločanje glukagonu podobnega peptida 1. Vendar pa klinične raziskave na ljudeh prinašajo bolj raznolike rezultate, kar je posledica razlik v mikrobioti, fizioloških razlikah in neskladnostih v probiotičnih formulacijah. RAZPRAVA. Medtem ko predklinične raziskave podpirajo pozitiven vpliv *Lactobacillus* na glukagonu podoben peptid 1, je potrebna večja skladnost v kliničnih raziskavah, da bi potrdili terapevtsko zmožnost pri ljudeh. Nadaljnje raziskave, vključno z večcentričnimi in dolgoročnimi raziskavami, bi lahko prispevale k razvoju posamezniku prilagojenih probiotičnih strategij za izboljšanje glikemičnega nadzora pri sladkorni bolezni tipa 2.

¹ Noah Emil Glisik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; noah.glisik@student.um.si

ABSTRACT

KEY WORDS: *Lactobacillus*, probiotics, type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucose metabolism

BACKGROUND. Probiotic interventions, particularly those involving *Lactobacillus* strains, are gaining attention as a potential therapeutic option for enhancing glucagon-like peptide 1 secretion, a key mechanism in the management of type 2 diabetes mellitus. **METHODS.** This literature review includes clinical and preclinical studies published between 2015 and 2024 that examine the effects of various *Lactobacillus* strains on glucagon-like peptide 1 secretion and related metabolic outcomes. Searches were conducted in the PubMed, JSTOR and Web of Science databases, which were accessed through the University of Maribor, using specific keywords and Boolean operators. Data were analyzed and organized in Microsoft Excel. **RESULTS.** Preclinical studies on animal models demonstrate promising effects of *Lactobacillus* on glucagon-like peptide 1 secretion. However, clinical studies in humans yield more variable results, largely due to differences in microbiota, physiological factors, and inconsistencies in probiotic formulations. **DISCUSSION.** While preclinical studies support a positive impact of *Lactobacillus* on glucagon-like peptide 1, greater consistency in clinical research is needed to validate its therapeutic potential in humans. Further research, including multicenter and long-term studies, may help develop personalized probiotic strategies to improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus.

UVOD

Sladkorna bolezen tipa 2 (angl. *type 2 diabetes mellitus*, T2DM) je presnovna motnja, katere incidenca se je v zadnjih desetletjih povečala. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organisation, WHO) ima T2DM več kot 422 milijonov odraslih po vsem svetu, pri čemer se pričakuje nadaljnja rast zaradi staranja prebivalstva, nizke ravni telesne aktivnosti in povečane incidence debelosti (1). T2DM zaznamujeta inzulinska rezistenca in posledična disfunkcija β -celic Langerhansovih otočkov trebušne slinavke, kar vodi v kronično hiperglikemijo. Ta bolezen prispeva k znatnemu povečanju obolevnosti in umrljivosti zaradi zapletov, saj imajo bolniki s T2DM dvakrat večje tveganje za srčno-žilne bolezni, kot sta ishemična srčna bolezen in srčni infarkt, poleg pogosto prisotnih dolgotrajnih zapletov, kot sta diabetična nevropatija in nefropatija (2). Obvladovanje T2DM običajno vključuje farmakološke

intervencije, kot so metformin, agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (angl. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1) in zaviralci dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4), katerih cilj je izboljšati izločanje inzulina, zavreti učinke glukagona in upočasniti praznjenje želodca. Kljub učinkovitosti imajo ta zdravljenja omejitve, kot so gastrointestinalni stranski učinki, visoki stroški in variabilen odziv pri bolnikih (3, 4).

V novejših raziskavah se pozornost usmerja na vlogo črevesne mikrobiote pri presnovnem zdravju, saj ta vpliva na vnetje, presnovo glukoze in občutljivost prebavnega trakta na inzulin. Med proučevanji probiotiki se sevi bakterije *Lactobacillus* izkazujejo kot morebitna terapevtska metoda pri uravnavanju črevesne mikrobiote in povečanju izločanja GLP-1, enega izmed ključnih hormonov za uravnavanje ravni glukoze v krvi (5). Ta pregled združuje ugotovitve različnih raziskav, ki proučujejo mehanizme vpliva bakterije *Lactobacillus*

na izločanje GLP-1, in ocenjuje dokaze o njeni terapevtski zmožnosti pri obvladovanju T2DM.

Glukagonu podoben peptid 1

GLP-1 je hormon, ki ga primarno proizvajajo enteroendokrine L-celice v tankem črevesju, zlasti v distalnem vitem črevesu (ileumu) in debelem črevesju (kolonu). Ima ključno vlogo pri uravnavanju apetita in presnove glukoze, zato je pomemben pri obvladovanju stanj, kot je T2DM (3, 6).

Zaužitje hranil, zlasti ogljikovih hidratov in lipidov, sproži sproščanje GLP-1. Ta sprostitelj spodbuja glukozno odvisno povečanje izločanja inzulina iz β -celic v trebušni slinavki. Glukozno odvisna narava delovanja GLP-1 zagotavlja, da se inzulin sprošča le, ko je raven glukoze v krvi povišana, kar zmanjšuje tveganje za hipoglikemijo (6, 7). Poleg tega GLP-1 zavira izločanje glukagona, hormona, ki spodbuja glukoneogenezo v jetrih. Ta dvojni učinek – spodbujanje sproščanja inzulina in zaviranje delovanja glukagona – učinkovito zniža raven glukoze v krvi (7).

GLP-1 vpliva tudi na zdravje β -celic trebušne slinavke. Spodbuja njihovo proliferacijo in zmanjšuje apoptozo, kar prispeva k izboljšanju izločanja inzulina. Z izboljšanjem občutljivosti in funkcije β -celic so analogi GLP-1 postali pomembno orodje v farmakološkem zdravljenju T2DM, saj posnemajo delovanje hormona in podpirajo homeostazo glukoze (6–8).

GLP-1 vpliva na apetit in vnos hrane, saj deluje kot anoreksigenski dejavnik (zaviralec apetita). Po sprostitvi iz črevesja GLP-1 aktivira receptorje v osrednjem živčnem sistemu, zlasti v hipotalamusu in možganskem deblu, ki sta ključna centra za uravnavanje apetita (9). To signaliziranje prispeva k občutku sitosti in zmanjšuje željo po hrani. Vagusni živec, ki zagotavlja neposredno komunikacijsko pot med črevesjem in osrednjim živčevjem, ima ključno vlogo pri prenosu teh signalov ter povezuje

periferne in centralne regulacijske mehanizme (10).

Poleg tega GLP-1 upočasnjuje praznjenje želodca, kar podaljšuje proces prebave in spodbuja sitost. Z upočasnjevanjem gibanja hrane skozi prebavni trakt GLP-1 podaljša trajanje občutka polnosti po obroku, kar prispeva k zmanjšanemu skupnemu vnosu hrane in pomaga pri uravnavanju telesne mase (8).

Črevesna mikrobiota ima bistveno vlogo pri uravnavanju izločanja GLP-1. Določene bakterijske vrste, kot so *Akkermansia muciniphila* in bakterije, ki proizvajajo butirat (*Alistipes*), so povezane s povečanim sproščanjem GLP-1 (11). Kratkoverižne maščobne kisline (angl. *short-chain fatty acids*, SCFA), kot sta butirat in propionat, ki jih te bakterije proizvajajo s fermentacijo prehranskih vlaknin, aktivirajo z G-proteini sklopljene receptorje 43/41 (angl. *G-protein-coupled receptor*, GPR43/41) na L-celicah. Ta aktivacija vodi do povečanja izločanja GLP-1, kar neposredno povezuje sestavo in aktivnost črevesnih bakterij z uravnavanjem glukoze in apetita (12).

Vpliv sevov *Lactobacillus* na izločanje glukagonu podobnega peptida 1

Stimulacija izločanja GLP-1 s strani sevov *Lactobacillus* v prebavnem traktu vključuje več mehanizmov, ki se nanašajo predvsem na njihovo interakcijo s črevesno mikrobioto, produkcijo metabolitov, kot so SCFA, in uravnavanje celovitosti črevesne pregrade (12).

Znano je, da sevi *Lactobacillus* s fermentacijo prehranskih vlaknin proizvajajo SCFA, kot sta butirat in propionat. Te SCFA igrajo ključno vlogo pri povečanju izločanja GLP-1 z aktivacijo GPR43/41-signalne poti (12).

Raziskave, ki so uporabljale gensko spremenjene seve, kot je *Lactobacillus plantarum*-pMG36e-GLP-1, so pokazale, da te modifikacije lahko še dodatno povečajo

produkcijo SCFA in okrepijo receptorsko posredovano izločanje GLP-1 (13). To nakazuje, da bi lahko optimizacija sevov *Lactobacillus* za povečanje produkcije SCFA predstavljala ciljno usmerjeno strategijo za izboljšanje terapevtskih izidov pri obvladovanju T2DM (5).

Sevi *Lactobacillus* prav tako prispevajo k bolj zdravni črevesni mikrobioti s spodbujanjem rasti koristnih bakterijskih populacij in hkratnim zaviranjem patogenih. Npr. izkazalo se je, da sevi *Lactobacillus plantarum*, kot sta FRT4 in NA136, povečujejo količino bakterij, ki proizvajajo butirrat, kot sta *Alistipes* in *Intestinimonas* (14). Poleg tega *Lactobacillus plantarum* spodbuja rast drugih probiotičnih rodov, kot sta *Bifidobacterium* in *Allobaculum*, medtem ko zavira morebitno patogene vrste, kot so *Dorea*, *Clostridium* in *Shigella* (15). Vendar pa nekatere raziskave opažajo, da lahko sevi *Lactobacillus* povzročijo variabilne učinke na sestavo mikrobiote, občasno tudi z zmanjšanjem določenih koristnih bakterijskih populacij. Kljub temu ima celoten učinek običajno pozitiven vpliv na razširitev vrst, ki spodbujajo zdravje (16).

Sevi *Lactobacillus*, zlasti *Lactobacillus plantarum* (vključno s sevi NA136 in CBT) ter *Lactobacillus johnsonii*, izboljšujejo funkcijo črevesne pregrade z večanjem proizvodnje ključnih beljakovin tesnih stikov, kot so kladin 1, okladin in beljakovina ZO-1 (lat. *zonula occludens-1*), ter mucinov, ki so bistveni za ohranjanje celovitosti črevesnega epitela (16–18). *Lactobacillus johnsonii* dodatno podpira celovitost pregrade preko zunajceličnih veziklov, ki zmanjšujejo črevesno vnetje in spodbujajo polarizacijo makrofagov, aktiviranih po alternativni poti (makrofagi M2), kar prispeva k protivnetnim učinkom v črevesju (18). Z utrjevanjem črevesne pregrade te vrste *Lactobacillus* omejujejo translokacijo provnetnih dejavnikov in patogenov, kar zmanjšuje vnetje, ki bi sicer lahko motilo signalne poti GLP-1. Neokrnjena pregrada tako zagotavlja učin-

kovito zaznavanje hranil s strani receptorjev, ki jih stimulirajo SCFA, in omogoča pravilno signalizacijo L-celicam za izločanje GLP-1. Ta interakcija spodbuja uravnoteženo imunsko okolje, kar omogoča optimalno endokrino signalizacijo iz črevesja do trebušne slinavke in drugih organov, vključenih v presnovo glukoze (16, 17).

Raziskovalci so prav tako proučevali uporabo sinbiotikov, ki združujejo seve *Lactobacillus* s prebiotiki (npr. prehranske vlaknine), za povečanje učinkovitosti probiotikov. Te sinbiotične kombinacije izboljšajo preživetje in aktivnost sevov *Lactobacillus* v črevesju, kar vodi do povečane proizvodnje SCFA in izrazitejše stimulacije sproščanja GLP-1 (19). Take kombinacije so še posebej učinkovite, saj prebiotiki zagotavljajo potrebne substrate, da probiotiki proizvedejo koristne metabolite, s čimer dodatno okrepijo njihov učinek (20).

METODE

Ta pregled literature vključuje raziskave, objavljene med letoma 2015 in 2024, ki raziskujejo učinke sevov *Lactobacillus* na izločanje GLP-1 pri T2DM. Viri vključujejo klinična preskušanja, predklinične raziskave na živalih in opazovalne raziskave, dostopne prek podatkovnih baz PubMed, JSTOR in Web of Science. Dostop do teh podatkovnih baz je bil omogočen prek institucionalnega prijavnega sistema Univerze v Mariboru. Iskanje je bilo izvedeno 23. julija 2024.

Iskalna strategija in merila vključitve/izključitve

Iskalna strategija je uporabila kombinacijo ključnih besed in Boolovih logičnih operatorjev (AND, OR) za zajem širokega nabora relevantnih raziskav. Celotni iskalni izrazi in strategije po podatkovnih bazah so prikazani v tabeli 1.

Merila vključitve in izključitve

Merila za vključitev so zahtevala raziskave, ki:

Tabela 1. Povzeta strategija iskanja po podatkovnih bazah.

Podatkovna baza	Boolovi operatorji in iskalni izrazi	Število rezultatov	Število ustreznih člankov	Vključene raziskave
PubMed	glucagon-like peptide 1 AND <i>Lactobacillus</i>	57	8	Archer in sodelavci, 2021; Cheng in sodelavci, 2024; Lopez-Escalera in sodelavci, 2023; Luo in sodelavci, 2021; Simon in sodelavci, 2015; Zhang in sodelavci, 2021; Zhao in sodelavci, 2022
JSTOR	glucagon-like peptide 1 AND <i>Lactobacillus</i>	41	0	/
Web of Science	glucagon-like peptide 1 AND <i>Lactobacillus</i>	130	3	Lai in sodelavci, 2024; Song in sodelavci, 2023; Yi in sodelavci, 2022

- raziskujejo učinke sevov *Lactobacillus* na izločanje GLP-1,
- so klinične, predklinične (živalske) ali opazovalne,
- so bile objavljene v strokovno recenziranih revijah med letoma 2019 in 2024,
- so napisane v angleščini in dostopne v celotnem besedilu in
- vključujejo merjenje izločanja GLP-1 ali povezanih presnovnih označevalcev, kot so SCFA, presnova glukoze ali toleranca na glukozo.

Izključitvena merila so zajemala:

- raziskave, ki ne merijo neposredno izločanja GLP-1 ali nimajo ustreznih podatkov o vplivu na GLP-1,
- članke, ki niso dostopni v celotnem besedilu ali niso napisani v angleščini, in
- dvojne zapise in nerelevantne prispevke.

Postopek pregleda in sinteze

Izvilleki so bili pregledani glede na intervencijo (sevi *Lactobacillus*) in merjen izid (izločanje GLP-1). Vsi relevantni podatki so bili zbrani v programu Microsoft Excel, kar je omogočilo enostavno organizacijo in analizo ključnih spremenljivk, vključno s populacijo (npr. živalski modeli ali človeške populacije), specifičnimi sevi *Lactobacillus* (kot

sta *Lactobacillus casei* in *Lactobacillus paracasei*) ter merjenimi izidi (GLP-1, SCFA, sestava črevesne mikrobiote).

Ocena tveganja pristranskosti

Metodološka kakovost vključenih raziskav je bila ocenjena s pomočjo lestvice Cochrane za oceno tveganja pristranskosti. Lestvica je ocenjevala tveganje v sedmih domenah: naključna generacija zaporedja, skrivanje dodelitve, slepljenje udeležencev, slepljenje ocenjevalcev izidov, nepopolni izidni podatki, selektivno poročanje in druge možne pristranskosti. Vsaka domena je bila ocenjena kot »nizko tveganje«, »nekateri pomisleki« ali »visoko tveganje«.

REZULTATI
Ugotovitve raziskav

V tem pregledu je bilo analiziranih 10 raziskav, vključno z modeli na živalih, *in vitro* raziskavami in kliničnimi preskušnji na ljudeh (povzeto v tabeli 2). Ugotovitve nakazujejo, da sevi *Lactobacillus* lahko povečajo izločanje GLP-1 in izboljšajo toleranco na glukozo, zlasti pri živalskih modelih, kjer so opazili izide, kot so povečane ravni GLP-1, izboljšana celovitost črevesne pregrade in zmanjšano vnetje. Vendar pa so bili rezultati pri raziskavah na ljudeh bolj

raznoliki, saj so pokazali omejene ali sevom specifične učinke na izločanje GLP-1 in presnovne označevalce. Te razlike poudarjajo potrebo po večjih, standardiziranih preskušanjih za pojasnitev terapevtske zmožnosti sevov *Lactobacillus* pri ljudeh.

Ocena tveganja pristranskosti

Kot je razvidno iz tabele 3, je bila ocenjena metodološka kakovost desetih pregledanih raziskav z ocenami v sedmih domenah: naključna generacija zaporedja, skrivanje dodelitve, slepljenje udeležencev, slepljenje ocenjevalcev izidov, nepopolni izidni podatki, selektivno poročanje in druga pristranskost. Vsaka domena je bila ocenjena na treh ravneh tveganja: »nizko tveganje«, »nekateri pomisleki« in »visoko tveganje«, v skladu s smernicami iz priročnika Cochrane za sistematične preglede intervencij (32–34).

Naključna generacija zaporedja je v večini raziskav ocenjena kot »nekateri pomisleki«, saj jih le malo eksplicitno opisuje metode naključnega izbora, pogosto brez potrditve zanesljivih postopkov naključnega razporejanja. Kljub temu da tukaj ni bila dodeljena ocena »visoko tveganje«, ta pomanjkljivost pušča negotovost glede metod dodeljevanja udeležencev v več raziskavah.

Skrivanje dodelitve je bilo ocenjeno kot »visoko tveganje« v večini raziskav, kar kaže na pomanjkanje informacij o metodah za preprečevanje, da bi osebe predvidelo ali vplivalo na dodelitev skupin. Le nekaj raziskav je podrobno opisalo uporabo neprozornih ovojnic ali drugih mehanizmov za zagotovitev prikritja, kar odraža področje, kjer je metodološka strogost pomanjkljiva.

Slepljenje udeležencev je pokazalo mešane rezultate, pri čemer so bile mnoge raziskave označene kot »nesmiselne« zaradi zasnove raziskave (npr. *in vitro* ali nekateri živalski modeli, kjer je bilo slepljenje udeležencev nesmiselno). Kjer je bilo slepljenje udeležencev smiselno, kot npr. v kli-

ničnih preskušanjih na ljudeh, so bile nekatere raziskave ocenjene kot »visoko tveganje« zaradi pomanjkanja učinkovitih postopkov slepljenja.

Slepljenje ocenjevalcev izidov je dosledno doseglo oceno »nekateri pomisleki«, kar kaže, da čeprav je bilo predvideno slepljenje ocenjevalcev, so le redke raziskave jasno navedle te metode. Pomanjkanje teh informacij povečuje možnost pristranskosti pri ocenjevanju izidov, zlasti v preskušanjih, ki vključujejo subjektivne ali interpretativne izide.

Nepopolni izidni podatki so bili na splošno dobro obravnavani, saj je bila večina raziskav ocenjena kot »nizko tveganje«, kar kaže na minimalno manjkajoče podatke ali ustrezno obravnavo pri analizi. Vendar pa je bilo nekaj primerov ocenjenih kot »nekateri pomisleki« zaradi omejene transparentnosti o načinu obravnave manjkajočih podatkov.

Selektivno poročanje je v več raziskavah doseglo oceno »nekateri pomisleki«, kar odraža nejasne prakse poročanja in povečano tveganje selektivnega razkrivanja izidov. Nekatere raziskave so pomanjkljivo poročale o izidih, kar otežuje potrditev, ali so bili vsi vnaprej določeni izidi transparentno predstavljeni.

Druga pristranskost je bila označena v mnogih raziskavah kot »nekateri pomisleki«, pogosto zaradi možne pristranskosti financiranja, zgodnje prekinitve ali neuravnoteženosti osnovnih značilnosti.

RAZPRAVA

Zapletenost uravnavanja glukagonu podobnega peptida 1 s strani mikrobiote

Pregledane raziskave kažejo zmožnost sevov *Lactobacillus* za povečanje izločanja GLP-1 in izboljšanje presnovnega zdravja, predvsem z uravnavanjem črevesne mikrobiote in povečanjem proizvodnje SCFA. Nekatere raziskave na živalih kažejo, da imajo sevi *Lactobacillus* pozitiven vpliv na

Tabela 2. Povzeti rezultati desetih raziskav o vplivu *Lactobacillus* na izločanje GLP-1 pri T2DM (21–31). STZ – streptozotocin (alkilirajoči agens, ki je selektivno toksičen za β -celice trebušne slinavke), STC-1 – intestinalna sekretinska tumorska celična linija 1 (angl. *intestinal secretin tumor cell line 1*), T2DM – sladkorna bolezen tipa 2 (angl. *type 2 diabetes mellitus*, T2DM), GK (podgane) – Goto Kakizaki, GLP-1 – glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1), FPG – plazemska glukoza na tešče (angl. *fasting plasma glucose*), GLP-2 – glukagonu podoben peptid 2 (angl. *glucagon-like peptide 2*), SCFA – kratkoveržne maščobne kisline (angl. *short-chain fatty acids*), n – število posameznikov.

Raziskava (avtor, leto)	Populacija	Neodvisna spremenljivka	Odvisna spremenljivka	Rezultati	Omejitve
Archer in sodelavci, 2021	podgane s sladkorno boleznijo, povzročeno z visokomaščobno dieto in STZ	<i>Lactobacillus fermentum</i> MCC2759 in MCC2760, dodatek probiotikov	izražanje GLP-1, plazemski inzulin, provnetni označevalci GLP-1, zmanjšano vnetje	izboljšana toleranca na glukozo, povečano GLP-1, zmanjšano vnetje	model na živalih, specifičen za MCC2759/MCC2760
Cheng in sodelavci, 2024	<i>in vitro</i> na celicah STC-1, izolirani sevi iz ljudi s T2DM	različni sevi <i>Lactobacillus</i> in <i>Bifidobacterium</i>	izločanje GLP-1, antioksidativne aktivnosti, encimske aktivnosti	povečano izločanje GLP-1	celični nivo; potrebuje potrditev v raziskavah na ljudeh
Lai in sodelavci, 2024	miši, zdravljene z antibiotiki in brez klic	širokospektralni antibiotiki, <i>Lactobacillus reuteri</i> , miši	ravni GLP-1, aktivnost, vagusni živec, ravni SCFA	zdravljenje z antibiotiki povečalo izločanje GLP-1	model na živalih, morebitne razlike pri ljudeh
Lopez-Escalera in sodelavci, 2023	človeške kolonske celice Caco-2 in STC-1	42 sevov <i>Lactobacillus</i> in <i>Bifidobacterium</i>	celovitost črevesne pregrade, metaboliti	povečano izločanje GLP-1, izboljšana celovitost črevesnega epitelijskega	model na celicah; brez raziskav na ljudeh
Luo in sodelavci, 2021	T2DM pri opicah <i>rhesus</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i> -pMC36e-GLP-1 (gensko spremenjen sev)	FPG, sestava črevesne mikrobiote	znatno zmanjšanje glukoze na tešče	majhen vzorec, model na nečloveških primatih
Simon in sodelavci, 2015	prekomerno teški/debeli posamezniki	<i>Lactobacillus reuteri</i>	GLP-1, GLP-2, inzulin, glukagon	ni statistično značilnih razlik	zelo majhen vzorec (n = 10)
Song in sodelavci, 2023	model miši s T2DM	štiri sevi <i>Lactobacillus</i>	izločanje GLP-1, toleranca na glukozo	povečano izločanje GLP-1, i zboljšana toleranca na glukozo	model na živalih; potrebne so raziskave na ljudeh
Vi in sodelavci, 2022	GK podgane (model T2DM)	Liu-Wei-Di-Huang tablete z <i>Lactobacillus</i> sevi	izločanje GLP-1, ravni SCFA	povečano izločanje GLP-1, izboljšana proizvodnja SCFA	raziskava na živalih; neznana pomembnost za ljudi
Zhang in sodelavci, 2021	model miši s T2DM	<i>Lactobacillus casei</i> z rastlinskimi izvlečki	izločanje GLP-1, vnetni označevalci	višji GLP-1, zmanjšano vnetje	omejeno na raziskave na živalih
Zhao in sodelavci, 2022	model miši s T2DM	<i>Lactobacillus paracasei</i> JY062	izločanje GLP-1, sestava črevesne mikrobiote	povečano GLP-1, boljše ravnoesje črevesne mikrobiote	brez kliničnih preizkusov

Tabela 3. Ocena tveganja pristranskost za deset raziskav, vključenih v pregled literature.

Raziskava (avtor, leto)	Naključna generacija zaporedja	Skrivanje dodelitve	Slepijenje udeležencev	Slepijenje ocenjevalcev izidov	Nepopolni izidni podatki	Selektivno poročanje	Druge pristranskost
Archer in sodelavci, 2021	nekateri pomisleki	visoko tveganje	visoko tveganje	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Cheng in sodelavci, 2024	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Lai in sodelavci, 2024	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Lopez-Escalera in sodelavci, 2023	nesmiselno	nesmiselno	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nizko tveganje	nekateri pomisleki
Luo in sodelavci, 2021	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nizko tveganje	nekateri pomisleki
Simon in sodelavci, 2015	nizko tveganje	nizko tveganje	nizko tveganje	nizko tveganje	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Song in sodelavci, 2023	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nizko tveganje	nekateri pomisleki
Yi in sodelavci, 2022	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Zhang in sodelavci, 2021	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nekateri pomisleki	nekateri pomisleki
Zhao in sodelavci, 2022	nekateri pomisleki	visoko tveganje	nesmiselno	nekateri pomisleki	nizko tveganje	nizko tveganje	nekateri pomisleki

izločanje GLP-1, kar je verjetno posledica sprememb v sestavi črevesne mikrobiote, natančneje povečanja števila bakterij, ki proizvajajo SCFA, in izboljšanja tolerance na glukozo (21, 23, 26, 28). Npr. gensko spremenjeni sevi, kot je *Lactobacillus plantarum*-pMG36e-GLP-1, so v modelih opic s sladkorno boleznijo znatno znižali raven glukoze na tešče in povečali rodove, ki proizvajajo butirat, kar nakazuje možno terapevtsko zmožnost probiotikov pri uravnavanju glukoze (26).

Raziskava Lai in sodelavcev prinaša zanimiv pogled, ki nasprotuje prevladujočim ugotovitvam, saj kaže, da izčrpanje mikrobiote z antibiotiki povečuje izločanje GLP-1, medtem ko kolonizacija s sevom *Lactobacillus reuteri* to zmanjšuje. Ta razlika poudarja zapleteno in kontekstno odvisno naravo interakcij med mikrobioto in sproščanjem hormonov. Nasprotujoči si rezultati kažejo, da odnos med sestavo mikrobiote in GLP-1 ni linearen, temveč vključuje zapletene signalne poti, ki zahtevajo nadaljnje preučevanje (24).

Omejitve prenosa ugotovitev v klinični prakso

Kljub rezultatom na nekaterih živalskih modelih ostajajo dokazi o učinkovitosti pri ljudeh omejeni. Medtem ko so nekatera klinična preskušanja pokazala izboljšanje glikemičnega nadzora, če izvajamo raziskavo Simona in sodelavcev, ki je vključevala majhen vzorec, ta pregled ne zajema raziskav, ki bi neposredno ocenjevale izločanje GLP-1 pri ljudeh ali uporabljale človeške celice za preučevanje izločanja. Ta vrzel v raziskavah omejuje prenos ugotovitev na klinično prakso, kar poudarja potrebo po dobro zasnovanih raziskavah na ljudeh (22).

Priporočila za prihodnje raziskave

Prihodnje raziskave o sevih *Lactobacillus* za povečanje izločanja GLP-1 in izboljšanje

presnovnih rezultatov bi se morale osredotočiti na več ključnih področij za nadgradnjo obstoječih ugotovitev in odpravo trenutnih omejitev, in sicer:

posamezniku prilagojena probiotična terapija: prilagoditev probiotikov na podlagi mikrobiomskega profila posameznika z uporabo metagenomskega profiliranja za optimizacijo rezultatov. Takšen pristop lahko zmanjša variabilnost učinkov probiotikov med posamezniki in izboljša klinične izide (35).

Obsežne klinične raziskave: dolgoročne, večcentrične raziskave z večjimi vzorci za potrditev učinkov *Lactobacillus* na GLP-1 in glikemični nadzor. Te raziskave morajo upoštevati raznolikost populacij, da bi povečale njihovo možnost prenosa v klinično prakso (36, 37).

Raziskovanje sinbiotskih strategij: raziskave kombinacij probiotikov in prebiotikov za povečanje učinkovitosti pri spodbujanju GLP-1 in presnovnih koristi. Sinbiotični pristopi omogočajo boljše preživetje probiotikov v črevesju in povečano proizvodnjo SCFA (38, 39).

Raziskovanje novih in gensko spremenjenih sevov: razvoj novih inovativnih sevov z večjo specifičnostjo in učinkovitostjo pri spodbujanju GLP-1. Gensko spremenjeni sevi lahko ciljajo specifične presnovne poti, kar poveča terapevtsko vrednost (25, 26, 40).

Standardizacija: uvedba enotnih protokolov za izboljšanje primerljivosti in ponovljivosti rezultatov. To vključuje določitev optimalnih odmerkov, trajanja zdravljenja in načinov dostave probiotikov (41).

Mehanistične raziskave: uporaba *in vitro* modelov, kot so organoidi, za podrobnejšo analizo poti vpliva sevov *Lactobacillus* na GLP-1. Takšni modeli omogočajo raziskovanje molekularnih mehanizmov v nadzorovanih pogojih (42, 43).

Prehranski kontekst: proučevanje vpliva različnih diet na učinkovitost sevov *Lactobacillus*. Prehrana pomembno vpliva

na črevesno mikrobioto, kar lahko bistveno spremeni učinke probiotičnih posegov (44, 45).

Integracija z obstoječimi zdravili: preučevanje kombinacij probiotikov s protidiabetičnimi zdravili, kot so agonisti receptorjev GLP-1. Sinergistični učinki takšnih kombinacij lahko izboljšajo glikemični nadzor in zmanjšajo potrebo po višjih odmerkih zdravil (45, 46).

Z raziskovanjem naštetih prihodnjih usmeritev lahko raziskave nadgrajujejo razumevanje in terapevtsko zmožnost sevov *Lactobacillus* ter ponudijo natančnejši, prilagojen in učinkovit pristop k izboljšanju izločanja GLP-1 in obvladovanju presnovnih motenj, kot je T2DM.

ZAKLJUČEK

Ugotovitve pregleda literature poudarjajo obetavno zmožnost sevov *Lactobacillus* pri povečanju izločanja GLP-1 in izboljšanju glikemičnega nadzora, zlasti z mehanizmi, kot so produkcija SCFA, uravnavanje črevesne mikrobiote in krepitev črevesne pregrade (16, 26, 28, 30). Ti predklinični vpogledi, vključno z živalskimi modeli in *in vitro* raziskavami, zagotavljajo osnovo za nadaljnji razvoj raziskav v smeri posamezniku prilagojene probiotične terapije.

Kljub temu pa ostajajo izzivi pri prenosu teh ugotovitev v klinično prakso. Razlike

v mikrobiomskih profilih posameznika, izbiri sevov, doziranju in trajanju intervencij prispevajo k variabilnosti opaženih učinkov. Majhni vzorci in kratkotrajnost raziskav dodatno omejujejo pospošljivost ugotovitev, kar poudarja potrebo po prilagojenih probiotičnih strategijah, ki temeljijo na mikrobiomskem profiliranju posameznikov (22, 27, 35).

Prednosti sinbiotičnih pristopov, kjer se probiotiki kombinirajo s prebiotiki za povečanje učinkovitosti, so še posebej pomembne. Sinbiotiki ne podpirajo le rasti in aktivnosti sevov *Lactobacillus* v črevesju, temveč tudi maksimirajo proizvodnjo SCFA, ki so ključne za stimulacijo GLP-1. Prihodnje raziskave bi morale zato dati prednost razvoju optimiziranih sinbiotičnih izdelkov za doslednejše in trajnejše učinke (19, 20).

Da bi v celoti izkoristili terapevtsko zmožnost sevov bakterij *Lactobacillus* za povečanje izločanja GLP-1 in obvladovanje T2DM, je treba narediti več pomembnih korakov. Potrebne so nadaljnje raziskave, da se premagajo obstoječe omejitve in zagotovi njihova učinkovitost in varnost v klinični praksi. S preboji v prilagojenih probiotičnih pristopih bi zdravljenje na osnovi *Lactobacillus* lahko postala učinkovita in dostopna možnost za izboljšanje presnovnega zdravja in obvladovanja T2DM.

LITERATURA

1. Wang G, Li X, Zhao J, et al. *Lactobacillus casei* CCFM419 attenuates type 2 diabetes via a gut microbiota dependent mechanism. *Food Funct.* 2017; 8 (9): 3155–64. doi: 10.1039/c7fo90032e
2. Ghusn W, Hurtado MD, Acosta A. Weight-centric treatment of type 2 diabetes mellitus. *Obes Pillars.* 2022; 4: 100045. doi: 10.1016/j.obpill.2022.100045
3. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: A review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131: 110708. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110708
4. Su J, Luo Y, Hu S, et al. Advances in research on type 2 diabetes mellitus targets and therapeutic agents. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (17). doi: 10.3390/ijms241713381
5. Wu J, Yang K, Fan H, et al. Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1114424. doi: 10.3389/fendo.2023.1114424
6. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019; 30: 72–130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010
7. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab.* 2022; 57: 101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351
8. Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and its analogs on gastric physiology in diabetes mellitus and obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1307: 171–92. doi: 10.1007/5584_2020_496
9. Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 Receptor agonists: Beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 721135. doi: 10.3389/fendo.2021.721135
10. Longo S, Rizza S, Federici M. Microbiota-gut-brain axis: Relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. *Acta Diabetol.* 2023; 60 (8): 1007–17. doi: 10.1007/s00592-023-02088-x
11. Barakat GM, Ramadan W, Assi G, et al. Satiety: A gut-brain-relationship. *J Physiol Sci.* 2024; 74 (1): 11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12576-024-00904-9>
12. Zhang D, Jian YP, Zhang YN, et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal.* 2023; 21 (1): 212. doi: 10.1186/s12964-023-01219-9
13. Hu H, Luo J, Liu Y, et al. Improvement effect of a next-generation probiotic *L. plantarum*-pMG36e-GLP-1 type 2 diabetes mellitus via the gut-pancreas-liver axis. *Food Funct.* 2023; 14 (7): 3179–95. doi: 10.1039/d3fo00044c
14. Cai H, Wen Z, Zhao L, et al. *Lactobacillus plantarum* FRT4 alleviated obesity by modulating gut microbiota and liver metabolome in high-fat diet-induced obese mice. *Food Nutr Res.* 2022; 66. doi: 10.29219/fnr.v66.7974
15. Wang B, Zhou Y, Mao Y, et al. Dietary supplementation with *Lactobacillus plantarum* ameliorates compromise of growth performance by modulating short-chain fatty acids and intestinal dysbiosis in broilers under clostridium perfringens challenge. *Front Nutr.* 2021; 8: 706148. doi: 10.3389/fnut.2021.706148
16. Zhao Z, Chen L, Zhao Y, et al. *Lactobacillus plantarum* NA136 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by modulating gut microbiota, improving intestinal barrier integrity, and attenuating inflammation. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020; 104 (12): 5273–82. doi: 10.1007/s00253-020-10633-9
17. Chen YY, Fei F, Ding LL, et al. Integrated gut microbiome and metabolome analysis reveals the inhibition effect of *Lactobacillus plantarum* CBT against colorectal cancer. *Food Funct.* 2024; 15 (2): 853–65. doi: 10.1039/d3fo04806c
18. Tao S, Fan J, Li J, et al. Extracellular vesicles derived from *Lactobacillus johnsonii* promote gut barrier homeostasis by enhancing M2 macrophage polarization. *J Adv Res.* 2025; 69: 545–63. doi: 10.1016/j.jare.2024.03.011
19. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and obesity: Current evidence, controversies, and perspectives. *Curr Obes Rep.* 2020; 9 (3): 179–92. doi: 10.1007/s13679-020-00379-w
20. Álvarez-Arraño V, Martín-Peláez S. Effects of probiotics and synbiotics on weight loss in subjects with overweight or obesity: A systematic review. *Nutrients.* 2021; 13 (10). doi: 10.3390/nu13103627
21. Archer AC, Muthukumar SP, Halami PM. *Lactobacillus fermentum* MCC2759 and MCC2760 alleviate inflammation and intestinal function in high-fat diet-fed and streptozotocin-induced diabetic rats. *Antimicrob Proteins.* 2021; 13 (4): 1068–80. doi: 10.1007/s12602-021-09744-0
22. Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, et al. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: A proof of concept. *Diabetes Care.* 2015; 38: 1827–34. doi: 10.2337/dc14-2690
23. Cheng Z, Chen J, Zhang Y, et al. *In vitro* hypoglycemic activities of lactobacilli and bifidobacterium strains from healthy children's sources and their effect on stimulating GLP-1 secretion in STC-1 cells. *Foods.* 2024; 13 (4): 519. doi: 10.3390/foods13040519

24. Lai TT, Tsai YH, Liou CW, et al. The gut microbiota modulate locomotion via vagus-dependent glucagon-like peptide-1 signaling. *NPJ Biofilms and Microbiomes*. 2024; 10 (1): 2. doi: 10.1038/s41522-024-00477-w
25. Lopez-Escalera S, Lund ML, Hermes GDA, et al. *In vitro* screening for probiotic properties of *Lactobacillus* and *bifidobacterium* strains in assays relevant for non-alcoholic fatty liver disease prevention. *Nutrients*. 2023; 15 (10): 2361. doi: 10.3390/nu15102361
26. Luo J, Zhang H, Lu J, et al. Antidiabetic effect of an engineered bacterium *Lactobacillus plantarum*-Pmg36e on GLP-1 in monkey model. *Synth Syst Biotechnol*. 2021; 6 (4): 272–82. doi: 10.1016/j.synbio.2021.09.009
27. Song H, Xue H, Zhang Z, et al. Amelioration of type 2 diabetes using four strains of *Lactobacillus* probiotics: Effects on gut microbiota reconstitution-mediated regulation of glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in mice. *J Agric Food Chem*. 2023; 71 (51): 20801–14. doi: 10.1021/acs.jafc.3c04665
28. Yi Z-y, Chen L, Wang Y, et al. The potential mechanism of Liu-Wei-Di-Huang pills in treatment of type 2 diabetic mellitus: From gut microbiota to short-chain fatty acids metabolism. *Acta Diabetol*. 2022; 59 (10): 1295–308. doi: 10.1007/s00592-022-01922-y
29. Zhang Z, Bai L, Guan M, et al. Potential Probiotics *Lactobacillus casei* K11 combined with plant extracts reduce markers of type 2 diabetes mellitus in mice. *J Appl Microbiol*. 2021; 131 (4): 1970–82. doi: 10.1111/jam.15061
30. Zhao J, Wang L, Cheng S, et al. A potential synbiotic strategy for the prevention of type 2 diabetes: *Lactobacillus paracasei* JY062 and exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus plantarum* JY039. *Nutrients*. 2022; 14 (2): 377. doi: 10.3390/nu14020377
31. Sterne JA, Hernán MA, McAleenan A, et al. Assessing risk of bias in a non-randomized study. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Web: Cochrane; 2019. p. 621–41.
32. Higgins JP, Savović J, Page MJ, et al. Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Web: Cochrane; 2019. p. 205–28.
33. Boutron I, Page MJ, Higgins JP, et al. Considering bias and conflicts of interest among the included studies. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Web: Cochrane; 2019. p. 177–204.
34. Ratiner K, Ciocan D, Abdeen SK, et al. Utilization of the microbiome in personalized medicine. *Nat Rev Microbiol*. 2024; 22 (5): 291–308. doi: 10.1038/s41579-023-00998-9
35. Warner WS, Mahan MA. What is a high-quality randomized controlled trial?. *Pain Med*. 2022; 23 (4): 607–9. doi: 10.1093/pm/pnac040
36. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized controlled trials. *Chest*. 2020; 158 (1S): 579–87. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.013
37. Rabiei S, Hedayati M, Rashidkhani B, et al. The effects of synbiotic supplementation on body mass index, metabolic and inflammatory biomarkers, and appetite in patients with metabolic syndrome: A triple-blind randomized controlled trial. *J Diet Suppl*. 2019; 16 (3): 294–306. doi: 10.1080/19390211.2018.1455788
38. Yadav MK, Kumari I, Singh B, et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022; 106 (2): 505–21. doi: 10.1007/s00253-021-11646-8
39. Ma J, Lyu Y, Liu X, et al. Engineered probiotics. *Microb Cell Fact*. 2022; 21 (1): 72. doi: 10.1186/s12934-022-01799-0
40. Granato D, Barba FJ, Bursać Kovačević D, et al. Functional foods: Product development, technological trends, efficacy testing, and safety. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020; 11: 93–118. doi: 10.1146/annurev-food-032519-051708
41. Müller M, Van Liefferinge E, Navarro M, et al. CCK rhd GLP-1 release in response to proteinogenic amino acids using a small intestine *ex vivo* model in pigs. *J Anim Sci*. 2022; 100 (4): skac093. doi: 10.1093/jas/skac093
42. Goldspink DA, Lu VB, Miedzybrodzka EL, et al. Labeling and characterization of human GLP-1-secreting L-cells in primary ileal organoid culture. *Cell Rep*. 2020; 31 (13): 107833. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107833
43. Galica AN, Galica R, Dumitraşcu DL. Diet, fibers, and probiotics for irritable bowel syndrome. *J Med Life*. 2022; 15 (2): 174–9. doi: 10.25122/jml-2022-0028
44. Divella R, DE Palma G, Tufaro A, et al. Diet, probiotics and physical activity: The right allies for a healthy microbiota. *Anticancer Res*. 2021; 41 (6): 2759–72. doi: 10.21873/anticancer
45. Kattar SA, Jurjus R, Pinon A et al. Metformin and probiotics in the crosstalk between colitis-associated colorectal cancer and diabetes in mice. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (7): 1857. doi: 10.3390/cancers12071857

Klara Železnik^{1*}, Ivica Marić^{2*}

Etiologija, diagnostika in klinični pomen aloimunizacij na eritrocitne antigene

Etiology, Diagnostics, and Clinical Significance of Alloimmunization to Erythrocyte Antigens

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: transfuzija, protitelesa, hemoliza, imunohematologija, imunost

Eritrocitna aloprotitelesa nastanejo ob stiku s tujimi eritrocitnimi antigeni (po prejetju transfuzije, po presaditvi organov, med nosečnostjo), lahko pa nastanejo tudi brez jasnega predhodnega imunskega dražljaja. V tem primeru govorimo o t. i. naravno prisotnih protitelesih. Na nastanek aloimunizacije vpliva mnogo dejavnikov. Med najpomembnejšimi so genetski dejavniki (npr. fenotip humanih levkocitnih antigenov prejemnika), vplivi okolja (npr. način priprave krvnih komponent), trajanje stika s tujim antigenom, imunogenost eritrocitnih antigenov, stopnja neskladnosti med prejemnikom in dajalcem oz. nosečnico in plodom, imunski status ter pridružena obolenja pri prejemniku. Eritrocitna protitelesa lahko povzročijo hemolitično transfuzijsko reakcijo pri prejemniku transfuzije ter hemolitično bolezen ploda in novorojenčka. Dodatni zapleti so težave pri zagotavljanju skladnih enot eritrocitov, podaljšanje časa predtransfuzijskega testiranja in posledični zamik pri sproščanju krvi ter višji finančni stroški obravnave bolnika. Zakonodaja opredeljuje presejalno testiranje na prisotnost eritrocitnih protiteles pri nosečnicah, prejemnikih transfuzije in krvodajalcih. Objav statističnih podatkov o incidenci aloimunizacij za Slovenijo ni. Groba ocena je, da ima 1–1,5 % bolnikov prisotna aloimuna protitelesa, kar je primerljivo z nekaterimi tujimi raziskavami. Aloimunizacija med krvodajalci je po naših ocenah še redkejša (< 0,001 %).

ABSTRACT

KEY WORDS: transfusion, antibodies, hemolysis, immunohematology, immunity

Red cell alloantibodies can be formed after contact with foreign red cell antigens (after a transfusion or organ transplant, during pregnancy). Naturally occurring antibodies may also be present without an obvious previous immune stimulus. Many factors influence the occurrence of alloimmunization. Among the most important are genetic factors (e.g., human leukocyte antigen phenotype of the recipient), environmental influences (e.g., processing of blood components), duration of contact with the foreign antigen, immunogenicity of erythrocyte antigens, degree of mismatch between recipient and donor or pregnant

* Avtorja si delita mesto prvega avtorstva

¹ Dr. Klara Železnik, dr. med., Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva ulica 6, 1000 Ljubljana; klara.zeleznik@ztm.si

² Ivica Marić, dr. med., Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva ulica 6, 1000 Ljubljana

woman and fetus, immune status, and comorbidities of the recipient. Depending on the clinical significance of the red cell antibodies, they may cause a hemolytic transfusion reaction in the transfused recipient and hemolytic disease of the fetus and newborn. Additional complications include difficulties in providing compatible units of erythrocytes, prolongation of the pre-transfusion testing time with the consequent delay in the issue of the blood, and increased financial costs of patient management. The legislation defines red cell antibody screening for pregnant women, transfusion recipients, and blood donors. There are no published statistics on the incidence of alloimmunizations for Slovenia. A rough estimate is that between 1 and 1.5% of patients have antibodies present, which is comparable to some foreign studies. We estimate that alloimmunization among blood donors is even rarer ($< 0.001\%$).

UVOD

Transfuzija je del osnovnega zdravljenja mnogih obolenj. V ZDA je z 11 milijoni transfuzij letno zdravljenje s krvnimi komponentami najpogostejše izveden postopek pri hospitaliziranih bolnikih (1). Omenjenega podatka za Slovenijo sicer nimamo, vendar je s približno 100.000 izdanimi krvnimi komponentami letno transfuzija verjetno med pogostejše izvedenimi postopki zdravljenja (2). Obravnave hudih oblik anemij,

trombocitopenij ali krvavitev si ne moremo predstavljati brez transfuzijske podpore. Zdravljenje s krvnimi komponentami je varno, vendar kljub temu lahko pride do zapletov oz. neželenih učinkov (tabela 1). Med najpogostejšimi transfuzijskimi reakcijami sta nehemolitična vročinska transfuzijska reakcija (angl. *non-hemolytic febrile transfusion reaction*, NHFTR) z mrzlico ali brez ter blaga alergijska reakcija s kožno reakcijo v ospredju. Med pogostejšimi zaple-

Tabela 1. Neželeni učinki zdravljenja s transfuzijo. TRALI – s transfuzijo povzročena okvara pljuč (angl. *transfusion-related acute lung injury*), TACO – s transfuzijo povezana volumna preobremenitev (angl. *transfusion-associated circulatory overload*), GVHD – bolezen presadka proti gostitelju (angl. *graft-versus-host disease*).

Akutne reakcije (nastanek < 24 ur po transfuziji) – imunske	Akutne reakcije (nastanek < 24 ur po transfuziji) – neimunske
hemolitična reakcija	sepsa
vročinska nehemolitična reakcija	hipotenzija
TRALI	TACO
alergijska reakcija	sepsa
	neimunska hemoliza
	zračna embolija
	hipokalcemija
Odložene reakcije (nastanek > 24 ur po transfuziji) – imunske	Odložene reakcije (nastanek > 24 ur po transfuziji) – neimunske
aloimunizacija	preobremenitev z železom
hemolitična reakcija	prenos okužbe
GVHD	
potranfuzijska purpura	

ti transfuzije je tudi aloimunizacija. Aloimunizacija je imunski odgovor telesa s tvorbo protiteles proti vnesenemu tujemu (telesu nelastnemu) antigenu. Posledica aloimunizacije na eritrocitne antigene je lahko hemoliza, ki se kaže v obliki akutne ali odložene hemolitične transfuzijske reakcije (HTR) in hemolitične bolezni ploda oz. novorojenca (HBPN). Aloimunizacija ima lahko še dodatne zaplete, kot so težave pri zagotavljanju antigeno ustreznih enot, podaljšanje časa predtransfuzijskega testiranja in posledičnega zamika pri sproščanju krvi za namene transfuzije ter višji strošek obravnave bolnika. Čeprav lahko tvorimo protitelesa proti kateremukoli antigenu na različnih krvnih celicah, se bomo v tem preglednem članku omejili na etiologijo, klinični pomen in diagnostiko aloimunizacij na eritrocitne antigene ter predstavili dostopne epidemiološke podatke za bolnike in krvodajalce v Sloveniji (3–7).

ZNAČILNOSTI ERITROCITNIH ANTIGENOV

Eritrocitni antigeni so dedna znamenja, ki jih podedujemo od staršev. Poleg eritrocitov najdemo nekatere eritrocitne antigene tudi na drugih celicah, tkivih oz. organih, kot so trombociti, endotelij, ledvice, srce, črevo, trebušna slinavka in pljuča (8). Trenutno je poznanih 354 eritrocitnih antigenov, ki so razporejeni v 44 krvnoskupinskih sistemov (9). Glede na biokemijsko zgradbo eritrocitne antigene v splošnem delimo na beljakovine in ogljikove hidrate. Vzrok za razliko med posameznimi eritrocitnimi antigeni znotraj krvnoskupinskega sistema so lahko le polimorfizmi posamezne aminokisline (npr. KEL1/KEL2, DI1/DI2, DO1/DO2 itd.), pri drugih sistemih pa se antigeni med sabo razlikujejo v številnih aminokislinah (npr. sistem rezus (angl. *rhesus*, Rh)). Z razvojem molekularnobioloških preiskav so ugotovili, da imajo lahko določeni antigeni številne variantne oblike. Med najbolj raziskanimi so ABO, RHD in RHCE.

Določeni eritrocitni antigeni se razvijajo že zelo zgodaj v embriogenezi (antigeni sistema ABO se razvijajo že od petega do šestega tedna nosečnosti), drugi pa se razvijajo šele več let po porodu (antigen I je značilen za odraslo populacijo in se dokončno razvije v adolescenci). Na izražanje (fenotip) eritrocitnih antigenov lahko vplivajo nekatera obolenja in stanja, kot so hematološke maligne bolezni, presaditev krvotvornih matičnih celic, nosečnost itd. Vloga eritrocitnih antigenov je različna in v večini primerov nepopolno pojasnjena. Med drugim eritrocitni antigeni sodelujejo pri celičnem sporazumevanju kot receptorji, transportni kanali in encimi. Sodelujejo tudi pri celični adheziji, vzdrževanju celične integritete, imunskih reakcijah, vnetjih in okužbah (7, 8, 10, 11).

ALOIMUNIZACIJA

Aloimunizacija je tvorba protiteles proti antigenom, ki so telesu tuji. Naravno prisotna protitelesa anti-A in/ali anti-B iz sistema ABO so normalna in pričakovana najdba v serumu oz. plazmi odrasle osebe. Vsa ostala protitelesa proti eritrocitnim antigenom izven sistema ABO so nepričakovana.

Mehanizem aloimunizacije na eritrocitne antigene ni dokončno pojasnjen. Za aloimunizacijo morata biti izpolnjena dva osnovna pogoja. Prvi je izpostavljenost tujemu (eritrocitnemu) antigenu, najpogosteje s transfuzijo ali nosečnostjo. Drugi je prisotnost ustreznega podtipa humanega levkocitnega antigena (HLA), ki je sposoben predstaviti tujega antigena. Odkrili so številne podtype HLA, ki so sposobni predstaviti eritrocitnih antigenov, predvsem pomemben je podrazred HLA-DR (1, 12–14). Upoštevajoč le omenjena pogoja bi večina bolnikov po transfuziji eritrocitov razvila protitelesa, vendar jih ne, kar pomeni, da obstajajo še dodatni dejavniki.

Na oba, dajalca in prejemnika transfuzije, vplivajo tako genetski dejavniki kot

dejavniki okolja. Različni načini priprave krvnih komponent imajo za posledico različno koncentracijo citokinov in drugih molekul, ki aktivirajo imunski sistem ter posledično vodijo v različne stopnje imunogenosti krvne komponente. Krvne komponente z višjo koncentracijo mikro RNA (miRNA) so bolj imunogene, saj naj bi miRNA uravnavala delovanje limfocitov T. Na imunizacijo vpliva tudi hitrost odstranjevanja dajalčevih eritrocitov iz krvnega obtoka prejemnika. Hitrejša kot je odstranjevanje eritrocitov (stari ali poškodovani eritrociti, krvavitev itd.), tem krajši je čas izpostavitve tujemu antigenu in manjša je verjetnost imunizacije (15, 16).

Na imunizacijo vplivajo tudi lastnosti antigenov na dajalčevih eritrocitih. Eritrocitni antigeni se razlikujejo v imunogenosti – med najbolj imunogenimi so antigeni D, K, E, FY^a in Jk^a. Pri tem sta pomembni stopnja razlike med dajalcem in prejemnikom ter velikost antigena. Polimorfizmi posamezne aminokisline so manj imunogeni kot popolna odsotnost gena (npr. popolna delecija *RHD* pri D-negativnih posameznikov kavkazijske rase). Večji antigeni imajo več regij, ki jih lahko molekule HLA predstavijo kot tuje. Pomembno vlogo ima tudi koncentracija antigena na površini eritrocitov, saj antigeni v nizki koncentraciji ne spodbujajo imunskega odziva k tvorbi protiteles (7, 15, 17).

Poleg omenjenega je pomemben tudi prejemnik, predvsem stanje njegovega imunskega sistema. Poleg razlik v sistemu HLA so pomembne tudi genetske razlike v ekspresiji limfocitov B z označevalcem pripadnosti 81 (angl. *cluster of differentiation 81*), znotrajceličnega receptorja za protitelesa, vsebujoča tripartitni motiv 21 (angl. *tripartite motif containing-21*, TRIM21), regulatornih limfocitov T s CD4 ali CD25, stanje komplementa itd. (12, 15, 16, 18). Pomembna so tudi pridružena obolenja pri prejemniku, predvsem tista, ki vplivajo na imunski odziv (avtoimunska obolenja oz. prisotnost avto-

protiteles, okužbe itd.). Na imunizacijo lahko vpliva prisotnost bakterijskih lipopolisaharidov (15, 19–21). Občasno pri posameznikih zaznamo t. i. naravna eritrocitna protitelesa, ki so posledica stimulacije iz okolja in niso posledica izpostavljenosti eritrocitnim antigenom, saj imajo določene bakterije na svoji površini antigene, ki so jim podobni (15).

V splošnem je stopnja senzibilizacije med bolniki, ki so prejeli transfuzijo, relativno nizka, med 0,5 in 4 %. Se pa močno zviša med bolniki, ki so na dolgotrajnem podpornem zdravljenju s krvnimi komponentami (bolniki z anemijo srpastih celic, mielodisplastičnim sindromom, talasemijo itd.), kjer celo do 50 % prejemnikov razvije protitelesa proti eritrocitnim antigenom (1, 22–26). Eritrocitna protitelesa so večina imunoglobulini razreda G (IgG) in M (IgM), izjemoma oz. v sledovih pa lahko zaznamo tudi imunoglobuline razreda A (IgA). Splošno pravilo, da pri primarnem imunskem odgovoru prevladujejo IgM, ki nato preidejo v IgG, pri eritrocitni serologiji ne velja povsem, saj lahko pogosto še dolgo po primarni senzibilizaciji zasledimo oba razreda protiteles.

Klinični pomen eritrocitnih antigenov oz. protiteles

Klinično pomembna protitelesa so tista, ki lahko povzročijo HTR in/ali HBPN. Klinični pomen je odvisen od pogostosti antigena v populaciji, kako pogosto se pojavljajo specifična protitelesa znotraj krvnoskupinskega sistema in značilnosti protiteles, kot so razred in podrazred, temperaturno območje delovanja ter sposobnost aktivacije komplementa.

Glede na čas nastanka v odvisnosti od prejema transfuzije in mesto hemolize delimo HTR na akutno in odloženo. Klinični potek je hujši pri akutni HTR, za katero je značilna znotrajžilna liza eritrocitov, ki je posledica aktivacije komplementa in posledičnega oblikovanja t. i. kompleksa mem-

branskega napada (angl. *membrane attack complex*, MAC). Skoraj vedno so vzrok IgM, tipično proti antigenom sistema ABO, čeprav so sposobna sprožiti akutno hemolizo tudi protitelesa proti nekaterim drugim eritrocitnim antigenom. Zgolj nekaj mililitrov ABO neskladnih eritrocitov lahko povzroči hudo obliko akutne HTR, ki se lahko konča s smrtjo bolnika. Vzrok za ABO neskladno transfuzijo je skoraj vedno človeška napaka, najpogostejše zaradi napake pri odvzemu vzorca krvi in pri identifikaciji bolnika pred transfuzijo. Zaradi številnih varnostnih mehanizmov je akutna HTR zaradi neskladja v sistemu ABO redek dogodek z incidenco 1 na 76.000 transfuzij oz. s smrtnim izidom pri 1 na 1,8 milijona transfuzij (27, 28).

Pri odloženi HTR fagociti odstranjujejo s protitelesi in/ali s C3b označene eritrocite. Poteka zunajžilno v retikuloendotelijskem sistemu predvsem vranice in jeter. V primeru odložene HTR je izraz hemoliza zastarel in zavajajoč, saj ni dejanske lize eritrocitov, ampak so neskladni eritrociti odstranjeni s fagocitozo, podobno kot pri fiziološki odstranitvi ostarelih eritrocitov. Večinoma so vzrok IgG. Obseg hemolize in posledično klinična slika ter ogroženost bolnika so odvisni od titra protiteles in podrazreda IgG. Protitelesa z nizkim titrom načeloma povzročajo postopno hemolizo z blagim ali nepomembnim kliničnim pomenom. Nasprotno lahko protitelesa z visokim titrom povzročijo burno klinično sliko ter celo ogrozijo življenje bolnika. V izjemnih primerih lahko IgG z zelo visokim titrom povzročijo akutno HTR. Pomemben je tudi podrazred IgG, saj je dokazano, da podrazreda IgG2 in IgG4 ne povzročata hemolize, medtem ko IgG1 in IgG3 jo. Večina protiteles je poliklonske narave in mešanica več razredov in podrazredov (27, 28).

Če plod od očeta podeduje antigene, ki jih mama nima, lahko pride zaradi fetomaternalnih krvavitev do aloimunizacije in tvorbe protiteles proti plodovim antigenom.

HBPN je posledica hemolize plodovih eritrocitov, ki jo povzročajo materina protitelesa, ki prehajajo skozi posteljico v plodov krvni obtok. Skozi posteljico lahko prehajajo samo IgG, IgM pa zaradi svoje velikosti ne prehajajo. Materina protitelesa se v plodovem krvnem obtoku vežejo na dotične eritrocitne antigene, kar povzroči pospešen razpad eritrocitov v retikuloendotelijskem sistemu ploda s posledično anemijo (29).

Najpogostejša klinično pomembna protitelesa so protitelesa iz sistema ABO (anti-A in anti-B), iz sistema Rh (anti-D, anti-C, anti-E, anti-c anti-e in anti-C^w), iz sistema Kell (anti-K) in iz sistemov Kidd (JK), Duffy (FY) ter MNS (tabela 2) (29, 30).

Odkrivanje aloimunizacij

Protitelesa proti eritrocitnim antigenom so lahko prisotna v plazmi in/ali vezana na dotične eritrocitne antigene. Osnova večine testiranj v transfuzijski medicini je aglutinacija eritrocitov, ki jo sproži vezava antigen-protitelo. Uporabljamo dva različna testa, s katerima dokazujemo prisotnost prostih oz. vezanih protiteles. S posrednim Coombsovim testom (angl. *indirect Coombs test*, ICT) oz. posrednim antiglobulinskim testom dokazujemo prisotnost protiteles v plazmi, z neposrednim Coombsovim testom (angl. *direct Coombs test*, DCT) pa njihovo vezavo na eritrocitne antigene. Osnova ICT je inkubacija plazme s komercialnimi (testnimi) eritrociti z znano antigensko sestavo v mediju z dodanim antihumanim globulinom (AHG). Če so v plazmi prisotna protitelesa, se ta vežejo na testne eritrocite, AHG pa navzkrižno poveže protitelesa med seboj in okrepi reakcijo, ki jo s prostim očesom vidimo kot aglutinacijo testnih eritrocitov. V primeru pozitivnega ICT nadalje s specifikacijo eritrocitnih protiteles opredelimo njihovo specifičnost. Princip specifikacije je enak kot pri ICT z izjemo številčnejšega nabora testnih eritrocitov z različnimi fenotipi. Na podlagi pozitivnih in negativnih rezultatov

Tabela 2. Klinični pomen najpogostejših eritrocitnih protiteles iz sistema ABO (anti-A in anti-B), iz sistema Rh (anti-D, anti-C, anti-E, anti-c, anti-e in anti-C^w), iz sistema Kell (anti-K) in iz sistemov Kidd (JK), Duffy (FY) ter MNS (31). HTR – hemolitična transfuzijska reakcija, HBPN – hemolitična bolezen ploda oz. novorojenca, Rh – sistem rezus (angl. *rhesus*).

Sistem	Protitelo	Klinični pomen protiteles	
		HTR	HBPN
ABO	anti-A	• brez reakcije do hude oblike (življenje ogrožajoča), • akutna ali odložena, • znotraj- ali zunajžilna	• blaga do zmerna oblika (redko)
	anti-B		
Rh	anti-D	• zmerna do huda, • odložena ali akutna	• zmerna do huda
	anti-C	• zmerna do huda, • odložena ali akutna	• blaga
	anti-E	• zmerna do huda, • odložena ali akutna	• blaga
	anti-c	• zmerna do huda, • odložena ali akutna	• zmerna do huda
	anti-e	• blaga do zmerna, • odložena	• blaga (redko)
	anti-C ^w	• zmerna do huda, • odložena ali akutna	• blaga do zmerna
Kell	anti-K	• zmerna do huda, • odložena	• zmerna do huda
	anti-k	• blaga do zmerna, • odložena	• zmerna do huda (redko)
	anti-Kp ^a	• blaga do zmerna, • odložena	• zmerna do huda
Duffy (FY)	anti-FY ^a	• zmerna do huda, • odložena ali akutna	• zmerna do huda (redko)
	anti-FY ^b	• blaga do zmerna, • odložena	• zmerna (redko)
Kidd (JK)	anti-Jk ^a	• zmerna do huda, • odložena ali akutna	• blaga do zmerna (redko)
	anti-Jk ^b	• zmerna do huda, • odložena ali akutna	• blaga do zmerna (redko)
MNS	anti-M	• izjemno redko	• izjemno redko
	anti-N	/	/
	anti-S	• zmerna (redko)	• zmerna do huda (zelo redko)
	anti-s	• zmerna (redko)	• zmerna do huda (zelo redko)
Lutheran (LuLU)	anti-Lu ^a	/	• blaga (redko)
	anti-Lu ^b	• zmerna	• blaga
Lewis (LE)	anti-Le ^a	/	/
	anti-Le ^b	/	/

(prisotnost in odsotnost aglutinacije) sklepamo, kakšna je specifičnost protiteles (npr. protitelesa anti-D podajo pozitiven rezultat samo z D-pozitivnimi testnimi eritrociti). ICT in specifikacija protiteles sta rutinska testa za določitev prisotnosti in specifičnosti eritrocitnih protiteles. V primeru nejasne specifičnosti si lahko pomagamo še z encimsko obdelanimi testnimi eritrociti; med najpogostejše uporabljenimi encimi sta papain ter bromelin. Dodatna imunohematološka testiranja so še določitev titra protiteles, elucija protiteles in adsorpcija protiteles (32–34).

Podatki za Slovenijo

Zakon o preskrbi s krvjo (Pravilnik o transfuzijskih preiskavah in postopkih ob transfuziji) določa obvezne imunohematološke preiskave pri nosečnicah ter pri bolnikih pred transfuzijo. Nosečnici do 12. tedna nosečnosti določimo krvno skupino in izvedemo ICT. Bolniku pred transfuzijo katere koli krvne komponente (eritrociti, trombociti, plazma, granulociti) določimo krvno skupino, pred transfuzijo eritrocitov in granulocitov pa dodatno izvedemo še ICT in navzkrižni preizkus med prejemnikovo plazmo in eritrociti krvodajalca (35, 36).

Številčni podatki za Slovenijo so pomanjkljivi, saj nimamo enotnega informacijskega sistema, iz katerega bi lahko pridobili informacijo o incidenci med slovenskimi bol-

niki in nosečnicami. Razpolagamo s podatkom o deležu pozitivnih ICT med bolniki, za katere smo prejeli naročilo eritrocitov, in deležu protiteles glede na specifičnost. Na letni ravni na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino (ZTM), ki pokriva približno dve tretjini nacionalne preskrbe s krvjo, pridobimo približno 4 % pozitivnih rezultatov ICT, kar zajema bolnike z že znanimi protitelesi, z novoodkritimi protitelesi in z avtoprotitelesi ter bolnike, ki imajo pozitiven ICT zaradi zdravljenja (npr. daratumumab). S približno 300 novoodkritimi aloimunizacijami letno je ocenjena incidenca aloimunizacij med bolniki 1–1,5 %, kar je primerljivo z nekaterimi tujimi raziskavami (22, 23, 26). Najpogostejše odkrita protitelesa so anti-E (26 %), anti-M (12 %) in anti-K (9 %), v čemer smo primerljivi s tujimi raziskavami (tabela 3). Razlikujemo se v nižjem številu odkritih protiteles anti-K, kar je pričakovano, saj v Sloveniji zagotavljamo skladne enote eritrocitov tudi v antigenu K, v tujini pa ni vedno tako (22, 23, 38). Raziskave med bolniki navajajo zelo različno incidenco aloimunizacij, kar je razumljivo, saj na rezultat zelo pomembno vpliva, katere bolnike vključimo v raziskavo (npr. bolniki na dolgotrajnem zdravljenju imajo višjo stopnjo aloimunizacij kot kirurški bolniki), v kateri ustanovi se raziskava izvaja (ustanove, ki obravnavajo hematološke bolnike, imajo

Tabela 3. Podatki za Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino: pregled aloimunizacij pri bolnikih glede na specifičnost protiteles v obdobju 2012–2021.

Specifičnost protiteles	%	Specifičnost protiteles	%	Specifičnost protiteles	%
anti-E	26	anti-C ^w	6	anti-Kp ^a	2
anti-M	12	anti-Le ^a	5	anti-Jk ^b	1
anti-K	9	anti-C	4	anti-Le ^b	1
anti-c	7	anti-Lu ^a	4	anti-e	< 1
anti-Jk ^a	7	anti-Fy ^a	3	anti-s	< 1
anti-D	6	anti-S	2	anti-N	< 1

Tabela 4. Podatki za Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino: število testiranih enot krvi in število (odstotek) enot krvi, pri katerih smo pridobili pozitiven rezultat ICT med leti 2017–2021. ICT – posredni Coombsov test (angl. *indirect Coombs test*).

Leto	Število testiranih enot krvi	Število (%) enot s pozitivnim ICT
2017	61.201	52 (< 0,001 %)
2018	60.309	46 (< 0,001 %)
2019	58.043	48 (< 0,001 %)
2020	52.313	60 (0,001 %)
2021	57.421	82 (0,001 %)

višjo stopnjo aloimunizacij kot ustanove, ki obravnavajo samo kirurške bolnike), ali so v raziskavo vključene ženske (pri ženskah, ki so bile noseče, je včasih težko opredeliti, ali je odkrita aloimunizacija posledica nosečnosti ali transfuzije) itd. Glede na nekatere raziskave odkrijemo le tretjino bolnikov, ki po transfuziji tvorijo protitelesa, bodisi ker bolnika po transfuziji ne dobimo več v imunohematološko obravnavo bodisi ker titer protiteles do naslednjega predtransfuzijskega testiranja pade pod mejo zaznave (1, 27, 38).

Od leta 2005 smo v Službi za hemovigilanco obravnavali 35 prijav odložene HTR (1,6 % vseh prijavljenih transfuzijskih reakcij). Vsi obravnavani primeri so imeli blago do zmerno hemolizo z ugodnim kliničnim potekom. Primera akutne HTR ali smrti bolnika zaradi aloimunizacije oz. transfuzije krvne komponente nismo zaznali.

Natančnejši podatki so dostopni za področje imunohematološkega testiranja krvodajalcev, ki ga izvajajo na ZTM in ga prav tako opredeljuje Zakon o preskrbi s krvjo (35). Pravilnik o obveznem testiranju krvi in komponent krvi med drugim določa, da moramo pri vsaki odvzeti enoti krvi določiti ICT in krvno skupino ABO in D (35, 37). Za transfuzijo bolnikom lahko namenimo zgolj kri, v kateri protiteles proti eritrocitnim antigenom nismo dokazali. Na državnem nivoju na ZTM zberemo približno dve tretjini krvi, preostalo tretji-

no pa zberejo v Centru za transfuzijsko medicino Maribor in v Transfuzijskem centru Celje. Tabela 4 prikazuje celokupno število na ZTM zbranih in testiranih enot krvi ter število (odstotek) enot krvi, pri katerih smo pridobili pozitiven rezultat ICT. Najpogostejše odkrita protitelesa med krvodajalci so t. i. naravna protitelesa (anti-M, anti-Le^a, anti-E), ki niso posledica predhodne transfuzije ali nosečnosti ter so pogosto prehodne narave. Aloimunizacija je pri zdravi populaciji dajalcev krvi redek pojav.

ZAKLJUČEK

ICT in specifikacija protiteles sta rutinska testa za opredelitev prisotnosti in specifičnosti eritrocitnih protiteles. Zaradi kliničnega pomena določenih eritrocitnih protiteles je ICT obvezna preiskava pri nosečnicah, pri bolnikih pred transfuzijo eritrocitov in granulocitov ter pri dajalcih krvi pri vsakem darovanju kri.

Točnih podatkov glede aloimunizacij pri bolnikih za Slovenijo nimamo. Groba ocena ZTM je, da ima 1–1,5 % bolnikov prisotna protitelesa. Najpogostejše specificirana protitelesa so anti-E, anti-M in anti-K. Primera smrti zaradi neodkritih aloimunizacij v Sloveniji nismo zaznali, kar je posledica dobrega sistema presejalnega testiranja na prisotnost nepričakovanih eritrocitnih protiteles ter izvajanja serološkega navzkrižnega preizkusa, ki ga v nekaterih državah ne izvajajo.

Aloimunizacija je med krvodajalci redek pojav. Najpogostejše odkrita protitelesa so naravna protitelesa. Enote krvi, ne glede na vrsto komponente (eritrociti, trombociti, sveža zamrznjena plazma), pri kateri smo ugotovili prisotnost nepričakovanih eri-

trocitnih protiteles, ne smemo uporabiti za transfuzijo ali za izdelavo zdravil iz krvi. V odvisnosti od specifičnosti prisotnih protiteles pri krvodajalcu za določeno obdobje (nekaj let) darovanje krvi odklonimo.

LITERATURA

1. Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: Induction and consequences. *Blood*. 2019; 133 (17): 1821. doi: 10.1182/blood-2018-08-833962
2. Razboršek I, Brčić I, Cukjati M, et al. Življenje teče. Poročilo o transfuzijski dejavnosti v Sloveniji med epidemijo covid-19 (2020–2021). Ljubljana: Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino; 2021.
3. Sharma S, Sharma P, Tyler LN. Transfusion of blood and blood products: Indications and complications. *Am Fam Physician*. 2011; 83 (6): 719–24.
4. Abdallah R, Rai H, Panch SR. Transfusion reactions and adverse events. *Clin Lab Med*. 2021; 41 (4): 669–96. doi: 10.1016/j.clm.2021.07.009
5. Marić I, Brčić I. Hemovigilanca – Poročilo Službe za hemovigilanco za leto 2020. *ISIS*. 2021; 11: 48–50.
6. Marić I, Mlakar P, Brčić I. Respiracijske transfuzijske reakcije. *Zdrav Vestn*. 2017; 86 (9–10): 414–21.
7. Zimring JC, Hudson KE. Cellular immune responses in red blood cell alloimmunization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016 (1): 452–6. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.452
8. Olsson ML, Westman JS. ABO and other carbohydrate blood group systems. In: Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, et al., eds. *Technical Manual*. 20th ed. Bethesda: Association for the Advancement of Blood & Biotherapies; 2020. p. 297–328.
9. ISBT: Red cell immunogenetics and blood group terminology [internet]. Amsterdam: International Society of Blood Transfusion; c2025 [citirano 2022 Sep 20]. Dosegljivo na: <https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rcibgt.html>
10. Peyrard T, Wagner FF. The Rh system. In: Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, et al., eds. *Technical Manual*. 20th ed. Bethesda: Association for the Advancement of Blood & Biotherapies; 2020. p. 329–54.
11. Melland C, Nance S. Other blood group systems and antigens. In: Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, et al., eds. *Technical Manual*. 20th ed. Bethesda: Association for the Advancement of Blood & Biotherapies; 2020. p. 355–88.
12. Bao W, Yu J, Heck S, et al. Regulatory T-cell status in red cell alloimmunized responder and nonresponder mice. *Blood*. 2009; 113 (22): 5624–7. doi: 10.1182/blood-2008-12-193748
13. Chiaroni J, Dettori I, Ferrera V, et al. HLA-DRB1 polymorphism is associated with Kell immunisation. *Br J Haematol*. 2006; 132 (3): 374–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05868.x
14. Reviron D, Dettori I, Ferrera V, et al. HLA-DRB1 alleles and Jk(a) immunization. *Transfusion*. 2005; 45 (6): 956–9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.04366.x
15. Ryder AB, Zimring JC, Hendrickson JE. Factors influencing RBC alloimmunization: Lessons learned from murine models. *Transfus Med Hemother*. 2014; 41 (6): 406–19. doi: 10.1159/000368995
16. Hendrickson JE, Eisenbarth SC, Tormey CA. Red blood cell alloimmunization: New findings at the bench and new recommendations for the bedside. *Curr Opin Hematol*. 2016; 23 (6): 543–9. doi: 10.1097/MOH.0000000000000277
17. Arthur CM, Patel SR, Smith NH, et al. Antigen density dictates immune responsiveness following red blood cell transfusion. *J Immunol*. 2017; 198 (7): 2671–80. doi: 10.4049/jimmunol.1601736
18. Mener A, Arthur CM, Patel SR, et al. Complement component 3 negatively regulates antibody response by modulation of red blood cell antigen. *Front Immunol*. 2018; 9: 676. doi: 10.3389/fimmu.2018.00676

19. Ryder AB, Hendrickson JE, Tormey CA. Chronic inflammatory autoimmune disorders are a risk factor for red blood cell alloimmunization. *Br J Haematol*. 2016; 174 (3): 483–5. doi: 10.1111/bjh.13781
20. Ahrens N, Pruss A, Kähne A, et al. Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. *Transfusion*. 2007; 47 (5): 813–6. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01194.x
21. Ahrens N, Pruss A, Mayer B, et al. Association between alloantibody specificity and autoantibodies to red blood cells. *Transfusion*. 2008; 48 (1): 20–4. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01505.x
22. Liu C, Grossman BJ. Antibody of undetermined specificity: Frequency, laboratory features, and natural history. *Transfusion*. 2013; 53 (5): 931–8. doi: 10.1111/trf.12070
23. Politou M, Valsami S, Dryllis G, et al. Retrospective study on prevalence, specificity, sex, and age distribution of alloimmunization in two general hospitals in Athens. *Turk J Hematol*. 2020; 37 (3): 154–66. doi: 10.4274/tjh.galenos.2020.2019.0459
24. Tormey CA, Fisk J, Stack G. Red blood cell alloantibody frequency, specificity, and properties in a population of male military veterans. *Transfusion*. 2008; 48 (10): 2069–76. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01815.x
25. Pessonni LL, Ferreira MA, Silva JCRD, et al. Hematology, transfusion and cell therapy red blood cell alloimmunization among hospitalized patients: Transfusion reactions and low alloantibody identification rate. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018; 40 (4): 326–31. doi: 10.1016/j.htct.2018.04.001
26. Wittkopf D, Grundmann A, Sibrowski W, et al. Analysis of irregular antibodies at the department of transfusion medicine of the Hamburg-Eppendorf University Hospital 1984–1988. *Infusionstherapie*. 1990; 17 (5): 280–2.
27. Siddon AJ, Kenney BC, Hendrickson JE, et al. Delayed haemolytic and serologic transfusion reactions: Pathophysiology, treatment and prevention. *Curr Opin Hematol*. 2018; 25 (6): 459–67. doi: 10.1097/MOH.0000000000000462
28. Flegel WA. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. 2015; 55 (Suppl 2): S47–58. doi: 10.1111/trf.13147
29. Železnik K, Drnovšek TD, Rožman P, et al. Prevention and diagnostics of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Zdrav Vestn*. 2012; 81 (2): 312–21.
30. Shirey RS, Boyd JS, Parwani AV, et al. Prophylactic antigen-matched donor blood for patients with warm autoantibodies: An algorithm for transfusion management. *Transfusion*. 2002; 42 (11): 1435–41. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00234.x
31. Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. Front-matter. In: *The Blood Group Antigen FactsBook*. 3rd ed. Burlington: Elsevier; 2012.
32. Garratty G. Advances in red blood cell immunology 1960 to 2009. *Transfusion*. 2010; 50 (3): 526–35. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02493.x
33. Orlando N, Bianchi M, Valentini CG, et al. Red cell alloantibody screening: Comparative analysis of three different technologies. *Transfus Med Hemother*. 2018; 45 (3): 179–83. doi: 10.1159/000484570
34. Hendrickson JE, Tormey CA. Red blood cell antibodies in hematology/oncology patients: Interpretation of immunohematologic tests and clinical significance of detected antibodies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; 30 (3): 635–51.
35. Zakon o preskrbi s krvjo (ZPKRV-1). Uradni list RS, št. 104/06 2006.
36. Pravilnik o transfuzijskih preiskavah in postopkih ob transfuziji. Uradni list RS, št. 9/07 in 32/18. 2007.
37. Pravilnik o obveznem testiranju krvi in komponent krvi. Uradni list RS, št. 9/07 in 62/18 2007.
38. Tormey CA, Stack G. The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men. *Transfusion*. 2009; 49 (3): 505–12. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02014.x

Manca Bregar¹, Hana Rakuša², Sara Topič³, Branka Stražišar⁴, Iztok Potočnik⁵

Bolečina pri odraslih bolnikih z rakom in obravnava prebijajoče bolečine

Cancer Pain Characteristics and the Management of Breakthrough Pain in Adults

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična rakava bolečina, prebijajoča bolečina, lestvica analgezije Svetovne zdravstvene organizacije, farmakološko zdravljenje rakave bolečine, nefarmakološko zdravljenje rakave bolečine, rešilni odmerki opioidnega analgetika

Mednarodno združenje za raziskovanje bolečine slednjo opredeljuje kot neprijetno čutno in čustveno izkušnjo, ki je povezana z dejansko ali morebitno poškodbo tkiva. Glede na mehanizem nastanka jo lahko razvrstimo na nociceptivno, ki jo delimo na somatsko in visceralno, ter nevropatsko in nociplastično. Glede na trajanje jo razdelimo na akutno ali kronično, akutna ob neustreznem zdravljenju lahko vztraja in pridobi lastnosti kronične bolečine. Posebna oblika bolečine, ki zahteva dodatno pozornost, je rakava bolečina, ki se razvije neposredno zaradi razraščanja novotvorbe ali pa je posledica zdravljenja malignega obolenja. Tudi ob uspešnem obvladovanju kronične rakave bolečine lahko bolnika obremenjuje prebijajoča bolečina, katere zdravljenje zahteva večdisciplinaren pristop. Farmakološko zdravljenje kronične rakave bolečine mora biti uvedeno v skladu s prilagojeno lestvico analgezije Svetovne zdravstvene organizacije. Zlati standard za zdravljenje rakave bolečine so opioidni analgetiki, ki jim dodajamo še neopiodidne analgetike in adjuvante. Nefarmakološke metode farmakološko zdravljenje dopolnjujejo, vendar niso prva oz. edina izbira v načrtu zdravljenja. Dodajajo se lahko na vseh stopnjah zdravljenja rakave bolečine. Zdravljenje prebijajoče bolečine predstavlja izziv za zdravnike zaradi raznolike etiologije in pomanjkanja državnih ter mednarodnih smernic. Za uspešno zdravljenje je tudi v tem primeru treba združevati farmakološke in nefarmakološke pristope, zelo pomembna je predvsem uvedba kratkodelujočih opioidnih analgetikov, nefarmakoloških metod, za katere bolniki menijo, da ugodno vplivajo na njihovo doživljanje bolečine, in psihološke podpore.

¹ Manca Bregar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Hana Rakuša, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Sara Topič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Asist. dr. Branka Stražišar, dr. med., Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁵ Doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, intenzivno medicino in terapijo bolečine, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo z reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; ipotocnik@onko-i.si

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic cancer pain, breakthrough pain, World Health Organization's analgesic ladder, pharmacological treatment of cancer pain, non-pharmacological treatment of cancer pain, acupuncture

The International Association for the Study of Pain defines pain as an unpleasant sensation associated with damage or potential damage of body tissue. Based on the pathophysiological mechanism, we can categorize pain as nociceptive, which is further divided into somatic and visceral pain, neuropathic, and more recently, as nociplastic pain. Depending on the duration, pain can also be divided into acute or chronic. Acute pain, when inadequately treated, can persist and obtain certain properties of chronic pain. A specific form of pain that requires special attention is cancer pain, which manifests either as a direct consequence of the neoplasm's behaviour in the patient's body, or as a consequence of the malignant disease treatment. Even when chronic cancer pain is successfully managed and tolerable with the help of pharmacological therapy and non-pharmacological methods, patients can still suffer from breakthrough pain, the treatment of which requires a special multi-disciplinary approach. The pharmacological treatment of chronic cancer pain should be implemented according to the adapted World Health Organization's analgesic ladder and should include opioids, as well as non-opioids, and adjuvant analgesics if indicated. Non-pharmacological therapy should complement pharmacological therapy, and should never be the first or only choice of cancer pain treatment. It can be implemented at any stage of the cancer pain treatment. The management of breakthrough pain is challenging due to its diverse etiology and lack of both national and international guidelines. To achieve the effective alleviation of breakthrough pain, it is necessary to combine both pharmacological and non-pharmacological methods. The implementation of short-acting opioids together with non-pharmacological methods that patients find effective and adequate psychological support is crucial to achieve the desired results.

UVOD

Bolečina je univerzalna, vsem znana neprijetna izkušnja, ki je lahko samostojna bolezen ali zgolj njen simptom, kar največkrat velja za bolečino, ki spremlja rakavo bolezen. Mednarodno združenje za raziskovanje bolečine (International Association for the Study of Pain, IASP) jo opredeljuje kot neprijetno čutno in čustveno izkušnjo, ki je povezana z dejansko ali morebitno poškodbo tkiva (1). Bolečina ni le zaznavanje dražljaja bolečine, ampak pomeni celostno doživetje z vsemi čustvenimi, spoznavnimi in motivacijskimi dejavniki. Bolečina je vedno osebna izkušnja, ki jo pridobimo v življenju, navedbo bolečine pa je treba spoštovati. Bolečina negativno vpliva na

psihosocialno počutje bolnika. Bolniki, ki ne morejo besedno izraziti bolečine, jo lahko tudi občutijo in izražajo z bolečinskim vedenjem (1). Zaradi vpliva bolečine zdravljenje raka včasih ne poteka po zadanih načrtih. Bolečina zmanjša imunski odziv proti tumorskim celicam in slabo vpliva na duševno stanje bolnika. Pri bolnikih z rakom naj bi bila bolečina prisotna v približno 25 % novo odkritih bolezni in v 75 % napredovalih oblik bolezni (2, 3). Bolečino razvrščamo glede na čas trajanja, vzrok in mehanizem nastanka. Pogosto gre za več mehanizmov hkrati; takrat govorimo o mešani bolečini. Glede na čas trajanja ločimo akutno in kronično bolečino.

AKUTNA IN KRONIČNA BOLEČINA

Akutna bolečina je neposredni odgovor na bolezen, vnetje ali poškodbo tkiva in običajno traja manj kot en mesec. Lahko je stalna ali občasna. Akutna bolečina je opozorilni znak na dogajanje v telesu, s čimer ima zaščitno vlogo in opozarja, da je treba odstraniti vzrok, ki povzroča bolečino. Vzrok za to bolečino je običajno znan in ga lahko odpravimo. Umiritev vnetja oz. zacelitev tkiva običajno odpravi tudi bolečino (2, 4).

Kronična bolečina za razliko od akutne nima zaščitne vloge in je samostojna bolezen. Po definiciji traja več kot tri mesece in vztraja tudi potem, ko vzrok zanjo ni več prisoten. Kronična bolečina je lahko občasna ali stalno prisotna. Vzrok zanjo so predvsem spremembe v živčnih celicah in bolečinskih signalnih poteh. Pogosto jo spremljajo tudi druge težave in simptomi, kot so npr. utrujenost, težave s spanjem, slabši apetit, depresija in izguba telesne mase (2, 4).

MEHANIZEM NASTANKA BOLEČINE PRI BOLNIKIH Z RAKOM

Glede na okvaro tkiva ločimo nociceptivno bolečino, ki nastane ob poškodbi tkiv oz. organov, in nevropatsko bolečino, ki je posledica poškodbe ali okvare v samem živčnem sistemu. Nova entiteta bolečine je nociplastična bolečina, ki ni povezana s poškodbo tkiva, temveč nastane zaradi sprememb nocicepcije, ki jih ni možno zaznati z obstoječimi nevrofiziološkimi metodami (1).

VZROK NASTANKA BOLEČINE

Rak povzroča bolečino z rastjo, pritiskom ali vraščanjem tumorja v sosednja tkiva. Mogoč je tudi nastanek bolečine posredno zaradi presnovnih sprememb, tj. sproščanja citokinov in drugih signalnih molekul iz tumorja, v tem primeru je mesto bolečine lahko oddaljeno od mesta tumorja. Rakavo

bolečino najpogosteje povzročajo razrast maligne bolezni, pristopi, usmerjeni v zdravljenje raka (kirurški posegi, obsevanje, sistemsko zdravljenje), ali kombinacija več dejavnikov. Rakava bolečina je po trajanju največkrat kronična (4).

Tumor, ki raste v organu, lahko povzroča raztegovanje organa ali njegove stene in s tem bolečino. Drugi vzrok bolečine, povezane s tumorjem, je pritisk na živčne strukture in posledično njihove poškodbe (5). Operacije, kemoterapija, radioterapija, tarčno zdravljenje, podporno zdravljenje in diagnostični postopki so vsi povezani z določeno, večinoma pričakovano mero bolečine.

Radioterapija z namenom uničenja rakavih celic poškoduje tarčna tkiva, vendar so pri tem poškodovana tudi zdrava tkiva. Te poškodbe vodijo v nastanek bolečine in različne bolečinske sindrome ter vnetja (npr. mukozitis, dermatitis) (5). Takoj po obsevanju se zaradi poškodbe tkiva in lokalne otekline bolečina še okrepi. Na dolgi rok vzročno zdravljenje zmanjša bolečino. Še kasneje lahko kronične spremembe tkiva zopet povzročijo bolečino.

Kemoterapija je prav tako mogoč vzrok bolečine, nekateri kemoterapevtiki povzročajo tudi periferno nevropatijo, ki s končanim zdravljenjem izzveni, včasih pa je škoda na živčnih končičih ter ostalih živčnih strukturah prevelika in ostane tudi po zdravljenju (6). Mlajši bolniki so bolj nagnjeni k bolečini zaradi rakave bolezni kot starejši. Bolniki z napredovalo obliko bolezni imajo močnejše bolečine, hkrati se bolečine pogosto nadaljujejo tudi po končanem zdravljenju in po ozdravitvi (6–8).

PREGLED BOLNIKA Z BOLEČINO

Ocena bolečine je klinično pomembna, saj je pogoj za učinkovito lajšanje in spremljanje uspešnosti zdravljenja bolečine. Temeljiti pogovor in pregled bolnika z bolečino sta prvi korak k zdravljenju oz. obvladovanju bolečine (2, 4).

Anamneza

Zdravnik mora verjeti bolnikovi pritožbi o bolečinah. S pregledom in preiskavami poskušamo ugotoviti, kaj je vzrok zanje. Zanimajo nas jakost, vrsta bolečine, mesto in čas trajanja bolečine. Pomembno je izvedeti, kaj bolečino olajša oz. kaj jo sproži, ali so prisotne motnje spanja, strah ali motnje razpoloženja (1, 2). Poleg poglobljenega pogovora si lahko pomagamo tudi z vprašalniki (Kratek vprašalnik o bolečini) in s pomočjo lestvic, npr. vizualne analogne lestvice (angl. *visual analog scale*, VAS), ki se najpogosteje uporablja za oceno jakosti bolečine (2, 4).

Pregled

S pregledom bolnika zdravnik poskuša ugotoviti, kaj je vzrok bolečine. Učinkovit pregled pa je pomemben tudi, ker v 5–10 % primerov bolniki z malignimi obolenji tožijo zaradi bolečine, ki ni posledica raka oz. je posledica zdravljenja. Pri oceni bolečine pri bolniku z rakom je treba razmišljati še o drugih možnih vzrokih za bolečino, npr. o diabetični nevropatiji, revmatoidnem artritisu, periferni nevropatiji zaradi sistemskega zdravljenja itd., in temu prilagoditi diagnostiko (2).

Preiskave

Včasih so potrebne dodatne preiskave, kot so laboratorijski testi, slikovne in elektrodiagnostične preiskave. Z RTG in MR iščemo nepravilnosti v kosteh, sklepih in mehkih tkivih. Z elektromiografijo (EMG) in s testi prevodnosti živcev ugotavljamo, katere mišice in živci so prizadeti. Psihološko testiranje je uporabno za ugotavljanje psiholoških lastnosti bolnika, ki so pomembne pri dožemanju bolečine (2).

OCENA JAKOSTI BOLEČINE

Za oceno jakosti bolečine uporabljamo bolečinske lestvice, ki jih delimo na enodimenzionalne (upoštevajo samo jakost bolečine) in večdimenzionalne (poleg jako-

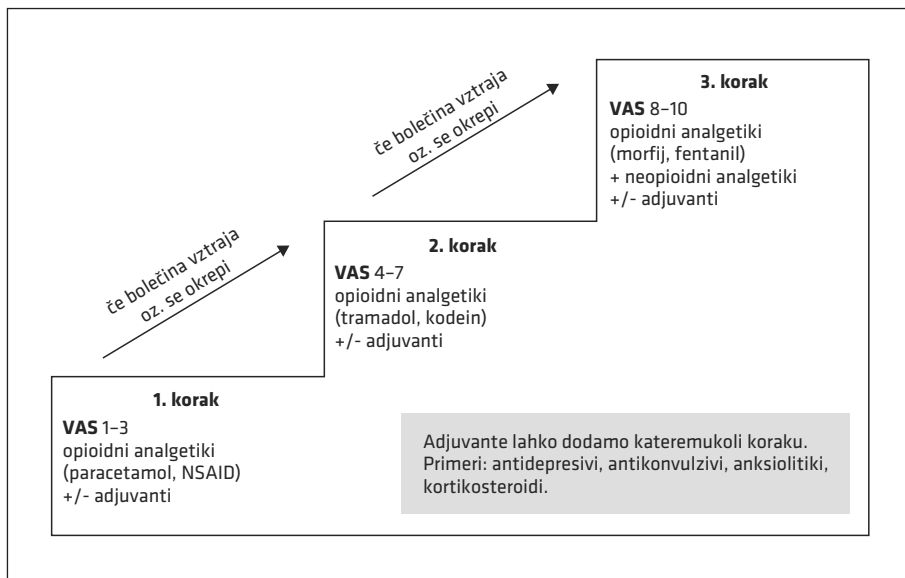
sti upoštevajo še lokacijo in čustveno komponento) (3). Osnovna lestvica za oceno bolečine v kliničnem okolju je VAS, pri kateri se jakost bolečine pretvori v številčno oceno (2). Bolniku pri ocenjevanju bolečine pokažemo merilo, dolgo 10 cm, na katerem mora prikazati, do kod sega njegova bolečina; 0 cm pomeni brez bolečine, 3 cm govori za blago, 5 cm za zmerno, 7 cm za hudo in 10 cm za neznosno bolečino.

Pri bolnikih z demenco se lahko uporablja lestvico za oceno bolečine pri napredovali demenci (Pain Assessment in Advanced Dementia Scale, PAINAD). Pomembno je, da za vsakega bolnika izberemo primerno lestvico in mu jo čim bolj razložimo (2, 7).

OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA KRONIČNE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM

Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) je že leta 1986 prvič objavila smernice zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom. Predstavili so tri-stopenjsko lestvico analgezije za pomoč pri odločanju o uvedbi posameznih skupin analgetikov v načrt zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom. Lestvica opredeljuje tri stopnje zdravljenja glede na moč bolečine po VAS, kot je prikazano na sliki 1 (9, 10). Adjuvantno zdravljenje je upravičeno v primeru nevropatske bolečine. Če bolnik npr. navaja bolečino stopnje 4 po VAS, lahko prvi korak preskočimo in že na začetku uvedemo zdravljenje s šibkimi opioidnimi analgetiki (11).

Glavna pomanjkljivost osnovne lestvice je, da se osredotoča izključno na farmakološko zdravljenje in v celoti zapostavlja pomen nefarmakoloških metod zdravljenja. Lestvica je bila večkrat dopolnjena, sedaj se nefarmakološke metode dodajajo na vseh stopnjah. Te metode vključujejo akupunkturo, muzikoterapijo, psihoterapijo itd. Prav tako se na vseh stopnjah uporabljajo adju-



Slika 1. Lestvica analgezije Svetovne zdravstvene organizacije. Na vsaki stopnji je ob neučinkovitosti osnovnih ukrepov možno v zdravljenje vključiti adjuvantna zdravila in se tako poslužiti večirnega farmakološkega zdravljenja, ki ima poleg večje učinkovitosti tudi boljši varnostni profil. VAS – vizualna analogna lestvica (angl. *visual analog scale*), NSAID – nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*).

vantna zdravila. Ob prehodu na višjo stopnjo je možno ohraniti tudi skupine zdravil z nižje stopnje. Lestvici je bil dodan 4. korak, ki vključuje uvedbo intervencijskih tehnik za lajšanje bolečine, kot so živčni, epiduralni in subarahnoidni bloki, radiofrekvenčna stimulacija, trajne črpalke PCA (angl. *patient-controlled analgesia*) itd., v kombinaciji z neopiodnimi zdravili in adjuvant (12).

Kronična bolečina

Kronična bolečina je pogosta predvsem pri bolnikih z napredovalo boleznijo, pri katerih močno vpliva na slabo fizično in čustveno stanje. Moč bolečine se praviloma povečuje z napredovanjem bolezni. Kronična bolečina je lahko nociceptivna, nevropatska ali nocioplastična. Nevropatska bolečina se klinično izrazi predvsem kot zapleteni bolečinski sindromi (13). Kljub temu da teoretično lahko kronično bolečino učinkovito obvladamo pri do 90 % bol-

nikov z rakom, pri številnih ostaja neučinkovito ali neustrezno zdravljenje (14). Posledično sta okrnjena uspešnost zdravljenja in kakovost življenja številnih bolnikov. Zaradi močnega vpliva bolečine na vse vidike bolnikovega življenja je učinkovito obvladovanje kronične bolečine ključnega pomena (8).

Farmakološko zdravljenje kronične bolečine pri bolnikih z rakom

Povečano preživetje bolnikov z rakavimi obolenji je obravnavo bolečine preusmerilo s kratkoročne analgezije v dolgoročno obvladovanje kronične bolečine; velik potencial imajo zdravljenja, ki dosežejo dolgoročno analgezijo s čim manj neželenimi učinki (NU) in ohranjajo kakovost življenja bolnika na čim višji ravni. Za preprečevanje in lajšanje kronične rakave bolečine je ključno vzpostaviti reden režim jemanja neopiodnih in dolgodelujočih opioidnih analgetikov. Analgetike mora bolnik jemati v rednih

intervalih in odmerkih, prilagojenih posamezniku. V primeru nevropatske bolečine mora zdravljenje vključevati tudi adjuvantna zdravila, kot so npr. antidepresivi, antikonvulzivi ali glukokortikoidi. Ker ima vsako zdravilo določene NU, moramo slednje predvideti in jih ustrezno preprečevati oz. lajšati (15). Farmakološko zdravljenje vedno po potrebi dopolnjujemo z nefarmakološkimi metodami lajšanja bolečine (36).

Zdravljenje z neopioidnimi analgetiki

Paracetamol, metamizol natrij in nesteroidna protivnetna zdravila (angl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) so pomemben del zdravljenja pri vseh korakih lestvice analgezije WHO (15, 16). Lahko jih uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z opioidnimi analgetiki, v tem primeru boljše analgetično delovanje dosežemo že ob manjših odmerkih opioidnih analgetikov. Apliciramo jih lahko *per os* ali intravensko, ne povzročajo odvisnosti, nanje organizem ne razvije tolerance (3, 17). V primeru srednje do zelo močne bolečine (vrednosti 4–10 po VAS) bolniku poleg neopioidnih zdravil predpišemo tudi opioidne analgetike. NSAID so učinkoviti predvsem pri zdravljenju somatske in visceralne bolečine. Zaradi dražčega učinka na sluznico prebavil ne predpisujemo različnih NSAID hkrati, poleg tega po potrebi uvedemo dodatna zdravila za zaščito sluznice želodca (npr. zaviralce protonske črpalke). Ker vplivajo na čas strjevanja krvi, previdnost zahtevajo tudi bolniki z anti-koagulacijskimi ali anti-agregacijskimi zdravili. Kontraindicirani so pri bolnikih s težjo ledvično okvaro, zdravljenje s paracetamolom pa je kontra-indicirano v primeru težje jetrne okvare. Zdravljenju kronične bolečine z acetilsalicilno kislino se izogibamo zaradi njenih pogostih in resnih NU ob dolgotrajnem jemanju (18).

Zdravljenje z opioidnimi analgetiki

V skupino opioidnih analgetikov spadajo vsa zdravila, ki učinkujejo na opioidne receptorje.

Delimo jih lahko na številne načine. Najpogosteje jih razdelimo glede na sestavo, in sicer na naravne in sintetične, glede na moč, tj. na šibke, srednje močne in močne opioidne analgetike, ali glede na mehanizem delovanja, in sicer na čiste agoniste, delne agoniste oz. antagonist ter čiste antagoniste opioidnih receptorjev. Glede na tradicionalno delitev v skupino močnih opioidnih analgetikov vključujemo čiste agoniste opioidnih receptorjev, med srednje močne pa delne agoniste (19–22). Predstavnik srednje močnih opioidnih analgetikov sta npr. tramadol in kodein, ki se ju poslužujemo za zdravljenje srednje močne bolečine. Med močne opioidne analgetike spadajo morfin, fentanil, metadon, oksikodon itd. Uporabljamo jih za zdravljenje zelo močne bolečine. So prva izbira obvladovanja srednje do zelo močne rakave bolečine (tretji korak po lestvici analgezije WHO). Odsvetovana je sočasna uporaba več opioidnih analgetikov, zato jih kombiniramo z neopioidnimi analgetiki, prav tako je ob sumu na razvoj tolerance na en opioid ali ob prehudih NU zdravila priporočljivo uvesti rotacijo opioidnih analgetikov – menjavo uvedenega opioida z drugim ali menjavo poti vnosa učinkovine v telo (3, 23, 24).

Odmerek opioida vedno titriramo glede na ustrezno število morfinskih kapljic in zaradi možnih resnih NU upoštevamo maksimalne dnevne odmerke. Ko imamo izračunano ustrezno število morfinskih kapljic, lahko s pomočjo različnih tabel izberemo sorazmerni odmerek drugega opioida. Če maksimalni dnevni odmerki srednje močnih opioidnih analgetikov za obvladovanje bolečine ne zadoščajo, preidemo na močne opioidne analgetike. Večina opioidnih analgetikov nima absolutnega največjega odmerka; odmerek je odvisen predvsem od stopnje razvitosti tolerance bolnika. Ustreden odmerek opioida je tisti, ki bolniku zmanjša bolečino brez pojava hujših NU.

Opioidni analgetiki obstajajo v več farmacevtskih oblikah, apliciramo jih lahko *per*

os, sublingvalno, transdermalno, subkutano, intravensko, epiduralno, spinalno itd. (24). Predvsem pri bolnikih, ki imajo težave s požiranjem, so obliži s fentanilom ali buprenorfinom učinkovita in neinvazivna metoda lajšanja kronične bolečine. Subkutano se največkrat aplicira morfin, predvsem kadar sta *per os* ali transdermalni način kontraindicirana. Intravenska infuzija je uporabna predvsem, ko moramo hitro doseči zmanjšanje hude bolečine (15). Ko bolniku spremenimo način jemanja morfina s *per os* na subkutani ali intravenski način, moramo upoštevati razliko v potentnosti morfina, saj je slednji v subkutani in intravenski obliki trikrat močnejši kot *per os*. Do razlik v potentnosti morfina med *per os* in parenteralnim vnosom pride zaradi učinka prvega prehoda skozi jetra, saj se morfin ob vnosu *per os* v veliki meri v jetrih presnovi, še preden bi lahko učinkoval na opioidne receptorje. V primeru parenteralnega odmerjanja učinka prvega prehoda skozi jetra ni (25, 26). Odmerke močnih opioidnih analgetikov povečujemo do doseženega učinka analgezije (27, 28).

Neželeni učinki zdravljenja z opioidnimi analgetiki

NU zdravil se pojavijo predvsem na začetku zdravljenja in ob ustrezni titraciji odmerka izzvenijo. NU opioidnih analgetikov so

najpogostejše zaprtje, slabost in bruhanje. Simptome lajšamo z antiemetiki, npr. metoklopramidom, setroni ali nizkimi odmerki antipsihotikov (24). Pri starejših bolnikih se pogostejše pojavijo tudi izguba orientacije, zmedenost in omotica. Najnevarnejši NU je zavrtje dihalnega centra (29). Prve dni uvažanja je zato ključna previdnost. Na večino NU se v nekaj dneh razvije toleranca, izjema so učinki na prebavni trakt, ki vztrajajo ves čas zdravljenja (24). Zaprtje preprečujemo z zdravili, npr. redno jemanje odvajal, in nefarmakološkimi ukrepi, kot je npr. zadosten vnos tekočin (30). Morebitne nevarne posledice uporabe opioidnih analgetikov v perioperativnem obdobju so tudi nastanek mikrometastaz, okrepljena angiogeneza in pospešeno metastaziranje, zato je pri karcinomskih bolnikih smiselno uporabljati predvsem vodotopne predstavnike, ki se v manjši meri absorbirajo v tkivo (31–33).

Adjuvantno zdravljenje

Adjuvantni analgetiki so učinkovine, ki imajo posredno učinkovite analgetične učinke v zdravljenju nevropatske bolečine, a njihova primarna indikacija za predpis v kliničnem okolju ni lajšanje bolečine (34). Med adjuvante spadajo npr. antidepresivi, anti-konvulzivi, glukokortikoidi itd. Adjuvantne analgetike moramo ločiti od adjuvantnih zdravil, ki jih v redno zdravljenje uvedemo za

Tabela 1. Adjuvantni analgetiki (12, 34, 36–39). SNRI – zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*), NMDA – N-metil-D-asparaginska kislina (angl. *N-methyl-D-aspartic acid*), GABA – γ -aminomaslena kislina (angl. *gamma-aminobutyric acid*).

Skupina zdravil	Tipični predstavniki	Indikacija
Antidepresivi	triciklični antidepresivi; amitriptilin	nevropatska bolečina
	SNRI; duloksetin	nevropatska bolečina
Antikonvulzivi	pregabalin, gabapentin	nevropatska bolečina
Zaviralci natrijevih kanalčkov	tokainid, flekainid	nevropatska bolečina
Agonisti receptorjev $\alpha 2$	klonidin	nevropatska bolečina
Agonisti receptorjev NMDA	ketamin	nevropatska bolečina
Agonisti GABA	baklofen	nevropatska bolečina

lajšanje NU analgetikov (npr. lajšanje zaprtja z makrogolom, laktulozo, preparati sene itd., lajšanje slabosti z metoklopramidom), ki sami po sebi nimajo nujno analgetičnega učinka (35). V tabeli 1 so prikazane skupine adjuvantnih analgetikov in tipični predstavniki (12, 34, 36).

Uporaba kanabinoidov za lajšanje bolečine

Metaanaliza iz leta 2021, ki so jo izvedli Wang in sodelavci, je pokazala, da vloga neinhalatornih kanabinoidov v lajšanju kronične bolečine še ni popolnoma razjasnjena. Kanabinoidi naj bi dosegli majhno olajšanje bolečine ob pogostih prehodnih NU (40). Do podobnih ugotovitev so prišli tudi v drugih raziskavah, v katerih raziskovalci poudarjajo potrebo po nadaljnjih ocenah učinkovitosti v primerjavi s placebom in uveljavljenimi analgetiki (41). Možnost uporabe medicinskega kanabisa je predvsem v lajšanju bolečine pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo, kjer je prisotna nevropatska komponenta, pri kateri niti visoki odmerki močnih opioidnih analgetikov ne zadoščajo (42). Kanabinoidi se uporabljajo predvsem, če želimo zdraviti več simptomov hkrati (npr. bolečino, slabost, neješčnost, nespečnost). V Sloveniji so na voljo sintetični kanabinoidi v magistralni obliki, predpiše se jih lahko na recept, ki ga krije Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS; t. i. zeleni recept) (43).

Nefarmakološke metode zdravljenja kronične rakave bolečine

Nefarmakološke metode lajšanja bolečine dopolnjujejo farmakološke ukrepe. Poslužujemo se jih lahko od vsega začetka, tj. vse od blage bolečine dalje. Učinkovitost nefarmakoloških metod je subjektivna, v stroki tudi ni dogovora glede varnosti tovrstnih metod, a dopolnjevanje konvencionalnega farmakološkega zdravljenja z nefarmakološkimi metodami ni sporno, dokler slednji bolnikom ne škodujejo (44). Razumevanje patofizioloških mehanizmov

nastanka bolečine vodi do sklepa, da ima pozitiven učinek na lajšanje bolečine vse, kar podpira sprostitve, izboljšanje spanca in splošnega počutja (12, 36, 42, 44). Metode lahko v grobem razdelimo v tri kategorije:

- Komplementarne metode: nekonvencionalne ukrepe kombiniramo s klasično medicino, a sta oba načina lajšanja bolečine strogo ločena.
- Alternativne metode: bolnik se poslužuje nekonvencionalnih metod analgezije namesto klasične medicine.
- Integrativne metode: nekonvencionalne metode in klasično medicino usklajujemo, da dosežemo karseda učinkovito olajšanje bolečine. V tem primeru farmakološko zdravljenje usklajujemo z duševno-telesnimi tehnikami (npr. *tai chi*), duševnimi vajami, fizioterapijo itd.

Akupunktura

Akupunktura je najbolj poznan način zdravljenja v sklopu tradicionalne kitajske medicine. Vključuje vbadanje tankih igel v točno določene anatomske točke po celotnem telesu, ki se nahajajo na t. i. meridianih (45). Z draženjem akupunkturnih točk dosežemo olajšanje simptomov, specifičnih za posamezni meridian. Dandanes je akupunktura zelo razširjena v kliničnem okolju po vsem svetu, njeni učinkovitost in varnost za zdravljenje rakave bolečine sta bili potrjeni z več raziskavami (46, 47). Poleg lajšanja bolečine akupunktura ugodno vpliva tudi na morebitne NU različnih vrst protitumorskega zdravljenja, kot so slabost in bruhanje, zaprtje, vrtoglavica itd. (42). Slovensko združenje za akupunkturo (SZZA) redno organizira dveletne tečaje izvajanja akupunkture za zdravnike, ki so priznani s strani Zdravniške zbornice Slovenije (ZZS). Akupunktura se je že uveljavila v več zdravstvenih ustanovah po Sloveniji.

Fizikalne metode

Transkutana električna živčna stimulacija

Ena najbolj razpoznavnih fizikalnih metod s številnimi indikacijami je transkutana

električna živčna stimulacija (angl. *transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS). Je varna, neinvazivna nefarmakološka metoda zdravljenja bolečine (48, 49). Elektrode, povezane na napravo, pritrđimo na mesto bolečine, kjer stimulirajo debela aferentna bolečinska živčna vlakna (vlakna A β), s čimer je dosežen učinek analgezije (50). Določene raziskave so ugotovile, da učinkujejo tudi na opioidne receptorje (51). Prednosti TENS so med drugim enostavna uporaba, nizki stroški uporabe, redke kontraindikacije in možnost pogoste uporabe, tudi doma (48, 49). Poleg lajšanja bolečine je več različnih raziskav dokazalo tudi blagodejen učinek na NU zdravlil, kot so slabost, zaprtje in utrujenost (51–53).

Druge možnosti lajšanja bolečine s fizikalnimi metodami

Poleg TENS poznamo še številne druge fizikalne metode. Bolnikom se priporoča redno telesno vadbo, ki je prilagojena njihovu specifičnemu stanju, in se ji dodaja druge ukrepe. Med fizikalne metode spadajo tudi osteopatija, balneoterapija in manualne tehnike, kot so masaže, kiropraktika, Bownova terapija ter metoda Feldenkrais (54). Najbolj razpoznavne fizikalne metode so še fizioterapija (klasična ali na napravah za nadzorovano razgibavanje) in terapije z UZ, svetlobo (laserji, posebne barvne svetilke itd.), magnetnim poljem, toplimi ali hladnimi obkladki itd.

Psihološki vidiki kronične rakave bolečine

Zaznavanje bolečine je pri ljudeh pod močnim vplivom duševnega zdravja. Anksioznost, depresija, nespečnost, podaljšan stres in podobna stanja znatno okrepijo jakost zaznane bolečine (3). Skrb za duševno zdravje je pri bolnikih s kronično bolečino izrednega pomena, saj določene raziskave kažejo, da ima kar do 50 % tovrstnih bolnikov samomorilna nagnjenja. Da preprečimo poslabšanje depresije zaradi učinka nevro-

patske bolečine, je pomembno, da čim bolj učinkovito zavremo nevroinflamatorni odgovor. Učinek citokinov, ki podpirajo vnetje, je očit en tudi v pooperativnem stanju, ko imajo znaten vpliv na kognicijo, razpoloženje in ješčnost (55, 56). Za zdravljenje nevropatske bolečine in posledic na duševnem zdravju zato uporabljamo adjuvantne analgetike, kot so antidepresivi in anti-konvulzivi (12, 34, 36). Če je pri bolniku z depresijo v ospredju anksiozna komponenta, je v zdravljenje nujno vključiti selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) (34, 36).

Invazivne intervencijske tehnike

Med invazivne intervencijske tehnike spadajo različne periferne področne in centralne blokade (epiduralna, spinalna, paravertebralna in intratekalna analgezija), stalne elastomerne črpalke za podkožno aplikacijo mešanice analgetikov in adjuvantov, operativno zdravljenje itd. (57–60). Predvsem elastomerne črpalke so primerne in enostavne za uporabo v obvladovanju kronične bolečine v napredovalih primerih (61). Invazivnih tehnik se poslužujemo na vseh stopnjah zdravljenja bolečine. V poštevek pridejo tudi, ko bolnik zdravlil ne more prejemati *per os* (zaradi slabosti, bruhanja, motenj požiranja itd.) ali ko že prejema velike odmerke *per os* in transdermalnih zdravlil.

Posebnosti zdravljenja kroničnih kompleksnih bolečinskih sindromov

Kronični kompleksni bolečinski sindromi pri bolnikih z rakom so lahko nociceptivnega ali nevropatskega izvora. V 75 % se razvijejo neposredno zaradi delovanja tumorja na netumorske celice, lahko so posledica protitumorskega zdravljenja (predvsem po obsevalnem zdravljenju) ali pa so nepovezani z rakavim obolenjem (62, 63). Najpogostejši kompleksni bolečinski sindrom pri raku je t. i. postmastektomijska

bolečina, tj. bolečina, ki se razvije po kirurški odstranitvi dojke in okolnih tkiv, najpogosteje zaradi raka dojke. Bolečinski sindromi ostajajo slabo raziskana težava zaradi neusklajenosti diagnostičnih kriterijev za posamezne sindrome. Pri postavljanju diagnoze si lahko pomagamo z obstoječimi smernicami, kot so smernice Evropskega združenja za medicinsko onkologijo za obravnavo rakave bolečine pri odraslih (European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines on Management of Cancer Pain in Adult Patients) (36).

Zdravljenje je zapleteno in zahteva poglobljeno specialistično obravnavo. V zdravljenju bolečinskih sindromov se pogosto poslužujemo invazivnih načinov zdravljenja, kot so intratekalna aplikacija zdravil, periferni živčni bloki, nevrološke blokade, spinalna stimulacija, hordotomija itd. (15, 36, 57–60). Farmakološko zdravljenje tovrstnih sindromov pogosto vključuje tramadol ali tapentadol v kombinaciji z drugimi analgetiki (64). V primeru kostnih metastaz v zdravljenje poleg farmakološkega zdravljenja lahko vključimo še obsevanje ali tarčno zdravljenje (65). Z razvojem stereotaktičnega obsevanja je bolnike možno obsevati z bistveno višjimi dozami in manjšim vplivom na zdravo okoliško tkivo. V tarčnem zdravljenju so v uporabi radioizotopi, bisfosfonati ali denosumab (42, 63, 65).

Posebnosti zdravljenja kronične rakave bolečine pri otrocih

Zdravljenje rakavih obolenj pri otrocih ima določene posebnosti zaradi spreminjajoče se presnove, rasti in hitrega fizičnega kot tudi duševnega razvoja. Ozdravljivost v primeru rakavih obolenj je v primerjavi z odraslo populacijo bistveno višja, a so neozdravljivi primeri zato znatno bolj zapleteni. Zmanjšanje trpljenja je vedno dosegljivo – tudi pri otrocih se lahko poslužujemo opioidnih analgetikov za zdravljenje srednje do hude bolečine, ki je v terminalni fazi

prisotna pri okrog 80 % bolnikov (66). Če kronične bolečine v ozdravljivih primerih v otroštvu ne zdravimo ustrezno, takšni bolniki lahko trpijo za trajnimi fizičnimi ali duševnimi posledicami.

Za farmakološko zdravljenje kronične bolečine pri otrocih lahko predpišemo NSAID, paracetamol, antidepresive, anti-konvulzive in, če neopioidni analgetiki ne zaležejo, tudi opioidne analgetike (67). Principi uporabe opioidnih analgetikov za lajšanje bolečine v pediatrični populaciji sledijo smernicam za odrasle, vendar je uvažanje opioidnih analgetikov v zdravljenje pri otrocih v praksi opazno bolj konzervativno (68).

OSNOVNA NAČELA ZDRAVLJENJA PREBIJAJOČE BOLEČINE PRI BOLNIKI Z RAKOM **Prebijajoča bolečina**

Izraz prebijajoča bolečina je bil prvič definiran v 80-ih letih prejšnjega stoletja in označuje hiter preboj močnejše bolečine, ki se lahko pojavi večkrat na dan in traja nekaj minut, povprečno okrog 30 minut. Običajno se pojavi na istem mestu, kjer se nahaja kronična vztrajajoča oz. perzistentna bolečina. Gre za bolečino zmerne do višje jakosti, ki je po VAS ponavadi ocenjena s 7–10. Najpogosteje se pojavi pri bolnikih, ki imajo zmerno do hujšo perzistentno bolečino, lajšano z opioidnimi analgetiki. Skupno se pojavi pri 50 % bolnikov z rakom. Pri definiciji je treba izvesti bolnike, ki nimajo optimalno lajšane perzistentne bolečine zaradi rakave bolezni (69, 70).

Prebijajoča bolečina se lahko pojavi spontano ali pa je povezana s predvidljivim ali nepredvidljivim sprožilcem.

Prav tako kot perzistentna bolečina je prebijajoča bolečina lahko nociceptivna ali nevropatska. Mogoče jo je razdeliti v naslednje kategorije (69, 70):

- sprožena (incidentalna) prebijajoča bolečina, ki je vsaj delno predvidljiva in jo sprožijo:
- hotene aktivnosti, npr. premiki pri hoji ali obračanju v postelji,

- nehotene aktivnosti, npr. kašelj, požiranje, bruhanje itd., in
- dejavnosti, povezane z zdravstveno oskrbo, npr. preveza rane,
- spontana (idiopatska) prebijajoča bolečina, ki nima jasnega sprožilca, ter
- prebijajoča bolečina, ki se pojavi ob popuščanju odmerka, tj. koncu delovanja opiodnega analgetika.

Zadnja kategorija opisuje neoptimizirano uporabo opioidnih analgetikov, zato je nekateri avtorji ne uvrščajo med prebijajočo bolečino. Če bolnik zaradi NU ne prenese povišanja dnevnega odmerka opiodnega analgetika, je mogoče ohraniti enak celokupni odmerek, ga razdeliti na več manjših odmerkov in tako bistveno zmanjšati pojav tovrstne prebijajoče bolečine.

Zdravljenje prebijajoče bolečine

Zdravljenje prebijajoče bolečine predstavlja izziv za zdravnike zaradi svoje raznolike etiologije, slabe prepoznave pojava prebijajoče bolečine in nesuverenosti ob predpisu zdravljenja, kar je mogoče pripisati pomanjkanju državnih in mednarodnih smernic. Za uspešno zdravljenje je treba kombinirati farmakološke in nefarmakološke pristope (71).

Raziskava O'Hagna in sodelavcev je pokazala, da bolniki v Evropski uniji v povprečju čakajo osem tednov od prve pritožbe zdravniku zaradi pojava prebijajoče bolečine do predpisa kratkodelujočih opioidnih analgetikov (71). Rudowska pa v svoji raziskavi navaja, da kar tretjina poljskih bolnikov nikoli ne dobi farmakološkega zdravljenja za prebijajočo bolečino (69). Prebijajoča bolečina pri raku je razširjena in podcenjena klinična težava pri bolnikih, tudi kadar je osnovna bolečina dobro zdravljena z analgetiki. Bolniki so zato za daljši čas neupravičeno izpostavljeni epizodam hude bolečine, kar zmanjšuje kakovost njihovega življenja. Zato je pomembno pra-

vočasno postaviti diagnozo in prebijajočo bolečino ustrezno zdraviti. Bolečino je praviloma treba zmanjšati pod 3 po VAS. Še pomembnejša od ocene po VAS pa je bolnikova prizadetost zaradi bolečine. Včasih bolečine ni mogoče povsem omiliti, vendar pa je pomembno, da jo obvladujemo v tolikšni meri, da so bolniki kljub bolečini funkcionalni in živijo karseda kakovostno (69, 71).

Prebijajoča bolečina pogosto ni ustrezno zdravljena tudi zaradi neuporabe nefarmakoloških metod in bolnikovih predsodkov do uporabe opiodnih analgetikov – predvsem razvoja tolerance, zaradi česar uporabljajo premajhne odmerke (72).

Farmakološko zdravljenje prebijajoče bolečine

Rešilno zdravilo je ponavadi kratkodelujoči opioid, ki omogoča boljšo, hitrejšo analgezijo in povzroča manj NU kot zgolj povečevanje odmerka opiodnih analgetikov za zdravljenje osnovne bolečine. Če je mogoče, je treba tudi pri zdravljenju prebijajoče bolečine uporabiti analgetik *per os*, sicer izberemo obliko, ki najbolj ustreza bolnikovim potrebam in njegovi bolečini. Izbira pravega analgetika je ključna za dobro obvladovanje bolečine. Opioidni analgetiki, ki nimajo zelo hitrega nastopa delovanja, so prepočasni za zdravljenje prebijajoče bolečine. V zadnjem desetletju se je povečal nabor analgetikov, ki jih je mogoče uporabiti za zdravljenje prebijajoče bolečine, zato skupaj z dolgodelujočim opioidnim analgetikom predpišemo tudi kratkodelujoč opioid za lajšanje prebijajoče bolečine (69).

V prispevku predstavljamo rabo kratkodelujočega morfina in fentanila. Pri sproženi prebijajoči bolečini bolnik vnese rešilni odmerek kratkodelujočega morfina 20–30 minut pred načrtovano dejavnostjo, ki po navadi povzroča bolečine, ali fentanila 10–15 minut pred načrtovano dejavnostjo. Pri spontani oz. nepričakovani bolečini pa naj vnos sledi nastopu bolečine (3).

Kratkodelujoči morfin

Rešilni odmerek kratkodelujočega morfina v obliki tablet ali kapljic naj predstavlja 10–15 % dnevnega odmerka, če en odmerek ne pomaga, naj se odmerek po 30 minutah ponovi (tabela 2). Če se bolečina tudi po drugem odmerku ne omili, bi bilo treba bolnikovo stanje znova oceniti. Kadar bolnik potrebuje rešilni odmerek morfina več kot štirikrat dnevno, povečamo dnevni odmerek dolgodelujočega opioda (3, 70).

Rešilni odmerek začne delovati po 20–30 minutah, največji učinek doseže po 30–45 minutah. Učinek zdravljenja traja 3–6 ur, kar je dlje kot trajanje povprečne epizode prebijajoče bolečine. Podaljšan učinek lahko bolnika izpostavi NU morfina. Podaljšano delovanje je mogoče izkoristiti pri bolnikih, ki navajajo, da so epizode prebijajoče bolečine daljše od dveh ur (3, 73).

Kratkodelujoči fentanil

Rešilni odmerek kratkodelujočega sintetičnega opioda fentanila je primeren za bolnike s prebijajočo bolečino, ki dnevno jemljejo vsaj 60 mg morfina ali drugega močnega opioda v primerljivem odmerku. Učinek fentanila je v primerjavi s kratkodelujočim morfinom hitrejši in krajši, zato je fentanil primeren predvsem za bolnike, ki imajo nepredvidljive in kratkotrajne epizode prebijajoče bolečine. Zdravljenje pre-

bijajoče bolečine začnemo z najmanjšim oz. začetnim odmerkom fentanila, ki ga je treba titrirati do učinkovitega rešilnega odmerka. Za zdravljenje pa nato uporabljamo najvišji učinkovit odmerek (tabela 3) (3).

Titracija fentanila

Titracija je potrebna, ker želimo preprečiti NU opiodov, zato bolnike med titracijo skrbno spremljamo. Dodatno pa titracija omogoča učinkovitejšo lajšanje prebijajoče bolečine, saj rešilni odmerek kratkodelujočega opioda ni vedno sorazmeren s celodnevni odmerkom dolgodelujočega opioda, zato zgolj predpis sorazmernega odmerka ni ustrezen. Zaradi različnih absorpcijskih profilov je treba titracijo ponoviti tudi ob predpisu konkurenčnega zdravljenja drugega proizvajalca (73, 74).

Začetni odmerek v evropskem prostoru znaša 100 µg fentanila. Če ustrezná analgezija ni dosežena, se sme po 15–30 minutah odmeriti še 100 µg. Če analgezija kljub temu ni dosežena, je treba odmerek pri naslednji epizodi postopoma povišati, kot prikazuje tabela 3. Odmerek je treba višati, dokler ni dosežena ustrezná raven analgezije s še sprejemljivo stopnjo NU (3). Pri odmerkih, višjih od 400 µg, je dodatni odmerek treba povišati na 200 µg. Izjemoma je mogoče uporabiti vmesni odmerek (100 µg), če se pri 200 µg pojavijo ne-

Tabela 2. Rešilni odmerki kratkodelujočega morfina glede na dnevni odmerek dolgodelujočega opiodnega analgetika (najprej je treba preračunati ekvivalenten odmerek morfina).

Dnevni odmerek zaužitega morfina oz. njegov ekvivalent (mg)	Priporočen rešilni odmerek kratkodelujočega morfina (mg)
30	5
60	10
90	15
120	20
180	30
240	40
360	50

sprejemljivi NU. Pri 80 % bolnikov je titracija uspešna. Zaradi nižjih odmerkov v prvih dneh je takrat verjetnost slabše obvladovane prebijajoče bolečine večja (74).

Načini aplikacije fentanila

Analgetičen učinek podjezične ali bukalne tablete fentanila se izrazi po 10–20 minutah in traja približno dve uri. Bolniki s pomanjkanjem sline si lahko pred vnosom tablete navlažijo sluznico, saj bi se tableta sicer slabše raztopila, kar bi neugodno vplivalo na doseganje terapevtskih koncentracij fentanila. Nosno pršilo s fentanilom ima najhitrejši učinek, ki se izrazi že po petih minutah, največji učinek pa je izražen po desetih minutah. Primerno je tudi za bolnike s pomanjkanjem sline in suhimi sluznicami (3).

Rešilni odmerek fentanila bolnik lahko uporabi največ štirikrat dnevno. Če ga v štirih zaporednih dneh potrebuje večkrat, je smiselno povečati dnevni odmerek dolgodelujočega opioida. Največji enkratni odmerek podjezične ali bukalne tablete je 800 µg, saj višji odmerki niso bili preverjeni v kliničnih raziskavah. Med posameznima vnosoma kratkodelujočega sublingvalnega in bukalnega fentanila morata miniti vsaj dve uri. Največji odmerek nosnega pršila je 400 µg, do naslednjega zdravljenja prebi-

jajoče bolečine pa je treba počakati vsaj štiri ure (3, 69, 75).

Nesteroidna protivnetna zdravila

NSAID niso primerni za zdravljenje prebijajoče bolečine, saj praviloma učinkujejo počasneje. Poleg neučinkovitosti so bolniki izpostavljeni že opisanim NU NSAID (3).

Nefarmakološko zdravljenje

Bolniku je treba svetovati, naj se izogiba sprožilcem, ki povzročajo prebijajočo bolečino. Treba je vzpostaviti širšo socialno mrežo, ki bo bolniku pomagala premestiti njegove omejitve pri vsakdanjih opravilih (69, 72).

Razmišljati je treba tudi o reverzibilnih sprožilcih prebijajoče bolečine. Prebijajočo bolečino, ki je posledica kašlja, je mogoče obvladovati z antitusiki, bolečino kot posledico zaprtja pa z odvajali. Nestabilnost in bolečino zaradi metastaz v aksialnem skeletu je mogoče preprečiti z opornicami (69).

Poskus vzročne odprave bolečine

V specializiranih terciarnih ustanovah se je mogoče poslužiti invazivnih in neinvazivnih intervencijskih tehnik, s katerimi je mogoče vsaj delno odpraviti vzrok bolečine. Izbrane tehnike so večinoma paliativne, nekatere pa tudi kurativne. Balonska

Tabela 3. Rešilni odmerki fentanila.

Podjezična tableta fentanila (µg)		Bukalna tableta fentanila (µg)		Nosno pršilo fentanila (µg)	
osnovni odmerek	dodan odmerek (po 15–30 minutah, po potrebi)	osnovni odmerek	dodan odmerek (po 30 minutah, po potrebi)	osnovni odmerek	dodan odmerek po 10 minutah, po potrebi
100	100	100	100	50	50
200	100	200	200	50	50
300	100	200	200	100	100
400	200	400	200	100	100
600	200	600	200	200	200
800	/	600	200	200	200

dilatacija stenoz v prebavnem traktu, trans-hepatična biliarna drenaža v primeru zapore žolčnih izvodil in različni znotrajžilni posegi pri žilnih zaporah ali zožitvah bolnikom lahko bistveno olajšajo vztrajajočo in prebijajočo bolečino (12).

Posebej uveljavljeno je paliativno obsevanje kostnih zasevkov, ki omili bolečino pri 75 % obsevanih bolnikov, kar pri njih zmanjša uporabo drugih analgetikov, zaradi česar so manj izpostavljeni njihovim NU. Pri kostni bolečini se je kot alternativo obsevanju mogoče posluževati bisfosfonatov. Bisfosfonati niso učinkoviti le pri hiperkalcemiji in preprečevanju zlomov, temveč je vse bolj prepoznan tudi njihov analgetičen učinek. Pri razsejani bolezni je bolečino mogoče lajšati tudi s paliativnim sistemskim zdravljenjem (kemoterapijo) (69, 76).

ZAKLJUČEK

Z zdravljenjem bolečine se izboljša fizično in čustveno stanje bolnika ter njegov imun-

ski odziv proti rakavim celicam, zato jo je treba podrobno obravnavati in učinkovito obvladovati. Posebna entiteta je prebijajoča bolečina, ki se kot kratkotrajna epizoda močne bolečine pojavi predvsem pri bolnikih z zmerno in hujšo perzistentno bolečino. Prebijajoča bolečina je ena izmed najzahtevnejših oblik za zdravljenje. Za obvladovanje prebojev se uporabljajo kratkodelujoči opioidni analgetiki (kratkodelujoči morfin in fentanil) ob pogoju, da se predhodno oceni in obvladuje tudi perzistentna bolečina. Zdravljenje prebijajoče bolečine v Evropi še vedno ni optimalno, saj je zdravljenje pri večini bolnikov zakasnjeno, kar poslabša njihovo kakovost življenja. Zdravnike je treba dodatno ozaveščati na tem področju, koristna bi bila predvsem posodobljena usmerjena izobraževanja in mednarodno sprejete smernice za uporabo kratkodelujočih opioidnih analgetikov.

LITERATURA

1. IASP Announces Revised Definition of Pain [internet]. International Association for the Study of Pain (IASP); 2020 [citirano 2024 Jan 18]. Dosegljivo na: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
2. Lahajnar Čavlovič S. Zdravljenje bolečine pri raku. Ljubljana: Društvo onkoloških bolnikov Slovenije; 2012.
3. Lahajnar S. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Onkologija. 2000; 4 (2): 86–100.
4. Blinc A. Simptomi, znaki bolezni in nekatere laboratorijske nenormalnosti. Bolečina. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al, eds. Interna medicina. Ljubljana: Buča, Medicinska Fakulteta Univerze v Ljubljani, Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 65–71.
5. ASCO. Pain: Causes and diagnosis [internet]. Cancer.Net. [citirano 2023 Dec 12]. Dostopno na: <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/pain/pain-causes-and-diagnosis>
6. Caraceni A, Shkoda M. Cancer pain assessment and classification. Cancers. 2019; 11 (4): 510. doi: 10.3390/cancers11040510
7. NCI. Cancer pain (PDQ®)–health professional version [internet]. Bethesda (Maryland): National Cancer Institute; c2023 [citirano 2023 Dec 13]. Dosegljivo na: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-hp-pdq#_41
8. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. CA Cancer J Clin. 2018; 68 (3): 182–96. doi: 10.3322/caac.21453
9. 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
10. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO analgesic ladder [internet]. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
11. OpenAnesthesia: Cancer Pain: WHO Analgesic Ladder [internet]. Charlottesville: OpenAnesthesia; c2023 [citirano 2023 Dec 16]. Dosegljivo na: <https://www.openanesthesia.org/keywords/cancer-pain-who-analgesic-ladder/>
12. Mestdagh F, Steyaert A, Lavand'homme P. Cancer pain management: A narrative review of current concepts, strategies, and techniques. Curr Oncol. 2023; 30 (7): 6838–58. doi: 10.3390/curroncol30070500
13. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: The intersection of cancer pain and neuropathic pain. The Oncologist. 2010; 15 (Suppl 2): 3–8. doi: 10.1634/theoncologist.2009-S505
14. Deandrea S, Montanari M, Moja L, et al. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. Ann Oncol. 2008; 19 (12): 1985–91. doi: 10.1093/annonc/mdn419
15. World Health Organization: WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents [internet]. Geneva: World Health Organization; c2018 [citirano 2023 Dec 17]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/handle/10665/279700>
16. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, ed. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 2020 (2). doi: 10.1002/14651858.CD012637.pub2
17. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) [internet]. Treasure Island (Florida): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 Dec 16]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
18. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, ed. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 2020 (2). doi: 10.1002/14651858.CD012638.pub2
19. Trivedi M, Shaikh S, Gwinnett C. Pharmacology of opioids – Part 1 anaesthesia tutorial of the week 64 [internet]. London: World Federation of Societies of Anaesthesiologists; c2007 [citirano 2024 May 26]. Dosegljivo na: <https://resources.wfsahq.org/atotw/pharmacology-of-opioids-part-1-anaesthesia-tutorial-of-the-week-64/>
20. Lahajnar S. Priporočila za zdravljenje kronične bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Onkologija. 2008; 12 (1): 10–2.
21. Onkološki inštitut Ljubljana. Protibolečinsko zdravljenje [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; c2024 [citirano 26. 5. 2024]. Dostopno na: https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/zdravljenje/protibolecinsko_zdravljenje.
22. Vallejo R, Barkin RL, Wang VC. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. Pain Phys. 2010; 14 (4): E343–60. doi: 10.36076/ppj.2011/14/E343
23. Park HJ, Moon DE. Pharmacologic management of chronic pain. Korean J Pain. 2010; 23 (2): 99–108. doi: 10.3344/kjp.2010.23.2.99

24. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11 (2 Suppl): S105–20.
25. Herman TF, Santos C. First-pass effect [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [citirano 2024 Nov 7]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551679/>
26. First pass effect - An overview [citirano 7. 11. 2024]. ScienceDirect Topics [internet]. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/first-pass-effect>
27. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4 (4): CD003868. doi: 10.1002/14651858.CD003868.pub4
28. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, et al. The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. *Palliat Med*. 2010; 24 (1): 9–16. doi: 10.1177/0269216309346595
29. Trescot AM, Datta S, Lee M, et al. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008; 11 (2 Suppl): S133–53.
30. Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3 (3): 203–12. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30008-6
31. Aich A, Gupta P, Gupta K. Could perioperative opioid use increase the risk of cancer progression and metastases?. *Int Anesthesiol Clin*. 2016; 54 (4): e1–16. doi: 10.1097/AIA.0000000000000112
32. Wang X, Zhang S, Jin D, et al. μ -opioid receptor agonist facilitates circulating tumor cell formation in bladder cancer via the MOR/AKT/Slug pathway: A comprehensive study including randomized controlled trial. *Cancer Commun (Lond)*. 2023; 43 (3): 365–86. doi: 10.1002/cac2.12408
33. Grandhi RK, Lee S, Abd-Elseyed A. Does opioid use cause angiogenesis and metastasis?. *Pain Med*. 2017; 18 (1): 140–51. doi: 10.1093/pm/pnw132
34. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *The Oncologist*. 2004; 9 (5): 571–91. doi: 10.1634/theoncologist.9-5-571
35. Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: A prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J Pain Symptom Manag*. 1994; 9 (6): 372–82. doi:10.1016/0885-3924(94)90174-0
36. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29: iv166–91. doi: 10.1093/annonc/mdy152
37. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain*. 1995; 61 (3): 391–9. doi: 10.1016/0304-3959(94)00209-V
38. Ver Donck A, Vranken JH, Puylaert M, et al. Intrathecal drug administration in chronic pain syndromes. *Pain Pract*. 2014; 14 (5): 461–76. doi: 10.1111/papr.12111
39. Culp C, Kim HK, Abdi S. Ketamine use for cancer and chronic pain management. *Front Pharmacol*. 2021; 11: 599721. doi: 10.3389/fphar.2020.599721
40. Wang L, Hong PJ, May C, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2021; 374: n1034. doi: 10.1136/bmj.n1034
41. Meng H, Dai T, Hanlon JG, et al. Cannabis and cannabinoids in cancer pain management. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020; 14 (2): 87–93. doi: 10.1097/SPC.0000000000000493
42. Ebert Moltara M, Bernot M, eds. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji: Temeljni pojmi in priporočila. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023. p. 70–85, 97, 186–203.
43. JAZMP: Dostop do zdravil s kanabinoidi v Republiki Sloveniji [internet]. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; c2024 [citirano 2024 Jan 16]. Dostopno na: <https://www.jazmp.si/za-paciente-in-javnost/konoplja-in-kanabinoidi/dostop-do-zdravil-s-kanabinoidi-v-republiki-sloveniji/>
44. Deng G. integrative medicine therapies for pain management in cancer patients. *Cancer J*. 2019; 25 (5): 343–8. doi: 10.1097/PP0.0000000000000399.
45. Longhurst JC. Defining meridians: A modern basis of understanding. *J Acupunct Meridian Stud*. 2010; 3 (2): 67–74. doi:10.1016/S2005-2901(10)60014-3
46. Zhang Y, Zhang Y, Liu S, et al. Acupuncture for cancer pain: A scoping review of systematic reviews and meta-analyses. *Front Oncol*. 2023; 13: 1169458. doi: 10.3389/fonc.2023.1169458
47. Yang J, Wahner-Roedler DL, Zhou X, et al. Acupuncture for palliative cancer pain management: Systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2021; 11 (3): 264–70. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002638
48. Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, et al. Using TENS for pain control: The state of the evidence. *Pain Manag*. 2014; 4 (3): 197–209. doi: 10.2217/pmt.14.13

49. Johnson MI, Paley CA, Jones G, et al. Efficacy and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain in adults: A systematic review and meta-analysis of 381 studies (the meta-TENS study). *BMJ Open*. 2022; 12 (2): e051073. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051073
50. Siemens W, Boehlke C, Bennett MI, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation for advanced cancer pain inpatients in specialist palliative care—a blinded, randomized, sham-controlled pilot cross-over trial. *Support Care Cancer*. 2020; 28 (11): 5323–33. doi: 10.1007/s00520-020-05370-8
51. Ying J, Xiao R, Xu L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for opioid-induced constipation in palliative care: A systematic review and network meta-analysis. *Evid Based Complement Altern Med*. 2023; 2023: 5383821. doi: 10.1155/2023/5383821
52. Guo WC, Wang F. Effect of nerve electrical stimulation for treating chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with advanced gastric cancer: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (51): e13620. doi: 10.1097/MD.00000000000013620
53. Li WH, Li D. Effect of electrical stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with liver cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (16): e15255. doi: 10.1097/MD.00000000000015255
54. Berland R, Marques-Sule E, Marín-Mateo JL, et al. Effects of the Feldenkrais method as a physiotherapy tool: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (21): 13734. doi: 10.3390/ijerph192113734
55. Shenkin A. Cytokine changes in the postoperative period. *Proc Nutr Soc*. 1994; 53 (1): 159–67. doi: 10.1079/pns19940019
56. Helander EM, Webb MP, Menard B, et al. Metabolic and the surgical stress response considerations to improve postoperative recovery. *Curr Pain Headache Rep*. 2019; 23 (5): 33. doi: 10.1007/s11916-019-0770-4
57. Brozović G, Lesar N, Janev D, et al. Cancer pain and therapy. *Acta Clin Croat*. 2022; 61 (Suppl 2): 103–8. doi: 10.20471/acc.2022.61.s2.13
58. Kedlaya D, Reynolds L, Waldman S. Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2002; 16 (4): 651–65. doi: 10.1053/bean.2002.0253
59. Aman MM, Mahmoud A, Deer T, et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) best practices and guidelines for the interventional management of cancer-associated pain. *J Pain Res*. 2021; 14: 2139–64. doi: 10.2147/JPR.S315585
60. Fumić Dunkić L, Hostić V, Kustura A. Palliative treatment of intractable cancer pain. *Acta Clin Croat*. 2022; 61 (Suppl 2): 109–14. doi: 10.20471/acc.2022.61.s2.14
61. Schöffski P, Cerbone L, Wolter P, et al. Administration of 24-h intravenous infusions of trabectedin in ambulatory patients with mesenchymal tumors via disposable elastomeric pumps: An effective and patient-friendly palliative treatment option. *Onkologie*. 2012; 35 (1–2): 14–7. doi: 10.1159/000335879
62. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer pain syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018; 32 (3): 371–86. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.002
63. Karri J, Lachman L, Hanania A, et al. Radiotherapy-specific chronic pain syndromes in the cancer population: An evidence-based narrative review. *Adv Ther*. 2021; 38 (3): 1425–46. doi: 10.1007/s12325-021-01640-x
64. Pergolizzi J, Magnusson P, Coluzzi F, et al. Multimechanistic single-entity combinations for chronic pain control: A narrative review. *Cureus*. 2022; 14 (6): e26000. doi: 10.7759/cureus.26000
65. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (23): 6047. doi: 10.3390/ijms20236047
66. WHO: Childhood cancer [internet]. Geneva: World Health Organization; c2024 [citirano 2023 Dec 17]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
67. Banerjee S, Butcher R. Pharmacological interventions for chronic pain in pediatric patients: A review of guidelines [internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 [citirano 2023 Dec 17]. Dosegljivo na: <https://www.cda-amc.ca/pharmacological-interventions-chronic-pain-pediatric-patients-review-guidelines>
68. Wiffen PJ, Cooper TE, Anderson AK, et al. Opioids for cancer-related pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7 (7): CD012564. doi: 10.1002/14651858.CD012564.pub2
69. Rudowska J. Management of breakthrough pain due to cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2012; 16 (6): 498–501. doi: 10.5114/wo.2012.32481
70. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990; 41 (3): 273–81. doi: 10.1016/0304-3959(90)90004-VV
71. O'Hagan P, Mercadante S. Breakthrough cancer pain: The importance of the right treatment at the right time. *Eur J Pain*. 2018; 22 (7): 1362–74. doi: 10.1002/ejp.1225

72. Douulton B. Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain. *Can Fam Physician*. 2014; 60 (12): 1111–4, e585–9.
73. Manirakiza A, Irakoze L, Manirakiza S, et al. Efficacy and safety of fentanyl compared with morphine among adult patients with cancer: A meta-analysis. *East Afr Health Res J*. 2020; 4 (1): 8–16. doi:10.24248/eahrj.v4i1.617
74. Centralna baza zdravil: Abstral [internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; c2023 [citirano 2024 Jan 16]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/5956F50136A95770C12579EC001FF975/\\$File/s-027010.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/5956F50136A95770C12579EC001FF975/$File/s-027010.pdf)
75. Yeo J. Breakthrough pain and rapid-onset opioids in patients with cancer pain: A narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2023. doi: 10.12701/jyms.2023.00367
76. Tzschentke TM. Pharmacology of bisphosphonates in pain. *Br J Pharmacol*. 2021; 178 (9): 1973–94. doi: 10.1111/bph.14799

Prispelo 2. 4. 2024

Erazem Bahčič¹, Mojca Kržan²

Akademski doping: farmakološka sredstva za krepitev kognicije

Academic Doping: Pharmaceutical Cognitive Enhancers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akademski doping, kognitivni ojačevalci, nootropiki, metilfenidat, modafinil, zloraba, nepravilna raba

Kognitivni ali akademski doping zadnji dve desetletji pridobiva na zanimanju in odpira številna vprašanja na področju medicine, nevroznanosti, psihofarmakologije in etike. V širšem pomenu gre pri akademskem dopingu za prizadevanja sicer zdravih ljudi, da bi z določenimi, običajno farmakološkimi intervencijami, izboljšali svoje kognitivne sposobnosti in jih pomaknili na suprafiziološko raven. Učinkovine, po katerih posegajo zdravi ljudje, so večinoma nootropiki ali kognitivni ojačevalci – gre za zdravila na recept (metilfenidat, modafinil itd.), ki imajo dokazane ugodne učinke pri bolnikih s kognitivnimi primanjkljaji, manj pa je znanega o njihovi uporabi pri zdravih ljudeh. V dosedaj objavljeni literaturi obstajajo deljena mnenja o njihovi učinkovitosti, uporabi in varnosti v populaciji zdravih ljudi. V ospredje te tematike so velikokrat postavljeni študenti, pri katerih je glede na ameriške podatke prevalenca zlorabe nootropikov med 6,9 in 35,5 %. Medtem ko nekatere raziskave ugotavljajo ugodne učinke nootropikov na zmogljivost v določenih kognitivnih domenah ali pri reševanju specifičnih nalog, spet druge kažejo, da je njihov učinek zanemarljiv, ga sploh ni ali pa celo, da nootropiki lahko delujejo škodljivo na kognitivne sposobnosti. Trenutno se zdi, da bi bil njihov učinek lahko odvisen tudi od naravnih danosti oz. človekovih bazalnih kognitivnih sposobnosti. Nenazadnje akademski doping odpira tudi mnoga vprašanja glede etičnosti uporabe oz. zlorabe nootropikov, izvora viška zdravil na recept in morebitnih nevarnosti z vidika zasvoljivosti ter novih učinkovin, ki posnemajo delovanje že uveljavljenih nootropikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: academic doping, cognitive enhancers, nootropics, methylphenidate, modafinil, abuse, misuse

Cognitive or academic doping has garnered increasing attention over the last two decades, raising numerous questions in the fields of medicine, neuroscience, psychopharmacology, and ethics. The term refers to the efforts of otherwise healthy individuals to enhance their cognitive abilities beyond normal physiological levels through certain,

¹ Erazem Bahčič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Prof. dr. Mojca Kržan, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

usually pharmacological, interventions. The most commonly used substances are nootropics or cognitive enhancers – prescription drugs such as methylphenidate, modafinil, and others, which have demonstrated beneficial effects in patients with cognitive deficits, however far less is known about their use in healthy individuals. To date, there is little consensus about their efficacy, usage, and safety in healthy people. College students are often foregrounded in the discussion of nootropic abuse, with the prevalence of use among students estimated to be between 6.9% and 35.5%. While some studies have found beneficial effects of nootropics on performance in specific cognitive domains or during specific cognitive tasks, others have suggested that their effect is negligible, non-existent or even that nootropics may have a detrimental effect on cognitive abilities. At present, it seems that their effect might also depend on natural endowments or baseline cognitive abilities. Furthermore, academic doping raises important ethical questions, including concerns about the fairness of using nootropics in healthy individuals, the origins of prescription drug surpluses, and potential risks related to addiction and the emergence of new substances that mimic the effects of established nootropics.

UVOD

Pričakovanja današnje družbe do posameznika, ki naj bi se v življenju neprestano izpopolnjeval, dosegal vedno boljše (in hkrati nič manj kot izjemne) rezultate ter z mero prefinjenosti ob študiju ali karieri usklajeval ostala področja življenja, so visoka. Napredek je rezultat dela, truda ter vedno večje storilnosti in produktivnosti, kar hkrati vodi v vedno večje obremenitve. V športu, kjer je cilj zmagati, se nekateri posamezniki odločijo za spodbudo oz. bližnjico do uspeha, poznano kot doping. Za preprečevanje športnega dopinga se v svetu namenja veliko denarja in se ga tudi strogo preganja. Poleg tega ima v javnosti termin izrazito negativen prizvok, dopingiranje pa športnika povsem diskreditira. Nekoliko drugače je z dopingom na ostalih področjih, kjer so bolj kot fizične v ospredje postavljene kognitivne sposobnosti. Kognitivni ali akademski doping trenutno predstavlja sivo območje, ki v zadnjih dveh desetletjih pridobiva zanimanje in prepoznavnost ter odpira mnoge dileme na področju medicine, farmacije in etike. V ospredje te problematike so pogosto postavljeni študenti, ki si z določenimi učinkovinami skušajo olajšati pot do aka-

demskega uspeha. Še zdaleč pa ne gre le za akademske dosežke; o tem pričajo raziskave, v katerih so že leta 1940 preučevali vpliv enega izmed nootropikov, modafinila, na sposobnosti vojaških pilotov (1). Z razvojem e-športov, kamor spadajo pretežno računalniške igrice, je bilo le vprašanje časa, kdaj se bodo nootropiki pojavili tudi na odrih e-tekmovalcev. Da gre za zapleteno in razmisleka vredno vprašanje, priča tudi odločitev organizatorjev enega izmed večjih e-tekmovalcev, Electronic Sports League One (ESL One), kjer so leta 2015 v Kölnu prvič v zgodovini naključnim tekmovalcem vzeli vzorec sline in ga testirali za prisotnost nootropikov (2). Pri 80 tekmovalcih in 250.000 ameriških dolarjih glavne nagrade organizatorji niso želeli tvegati, da bi ta prišla v roke komu z nedovoljeno prednostjo. V medijih je izboljševanje kognicije pri zdravih ljudeh pogosto prikazano kot nekaj neizogibnega, zaželenega in skoraj nujnega, če se želimo po načelih evolucije razvijati naprej. Trenutno obstaja mnogo učinkovin, od dolgo poznanih naravnih do sintetičnih, ki bi bile lahko uporabne za krepitev kognitivnih sposobnosti zdravih ljudi. Ta članek se osredotoča na dve učinkovini, ki spadata med doslej najbolj raziskane na

področju krepitev kognicije, to sta metilfenidat in modafinil.

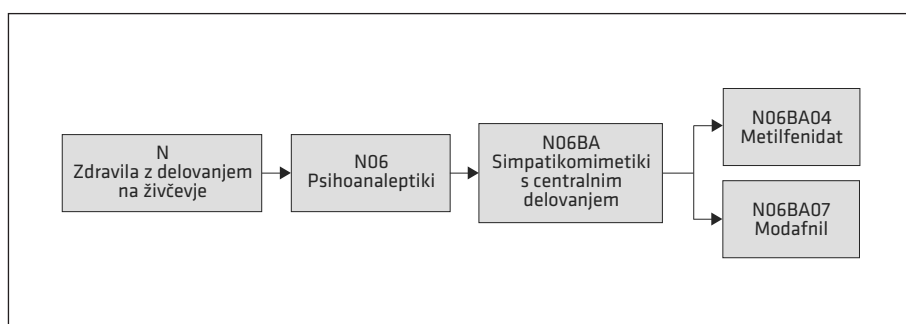
FARMAKOLOŠKA SREDSTVA ZA KREPITEV KOGNICIJE

Farmakološka sredstva za krepitev kognicije (FSK) imenujemo tudi kognitivni ojačevalci (angl. *cognitive enhancers*), nootropiki ali pametne droge. To so snovi z biološkim učinkom ali zdravila, ki so sposobna okrepiti kognitivne sposobnosti in so indicirana v primerih kognitivnih primanjkljajev. Takšna zdravila naj bi bila s kliničnega vidika ljudem dostopna le z receptom ob natančno določenih indikacijah, v realnosti pa se jih poslužujejo tudi povsem zdravi ljudje, da bi dvignili kognicijo nad svojo običajno raven.

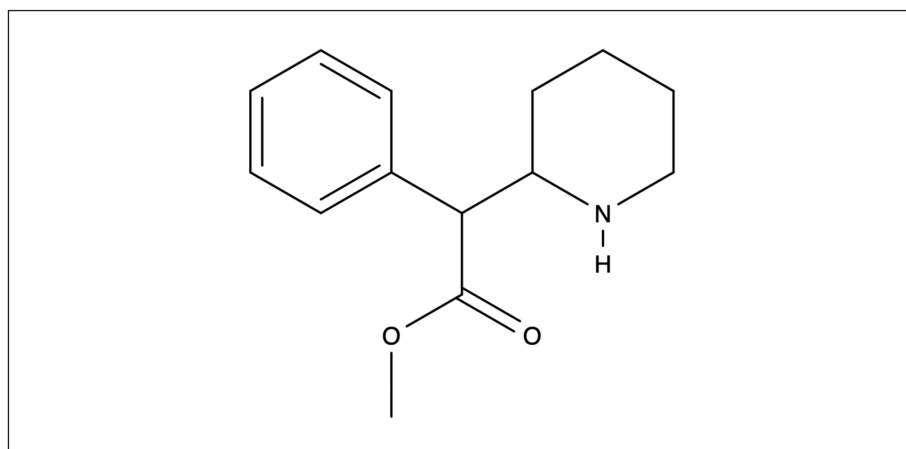
Metilfenidat in modafinil po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji spadata med simpatikomimetike s centralnim delovanjem (N06BA; slika 1) (3).

Metilfenidat

Metilfenidat je psihostimulans, ki se uporablja za zdravljenje hiperkinetične motnje (angl. *attention deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) in narkolepsije (4, 5). Generično ime zdravila je tvorjenka iz njegovega IUPAC (The International Union of Pure and Applied Chemistry) imena (metil 2-fenil-2-(piperidin-2il)acetat). Prvič ga je sintetiziral Leandro Panizzon leta 1944, deset let kasneje ga je pod imenom Ritalin® patentiralo farmacevtsko podjetje CIBA® (6, 7). Po



Slika 1. Anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija metilfenidata in modafinila (3).



Slika 2. Struktura metilfenidata (6). Slika je bila izdelana s programom MolView.

prenehanju veljavnosti patenta je metilfenidat začelo proizvajati več podjetij v različnih farmacevtskih oblikah (8). Metilfenidat je po strukturi zelo podoben kateholaminom, le da ima namesto aminoskupine piperidinski obroč (slika 2) (6). V Sloveniji metilfenidat lahko predpiše zdravnik specialist pedopsihiater, psihiater ali nevrolog po postavljeni diagnozi ADHD, po uvedbi lahko zdravilo predpisujejo tudi družinski zdravniki in pediatri. Na domačem tržišču je metilfenidat registriran kot Ritalin 10 mg tablete® in Concerta (18, 36 ali 54 mg) tablete s podaljšanim sproščanjem®, transdermalna farmacevtska oblika v Sloveniji ni registrirana (9).

Farmakodinamika metilfenidata

Metilfenidat deluje podobno kot kokain, saj se veže na dopaminski prenašalec (angl. *dopamine transporter*, DAT) in zavre ponovni privzem dopamina v nevron (10). Prav tako se veže na noradrenalinski prenašalec (angl. *norepinephrine transporter*, NET) in zavre ponovni privzem noradrenalina v nevron (11). V osrednjem živčevju (OŽ) torej metilfenidat tekmuje s kateholamini za vezavo na DAT in NET ter ju zavira, kar se odrazi v večji sinaptični koncentraciji obeh živčnih prenašalcev (12). Volkow in sodelavci so v raziskavi ugotovili, da je za zavoro 50 % DAT v OŽ potreben odmerek 0,25 mg/kg *per os* apliciranega metilfenidata, medtem ko je za enakovreden učinek na NET potreben večji odmerek metilfenidata (11, 13). Nekatere raziskave so pokazale agonistični učinek metilfenidata na serotoninске receptorje 1A, v literaturi pa je opisan tudi neposredni vpliv metilfenidata na adrenergične receptorje α_2 , s čimer naj bi metilfenidat povečal vzdržnost možganske skorje (14–17). Slednje je podkrepljeno z ugotovitvijo, da idazoksan, antagonist adrenergičnih receptorjev α_2 , izniči ugodne učinke metilfenidata na kognitivne sposobnosti (17). Raziskava, ki je s funkcionalno MR preverjala učinke

metilfenidata pri zdravih moških na reševanje nalog vizualne pozornosti in delovnega spomina, je pokazala, da pod vplivom metilfenidata pride do povečane aktivacije možganske skorje, predvsem parietalnega in prefrontalnega režnja, ter zmanjšane aktivnosti insule in zadnje cingulate skorje (18).

Farmakokinetika metilfenidata

Farmakokinetične lastnosti metilfenidata so odvisne od farmacevtske oblike. Najpogostejše gre za metilfenidatijev klorid v obliki tablet (Ritalin® in Concerta®). Učinkovina se lahko aplicira tudi kot transdermalni obliž (Daytrana®).

Absorpcija

Metilfenidat se najpogostejše aplicira *per os* v obliki tablet s takojšnjim (Ritalin®) ali podaljšanim sproščanjem (Concerta®). Po zaužitju se v obliki metilfenidatijevega klorida hitro absorbira. Pri tabletah s takojšnjim sproščanjem je maksimalna plazemska koncentracija (angl. *peak plasma concentration*, C_{max}) dosežena v 1–3 urah (19). Zaradi obsežnega učinka prvega prehoda skozi jetra je biološka uporabnost zdravila v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem majhna in se močno razlikuje med posamezniki; od 11 do 52 % (20).

Metilfenidat v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem (Concerta®) se sprošča iz osmotsko nadzorovanega dostavnega sistema (angl. *osmotic-controlled release oral delivery system*, OROS), pri čemer se 22 % odmerka sprosti takoj (v 1 uri), 78 % pa postopoma (v naslednjih 6–7 urah) (21). Pri obliki OROS je ne glede na velikost odmerka C_{max} dosežena v 6–10 urah po zaužitju (22). Pri transdermalnem sistemu Daytrana® se biološka uporabnost razlikuje glede na mesto aplikacije obliža, in sicer je večja na boku kot na lopatici (23).

Porazdelitev

Metilfenidat se v manjši meri (okrog 15 %) veže na plazemske beljakovine (24). Je dobro

lipidotopen in zlahka prehaja krvno-možgansko pregrado; razmerje med koncentracijo metilfenidata v možganih in v krvi znaša 3,4 : 1 (25). Porazdelitveni volumen (angl. *volume of distribution*, V_d) zdravila Ritalin® je pri otrocih okrog 20 l/kg, pri zdravih odraslih pa je V_d po intravenski dozi znašal 2,23 l/kg (20). Za OROS velja, da se pri odraslih plazemska koncentracija metilfenidata znižuje eksponentno (22).

Presnova

Presnova metilfenidata primarno poteka v jetrih. Razgradi ga karboksilesteraza CES1A1, encim, ki izvede deesterifikacijo in metilfenidat pretvori v neaktivno ritalinsko kislino (26). Zelo majhna količina metilfenidata (okrog 2%) se v procesih mikrosomalne oksidacije in konjugacije pretvori tudi v druge, manj pomembne in prav tako farmakološko neaktivne presnove (25, 27).

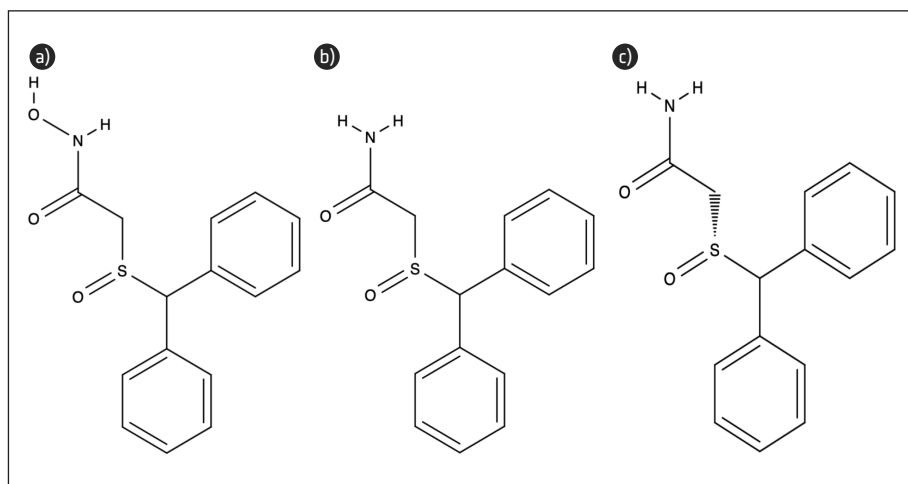
Izločanje

Do 97 % odmerka, zaužitega *per os*, se izloči z urinom, preostanek pa z blatom, oboje v 48–96 urah (20). Večina odmerka se izloči z urinom v obliki ritalinske kisline

(75–91 %), manjši delež pa v obliki ostalih metabolitov (25). Nespremenjenega se z urinom izloči manj kot 1 % metilfenidata (20). Razpolovni čas je različen glede na rezultate različnih raziskav in znaša 2–4 ure (28).

Modafinil

Modafinil je evgeroik oz. snov, ki spodbuja budnost, in se uporablja za zdravljenje narkolepsije in idiopatske prekomerne zaspanosti (29). Učinkovit je tudi pri zdravljenju prekomerne zaspanosti ob sindromu obstruktivne spalne apneje in motnjah spanja zaradi izmenskega dela (30, 31). Modafinil so prvič sintetizirali v Franciji leta 1974, ko je farmacevtsko podjetje Laboratoire L. Lafon skupaj z nevroznanstvenikom in raziskovalcem Michelom Jouvetom razvilo učinkovino adrafinil, šibek stimulans OŽ, ki se v telesu metabolizira v modafinil (32, 33). Poleg modafinila (Provigil®) je od leta 2007 v ZDA za uporabo odobren tudi armodafinil (Nuvigil®), R-enantiomera modafinila (slika 3) (33). V Sloveniji je na voljo modafinil (Altasomil®) v obliki 100 mg tablet in se lahko predpiše le za narkolepsijo po priporočilu somnologa z Inštituta za klinično nevrofiziologijo Nevrološke klinike



Slika 3. Strukture: adrafinila (a), modafinila (b) in armodafinila (c) (32, 33). Slika je bila izdelana s programom MolView.

Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana (34).

Farmakodinamika modafinila

Mehanizem delovanja modafinila še ni popolnoma pojasnjen. Ena izmed možnosti je delovanje modafinila na adrenergične receptorje $\alpha 1$, saj antagonisti adrenergičnih receptorjev $\alpha 1B$ pri miših zavrejo njegove učinke (35). V hipotalamusu in amigdalni modafinil poveča izražanje gena *c-fos*, produkt katerega služi kot označevalec nevronske aktivnosti (36). Prav tako modafinil vpliva na ravni γ -aminomaslene kisline in serotonina ter uravnava delovanje hipokretinskega oz. oreksinergičnega sistema v hipotalamusu in s tem tudi uravnava delovanje histaminergičnih nevronov (37, 38). Več dosedanjih raziskav je pokazalo, da je prav oreksinergični sistem ključen pri ohranjanju budnosti, kar ločuje modafinil od ostalih stimulansov OŽ, ki svoje učinke posredujejo predvsem z uravnavanjem dopaminergičnega in noradrenergičnega sistema (39, 40).

Mehanizem delovanja modafinila torej še ni popolnoma razjasnjen, pomembno vlogo pri posredovanju njegovih učinkov pa naj bi imeli tudi mezencefalični dopaminski nevroni (41).

Farmakokinetika modafinila

Absorpcija

Modafinil je slabo vodotopen, zato se po *per os* vnosu absorbira le 40–65 % odmerka (42). C_{max} doseže po 2–4 urah, vendar se ta lahko podaljša za eno uro, če se zdravilo zaužije skupaj s hrano (43). Raziskave so pokazale, da ima modafinil večjo biološko uporabnost pri ženskah kot pri moških, saj po enkratnem 200 mg odmerku ženske dosežejo višjo C_{max} (42).

Porazdelitev

Modafinil se v 60 % veže na plazemske beljakovine, predvsem na albumine (43). Raziskave so pokazale, da modafinil v terapevtskih odmerkih ne izpodrine varfarina

z albuminov kljub zmerni vezavi na plazemske beljakovine (44). V_d znaša okrog 0,8 l/kg, kar je malo več kot volumen vode v telesu (45).

Presnova

Primarno mesto pretvorbe so jetra, v presnovi so udeleženi predvsem esteraze in citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*, CYP) 3A4. Glavna presnovka, ki ju zaznamo v plazmi, sta modafinilijeva kislina (nastane z esterazami) in modafinilijev sulfon (sodeluje CYP 3A4), ki nimata farmakološke aktivnosti (46). Razpolovni čas S-enantiomera je krajši (4–6 ur), R-enantiomera pa daljši (okrog 15 ur) (45).

Izločanje

V nespremenjeni obliki se z urinom izloči 5 % ali manj modafinila (42). V raziskavi, kjer so uporabili radioaktivno označen modafinil, so v 11 dneh po aplikaciji odmerka zaznali večino celokupne radioaktivnosti v urinu (80 %) in le malo v blatu (1 %), kar nam pove, da se metaboliti modafinila v veliki večini izločajo z urinom (46). Glavni metabolit v urinu je predstavljala modafinilijeva kislina (35 % odmerka pri moških in 51 % pri ženskah), precej manj je bilo ostalih metabolitov (42, 43).

VERJETNOST ZLORABE FARMAKOLOŠKIH SREDSTEV ZA KREPITEV KOGNICIJE

Metilfenidat terapevtske učinke posreduje predvsem posredno. Zaradi zvišane zunajcelične koncentracije dopamina je povečana stimulacija dopaminskih receptorjev na vseh tarčnih mestih, tudi v mezolimbicni progii oz. sistemu nagrajevanja (47). Zaradi domneve, da je metilfenidat možno precej enostavno zlorabiti, se je več raziskav poglobilo v subjektivne učinke, o katerih so poročali uporabniki metilfenidata po zaužitju zdravila (48). Metilfenidat je pri preiskovancih izzval občutke stimulacije, pozitivne, večje pozornosti, užitka in želje,

da bi zdravilo prejeli ponovno (49, 50). Podobne občutke sta izzvala tudi d-amfetamin in metamfetamin, kar kaže na to, da ima metilfenidat zaradi podobnega delovanja tudi določeno verjetnost zlorabe in lahko povzroči zasvojenost (51). Poleg tega socialna omrežja in mediji nemalokrat opisujejo stimulanse ali nootropike z izrazi, kot so »doping za možgane« (angl. *brain doping*), »pametna zdravila« (angl. *smart drugs*) in »zdravila za učenje« (angl. *study drugs*) ter jih predstavljajo kot zdravila, ki lahko izboljšajo spomin, povečajo zbranost in pozornost ter omogočajo lažje učenje, čeprav obstaja malo dokazov, da imajo nootropiki pri zdravih preiskovancih iz nemško govorečih evropskih držav ugodne učinke na kognicijo (52–54).

Tudi nekatere osebe z ADHD so pripravljene dati ali prodati svoja zdravila, ki jih lahko zlorabijo zdravi ljudje v želji po izboljšanju kognitivnih sposobnosti. Upadhyaya in sodelavci v raziskavi poročajo, da je 29 % študentov iz ZDA, ki imajo ADHD, dalo ali prodalo svoja zdravila drugim osebam, prav tako je to v raziskavi, ki so jo izvedli Aldridge in sodelavci, enako naredilo 16,6 % vprašanih odraslih bolnikov z ADHD iz ZDA (55, 56).

PREVALENCA NEPRAVILNE RABE IN ZLORABE FARMAKOLOŠKIH SREDSTEV ZA KREPITEV KOGNICIJE

Oseba brez diagnosticirane ADHD lahko pride do metilfenidata na več različnih načinov, najpogosteje s simuliranjem simptomov ali nakupom zdravila na črnem trgu (57). V eni izmed raziskav je namreč 43,8 % ameriških študentov poročalo, da so vsaj enkrat v življenju dali oz. prodali ali kupili stimulanse na recept (58). Ameriška Uprava za storitve na področju zlorabe substanc in duševnega zdravja (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SAMHSA) je v poročilu za leto 2022 ugotovila, da je 1,5 % Američanov, starih 12 ali

več let, zlorabljal metilfenidat in modafinil. Še posebej je izstopala starostna skupina 18–25 let, kjer je bil odstotek zlorabe najvišji, in sicer 3,7 % (59). Njihovi podatki so skladni s številnimi predhodnimi raziskavami, ki so potrdile, da je največ zanimanja za zlorabo teh zdravil predvsem med srednješolci in študenti v času preverjanj znanja (60–62). Pregled več raziskav na populaciji študentov v ZDA je pokazal, da je prevalenca uporabe FSK v namene akademskega dopinga 6,9–35,5 % (63). Zdaleč pa zloraba teh nootropikov ni omejena na mlade. Franke in sodelavci so v raziskavi leta 2013 ugotovili, da je skoraj 20 % izmed vprašanih 1145 kirurgov vsaj enkrat v življenju uporabilo stimulanse na recept za izboljšanje svojih kognitivnih sposobnosti (54). Spletna anketa znanstvene revije *Nature* je pokazala, da je 20 % anketirancev vsaj enkrat v življenju uporabilo FSK. 62 % anketirancev je zaužilo metilfenidat, 44 % pa modafinil (natančneje, Provigil®). Tretjino teh farmakološko aktivnih snovi so anketiranci kupili na spletu, preostanek pa so predstavljala zdravila, izdana na recept (64).

V Sloveniji Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) letno izdaja Poročilo o porabi zdravil, predpisanih na recept. V letu 2023 je bilo izdanih 8290 receptov za metilfenidat osebam v starosti 0–19 let, kar je 753 receptov več kot leta 2022. Največ prejemnikov je bilo iz koroške in podravske regije. Med letoma 2020 in 2023 se je število predpisanih receptov prejemnikom v starosti 0–19 let povečalo za 2455, kar je več kot razlika med letoma 2012 in 2018 (65). Za modafinil podatki (še) ne obstajajo. Iz poročila NIJZ za leto 2023 lahko ugotovimo, da se poraba metilfenidata v Sloveniji veča, žal pa nimamo informacije o nepravilni rabi ali zlorabi zdravila.

Eden redkih, ki se je v Sloveniji ukvarjal z izzivi na področju uporabe FSK pri zdravih ljudeh, je bil dr. Toni Pustovrh. V letu 2014 je s spletnim vprašalnikom

preverjal, kakšna je prevalenca uporabe FSK med študenti različnih fakultet Univerze v Ljubljani. Verjetno ni presenetljivo, da so se v največjem številu odzvali študentje Medicinske fakultete v Ljubljani (174 od 445 anketirancev). 27 (6,1 %) študentov je poročalo, da so že uporabili FSK, kot sta metilfenidat in modafinil, da bi si izboljšali koncentracijo, spomin, budnost ali mirnost med učenjem. Samo štirje študenti izmed 27, ki so na uporabo FSK odgovorili pritrdilno, so zdravilo dobili na recept na podlagi prej postavljene diagnoze. Zanimiv je tudi podatek, da je bila večina uporabnikov FSK ženskega spola (19 študentk), manjšina (8 študentov) pa moškega (66).

UČINKI FARMAKOLOŠKIH SREDSTEV ZA KREPITEV KOGNICIJE PRI ZDRAVIH LJUDEH

Rezultati raziskav, ki so preučevale, kako FSK vplivajo na reševanje vsakodnevnih večplastnih težav, so mešani, učinkovitost FSK pri zdravih ljudeh v splošnem ostaja še nerazjasnjena.

Elliott in sodelavci so pri 28 zdravih moških preučevali vpliv metilfenidata na prostorski delovni spomin in načrtovanje, za kar so uporabili baterijo nevropsiholoških testov iz Cambridgea (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB) in nekatere druge teste, ki so jih preiskovanci izvedli dvakrat v razmiku 1–2 tednov. Naloge CANTAB se sicer uporabljajo za nevropsihološko oceno bolnikov po resekciji sprednjega možganskega režnja (40). Izkazalo se je, da je imel metilfenidat ugodne učinke predvsem na izvršilne funkcije pri spoprijemanju z novimi nalogami in izzivi, nasprotno pa je oslabil že pridobljene sposobnosti za reševanje enakih nalog (67).

Battleday in Brem sta v sistematičnem pregledu proučila pet raziskav, kjer so na zdravih in spočitih preiskovancih preizkušali učinke modafinila pri reševanju zapletenih nalog. Vseh pet raziskav je pokazalo

ugodne učinke modafinila na kognicijo. Pri preiskovancih so potrdili večjo točnost, hitrejšo učenje, okrepljeno pozornost in boljši spomin. Po drugi strani so raziskave, ki so uporabljale predvsem preproste kognitivne teste, dale neskladne rezultate; vpliv modafinila na motoriko in ustvarjalnost je bil zanemarljiv, na učenje in spomin pa mešan (68).

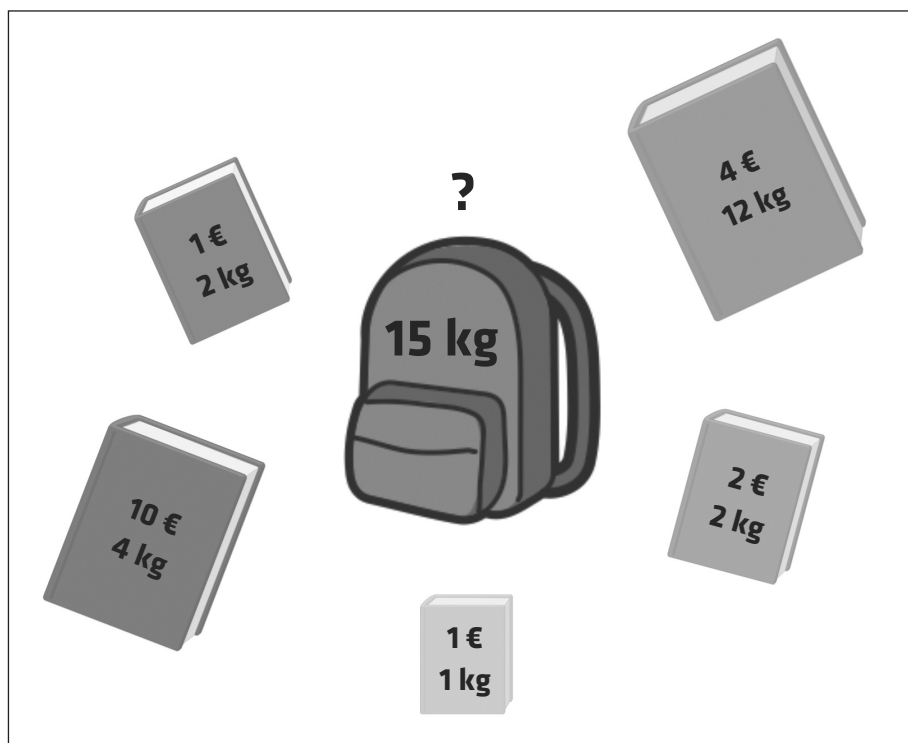
Bowman in sodelavci so v svoji raziskavi preverjali vpliv modafinila in metilfenidata na reševanje preproste težave nahrbtnika (angl. *knapsack problem*). Preiskovance pod vplivom zdravil so primerjali s preiskovanci, ki so pred reševanjem naloge zaužili placebo. Princip naloge (težava nahrbtnika) temelji na nahrbtniku z omejitvijo nosilne mase. Preiskovanec mora vanj zlagati predmete, od katerih ima vsak določeno maso in pripisano vrednost. Cilj naloge je, da preiskovanec najbolje izkoristi dano maso nahrbtnika in z zlaganjem predmetov vanj doseže čim višjo vrednost, ne da bi presegel omejitve mase nahrbtnika (slika 4). Ne samo da metilfenidat in modafinil nista vplivala na sposobnost preiskovancev, da so prišli do pravilne rešitve, temveč so preiskovanci pod vplivom metilfenidata ali modafinila v povprečju dosegali nižje vrednosti nahrbtnika, porabili več časa pri posamezni nalogi in izvedli več premikov predmetov v nahrbtnik ter iz njega. Avtorje je zanimalo tudi, kako kakovostni so ti premiki, kar so opredelili kot produktivnost – povprečno povečanje v vrednosti nahrbtnika na posamezen premik. Ugotovili so, da se je produktivnost statistično značilno zmanjšala pri preiskovancih pod vplivom metilfenidata in modafinila (69).

Podobno so ugotovili v dvojno slepi randomizirani, s placebom nadzorovani raziskavi, ki so jo izvedli Franke in sodelavci. Zanimalo jih je, ali metilfenidat in modafinil vplivata na rezultate pri šahu, kognitivno zahtevni nalogi. Analizirali so igro 39 šahistov; vsak je pod vplivom določene

snovi (metilfenidat, modafinila, kofeina ali placebo) odigral 20 časovno omejenih iger, skupno torej vsak posameznik 80 iger, proti računalniškemu programu, ki je bil nastavljen na enako težavnost kot ocenjene sposobnosti šahista. Za zmago so prejeli 1 točko, za poraz 0 točk, remi jim je prinesel polovico točke. Analiza vseh odigranih iger je pokazala, da so preiskovanci pod vplivom FSK sicer dosegli višje število točk, a razlika s placebo ni bila statistično značilna. Poglavitna ugotovitev pri šahistih, ki so bili pod vplivom FSK, je bil daljši refleksijski čas (tj. čas med dvema potezama), še posebej v bolj zapletenih delih igre (10–20. poteza). Izkazalo se je, da so ti igralci ravno zaradi podaljšanega refleksijskega časa v zahtevnejšem delu šahovske partije statistično značilno več iger

izgubili zaradi izteka časa. Šele ko so raziskovalci iz analize izključili igre, ki so jih preiskovanci izgubili zaradi pretečenega nastavljenega časa, se je pokazala statistično značilna večja razlika v točkah med preiskovanci pod vplivom FSK in tistimi, ki so prejeli placebo. Raziskovalci so zaključili, da FSK poslabšajo izvršilne funkcije pri osebah, ki počasneje razmišljajo, in pri preiskovancih pod časovnim pritiskom (70).

Longitudinalna raziskava, ki je tri leta spremljala povprečno oceno 898 študentov v ZDA, je pokazala, da metilfenidat, modafinil in ostali nootropiki ali stimulansi verjetno niso primerni za izboljšanje akademskih dosežkov. Nihče izmed študentov, udeleženih v raziskavo, ni imel diagnoze ADHD. Edina skupina, ki je statistično pomembno izboljšala svoje povprečje, so



Slika 4. Shema naloge preproste težave nahrbtnika. Okrog nahrbtnika z omejitvijo nosilne mase so predmeti z različno težo in vrednostjo v €. Cilj preiskovanca je napolniti nahrbtnik tako, da bo imel največjo možno vrednost, ne da bi presegel omejitev nahrbtnika. Slika je bila izdelana z orodjem BioRender.

bili abstinenti (tisti, ki FSK niso uživali), medtem ko v različnih skupinah uživalcev FSK, ne glede na pogostnost jemanja, niso zaznali statistično značilne razlike v povprečni oceni. Avtorji so poudarili, da na povprečno oceno vpliva veliko število dejavnikov. Prav tako je več dosedanjih raziskav ugotovilo pozitivno povezavo med zlorabo FSK in zlorabo ostalih substanc, kot so marihuana, alkohol in ostala zdravila. Zloraba FSK za izboljšanja akademskih dosežkov je verjetno eden izmed škodljivih mehanizmov, ki se je kot rešilne bilke oklepejo študenti, ki so že predhodno imeli težave z ocenami (71).

Nekaj dosedanjih raziskav je pokazalo, da je učinek FSK na kognicijo posameznih preiskovancev odvisen predvsem od njihovih naravnih oz. bazalnih kognitivnih sposobnosti (72–74). Te raziskave so preiskovance pred testiranjem razdelile v tiste z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo in tiste z visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo. V vseh raziskavah so ugotovili, da je imela preiskovana učinkovina (modafinil, metilfenidat ali deksamfetamin) pozitivne učinke na kognicijo predvsem pri osebah z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo, medtem ko je zmogljivost pri osebah z visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo ostala nespremenjena ali se je celo poslabšala. Podobno so Metha in sodelavci v raziskavi pokazali, da je metilfenidat največje izboljšanje prostorskega delovnega spomina povzročil ravno pri osebah z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo (75). To bi lahko preprosto razložili s predpostavko, da pri slednjih obstaja več manevrskega prostora za izboljšavo kognitivnih sposobnosti. Past takšne razdelitve se skriva predvsem v izredni zapletenosti kognicije pri človeku. Četudi preiskovance ustrezno razdelimo na nizko in visoko zmogljive na podlagi predhodno rešenega kognitivnega testa, se je treba zavedati, da večina preprostih kognitivnih testov preizkuša le eno izmed podskupin kognicije, npr. delo-

vni spomin. Pomembno je poudariti, da je preiskovanec lahko opredeljen kot oseba z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo pri testiranju ene izmed domen kognicije, a je morda oseba z visoko zmogljivostjo pri kateri izmed ostalih domen (76).

Inteligentni količnik

Randall in sodelavci so preverjali vpliv 100 mg in 200 mg modafinila na reševanje določenih kognitivnih testov pri 89 zdravih študentih. Na podlagi nacionalnega bralnega testa za odrasle (National Adult Reading Test) so študente predhodno razdelili v dve skupini; tiste z nizkim inteligentnim količnikom (IK) in tiste z višjim IK. Zanimivo je, da so se pri reševanju testa hitrega procesiranja vizualnih informacij (Rapid Visual Information Processing Test, RVT test), risanja ure in Stroopovega testa pod vplivom modafinila v primerjavi s placebom statistično značilno bolje odrezali preiskovanci iz skupine z nižjim IK, medtem ko v skupini z višjim IK ni bilo moč opaziti razlik, če so preiskovanci prejeli modafinil ali placebo. Pri osebah z nižjim IK lahko opazimo ugodni vpliv modafinila (77).

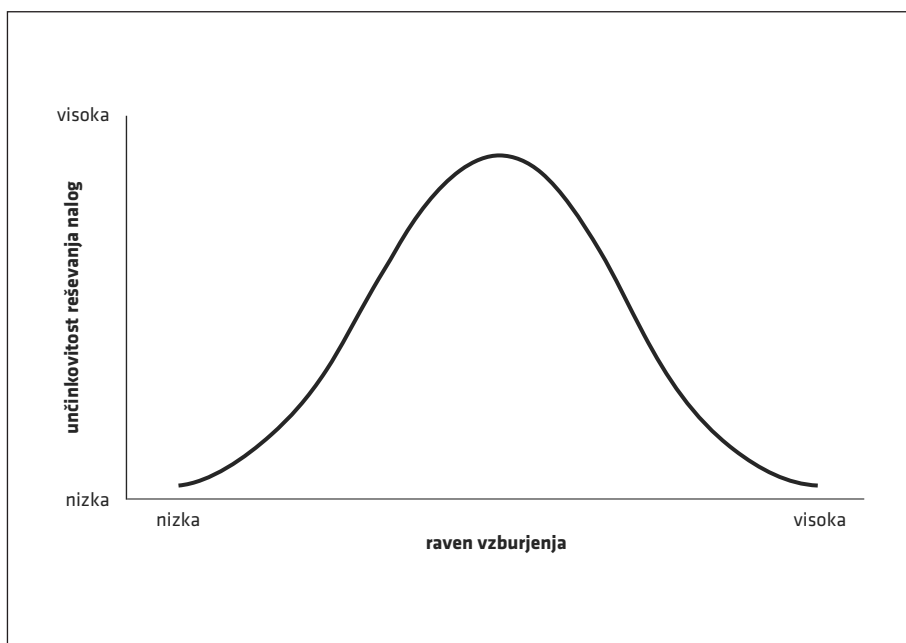
Učinek stropa

Iz zgoraj navedenega je moč sklepati, da zdravi preiskovanci z visokimi bazalnimi kognitivnimi sposobnostmi oz. visokim IK naletijo na učinek stropa (maksimalnega učinka), ko nadaljnje izboljšanje kognicije ni več mogoče. Slednje so v svoji raziskavi ugotovili tudi Müller in sodelavci, ki so preučevali učinke modafinila pri zdravih in spočitih preiskovancih. Avtorji so menja, da bi bili poskusi izboljšanja kognicije pri osebah z visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo brez pridružene bolezni ali eksperimentalno povzročenega primanjkljaja OŽ verjetno neuspešni, ne glede na to, katero zdravilo iz skupine FSK bi uporabili (72). Možno pa je, da bi z večanjem zapletenosti oz. težavnosti nalog odkrili ugodne učinke FSK tudi pri teh preiskovancih.

Slednje temelji na predpostavki, da če obstaja prostor za izboljšanje zmogljivosti pri določeni nalogi, je verjetnost, da se bodo pokazali ugodni učinki FSK, večja (76). V zvezi s tem Battleday in Brem v sistematičnem pregledu izpostavljata, da so običajno uporabljeni testi za oceno kognitivnih sposobnosti (npr. CANTAB) pri zdravih ljudeh v resnici namenjeni zaznavanju kognitivnega upada pri bolezenskih stanjih. Vzrok neustreznosti preprostih psihometričnih in kognitivnih testov morda leži v njihovi premajhni občutljivosti, da bi zaznali ugodne učinke FSK na kognicijo pri zdravih osebah. Zaradi učinka stropa bi lahko pri interpretaciji rezultatov napačno sklepali, da določena učinkovina nima učinka na kognitivne sposobnosti, vendar bi se ta razkril, ko bi pod drobnogled vzeli le tiste preiskovance, ki spadajo v skupino oseb z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo (68).

Yerkes-Dodsonova zvonasta krivulja

Več raziskav je presenetljivo pokazalo, da so se osebe z visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo na kognitivnih testih pod vplivom FSK odrezale slabše, kot če so prejele placebo (69, 78, 79). Ta fenomen je zanimiv in se ga ne da pojasniti z učinkom stropa oz. pomanjkanjem prostora za izboljšavo (76). Leta 1908 sta Robert Mearns Yerkes in John Dillingham Dodson prvič opisala razmerje med vzburjenjem (angl. *arousal*) in kognitivno zmogljivostjo pri reševanju določene naloge. Zanimalo ju je, kako moč električnega stimulusa (intenziteta kazenskega elektrošoka) vpliva na hitrost učenja pri miših. V poskusu so miši morale ločiti med svetlejšo in temnejšo škatlo ter izbrati svetlejšo, da ne bi bile kaznovane z elektrošokom. Za uspešno opravljen naloge je morala miš tri dni zapored, vsak dan desetkrat (skupno tridesetkrat),



Slika 5. Grafični prikaz Yerkes-Dodsonovega zakona za reševanje zapletenejših nalog, ki prikazuje, da je za optimalno reševanje zapletenejših nalog potrebna optimalna raven vzburjenja. Premalo ali preveč vzburjenja otežuje reševanje (80). Slika je bila izdelana z orodjem BioRender.

izbrati svetlejšo škatlo. Raziskovalca sta prilagajala svetlost v obeh škatlah in na ta način nadzorovala zapletenost naloge. V lažjem preizkusu so morale miši ločiti med dvema škatlama z zelo različno svetlostjo, pri čemer se je čas naučene spretnosti linearno nižal z večanjem moči električnega stimulusa. V težjem delu preizkusa so morale miši ločiti med dvema škatlama z zelo podobno svetlostjo, kar je povzročilo, da je graf časa učenja v odvisnosti od moči električnega stimulusa privzel obliko zvona oz. narobe obrnjene črke U (slika 5). Njuni rezultati so bili podlaga za Yerkes-Dodsonov zakon, ki predstavlja osnovni temelj razumevanja vpliva stresa in vzbujenja na proces učenja. Ta pravi, da je pri reševanju enostavnih, preprostih nalog, kjer je potrebna le povečana pozornost, vzbujenje vselej koristno. Nasprotno je pri reševanju težjih, zapletenejših nalog, kjer mora biti pozornost usmerjena na več spremenljivk in se je hkrati treba še odločati, koristna optimalna raven vzbujenja. Premalo ali preveč vzbujenja se izrazi kot manjša učinkovitost pri reševanju zapletenejših nalog (80).

Za optimalno reševanje nalog je potrebna tudi optimalna koncentracija kateholaminov v prefrontalni možganski skorji. Učinkovini metilfenidat in modafinil zvišata koncentracijo kateholaminov v OŽ. Za optimalno kognitivno zmogljivost je torej najustreznejša srednja vrednost kateholaminov v možganih (t. i. srednja raven vzbujenja) (81). de Jongh in sodelavci za to vidijo dva možna vzroka (76):

- Učinkovina ima hormetični odnos med odmerkom in odzivom, ki se kaže kot narobe obrnjena črka U.
- Učinki so odvisni od bazalnih kognitivnih sposobnosti preiskovanca.

V prvem primeru manjši odmerki zdravila povečajo, večji pa zavrejo kognitivne sposobnosti. Gre za posplošitev, saj je odnos mnogo bolj zapleten. Nekateri avtorji so

mnenja, da ima vsaka kognitivna domena svojevrstno krivuljo odmerek-odziv. V praksi to predstavlja oviro pri uporabi FSK v namene krepitev kognicije pri zdravih ljudeh, saj lahko en odmerek hkrati izboljša eno kognitivno domeno in poslabša drugo (82).

V drugem primeru so učinki odvisni od tega, ali je preiskovanec oseba z nizko ali visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo. Osebi z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo FSK dvigne raven kateholaminov (raven vzbujenja) na optimalno vrednost in izboljša kognitivno zmogljivost. Osebe z visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo imajo že bazalno raven svojih kateholaminov v optimalnem področju, zato jih dodatno zvišanje premakne na desni, padajoči del krivulje, kjer je kognitivna zmogljivost okrnjena v primerjavi z njihovimi bazalnimi sposobnostmi (76).

Te ugotovitve kažejo, da FSK povprečnih ali odličnih kognitivnih sposobnosti morda ne morejo izboljšati, lahko pa izboljšajo zmogljivost oseb s podpovprečnimi kognitivnimi sposobnostmi.

ZLORABA IN PREPREČEVANJE ZLORABE

Za snovi, ki delujejo na dopaminergični sistem, je znano, da po daljši uporabi izgubljajo učinek. Zato za doseganje pričakovanega učinka posamezniki posegajo po vedno večjih odmerkih FSK in/ali dodajo druga zdravila in/ali rekreativne substance. Dodatno nevarnost predstavljajo nove psihoaktivne substance, ki stalno večajo nabor učinkovin s podobnim delovanjem (83).

Podatki o raziskavah preprečevanja zlorabe stimulansov v Evropi so skopi. Ameriška Uprava za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) je že leta 2019 objavila javni dokument o zlorabi stimulansov OŽ oz. nootropikov, v katerem je od strokovnjakov, ki delujejo na tem področju, zahtevala tudi mnenje o farmaceutskih oblikah FSK, ki bi preprečevale zlo-

rabo učinkovin, kot so metilfenidat, modafinil itd. (84). Te farmacevtske oblike bi uporabnikom zaradi posebnega načina sproščanja nootropikov preprečevale nepravilno rabo ali zlorabo zdravila (angl. *abuse-deterrent formulations*). Do sedaj so bile farmacevtske oblike, ki preprečujejo zlorabo zdravila, razvite predvsem na področju opioidnih analgetikov, novejša raziskava pa preučuje možnost njihove uporabe tudi pri nootropikih (85). V ZDA zloraba metilfenidata in ostalih stimulanov predstavlja perečo javnozdravstveno težavo, pri kateri je ključnega pomena preventiva (56). Trenutno se preučuje dejavnike tveganja za zlorabo metilfenidata, psihosocialne intervencije in razvoj novih farmacevtskih oblik, ki preprečujejo zlorabo zdravila (86).

V eni izmed raziskav na miših so ugotovili, da sočasna aplikacija naltreksona izniči učinke metilfenidata na možganske centre za nagrado, ne da bi zmanjšala njegov terapevtski učinek (87). Medtem ko farmacevtske oblike metilfenidata s podaljšanim sproščanjem že predstavljajo zametke farmacevtske oblike, ki preprečuje zlorabo zdravila, Shellenberg in sodelavci menijo, da bi zlorabo in nepravilno rabo najbolj učinkovito preprečevala farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem, pri kateri bi se učinkovina absorbirala izključno ob zaužitju zdravila *per os* (86, 88).

VARNOST UPORABE FARMAKOLOŠKIH SREDSTEV ZA KREPITEV KOGNICIJE

Žal ni zanesljivih podatkov o varnosti jemanja sredstev za izboljšanje kognicije pri zdravih ljudeh niti po enkratnem niti po ponavljajočem jemanju. V raziskavi, kjer so primerjali pojav neželenih učinkov pri skupini 205 preiskovancev, ki so prejeli metilfenidat, s skupino 209 preiskovancev, ki so prejeli placebo, so ugotovili naslednje neželene učinke metilfenidata: zmanjšan apetit, suha usta, palpitacije, okužbe prebavil, razdraženost, nemir, pre-

komerno potenje, tahikardija in izguba telesne mase (89). Koren in Korn sta v raziskavi izračunala relativno tveganje za nenadno srčno smrt zaradi jemanja metilfenidata, po njunih izračunih znaša 1,46 (7 smrti na milijon študentov, ki uživajo metilfenidat) (90).

Najpogostejši neželeni učinki modafinila so glavobol, slabost, tesnoba in nespečnost. Ugotovili so, da dolgotrajnejše jemanje modafinila lahko privede do zlorabe preko istih nevrobioloških mehanizmov kot pri drugih psihotropnih snoveh (stimulatorjih OŽ) (89).

Znano je, da dolgotrajno povečevanje adrenergične, dopaminergične in glutaminergične stimulacije v možganih in izven njih lahko privede do srčno-žilnih (motnje ritma, nenadna srčna smrt), nevroloških (zgodnji pojav nevrodegenerativnih bolezni) in duševnih (bolezni odvisnosti) zapletov.

ZAKLJUČEK

Kateholamini, predvsem dopamin in noradrenalin ter zdravila, ki posegajo v nevronske mreže teh dveh živčnih prenašalcev, imajo zapleten vpliv na kognitivne funkcije.

Visoka družbena pričakovanja in želja po večji storilnosti predstavljajo eno izmed gonilnih sil raziskovanja na področju krepitve kognitivne funkcije zdravih ljudi, kar se je do sedaj izkazalo za zapleteno in večplastno vprašanje, ki nima enostavnega odgovora. Verjetno lahko trdimo, da bo natančnejše poznavanje učinkov farmakoloških sredstev, kot sta metilfenidat in modafinil, prineslo večjo suverenost stroke glede njihovega predpisovanja, ko se že pojavljajo pritiski, da naj se FSK predpisuje tudi drugače zdravim osebam, ki težje izpolnjujejo zahtevne akademske in delovne naloge. Morebitna neučinkovitost teh dveh zdravil pa bi lahko odprla pot za iskanje novih tarč in novih zdravil ali za preizkušanje obstoječih zdravil (npr. antidementivov) za nove indikacije.

V prihodnosti se bodo raziskave verjetno osredotočile na zapletenejše naloge in teste, ki bodo v čim večji meri poskušali posnemati vsakodnevne situacije z namenom, da bi se učinki farmakoloških sredstev za krepitev kognicije pokazali v čim bolj realni luči. Treba se je zavedati, da gre pri tovrstnih raziskavah za popolnoma novo populacijo; drugačno od tiste, v katero je bilo usmerjenih veliko do sedaj opravljenih raziskav na področju krepitev kognitivnih sposobnosti.

Uporaba nootropikov pri zdravih ljudeh pa spodbuja tudi mnoga etična vprašanja. Ali je etično sprejemljivo, da posamezniki, ki težje izpolnjujejo visoka družbena pri-

čakovanja, tako rekoč izsiljujejo, da se jim predpisujejo FSK, ali posegajo po samopredpisovanju FSK in s tem tvegajo poznejše zdravstvene zaplete? Ali je etično sporno opravljanje akademskih in delovnih nalog pod vplivom FSK ter kdo, če in kdaj naj to preverja? Na koncu se ponuja vprašanje, ali lahko družba zahteva opravljanje nalog, ki so prezahtevne za velik del posameznikov.

Nadaljnje raziskave na vseh področjih FSK in nove oblike kognitivnega testiranja bodo potrebne, da bomo lahko natančneje opredelili vpliv FSK na kognicijo zdravih ljudi in odgovorili na mnoga medicinska in etična vprašanja, ki se nam ob tem porajajo.

LITERATURA

1. Caldwell JA, Smythe NK, Caldwell JL, et al. The effects of modafinil on aviator performance during 40 hours of continuous wakefulness: A UH-60 helicopter simulator study. Aircrew Health and Performance Division [internet]. Fort Rucker (Alabama): U.S. Army Aeromedical Research Laboratory; c1999 [citirano 2024 Sep 13]. Dosegljivo na: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/e445122005-001>
2. Dance A. Smart drugs: A dose of intelligence. *Nature*. 2016; 531 (7592): S2–3. doi:10.1038/531S2a
3. JAZMP: ATC 2024 [internet]. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; c2024 [citirano 2024 Sep 13]. Dosegljivo na: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/ATC_2024.pdf
4. Tarrant N, Roy M, Deb S, et al. The effectiveness of methylphenidate in the management of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in people with intellectual disabilities: A systematic review. *Res Dev Disabil*. 2018; 83: 217–32. doi:10.1016/j.ridd.2018.08.017
5. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *J Sleep Res*. 2021; 30 (6): e13387. doi:10.1111/jsr.13387
6. Panizzon L. La preparazione di piridil- e piperidil-arilacetoni-trili e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte Ia). *Helv Chim Acta*. 2004; 27 (1): 1748–56. doi:10.1002/hlca.194402701222
7. Morton WA, Stockton GG. Methylphenidate abuse and psychiatric side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000; 2 (5): 159–64. doi:10.4088/pcc.v02n0502
8. Wenthur CJ. Classics in chemical neuroscience: Methylphenidate. *ACS Chem Neurosci*. 2016; 7 (8): 1030–40. doi:10.1021/acschemneuro.6b00199
9. MZ, JAZMP, ZZZS, NIJZ: Centralna baza zdravil – metilfenidat [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2024 [citirano 2024 Sep 13]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BSEZNAMUCINKNAZIV%5D=_metilfenidat*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BSEZNAMUCINKNAZIV%5D=_metilfenidat*)&SearchOrder=4&SearchMax=301)
10. Ferris RM, Tang FL, Maxwell RA. A comparison of the capacities of isomers of amphetamine, deoxypipradrol and methylphenidate to inhibit the uptake of tritiated catecholamines into rat cerebral cortex slices, synaptosomal preparations of rat cerebral cortex, hypothalamus and striatum and into adrenergic nerves of rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther*. 1972; 181 (3): 407–16.
11. Gatley SJ, Pan D, Chen R, et al. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci*. 1996; 58 (12): 231–9. doi:10.1016/0024-3205(96)00052-5
12. Kuczenski R, Segal DS. Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: Comparison with amphetamine. *J Neurochem*. 1997; 68 (5): 2032–7. doi:10.1046/j.1471-4159.1997.68052032.x
13. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (10): 1325–31. doi:10.1176/ajp.155.10.1325
14. Markowitz JS, DeVane CL, Pestreich LK, et al. A comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threo-methylphenidate: An exploratory study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006; 16 (6): 687–98. doi:10.1089/cap.2006.16.687
15. Markowitz JS, DeVane CL, Ramamoorthy S, et al. The psychostimulant d-threo-(R,R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT(1A) receptor. *Pharm*. 2009; 64 (2): 123–5.
16. Andrews GD, Lavin A. Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors. *Neuropsychopharmacol*. 2006; 31 (3): 594–601. doi:10.1038/sj.npp.1300818
17. Gamo NJ, Wang M, Arnsten AFT. Methylphenidate and atomoxetine enhance prefrontal function through α 2-adrenergic and dopamine D1 receptors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49 (10): 1011–23.
18. Tomasi D, Volkow ND, Wang GJ, et al. Methylphenidate enhances brain activation and deactivation responses to visual attention and working memory tasks in healthy controls. *NeuroImage*. 2011; 54 (4): 3101–10. doi:10.1016/j.jaac.2010.06.015
19. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37 (6): 457–70. doi:10.2165/00003088-199937060-00002
20. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Product monograph: Ritalin [internet]. Quebec: Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; c2024 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/cite_this/attachments/files/000/004/483/original/Health_Canada_-_Ritalin.PDF?1556050208
21. Keating GM, McClellan K, Jarvis B. Methylphenidate (OROS formulation). *CNS Drugs*. 2001; 15 (6): 495–500, 501–3. doi:10.2165/00023210-200115060-00006

22. USP Monographs: Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Tablets [internet]. Rockville: United States Pharmacopeia – National Formulary; c2024 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M52731_09_01.html
23. Keating GM. Methylphenidate transdermal system: In attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents. *CNS Drugs*. 2011; 25 (4): 333–42. doi:10.2165/11206730-000000000-00000
24. Hungund BL, Perel JM, Hurwic MJ, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in hyperkinetic children. *Br J Clin Pharmacol*. 1979; 8 (6): 571–6. doi:10.1111/j.1365-2125.1979.tb01046.x
25. Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, et al. Metabolism and disposition of methylphenidate-14C: Studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974; 191 (3): 535–47.
26. Aoyama T, Kotaki H, Honda Y, et al. Kinetic analysis of enantiomers of threo-methylphenidate and its metabolite in two healthy subjects after oral administration as determined by a gas chromatographic-mass spectrometric method. *J Pharm Sci*. 1990; 79 (6): 465–9. doi:10.1002/jps.2600790602
27. Wargin W, Patrick K, Kilts C, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983; 226 (2): 382–6.
28. Gualtieri CT, Wargin W, Kanoy R, et al. Clinical studies of methylphenidate serum levels in children and adults. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1982; 21 (1): 19–26. doi:10.1097/00004583-198201000-00005
29. Bastuji H, Jouvet M. Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1988; 12 (5): 695–700. doi:10.1016/0278-5846(88)90014-0
30. Arnulf I, Homeyer P, Garma L, et al. Modafinil in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A pilot study in 6 patients. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 1997; 64 (2): 159–61. doi:10.1159/000196661
31. Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, et al. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N Engl J Med*. 2005; 353 (5): 476–86. doi:10.1056/NEJMoa041292
32. Billiard M, Broughton R. Modafinil: Its discovery, the early European and North American experience in the treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia, and its subsequent use in other medical conditions. *Sleep Med*. 2018; 49: 69–72. doi:10.1016/j.sleep.2018.05.027
33. Lu J, Wang X, Yang S, et al. Doping control analysis for adrafinil and its major metabolites in human urine. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2009; 23 (11): 1592–600. doi:10.1002/rcm.4044
34. MZ, JAZMP, ZZS, NIJZ: Centralna baza zdravil – modafinil [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2024 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazaz-dr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BSEZNAMUCINKNAZIV%5D=_modafinil*\)6SearchOrder=46SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazaz-dr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BSEZNAMUCINKNAZIV%5D=_modafinil*)6SearchOrder=46SearchMax=301)
35. Stone EA, Cotecchia S, Lin Y, et al. Role of brain alpha 1B-adrenoceptors in modafinil-induced behavioral activity. *Synapse*. 2002; 46 (4): 269–70. doi:10.1002/syn.10127
36. Engber TM, Koury EJ, Dennis SA, et al. Differential patterns of regional c-Fos induction in the rat brain by amphetamine and the novel wakefulness-promoting agent modafinil. *Neurosci Lett*. 1998; 241 (2–3): 95–8. doi:10.1016/s0304-3940(97)00962-2
37. Ferraro L, Antonelli T, Beggiato S, et al. The vigilance promoting drug modafinil modulates serotonin transmission in the rat prefrontal cortex and dorsal raphe nucleus. Possible relevance for its postulated antidepressant activity. *Mini Rev Med Chem*. 2013; 13 (4): 478–92. doi:10.2174/1389557511313040002
38. Ishizuka T, Sakamoto Y, Sakurai T, et al. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci Lett*. 2003; 339 (2): 143–6. doi:10.1016/s0304-3940(03)00006-5
39. Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A. Action of modafinil through histaminergic and orexinergic neurons. *Vitam Horm*. 2012; 89: 259–78. doi:10.1016/B978-0-12-394623-2.00014-7
40. Lin JS, Roussel B, Akaoka H, et al. Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res*. 1992; 591 (2): 319–26. doi:10.1016/0006-8993(92)91713-o
41. Yang YF, Dong H, Shen Y, et al. Mesencephalic dopamine neurons are essential for modafinil-induced arousal. *Br J Pharmacol*. 2021; 178 (24): 4808–25. doi:10.1111/bph.15660
42. Wong YN, King SP, Simcoe D, et al. Open-label, single-dose pharmacokinetic study of modafinil tablets: Influence of age and gender in normal subjects. *J Clin Pharmacol*. 1999; 39 (3): 281–8. Doi: 10.1177/009127009903900312
43. Moachon G, Kanmacher I, Clenet M, et al. Pharmacokinetic profile of modafinil. *Medicam Actual* [internet]. 1996 [citirano 2024 Sep 14]; 32: 327–37. Dosegljivo na: <https://www.semanticscholar.org/paper/PHARMACOKINETIC-PROFILE-OF-MODAFINIL-Moachon-Kanmacher/6af57124a8b038ab407be65a56c681aba8098688>

44. Robertson P, Hellriegel ET, Arora S, et al. Effect of modafinil at steady state on the single-dose pharmacokinetic profile of warfarin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42 (2): 205–14. doi:10.1177/0091270022011120
45. Wong YN, Simcoe D, Hartman LN, et al. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1999; 39 (1): 30–40. doi:10.1177/00912709922007534
46. Thomson. Physicians' desk reference 2008 [internet]. Montvale (NJ): Thomson PDR; c2007 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: <http://archive.org/details/physiciansdeskre08mont>
47. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52 (6): 456–63. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950180042006
48. Clemow DB, Walker DJ. The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: A review. *Postgrad Med*. 2014; 126 (5): 64–81. doi:10.3810/pgm.2014.09.2801
49. Rush CR, Essman WD, Simpson CA, et al. Reinforcing and subject-rated effects of methylphenidate and d-amphetamine in non-drug-abusing humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21 (3): 273–86. doi:10.1097/00004714-200106000-00005
50. Rush CR, Baker RW. Behavioral pharmacological similarities between methylphenidate and cocaine in cocaine abusers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2001; 9 (1): 59–73. doi:10.1037/1064-1297.9.1.59
51. Sevak RJ, Stoops WW, Hays LR, et al. Discriminative stimulus and subject-rated effects of methamphetamine, d-amphetamine, methylphenidate, and triazolam in methamphetamine-trained humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009; 328 (3): 1007–18. doi:10.1124/jpet.108.147124
52. Schifano F, Catalani V, Sharif S, et al. Benefits and harms of 'smart drugs' (nootropics) in healthy individuals. *Drugs*. 2022; 82 (6): 633–47. doi:10.1007/s40265-022-01701-7
53. Greeley H, Sahakian B, Harris J, et al. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature*. 2008; 456 (7223): 702–5. doi:10.1038/456702a
54. Franke AG, Bagusat C, Dietz P, et al. Use of illicit and prescription drugs for cognitive or mood enhancement among surgeons. *BMC Med*. 2013; 11: 102. doi:10.1186/1741-7015-11-102
55. Upadhyaya HP, Rose K, Wang W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, medication treatment, and substance use patterns among adolescents and young adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005; 15 (5): 799–809. doi:10.1089/cap.2005.15.799
56. Aldridge AP, Kroutil LA, Cowell AJ, et al. Medication costs to private insurers of diversion of medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29 (7): 621–35. doi:10.2165/11584590-000000000-00000
57. Clemow DB. Misuse of Methylphenidate. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017; 34: 99–124. doi:10.1007/7854_2015_426
58. Schultz NR, Silvestri MM, Correia CJ. Diversion of prescription stimulants among college students: an initial investigation of injunctive norms. *Addict Behav*. 2017; 65: 264–8. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.08.022
59. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2023): Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2022 national survey on drug use and health (HHS Publication No. PEP23-07-01-006, NSDUH Series H-58) [internet]. Rockville: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2023 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt42731/2022-nsduh-nnr.pdf>
60. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ. The use, misuse and diversion of prescription stimulants among middle and high school students. *Subst Use Misuse*. 2004; 39 (7): 1095–116. doi:10.1081/ja-120038031
61. McCabe SE, Knight JR, Teter CJ, et al. Non-medical use of prescription stimulants among US college students: Prevalence and correlates from a national survey. *Addiction Abingdon Engl*. 2005; 100 (1): 96–106. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.00944.x
62. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ. Medical use, illicit use, and diversion of abusable prescription drugs. *J Am Coll Health*. 2006; 54 (5): 269–78. doi:10.3200/JACH.54.5.269-278
63. Partridge BJ, Bell SK, Lucke JC, et al. Smart drugs 'as common as coffee': Media hype about neuroenhancement. *PloS One*. 2011; 6 (11): e28416. doi:10.1371/journal.pone.0028416
64. Maher B. Poll results: Look who's doping. *Nature*. 2008; 452 (7188): 674–5. doi:10.1038/452674a
65. Kostnapfel T, Albrecht T, eds. Poraba zdravil, predpisanih na recept v Sloveniji v letu 2023 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: <https://nizj.si/wp-content/uploads/2024/05/Zdravila-na-recept-2023-Final-9.5.2024.pdf>
66. Pustovrh T. Pharmaceutical cognitive enhancement among Slovenian university students. *Teorija in praksa: revija za družbena vprašanja* [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; c2014 [citirano 2024 Sep 14]; 51 (5): 832–49, 997. Dosegljivo na: <https://repozitorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?id=85342>

67. Elliott R, Sahakian BJ, Matthews K, et al. Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997; 131 (2): 196–206. doi:10.1007/s002130050284
68. Battleday RM, Brem AK. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25 (11): 1865–81. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.07.028
69. Bowman E, Coghill D, Murawski C, et al. Not so smart? 'Smart' drugs increase the level but decrease the quality of cognitive effort. *Sci Adv*. 2023; 9 (24): eadd4165. doi:10.1126/sciadv.add4165
70. Franke AG, Gränsmark P, Agricola A, et al. Methylphenidate, modafinil, and caffeine for cognitive enhancement in chess: A double-blind, randomised controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27 (3): 248–60. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.01.006
71. Arria AM, Caldeira KM, Vincent KB, et al. Do college students improve their grades by using prescription stimulants nonmedically? *Addict Behav*. 2017; 65: 245–9. doi:10.1016/j.addbeh.2016.07.016
72. Müller U, Steffenhagen N, Regenthal R, et al. Effects of modafinil on working memory processes in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 177 (1–2): 161–9. doi:10.1007/s00213-004-1926-3
73. Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, et al. Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. *Neuroimage*. 2000; 12 (3): 268–75. doi:10.1006/nimg.2000.0610
74. Mehta MA, Swainson R, Ogilvie AD, et al. Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D(2) agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 159 (1): 10–20. doi:10.1007/s002130100851
75. Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, et al. Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci*. 2000; 20 (6): RC65. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-06-j0004.2000
76. de Jongh R, Bolt I, Schermer M, et al. Botox for the brain: enhancement of cognition, mood and pro-social behavior and blunting of unwanted memories. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32 (4): 760–76. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.12.001
77. Randall DC, Shneerson JM, File SE. Cognitive effects of modafinil in student volunteers may depend on IQ. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005; 82 (1): 133–9. doi:10.1016/j.pbb.2005.07.019
78. Kimberg DY, D'Esposito M. Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide. *Neuropsychologia*. 2003; 41 (8): 1020–7. doi:10.1016/s0028-3932(02)00317-2
79. Kimberg DY, Aguirre GK, Lease J, et al. Cortical effects of bromocriptine, a D-2 dopamine receptor agonist, in human subjects, revealed by fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2001; 12 (4): 246–57. doi:10.1002/1097-0193(200104)12:4<246::aid-hbm1019>3.0.co;2-9
80. Yerkes RM, Dodson JD. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *J Comp Neurol Psychol*. 1908; 18 (5): 459–82. doi:10.1002/cne.920180503
81. Diamond DM, Campbell AM, Park CR, et al. The temporal dynamics model of emotional memory processing: A synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural Plast*. 2007; 2007: 60803. doi:10.1155/2007/60803
82. Konrad K, Gunther T, Hanisch C, et al. Differential effects of methylphenidate on attentional functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43 (2): 191–8. doi:10.1097/00004583-200402000-00015
83. Sharif S, Guirguis A, Fergus S, et al. The use and impact of cognitive enhancers among university students: A systematic review. *Brain Sci*. 2021; 11 (3): 355. doi:10.3390/brainsci11030355
84. FDA: The food and drug administration solicits input on potential role for abuse-deterrent formulations of central nervous system stimulants; establishment of a public docket; request for comments [internet]. Silver Spring (Maryland): Food and Drug Administration; c2019 [citirano 2024 Sep 15]. Dosegljivo na: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/09/20/2019-20372/the-food-and-drug-administration-solicits-input-on-potential-role-for-abuse-deterrent-formulations>
85. Childress AC, Beltran N, Supnet C, et al. Reviewing the role of emerging therapies in the ADHD armamentarium. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021; 26 (1): 1–16. doi:10.1080/14728214.2020.1846718
86. Shellenberg TP, Stoops WW, Lile JA, et al. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: Therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020; 13 (8): 825–33. doi:10.1080/17512433.2020.1796636
87. Zhu J, Spencer TJ, Liu-Chen LY, et al. Methylphenidate and μ opioid receptor interactions: A pharmacological target for prevention of stimulant abuse. *Neuropharmacology*. 2011; 61 (1–2): 283–92. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.04.015

88. Kollins SH, Rush CR, Pazzaglia PJ, et al. Comparison of acute behavioral effects of sustained-release and immediate-release methylphenidate. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1998; 6 (4): 367–74. doi:10.1037//1064-1297.6.4.367
89. Kis B, Lücke C, Abdel-Hamid M, et al. Safety profile of methylphenidate under long-term treatment in adult adhd patients - Results of the COMPAS study. *Pharmacopsychiatry.* 2020; 53 (6): 263–71. doi: 10.1055/a-1207-9851
90. Koren G, Korn L. The use of methylphenidate for cognitive enhancement in young healthy adults: The clinical and ethical debates. *J Clin Psychopharmacol.* 2021; 41 (2): 100–2. doi: 10.1097/JCP.0000000000001336

Prispelo 15. 10. 2024

Lara Mastnak¹, David Badovinac²

Odkrivanje in zdravljenje neuroendokrinih neoplazem trebušne slinavke: pregled literature

Diagnosis and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Literature Review

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: neuroendokrini tumorji trebušne slinavke, neuroendokrini karcinom trebušne slinavke, diagnostika, kirurško zdravljenje, sistemsko zdravljenje, večdisciplinarna obravnava

Neuroendokrine neoplazme so skupina redkih in raznolikih neoplazem. Čeprav lahko nastanejo v različnih tkivih, več kot polovica vseh primerov izhaja iz gastroenteropankreatičnega sistema, ki je največji neuroendokrini sistem v človeškem telesu. V zadnjem desetletju se je zaradi boljšega razumevanja teh neoplazem pomembno spremenila tudi njihova klasifikacija, ki jih danes deli na dobro diferencirane neuroendokrine tumorje in slabo diferencirane karcinome. Neuroendokrine neoplazme trebušne slinavke pogosto rastejo počasi in pozno zasevajo, zaradi česar jih pogosto odkrijemo šele v napredovali fazi, ko kurativno zdravljenje ni več možno. Pomembno vlogo pri odkrivanju imajo sodobne diagnostične metode, ki vključujejo biokemijske preiskave, napredno slikovno diagnostiko in histopatološke analize. Zdravljenje teh neoplazem je odvisno od stadija bolezni in lahko vključuje kirurške posege ali sistemske terapije pri napredovalih oblikah. Pomembno je, da je vrsta zdravljenja prilagojena posameznemu bolniku, kar je mogoče le z usklajenim sodelovanjem večdisciplinarnega tima strokovnjakov. Namen članka je podati celovit pregled kliničnih značilnosti, diagnostičnih pristopov in možnosti zdravljenja neuroendokrinih neoplazem trebušne slinavke, katerih incidenca v Sloveniji in svetu vztrajno narašča.

ABSTRACT

KEY WORDS: pancreatic neuroendocrine tumours, pancreatic neuroendocrine carcinoma, diagnostics, surgical treatment, systemic therapy, multidisciplinary approach

Neuroendocrine neoplasms are a group of rare and diverse neoplasms. Although they can develop in various tissues, more than half of all cases originate from the gastroenteropancreatic system, which is the largest neuroendocrine system in the human body. Over the past decade, due to a better understanding of these neoplasms, their classification

¹ Lara Mastnak, dr. med, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, lara.mastnak55@gmail.com

² Asist. dr. David Badovinac, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

has significantly evolved, now distinguishing between well-differentiated neuroendocrine tumours and poorly differentiated carcinomas. Pancreatic neuroendocrine neoplasms often grow slowly and metastasise late, which often leads to delayed diagnosis at advanced stages when curative treatment is no longer feasible. Modern diagnostic methods, including biochemical tests, advanced imaging techniques, and histopathological analyses, play a crucial role in their detection. The treatment of these neoplasms depends on the stage of the disease and may involve surgical intervention or systemic therapies in advanced cases. It is essential that therapy is tailored to each patient, which is only possible through the coordinated collaboration of a multidisciplinary team of specialists. The aim of the article is to provide a comprehensive overview of the clinical characteristics, diagnostic approaches, and treatment options for pancreatic neuroendocrine neoplasms, whose incidence is steadily rising in Slovenia and worldwide.

UVOD

Nevroendokrine neoplazme (NEN) so heterogena skupina benignih in malignih epiteljskih neoplazem, ki izvirajo iz celic nevroendokrinega sistema (1, 2). Te celice histološko prepoznamo s pozitivno reakcijo na barvanje s srebrom ter po izražanju označevalcev, kot so sinaptofizin (angl. *synaptophysin*, SYP), nevronska specifična enolaza (NSE) in kromogranin A (KgA). Mnoge vsebujejo nevrosekretorne granule, v katerih shranjujejo peptidne hormone in biogene amine (2, 3). Vse NEN so lahko maligne, vendar se razlikujejo po svojih bioloških značilnostih in tveganju za razvoj metastatske bolezni (4).

Čeprav se NEN lahko razvijejo v večini tkiv, se v več kot polovici primerov razvijejo v prebavnem traktu in trebušni slinavki (5, 6). Gastroenteropankreatični (GEP) sistem je največji nevroendokrini sistem v človeškem telesu (7, 8). V preteklosti so te neoplazme pogosto imenovali karcinoidi ali karcinomom podobne neoplazme. Ta izraz je leta 1907 uvedel nemški patolog Siegfried Oberndorfer, da bi opisal neoplazme z benignim kliničnim obnašanjem, a z mikroskopskimi značilnostmi karcinoma (8, 9). To je povzročilo zmedo, saj so patologi izraz uporabljali za neoplazme s histološkimi značilnostmi NEN, kliniki pa za tiste, ki povzročajo karcinoidni sindrom. Danes je ustreznejši izraz gastroenteropankreatične

nevroendokrine neoplazme (GEP-NEN) (2). Kljub temu izraz karcinoid ostaja v uporabi, in sicer najpogosteje kot sinonim za dobro diferencirane NEN svetlinskega dela prebavnega trakta (8).

GEP-NEN so redka, a vse bolj pomembna skupina neoplazem, katerih incidenca po svetu narašča (10–12). V Evropi je ocenjena incidence GEP-NEN glede na novejša raziskave 2,1–6,6 primerov na 100.000 prebivalcev (13). Ti podatki izhajajo predvsem iz nacionalnih in regionalnih registrov, vendar so pogosto neenotni in temeljijo na retrospektivnih raziskavah, kar prispeva k razlikam v poročanih številkah. Spreminjajoča se klasifikacija teh neoplazem skozi čas dodatno povečuje raznolikost podatkov (10, 11, 14). V Sloveniji zaradi omejitev mednarodne klasifikacije bolezni in Registra raka Republike Slovenije natančna incidenca GEP-NEN ni znana. Retrospektivna raziskava, izvedena v terciarnem centru med leti 2019–2021, kaže, da je letna incidenca v Sloveniji vsaj štirje primeri na 100.000 prebivalcev (15). Naraščanje incidence, predvsem zgodnjih stadijev, je mogoče pripisati napredku v diagnostičnih postopkih in slikovnih preiskavah, pa tudi staranju prebivalstva in morebitnim še neodkritim okoljskim dejavnikom (9, 13, 16, 17).

Naraščanje incidence je posebej opazno pri NEN trebušne slinavke (angl. *pan-*

creatic neuroendocrine neoplasm, pNEN), ki predstavljajo približno 1–2 % vseh neoplazem trebušne slinavke (18–21). Te neoplazme izvirajo iz nevroendokrinih celic otočkov trebušne slinavke in predstavljajo enega izmed najpogostejših mest nastanka GEP-NEN (17, 22, 23). V Sloveniji so med primarnimi NEN najpogostejše pNEN (15). pNEN pogosto rastejo počasi in pozno zasevajo, zato mnogi bolniki dolgo ne kažejo kliničnih znakov ali simptomov. Zaradi dolgega latentnega obdobja med začetkom rasti neoplazme in njenim odkritjem so bolniki pogosto diagnosticirani šele v pozni fazi, ko je neoplazma že zasevala, najpogosteje v jetra in peripankreatične bezgavke, redkeje pa tudi v pljuča, kosti ali po peritoneju, zaradi česar kurativno zdravljenje ni več mogoče (22, 24).

pNEN zaradi svoje raznolikosti v klinični sliki in napovedi izida bolezni predstavljajo zapleteno bolezensko entiteto, ki zahteva celovit in večdisciplinarni pristop k diagnostiki in zdravljenju. Napredek na področju obravnave teh neoplazem je pripomogel k boljšemu obvladovanju bolezni in podaljšanju preživetja bolnikov. Kljub tem napredkom pa ostaja napoved izida bolezni bolnikov z napredujočimi oblikami bolezni slaba. Namen članka je strniti znanje o klinični sliki, diagnostičnih metodah ter možnostih zdravljenja pNEN, katerih incidenca v Sloveniji in po svetu vztrajno narašča.

IZVOR BOLEZNI

Večina pNEN se pojavlja sporadično pri starejših odraslih, najpogosteje v šestem desetletju življenja (20, 25). Ugotovljenih je bilo več morebitnih dejavnikov tveganja za razvoj pNEN, vključno s socialno-ekonomskimi dejavniki, družinsko anamnezo raka, kajenjem, uživanjem alkohola, debelostjo in predhodno diagnosticirano sladkorno boleznijo tipa 2 (26–28).

Najpogostejše mutacije pri sporadičnih oblikah nevroendokrinih tumorjev trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine*

tumour, pNET) vključujejo mutacije *MEN1* ter mutacije v kompleksu *ATRX* in *DAXX*. Poleg tega pomembno vlogo pri večini pNET igrajo še mutacije genov v signalni poti tarče rapamicina pri sesalcih (angl. *mammalian target of rapamycin, mTOR*), med katere sodijo *TSC1* in *TSC2*, *PTEN*, *PIK3CA* in *DEPDC5*. Po drugi strani so za nevroendokrini karcinom trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine carcinoma, pNEC*) značilne mutacije *TP53* in *Rb1*, v nekaterih primerih pa tudi mutacije *KRAS* in *SMAD4*, kar jih razlikuje od pNET (29).

Približno 10–20 % vseh pNET je povezanih z avtosomno dominantnimi dednimi sindromi, kot so multipla endokrina neoplazija tipa 1 (*MEN1*), von Hippel-Lindauov sindrom (*VHL*), neurofibromatoza tipa 1 (*NF1*) in tuberozna skleroza (angl. *tuberous sclerosis, TSC*) (25, 30, 31). Med temi sindromi je *MEN1* najpogosteje povezan z nastankom pNET, saj se pojavijo pri 30–80 % bolnikov s tem sindromom. Poleg tega somatske mutacije *MEN1* odkrijemo v več kot 40 % primerov sporadičnih pNET (32). Izvor bolezni pNET v sklopu teh sindromov vključuje spremembe v celičnih regulatornih beljakovinah in signalnih poteh (17). Pri sindromih se neoplazme večinoma pojavijo multifokalno ter pri bolnikih, ki so pogosto eno do dve desetletji mlajši v primerjavi s tistimi s sporadično obliko bolezni (14, 32, 33). Pri pNEC povezave z dednimi sindromi niso znane (34).

KLASIFIKACIJA Gradus

Klinično obnašanje in prognoza pNEN sta odvisna predvsem od gradusa in stopnje diferenciacije neoplazme (4, 35). Gradus odraža biološko agresivnost neoplazme (proliferacijsko aktivnost) – pNEN z nizkim gradusom so relativno nenevarne, medtem ko so pNEN z visokim gradusom zelo agresivne. Stopnja diferenciacije opisuje, kako podobne so neoplastične celice celicam normalnega tkiva, iz katerega izhajajo.

Boljša diferenciacija pomeni večjo podobnost normalnim celicam, kar pogosto nakazuje manj agresiven potek bolezni (1, 35).

Klasifikacija pNEN je bila v zadnjih letih večkrat posodobljena. Najnovejša priporočila Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) iz leta 2022 jih histopatološko razvrščajo na dobro diferencirane pNET in slabo diferencirane pNEC. pNEC so izjemno redki in predstavljajo zgolj 2–3 % vseh pNEN (36, 37). Sodobne raziskave kažejo, da sta pNET in pNEC popolnoma ločeni bolezni (38, 39). Bolezni se razlikujeta tako v klinični sliki kot v terapevtskem pristopu in napovedi izida bolezni. Zasevke ob diagnozi lahko zasledimo v približno tretjini primerov pNET nizkega gradusa ter pri 80 % pNET visokega gradusa, medtem ko 95–100 % bolnikov s pNEC razvije metastatsko bolezen (37, 40).

Za nadaljnjo razvrstitev teh neoplazem v graduse je ključna proliferacijska aktivnost neoplazme, ki jo izrazimo z indeksom mitoz, ki prikazuje število delečih se celic v desetih vidnih poljih velike povečave mikroskopa (angl. *mitoses in high-power fields*, HPF), ali z indeksom Ki-67, ki prikazuje odstotek delečih se jeder, ki izražajo beljakovino Ki-67 (36). pNET nizkega gradusa (gradus 1, G1) imajo manj kot dve mitози na 10 HPF in indeks Ki-67 nižji od 3 %. pNET srednjega gradusa (gradus 2, G2) imajo 2–20 mitoz na 10 HPF in indeks Ki-67 3–20 %. pNET visokega gradusa (gradus 3, G3) pa imajo več kot 20 mitoz na 10 HPF in indeks Ki-67 nad 20 %. Vsi pNEC so po definiciji vedno visokega gradusa in jih naprej delimo še na drobnocelično in velikocelično obliko (36, 41).

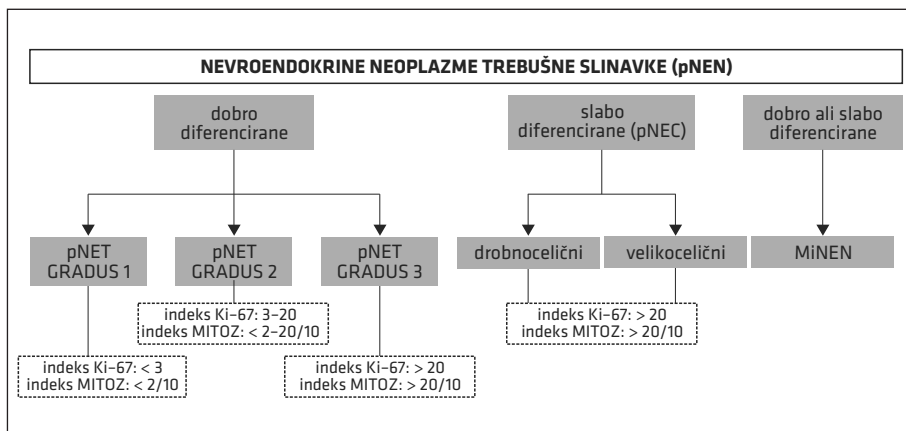
Tudi pNET G3, ki imajo visok indeks Ki-67 (v nekaterih primerih celo do 50 %), so v resnici bližje pNET nizkega gradusa kot pNEC. Čeprav so histomorfološke razlike med pNET G3 in pNEC očitne – pNET G3 so manj pleomorfni in imajo manj nekroz – pa je v praksi včasih težko natančno razli-

kovati med njima. V teh primerih je indicirana imunohistokemija. Izguba jedrske ekspresije beljakovin DAXX in ATRX običajno nakazuje na pNET, medtem ko prekomerna ekspresija beljakovine p53, izguba beljakovine retinoblastom (Rb) in izguba beljakovine SMAD4 nakazujejo na pNEC. Poleg tega pNEC pogosto ne izražajo običajnih nevroendokrinih označevalcev, kot sta SYP in KgA. Tudi izražanje somatostatinskih receptorjev je bistveno višje pri pNET kot pri pNEC, kar ima ključno vlogo pri uvrščanju bolnikov v ustrezne terapevtske algoritme, ki temeljijo na uporabi zaviralcev somatostatinskih receptorjev (34, 37–40).

Poleg pNET in pNEC klasifikacija WHO vključuje še tretjo bolezen – mešane nevroendokrine-nenevroendokrine neoplazme (angl. *mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm*, MiNEN) (36). Te so opredeljene s prisotnostjo tako nevroendokrine kot nenevroendokrine komponente, pri čemer vsaka predstavlja več kot 30 % populacije celic. Najpogostejše je nenevroendokrini komponenta duktalni adenokarcinom, redkeje pa acinarni karcinom. V večini primerov so vse komponente MiNEN visokega gradusa (34, 37, 38, 42). Povzetek najnovejše klasifikacije WHO prikazuje slika 1.

Stadij

Za napoved izida bolezni in izbiro ustreznega zdravljenja pNEN je poleg stopnje diferenciacije in gradusa ključen tudi stadij bolezni. Določanje stadija pNEN temelji na klasifikaciji tumor, bezgavke, zasevki (angl. *tumour, nodes, metastasis*, TNM). V Evropi je to klasifikacijo razvilo Evropsko združenje za nevroendokrine tumorje (European Neuroendocrine Tumour Society, ENETS), v ZDA pa Ameriški združeni odbor za raka (American Joint Committee on Cancer, AJCC) in Mednarodna zveza za boj proti raku (Union for International Cancer Control, UICC) (44). Najnovejša je 9. izdaja klasifikacije AJCC za GEP-NEN (tabela 1), vendar pa klasifikacija ne velja za slabo



Slika 1. Najnovejša klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije za neuroendokrine neoplazme trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine neoplasm*, pNEN) (36, 43). pNET – neuroendokrini tumor trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine tumor*), pNEC – neuroendokrini karcinom trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine carcinoma*), MiNEN – mešana neuroendokrino-neneuroendokrino neoplazma trebušne slinavke (angl. *mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasms*). Indeks Ki-67 je izražen v odstotkih. Enota za indeks mitoz je HPF (angl. *high-power fields*).

Tabela 1. Klasifikacija tumor, bezgavke, zasevki (angl. *tumour, nodes, metastasis*, TNM) za neuroendokrine tumorje trebušne slinavke, 9. izdaja Ameriškega združenega odbora za raka (45, 46).

TNM	
T1	tumor, omejen na trebušno slinavko, velik ≤ 2 cm
T2	tumor, omejen na trebušno slinavko, velik > 2 in ≤ 4 cm
T3	tumor, omejen na trebušno slinavko, > 4 cm ali vrašča v dvanajstnik ali skupni žolčni vod
T4	tumor vrašča v sosednje strukture
N0	ni zasevkov v lokalnih bezgavkah
N1	zasevki v lokalnih bezgavkah
M0	ni oddaljenih zasevkov
M1	prisotni oddaljeni zasevki
M1a	zasevki, omejeni na jetra
M1b	zasevki na vsaj enem mestu izven jeter
M1c	zasevki v jetrih in na drugih mestih izven jeter
Stadij	
I	T1 N0 M0
II	T2–3 N0 M0
III	T4 N0 M0 T1–4 N1 M0
IV	T1–4 N0–1 M1

diferencirane pNEC, za katere se uporablja sistem klasifikacije za raka trebušne slinavke (34, 45, 46).

VRSTE NEVROENDOKRINIH NEOPLAZEM TREBUŠNE SLINAVKE IN NJIHOVO KLINIČNO IZRAŽANJE

pNEN razvrščamo glede na hormonsko aktivnost v funkcionalne in nefunkcionalne. Medtem ko so pNET lahko funkcionalni in nefunkcionalni, so pNEC skoraj vedno nefunkcionalni (34, 37, 40).

Funkcionalni pNEN povzročajo klinično prepoznavne sindrome zaradi prekomernega izločanja specifičnih hormonov trebušne slinavke (17, 47). Nefunkcionalni pNEN, ki bodisi ne proizvajajo teh hormonov bodisi jih izločajo v količinah, ki ne povzročajo kliničnih simptomov, so pogostejši in predstavljajo 60–90 % vseh primerov (31, 37, 48). Tako funkcionalni kot nefunkcionalni pNEN pa pogosto izločajo različne peptide, kot so KgA, NSE, pankreatični polipeptid (PP), grelin in tudi humani horijev gonadotropin (47). Kljub temu sindromi, ki bi izhajali iz povišane serumske koncentracije teh hormonov, niso znani (49). Z izjemo inzulinoma, ki je najpogostejše benigne narave, je večina preostalih pNEN malignih (20).

Funkcionalne neoplazme

Klinična slika funkcionalnih pNEN je predvsem odvisna od hormona, ki ga neoplazma prekomerno izloča. Najpogostejša oblika so inzulinomi, ki jim po incidenci padajoče sledijo gastrinomi, tumorji, ki izločajo vazoaktivno intestinalno beljakovino (angl. *vasoactive intestinal peptide secreting tumour*, VIP-om), glukagonomi, somatostatini in druge redke oblike (20, 37).

Inzulinom

Inzulinomi so najpogostejše sporadične, benigne in dobro diferencirane pNEN (50, 51). Njihova značilnost je prekomerno izlo-

čanje inzulina, kar moti uravnavanje glukoze v krvi in vodi do ponavljajočih se epizod hipoglikemije, zlasti na tešče (5, 47, 52). Hipoglikemijo opredeljuje Whippleva triada, ki zajema nizko raven glukoze v krvi, pojav simptomov in znakov hipoglikemije ter izboljšanje stanja po zaužitju ogljikovih hidratov (51, 53). Prisotnost Whippleve triade je ključna za nadaljnjo diagnostično obravnavo in zdravljenje inzulinomov (47).

Nevrogeni simptomi, ki ob hipoglikemiji nastanejo zaradi aktivacije simpatičnega živčnega sistema, vključujejo potenje, tresenje, palpitacije in občutek tesnobe. Pomanjkanje glukoze v možganih privede do nevroglikopeničnih simptomov, kot so zmedenost, utrujenost, motnje vida in motnje zavesti (5, 53). Ker se simptomi omilijo po obroku, bolniki pogosto jedo več manjših obrokov čez dan, kar lahko pri nekaterih povzroči povečanje telesne mase (51).

Gastrinom

Gastrinom je druga najpogostejša oblika funkcionalnih pNEN in najpogostejša oblika, povezana s sindromom MEN1. Pri bolnikih s tem sindromom se do 40. leta starosti gastrinom razvije v 30–40 % primerov (32, 54). Pogostejše se pojavi v dvanajstniku kot v trebušni slinavki (47). V 60–90 % primerov so gastrinomi maligni, pri približno tretjini bolnikov pa so ob diagnozi že prisotni zasevki (17, 33).

Prekomerno izločanje antralnemu gastrinu podobnega hormona vodi do povečane produkcije želodčne kisline, kar povzroči Zollinger-Ellisonov sindrom (ZES). Klinično se izrazi kot gastroezofagealna refluksna bolezen, peptična ulkusna bolezen ali kronična driska. Razjed, povezanih z ZES, je pogosto več in se nahajajo na neznatnih mestih, kot sta tretji del dvanajstnika ali tanko črevo. Najpogostejši simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, vztrajno drisko, zgago in izgubo telesne mase (33, 43, 55). Zaradi pogoste uporabe zaviralcev protonске črpalke (angl. *proton pump inhibitors*,

PPI) lahko ZES v zgodnjih fazah spregledamo. Pravočasna diagnoza je ključna, saj lahko razjede povzročijo zaplete, kot so zožitve, krvavitve, penetracije ali perforacije črevesa, refluks želodčne kisline pa lahko vodi do zožitve požiralnika (5, 31, 47).

Tumor, ki izloča vazoaktivno intestinalno beljakovino

VIP-omi se najpogosteje pojavljajo sporadično kot solitarne mase v repu trebušne slinavke. V 70–90 % primerov so maligni, pri 60–80 % bolnikov pa so ob diagnozi že prisotni zasevki (33, 47, 56).

Klinično se VIP-omi izrazijo kot Varner-Morrisonov sindrom, znan tudi kot sindrom vodene driske, hipokaliemije, aklorhidrije (angl. *watery diarrhea, hypokaliemia, achlorhydria syndrome*, WDHA). Značilna je obilna vodena driska, ki lahko doseže tudi do 3 l dnevno, kar pogosto vodi v dehidracijo. Poleg hipokaliemije se pojavljajo še druge elektrolitske motnje, kot so metabolična acidoza, hiperkalcemija in hiperglikemija. Dolgotrajna dehidracija in elektrolitske motnje lahko povzročijo kronično ledvično odpoved. Zaradi vazodilatacije se pri bolnikih lahko pojavi tudi rdečica in hipotenzija (5, 33, 43, 57).

Glukagonom

Glukagonomi predstavljajo manj kot 10 % vseh funkcionalnih pNEN in se večinoma nahajajo v repu trebušne slinavke (49). V več kot 60 % primerov gre za maligne neoplazme, pri čemer v 50–80 % ob diagnozi že najdemo zasevke v jetrih (33).

Ključna značilnost hormonskega sindroma je kožni izpuščaj, znan kot nekrotični migratorni eritem. Izpuščaj, ki ga sicer povezujemo tudi s celiakijo, cirozo jeter in pankreatitisom, se začne kot eritematozne makule, ki sčasoma preidejo v srbeče papule. Te pogosto postanejo nekrotične in okužene, kar vodi do nastanka pigmentiranih brazgotin (49, 58). Poleg kožnih izpuščajev sindrom pogosto spremlja tudi glukozna

intoleranca. Nenadzorovano sproščanje glukagona namreč povzroči povečano razgradnjo prostih maščobnih kislin in povečano produkcijo glukoze v jetrih, kar vodi do povišanja ravni glukoze v krvi (5). Značilne so tudi nekatere sistemske manifestacije, kot so izguba telesne mase, driska, anemija, globoka venska tromboza in depresija (5, 17).

Somatostatinom

Somatostatinomi so izjemno redke pNEN, ki jih poleg trebušne slinavke najdemo še v dvanajstniku in so maligne v 70 % primerov (5, 33, 43). Pogosto so nefunkcionalni, pri čemer imajo v 60–90 % pozitivno imunohistokemijsko barvanje, vendar brez prisotnega hormonskega sindroma, zato jih večinoma odkrijemo naključno (43, 49). Kadar so funkcionalni, se somatostatinomi klinično kažejo s sindromom, ki vključuje simptome, kot sta bolečina v trebuhu in izguba telesne mase, redkeje pa tudi driska, steatoreja in anemija. Zaradi zaviralnega učinka presežka somatostatina na izločanje inzulina se pri bolnikih lahko razvije glukozna intoleranca (5, 33).

Druge vrste funkcionalnih neoplazem

Poznamo še funkcionalne pNEN, ki izločajo somatoliberin, adrenokortikotropni hormon in paratiroidnemu hormonu podoben protein (5, 43). Zelo redko lahko pNEN povzročijo tudi karcinoidni sindrom, ki nastane zaradi prekomernega izločanja serotonina ali tahikininov. Tipičen karcinoidni sindrom vključuje simptome, kot so bolečina v trebuhu, driska, izguba telesne mase in rdečica (33, 43).

Nefunkcionalne neoplazme

Klinična slika nefunkcionalnih pNEN je pogosto zelo nespecifična v primerjavi s funkcionalnimi pNEN (59). Z izjemo pNEC, ki ima agresiven klinični potek, gre v večini primerov pNET za počasi rastoče, nenevarne neoplazme, ki so pogosto klinično

povsem neme (37, 40, 47, 60). Klinična slika nefunkcionalnih oblik neoplazem je običajno posledica rasti primarne neoplazme, kar povzroči lokalno kompresijo, invazijo v okolne strukture in tvorbo zasevkov. Med najpogostejšimi simptomi in znaki so bolečina v trebuhu, obstruktivna zlatenica in izguba telesne mase, redkeje pa se pojavi jo neješčnost, slabost in krvavitve v trebuh (60). Zaradi odsotnosti simptomov, povezanih s prekomernim izločanjem hormonov, te neoplazme pogosto odkrijemo šele v napredovalih fazah, ko so že velike in so prisotni oddaljeni zasevki (33, 49).

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA

Diagnostična obravnava pNEN predstavlja zapleten proces, v katerem imajo poleg klinične slike pomembno vlogo tudi tumorski označevalci. Ti se pogosto uporabljajo kot dopolnilo ali v kombinaciji z naprednimi slikovnimi preiskavami in imunohistokemijo, kar omogoča natančnejšo diagnozo in oceno obsega bolezni (5).

Biokemijska diagnostika

V biokemijski diagnostiki bolnikov s pNEN uporabljamo tako specifične kot nespecifične označevalce. Opredelitev podvrste funkcionalnega pNEN temelji na merjenju koncentracije specifičnih hormonskih označevalcev v serumu in/ali plazmi, skupaj

s kliničnimi ugotovitvami in drugimi laboratorijskimi izvidi (5, 61–63). Merjenje hormonskih označevalcev je koristno tudi v odsotnosti hormonskega sindroma, saj je lahko ta v subklinični fazi. Poleg tega so označevalci uporabni pri spremljanju poteka bolezni in odziva na zdravljenje (17, 62, 63). Pregled specifičnih označevalcev in drugih biokemijskih preiskav funkcionalnih pNEN prikazuje tabela 2.

Rutinsko merjenje nespecifičnih označevalcev glede na smernice ni priporočeno (66). Kljub temu sta KgA in NSE zaradi njune dostopnosti in enostavne uporabe še vedno pogosto uporabljena označevalca pri pNEN (5, 67). KgA lahko v serumu zaznamo ne glede na hormonsko aktivnost neoplazme (41, 68). Čeprav ni zanesljiv diagnostični označevalec, saj je lahko povišan tudi pri drugih stanjih, kot so zdravljenje s PPI, ledvična odpoved ali jetrna ciroza, ostaja uporaben za spremljanje odziva na zdravljenje, napredovanja bolezni in njene ponovitve. Njegove koncentracije pogosto sovpadajo s tumorskim bremenom, najvišje pa so pri bolnikih z metastatsko boleznijo (63, 67, 69). Če so vrednosti KgA znotraj referenčnega območja, je lahko povišan kromogranin B (70). Pri bolnikih s sindromom MEN1 se uporablja tudi PP (66). V primeru pNEC so vrednosti KgA običajno normalne, zato se kot označevalec lahko uporablja NSE (70).

Tabela 2. Specifični označevalci in druge biokemijske preiskave funkcionalnih pNEN (5, 51, 62–65). pNEN – neuroendokrine neoplazme trebušne slinavke (angl. *pancreatic neuroendocrine neoplasm*), VIP – vazoaaktivna intestinalna beljakovina (angl. *vasoactive intestinal peptide*), S – serum, P – plazma. V tabelo niso vključene nekatere redkejša vrste neoplazem. Specifični označevalci za posamezno funkcionalno neoplazmo so poudarjeni.

Vrsta funkcionalne pNEN	Biokemijska diagnostika
Inzulinom	glukoza, inzulin (S/P) , proinzulin, C-beljakovina med nadzorovanim stradanjem (stradalni test)
Gastrinom	gastrin (S) , želodčni pH
VIPom	VIP (S/P) , elektrolitska shema
Glukagonom	glukagon (P) , glukoza
Somatostatinom	somatostatin (P) , glukoza

V zadnjih letih so v diagnostiki NEN vse več pozornosti deležni večanalitni testi, kot je »NETest«, ki meri profil izražanja izbranih genskih zapisov, značilnih za pNEN. Ta test ima višjo specifičnost in občutljivost v primerjavi z običajnimi označevalci, kot sta KgA in NSE. Kljub obetavnim rezultatom so ti testi še vedno dragi in še niso v široki uporabi (66, 71, 72). Posledično raziskovalci proučujejo uporabnost cenejših monoanalitnih testov, kot je določanje serumske koncentracije β -humanega horijevega gonadotropina za oceno odziva na zdravljenje in spremljanje pNEN (71, 73).

Slikovna diagnostika

Slikovne preiskave so nepogrešljive pri odkrivanju in določanju stadija pNEN, napovedovanju izida bolezni ter načrtovanju zdravljenja (74, 75). Delimo jih na morfološke in funkcionalne, pri čemer je za natančno diagnostiko pogosto potreben multimodalni pristop, še posebej pri iskanju majhnih primarnih neoplazem in vseh mest zasevkov (66, 75).

Morfološke slikovne preiskave

Po trenutnih smernicah se za lokalizacijo in določanje stadija pNEN priporoča vsaj ena visokoločljivostna morfološka slikovna preiskava z uporabo kontrastnega sredstva (62, 66).

Računalniška tomografija

Temeljna preiskava ob sumu na pNEN je CT trebuha z jednim kontrastnim sredstvom (74, 76). CT zazna 69–94 % neoplazem, odvisno od njihove velikosti in prekrivitve (77). Pred dodatkom kontrastnega sredstva se pNEN na CT pogosto kažejo kot dobro omejene, izodenzne ali hipodenzne homogene mase. Po aplikaciji kontrastnega sredstva se v arterijski fazi intenzivno obarvajo, nato pa kontrastno sredstvo počasi izplavljajo. Tak značilen izvid je pogost pri manjših, funkcionalnih neoplazmah,

medtem ko so nefunkcionalne, zlasti večje neoplazme pogostejše neznačilnega videza, kar je povezano s slabšo napovedjo izida bolezni (24, 29, 74, 78). S pomočjo CT trebušnih organov lahko ugotavljamo tudi prisotnost morebitnih zasevkov v bezgavkah, jetrih ali po peritoneju, prav tako pa nam ponudi pomembne informacije o anatomske razmerah ali prisotnosti morebitnih zasevkov. CT prsnega koša je ključna metoda za odkrivanje oddaljenih zasevkov v pljučih pri metastatski bolezni (66).

Ultrazvok

Transabdominalni UZ se uporablja predvsem za odkrivanje jetrnih zasevkov, saj je stopnja zaznavanja primarnih neoplazem s to preiskavo le okrog 40 %. Nekoliko se lahko izboljša z uporabo kontrastnega sredstva (5, 74). Zaradi široke dostopnosti je UZ trebuha pogosto prva preiskava, ki jo bolnik opravi zaradi klinične slike oz. s katero neoplazmo naključno odkrijemo.

Najobčutljivejša metoda za odkrivanje pNEN pa je endoskopski ultrazvok (EUZ), ki je še posebej učinkovit pri zaznavanju majhnih lezij, manjših od 2 cm, ki jih druge metode pogosto ne zaznajo. Posebej je uporaben pri odkrivanju inzulinomov in gastrinomov (29, 74, 79). Nedavna metaanaliza je potrdila, da EUZ znatno izboljša zaznavanje pNEN, tudi kadar druge preiskave niso uspešne (80). Poleg tega omogoča odvzem biopsijskega vzorca, kar je ključnega pomena za diagnozo in določitev gradusa pNEN (76, 79). EUZ prav tako omogoča oceno oddaljenosti neoplazme od glavnega voda trebuane slinavke, kar je pomembno pri odločanju o vrsti kirurškega zdravljenja lezije (81).

Magnetna resonanca

MR je manj invazivna slikovna preiskava, saj ne zahteva endoskopije ali izpostavitve ionizirajočemu sevanju. Predstavlja ustrezno alternativo CT, pogosto pa se uporablja kot dopolnilna preiskava, če CT ne zazna

pNEN ali so izvidi nejasni (24, 74). Pred dodatkom kontrastnega sredstva se pNEN na MR najpogosteje kažejo kot hipointenzivne lezije na T1-obteženi sekvenci. Na T2-obteženi sekvenci so neoplazme nižjega gradusa običajno bolj hiperdenzne kot tiste višjega gradusa. Po dodatku kontrastnega sredstva se lezije, podobno kot pri CT, intenzivno obarvajo v arterijski fazi, s počasnim izplavljanjem kontrastnega sredstva (29, 82). MR je učinkovitejša od CT pri odkrivanju jetrnih, možganskih in kostnih zasevkov (5).

Magnetnoresonančna holangiopancreatografija (angl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) je še posebej uporabna pri neoplazmah, ki zajemajo pankreatični ali skupni žolčni vod (74). Difuzijsko utežena magnetna resonanca (angl. *diffusion-weighted magnetic resonance imaging*, DWI) postaja vse pomembnejša pri odkrivanju majhnih pNEN, kot so inzulinomi, ter zasevkov in peritonealne karcinomatose. Poleg tega je DWI primerna metoda za bolnike s kontraindikacijo za uporabo kontrastnega sredstva (24, 83).

Funkcionalne slikovne preiskave

Velik delež pNEN izraža somatostatinske receptorje (SSTR), kar omogoča učinkovito odkrivanje in natančno karakterizacijo teh neoplazem z uporabo somatostatinskih analogov (SSA) v kombinaciji z radionuklidnimi označevalci. Funkcionalne slikovne preiskave z uporabo označenih SSA se zato rutinsko uporabljajo v diagnostiki pNEN in predstavljajo edino validirano slikovno metodo, ki omogoča izbiro bolnikov za zdravljenje s peptidno-receptorsko radionuklidno terapijo (PRRT) (29, 84, 85).

Scintigrafija somatostatinskih receptorjev (angl. *somatostatin receptor scintigraphy*, SRS) z uporabo ^{111}In -pantreotida (Octeroscan) je zgodovinsko gledano predstavljala prvo uveljavljeno molekularno metodo (86). Danes je zaradi boljše prostorske ločljivosti ter večje diagnostične natančnosti pri odkrivanju pNEN, ki izra-

žajo SSTR, metoda izbora pozitronska emisijska tomografija/CT somatostatinskih receptorjev (SST-PET/CT). Pri SST-PET/CT se kot radiofarmak uporablja z galijem označen somatostatinski analog (^{68}Ga -DOTA) (29, 72). Kljub temu da nizkodozno CT slikanje v okviru SST-PET/CT omogoča osnovno anatomsko orientacijo, je za natančno anatomsko opredelitev neoplazme ključno kontrastno slikanje – bodisi kot del PET/CT preiskave bodisi prek namensko izvedenih CT ali MRI preiskav (87). SST-PET/CT je ključna tudi pri odkrivanju zasevkov, še posebej v kosteh (74).

V primerjavi z ^{68}Ga -DOTA PET/CT je PET/CT z uporabo 18-fluorodeoksiglukoze (^{18}FDG) učinkovitejša pri diagnostiki pNEN višjega gradusa. S povečevanjem proliferacije neoplastičnih celic se zmanjšuje izražanje SSTR, kar vodi do nižjega privzema na SRS in ^{68}Ga -DOTA, hkrati pa se povečuje presnovna aktivnost in s tem privzem na ^{18}FDG . Zato je pozitiven rezultat ^{18}FDG -PET/CT močan prognostični dejavnik slabšega izida bolezni (29, 41, 74).

Ker večina benignih oblik inzulinomov izraža receptorje za glukagonu podoben peptid 1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor*, GLP-1R), se je GLP-1R PET/CT izkazala za učinkovito metodo pri njihovem odkrivanju, predvsem ko jih konvencionalne metode niso zaznale. Nasprotno pa je izraženost teh receptorjev pri malignih oblikah inzulinoma bistveno manjša (29, 41).

Histopatološka diagnostika

Histološka diagnoza običajno temelji na preiskavi biopsijskih ali kirurško pridobljenih vzorcev. Diagnostika vključuje oceno morfoloških značilnosti neoplastičnih celic ter imunohistokemično identifikacijo tumorskih označevalcev. Najpogosteje uporabljena označevalca sta Kga in SYP, pri čemer dobro diferencirane neoplazme izražajo visoke ravni Kga, medtem ko je pri slabo diferenciranih pNEC ta izražen manj ali le žariščno (63, 66, 88).

Imunohistokemično barvanje za somatostatinski receptor 2 nam je v pomoč pri oceni diferenciacije neoplazme in pri napovedovanju odziva na zdravljenje s SSA (13). Označevalec Ki-67 je osrednjega pomena za določanje gradusa pNEN, saj oceni proliferativno aktivnost neoplastičnih celic. Poleg tega se uporabljajo tudi drugi označevalci, ki omogočajo razlikovanje med pNET G3 in pNEC (glej poglavje Klasifikacija). V nekaterih primerih neoplastične celice proizvajajo hormone, ki sicer ne vstopajo v krvni obtok, vendar jih je mogoče zaznati s posebnimi barvanji (63, 88).

ZDRAVLJENJE

pNEN so skupina bolezni z raznolikimi možnostmi zdravljenja, ki temeljijo na stopnji diferenciacije, gradusu in kliničnem stadiju neoplazme, kot tudi na prisotnosti hormonskih simptomov. Odločitev o optimalnem zdravljenju mora biti prilagojena posamezniku in sprejeta v okviru večdisciplinarnega tima strokovnjakov, ki imajo izkušnje z zdravljenjem pNEN. Pri tem se opirajo na veljavne smernice, kot so smernice ENETS, ki veljajo za naše področje in usmerjajo obravnavo bolnikov s pNEN (62, 66).

Kirurško zdravljenje

Kirurška resekcija ostaja ključna metoda zdravljenja lokaliziranih in lokalno napredovalih pNEN, vendar ima lahko pomembne koristi tudi pri nekaterih bolnikih z metastatsko boleznijo, zlasti pri obvladovanju simptomov ter izboljšanju stopnje preživetja (87, 89, 90).

Lokalizirana bolezen

Pri sporadičnih pNEN, omejenih na trebušno slinavko in regionalne bezgavke, je kirurška resekcija priporočena za nadzor hormonskega sindroma pri funkcionalnih pNEN ter za preprečevanje napredovanja bolezni in razvoja zasevkov pri vseh pNEN, ne glede na hormonski status. Zaradi raz-

nolikih metastatskih potencialov funkcionalnih pNEN in tveganja za zasevke tudi pri manjših lezijah, smernice priporočajo kirurško odstranitev pri vseh bolnikih z lokaliziranimi funkcionalnimi pNEN ne glede na velikost neoplazme. Pred kirurškim posegom pa moramo pri bolnikih doseči ustrezeni nadzor nad hormonskim sindromom (62, 91, 92).

V primeru lokaliziranih, majhnih, nefunkcionalnih pNEN nizkega gradusa se zaradi znatne pooperativne obolevnosti in smrtnosti v nekaterih primerih odločimo za spremljanje bolezni brez aktivnega zdravljenja (angl. *watchful waiting*). Odločitev za kirurško resekcijo temelji na oceni tveganja za zasevke, pri čemer sta ključna velikost in gradus neoplazme. Nefunkcionalne asimptomatske pNEN, manjše od 1 cm in brez vpletenosti glavnega pankreatičnega voda, običajno le spremljamo, medtem ko neoplazme, večje od 2 cm, ali tiste, ki povzročajo razširitev glavnega voda, praviloma kirurško odstranimo. Pri neoplazmah, velikih 1–2 cm, se pristop prilagodi posameznemu bolniku, pri čemer se upoštevajo tako njegove značilnosti kot značilnosti same bolezni (66, 92, 93).

Standardna kirurška tehnika za zdravljenje pNEN je pankreatektomija z limfadenektomijo. Pri pNEN v glavi trebušne slinavke se običajno izvaja cefalična pankreatoduodenektomija, medtem ko je za neoplazme v trupu ali repu predvidena distalna pankreatektomija, z ohranitvijo vranice ali brez. V primeru večje neoplazme v osrednjem delu organa ali večjega števila neoplazem, omejenih na trebušno slinavko, je včasih treba narediti totalno pankreatektomijo. Operacija se lahko izvede bodisi s klasičnim odprtim pristopom bodisi z minimalno invazivnim laparoskopskim ali robotskim posegom. Minimalno invazivni pristop je povezan z boljšimi pooperativnimi izidi v smislu zmanjšanja bolečin in časa hospitalizacije ter hitrejšega okrevanja bolnika in je zato

priporočljiv, kadar je izvedljiv (91, 94, 95). Napredek je viden tudi na področju robotsko asistirane pankreatektomije, kjer so prve izkušnje že pokazale obetavne rezultate (96–98). V primeru distalne pankreatektomije se je robotski pristop izkazal za enako učinkovit kot laparoskopski, obenem pa prinaša nekatere prednosti, kot so manjša izguba krvi med posegom ter večja verjetnost ohranitve vranice (99).

Poleg teh pristopov so na voljo tudi konzervativnejše kirurške tehnike, kot sta enukleacija (izluščenje neoplazme) in osrednja pankreatektomija, katerih glavna pomanjkljivost je pogosto nezadostna limfadenektomija. Enukleacija je zato kot kurativna metoda primerna pri lokaliziranih, dobro diferenciranih in dobro omejenih pNEN, ki nimajo patoloških regionalnih bezgavk ali oddaljenih zasevkov. Prav tako mora biti glavni vod trebušne slinavke vsaj 3 mm oddaljen od pNEN (90, 94, 96). Pri inzulinomih, ki so manjši od 2 cm in dovolj oddaljeni od glavnega pankreatičnega voda, je enukleacija priporočena kot prva linija kirurškega zdravljenja (62). Majhne neoplazme v trupu trebušne slinavke, ki ležijo preblizu glavnega voda trebušne slinavke (< 3 mm) za uspešno enukleacijo, lahko odstranimo z osrednjo pankreatektomijo (87). Zaradi večje verjetnosti nastanka fistule trebušne slinavke po enukleaciji ali osrednji pankreatektomiji je treba pri vsakem bolniku skrbno pretehtati prednosti ohranitve parenhima trebušne slinavke v primerjavi z možnostjo nastanka fistule (90). Oba posega, enukleacijo in osrednjo pankreatektomijo, je možno izvesti laparoskopsko oz. robotsko ali prek laparotomije (95).

Kadar bolniki zaradi visoke starosti ali slabega splošnega stanja niso primerni kandidati za operativno zdravljenje, lahko EUZ-vodena radiofrekvenčna ablacija (RFA) predstavlja ustrezno alternativo, zlasti pri majhnih pNEN nizkega gradusa. S to metodo dosežemo nekrozo neo-

plazme in zaježimo prekomerno sproščanje hormonov (100, 101).

Metastatska bolezen

Velik delež bolnikov s pNEN razvije metastatsko bolezen, kar zahteva večdisciplinarni pristop k zdravljenju. Čeprav je pri večini teh bolnikov zaradi razširjenih zasevkov kurativno kirurško zdravljenje neizvedljivo, je kljub temu v primeru obstrukcije in neobvladljivih hormonskih simptomov smiselno razmisliti o paliativni resekciji primarne pNEN ali kirurškem obvodu (25, 87). Takšen poseg lahko prispeva tudi k podaljšanju preživetja, vendar podatki prihajajo predvsem iz retrospektivnih raziskav (102, 103).

Jetra so najpogostejše mesto zasevkov pri pNEN, pri čemer je jetrna odpoved zaradi prekomernega tumorskega bremena glavni vzrok smrti. Kirurško zdravljenje je osredotočeno na zmanjšanje tumorske mase ob ohranjanju jetrne funkcije in je lahko kurativno pri operabilnih zasevkih brez zunajjetrnega razsoja. V izbranih primerih se uporablja tudi v paliativne namene, kjer se poslužujemo zmanjšanja tumorske mase v jetrih (angl. *debulking*) s ciljem nadzora napredovanja bolezni ali olajšanja refraktarnih hormonskih sindromov in simptomov, ki so posledica učinka mase (25, 104). Pri funkcionalnih pNEN pred zdravljenjem jetrnih zasevkov uvedemo ukrepe za obvladovanje simptomov, običajno zdravljenje s SSA, citoredukcija pa je primerna, ko je mogoče odstraniti vsaj 70–90 % tumorske mase v jetrih (62). Kirurški pristopi pogosto vključujejo kombinacijo neanatomskih resekcij večjih površinskih zasevkov ter UZ-vodenih ablacij globlje ležečih lezij. Dodatne terapije, kot so embolizacija jetrne arterije (angl. *transcatheter arterial embolisation*, TAE), kemoembolizacija (angl. *transarterial chemoembolization*, TACE) in radioembolizacija (angl. *transarterial radioembolization*, TARE), imajo lahko manjšo obolenost kot kirurška metastazektomija, hkrati pa omogočajo zdravljenje bol-

nikov, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje (89, 92, 104).

Sistemsko zdravljenje

Pri napredovali bolezni, kjer kurativno kirurško zdravljenje ter lokoregionalne ali ablativne terapije niso izvedljive ali so zaradi visokega tveganja neprimerne, ostaja sistemsko zdravljenje osrednjega pomena za podaljšanje preživetja in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. Sistemsko zdravljenje vključuje pristope, ki nadzorujejo prekomerno izločanje hormonov in lajšajo simptome, ter pristope, ki učinkovito zavirajo rast neoplazme (93, 105).

Za bolnike z dobro diferenciranimi pNET je na voljo širok spekter sistemskih zdravljenj, katerih cilj je nadzorovati rast neoplazme. Med ta zdravljenja sodijo SSA, tarčna zdravila, kemoterapija in PRRT. Možnosti zdravljenja so pri bolnikih s pNEC bistveno bolj omejene (106, 107).

Somatostatin je ciklični polipeptidni hormon, ki zavira eksokirno in endokrino izločanje številnih hormonov. Zaradi kratke razpolovne dobe nativni somatostatin ni klinično uporaben, zato se uporabljajo sintetični SSA z daljšo razpolovno dobo, kot sta lanreotid in oktreotid (105, 108). Poleg nadzora simptomov pri funkcionalnih pNEN so raziskave potrdile tudi njihov antiprolifektivni učinek, kar povzroči zaviranje rasti neoplazme in prispeva k stabilizaciji bolezni (109, 110).

Za zdravljenje bolj agresivnih oblik pNEN in neoplazem, ki ne izražajo SSTR, je na voljo tudi zdravljenje s tarčnimi zdravili, različnimi kemoterapevtskimi shemami in PRRT. Med tarčnimi zdravili za zdravljenje pNEN se najpogosteje uporabljata everolimus in sunitinib. Everolimus zavira kinazo mTOR, ki uravnava ključne signalne poti, odgovorne za rast in delitev celic, sunitinib pa zavira tirozin kinazo in preko zaviranja receptorja za žilni endotelijski rastni dejavnik zavira tumorsko angiogenezo (106). Izbira tarčnega zdravila temelji

na varnostnem profilu, ki je najbolj primeren za posameznega bolnika (111).

Izbira optimalne kemoterapevtske sheme temelji na stopnji diferenciacije in gradusu neoplazme. Kemoterapija uporablja alkilirajoče agense, kot sta streptozocin in temozolamid, pogosto v kombinaciji z drugimi učinkovinami, ali pa temelji na platini (106). O sistemski kemoterapiji razmislimo pri bolnikih s hitro napredujočimi pNET G1 in G2, simptomatskih bolnikih, tistih z visokim tumorskim bremenom ali kadar lahko dosežen odziv omogoči kasnejši kirurški poseg. Čeprav lahko pri manj agresivnih oblikah pNET G3 razmislimo o uporabi tarčnega zdravljenja, se v bolj agresivnih primerih (nizek privzem na SST-PET/CT, visok privzem FDG, simptomatski bolnik, indeks Ki-67 > 30 %, visoko metastatsko breme bolezni) kot prva izbira zdravljenja uporablja kemoterapija. Tudi v primeru napredovalega neoperabilnega pNEC je zaradi agresivne narave bolezni pomembno, da kemoterapijo uvedemo čim prej po postavitvi diagnoze (105, 111). Zaradi ugodnega toksičnega profila, dobre aktivnosti in enostavne *per os* uporabe ima v klinični praksi prednost kombinacija temozolamida in kapecitabina, ki je lahko prva izbira za metastatske, dobro diferencirane pNET in druga izbira pri pNEC. Dobro diferencirani pNET, vključno s tumorji G3, se običajno slabo odzivajo na kemoterapijo na osnovi platine, medtem ko pNEC pogosto dobro odgovori na tovrstno zdravljenje (66, 107). Kemoterapija na osnovi platine se je izkazala za učinkovito tudi kot adjuvantno zdravljenje po radikalni resekciji lokaliziranih pNEC (112).

Radiooznačeni SSA se danes uporabljajo tako za slikovno diagnostiko pNEN kot za zdravljenje napredovalih oblik z izotopi, ki oddajajo citotoksično sevanje in prek tega zmanjšujejo velikost tumorske mase. Pri diagnostiki pNEN uporabljamo z galijem označene SSA, medtem ko pri PRRT uporabljamo SSA, označene z β -sevalci itrijem (^{90}Y)

ali lutecijem (^{177}Lu) v kombinaciji z DOTA-kelatorji z visoko afiniteto (^{90}Y -DOTA-TOC ali ^{177}Lu -DOTA-TATE) (113). Metoda se lahko uporablja pri bolnikih z napredovalimi pNET G1 in G2, ki imajo pozitiven izvid SST-PET/CT. Pri funkcionalnih pNEN lahko poleg zmanjševanja tumorske mase PRRT ugodno vpliva tudi na refraktarne hormonske sindrome (62, 66).

Zapletenost zdravljenja funkcionalnih neoplazem

Sistemsko zdravljenje napredovalih oblik funkcionalnih pNEN je zapleten proces, saj poleg nadzora nad rastjo neoplazme zahteva tudi učinkovito obvladovanje hormonskih simptomov. SSA so zato prva izbira zdravljenja pri večini. Izjema so inzulinomi, kjer lahko SSA povzročijo paradokсно hipoglikemijo, in gastrinomi, kjer simptome uspešno nadzorujemo z visokimi odmerki PPI, SSA pa dodajo antiproliferativni učinek, kadar je potreben. Zaradi razvoja odpornosti na SSA pri dolgotrajnem zdravljenju in pri bolj agresivnih oblikah funkcionalnih pNEN je pogosto potrebna kombinacija

zdravljenj za optimalno obvladovanje bolezni. Te vključujejo kombinacije kemoterapije in SSA, SSA in PRRT, ali SSA s tarčnimi zdravljenji, ki skupaj omogočajo učinkovit nadzor nad rastjo neoplazme in hormonskimi simptomi (43, 62, 111, 114).

ZAKLJUČKI

pNEN so redke, a vse pogostejše prepoznane neoplazme, ki zaradi svoje raznolikosti – od benignih incidentalnih sprememb do agresivnih malignih karcinomov – zahtevajo zapeteno in natančno obravnavo. Njihova heterogenost predstavlja izziv pri zdravljenju, ki mora biti skrbno prilagojeno posameznemu bolniku. Napredki v razumevanju bioloških značilnosti teh neoplazem, skupaj z razvojem sodobnih kirurških tehnik in novih terapevtskih možnosti, so že pripeljali do učinkovitejšega nadzora bolezni in podaljšanja preživetja bolnikov. Z nenehnim razvojem novih zdravljenj ter vse boljšim razumevanjem teh neoplazem se obetajo še bolj posamezniku prilagojeni pristopi, ki bodo prispevali k nadaljnjim izboljšavam izidov zdravljenja in kakovosti življenja bolnikov s pNEN.

LITERATURA

1. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 471–87. doi: 10.3322/caac.21493
2. Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, et al. Management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019; 12: 1179551419884058. doi: 10.1177/1179551419884058
3. Hyer SL, McAleese J, Harmer CL. Neuroendocrine carcinoma arising in soft tissue: Three case reports and literature review. *World J Surg Oncol.* 2007; 5 (1): 77. doi: 10.1186/1477-7819-5-77
4. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Role of imaging in diagnosis and management. *Radiology.* 2013; 266 (1): 38–61. doi: 10.1148/radiol.12112512
5. Sultana Q, Kar J, Verma A, et al. A Comprehensive review on neuroendocrine neoplasms: Presentation, pathophysiology and management. *J Clin Med.* 2023; 12 (15): 5138. doi: 10.3390/jcm12155138
6. Scherübl H. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: Epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (47): 9012. doi: 10.3748/wjg.v19.i47.9012
7. Ghevariya V, Maleieckal A, Ghevariya N, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *South Med J.* 2009; 102 (10): 332–40. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181b67356
8. Barry L, McFadden DW. Gastrointestinal carcinoid tumors. In: Yeo CJ, Gross SD, Kimmel S, eds. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract.* Amsterdam: Elsevier; 2019. p. 939–50.
9. Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, et al. Carcinoid tumors. *The Oncologist.* 2008; 13 (12): 1255–69. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0207
10. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21 (3): R153–63. doi: 10.1530/ERC-13-0125
11. Coelho S, Costa C, Santos AP, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Survival trend analysis of a comprehensive center. *Endocr Oncol.* 2022; 2 (1): 32–41. doi: 10.1530/EO-22-0043
12. Stensbøl AB, Krogh J, Holmager P, et al. Incidence, clinical presentation and trends in indication for diagnostic work-up of small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Diagnostics.* 2021; 11 (11): 2030. doi: 10.3390/diagnostics11112030
13. Takayanagi D, Cho H, Machida E, et al. Update on epidemiology, diagnosis, and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Cancers.* 2022; 14 (5): 1119. doi: 10.3390/cancers14051119
14. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31 (7): 844–60. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304
15. Milanež I, Božič TK, Palli EK, et al. Gastroenteropankreatične nevroendokrine neoplazme v Sloveniji maj 2019 – maj 2021. *Slov J Dig Dis Gastroenterol.* 2023; 27 (2): 67–8.
16. Das S, Dasari A. Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: Are there global differences? *Curr Oncol Rep.* 2021; 23 (4): 43. doi: 10.1007/s11912-021-01029-7
17. Ro C, Chai W, Yu VE, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer.* 2013; 32 (6): 312–24. doi: 10.5732/cjc.012.10295
18. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 2008; 19 (10): 1727–33. doi: 10.1093/annonc/mdn351
19. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26 (6): 737–53. doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.003
20. Sun J. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Intractable Rare Dis Res.* 2017; 6 (1): 21–8. doi: 10.5582/irdr.2017.01007
21. Ishida H, Lam AK. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Updates on genomic changes in inherited tumour syndromes and sporadic tumours based on WHO classification. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022; 172: 103648. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103648
22. Forsythe SD, Pu T, Andrews SG, et al. Models in pancreatic neuroendocrine neoplasms: Current perspectives and future directions. *Cancers.* 2023; 15 (15): 3756. doi: 10.3390/cancers15153756
23. Castillón JC, Gordoa TA, Bayonas AC, et al. SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2022). *Clin Transl Oncol.* 2023; 25 (9): 2692–706. doi: 10.1007/s12094-023-03205-6
24. Baur AD, Pavel M, Prasad V, et al. Diagnostic imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNEN): Tumor detection, staging, prognosis, and response to treatment. *Acta Radiol.* 2016; 57 (3): 260–70. doi: 10.1177/0284185115579932
25. Daskalakis K. Functioning and nonfunctioning pNENs. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2021; 18: 284–90. doi: 10.1016/j.coemr.2021.04.007

26. Ben Q, Zhong J, Fei J, et al. Risk factors for sporadic pancreatic neuroendocrine tumors: A case-control study. *Sci Rep*. 2016; 6 (1): 36073. doi: 10.1038/srep36073
27. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, et al. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016; 27 (1): 68–81. doi: 10.1093/annonc/mdv505
28. Bogaards M, May AM, Hassan FA, et al. Lifestyle factors and development and natural course of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A review of the literature. *Neuroendocrinology*. 2023; 113 (4): 381–94. doi: 10.1159/000527741
29. Segaran N, Devine C, Wang M, et al. Current update on imaging for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Clin Oncol*. 2021; 12 (10): 897–911. doi: 10.5306/wjco.v12.i10.897
30. Papadopoulou-Marketou N, Tsoli M, Chatzellis E, et al. Hereditary syndromes associated with pancreatic and lung neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2024; 16 (11): 2075. doi: 10.3390/cancers16112075
31. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135 (5): 1469–92. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.047
32. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): An update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol*. 2019; 10: 339. doi: 10.3389/fendo.2019.00339
33. Anderson CW, Bennett JJ. Clinical presentation and diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25 (2): 363–74. doi: 10.1016/j.soc.2015.12.003
34. Lam AK, Ishida H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging. *Histol Histopathol*. 2021; 36 (4): 367–382. doi: 10.14670/HH-18-288
35. Yin F, Wu ZH, Lai JP. New insights in diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2022; 28 (17): 1751–67. doi: 10.3748/wjg.v28.i17.1751
36. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022; 33 (1): 115–54. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2
37. Fang JM, Shi J. A clinicopathologic and molecular update of pancreatic neuroendocrine neoplasms with a focus on the new World Health Organization classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143 (11): 1317–26. doi: 10.5858/arpa.2019-0338-PA
38. Taskin OC, Clarke CN, Erkan M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Current state and ongoing controversies on terminology, classification and prognostication. *J Gastrointest Oncol*. 2020; 11 (3): 548–58. doi: 10.21037/jgo.2020.03.07
39. Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2022; 28 (10): 1009–23. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.1009
40. Pellat A, Coriat R. Well differentiated grade 3 neuroendocrine tumors of the digestive tract: A narrative review. *J Clin Med*. 2020; 9 (6): 1677. doi: 10.3390/jcm9061677
41. Koffas A, Giakoustidis A, Papaefthymiou A, et al. Diagnostic work-up and advancement in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Front Surg*. 2023; 10: 1064145. doi: 10.3389/fsurg.2023.1064145
42. Tsvetkova V, Luchini C. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms of the pancreas. *Surg Pathol Clin*. 2022; 15 (3): 555–63. doi: 10.1016/j.path.2022.05.008
43. Bevere M, Gkoutakos A, Martelli FM, et al. An insight on functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Biomedicines*. 2023; 11 (2): 303. doi: 10.3390/biomedicines11020303
44. Yang M, Ke NW, Zhang Y, et al. Functional and non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: ENETS or AJCC TNM staging system?. *Oncotarget*. 2017; 8 (47): 82784–95. doi: 10.18632/oncotarget.20007
45. Chan K, Chauhan A, Shi C. AJCC cancer staging system version 9: Practice-informing updates for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2024; 31 (8): 4834–6. doi: 10.1245/s10434-024-15597-y
46. Chauhan A, Chan K, Halfdanarson TR, et al. Critical updates in neuroendocrine tumors: Version 9 American joint committee on cancer staging system for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74 (4): 359–67. doi: 10.3322/caac.21840
47. Buicko JL, Finnerty BM, Zhang T, et al. Insights into the biology and treatment strategies of pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Pancreat Cancer*. 2019; 2: 12–12. doi: 10.21037/apc.2019.06.02
48. Yan J, Yu S, Jia C, et al. Molecular subtyping in pancreatic neuroendocrine neoplasms: New insights into clinical, pathological unmet needs and challenges. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2020; 1874 (1): 188367. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188367
49. Parbhu SK, Adler DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: Contemporary diagnosis and management. *Hosp Pract*. 2016; 44 (3): 109–19. doi: 10.1080/21548331.2016.1210474
50. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (6): 829. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.829

51. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, et al. Insulinomas: From diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON*. 2020; 25 (3): 1302–14.
52. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*. 1995; 332 (17): 1144–52. doi: 10.1056/NEJM199504273321707
53. Hofland J, Refardt JC, Feelders RA, et al. Approach to the patient: Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109 (4): 1109–18. doi: 10.1210/clinem/dgad641
54. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008; 113 (7 Suppl): 1807–43. doi: 10.1002/cncr.23648
55. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, et al. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (35): 5890. doi: 10.3748/wjg.v27.i35.5890
56. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, et al. Nothing but NET: A review of neuroendocrine tumors and carcinomas. *Neoplasia*. 2017; 19 (12): 991–1002. doi: 10.1016/j.neo.2017.09.002
57. Abdullayeva L. VIPoma: Mechanisms, clinical presentation, diagnosis and treatment (review). *World Acad Sci J*. 2019; 1 (5): 229–35. doi: 10.3892/wasj.2019.22
58. Wu SL, Bai JG, Xu J, et al. Necrolytic migratory erythema as the first manifestation of pancreatic neuroendocrine tumor. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 220. doi: 10.1186/1477-7819-12-220
59. Regolo M, Cardaci N, Salmeri C, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor (Pan-NET) presented by abdominal pain: A case report and literature review. *J Clin Med*. 2023; 12 (20): 6617. doi: 10.3390/jcm12206617
60. Cloyd JM. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (32): 9512. doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9512
61. Bever M, Masetto F, Carazzolo ME, et al. An overview of circulating biomarkers in neuroendocrine neoplasms: A clinical guide. *Diagnostics*. 2023; 13 (17): 2820. doi: 10.3390/diagnostics13172820
62. Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European neuroendocrine tumor society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol*. 2023; 35 (8): e13318. doi: 10.1111/jne.13318
63. Bocchini M, Nicolini F, Severi S, et al. Biomarkers for pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs) management—An updated review. *Front Oncol*. 2020; 10: 831. doi: 10.3389/fonc.2020.00831
64. Franchina M, Cavalcoli F, Falco O, et al. Biochemical markers for neuroendocrine tumors: Traditional circulating markers and recent development—A comprehensive review. *Diagnostics*. 2024; 14 (12): 1289. doi: 10.3390/diagnostics14121289
65. Perry RR, Feliberti EC, Hughes MS. Management of pancreatic neuroendocrine tumors: Surgical strategies and controversies. *Endocr Pract*. 2024; 30 (10): 908–16. doi:10.1016/j.eprac.2024.07.010
66. Kos-Kudła B, Castaño JP, Denecke T, et al. European neuroendocrine tumour society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2023; 35 (12): e13343. doi: 10.1111/jne.13343
67. Komarnicki P, Musiałkiewicz J, Stańska A, et al. Circulating neuroendocrine tumor biomarkers: Past, present and future. *J Clin Med*. 2022; 11 (19): 5542. doi: 10.3390/jcm11195542
68. Kelgiorgi D, Dervenis C. Pancreatic neuroendocrine tumors: The basics, the gray zone, and the target. *F1000Research*. 2017; 6: 663. doi: 10.12688/f1000research.10188.1
69. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6 (7): 820–7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.052
70. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms – Update of the diagnostic and therapeutic guidelines. *Endokrynol Pol*. 2022; 73 (3): 491–548.
71. Komarnicki P, Gut P, Cieśliewicz M, et al. Serum β -hCG as a biomarker in pancreatic neuroendocrine tumors: Rethinking single-analyte approach. *Cancers (Basel)*. 2024; 16 (11): 2060. doi: 10.3390/cancers16112060
72. Kaliszewski K, Ludwig M, Greniuk M, et al. Advances in the diagnosis and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs). *Cancers*. 2022; 14 (8): 2028. doi: 10.3390/cancers14082028
73. Shah T, Srirajaskanthan R, Bhogal M, et al. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin-beta as prognostic markers in neuroendocrine tumour patients. *Br J Cancer*. 2008; 99 (1): 72–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604428
74. Chiti G, Grazzini G, Cozzi D, et al. Imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18 (17): 8895. doi: 10.3390/ijerph18178895
75. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, et al. State-of-the-art imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25 (2): 375–400. doi: 10.1016/j.soc.2015.11.007

76. Hopper AD, Jalal M, Munir A. Recent advances in the diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Frontline Gastroenterol*. 2019; 10 (3): 269–74. doi: 10.1136/flgastro-2018-101006
77. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Radiological, nuclear medicine and hybrid imaging. *Neuroendocrinology*. 2017; 105 (3): 212–44. doi: 10.1159/000471879
78. Kim JH, Eun HW, Kim YJ, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): Staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2016; 26 (5): 1338–47. doi: 10.1007/s00330-015-3941-7
79. Ishii T, Katanuma A, Toyonaga H, et al. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Diagnostics*. 2021; 11 (2): 316. doi: 10.3390/diagnostics11020316
80. James PD, Tsolakis AV, Zhang M, et al. Incremental benefit of preoperative EUS for the detection of pancreatic neuroendocrine tumors: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81 (4): 848–56.e1. doi: 10.1016/j.gie.2014.12.031
81. Melita G, Pallio S, Tortora A, et al. Diagnostic and interventional role of endoscopic ultrasonography for the management of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Clin Med*. 2021; 10 (12): 2638. doi: 10.3390/jcm10122638
82. Lo GC, Kambadakone A. MR imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018; 26 (3): 391–403. doi: 10.1016/j.mric.2018.03.010
83. Granata V, Fusco R, Setola SV, et al. The multidisciplinary team for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: The radiologist's challenge. *Radiol Oncol*. 2019; 53 (4): 373–87. doi: 10.2478/raon-2019-0040
84. Ushio J, Yokoyama K, Lefor AK, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: Diagnosis. *J Pancreas Online*. 2018; 5 (3): 335–45.
85. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: 2020 update on pathologic and imaging findings and classification. *RadioGraphics*. 2020; 40 (5): 1240–62. doi: 10.1148/rq.2020200025
86. Piscopo L, Zampella E, Pellegrino S, et al. Diagnosis, management and theragnostic approach of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Cancers*. 2023; 15 (13): 3483. doi: 10.3390/cancers15133483
87. Scott AT, Howe JR. Evaluation and management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am*. 2019; 99 (4): 793–814. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.014
88. Konukiewitz B, Jesinghaus M, Kasajima A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: Diagnosis and pitfalls. *Virchows Arch*. 2022; 480 (2): 247–57. doi: 10.1007/s00428-021-03211-5
89. Sulciner ML, Clancy TE. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2023; 15 (7): 2006. doi: 10.3390/cancers15072006
90. Vaghaiwalla T, Keutgen XM. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020; 29 (2): 243–52. doi: 10.1016/j.soc.2019.11.008
91. Tsilimigras DI, Pawlik TM. Pancreatic neuroendocrine tumours: Conservative versus surgical management. *Br J Surg*. 2021; 108 (11): 1267–9. doi: 10.1093/bjs/zna232
92. Chang A, Sherman SK, Howe JR, et al. Progress in the management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Annu Rev Med*. 2022; 73 (1): 213–29. doi: 10.1146/annurev-med-042320-011248
93. Akirov A, Larouche V, Alshehri S, et al. Treatment options for pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2019; 11 (6): 828. doi: 10.3390/cancers11060828
94. Jeune F, Taïbi A, Gaujoux S. Update on the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Surg*. 2020; 109 (1): 42–52. doi: 10.1177/1457496919900417
95. De Ponthaud C, Menegaux F, Gaujoux S. Updated principles of surgical management of pancreatic neuroendocrine tumours (pNETs): What every surgeon needs to know. *Cancers*. 2021; 13 (23): 5969. doi: 10.3390/cancers13235969
96. Alberti P, Martin D, Gemenetzi S, et al. Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Laparosc Endosc Robot Surg*. 2023; 6 (3): 83–90. doi: 10.1016/j.lers.2023.06.001
97. Ore AS, Barrows CE, Solis-Velasco M, et al. Robotic enucleation of benign pancreatic tumors. *J Vis Surg*. 2017; 3: 151. doi: 10.21037/jovs.2017.08.15
98. Wakabayashi T, Felli E, Cherkaoui Z, et al. Robotic central pancreatectomy for well-differentiated neuroendocrine tumor: Parenchymal-sparing procedure. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jul; 26 (7): 2121. doi: 10.1245/s10434-019-07387-8
99. Zhang J, Jin J, Chen S, et al. Minimally invasive distal pancreatectomy for PNETs: Laparoscopic or robotic approach?. *Oncotarget*. 2017; 8 (20): 33872–83. doi: 10.18632/oncotarget.17513
100. Magi L, Marasco M, Rinzivillo M, et al. Management of functional pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Curr Treat Options Oncol*. 2023; 24 (7): 725–41. doi: 10.1007/s11864-023-01085-0
101. Prete AM, Gonda TA. Endoscopic ultrasound-guided local ablative therapies for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors and cystic lesions: A review of the current literature. *J Clin Med*. 2023; 12 (9): 3325. doi: 10.3390/jcm12093325

102. Tsoli M, Spei ME, Wallin G, et al. Association of a palliative surgical approach to stage IV pancreatic neuroendocrine neoplasms with survival: A systematic review and meta-analysis. *Cancers*. 2020; 12 (8): 2246. doi: 10.3390/cancers12082246
103. Feng T, Lv W, Yuan M, et al. Surgical resection of the primary tumor leads to prolonged survival in metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2019; 17 (1): 54. doi: 10.1186/s12957-019-1597-5
104. Cloyd JM, Wiseman JT, Pawlik TM. Surgical management of pancreatic neuroendocrine liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2020; 11 (3): 590–600. doi: 10.21037/jgo.2019.11.02
105. Palmieri LJ, Dermine S, Barré A, et al. Medical treatment of advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Clin Med*. 2020; 9 (6): 1860. doi: 10.3390/jcm9061860
106. Li YL, Cheng ZX, Yu FH, et al. Advances in medical treatment for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2022; 28 (20): 2163–75. doi: 10.3748/wjg.v28.i20.2163
107. Rodríguez-Freixinos V, Thawer A, Capdevila J, et al. Advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms: Which systemic treatment should I start with? *Curr Oncol Rep*. 2021; 23 (7): 80. doi: 10.1007/s11912-021-01071-5
108. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin analogs in clinical practice: A review. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (5): 1682. doi: 10.3390/ijms21051682
109. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (28): 4656–63. doi: 10.1159/000443612
110. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014; 371 (3): 224–33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158
111. Riechelmann RP, Taboada RG, De Jesus VHF, et al. Therapy sequencing in patients with advanced neuroendocrine neoplasms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023; (43): e389278. doi: 10.1200/EDBK_389278
112. Regalla DKR, Deep O, Paluri RK. Advances in understanding and management of high-grade pancreatic neuroendocrine neoplasm: A comprehensive review. *Chin Clin Oncol*. 2023; 12 (6): 67. doi: 10.21037/cco-23-79
113. Ambrosini V, Zannoni L, Filice A, et al. Radiolabeled somatostatin analogues for diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2022; 14 (4): 1055. doi: 10.3390/cancers14041055
114. Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg*. 2018; 7 (1): 20–7. doi: 10.21037/gs.2017.10.08

Miha Tavčar¹, Barbara Tratnik Jakljič², Martin Kurent³

Vid in varnost v prometu

Vision and Traffic Safety

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vid, vožnja, varnost, promet, ostrina vida, vidno polje

Največ informacij pri vožnji dobimo z vidom, zato je pregledovanje in spremljanje vidne funkcije zelo pomemben del varnosti pri aktivnem vključevanju v promet. Za varno vožnjo so potrebne ustrezne vidne funkcije: ostrina vida, vidno polje, globinski vid, barvni vid, kontrastna občutljivost ter občutljivost na osvetlitev in zatemnitev. Očesne bolezni in stanja, ki lahko pomembno vplivajo na varno vključevanje v promet, so kratkovidnost, daljnovidnost, astigmatizem, siva mrena, glavkom, diabetična retinopatija, degeneracija rumene pege ter vse ostale očesne bolezni in stanja, ki vplivajo na katerokoli vidno funkcijo. Vse vidne funkcije preveri specialist medicine dela, prometa in športa na preventivnem zdravstvenem pregledu pred začetkom šole vožnje in po potrebi ob podaljšanih vozniškega dovoljenja. Ob novoodkriti očesni patologiji ali v primeru, da specialist medicine dela, prometa in športa iz drugih razlogov ne more sam ugotoviti zmožnosti za vožnjo, se v obravnavo vključi tudi oftalmolog. Za oceno vida za zmožnost vožnje voznikov skupin ena in dva obstajajo posebna merila, ki jih specialisti upoštevajo na pregledu pred izdajo ali podaljšanjem vozniškega dovoljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: vision, driving, safety, traffic, visual acuity, visual field

The majority of information in traffic is processed through vision, which is why eyesight examination and screenings are key aspects of traffic safety. Visual functions necessary for safety while driving include sufficient: visual acuity, peripheral vision, depth perception, colour vision, contrast sensitivity, and sensitivity to light and darkness. Eye diseases that can significantly impair traffic safety include near-sightedness, far-sightedness, astigmatism, cataracts, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and other ophthalmic conditions that impair the visual function. All visual functions are examined by a specialist in occupational, traffic and sports medicine during health screening before enrolment in a driving school and at driving license renewals, if necessary. An ophthalmology specialist must be included in the screening and treatment if a newly diagnosed eye pathology is present or if the occupational, traffic and sports medicine specialist cannot independently assess fitness to drive. When assessing vision in candidates for group one and group two drivers, special criteria are considered during the examination before issuing or renewing a driver's license.

¹ Miha Tavčar, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; miha.tavcar.hh@gmail.com

² Barbara Tratnik Jakljič, dr. med., Oddelek za okulistiko, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

³ Martin Kurent, dr. med., Klinični inštitut za medicino dela, prometa in športa, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Grablovičeva ulica 42, 1000 Ljubljana

UVOD

Osební avtomobil je v Evropi, posebej v Sloveniji, še vedno primarni izbor prevoznega sredstva večine prebivalstva kljub vse večjim prizadevanjem za urejanje sistema mreže javnega prevoza, tako v večjih mestih kot na periferiji (1). Po podatkih Eurostata iz leta 2020 imamo v Evropi 0,53 avtomobila na prebivalca oz. nekje en avtomobil na dva prebivalca (2). To pomeni veliko število aktivnih udeležencev v prometu, ki so soodgovorni za varnost v prometu (1). Vožnja z osebnim avtomobilom predstavlja samostojnost, zato pri tistih, ki zaradi različnih razlogov po oceni strokovnjakov niso sposobni varne vožnje, razumljivo predstavlja veliko funkcionalno oviro in vodi v osamitev ter odvisnost od drugih (3). Vožnja je multimodalna dejavnost, kar pomeni, da se voznik pri vožnji zanaša na veliko število senzornih in kognitivnih funkcij (4). Veliko vlogo pri zagotavljanju varnosti v prometu imamo zdravstveni delavci na različnih ravneh zdravstva; za varno aktivno vključevanje voznikov osebnih in drugih prevoznih sredstev v promet je med drugim potreben tudi ustrezen vid, saj je sprejemanje vidnih in svetlobnih dražljajev najpomembnejši del sprejemanja informacij v prometu (3, 5).

Pregled vida je torej ključen sestavni del kontrolnega zdravstvenega pregleda posameznika pred aktivnim vključevanjem v promet (6). Posameznika naj bi pregledal specialist medicine dela, prometa in športa (MDPŠ) pred začetkom aktivnega vključevanja v promet (pred prvim opravljanjem vozniškega izpita), na pregledih za podaljšanje vozniškega dovoljenja ali na kontrolnih pregledih, če zaradi obstoječe kronične bolezni oz. stanja, starosti ali poškodbe obstaja dvom v zmožnost voznika za varno vključevanje v promet (1, 6). Po potrebi je pregledan tudi s strani specialistov drugih strok, če tako svetuje in odloči specialist MDPŠ (1, 5). Pregled vida vključuje pregled obstoječe bolnikove doku-

mentacije, pregled vidne funkcije in preverjanje njene ustreznosti za varno aktivno vključevanje v promet (7).

V prispevku želimo s pregledom literature predstaviti varnost v prometu z vidika očesnega zdravja, pri čemer se osredotočamo na vidne funkcije, ki so potrebne za varno aktivno vključevanje v promet, bolezni in stanja oči, ki ogrožajo aktivne udeležence v prometu, ter sistem preventivnih pregledov vida in meril za varnost v prometu, ki veljajo v Sloveniji.

VIDNE FUNKCIJE, KI JIH PREVERJAMO NA PREVENTIVNIH PREGLEDIH

Za varnost v prometu so pomembne vidne funkcije, ki jih preverjamo na preventivnih zdravstvenih pregledih (6). Najpomembnejši sta ostrina vida in vidno polje (4). Druge pomembne funkcije so globinski vid, barvni vid, kontrastna občutljivost ter občutljivost na osvetlitev in zatemnitev (6).

Ostrina vida

Ostrina vida, ki jo imenujemo tudi centralni vid, je sposobnost očesa, da zaznava podrobnosti in razlikuje predmete. Izraža se kot sposobnost razlikovanja dveh točk, ki sta blizu ena drugi. Za nastanek slike je poleg zbiranja svetlobnih žarkov v receptorjih na mrežnici potreben prenos signala preko vidnega živca v vidni del možganske skorje (5, 8).

Ostrino vida preverjamo z različnimi optotipi, najpogosteje s Snellenovimi tabelami. Pri tej metodi preiskovanec z razdalje šestih metrov na glas bere črke (optotipe) različnih velikosti, pri čemer mu pokrijemo eno oko oz. naročimo, da si ga z roko pokrije sam. Razdaljo šestih metrov imenujemo dejanska razdalja. Z nje preiskovanec bere črke. Znaki so zasnovani tako, da jih oseba z normalno ostrino vida vidi s standardne razdalje, izražene v metrih. Standardna razdalja je zabeležena ob vrstici znakov iste velikosti. Zabeležimo si, do katere vrstice

je preiskovanec zadnjič pravilno prebral črke. Rezultat izrazimo kot količnik med dejansko razdaljo (šest metrov), s katere je bolnik še zadnjič pravilno prebral črko, in standardno razdaljo, s katere isto črko pravilno prebere oseba z normalno ostrino vida. Rezultat je torej izražen z decimalnim zapisom in je pri osebi z normalno ostrino vida 6/6 oz. 1,0. Dejanska razdalja je torej pri normalni ostrini vida enaka standardni razdalji. Če npr. preiskovanec kot zadnjo pravilno prebere črko s standardno razdaljo deset metrov, je njegova ostrina vida 0,6 (6/10), saj jo je prebral šele pri šestih metrih (5, 8). V primeru refrakcijskih motenj refrakcijo najprej objektivno ocenimo z elektronskim refraktometrom, nato pa nadaljujemo z oceno ostrine vida na enak način s korekcijo. Če bolniki že imajo očala, dioptrijo očal preverimo z lensmetrom in določimo ostrino vida tudi z obstoječimi očali. Na ta način ugotovimo ustreznost očal za varno vključevanje v promet.

Čeprav se od vseh vidnih funkcij največjo pozornost posveča ostrini vida, ta ni zadosti za oceno vidne funkcije, potrebne za presojo varne vključitve v promet oz. večje verjetnosti povzročitve prometne nezgode ali nesreče (9).

Vidno polje

Za ustrezno odzivanje na vidne dražljaje in varnost v prometu je pomemben tudi periferni vid (10). Z njim poleg ceste, po kateri vozimo, zajamemo tudi vozila, ki vozijo na voznih pasovih vzporedno z nami, ter vse ostale aktivne in pasivne udeležence v prometu (11).

Periferni vid (vidno polje) lahko okvirno ocenimo s konfrontacijsko metodo, natančneje pa s perimetrijo (10). Konfrontacijska metoda je za oceno vidnega polja pri oceni sposobnosti za vožnjo premalo natančna, zato se poslužujemo perimetrije (11). Normalen razpon vidnega polja je približno 180° horizontalno in 130° vertikalno (12).

Globinski vid

Z globinskim vidom izražamo sposobnost 3D vidnega zaznavanja. Pomembno je, da znamo v prometu pravilno oceniti, kako blizu ali daleč od nas so ostala vozila ali drugi udeleženci v prometu, pa tudi, s kakšno hitrostjo se nam približujejo. Poznamo več vrst testov globinskega vida. Pri kandidatih za voznike navadno uporabljamo metodo petih kvadratkov v petih vrstah, kjer mora preiskovanec pravilno oceniti, kateri od kvadratkov izstopa (6, 13).

Barvni vid

Z barvnim vidom izražamo sposobnost očesa za ločevanje barv oz. barvnih odtenkov. Za to so zadolžene čutnice mrežnice. Barvni vid v prometu je pomemben predvsem z vidika prepoznavanja cestnih znakov, barvnih signalov semaforjev in drugih pripomočkov za varnost v prometu. Posameznike z motnjami barvnega vida sicer pogosto prepoznamo že v otroštvu, vseeno pa se jih še vedno nekaj odkrije prav na preventivnih zdravstvenih pregledih vida pred izdajo vozniškega dovoljenja (6, 13).

Kontrastna občutljivost

Kontrastna občutljivost je sposobnost očesa, da zaznava razlike v svetlosti med objekti in njihovim ozadjem. Pomembna je pri vožnji v mraku in ponoči (14). Še posebej velike težave predstavlja razločevanje temnih predmetov (npr. kolesarji v temnih oblačilih, rob ceste itd.) v temi in mraku (6, 14). S starostjo kontrastna občutljivost hitro pada (14).

Pri preverjanju ostrine vida uporabljamo črne znake na beli podlagi (15). Pri preverjanju kontrastnega vida oz. kontrastne občutljivosti pa uporabljamo tabele z naraščajočim kontrastom črk sivih odtenkov, ki se čedalje bolj ločijo od podlage (6).

Občutljivost na osvetlitev in zatemnitev

Po izpostavitvi mrežnice zelo močnemu izvoru svetlobe je za prilagoditev potreben

določen čas. To izražamo kot občutljivost na osvetlitev in zatemnitev. V prometu je pojav pogost pri vožnji v temi in mraku, če pride do zaslepitve z žarometi ali pa odboja svetlobe (6). Prilagoditev je pomembno zmanjšana pri starejših voznikih (14, 16).

OČESNE BOLEZNI IN STANJA, KI OGROŽAJO VARNOST V PROMETU

V največji meri se pojavljajo zaradi starosti in starosti pridruženih bolezni, pri mlajših pa tudi neodvisno od starosti. Zaradi postopnega staranja prebivalstva in velikega deleža starejših v prometu to postaja čedalje večji izziv, zato mu je smiselno nameniti več pozornosti (9).

Kratkovidnost

Kratkovidnost je refraktivna napaka, pri kateri se svetlobni žarki pri odsotnosti akomodacije zbirajo pred mrežnico, namesto na njej. To privede do neostrega vida na daljavo (17, 18). V prometu imajo kratkovidne osebe težave predvsem z branjem napisov na cesti in spremljanjem prometa v daljavi. Za korekcijo kratkovidnosti so potrebna očala z bikonkavnimi (razpršilnimi) lečami ali kontaktne leče (19).

Daljnovidnost

Daljnovidnost je refraktivna napaka, pri kateri se svetlobni žarki pri odsotnosti akomodacije zbirajo za mrežnico, namesto na njej. To lahko vodi v slabšo ostrino bližnjih objektov (20, 21). V prometu imajo daljnovidne osebe težave predvsem z branjem napisov in oznak na armaturni plošči. Za korekcijo daljnovidnosti so potrebna očala z bikonveksnimi (zbiralnimi) lečami ali kontaktne leče (19).

Astigmatizem

Astigmatizem je stanje, pri katerem zaradi neustrezne ukrivljenosti roženice in/ali leče prihaja do neenakomernega lomljenja svetlobnih žarkov, pri čemer slika na mrežnici ni izostrena niti na blizu niti na daleč.

Astigmatizem je lahko pridružen kratkovidnosti, daljnovidnosti ali starostni daljnovidnosti. Rešitev predstavljajo očala s toričnimi stekli ali kontaktne leče (22).

Siva mrena

Pri sivi mreni gre za skalitev očesne leče. Poznamo več vrst sive mrene, delimo jo tudi glede na starost pojavljanja in spremljajoče bolezni. Zaradi skalitve leče pride do slabše ostrine vida in kontrastne občutljivosti. Bolniki imajo težave tudi pri vožnji ponoči, saj jih zaradi odbijanja svetlobe zelo moti bleščanje (13, 23–25).

Sivo mreno lahko zdravimo operativno. Operacije so zelo uspešne, bolniki pa so po posegih v večini primerov zelo zadovoljni (25).

Glavkom

Glavkom je skupina očesnih bolezni, za katere je značilna postopna okvara vlaken vidnega živca. Pogosto je povezan višjim očesnim tlakom, kar vodi do nepopravljivega zmanjšanja vidnega polja, lahko tudi slepote. Okvara vidnega živca običajno nastane zaradi postopnega propadanja ganglijskih celic mrežnice, pri čemer je pomemben dejavnik tveganja višji očesni tlak. Glavkom se lahko pojavi tudi pri normalnem očesnem tlaku, kar je značilno za normotenzivni glavkom. V smernicah Evropskega združenja za glavkom (European Glaucoma Society, EGS) je poudarjeno, da sta zgodnje odkrivanje in ustrezno zdravljenje ključna za preprečevanje pomembne izgube vida (26). Osnovo zdravljenja predstavljajo zniževanje očesnega tlaka, redno spremljanje napredovanja bolezni ter posamezniku prilagojen pristop k zdravljenju, ki lahko vključuje zdravila ter laserske ali kirurške posege (26, 27).

Diabetična retinopatija

Diabetična retinopatija je vodilni vzrok izgube vida pri bolnikih, starih 25–74 let (28). Je mikroangiopatija in nastane kot zaplet

sladkorne bolezni (29). Delimo jo na dva glavna stadija – neproliferativno diabetično retinopatijo (NPDR) in proliferativno diabetično retinopatijo (PDR). Med napredovanjem bolezni se lahko pojavi tudi diabetični makularni edem (DME). Hiperglikemija preko tvorbe reaktivnih kisikovih spojin (angl. *reactive oxygen species*, ROS) vodi do poškodbe žilne stene z izgubo pericitov in žilnih endotelnih celic, zato je v začetnih fazah najpomembnejša. Kasneje prihaja do zapiranja kapilar in s tem ishemijske mrežnice ter hipoksijske, ki spodbuja izločanje žilnega endotelnega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ta pa spodbuja razrast novega žilja in povečano prepustnost žilja, kar vodi do DME. Novo žilje je nezrelo, krhko, propustno in pogosto krvavi, lahko prihaja tudi do krvavit v steklovino. Značilnost, ki razlikuje med NPDR in PDR, je neovaskularizacija, tj. prisotnost novih nenormalnih žil v mrežnici ali šarenici. Pojavi se šele pri PDR in kaže na napredovanje bolezni (28). Zelo pomembna dejavnika za potek bolezni sta trajanje in urejenost sladkorne bolezni (29). Bolezen je lahko dolgo časa asimptomatska, bolniki ponavadi opazijo spremembe šele, ko patološko dogajanje doseže rumeno pego ali pride do krvavit v steklovino (28). Bolniki z diagnosticirano sladkorno boleznijo potrebujejo redne preventivne preglede v ambulantah za presejanje diabetične retinopatije (13, 16, 29). Terapevtskih možnosti je več in se razlikujejo glede na napredovalost bolezni. Pri bolnikih z NPDR brez DME je potreben skrben nadzor krvnega sladkorja, maščob in krvnega tlaka (29). Znotrajvitrealna aplikacija zaviralca žilnega endotelnega rastnega dejavnika (angl. *anti-vascular endothelial growth factor*, anti-VEGF) in laserska fotokoagulacija mrežnice navadno nista potrebni, razen v primeru hude NPDR, ko se lahko odločimo za pan-retinalno lasersko fotokoagulacijo mrežnice. PDR in njene zaplete lahko zdravimo z znotrajvitrealno aplikacijo anti-VEGF in korti-

kosteroidov, lasersko fotokoagulacijo mrežnice in vitrektomijo. DME zdravimo z anti-VEGF ali kortikosteroidi in lasersko fotokoagulacijo mrežnice, v redkih primerih tudi z vitrektomijo (28).

Starostna degeneracija rumene pege

Starostna degeneracija rumene pege (oz. makule; SDM) je kronična napredujoča bolezen mrežnice, ki prizadene rumeno pego. Povzroči propadanje paličnic in čepnic, kar bolniki zaznajo kot postopno slabšo ostrino vida. V razvitem svetu je eden najpogostejših vzrokov za slepoto (30). Ločimo dve glavni klinični obdobji bolezni – zgodnjo fazo neeksudativne degeneracije, pogosto imenovano suha SDM, in napredovalo fazo SDM. Napredovala SDM se nadalje deli na neneovaskularno obliko, znano kot geografska atrofija, in neovaskularno obliko, za katero je značilna makularna neovaskularizacija (28). V začetnih stopnjah je lahko brez izraženih simptomov, napredovale stopnje pa povzročajo slabšo ostrino vida. Pojavlja se pri starejših (30). Pomembno je redno spremljanje neneovaskularne oblike. Bolniki dobijo navodila, da morajo v primeru metamorfopsije ali izpadov vidnega polja čim prej opraviti pregled pri oftalmologu. Bolnikom se za zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni predstavi možnost dodajanja mikrohranil k prehrani. Neovaskularno obliko SDM zdravimo z znotrajvitrealno aplikacijo anti-VEGF, s fotodinamično terapijo (t. i. hladni laser) ali redkeje z lasersko fotokoagulacijo (28).

SMERNICE IN PRIPOROČILA ZA OCENO VIDA ZA VARNOST V PROMETU

V Evropi uporabljamo priporočila evropske direktive 2009/113/EC (European Commission, EC; prej 2006/126/EC), ki narekujejo minimalne standarde vidne funkcije za ustrezno varno vključevanje v promet. Posameznim državam so v pomoč pri oblikovanju lastnih

pravil in omejitev (31). Namen smernic je med drugim oblikovanje pravil, ki so pravilna do bolnikov z okrnjenim vidom, hkrati pa še vedno omogočajo zadostno varnost vseh udeležencev v prometu (32). Tudi slovenska Merila za ugotavljanje telesne in duševne zmožnosti za kandidate za voznike so osnovana na podlagi evropske direktive in se v skladu z njo stalno posodablja (31, 33, 34). Kljub evropskim priporočilom se zahteve med državami zelo razlikujejo, kar so v preglednem članku odlično prikazali tudi kolegi z Očesne klinike v Ljubljani. Težavo predstavlja osredotočanje zgolj na ostrino vida kot primarni označevalec presoje varnosti v prometu (35). Prav tako vidna funkcija ni edina pomembna funkcija v prometu; pomembne so še pozornost in ostale zaznavno-kognitivne funkcije (36).

PREVENTIVNI PREGLEDI VIDA ZA VARNOST V PROMETU TER MERILA VIDA ZA ZMOŽNOST VOŽNJE MOTORNIH VOZIL

Posameznik pred vpisom v šolo vožnje in aktivno vključitvijo v promet po pravilih opravi preventivni zdravstveni pregled pri specialistu MDPŠ, ki med drugim vključuje tudi pregled vidne funkcije (5). Pregled pri oftalmologu je potreben v primeru očesnih bolezni, ki lahko vplivajo na zmožnost za vožnjo in zaradi katerih kandidat še ni bil pregledan pri oftalmologu, s predpisanimi očali ali lečami pa ne dosega zahtevanih meril in pogojev za vožnjo oz. če specialist MDPŠ iz drugih razlogov ne more presoditi zmožnosti za vožnjo. Specialist MDPŠ lahko ugotavlja sposobnost za vožnjo tudi na podlagi usmerjenega izvida oftalmologa (7, 34). Največ očesnih bolezni in stanj se odkrije ravno na preventivnih zdravstvenih pregledih, saj jih večina v začetnih stopnjah ne povzroča težav. Pregledi so torej pomembni tudi za njihovo zgodnje odkrivanje (5).

Na pregledu pred izdajo ali podaljšanjem zdravniškega spričevala specialist MDPŠ preveri za promet najpomembnejše vidne funkcije, in sicer ostrino vida, vidno polje, globinski vid, barvni vid in kontrastno občutljivost. V nadaljevanju se merila razlikujejo, odvisno od tega, ali je bodoči kandidat voznik prve ali druge skupine. V prvo skupino spadajo kandidati za voznike in vozniki kategorij A, A1, A2, AM, B, B1 in BE, F in G. V drugo skupino so razvrščeni kandidati za voznike in vozniki kategorij C, CE, C1, C1E, DE, D1, D, D1E (34, 37). Merila za posamezne skupine so navedena v tabeli 1.

Vozniku prve skupine se izjemoma lahko izda zdravniško spričevalo, tudi če ne izpolnjuje pogojev, ki veljajo za ostrino vida ali vidno polje, če zmožnost presodi specialist MDPŠ s pomočjo usmerjenega izvida oftalmologa, pri katerem se kandidat redno spremlja, ter je uspešno opravil praktični preizkus vožnje (38). Treba je dokazati, da voznik nima nobene druge okvare vidnih funkcij, vključno z bleščanjem, kontrastno občutljivostjo in vidom v slabi svetlobi (31).

Prisotnost in stanje očesnih bolezni lahko narekuje tudi pogostost pregledov za podaljšanje voznškega dovoljenja (7). Prisotnost refrakcijske okvare, ki je dobro korigirana in voznik korekcijo dobro prenaša, ni več razlog za časovno omejitev veljavnosti zdravniškega spričevala. Voznik mora v tem primeru sam skrbeti za redne preglede pri oftalmologu, pregledi za podaljšanje voznškega dovoljenja pa niso potrebni. Pri drugih očesnih bolezni, ki so napredujoče in lahko predstavljajo nevarnost za varno udeležbo v prometu ob poslabšanju, so potrebni pregledi za podaljšanje voznškega dovoljenja (33).

Neodvisno od zakonodajnih okvirov predpisane veljavnosti voznškega dovoljenja so po 40. letu priporočeni pogostejši preventivni pregledi vida pri oftalmologu, ker je največ okvar vida povezanih ravno s staranjem (39).

Tabela 1. Merila vida za zmožnost vožnje motornih vozil voznikov skupin ena in dve. Povzeto po Merilih za ugotavljanje telesne in duševne zmožnosti za kandidate za voznike in voznike iz Pravilnika o zdravstvenih pogojih voznikov motornih vozil (33). OV – ostrina vida, VP – vidno polje, D – dioptrija, MDPŠ – medicina dela, prometa in športa.

	Voznik skupine ena	Voznik skupine dva
Binokularna OV <i>*po potrebi s korekcijskimi očali ali lečami</i>	vsaj 0,5; če uporablja obe očesi hkrati	• vsaj 0,8 na boljšem očesu, • vsaj 0,1 na slabšem očesu, • če se za doseganje teh dveh vrednosti uporabljajo korektivne leče, je treba minimalno OV doseči s korekcijo z očali z močjo, ki ne presega plus 8 D (pri tem se sfera in cilindar seštevata) ali s pomočjo kontaktnih leč, pri čemer mora bolnik korekcijo dobro prenašati
VP	• 120° horizontalno, • podaljšanje vsaj 50° levo in desno (skupno vsaj 120°) ter 20° navzgor in navzdol, • v polmeru osrednjih 20° ne sme imeti pomembnih izpadov	• vsaj 160° horizontalno, • podaljšanje vsaj 70° v levo in desno (skupaj vsaj 160°) ter 30° navzgor in navzdol, • v polmeru osrednjih 30° ne sme imeti pomembnih izpadov
Očesne bolezni	brez; razen če sposobnost za vožnjo presodi specialist MDPŠ s pomočjo izvida oftalmologa, pri katerem se kandidata redno spremlja	brez; razen če sposobnost za vožnjo presodi specialist MDPŠ s pomočjo izvida oftalmologa, pri katerem se kandidata redno spremlja
Monokularni vid	vožnja se dovoli, če sposobnost za vožnjo ugotovi specialist MDPŠ ob izpolnjevanju naslednjih pogojev: • OV vsaj 0,5, • VP očesa ustreza zgoraj omenjenim merilom za VP, • normalna gibljivost zrkla, • ni nistagmusa in • oftalmolog, pri katerem se kandidat spremlja, je ocenil, da monokularni vid obstaja dovolj dolgo, da je bila mogoča prilagoditev; kandidatu, pri katerem se je pred kratkim razvila diplopija ali funkcionalna izguba vida na eno oko, se prepove vožnja motornih vozil za vsaj šest mesecev; po tem času mora oftalmolog oceniti, ali se je bolnik že privadil na monokularni vid in ali sta OV in VP ustrezna	vožnja z monokularnim vidom ni dovoljena; voznik mora imeti OV vsaj 0,8 na boljšem očesu in 0,1 na slabšem; če ima korekcijo, jo mora dosegati z očali, in ne presega moči plus 8 D, ali s kontaktnimi lečami; gibljivost oči mora biti normalna; kandidatu, ki je utrpel precejšnjo izgubo vida na eno oko, se prepove vožnja motornih vozil za vsaj šest mesecev; po tem času mora oftalmolog oceniti, ali je pri bolniku že prišlo do ustrezne prilagoditve
Gibljivost zrkla in škiljenje	pri binokularnem gledanju pri konkomitantnem in paralitičnem škiljenju ne sme imeti dvojnih slik v centralnem delu VP, ko je glava v primarni drži	gibljivost mora biti normalna, brez prisotnosti škiljenja (dovoljeno ni niti periodično škiljenje); ob prisotni diplopiji ne izpolnjuje pogojev za izdajo vozniškega dovoljenja
Kontrastna občutljivost	/	če je dokazana motnja kontrastne občutljivosti, ne izpolnjuje pogojev za izdajo vozniškega dovoljenja; motnjo specialist MDPŠ ugotovi s pomočjo oftalmologa
Druge zahteve	/	ob prisotnosti devteranopije, devteranomalije ali protanomalije mora biti bolnik s svojim stanjem seznanjen

POSEBNE OMEJITVE IN PRILAGODITVE ZA VOŽNJO

Pri bolnikih, ki zgolj mejno dosegajo zgoraj opisana merila za zmožnost vožnje motornih vozil, je na voljo več prilagoditev in pomagala (40). V Sloveniji za zdaj uporabljamo samo kontaktne leče in korekcijska očala. Če gre pri kandidatu za voznika motornega vozila za mejno področje oz. neizpolnjevanje kriterijev za vid, ocenijo zmožnost za vožnjo v skladu z zakonodajo specialist MDPŠ, oftalmolog in inštruktor vožnje. Na podlagi rezultatov podajo omejitve, npr. glede krajevnega področja vožnje ali vožnje podnevi, s ciljem ohranjanja mobilnosti posameznika in prometne varnosti (34). Večina omejitev in prilagoditev, ki se uporabljajo, so iz drugih razlogov. To so npr. prilagoditev vozila invalidom ter osebam z zmanjšanimi psihomotoričnimi sposobnostmi zaradi bolezni, poškodbe ali staranja (41).

ZAKLJUČEK

V promet se aktivno vključuje čedalje več oseb, za varno vključevanje pa je vid ena izmed najpomembnejših funkcij. Zato je skrbno pregledovanje vidne funkcije in spremljanje ob že obstoječih očesnih boleznih ali okvarah nadvse pomembno. Prav tako je v prometu čedalje več starejših oseb, pri katerih vid pogosto peša. Usmerjanje pozornosti v to področje je torej en izmed ključnih dejavnikov za varnost v prometu. Ne smemo pa pozabiti, da za ustrezno varnost v prometu ni pomembna le vidna funkcija, marveč tudi celostno telesno in duševno zdravje, ustrezno znanje in izkušnje voznika, primerna infrastruktura, ustrezno obnašanje v prometu in zadosten nadzor nad prometom s strani pristojnih organov.

LITERATURA

1. Charman WN. Vision and driving - A literature review and commentary. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1997; 17 (5): 371-91.
2. Eurostat: One car for every two people living in the EU in 2020 [internet]. Luxembourg: Eurostat; c2022 [citirano 2023 Feb 11]. Dosegljivo na: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20220727-1>
3. Wood JM, Black AA, Dingle K, et al. Impact of vision disorders and vision impairment on motor vehicle crash risk and on-road driving performance: A systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2022; 100 (2): e339-67. doi: 10.1111/aos.14908
4. Kim S, Sivangula P. Toward safe and confident silver drivers: Interview study investigating older adults' driving practices. *JMIR Aging.* 2024; 7: e57402. doi: 10.2196/57402
5. Bilban M, Zupan A, eds. Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo avtomobila. Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut-Soča, Zavod za varstvo pri delu; 2014.
6. Owsley C, McGwin G. Vision and driving. *Vision Res.* 2010; 50 (23): 2348-61. doi: 10.1016/j.visres.2010.05.021
7. Brovet Zupančič I. Ocenjevanje funkcij vida po pravilniku o zdravstvenih pogojih voznikov motornih vozil-predlog popravkov. In: Zupan A, Bilban M, eds. Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo avtomobila. Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut-Soča, Zavod za varstvo pri delu; 2014. p. 199-208.
8. Kaido M. Functional visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59 (14): DES29-35. doi: 10.1167/iov
9. Thorslund B, Strand N. Vision measurability and its impact on safe driving - A literature review. *SJOVS.* 2016; 9 (1): 1-9. doi: 10.5384/SJOVS.vol9i1p1
10. Coeckelbergh TRM, Brouwer WH, Cornelissen FW, et al. Predicting practical fitness to drive in drivers with visual field defects caused by ocular pathology. *Hum Factors.* 2004; 46 (4): 748-60. doi: 10.1518/hfes.46.4.748.56818
11. Wolfe B, Dobres J, Rosenholtz R, et al. More than the useful field: Considering peripheral vision in driving. *Appl Ergon.* 2017; 65: 316-25. doi: 10.1016/j.apergo.2017.07.009
12. Petzold A, Plant GT. Central and paracentral visual field defects and driving abilities. *Ophthalmologica.* 2005; 219 (4): 191-201. doi: 10.1159/000085727
13. Owsley C, McGwin G. Vision impairment and driving. *Surv Ophthalmol.* 1999; 43 (6): 535-50. doi: 10.1016/s0039-6257(99)00035-1
14. Kimlin JA, Black AA, Wood JM. Older drivers' self-reported vision-related night-driving difficulties and night-driving performance. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (4): e513-9. doi: 10.1111/aos.14311
15. Jones PR, Ungewiss J, Eichinger P, et al. Contrast sensitivity and night driving in older people: Quantifying the relationship between visual acuity, contrast sensitivity, and hazard detection distance in a night-time driving simulator. *Front Hum Neurosci.* 2022; 16: 914459. doi: 10.3389/fnhum.2022.914459
16. Rubin GS, Roche KB, Prasad-Rao P, et al. Visual impairment and disability in older adults. *Optom Vis Sci.* 1994; 71 (12): 750-60. doi: 10.1097/00006324-199412000-00005
17. Baird PN, Saw SM, Lanca C, et al. Myopia. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6 (1): 99. doi: 10.1038/s41572-020-00231-4
18. Ostrow GI, Kirkeby L, March de Ribot F, et al. Myopia [internet]. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; c2023 [citirano 2024 Oct 17]. Dosegljivo na: <https://eyewiki.org/Myopia>
19. Dakroub M, Boueiri M, Al-Haddad C. A review of driving and binocularity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2022; 59 (1): 6-12. doi: 10.3928/01913913-20210518-02
20. Strong S. Chapter 15 - Imaging the eye and measuring refractive error. In: Strong S, ed. *Introduction to Visual Optics.* Amsterdam: Elsevier; 2024. p. 139-48. doi: 10.1016/C2020-0-02795-7
21. Grigorian PA, Carpenter N, Saad A. Hyperopia [internet]. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; c2024 [citirano 2024 Oct 17]. Dosegljivo na: <https://eyewiki.org/Hyperopia>
22. Black AA, Wood JM, Colorado LH, et al. The impact of uncorrected astigmatism on night driving performance. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2019; 39 (5): 350-7. doi: 10.1111/opo.12634
23. McGwin G, Chapman V, Owsley C. Visual risk factors for driving difficulty among older drivers. *Accid Anal Prev.* 2000; 32 (6): 735-44. doi: 10.1016/s0001-4575(99)00123-2
24. Gruber N, Mosimann UP, Müri RM, et al. Vision and night driving abilities of elderly drivers. *Traffic Inj Prev.* 2013; 14 (5): 477-85. doi: 10.1080/15389588.2012.727510
25. Munton G. Cataract and driving. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81 (1): 3-4. doi: 10.1136/bjo.81.1.3
26. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th ed. *Br J Ophthalmol.* 2021; 105 (Suppl 1): 1-169. doi:10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines

27. Kübler TC, Kasneci E, Rosenstiel W, et al. Driving with glaucoma: Task performance and gaze movements. *Optom Vis Sci.* 2015; 92 (11): 1037–46. doi: 10.1097/OPX.0000000000000702
28. Kim SJ, Recchia FM, Fawzi A, et al. Retina and vitreous. In: McCannel CA, ed. *Basic and clinical science course.* 2023rd–2024th ed. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2023. p. 1–528.
29. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, et al. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond).* 2022; 22 (2): 112–6. doi: 10.7861/clinmed.2021-0792
30. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-related macular degeneration: A review. *JAMA.* 2024; 331 (2): 147–57. doi: 10.1001/jama.2023.26074
31. European Commission. Commission Directive 2009/113/EC of 25 August 2009 amending Directive 2006/126/EC of the European Parliament and of the Council on driving licences. *Official Journal of the European Union.* 2009; L223: 31–5.
32. Wood JM, Black AA. Ocular disease and driving. *Clin Exp Optom.* 2016; 99 (5): 395–401. doi: 10.1111/cxo.12391
33. Pravilnik o spremembah in dopolnitvi Pravilnika o zdravstvenih pogojih voznikov motornih vozil. *Uradni list RS* št. 17/2022; p. 878.
34. Pravilnik o zdravstvenih pogojih voznikov motornih vozil. *Uradni list RS* št. 14/18 in 17/22.
35. Kobal N, Hawlina M. Comparison of visual requirements and regulations for obtaining a driving license in different European countries and some open questions on their adequacy. *Front Hum Neurosci.* 2022; 16: 927712. doi: 10.3389/fnhum.2022.927712
36. Anderson DE, Gbate DA, Rizzo M. Vision, attention, and driving. *Handb Clin Neurol.* 2021. 178: 337–60. doi: 10.1016/B978-0-12-821377-3.00017-9
37. Globočnik Petrovič M, Kosec D, Vidovič Valentinčič N, et al., eds. *Očesne bolezni in delazmožnost: Izbrana poglavja iz oftalmologije: Ještev dan.* Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2020.
38. Uradni list RS: Merila za ugotavljanje telesne in duševne zmožnosti za kandidate za voznike in voznike [internet]. c2023 [citirano 2023 Feb 13]. Dosegljivo na: https://www.uradni-list.si/files/RS_-2011-047-02201-OB-P001-0000.PDF
39. Bilban M. Vozniška zmožnost v starejših letih. In: Zupan A, Bilban M, eds. *Ocenjevanje sposobnosti za vožnjo avtomobila.* Ljubljana: Univerzitetni rehabilitacijski inštitut-Soča, Zavod za varstvo pri delu; 2014. p. 161–78.
40. Shah P, Schwartz SG, Gartner S, et. al. Low vision services: A practical guide for the clinician. *Ther Adv Ophthalmol.* 2018; 10: 2515841418776264. doi:10.1177/2515841418776264
41. Pravilnik o tehničnih pripomočkih in prilagoditvi vozila. Ministrstvo za delo, družino, socialne zadeve in enake možnosti. *Uradni list RS*, št. 71/14, 37/17, 57/18 in 58/22.

Prispelo 7. 11. 2024

Katarina Skubec Močič¹, Breda Barbič Žagar²

Zdravljenje bolečine s šibkimi opioidnimi analgetiki s podaljšanim sproščanjem v ambulantni družinske medicine

Treatment of Pain Using Mild Opioid Drugs with Prolonged Release in Outpatient Clinic's

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična bolečina, zdravljenje bolečine, šibki opioidni analgetiki

IZHODIŠČA. Bolečina je po vsem svetu najpogostejši razlog za posvet z zdravnikom in en glavnih vzrokov invalidnosti. Ocenjuje se, da 40–60 % bolnikov s kronično bolečino ni ustrezno zdravljenih. Za zdravljenje stalne srednje močne do močne bolečine se priporoča jemanje dolgodelujočih šibkih opioidnih analgetikov, za lajšanje prebijajoče bolečine pa dodatno še jemanje kratkoddelujočih opioidnih analgetikov. Namen te raziskave je bil pridobiti podatke o tem, pri katerih vrstah in trajanju bolečine, prisotnosti pridruženih bolezni ter neuspešnosti morebitnega predhodnega protibolečinskega zdravljenja se specialisti družinske medicine odločajo za zdravljenje bolečine s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem. **METODE.** V opazovalni večcentrični epidemiološki raziskavi so sodelovali 103 raziskovalci iz različnih slovenskih zdravstvenih ustanov, ki so skupno vključili 893 bolnikov (preiskovancev). Za vsakega bolnika je bil predviden enkratni zajem podatkov. Poleg demografskih podatkov se je zbiralo podatke o: predhodnem protibolečinskem zdravljenju, jakosti, trajanju ter vrsti bolečine, pridruženih boleznih oz. dejavnikih tveganja za nekatere bolezni pri bolnikih, ki so jim uvedli zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem; in številu bolnikov, ki so pred zajemom podatkov bolečino občutili ponoči. Pri uvedbi zdravljenja s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem se je spremljalo, kakšna sta povprečno predpisano trajanje zdravljenja in povprečni predpisani odmerek ter katero je drugo najpogostejše sočasno analgetično zdravljenje. **REZULTATI.** Specialisti družinske medicine so šibek opioidni analgetik s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje srednje močne do močne bolečine najpogosteje predpisali bolnikom, starim 60–80 let, ter tistim, ki so imeli poleg bolečine še druga obolenja ali dejavnike tveganja za nekatere bolezni, predvsem srčno-žilne in bolezni prebavil ali sladkorno bolezen. Med bolniki, ki so občutili bolečino in so jim predpisali zdravljenje, je prevladovala bolečina v križu ali mišično-skeletna bolečina zaradi drugih vzrokov, sledile so bolečina po poškodbi, nevropatska bolečina, bolečina zaradi rakavega obolenja, revmatska bolečina in druge. Skoraj vsem bolnikom (99 %) so predpisali kombinacijo tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem v jakosti 75 mg/650 mg. Večina (74 %) je jemala dnevni odmerek po 150 mg/1300 mg oz. dve tableti na dan, prevladovalo pa je priporočeno trajanje zdravljenja, to je en teden ali več. **RAZPRAVA.** Stalen nadzor bazalne bolečine in nadzor bolečine ponoči sta se izkazala kot najpomembnejša razloga za uvedbo zdravljenja s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem.

¹ Katarina Skubec Močič, dr. med., Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje; katarina.skubec@zd-celje.si

² Breda Barbič Žagar, dr. med. Krka, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic pain, pain treatment, mild opioids

BACKGROUND. Pain is the most common reason for seeking medical consultation world-wide and one of the leading causes of disability. It is estimated that 40–60% of patients with chronic pain are not adequately treated. Effective pain management depends on the duration of analgesia and the regular intake of medication, which helps maintain a consistent level of active substances in the body and prevents pain recurrence. For the treatment of persistent moderate to severe pain, the use of long-acting weak opioids is recommended, while short-acting opioids are additionally used for breakthrough pain relief. This study aimed to gather data on when a family medicine specialist decides to initiate pain treatment with a prolonged-release weak opioid, considering the type and duration of pain, the patient's comorbidities, and the effectiveness of any previous pain treatment. **METHODS.** This observational, multicenter epidemiological study involved 103 researchers from various Slovenian research centers, that examined a total of 893 patients. For each patient, a one-time data collection was planned. In addition to demographic data, we also examined the proportion of patients who had previously received pain treatment, the average intensity and duration of pain, and the most common types of pain. We also investigated which comorbidities or risk factors were present in patients who were prescribed a prolonged-release weak opioid and what percentage of patients experienced night-time pain before data collection. When initiating treatment with a prolonged-release weak opioid, we monitored the average prescribed treatment duration, the average prescribed dose, and the second most common concurrent pain treatment. **RESULTS.** Family medicine specialists most frequently prescribed prolonged-release weak opioids for the treatment of moderate to severe pain in patients aged 60–80 years, particularly those with comorbidities or risk factors for certain diseases, especially cardiovascular and gastrointestinal diseases or diabetes. Among patients experiencing pain and receiving treatment, lower back pain or musculoskeletal pain of other origins was the most common, followed by post-injury pain, neuropathic pain, cancer-related pain, rheumatic pain, and others. Almost all patients (99%) were prescribed a combination of prolonged-release tramadol and paracetamol at a strength of 75 mg/650 mg. The majority (74%) took a daily dose of 150 mg/1300 mg (two tablets per day), with the recommended treatment duration being one week or longer. **DISCUSSION.** Researchers identified continuous control of baseline pain and night-time pain management as the most important reasons for initiating treatment with a prolonged-release weak opioid.

IZHODIŠČA

Bolečina je po vsem svetu najpogostejši razlog za posvet z zdravnikom in eden glavnih vzrokov za invalidnosti (1).

Kronična bolečina predstavlja veliko osebno in ekonomsko breme, saj po podatkih nekaterih raziskav za njo trpi več kot 30 % ljudi po vsem svetu. V primerjavi z akutno bolečino, ki se pojavi nenadoma in je praviloma kratkotrajna, je kronična dolgotrajna (traja vsaj tri mesece) in jo je najbolje obravnavati kot samostojno bolezen. Ocenjuje se, da 40–60 % bolnikov s kronično bolečino ni ustrezno zdravljenih, prav tako je neustrezno zdravljena akutna bolečina pri različnih bolezenskih stanjih. Biopsihosocialni model kronične bolečine njene fizične simptome predstavlja kot preplet bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov. Bolečina lahko povzroča psihološko stisko in težave s spanjem. Če jo obvladujemo, pozitivno vplivamo na kakovost življenja (1, 2). Ključno je, da zagotavljamo trajno analgezijo – redno jemanje zdravila zagotavlja njegovo stalno raven v telesu, kar je ključnega pomena pri vzdrževanju primerne stopnje analgezije. Za zdravljenje stalne srednje močne do močne bolečine se priporoča jemanje dolgodelujočih šibkih opioidnih analgetikov, za lajšanje prebijajoče bolečine pa po potrebi dodatno še kratkodelujoče opioidne analgetike (3).

METODE

V raziskavo so bili vključeni 903 bolniki, starejši od 18 let, s srednje močno do močno bolečino, ki so bili v skladu z redno klinično prakso in povzetkom glavnih značilnosti zdravila primerni za uvedbo zdravljenja s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem. Zaradi nepopolnih podatkov je bilo na koncu v raziskavo vključenih 893 bolnikov. Za vsakega bolnika je bil predviden enkraten zajem podatkov, zbirali smo le tiste podatke, ki so bili ključni za epidemiološko raziskavo in v skladu z redno klinično prakso zdravljenja srednje

močne do močne bolečine. Prvi bolnik je bil v raziskavo vključen 27. marca 2023, zadnji je raziskavo zaključil 14. decembra 2023.

Zbirali smo demografske podatke (spol, starost) ter podatke o diagnozi in zdravljenju. Zanimalo nas je, kakšen je delež bolnikov, ki so že prejeli analgetike, kakšni sta povprečna jakost in trajanje bolečine ter katere vrste bolečine so najpogostejše. Pri uvedbi zdravljenja s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem smo spremljali, kakšna sta povprečno predpisano trajanje zdravljenja in povprečni predpisani odmerek ter katero je drugo najpogostejše sočasno protibolečinsko zdravljenje.

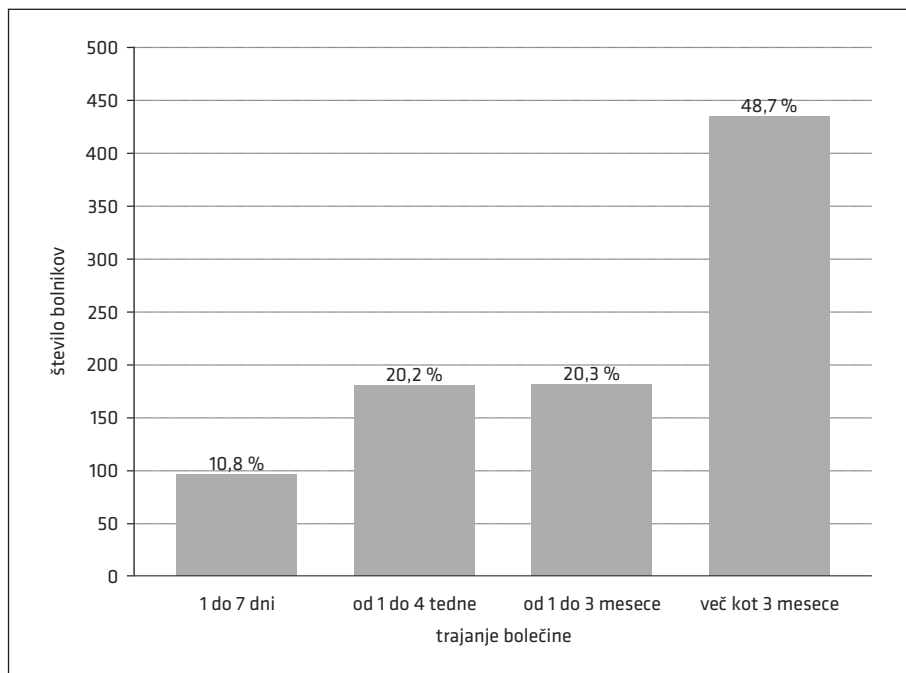
Zanimalo nas je tudi, kateri so najpogostejši razlogi za uvedbo zdravljenja s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem, kakšen je delež bolnikov, ki so bolečino pred uvedbo zdravljenja občutili tudi ponoči, ter kateri so najpogostejši dejavniki tveganja za različne bolezni oz. katere pridružene bolezni imajo bolniki, ki so jim predpisali zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem.

Za raziskavo je Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko 24. januarja 2023 izdala pozitivno mnenje, odobritev vodi pod številko 0120-452/2022/5. Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke je pozitivno mnenje za začetek raziskave podala 31. januarja 2023.

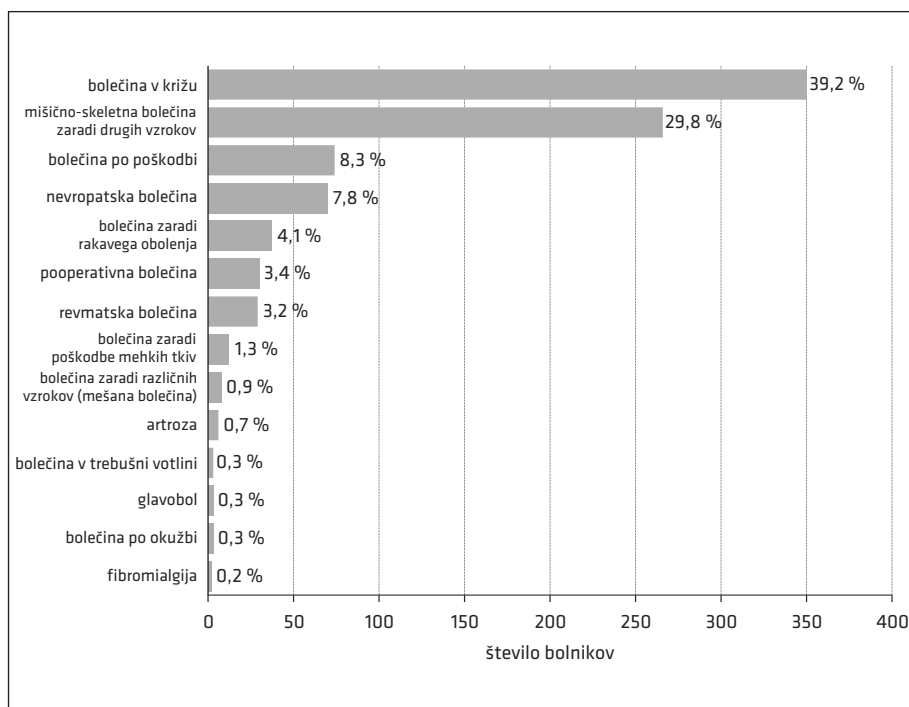
REZULTATI

Povprečna starost bolnikov je bila 66,3 leta – najstarejši bolnik je bil star 99 let, najmlajši pa 18 let. Prevladovala so ženske, ki jih je bilo 550 (61,6 %), moških pa 343 (38,4 %).

Pri skoraj polovici bolnikov je bolečina trajala več kot tri mesece, pri petini od enega do treh mesecev in pri petini od enega do štirih tednov. Najmanj je bilo bolnikov, pri katerih je bolečina trajala manj kot en teden. Za enega bolnika tega podatka ni bilo. Podatki o trajanju bolečine so natančneje prikazani na sliki 1.



Slika 1. Število (delež) bolnikov glede na trajanje bolečine.



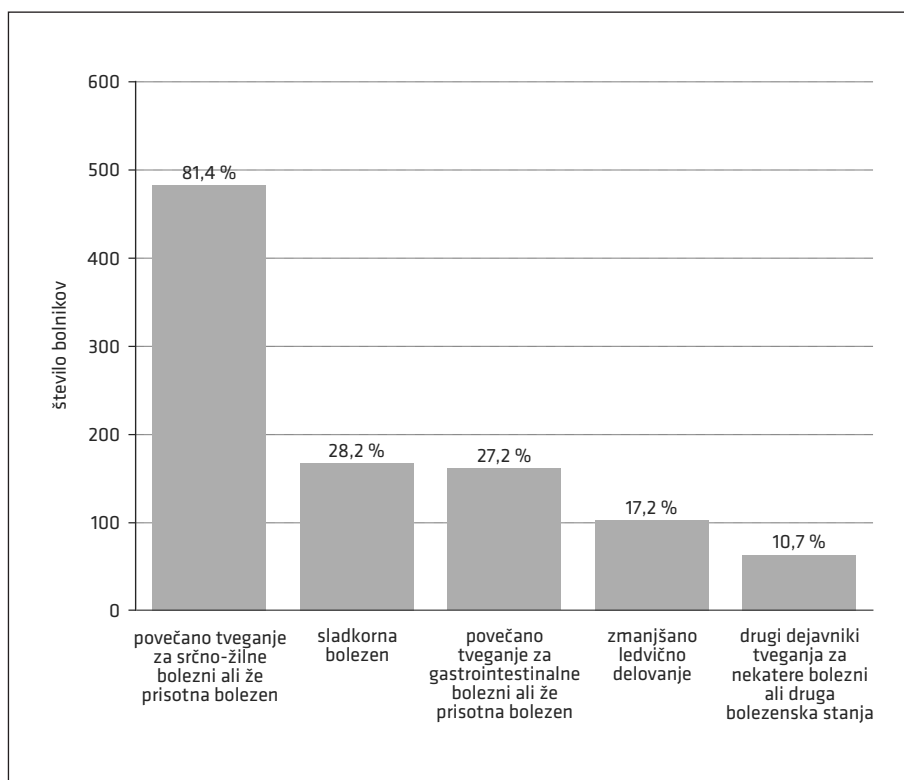
Slika 2. Število (delež) bolnikov glede na vrsto bolečine.

Prevladovali sta dve vrsti bolečine, in sicer bolečina v križu, ki je bila prisotna pri 350 (39,2 %) bolnikih, in mišično-skeletna bolečina zaradi drugih vzrokov, ki je bila prisotna pri 266 (29,8 %) bolnikih. Bolečina po poškodbi je bila prisotna pri 74 (8,3 %) bolnikih, nevropatska pri 70 (7,8 %) bolnikih, bolečina zaradi rakavega obolenja pri 37 (4,1 %) bolnikih, pooperativna pri 30 (3,4 %) bolnikih in revmatska pri 29 (3,2 %) bolnikih. Delež bolnikov z bolečino zaradi poškodbe mehkih tkiv, različnih vzrokov (mešana bolečina), artroze, po okužbi ter z glavobolom, bolečino v trebuhu in fibromialgijo je bil majhen (slika 2).

Povprečna jakost bolečine, ocenjena po vizualni analogni lestvici (0–10), je bila 7,2, najnižja je bila 3 in najvišja 10.

Večina bolnikov, kar 788 (88,2 %), je bolečino občutilo tudi ponoči.

Dve tretjini (592) bolnikov sta imeli pridružene dejavnike tveganja za nekatere bolezni ali bolezenska stanja (slika 3), en bolnik je seveda lahko imel več različnih. Srčno-žilne bolezni ali povečano tveganje zanje je imelo kar 482 (81,4 %) bolnikov, sladkorna bolezen 167 (28,2 %), gastrointestinalne bolezni ali povečano tveganje zanje 161 bolnikov (27,2 %), zmanjšano ledvično delovanje sta imela 102 (17,2 %) bolnika, osteoporozo jih je imelo 11 (1,9 %), bolezni dihal 8 (1,4 %), rakava obolenja 8 (1,4 %), bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva 7 (1,2 %), duševne in vedenjske motnje 7 (1,2 %) ter bolezni živčevja 6 (1,0 %) bolnikov. Bolezni krvi in



Slika 3. Število bolnikov glede na pridružene dejavnike tveganja za nekatere bolezni ali bolezenska stanja, vsak je seveda lahko imel več različnih. Kategorije z majhnimi deleži so združene pod stolpcem drugi dejavniki tveganja za nekatere bolezni ali druga bolezenska stanja.

kostnega mozga je imelo 5 (0,8 %) bolnikov, bolezní ščitnice 3 (0,5 %) in luskavico 2 (0,3 %). Bolnikov z drugimi boleznimi, ki jih nismo mogli uvrstiti v nobeno od navedenih kategorij, je bilo 6 (1,0 %).

Večina bolnikov, kar 836 (93,6 %), je predhodno jemala analgetike – zdravila brez recepta je jemalo 201 (24 %) bolnikov, 818 (97,8 %) pa jih je jemalo zdravila na recept. Vsak je seveda lahko jemal kombinacijo obojega.

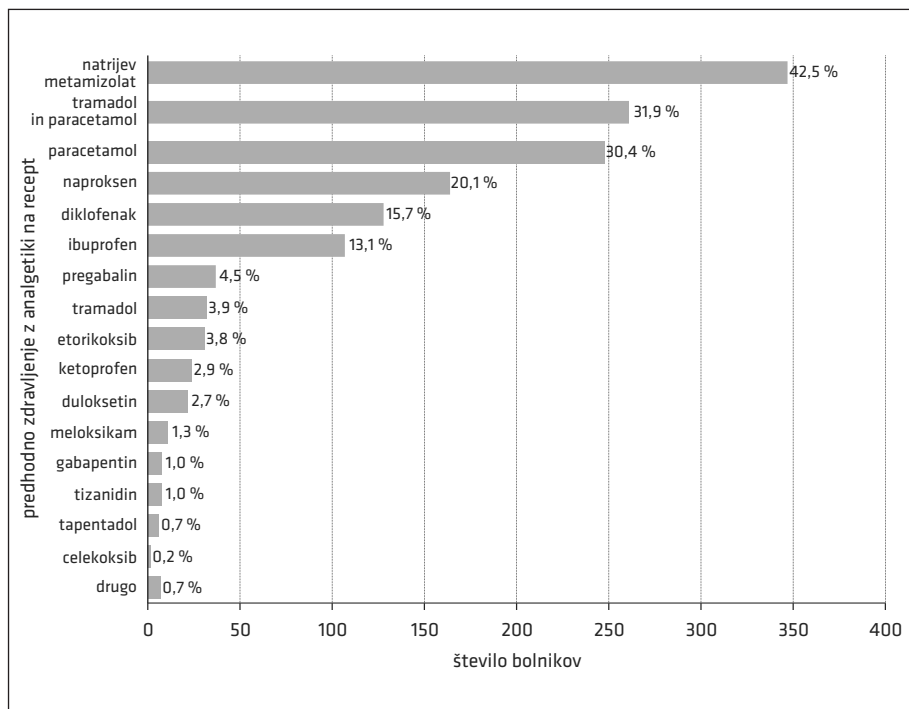
Bolniki, ki so jemali analgetik na recept, so se najpogosteje predhodno zdravili z natrijevim metamizolatom, takih je bilo kar 347 (42,5 %). S kombinacijo paracetamola in tramadola se je predhodno zdravilo 261 (31,9 %) bolnikov, s paracetamolom pa 248 (30,4 %) bolnikov. Na sliki 4 je prikazano, koliko bolnikov in v kolikšnem deležu se je predhodno zdravilo s katero učinkovino.

Bolniki, ki so se predhodno zdravili s kombinacijo tramadola in paracetamola,

so povprečno jemali odmerek po 122,86 mg/1064,79 mg povprečno 2,87-krat na dan. Večina, kar 209 (80,1 %) bolnikov, je jemalo po 37,5 mg/325 mg trikrat na dan, 48 (18,4 %) bolnikov pa po 75 mg/650 mg dvakrat na dan. Za 4 bolnike ni tega podatka.

Kar 884 (99 %) bolnikom so v nadaljevanju zdravljenja predpisali kombinacijo tramadola in paracetamola v odmerku 75 mg/650 mg s podaljšanim sproščanjem. Za enega bolnika ni podatka o zdravljenju. Povprečno predpisano število odmerkov na dan je bilo 1,9 v povprečnem odmerku po 143,2 mg/1241,2 mg. Pri 735 (83 %) bolnikih je bilo povprečno predpisano trajanje zdravljenja 30,6 dneva. Jemanje po potrebi so priporočili 149 (17 %) bolnikom.

Večini (78,1 %) bolnikov so predpisali en teden, 35,6 % bolnikov pa en, dva ali tri mesece. Le 5 % bolnikov so predpisali trajanje zdravljenja manj kot en teden (tabela 1).



Slika 4. Število bolnikov glede na predhodno zdravljenje z analgetiki na recept. Sočasno so lahko jemali več analgetikov.

Tabela 1. Število bolnikov, zdravljenih s kombinacijo tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem, glede na priporočeno trajanje zdravljenja. N – število bolnikov.

	N (%)	N (%)
1 dan	3 (0,3 %)	44 (5 %)
2 dni	0 (0 %)	
3 dni	2 (0,2 %)	
4 dni	7 (0,8 %)	
5 dni	25 (2,8 %)	
6 dni	7 (0,8 %)	
1 teden	144 (16,3 %)	376 (42,5 %)
2 tedna	181 (20,5 %)	
3 tedne	51 (5,8 %)	
1 mesec	158 (17,9 %)	315 (35,6 %)
2 meseca	40 (4,5 %)	
3 mesece	117 (13,2 %)	
po potrebi	149 (16,9 %)	149 (16,9 %)

Več kot polovici, 474 (53,1 %) bolnikom, ki so jim ob zajemu podatkov predpisali zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem, so sočasno predpisali vsaj še en analgetik. Z natrijevim metamizolatom se je zdravilo 258 (54,4 %) bolnikov, z zdravili iz skupine nesteroidnih protivnetnih zdravil pa 201 (42,4 %) bolnik, in sicer z naproksenom (66 bolnikov; 13,9 %), ibuprofenom (54 bolnikov; 11,4 %), diklofenakom (49 bolnikov; 10,3 %), etorikoksibom (14 bolnikov; 3,0 %), ketoprofenom (12 bolnikov; 2,5 %) in meloksikamom (7 bolnikov; 1,5 %). Manjši je bil delež bolnikov, ki so jemali pregabalina (34 bolnikov; 7,2 %), paracetamol (30 bolnikov; 6,3 %), duloksetin (18 bolnikov; 3,8 %), kombinacijo paracetamola in tramadola (13 bolnikov; 2,7 %), tizanidin (12 bolnikov; 2,5 %), gabapentin (7 bolnikov; 1,5 %) in naratriptan (3 bolniki; 0,6 %). Bolnikov, ki so jemali druge učinkovine, je bilo malo (slika 5).

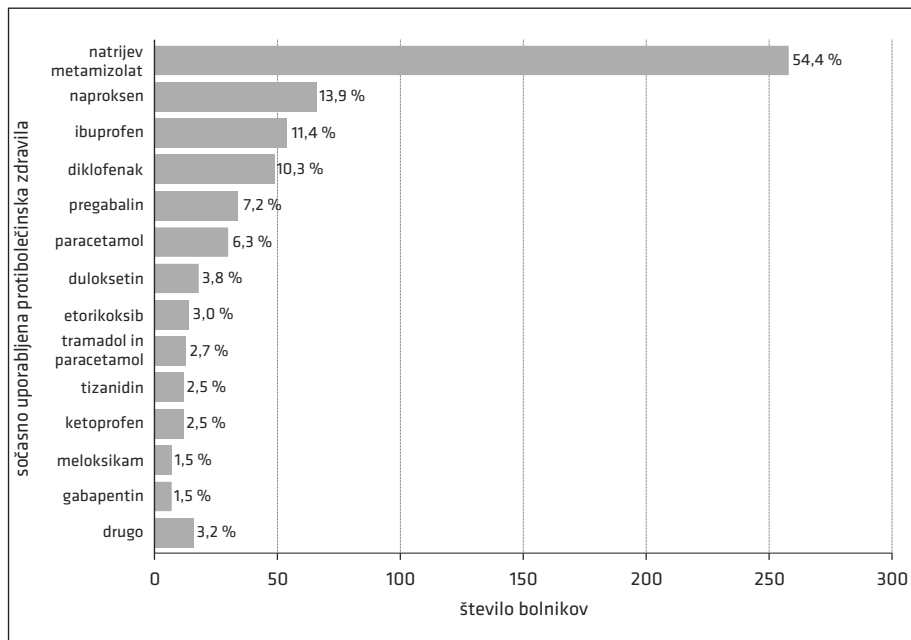
Zdravniki so med razlogi za zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem lahko izbrali enostavnejši

režim odmerjanja, manj tablet, nadzor bolečine ponoči, stalen nadzor bazalne bolečine, boljše sodelovanje bolnika pri zdravljenju ali so navedli drug razlog. Kot najpomembnejša razloga so pri 63,3 % bolnikov izbrali nadzor bolečine ponoči in pri 65,7 % stalen nadzor bazalne bolečine. Sledili so še boljše sodelovanje bolnika pri 41,5 % bolnikov, manj tablet pri 33,3 % in enostavnejši režim odmerjanja pri 32,6 % bolnikov (slika 6).

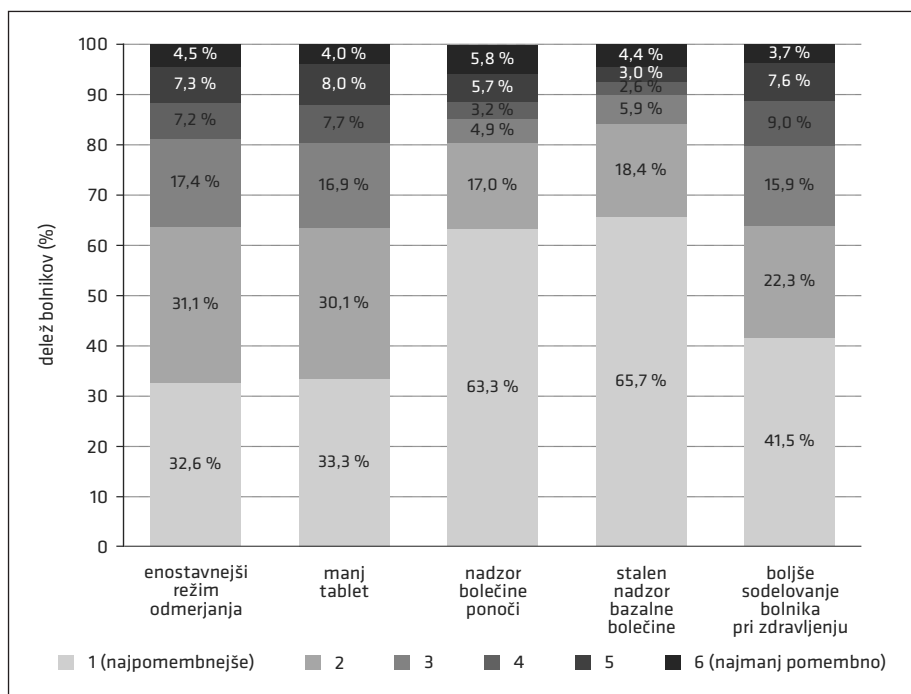
RAZPRAVA

Glavni cilj te opazovalne večcentrične epidemiološke raziskave je bil dobiti podatke o tem, kdaj se specialist družinske medicine odloči za zdravljenje bolečine s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem glede na vrsto in trajanje bolečine, bolnikove pridružene bolezni ter glede na neuspešnost morebitnega predhodnega protibolečinskega zdravljenja. Za boljše načrtovanje zdravljenja smo pridobili tudi podatke o režimih predpisovanja analgetikov.

Na slovenskem trgu sta od šibkih opioidnih analgetikov s podaljšanim sproščanjem



Slika 5. Število (delež) bolnikov glede na sočasno protibolečinsko zdravljenje z različnimi učinkovinami.



Slika 6. Delež bolnikov glede na zdravnikovo odločitev za zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem. Zdravnik je razloge razvrstil po pomembnosti.

na voljo tramadol z jakostjo 100 mg, 150 mg in 200 mg ter kombinacija tramadola in paracetamola z jakostjo 75 mg/650 mg (4).

Rezultati potrjujejo, da specialisti družinske medicine ta zdravila v klinični praksi predpisujejo za zdravljenje srednje močne do močne bolečine, kar je v skladu s strokovnimi priporočili (5).

Glede na rezultate jih najpogosteje predpisujejo starejšim bolnikom, starim 60–80 let, in zelo pogosto bolnikom, ki imajo poleg bolečine še druga obolenja ali dejavnike tveganja za nekatere bolezni, najpogosteje za srčno-žilne in bolezni prebavil ter sladkorno bolezen. Predvidevamo, da se zdravniki pri teh bolnikih želijo izogniti uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil zaradi neželenih učinkov na srce, žilje, prebavila in ledvice, kar je tudi v skladu s strokovnimi priporočili (6).

Šibek opioidni analgetik s podaljšanim sproščanjem so najpogosteje predpisali bolnikom z bolečino v križu in mišično-skeletno bolečino zaradi drugih vzrokov, ki sta tudi sicer v Sloveniji najpogostejši vrsti kronične bolečine (7). Pridobljeni podatki potrjujejo, da se pri teh dveh vrstah bolečine zdravniki najpogosteje odločijo za zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem. Po pogostosti sledijo še bolečina po poškodbi, nevropatska bolečina, bolečina zaradi rakavega obolenja, revmatska bolečina in druge, kar se ujema z izsledki še nekaterih epidemioloških raziskav (1).

Ob zajemu podatkov so skoraj vsem bolnikom (99 %) predpisali zdravljenje s kombinacijo tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem z jakostjo 75 mg/650 mg (Doreta® SR). Ta zagotavlja dolgotrajnejši analgetični učinek in se v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila jemlje dvakrat dnevno (na 12 ur; največ štiri tablete na dan, kar ustreza 300 mg tramadola in 2600 mg paracetamola) (8). V raziskavi so večini bolnikom (74 %) predpisali dnevni odmerek 150 mg/1300 mg oz. dve tableti na

dan, prevladovalo pa je priporočeno trajanje zdravljenja, to je en teden ali več.

Pri jemanju zdravila s podaljšanim sproščanjem se zaradi manjšega števila odmerkov izboljša sodelovanje bolnikov, kar pri številnih bolezenskih stanjih prispeva k boljšemu nadzoru nad simptomi (9, 10). Tudi pri tramadolu in drugih opioidnih analgetikih je dokazano, da jemanje zdravil s podaljšanim sproščanjem izboljša sodelovanje bolnikov in lahko zmanjša neprijetnosti, povezane z rednim jemanjem kratkodelujočih opioidnih analgetikov (11, 12). Te prednosti so prepoznali tudi sodelujoči raziskovalci. Kot najpomembnejša razloga za predpisano zdravljenje s šibkim opioidnim analgetikom s podaljšanim sproščanjem so navedli stalen nadzor bazalne bolečine in nadzor bolečine ponoči, sledili so še boljše sodelovanje bolnika pri zdravljenju, manj tablet in enostavnejši režim odmerjanja. Prednosti kombinacije tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem z jakostjo 75 mg/650 mg (Doreta® SR) pri zdravljenju bolečine v klinični praksi in njen ugoden vpliv na izboljšanje spanja bolnikov potrjujejo tudi rezultati drugega kliničnega preizkušanja (13).

Zdravniki se vse bolj zavedajo prednosti multimodalnega zdravljenja bolečine, kar potrjujejo tudi rezultati te raziskave. Malo več kot polovici bolnikov so od zajema podatkov poleg jemanja šibkega opioidnega analgetika s podaljšanim sproščanjem predpisali sočasno zdravljenje z dodatnim analgetikom (najpogosteje z natrijevim metamizolatom).

Glede na rezultate lahko sklepamo, da specialisti družinske medicine v klinični praksi za zdravljenje različnih vrst bolečine pogosto izberejo šibke opioidne analgetike s podaljšanim sproščanjem, še posebno kadar je treba zagotoviti stalen nadzor bazalne bolečine in dolgotrajnejši analgetični učinek, kar posledično, zlasti ponoči, vpliva na boljšo kakovost spanja.

LITERATURA

1. Real world management of pain: Do patient-specific factors influence treatment decisions and its outcomes? (RELIEF) [internet]. Strasbourg: European Medicines Agency. c2024 [citirano 2025 Feb 21]. Dosegljivo na: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3980/administrative-details>
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021; 397 (10289): 2082–97. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
3. Vallerand AH. The use of long-acting opioids in chronic pain management. *Nurs Clin North Am*. 2003; 38 (3): 435–45. doi: 10.1016/S0029-6465(02)00094-4
4. Centralna baza zdravil [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje. c2012–2014 [citirano 2025 Feb 21]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
5. WHO: Cancer Pain Relief. [internet]. Geneva: World Health Organization; c2024 [citirano 2025 Feb 21]. Dosegljivo na: <https://iris.who.int/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>
6. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn*. 2015; 84 (1): 3–15.
7. Požlep G, Krčevski Škvarč N, Pekle Golež A, et al. eds. Kronična bolečina v Sloveniji. Novo mesto: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine; 2020.
8. Krka: Doreta SR [internet]. Novo mesto: Krka; [citirano 2025 Feb 21]. Dosegljivo na: <https://www.krka.si/izdelki/nasi-izdelki/zdravila-na-recept/doreta-sr-75-60-mg-tablete/>
9. Richter A, Anton SF, Koch P, et al. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther*. 2003; 25 (8): 2307–35, 2306. doi: 10.1016/S0149-2918(03)80222-9
10. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23 (8): 1296–310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0
11. Vallerand AH. The use of long-acting opioids in chronic pain management. *Nurs Clin North Am*. 2003; 38 (3): 435–45. doi: 10.1016/S0029-6465(02)00094-4
12. Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Raffa RD. Extended-release formulations of tramadol in the treatment of chronic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12 (11): 1757–68. doi: 10.1517/14656566.2011.576250
13. Malec-Milewska M, Grazio S, Požlep G, et al. Efficacy and safety of sustained release tramadol hydrochloride/paracetamol in patients with moderate to severe acute low back pain. *Lekarz POZ*. 2022; 8 (6): 427–37.

ALGOMINAL[®]

filmsko obložene tablete, 500 mg

natrijev metamizolat



Pakiranje po **30** in **100** tablet.



Edini metamizol v obliki ovalnih filmsko obloženih tablet za lažje jemanje zdravila. (1, 2)

Sestava Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg metamizola v obliki natrijevega metamizolata monohidrata. **Terapevtske indikacije** Akutne hude bolečine po poškodbi ali operaciji. Kolike. Bolečine zaradi tumorjev. Druge akutne ali kronične hude bolečine, če so drugi terapevtski ukrepi kontraindicirani. Močno zvišana telesna temperatura, pri kateri drugi ukrepi niso bili učinkoviti. Algominal je indiciran pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let ali več. **Odmerjanje in način uporabe** Odmerjanje Odmerke se določijo glede na intenzivnost bolečine ali zvišano telesno temperaturo in bolnikov odziv na zdravilo. Izbrati je treba najmanjši odmerek, s katerim je mogoče obvladati bolečino in zvišano telesno temperaturo. Odrasli in mladostniki, stari 15 let in več (težji od 53 kg), lahko s posameznim odmerkom vzamejo do 1000 mg metamizola, in sicer do 4-krat na dan, na 6 do 8 ur, kar ustreza največjemu dnevnemu odmerku 4000 mg. Opazen učinek je mogoče pričakovati 30 do 60 minut po peroralnem vnosu. **Pediatrična populacija** Zdravilo se ne priporoča pri otrocih, mlajših od 15 let, ker je količina 500 mg metamizola, ki jo vsebuje ena tableta, fiksna. **Starejša populacija, oslabilci bolniki in bolniki z zmanjšanim očistkom kreatinina** Odmerke je treba zmanjšati, saj je lahko izločanje presnovnih produktov metamizola pri teh bolnikih podaljšano. **Okvara jeter ali ledvic** Ker se ob okvari jeter ali ledvic hitrost izločanja zmanjša, se je treba izogibati večkratnim velikim odmerkom. Pri kratkotrajnem jemanju odmerka ni treba zmanjšati. Do zdaj še ni dovolj izkušenj z dolgotrajnim jemanjem metamizola pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic. **Trajanje zdravljenja** Odvisno je od vrste in resnosti bolezni. Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba redno preverjati krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko. **Način uporabe** Tablete je treba pogoltniti cele in z dovolj tekočine (npr. s kozarcem vode). **Kontraindikacije** Preobčutljivost za učinkovino, druge pirazoline ali pirazolidine (to vključuje tudi bolnike, pri katerih se je po jemanju teh učinkovin pojavila npr. agranulocitoza ali huda kožna reakcija). Preobčutljivost za katerikoli pomožni snov v zdravilu. Bolniki z znanim sindromom analgetične astme ali znano intoleranco za analgetike urtikarijskega ali angioedemskega tipa, tj. bolniki, pri katerih se pojavi bronhospazem ali druga anafilaktoidna reakcija na salicilate (npr. urtikarija, rinitis, angioedem), paracetamol ali druge neopioidne analgetike, kot so diklofenak, ibuprofen, indometacin ali naproksen. **Motnje v delovanju kostnega mozga** (npr. po zdravljenju s citostatiki zdravili) ali hematopoetske bolezni. Prirojeno pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (tveganje za hemolizo). Akutna intermitentna jetna porfirija (tveganje za napad porfirije). Tretje trimeseje nosečnosti. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Algominal vsebuje pirazolski derivat metamizol in je povezan z redkim, vendar smrtno nevarnim tveganjem za pojav šoka in agranulocitoze. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi anafilaktična ali druga imunološko posredovana reakcija na Algominal (npr. agranulocitoza), obstaja zelo veliko tveganje, da bodo podobno reagirali tudi na druge neopioidne analgetike, pirazoline in pirazolidine in obratno. Tveganje za anafilaktoidne reakcije na Algominal, ki so lahko hude, je znatno večje pri bolnikih s sindromom analgetične astme ali intoleranco za analgetike urtikarijskega ali angioedemskega tipa, pri bolnikih z bronhialno astmo, zlasti pri bolnikih s sočasnimi rinosinuzitisom in nosnimi polipi, pri bolnikih s kronično urtikarijo ter bolnikih z intoleranco za barvila, konzervanse ali alkohol. Če se pojavijo znaki trombocitopenije ali pancytopenije, je treba jemanje zdravila nemudoma prekiniti in spremljati krvno sliko. Pri zdravljenju z metamizolom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni. Algominal lahko sproži hipotenzivne reakcije, ki so lahko odvisne od velikosti odmerka. Pri parenteralnem jemanju je verjetnost za pojav teh reakcij večja kot pri enteralnem. Pri bolnikih, ki so jih zdravili z metamizolom, so poročali o primerih akutnega hepatitisa s prevladujočim hematocelničnim vzorcem, ki so se pojavili nekaj dni do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Večina bolnikov je po prekinitvi zdravljenja z metamizolom okrevala, kljub temu pa so poročali o posameznih primerih napredovanja bolezni v akutno odpoved jeter, zaradi česar je bila potrebna presaditev jeter. Mehanizem z metamizolom povezan poškodbe jeter ni popolnoma pojasnjen, podatki pa kažejo na imunsko-alergijski mehanizem. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Metamizol lahko inducira presovne encime, vključno s CYP2B6 in CYP3A4. Sočasno jemanje metamizola in bupropiona, efavirenza, metadona, valproata, ciklospolina, takrolimusa ali serralina lahko povzroči zmanjšanje plazemskih koncentracij teh zdravil in posledično zmanjšanje klinične učinkovitosti. Sočasno jemanje Algominala in klorpromazina lahko povzroči hudo hipotermijo. Sočasno jemanje metamizola in metotreksata lahko poveča hematotoksičnost metotreksata, zlasti pri starejših bolnikih. Metamizol lahko pri sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline oslabi delovanje acetilsalicilne kisline proti strjevanju krvi. Prav tako lahko zmanjša koncentracijo bupropiona v krvi. Med zdravljenjem z metamizolom so pri laboratorijskih testih, ki temeljijo na Trinderjevi ali podobnih reakcijah, poročali o vplivu na laboratorijske izvide (npr. pri določanju kreatinina, trigliceridov, holesterola HDL ali serumskih koncentracij sečne kisline). **Ploščnost, nosečnost in dojenje** Na voljo je malo podatkov o jemanju metamizola pri nosečnicah. Na splošno se metamizol v prvem in drugem trimeseju ne priporoča. Jemanje v tretjem trimeseju je povezano s fetotoksičnostjo (okvaro ledvic, kontrakcijo arterioznega duktusa), zato je kontraindicirano. Razgradni produkti metamizola v pomembnih količinah prehajajo v materino mleko, zato se je treba izogibati zlasti ponavljajočemu se jemanju metamizola med dojenjem. Pri enkratnem odmerku metamizola materam vsuetemu, da mleko zbira 48 ur po odmerku in ga zavrejo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev** Ni znano, da bi zdravilo v priporočenem odmerku območju zmanjšalo koncentracijo ali odzivnost. Kljub temu je iz previdnostnih razlogov vsaj pri večjih odmerkih treba upoštevati možnost poslabšanja, bolnik pa se mora izogibati upravljanju strojev in vozil ter drugim nevarnim dejavnostim. To še posebno velja v kombinaciji z alkoholom. **Neželeni učinki** Občasno se lahko med jemanjem ali po prenehanju jemanja zdravila pojavijo hipotenzivne reakcije, ki so lahko po izvoru farmakološke in jih ne spremljajo drugi znaki anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije. Občasno se lahko pojavi fiksni medikamentozni eksantem. Drugi neželeni učinki so redki, zelo redki ali neznane pogostosti. Imetnik dovoljenja za promet z zdravili Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 30 in 100 filmsko obloženih tablet po 500 mg metamizola. **Datum zadnje revizije besedila** 29. 6. 2024.

Samo za strokovno javnost. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila je objavljen na www.krka.si.

Literatura 1. Colorcon Inc.; 2006 [citirano 5.7.2021]. Dostopno na naslovu: <https://www.globenewswire.com/news-release/2006/10/11/349400/106643/en/New-Study-Shows-Oval-Film-Coated-Tablets-are-Easier-to-Swallow-Than-Uncoated-Tablets-or-Caplets-or-Gelatin-Capsules.html>. 2. Centralna baza zdravil.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija, www.krka.si



Rok Erzar¹

Ko glive zavzamejo več kot kruh

Šestletna deklica je decembra 2024 prišla v urgentno ambulantno zaradi vročine v zadnjih petih dneh, ki je kljub uporabi antipiretikov vztrajno naraščala. Poleg tega so starši poročali, da je večino časa zelo utrujena in neješča. Navajajo tudi, da deklico obliva občasna vročica, ki jo spremlja pospešeno dihanje. Starši so dan pred tem opazili tudi, da je deklici koža na mestu predhodnega operativnega posega pordeela.

Deklica je bila pred tremi tedni hospitalizirana zaradi vnetega slepiča. Načrtovana je bila laparoskopska odstranitev slepiča, ampak je bila zaradi zapletov med operacijo izvedena odprta operacija. Pred operacijo je imela deklica vstavljen osrednji venski kateter v subklavijsko veno, po katerem je tudi po operaciji preventivno pet dni prejemale antibiotično terapijo. V bolnišnici je prejemale intravenozno ceftriakson in metronidazol, po odpustu je prešla na per os zdravljenje z Augmentinom® (amoksisilin in klavulanska kislina). Deklica je bila odpuščena pet dni po operaciji, poleg antibiotikov je prejela tudi antiemetično in analgetično zdravljenje. V tednu pred nastankom novih simptomov ni bilo prisotnega kašlja, bruhanja ali driske. V zadnjih šestih mesecih družina ni nikamor potovala in nihče v družini ni imel podobnih simptomov.

Ob sprejemu v urgentno ambulantno je bila deklica neorientirana v času in prostoru ter je odgovarjala upočasnjeno, vendar ustrezno. Njen krvni tlak je znašal 95/60 mmHg, telesna temperatura aksilarno 39,4 °C, frekvenca srca je bila 125/min, kapilarni povratek nad 3 sekunde, frekvenca dihanja 24/min in saturacija hemoglobina v krvi 94 % brez dodanega kisika. Koža je bila hladna, potna in marmorirana. Pri pregledu trebuha je bila vidna dehiscirana pooperativna rana v desnem spodnjem kvadrantu. Koža v področju rane je bila pordeela, ob rani so bile vidne belo sive obloge. Palpatorno je bil trebuh napet in izrazito boleč na dotik. Opravljen je bil CT trebuha s kontrastnim sredstvom, na katerem je bilo vidnih več abscesov v spodnjem desnem kvadrantu trebušne votline.

Opravljene so bile osnovne laboratorijske preiskave krvi, ki so pokazale zmerno povišano koncentracijo prokalcitonina (0,8 ng/ml) z minimalno povišano koncentracijo C-reaktivne beljakovine (angl. C-reactive protein, CRP; 8,5 mg/l). Serumska koncentracija laktata je bila povišana (4,4 mmol/l). V krvni sliki sta izstopali eozinofilija ($2,5 \times 10^9/l$) in zmerna levkocitoza ($12,5 \times 10^9/l$), prisotna je bila tudi trombocitopenija ($98,5 \times 10^9/l$).

Lečeči zdravnik se je na podlagi izvidov odločil za odvzem krvi za hemokulture ter kultivacijo brisa iz pooperativne rane na mikrobiološkem gojišču. Hemokulture so bile pozitivne na glivne mikrobe. Poleg tega so odvzeli kri še za določitev antigenih testov na manan, galaktomanan in β -D-glukan. Pozitivna sta bila testa na manan in β -D-glukan. Test na galaktomanan je bil negativen.

Deklico so hemodinamsko stabilizirali ter jo napotili na kirurško odstranitev abscesov v trebušni votlini. Od sprejema naprej je prejemale intravenozno ehinokandine (kapsofundin). Stanje se ji je po dveh dneh izboljšalo, po enem tednu v krvi ni bilo več mogoče zaznati manana in β -D-glukana. Kontrolne hemokulture so bile negativne na glivne mikrobe.

¹ Rok Erzar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; rok.erzar@medrazgl.si

Vprašanja

1. Kakšna bi bila delovna diagnoza in kateri bi bili prvi ukrepi zdravljenja?
2. Na katere diferencialne diagnoze je treba še biti pozoren?
3. Kako bi na podlagi nekultivacijskih metod še lahko potrdili diagnozo?
4. Ali se okužba z iskanim mikrobom vedno izraža v tako hudi klinični sliki? Kakšne so bolj pogoste oblike okužbe?
5. Kako poteka zdravljenje iskane bolezni?

Odgovori

1. Na osnovi klinične slike in laboratorijskih izvidov posumimo na okužbo v trebuhu. Zaradi kliničnih znakov sepse in mikrobioloških izvidov postavimo delovno diagnozo invazivne kandidoze. To okužbo povzročajo dimorfne glive kvasovke iz rodu *Candida*, najpogostejše *Candida albicans*. To je vrsta kvasovk, ki je del normalne človeške mikrobiote. Pogosto jo najdemo na koži, v ustni votlini ter v prebavnem traktu. Čeprav je običajno neškodljiva, lahko pri določenih pogojih povzroča življenje ogrožajoče okužbe, za katere so glavni naslednji dejavniki tveganja: (1, 2):
 - dolgotrajno zdravljenje v enotah intenzivne terapije,
 - dolgotrajno vstavljeni osrednji venski katetri,
 - imunsko oslabljeni bolniki,
 - intravenski uživalci drog itd.

Invazivna kandidoza zajema tako kandidemijo (tj. okužbe krvnega obtoka s kandidami) kot globoko tkivno okužbo, ki izvira iz diseminirane okužbe primarno sterilnega organa. Okužbe notranjih organov in srčno-žilnega sistema so običajno precej hude in lahko vodijo v sepsu in septični šok (3). V primeru naše bolnice lahko glede na visoko vročino, hipotenzijo, motnjo zavesti in tahipnejo sklepamo, da je bila v stanju sepse. Na podlagi te ugotovitve je hitrost zdravljenja izjemnega pomena. V sklopu zdravljenja moramo nasloviti tako hemodinamsko nestabilnost kot samo okužbo, zato moramo čim prej najti mesto in povzročitelja okužbe. Z nadomeščanjem tekočin in uporabo vazoaktivnih zdravil poskušamo bolnico čim hitreje hemodinamsko stabilizirati. Ko je sum na sepsu postavljen, moramo s protiglivnim zdravljenjem začeti čim hitreje, najkasneje eno uro od postavljenega suma. Ker ima bolnica znake okužbe na mestu predhodne operacije, se priporoča tudi kirurška oskrba žarišča okužbe (4).

2. Pri glivni sepsi je ključnega pomena izključiti bakterijsko sepsu. Obe stanji se izrazita z znaki sepse, torej visoko vročino, hipotenzijo, tahikardijo in tahipnejo. To prekrivanje lahko vodi do napačne začetne diagnoze, kar odloži ustrezno zdravljenje. Pri razlikovanju med bakterijami in glivami so bistvenega pomena hemokulture. V primeru bolnice so bile hemokulture pozitivne na glivne mikrobe. Težava je, da glivne kulture pogosto potrebujejo daljši čas do zaznave rasti (5). Zato si pogosto pomagamo s posrednimi pokazatelji glivnih okužb, kot so antigenski testi in drugi glivni označevalci, ki jih lahko določamo v krvi ali drugih telesnih tekočinah in vzorcih. V začetnih fazah invazivne kandidemije bosta najpomembnejša antigena β -D-glukana in mana na v krvi. Oba sta bila v primeru naše bolnice pozitivna. Približno oceno vzroka nam

lahko podajo tudi vrednosti osnovnih laboratorijskih preiskav krvi. Koncentracije prokalcitonina so običajno močno povišane pri bakterijski sepsi, medtem ko so pri glivni sepsi lahko tudi normalne oz. le blago povišane. Prav tako je v primeru bakterijske sepse večinoma prisotna izrazita levkocitoza, ki ni tako pogosta pri glivnih okužbah. Pri glivnih sepsah je pogosta izrazita eozinofilija, ki je bila prisotna tudi pri naši bolnici (6, 7).

3. Zlati standard za diagnozo invazivne kandidoze je osamitev gliv iz krvi (hemokulture), drugih sterilnih tekočin ali tkiv in histološka preiskava vzorcev, odvzetih z običajno sterilnih mest (tj. krvni obtok in mesto operacije naše bolnice). Pri invazivnih okužbah organov so zaradi manjše občutljivosti lahko hemokulture negativne, stanje bolnikov pa ne dopušča invazivne diagnostike z odvzemom tkiva za mikrobiološke preiskave. V teh primerih si lahko pomagamo z določanjem glivnih označevalcev v krvi in nekaterih drugih telesnih tekočinah. Osrednji označevalci pri invazivnih glivnih okužbah so β -D-glukan, manan in galaktomanan. β -D-glukan je polisaharid celične stene mnogih gliv, in če je prisoten v krvi, nakazuje na prisotnost glivne okužbe, vendar ni specifičen za določen mikrob. Manan je specifičen antigen za rod *Candida* in je ob invazivni kandidozi prisoten v krvi. V celični steni gliv rodu *Aspergillus* pa najdemo polisaharid galaktomanan, ki je njihov specifičen označevalec. V primeru naše bolnice smo dobili pozitiven test na β -D-glukan in manan, kar nas usmerja v diagnozo invazivne kandidoze. V zadnjih letih se vedno pogosteje uporablja za dokazovanje invazivnih glivnih okužb tudi verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) (8, 9).
4. Kot omenjeno, so invazivne okužbe s kandidami precej redke. V večini primerov se okužbe izražajo v bolj lokalnih, površinskih okužbah, pogoste so tudi kolonizacije predvsem zgornjega dela prebavil, sečil in spolovil. Razrast in kolonizacija kandidate se pojavi, kadar pride do neravnovesja v telesni mikrobioti, ki sicer v normalnih razmerah razrast zaustavljajo. Do neravnovesja pride ob oslabiljenem imunskem sistemu in ob jemanju določenih zdravil. Najpogostejše oblike povrhnjih kandidoz so:
 - vaginalna kandidoza,
 - oralna kandidoza ali soor in
 - orofaringealna kandidoza.

Za vaginalno kandidozo je značilno srbenje, draženje ter gost bel izcedek. Prizadene številne ženske, zlasti med nosečnostjo, ali tiste, ki jemljejo oralne kontraceptive, ali med zdravljenjem z antibiotiki. Oseba z oralno kandidozo ima v ustni votlini odstranljive bele obloge (t. i. psevdomembrane) ter rdečo in otečeno sluznico. Pri orofaringealni kandidozi se pojavljajo podobne obloge in razdražena sluznica s pridruženo bolečino ob požiranju. Zadnja je pogosta pri bolnikih z aidsom in ostalih stanjih, ki oslabijo imunski odziv. Čeprav so našteje oblike kandidoze neprijetne, so s protiglivičnim zdravljenjem in ustreznimi higienskimi navadami uspešno zdravljene (10).

5. Pri prvem vprašanju smo že naslovili podporno zdravljenje septičnega šoka, ki ohranja bolnico pri življenju. Vendar je v primeru invazivne kandidoze potrebno tudi takojšnje in agresivno zdravljenje vzroka bolezni. Ker okužba prizadene krvni obtok in vitalne organe, se protiglivična zdravila dajejo intravensko. Tako se zagotovi visoka koncentracija zdravila v krvi ter hitra in učinkovita porazdelitev po telesu. Izbira protiglivičnega zdravljenja je odvisna od več dejavnikov, vključno s starostjo bolnika, mestom in

resnostjo okužbe ter stanjem imunskega sistema. Pri bolnikih s kliničnimi znaki sepsa ali septičnega šoka praviloma pričnemo zdravljenje z ehinokandini (anidulafungin, kaspofungin ali mikafungin). Po odstranitvi izvora okužbe, umiritvi klinične slike in ob občutljivosti kandid lahko preidemo na zdravljenje s flukonazolom, ki ga lahko bolniki prejemajo tudi *per os*. Najboljši rezultati zdravljenja so doseženi takrat, ko opravimo zgodnjo odstranitev izvora okužbe (kirurško zdravljenje, odstranitev okuženega osrednjega žilnega katetra itd.). Prognoza je bistveno slabša pri bolnikih s številnimi pridruženimi boleznimi, bolnikih z imunsko oslabelostjo in ob ne v celoti odstranjenem vnetnem žarišču (2, 9).

Zahvala

Za strokovno pomoč in dragocene nasvete pri sestavi diagnostičnega izziva se iskreno zahvaljujem doc. dr. Mateji Logar.

LITERATURA

1. Barantsevich N, Barantsevich E. Diagnosis and treatment of invasive candidiasis. *Antibiotics* (Basel). 2022; 11 (6): 718. doi:10.3390/antibiotics11060718
2. Cleveland Clinic: Invasive candidiasis [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2023 [citirano 2025 Feb 10]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22308-invasive-candidiasis>
3. Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P, et al. Invasive candidiasis: Current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *J Antimicrob Chemother*. 2023; 78 (7): 1569–85. doi:10.1093/jac/dkad139
4. Blinc A. Simptomi, znaki bolezni in nekatere laboratorijske nenormalnosti: Sepsa. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, et al, eds *Interna medicina*. Ljubljana: Buča, Medicinska Fakulteta Univerze v Ljubljani, Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 71–4.
5. Medscape: Invasive candidiasis overview [internet]. New York: Medscape; c2023 [citirano 2025 Feb 10]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/234587-overview>
6. Brodská H, Maličková K, Adámková V, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate gram-negative sepsis from gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med*. 2013; 13 (3): 165–70. doi:10.1007/s10238-012-0191-8
7. Theel ES, Doern CD. β -D-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol*. 2013; 51 (11): 3478–83. doi:10.1128/JCM.01737-13
8. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014; 5 (1): 161–9. doi:10.4161/viru.26187
9. Bassetti M, Vena A, Russo A. Management of patients with septic shock due to Candida infection. *Hosp Pract* (1995). 2018; 46 (5): 258–65. doi:10.1080/21548331.2018.1518104
10. Cleveland Clinic: Candidiasis [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2023 [citirano 2025 Feb 10]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23198-candidiasis>

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 12. novembra 2024 do 12. februarja 2025

Diplomanti medicine

Harmel Brina	13.11.2024	Pesjak Luka	9.1.2025
Olenik Petra	13.11.2024	Verbič Martin	9.1.2025
Gomezelj Lota Zala	14.11.2024	Smajila Maša	9.1.2025
Kovač Maruša	14.11.2024	Cesar Matic	9.1.2025
Končan Mirjam	14.11.2024	Mlakar Mitja	9.1.2025
Miličević Ana	15.11.2024	Škobalj Satja	9.1.2025
Bogataj Neža	15.11.2024	Kogovšek Žan	9.1.2025
Šinigoj Uroš	27.11.2024	Kroflič Žan	9.1.2025
Stražičar Tinkara	28.11.2024	Klemenc Anja	15.1.2025
Košir Neža	13.12.2024	Petkovšek Katjuša	15.1.2025
Mirkovič Bor	16.12.2024	Paskali Anastazija	16.1.2025
Cvetko Filip	16.12.2024	Celin Desiree	16.1.2025
Razpotnik Gaja	18.12.2024	Starc Ana	21.1.2025
Gerbec Nuša	18.12.2024	Mihovec Anamarija	22.1.2025
Česen Nika	24.12.2024	Milotić Dominik	22.1.2025
Popović Sara	6.1.2025	Toplak Petra	22.1.2025
Tabor Nika	7.1.2025	Zimšek Anja	24.1.2025
Skok Eva	9.1.2025	Mediževac Adriana	10.2.2025

Diplomanti dentalne medicine

Kotnik Nina	19.11.2024	Preskar Jasna	13.12.2024
Žagar Anže	21.11.2024	Maver Tim	13.12.2024
Nabernik Eva	21.11.2024	Štorman Barbara	19.12.2024
Naumova Tina	21.11.2024	Rožanc Nina	20.1.2025
Jarc Gaja	22.11.2024	Regoršek Lina	21.1.2025
Penko Karin	25.11.2024	Zavadlav Živa	21.1.2025
Novinec Ema	10.12.2024	Škapin Tomaž	23.1.2025
Koritnik Manca	11.12.2024	Strmec Nika	4.2.2025

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Postrak Staša	13.11.2024	Tinta Iza	9.1.2025
Stjepanović Zorana	29.11.2024	Knez Alenka	10.1.2025
Koprivnik Taj	28.11.2024	Sagaj Tea Sara	22.1.2025
Klemenčič Sara	17.12.2024	Maček Petra	23.1.2025
Klezin Saša	6.1.2025	Kuprivec Miša	24.1.2025
Slemenšek Avšič Sara	8.1.2025	Bunderla Nika	10.2.2025
Vuković Nika	8.1.2025	Pekošak Liza	12.2.2025

Navodila avtorjem

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

PRIPRAVA PRISPEVKA

Prispevki morajo biti 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 izpolnujete kriterije ICMJE za avtorstvo prispevka in da

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

UREDNIŠKO DELO

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

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

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

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

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

Guidelines for Authors

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

Language

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

Authorship

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

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

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

Ethical considerations and conflicts of interest

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

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

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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, Matija Kiker,
Gaj Kušar, Eva Pušnik

EDITORIAL BOARD

Ela Cerar, Rok Erzar, Ema Grašič, Anja Horvat, Matic Ivančič, Tinka Mesarič, Leonie Vrtačnik Horvat, Nina Zimič, Larisa Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Jerca Polc

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FRONT COVER

Eva Pušnik

SUPPORTED BY

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

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 900 copies per issue.

Regular price per copy: for students **6 €**, for individuals **8 €**, for institutions **12 €**.

The annual subscription is **30 €**, for students **15 €**, for institutions **65 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2025

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without written permission from the publisher.



- 3** Nadlahtnica and Nadlaktnica in Slovenian Written Sources – *Vita Čebašek*
- 21** Probiotic *Lactobacillus* Therapy and Glucagon-Like Peptide 1 Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Recent Literature – *Emil Noah Glisik*
- 33** Etiology, Diagnostics, and Clinical Significance of Alloimmunization to Erythrocyte Antigens – *Klara Železnik, Ivica Marič*
- 43** Cancer Pain Characteristics and the Management of Breakthrough Pain in Adults – *Manca Bregar, Hana Rakuša, Sara Topič, Branka Stražičar, Iztok Potočnik*
- 61** Academic Doping: Pharmaceutical Cognitive Enhancers – *Erazem Bahčič, Mojca Kržan*
- 81** Diagnosis and Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Literature Review – *Lara Mastnak, David Badovinac*
- 101** Vision and Traffic Safety – *Miha Tavčar, Barbara Tratnik Jakljič, Martin Kurent*
- 111** Treatment of Pain Using Mild Opioid Drugs with Prolonged Release in Outpatient Clinic's – *Katarina Skubec Močič, Breda Barbič Žagar*
- 123** Diagnostic Challenge
- 127** List of Graduated Students
- 135** Guidelines for Authors