

- 3** Funkcionalni ultrazvok srca v neonatologiji – *Petja Fister, Jerneja Peček, Samo Vesel*
- 25** Nevroprotektivni učinki eritropoetina v neonatologiji – *Matej Panjan, Aneta Soltirovska Šalomon*
- 35** Tveganje za srčno-žilne bolezni, pogojeno s stresom na delovnem mestu – *Katja Kitek, Marjan Bilban*
- 45** Sodobne tehnologije pri samovodenju sladkorne bolezni – *Mojca Lunder, Miodrag Janić*
- 55** Rak jajčnikov: rezistenca na zdravljenje – *Lana Vodnik*
- 65** Uterotoniki za preprečevanje poporodnih krvavitev – *Ivana Pajk Likar, Andreja Trojner Bregar, Miha Lučovnik, Bojana Pinter*
- 77** Dolgotrajna puberfonija: klinični primer in pregled literature – *Rozalija Kušar*
- 85** Marfanov sindrom: izziv za kardiologe – *Polona Koritnik, Nejc Pavšič, Katja Prokšelj*
- 97** Znotrajžilno zdravljenje visceralnih arterijskih anevrizem – *Polona Vihtelič, Peter Popovič*
- 107** Diagnostični izziv
- 113** Seznam diplomantov
- 115** Navodila avtorjem
- 121** Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

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

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Tilen Kristanc

ODGOVORNI UREDNIK

Gašper Tonin

TEHNIČNI UREDNIKI

Anžej Hladnik, Anamarija Hribar,
Filip Korošec, Gaja Markovič,
Jurij Martinčič, Anita Meglič

UREDNIŠKI ODBOR

Manca Bregar, Lucia Jankovski, Tamara
Jarm, Julija Kalcher, Lucija Kobal, Nina
Kobal, Katja Kores, Ana Karin Kozjek,
Dora Laginja, Naneta Legan Kokol,
Maja Osojnik, Hana Rakuša, Zala Roš,
Uroš Tršan, Ines Žabkar, Nika Žagar,
Sandra Žunič

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICI ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lucija Skarlovnik, Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Petra Hribar

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL
Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

Revija izhaja štirikrat letno v 1.800 izvodih.

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

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2021

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

- 3** Funkcionalni ultrazvok srca v neonatologiji – *Petja Fister, Jerneja Peček, Samo Vesel*
- 25** Nevroprotektivni učinki eritropoetina v neonatologiji – *Matej Panjan, Aneta Soltirovska Šalamon*
- 35** Tveganje za srčno-žilne bolezni, pogojeno s stresom na delovnem mestu – *Katja Kitek, Marjan Bilban*
- 45** Sodobne tehnologije pri samovodenju sladkorne bolezni – *Mojca Lunder, Miodrag Janič*
- 55** Rak jajčnikov: rezistenca na zdravljenje – *Lana Vodnik*
- 65** Uterotoniki za preprečevanje poporodnih krvavitev – *Ivana Pajk Likar, Andreja Trojner Bregar, Miha Lučovnik, Bojana Pinter*
- 77** Dolgotrajna puberfonija: klinični primer in pregled literature – *Rozalija Kušar*
- 85** Marfanov sindrom: izziv za kardiologe – *Polona Koritnik, Nejc Pavšič, Katja Prokšelj*
- 97** Znotrajžilno zdravljenje visceralnih arterijskih anevrizem – *Polona Vihtelič, Peter Popovič*
- 107** Diagnostični izziv
- 113** Seznam diplomantov
- 115** Navodila avtorjem
- 121** Guidelines for Authors

Petja Fister¹, Jerneja Peček², Samo Vesel³

Funkcionalni ultrazvok srca v neonatologiji

Functional Echocardiography in Neonatology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenček, UZ srca, funkcionalni UZ srca, tarčni neonatalni UZ srca, obposteljni UZ

Funkcionalni UZ srca v neonatologiji je obposteljna metoda ocenjevanja delovanja srca in krvnega pretoka, s katero si pomagamo pri obravnavi in zdravljenju bolnih novorojenčkov v enoti intenzivne medicine. Uporabna je za oceno novorojenčkovega hemodinamskega stanja v realnem času in za nadzorovanje učinka ukrepov zdravljenja. Zelo uporabna je pri hipotenzivnih in šokiranih novorojenčkih, novorojenčkih s pljučno hipertenzijo ali odprtim Botallovim vodom in je zlati standard za oceno hemodinamske stabilnosti pri novorojenčkih s prirojenimi boleznimi srca ali zaklopk, perikardialnim izlivom in srčno tamponado. Podatki, ki jih pridobimo s funkcionalnim UZ srca, nam omogočajo izbiro tarčnega zdravljenja pri posameznem novorojenčku, kot je potreba po tekočinskem zdravljenju, zdravljenje s primernim inotropnim ali vazopresornim zdravilom in uporaba specifičnih zdravil, kot so selektivni pljučni vazodilatatorji pri pljučni hipertenziji ali zaviralci angiotenzin pretvarjajočega encima in diuretiki pri srčnem popuščanju. Podatki o hemodinamskem stanju pomagajo in izboljšajo zdravljenje bolnih novorojenčkov.

ABSTRACT

KEY WORDS: neonate, echocardiography, functional echocardiography, targeted neonatal echocardiography, point-of-care echocardiography, bedside cardiac ultrasound

Functional echocardiography in neonatology is a bedside method of evaluating cardiac function and blood flow, which helps in guiding the management and treatment of sick newborns in the neonatal intensive care unit. We use it for real-time assessment of hemodynamic status of newborns and for monitoring the effects of therapeutic measures. Functional echocardiography is very useful in newborns with hypotension and shock, pulmonary hypertension or patent ductus arteriosus, and is the gold standard for assessing hemodynamic stability in newborns with congenital heart disease, valvular disease, pericardial effusion or cardiac tamponade. The information obtained by functional echocardiography help us select the appropriate treatment for a given patient, such as the need for fluid therapy, treatment with a suitable inotropic or vasopressor drug, and the use of specific drugs such as selective pulmonary vasodilators for pulmonary hypertension or angiotensin-converting-enzyme inhibitors, and diuretics in heart failure. Data on hemodynamics help and improve the treatment of sick newborns.

¹ Doc. dr. Petja Fister, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; petja.fister@kclj.si

² Jerneja Peček, dr. med., Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Samo Vesel, dr. med., Otroški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

UVOD

Funkcionalni UZ srca (angl. *functional echocardiography*, FECHO) je specifična UZ-preiskava, ki jo opravlja neonatolog na neonatalnem oddelku ob novorojenčkovi postelji. Sinonimi za preiskavo so tudi tarčni neonatalni UZ srca (angl. *targeted neonatal echocardiography*, TNE), obposteljni UZ srca (angl. *bed-side echocardiography*) in »point-of-care« UZ srca (angl. *point-of-care echocardiography*) (1–3). Ker preiskavo opravlja neonatolog, ki ima pridobljena dodatna znanja s področja neonatalne kardiografije, jo nekateri imenujejo tudi UZ srca, opravljen s strani neonatologa (angl. *neonatologist performed echocardiography*, NPE) (4).

Od prve uporabe UZ v navtiki leta 1914 in prve uporabe v medicini leta 1950 se je uporaba UZ hitro razširila na vsa področja medicine, najprej iz porodništva na preiskave mišično-skeletnega sistema, nato pa je bil UZ že zelo kmalu prepoznan kot uporabno diagnostično orodje za predoperativno oceno bolezni srčnih zaklopk. Od leta 1970, ko je Reggie Eggleton s prvim uspešnim dvodimenzionalnim (2D) UZ omogočil prikaz srca, so se indikacije za UZ eksponentno večale. Leta 1976 je Jarle Holen prvič uporabil tudi doplerski UZ. Pri novorojenčkih je bil UZ srca sprva uporabljan predvsem v raziskovalne namene, za ugotavljanje naravnega poteka zapiranja Botallovega voda (angl. *patent ductus arteriosus*, PDA), nato pa so ga uporabljali pediatri kardiologi, predvsem za morfološko oceno novorojenčkovega srca in diagnosticiranje ter spremljanje prirojenih srčnih napak in PDA. Od leta 2000, ko je bil prvič opisan pretok krvi skozi zgornjo votlo veno (angl. *superior vena cava*, SVC) kot nadomestni pokazatelj minutnega volumna srca, pa se UZ čedalje pogosteje uporablja tudi za spremljanje hemodinamike v prehodnem obdobju po rojstvu in v novorojenčkovem obdobju. V zadnjih treh desetletjih se je tako vloga UZ v neonatalnih enotah razvila in je UZ srca postal nepogrešljiv

pripomoček pri zdravljenju kritično bolnih novorojenčkov, ki se s čedalje večjo dostopnostjo UZ in zmanjševanjem velikosti tehnologije širi v neonatalne intenzivne enote po vsem svetu (5).

Leta 2011 smo dobili prve mednarodne smernice za izvajanje in usposabljanje neonatologov za TNE. Trenutno veljavne indikacije sicer niso bile osnovane na podlagi velikih kliničnih preizkusov, ampak predvsem na podlagi kliničnih izkušenj čedalje večjega števila neonatalnih enot po vsem svetu ter na osnovi nedavnih opazovalnih študij. V tujini so oblikovali standarde ustreznega izobraževanja za opravljanje TNE in pridobitve akreditacije (1, 6).

TNE opravlja pediater neonatolog z dodatnimi znanji UZ-preiskovanja srca pri novorojenčku brez suma na prirojeno srčno napako oz. po tem, ko je bila prirojena srčna napaka pri novorojenčku izključena. Prvi UZ pri novorojenčku mora vključevati celovito opredelitev tako anatomije (segmentna analiza srca) kot funkcije in jo mora interpretirati pediater kardiolog. Zlato pravilo za izvajanje TNE je, da v primeru patološkega izvida predrojstvenega UZ plodovega srca, suma na prirojeno srčno napako po rojstvu ali pa nejasnega izvida TNE na posvet pokličemo pediatričnega kardiologa in ga prosimo za UZ novorojenčkovega srca (tabela 1). Če ima novorojenček ugotovljeno prirojeno srčno napako, TNE ni primerna metoda za sledenje njegovega kliničnega stanja (1, 4).

Ultrazvočni aparat za TNE mora omogočati 2D-prikaz slike, M-mode in doplersko analizo. Na razpolago morajo biti ustrezne sonde (8–12 MHz). Omogočati mora hkratno beleženje elektrokardiografskega posnetka. Zaželeno je, da so preiskave shranjene v bazi podatkov, ki omogočajo pregled opravljenih preiskav tudi drugim preiskovalcem (1–4).

TNE omogoča oceno bolnikovega trenutnega hemodinamskega stanja in poma-ga usmerjati njegovo zdravljenje. S TNE ocenjujemo anatomijo, znotrajsrčne tlake in

razlike tlakov preko zaklopk in žil, ugotovljamo smer toka krvi, razlike tlakov preko defektov, ocenjujemo osrednji venski (polnilni) tlak in odgovor na tekočinsko zdravljenje. S TNE kvantitativno ocenjujemo sistolično in diastolično delovanje prekatov, merimo utripni volumen, ocenjujemo pljučni arterijski krvni tlak (in s tem morebitno prisotnost pljučne hipertenzije), ugotovljamo prisotnost vegetacij, trombov in tekočine v osrčniku ali plevralnem prostoru (slika 1). TNE je klinično uporaben tudi za ocenjevanje stanja prehoda krvnega obtoka pri novorojenčku, od plodovega do porojstvenega, oceno velikosti, smeri toka in pretoka krvi po PDA ter s tem oceno hemodinamske pomembnosti PDA, in oceno lege konice katetrov ter kanil za zdravljenje z izventelesno membransko oksigenacijo. TNE izvajamo tudi pri novorojenčkih, ki so

utrpele perinatalno asfiksijo ali pa so se rodili s prirojeno kilo trebušne prepone (tabela 2) (1–3, 7).

Omejitve TNE so intermitentnost preiskave in trenutnost ocene kliničnega stanja. Težko jo izvajamo in vrednotimo pri novorojenčku, ki ga zdravimo z umetnim predivanjem. Pomembno je, da podatke, ki jih pridobimo s TNE, vzporedimo s podatki kliničnega pregleda in kliničnih kazalnikov hemodinamskega stanja pri novorojenčku. Tako lahko bolj napravimo hemodinamsko oceno in oceno delovanja srca, polnitve krvnega obtoka ter odgovora na tekočinsko zdravljenje ali zdravljenje z zdravili. Najbolje je, če serijske preglede pri posameznem bolniku opravlja en preiskovalec, s čimer se zmanjša raznolikost meritev (2).

Delovanje prekata določajo njegovo krčenje, polnjenost votline in utripni volumen.

Tabela 1. Zlata pravila tarčnega neonatalnega UZ pri novorojenčku. TNE – tarčni neonatalni UZ srca (angl. *targeted neonatal echocardiography*).

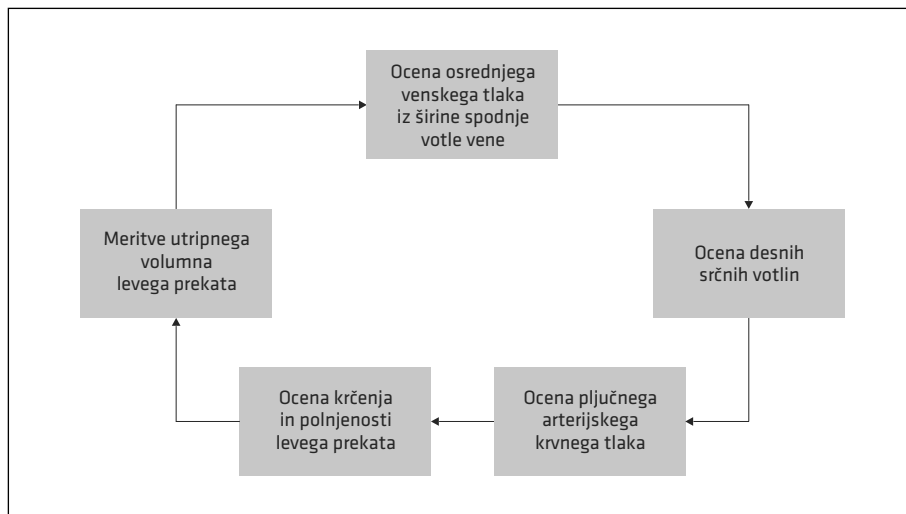
Zlata pravila TNE pri novorojenčku

- Pri prvem pregledu je nujno izključiti prirojeno srčno napako.
- Pri ugotovljeni prirojeni srčni napaki ali nejasnem izvidu je nujen posvet z otroškimi kardiologom.
- Terapevtske odločitve naj ne temeljijo le na osnovi najdb TNE, ampak naj se skladajo s kliničnim stanjem in ostalimi kazalniki novorojenčkovega hemodinamskega stanja.

Tabela 2. Indikacije za opravljanje tarčnega neonatalnega UZ pri novorojenčku (1, 4). TNE – tarčni neonatalni UZ srca (angl. *targeted neonatal echocardiography*).

Indikacije za opravljanje TNE pri novorojenčku

- ocena hemodinamskega stanja, opredelitev potrebe po tekočinskem zdravljenju ali cirkulatorni podpori in opredelitev učinka zdravljenja,
- sum na prehodni krvni obtok in pljučno hipertenzijo,
- centralna cianoza,
- šum nad srcem,
- odprt Botallov vod,
- sum na trombozo,
- sum na prisotnost tekočine v osrčniku ali v plevralnem prostoru,
- določitev položaja konice znotrajžilnih katetrov, uvažanje kanil za zdravljenje z izventelesno membransko oksigenacijo,
- perinatalna asfiksija ali hipoksično-ishemična encefalopatija ali
- prirojena kila trebušne prepone.



Slika 1. Hemodinamski kazalniki, ki jih pridobimo s funkcionalno ehokardiografijo.

S TNE ocenjujemo krčenje levega prekata (njegovo sistolično funkcijo), ocenjujemo njegovo polnjenost s krvjo (diastolično funkcijo), z indeksom delovanja srca in tkivnim doplerskim UZ (angl. *tissue Doppler echocardiography*, TDE) pa njegovo sistolo-diastolično funkcijo. TNE omogoča meritve utripnega volumna levega in desnega prekata ter meritev pretoka v SVC. S TNE tudi ocenjujemo delovanje desnega prekata in pljučni arterijski tlak in s tem pljučno arterijsko hipertenzijo, ki se pri bolnih novorojenčkah pogosto pojavlja (1).

OCENA KRČENJA LEVEGA PREKATA (OCENA SISTOLIČNE FUNKCIJE LEVEGA PREKATA)

Vzrok hemodinamske nestabilnosti pri novorojenčku je lahko disfunkcija levega prekata, zato je ocena sistolične funkcije levega prekata oz. ocena krčenja levega prekata ključna komponenta TNE (1).

Sistolična srčna funkcija levega prekata je odvisna od njegove krčljivosti, predobremenitve (preload) in poobremenitve (afterload) ter srčne frekvence. Iz izkušenj lahko kvalitativno ocenimo krčenje levega prekata z 2D-prikazom štirih votlin v api-

kalni projekciji, iz parasternalne dolge osi, parasternalne kratke osi in subkostalnega okna. Temu rečemo ocena »na oko« (angl. *eyeball*), a je kvalitativna ocena sistolične funkcije levega prekata subjektivna in nagnjena k veliki raznolikosti pri posameznem preiskovalcu, še bolj pa med preiskovalci, zato so priporočene kvantitativne meritve, ki temeljijo na merjenju dimenzij ali velikosti levega prekata (1, 8).

Kvantitativne meritve velikosti srčnih votlin in debeline sten ter s tem meritve krčenja prekatov lahko naredimo na 2D-prikazu ali z M-mode tehniko v dolgi in/ali kratki parasternalni osi v ravnini vrha papilarnih mišic, izrazimo jih v Z-vrednostih. Ker se sprednja stena levega prekata pri novorojenčkih med sistolo relativno malo giblje v primerjavi z zadajšjo in stransko steno, avtorji predlagajo merjenje dimenzij levega prekata v kratki osi. Krčenje levega prekata ocenimo z merjenjem premera levega prekata na koncu diastole (angl. *left ventricle end-diastolic diameter*, LVEDD) in na koncu sistole (angl. *left ventricle end-systolic diameter*, LVESD) (slika 2). Ta metoda predpostavlja, da je prekat cilindrične (eliptične) oblike (Simpsonovo pravilo).

Tabela 3. Parametri, ki jih ocenjujemo s tarčnim neonatalnim UZ srca, in priporočila za njihovo kvantifikacijo (1, 8). TNE – tarčni neonatalni UZ srca (angl. *targeted neonatal echocardiography*), LVEDD – premer levega prekata na koncu diastole (angl. *left ventricle end-diastolic diameter*), LVESD – premer levega prekata na koncu sistole (angl. *left ventricular end-systolic diameter*), IVSd – debelina medprekatnega pretina ob koncu diastole (angl. *interventricular septum thickness at end diastole*), LVPWd – debelina zadnje stene levega prekata ob koncu diastole (angl. *left ventricular posterior wall thickness at end diastole*), mVCFs – srednja hitrost cirkumferentnega skrajšanja vlaken (angl. *mean velocity of circumferential fiber shortening*), EF – iztisni delež (angl. *ejection fraction*), PWD – pulzni doplerski UZ (angl. *pulsed wave Doppler*), MPI – indeks delovanja srčne mišice (angl. *myocardial performance index*), TDE – tkivni doplerski UZ (angl. *tissue Doppler echocardiography*), TAPSE – premik obroča trikuspidalne zaklopke proti konici desnega prekata med sistolo (angl. *tricuspid annular plane systolic excursion*), FAC – delež spremembe površine desnega prekata (angl. *fractional area change*).

Parametri in priporočila za oceno

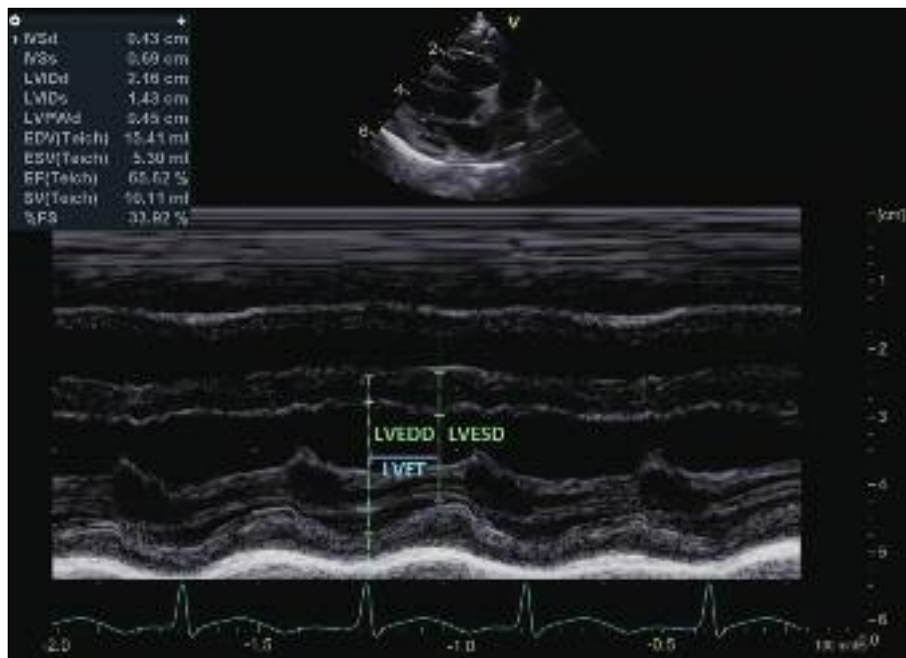
Sistolična funkcija levega prekata:	- M-mode meritve premera levega prekata (LVEDD in LVESD) in debeline njegovih sten (IVSd in LVPWd) ob koncu sistole in diastole, - frakcijsko skrajšanje levega prekata (FS): določimo z M-mode, če ni regionalnih motenj krčenja, - mVCFs, - EF levega prekata: izračunamo z uporabo biplane volumetrične Simpsonove metode.
Diastolična funkcija levega prekata (malo podatkov za neonatalno obdobje):	- velikost levega atrija, - analiza polnjenja levega prekata s PWD.
Sistolo-diastolična funkcija levega prekata:	- MPI, - meritve hitrosti gibanja mitralnega obroča s TDE.
Sistolična funkcija desnega prekata:	- TAPSE, - FAC.
Diastolična funkcija desnega prekata (malo podatkov za neonatalno obdobje):	analiza polnjenja desnega prekata s PWD.
Sistolo-diastolična funkcija desnega prekata:	- MPI, - meritve hitrosti gibanja trikuspidalnega obroča s TDE.
Srčni iztis in krvni pretok:	- minutni volumen levega prekata, - minutni volumen desnega prekata, - pretok skozi zgornjo votlo veno.
Volumski status:	- premer levega prekata na koncu diastole, - velikost desnih srčnih votlin, - variacija pretoka skozi iztočni trakt levega prekata med vdihom in izdihom, - indeks kolabiranja spodnje votle vene, indeks distenzibilnosti spodnje votle vene (ni natančnih podatkov za neonatalno obdobje).
Sistolični tlak v desnem prekatu in pljučni arterijski krvni tlak:	- meritev trikuspidalne ali pulmonalne regurgitacije (gradient tlakov med desnim prekatom in desnim preddvorom), - prisotnost in smer toka krvi preko Botallovega voda in medpreddvornega pretina, - stopnja izravnave oz. vbočenja prekatnega pretina, - razmerje velikosti desnega proti levemu prekatu, - čas pospešitve toka krvi preko pljučne arterije in iztisni čas desnega prekata.
Botallov vod:	- prisotnost in premer Botallovega voda, - smer toka krvi skozi Botallov vod, - največji in povprečni gradient med pljučno arterijo in aorto, - hemodinamska pomembnost v primeru levo-desnega pretoka z oceno stopnje volumnske obremenitve in meritvami velikosti levega srca.
Spoj na nivoju atrijev:	- smer toka krvi skozi spoj, - največji in povprečni gradient toka krvi skozi spoj.
Perikardialna tekočina:	- debelina perikardialne tekočine ob koncu diastole, - UZ-znaki tamponade srca: kolaps proste stene desnega preddvora ali desnega prekata v diastoli, spreminjanje vzorca doplerskih pretokov na srčnih zaklopkah z dihanjem, širina in indeks kolabiranja spodnje votle vene.

V primerih, ko ima levi prekat spremenjeno obliko (npr. enojen prekat, desni prekat, globularni levi prekat), omenjena metoda ni uporabna. Dodatno omejitve predstavljajo umetno predihavani in tahikardni novorojenčki.

Dilatacija levega prekata lahko predstavlja volumsko obremenitev (prirojene srčne napake s spoji, pomembne regurgitacije zaklopk) ali pa je znak disfunkcije levega prekata v primeru dilatativne kardiomiopatije. Zadebelitev sten levega prekata lahko nastopi v primeru tlačne obremenitve (npr. zaradi obstruktivne srčne

napake), po gestacijskem diabetesu ali pa predstavlja hipertrofično kardiomiopatijo (1).

UZ-kazalniki, ki omogočajo kvantitativno oceno delovanja levega prekata, so: frakcijsko skrajšanje levega prekata (angl. *fractional shortening*, FS), srednja hitrost cirkumferentnega skrajšanja vlaken (angl. *mean velocity of circumferential fibre shortening*, mVCFs), iztisni delež levega prekata (angl. *ejection fraction*, EF), analiza polnjenja levega prekata (merjenje vala E in A na mitralni zaklopki s pulznim doplerskim UZ (angl. *pulsed wave Doppler*, PWD)), indeksi delovanja srčne mišice ter TDE. Na FS in



Slika 2. Kvantitativne meritve premera levega prekata z M-mode tehniko v dolgi parasternalni osi v ravnini vrha papilarnih mišic. IVSd – debelina medprekatnega pretina ob koncu diastole (angl. *interventricular septum thickness at end diastole*), IVSs – debelina medprekatnega pretina ob koncu sistole (angl. *interventricular septum thickness at end systole*), LVIDd – notranji premer levega prekata ob koncu diastole (angl. *left ventricular internal diameter at end diastole*), LVIDs – notranji premer levega prekata ob koncu sistole (angl. *left ventricular internal diameter at end systole*), LVPWd – debelina zadnje stene levega prekata ob koncu diastole (angl. *left ventricular posterior wall thickness at end diastole*), EDV – končni diastolni volumen (angl. *end-diastolic volume*), ESV – končni sistolni volumen (angl. *end-systolic volume*), EF – iztisni delež (angl. *ejection fraction*), SV – utripni volumen (angl. *stroke volume*), FS – frakcijsko skrajšanje levega prekata (angl. *fractional shortening*), LVEDD – premer levega prekata na koncu diastole (angl. *left ventricle end-diastolic diameter*), LVESD – premer levega prekata na koncu sistole (angl. *left ventricle end-systolic diameter*), LVET – iztisni čas levega prekata (angl. *left ventricular ejection time*).

EF vplivajo pred- in poobremenitev, geometrija prekatov in deviacija medprekatskega pretina (1, 2, 9).

V odrasli kardiologiji se uporabljajo tudi novejšje tehnike, kot so metoda sledenja UZ-vzorca (angl. *speckle tracking imaging*), meritev hitrosti deformacije (angl. *strain rate*) in 3D-snemanje, v neonatologiji pa omenjene metode še niso v vsakdanji klinični uporabi (1, 2, 8).

Frakcijsko skrajšanje levega prekata

FS je najpogostejše uporabljan kazalnik krčljivosti srčne mišice (tabela 4). Njegova slabost je, da je precej odvisen od pred- in poobremenitve ter od oblike levega prekata. Izmerimo ga lahko, če ni področnih motenj krčenja in če je gibanje medprekatskega pretina normalno, sicer moramo izračunati EF levega prekata s Simpsonovo metodo (1).

Srednja hitrost cirkumferentnega skrajšanja vlaken

mVCFs je v primerjavi s FS manj odvisna od predobremenitve in nepravilne oblike prekata ter nenormalnega gibanja medprekatskega pretina (npr. pri pljučni hipertenziji), še vedno pa je odvisna od poobremenitve (tabela 5) (1, 2).

Klinična uporabnost tega kazalnika v neonatologiji še ni dobro raziskana, obstajajo pa dokazi, da mVCF korelira z vrednostmi troponina v zgodnjem neonatalnem obdobju (10).

Iztisni delež levega prekata

EF pri novorojenčku merimo s Simpsonovo ali modificirano Simpsonovo metodo v projekciji štirih ali dveh votlin, tako da označimo endomiokardno linijo na koncu sistole in na koncu diastole, kar omogoča boljšo oceno funkcije srca predvsem v primeru nepravilnosti krčenja sten levega prekata

Tabela 4. Frakcijsko skrajšanje levega prekata (2, 8). FS – frakcijsko skrajšanje (angl. *fractional shortening*), LVEDD – premer levega prekata na koncu diastole (angl. *left ventricle end-diastolic diameter*), LVESD – premer levega prekata na koncu sistole (angl. *left ventricular end-systolic diameter*).

UZ-projekcija	dolga in/ali kratka parasternalna os v ravnini vrha papilarnih mišic
Metoda merjenja kazalnika	M-mode, žarek pravokoten na pretin v dolgi parasternalni osi in/ali preko sredine levega prekata v kratki osi
Izračun kazalnika	$FS = [(LVEDD - LVESD) / LVEDD] \times 100$
Normalna vrednost pri donošenem novorojenčku	donošeni: 26–46 % nedonošeni: 23–40 %

Tabela 5. Srednja hitrost cirkumferentnega skrajšanja vlaken (1, 2). mVCFs – srednja hitrost cirkumferentnega skrajšanja vlaken (angl. *mean velocity of circumferential fibre shortening*), LVEDD – premer levega prekata na koncu diastole (angl. *left ventricle end-diastolic diameter*), LVESD – premer levega prekata na koncu sistole (angl. *left ventricular end-systolic diameter*), LVET – iztisni čas levega prekata (angl. *left ventricular ejection time*).

UZ-projekcija	dolga in/ali kratka parasternalna os v ravnini vrha papilarnih mišic
Metoda merjenja kazalnika	M-mode, žarek pravokoten na septum v dolgi parasternalni osi in/ali preko sredine levega prekata v kratki osi
Izračun kazalnika	$mVCFs = \text{povprečni } [(LVEDD - LVESD) / LVEDD] \times LVET$
Normalna vrednost pri donošenem novorojenčku	1,46–1,54 circum/s

Tabela 6. Iztisni delež levega prekata (1, 3, 8). EF – iztisni delež levega prekata (angl. *ejection fraction*). LVEDV – končni diastolični volumen levega prekata (angl. *left ventricular end-diastolic volume*), LVESV – končni sistolični volumen levega prekata (angl. *left ventricular end-systolic volume*).

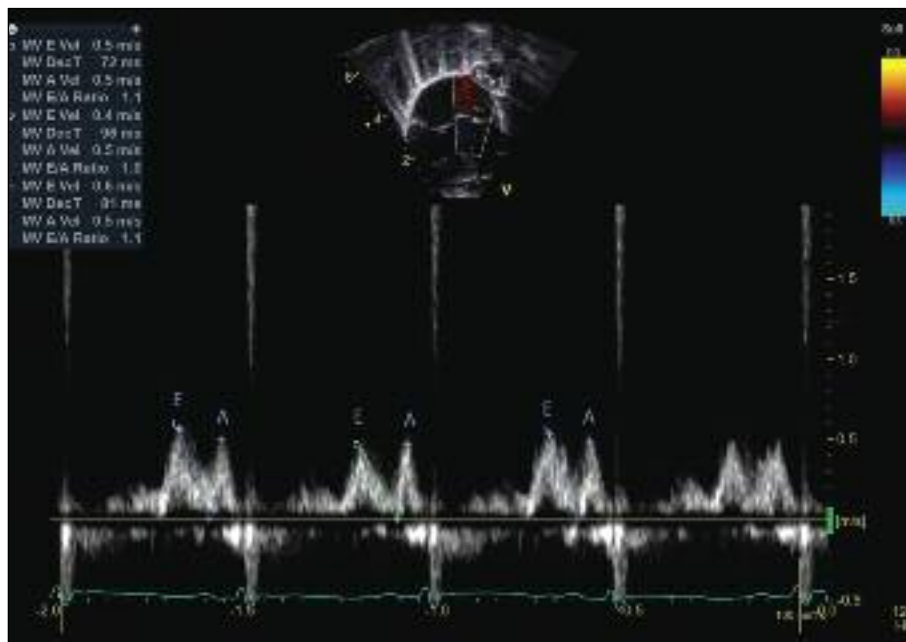
UZ-projekcija	apikalna projekcija štirih votlin in apikalna projekcija dveh votlin
Metoda merjenja kazalnika	2D-ocena volumnov: obris endokardija votline levega prekata ob koncu sistole in diastole in avtomatski izračun volumnov (dvoravninska metoda diskov po Simpsonu)
Izračun kazalnika	$EF = [(LVEDV - LVESV) / LVEDV] \times 100$
Normalna vrednost pri donošenem novorojenčku	> 55 % blago zmanjšana EF: 41-55 % zmerno zmanjšana EF: 31-40 % pomembno zmanjšana EF: < 30 %

ali medprekatnega pretina (pri sploščenem ali paradoksnem gibanju medprekatnega pretina zlasti pri pljučni hipertenziji). Tako kot pri FS je tudi pri merjenju EF treba upoštevati pred- in poobremenitev levega prekata, kar je še posebej pomembno, ko primerjamo meritve pred zapiranjem PDA in tik po njem (1).

OCENA POLNJENOSTI LEVEGA PREKATA (OCENA DIASTOLIČNE FUNKCIJE LEVEGA PREKATA)

Analiza polnjenja levega prekata

Analizo polnjenja levega prekata naredimo s pomočjo PWD preko mitralne zaklopke, ki ima dve fazi: pretok v zgodnji diastoli, ki predstavlja pasivno polnjenje prekatov in



Slika 3. Analiza polnjenja levega prekata s pulznim doplerskim UZ preko mitralne zaklopke. MV – mitralna zaklopka (angl. *mitral valve*) E – hitrost polnjenja levega prekata v zgodnji diastoli – pasivno polnjenje, A – hitrost polnjenja levega prekata v pozni diastoli – med skrčenjem preddvorov, HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*).

Tabela 7. Analiza polnjenja levega prekata s pulznim doplerskim UZ (9). Pulzni doplerski UZ (angl. *pulsed wave Doppler*, PWD).

UZ-projekcija	projekcija štirih votlin, merjeno s PWD na vrhu mitralne zaklopke
Metoda merjenja kazalnika	najpogostejše merjen kazalnik je razmerje maksimalnih hitrosti valov E in A (razmerje E : A)
Normalne vrednosti pri donošenem novorojenčku	donošeni 1,1 : 1; patološke vrednosti < 0,7 : 1 nedonošeni 1,0 : 1; patološke vrednosti < 0,6 : 1

ga označuje E-val, in pozno polnjenje prekata med krčenjem preddvorov, ki ga označuje A-val. Ocenjujemo največjo hitrost valov, površino pod krivuljo, razmerja hitrosti in površine ter različne časovne intervale (tabela 7) (slika 3). Pri bolnikih z diastolično disfunkcijo in pri nezreli srčni mišici pri plodu in nedonošenčku večina polnjenja prekatov poteka v pozni fazi (med skrčenjem preddvorov), ker toga prekatna stena preprečuje zgodnji pasivni pretok krvi skozi mitralno zaklopko. Pri novorojenčkih je takoj po rojstvu v doplerskem vzorcu preko mitralne zaklopke zato dominanten val A, s starostjo pa se v prvih dnevih in tednih povečuje razmerje hitrosti zgodnje in kasne diastolične polnitve levega prekata na mitralni zaklopki (večanje razmerja valov E : A). Pri novorojenčkih je E-val odvisen od predobremenitve. Pri srčnih napakah z levo-desnimi spoji je pritok v levi preddvor povečan in posledično izmerimo višje hitrosti E-vala preko mitralne zaklopke. Tovrstna analiza je manj uporabna pri tahikardiji, ko prihaja do spajanja valov (1, 2).

OCENA SISTOLO-DIASTOLIČNE FUNKCIJE LEVEGA PREKATA

Indeks delovanja srčne mišice

Indeks delovanja srčne mišice (angl. *myocardial performance index*, MPI) ali indeks Tei je kazalnik globalnega delovanja levega prekata, ki ga dobimo z merjenjem časovnih intervalov med začetkom in koncem pretoka krvi skozi mitralno zaklopko in časom iztisa skozi levi iztočni trakt. Pri sistolo-diastolični disfunkciji se podaljšujeta čas izovolumetričnega krčenja (angl. *isovolumetric contraction time*, IVCT) in čas izovolumetrične relaksacije (angl. *isovolumetric relaxation time*, IVRT), skrajšuje se iztisni čas (angl. *ejection time*, ET) in povečuje MPI. Zaradi nepravilne oblike levega prekata od naštetih kazalnikov delovanje levega prekata s TNE najbolje izmerimo z MPI (tabela 8). Slabosti MPI so, da z njim ne moremo razlikovati med sistolično in diastolično disfunkcijo in da nanj vplivajo spremembe v pred- in poobremenitvi, zaradi česar metoda ni zanesljiva pri hemodinamsko nestabilnemu šokiranemu bolniku (1, 2).

Tabela 8. Indeks delovanja srčne mišice (1, 2, 9). PWD – pulzni doplerski UZ (angl. *pulse wave Doppler*), CWD – zvezni doplerski UZ (angl. *continuous wave Doppler*), MPI – indeks delovanja srčne mišice (angl. *myocardial performance index*), IVCT – čas izovolumetričnega krčenja (angl. *isovolumetric contraction time*), IVRT – čas izovolumetrične relaksacije (angl. *isovolumetric relaxation time*), ET – iztisni čas (angl. *ejection time*).

UZ-projekcija	modificirana projekcija štirih votlin, sonda je nagnjena k iztočnemu traktu levega prekata
Metoda merjenja kazalnika	PWD ali CWD s posnetkom polnjenja in praznjenja prekata
Izračun kazalnika	$MPI = (IVCT + IVRT) / ET$
Normalne vrednosti pri donošenem novorojenčku	0,25–0,38

Tkivni doplerski UZ srca

TDE omogoča merjenje gibanja srčne mišice in s tem oceno sistolične in diastolične funkcije srčne mišice. Med srčnim ciklom se mitralni oz. trikuspidalni obroč atrioventrikularnih (AV) zaklopk kot posledica krčenja levega in desnega prekata v sistoli premakne proti srčni konici, v diastoli (med sprostitvijo srčne mišice) pa stran od srčne konice. To longitudinalno deformacijo pri gibanju miokarda in s tem globalno ter področno krčenje najbolje ocenimo z merjenjem longitudinalnih hitrosti tkiva na AV-zaklopi in medprekatnem pretinu z uporabo pulznega TDE v projekciji štirih votlin. Analizo sistolo-diastolične funkcije levega prekata izvedemo, tako da na prikazu štirih votlin postavimo kazalnik na stik med prekatoma in preddvoroma na medprekatnem pretinu (septalni rob mitralnega obroča) in na prosti steni levega prekata (lateralni rob mitralnega obroča). Posnetek vsebuje tri valove: zgodnji diastolični val (e'-val), pozni diastolični val (a'-val) in sistolični val (s'-val) (tabela 9) (slika 4). Hitrost vala s' je povezana s sistolično funkcijo levega prekata, hitrosti vala e' in a' pa sta odvisni od sprostitve levega prekata in tako kažeta na diastolično funkcijo (11). Prednost te metode je neodvisnost od geometrije prekata, polnjenja in poobremenitve srca, odvisna pa je od kota merjenja: pomembno je,

da je UZ-žarek čim bolj vzporeden srčni mišici. S TDE lahko izmerimo tudi časovne intervale IVCT, IVRT in ET (slika 5) in izračunamo MPI, podobno kot s PWD ali zveznim doplerskim UZ (angl. *continuous wave Doppler*, CWD) (slika 5) (8, 9, 12).

Treba je poudariti, da TDE rutinsko ne sodi v področje TNE, saj za zdaj meritve pri novorojenčkih niso dobro raziskane in standardizirane. Vrednosti s- in e-valov so odvisne od gestacijske starosti in s starostjo novorojenčka naraščajo (9, 12).

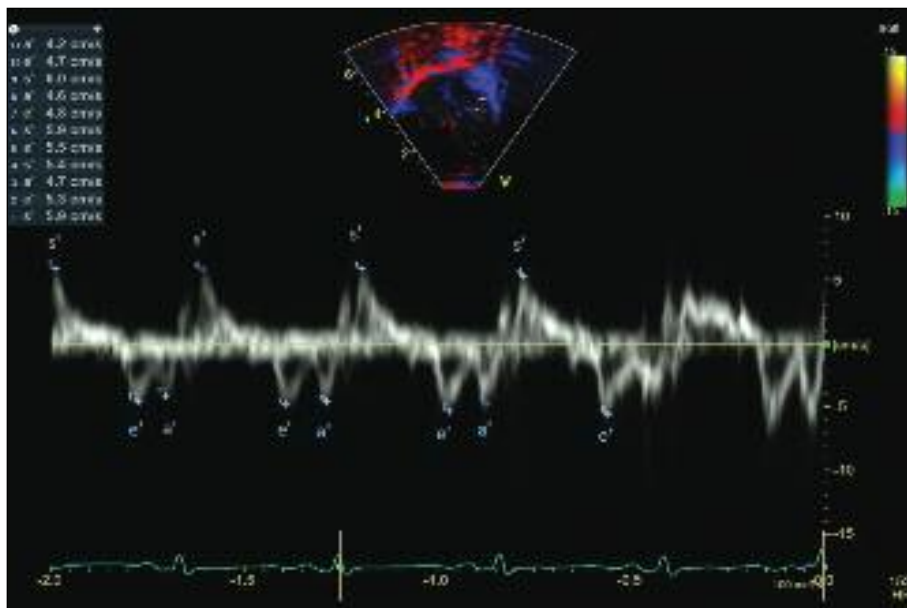
Podobno kot ocenimo sistolo-diastolično funkcijo levega prekata, je mogoča tudi ocena funkcije desnega prekata (z merjenjem časovnih intervalov med začetkom in koncem pretoka krvi skozi trikuspidalno zaklopko in časa iztisa skozi desni iztočni trakt izračunamo indeks delovanja miokarda, s TDE pa izmerimo hitrosti trikuspidalnega obroča na njegovem lateralnem robu) (13).

OCENA SRČNEGA IZTISA IN KRVNEGA PRETOKA

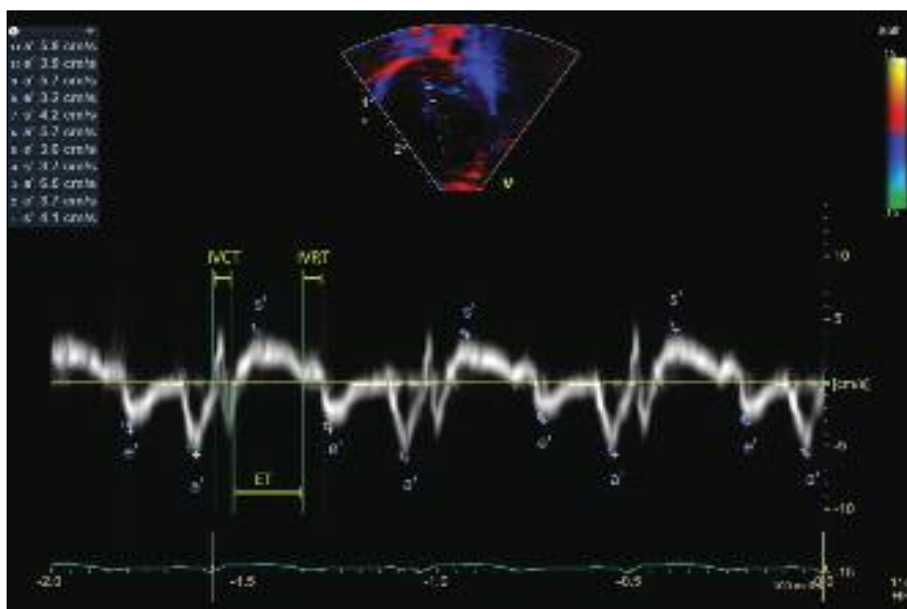
UZ-oceno količine krvnega pretoka preko določene žile ali iztočnega trakta prekatov naredimo z zmnožkom preseka žile ali iztočnega trakta in integrala hitrosti po času (angl. *velocity time integral*, VTI) krvnega pretoka preko določene točke. Površino preseka (angl. *cross sectional area*, CSA) izračunamo

Tabela 9. Meritev hitrosti mitralnega obroča s tkivnim doplerskim UZ (angl. *tissue Doppler echocardiography*, TDE). S – septalni rob mitralnega obroča, L – lateralni rob mitralnega obroča, s' – hitrost sistoličnega vala, e' – hitrost zgodnjega diastoličnega vala, a' – hitrost poznega diastoličnega vala (9, 12).

UZ-projekcija	apikalna projekcija štirih votlin, vzorčna okna na bazi medprekatnega pretina in stene levega prekata na septalnem (S) in lateralnem (L) robu mitralnega obroča
Metoda merjenja kazalnikov	maksimalne hitrosti vrhov s', e', a'
Normalne vrednosti pri donošenem novorojenčku	Ss' 6,9 (5,6–8,6) Se' 7,0 (5,5–11,3) Sa' 8,6 (6,4–11,4) Ls' 7,3 (5,8–9,2) Le' 8,4 (5,6–11,7) La' 8,7 (6,5–11,7)



Slika 4. Meritev hitrosti na lateralnem robu mitralnega obroča s tkivnim doplerskim UZ srca (angl. *tissue Doppler echocardiography*, TDE). s' – hitrost sistoličnega vala, e' – hitrost zgodnjega diastoličnega vala, a' – hitrost poznega diastoličnega vala, HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*).



Slika 5. Meritev hitrosti in časovnih intervalov na septalnem robu mitralnega obroča s tkivnim doplerskim UZ srca (angl. *tissue Doppler echocardiography*, TDE). s' – hitrost sistoličnega vala, e' – hitrost zgodnjega diastoličnega vala, a' – hitrost poznega diastoličnega vala, IVCT – čas izovolumetričnega krčenja (angl. *isovolumetric contraction time*), IVRT – čas izovolumetrične relaksacije (angl. *isovolumetric relaxation time*), ET – iztisni čas (angl. *ejection time*), HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*).

iz premera na določenem mestu v določeni osi. Krvni pretok je: $CSA \times VTI \times \text{srčna frekvenca}$; delimo ga s telesno težo. Na ta način ocenjujemo iztok iz levega in desnega prekata in pretok krvi v SVC. Minutni volumen levega in desnega prekata sta pomembna pokazatelja sistemskega pretoka, ki se po rojstvu povečujeta, njune vrednosti pa so pomembno odvisne od spojev med sistemskim in pljučnim obtokom: utripni volumen levega prekata se povečuje z naraščanjem pretoka skozi PDA, utripni volumen desnega prekata pa z naraščanjem

pretoka preko odprtega ovalnega okna (angl. *patent foramen ovale*, PFO) (8).

Meritve minutnega volumna levega prekata

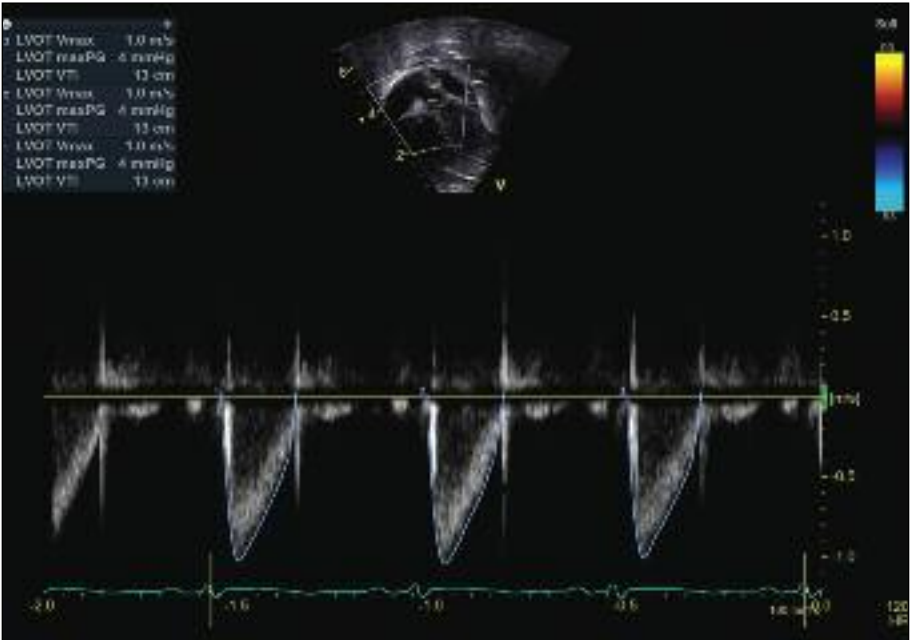
V odsotnosti zunaj- in znotrarsrčnih spojev je sistemski krvni pretok enak iztoku iz levega prekata. Takšna UZ-ocena minutnega volumna levega prekata (angl. *left ventricular output*, LVO) je v dobrem soodnosu z ostalimi tehnikami, kot sta merjenje tlakov s srčnim katetrom in Fickova dilucijska metoda (tabela 10) (8).

Tabela 10. Minutni volumen levega prekata (1, 2, 8, 9). d – premer aorte, VTI – integral hitrosti po času (angl. *velocity time integral*), pulzni doplerski UZ (angl. *pulsed wave Doppler*, PWD), LVO – minutni volumen levega prekata (angl. *left ventricular output*), HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*).

UZ-projekcija	Premer aorte (d) merimo na mestu obroča na koncu sistole v dolgi parasternalni osi (slika 6). Pretok (VTI) merimo proksimalno od aortne zaklopke v projekciji štirih votlin, usmerjeni v smeri aorte (slika 7), v projekciji petih votlin, v dolgi osi, premaknjeni na vrh, ali pa v suprasternalni projekciji. Vedno je treba prikazati ascendentno aorto, najbolje vzporedno s sondo.
Metoda merjenja	PWD v času polnjenja in praznjenja prekata
Izračun kazalnika	$LVO = [\pi \times (d^2/4) \times VTI \times HR] / \text{masa}$
Normalna vrednost pri donošenem novorojenčku	150–300 ml/kg/min



Slika 6. Meritev premera aorte v dolgi parasternalni osi. LVOT Diam – premer iztočnega trakta levega prekata (angl. *left ventricle outflow tract diameter*).



Slika 7. Meritev pretoka skozi aorto v projekciji štirih votlin. LVOT – iztočni trakt levega prekata (angl. *left ventricle outflow tract*), Vmax – največja hitrost (angl. *maximum velocity*), maxPG – največji gradient tlaka (angl. *maximum pressure gradient*), VTI – integral hitrosti po času (angl. *velocity time integral*).

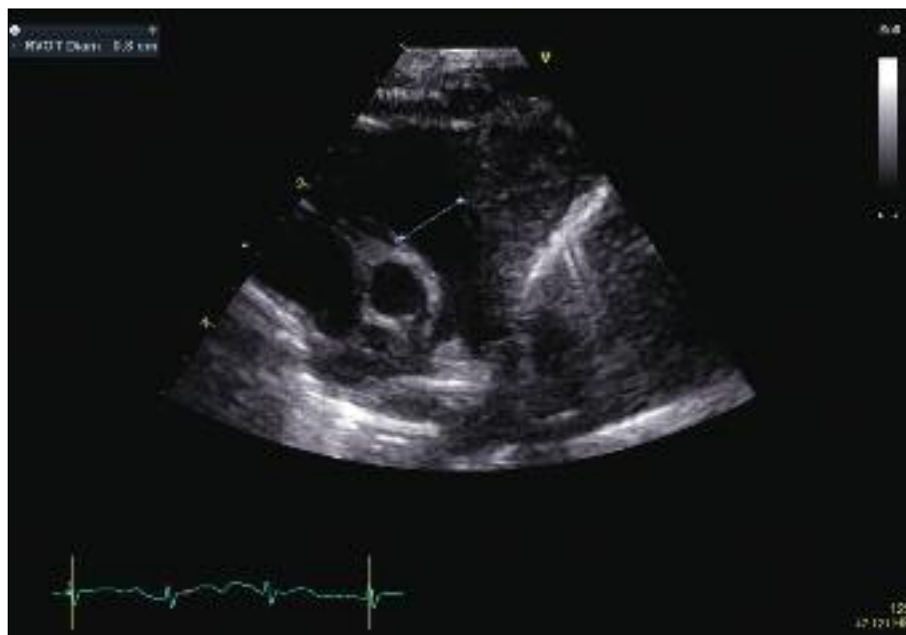
Meritve minutnega volumna desnega prekata

Minutni volumen desnega prekata (angl. *right ventricular output*, RVO) izračunamo na podoben način kot LVO in je v odsotnosti znotraj- in zunajsrčnih spojev enak sistemskemu venskemu prilivu v srce (tabela 11). CSA izračunamo z merjenjem premera plju-

čne arterije v nizki parasternalni dolgi osi (slika 8), VTI pa izmerimo tik pod pulmonalno zaklopko v isti projekciji (slika 9). Če sta prisotna PDA in PFO, RVO bolje predstavlja sistemski krvni pretok kot LVO, ker je pretok skozi interatrijski spoj tipično mnogo manjši kot pretok skozi PDA (2).

Tabela 11. Minutni volumen desnega prekata (1, 2, 8, 9). PWD – pulzni doplerski UZ (angl. *pulsed wave Doppler*), RVO – minutni volumen desnega prekata (angl. *right ventricular output*), d – notranji premer pljučne arterije, VTI – integral hitrosti po času (angl. *velocity time integral*), HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*).

UZ-projekcija	nizka parasternalna kratka os
Metoda merjenja	notranji premer pljučne arterije na nivoju obroča na koncu sistole (slika 8), pretok: proksimalno od pulmonalne zaklopke s PWD (slika 9)
Izračun kazalnika	$RVO = [\pi \times (d^2/4) \times VTI \times HR]/masa$
Normalna vrednost pri donošenem novorojenčku	150–300 ml/kg/min



Slika 8. Meritev premera pljučne arterije na nivoju obroča pulmonalne zaklopke. RVOT Diam – premer iztočnega trakta desnega prekata (angl. *right ventricle outflow tract diameter*).



Slika 9. Meritev pretoka skozi pljučno arterijo proksimalno od pulmonalne zaklopke. RVOT – iztočni trakt desnega prekata (angl. *right ventricle outflow tract*), Vmax – največja hitrost (angl. *maximum velocity*), VTI – integral hitrosti po času (angl. *velocity time integral*), HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*).

Omejitve merjenja minutnega volumna levega in desnega prekata

LVO in RVO se spremenita v prisotnosti zunaj- ali znotrajsrčnih spojev, kot sta PDA ali interatrijski spoj (npr. PFO, defekt preddvornega pretina (angl. *atrial septal defect*, ASD)). V prisotnosti PDA izmerjeni LVO odseva vsoto sistemskega pretoka in pretoka preko PDA, zato je za merjenje minutnega volumna levega prekata bolje uporabljati doplerske metode merjenja pretoka preko SVC. Podobno v prisotnosti PFO ali ASD RVO odseva vsoto sistemskega in pretoka preko interatrijskega spoja. Tako v prisotnosti znotrajsrčnih spojev, kot sta defekt prekatnega pretina (angl. *ventricular septal defect*, VSD) ali ASD, izmerjeni LVO ali RVO precenimo (8).

Merjenje CSA ni točno, saj se izmerjeni premer kvadrira in se napaka pomnoži. Merjenje VTI zahteva natančnost, saj mora biti kot med doplerskim signalom in krvnim tokom minimalen. Če je kot merjenja večji kot 5 do 10°, srčni iztis podcenimo. Izračun VTI je običajno ročen, saj spektralno PWD-krivuljo nekaj zaporednih srčnih iztisov ročno obrišemo (8).

Tako pri enem kot tudi pri več preiskovalcih je prisotna velika raznolikost UZ-ocene krvnega pretoka (8).

Uporaba meritev minutnega volumna levega in desnega prekata v klinični praksi

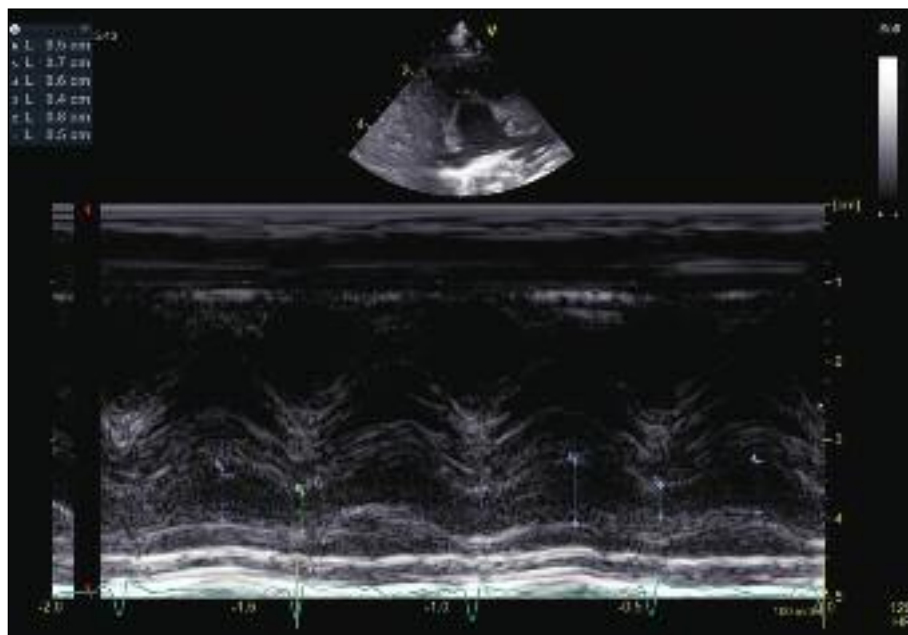
Kljub omenjenim omejitvam je ocena LVO in RVO v rokah izkušenih preiskovalcev pri novorojenčkih brez znotraj- in zunajsrčnega spoja zanesljiva. Uporaben je tudi trend absolutnih vrednosti (serijsko ocenjevanje VTI namreč pomaga pri vodenju bolnikovega stanja in pokaže učinek ukrepov zdravljenja) (8).

Pretok skozi zgornjo votlo veno

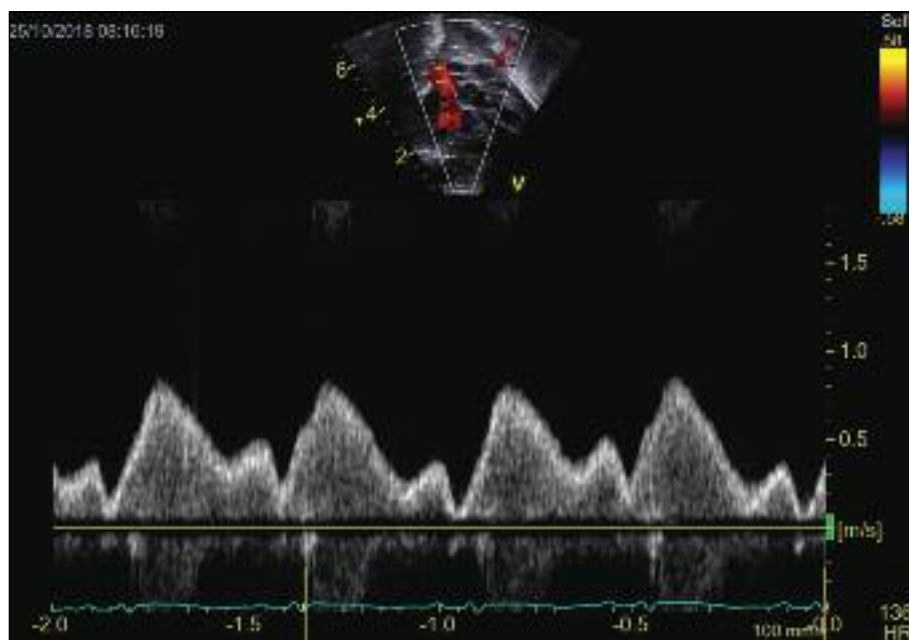
Pri merjenju pretoka skozi SVC uporabljamo enak pristop kot pri merjenju RVO in LVO (tabela 12). SVC je tako kot RVO in LVO kazalnik sistemskega pretoka krvi, saj odseva venski priliv iz zgornjega dela telesa, nanj pa ne vplivajo znotraj- in zunajsrčni spoji, npr. PDA. Večina krvi v SVC (70–80%) predstavlja kri, ki se vrača iz možganov. Pretok skozi SVC je tako nadomestna meritev pretoka krvi skozi možgane in je povezana s kratko- in dolgoročnimi nevrološko-razvojnimi izidi pri novorojenčkih (14). SVC je venska struktura, ki ima obliko črke D in je kolapsibilna, njen premer pa se med srčnim ciklom močno spreminja. Tako je merjenje pretoka krvi skozi SVC nagnjeno k veliki napaki pri meritvi. Priporočajo, da

Tabela 12. Pretok skozi zgornjo votlo veno (1, 2, 8, 9). SVC – zgornja votla vena (angl. *superior vena cava*), d – premer zgornje votle vene, VTI – integral hitrosti po času (angl. *velocity time integral*), HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*).

UZ-projekcija	Premer: modificirana parasternalna dolga os, vzdolžni premer SVC pri vstopu v desni preddvor na nivoju desne pljučne arterije (slika 10). Pretok: subkostalna projekcija z naklonom sonde v smeri popka ali desno suprasternalno okno (slika 11).
Metoda merjenja kazalnika	Premer: povprečna vrednost maksimalnega in minimalnega premera SVC proksimalno pred koničnim razširjenjem žile pred vstopom v desni preddvor z M-mode (slika 10) ali z 2D-prikazom. Pretok: merjen s pulznim doplerskim UZ (slika 11). Oblika krivulje je po navadi sestavljena iz dveh ali treh pozitivnih valov in enega negativnega. Negativni val lahko manjka.
Izračun kazalnika	$\text{SVC pretok} = [\pi \times (d^2/4) \times \text{VTI} \times \text{HR}] / \text{masa}$
Normalna vrednost pri donošenem novorojenčku	40–120 ml/kg/min



Slika 10. Meritev premera zgornje votle vene. L – premer zgornje votle vene, HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*).



Slika 11. Meritev pretoka skozi zgornjo votlo veno. HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*)

premer SVC povprečimo preko 5–10 srčnih ciklov in jo najbolje izmerimo z M-mode tehniko (slika 10). Podobno tudi VTI povprečimo preko 5–10 srčnih ciklov (1, 2, 8).

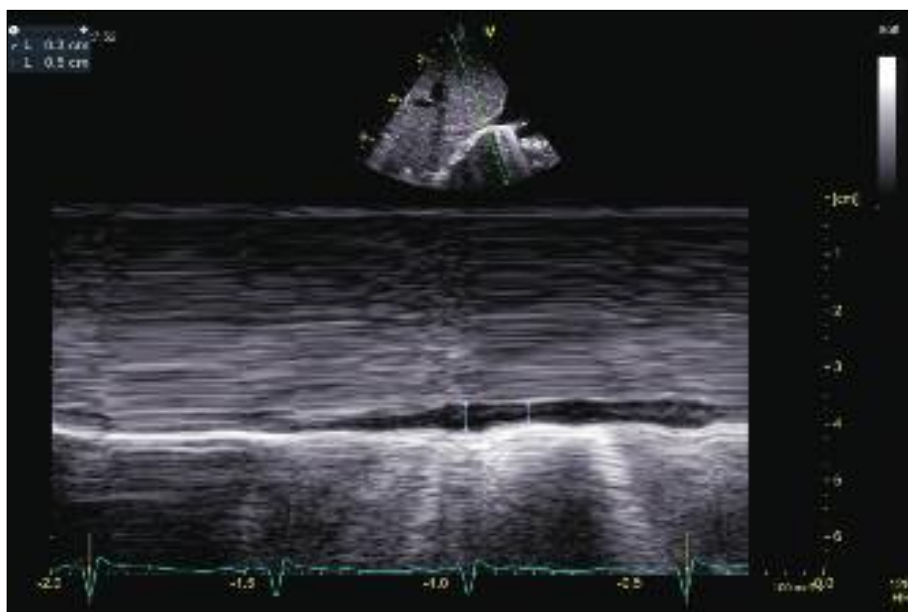
OCENA POLNJENOSTI SISTEMSKEGA KRVNEGA PRETOKA

Pri oceni polnjenosti sistemskega krvnega pretoka pregledamo LVEDD, spodnjo votlo veno in desno srce. Kadar je levi prekat zmanjšan na koncu diastole (angl. *kissing ventricles*), to pomeni hipovolemijo. Velikosti desnega prekata so normalno manjše kot velikosti levega prekata, zato dilatacija desnega prekata pomeni volumsko preobremenitev desne strani srca ali pljučno hipertenzijo, ki je v prvih urah po rojstvu pri novorojenčkih normalna. Povečan desni preddvor z bočenjem medpreddvornega pretina proti levemu preddvoru pomeni povišan tlak v desnem preddvoru. Tako kolapsirajoča, majhna votlina levega prekata, velikost desnega prekata in normalen

ali majhen desni preddvor pomenijo hipovolemijo pri spontano dihaajočih novorojenčkih. Omenjena triada pa ni uporabna pri novorojenčkih, ki so umetno predihavani ali imajo napet trebuh (1, 8).

Za oceno odgovora na tekočino pri novorojenčkih lahko uporabljamo tri meritve (8):

- Variacijo VTI iztočnega trakta levega prekata, ki ga merimo proksimalno od aortne zaklopke med vdihom in izdihom. Variacija za več kot 15 % pomeni, da novorojenček potrebuje več znotrajžilne tekočine.
- Indeks kolabiranja spodnje votle vene, ki ga izmerimo iz največjega in najmanjšega premera spodnje votle vene, ki si jo prikazemo subkostalno (slika 12). Indeks kolapsibilnosti več kot 55 % pomeni, da bo otrok odgovoril na tekočinsko zdravljenje.
- Indeks distenzibilnosti spodnje votle vene zopet izmerimo iz istih premerov. Indeks, ki presega 18 %, pomeni, da novorojenček potrebuje dodatek tekočine.



Slika 12. Meritev največjega in najmanjšega premera spodnje votle vene v subkostalnem pogledu. L – premer zgornje votle vene, HR – frekvenca srčnega utripa (angl. *heart rate*).

Metode so bile sprva uporabljene in ovrednotene pri spontano dihaajočih odraslih, zato je pri uporabi v neonatologiji potrebna previdnost (8).

OCENA DELOVANJA DESNEGA PREKATA

Zaradi soodvisnosti delovanja prekatov okvarjeno delovanje desnega prekata vodi v okvarjeno delovanje levega prekata in obratno. Oblika desnega prekata je drugačna od oblike levega prekata, kar otežuje oceno delovanja desnega prekata v M-mode načinu, poleg tega pa pri gibanju stene prekatnega pretina prevladuje levi prekat, zato je računanje FS in EF manj smiselno. V projekciji štirih votlin lahko kvalitativno ocenimo delovanje desnega prekata z vizualno inspekcijo (glede na njegovo velikost, debelino sten in krčenje ter glede na velikost desnega preddvora in prisotnost trikuspidalne regurgitacije). Z dodatno oceno gibanja medprekatnega pretina pa je treba pregledati prekat tudi iz drugih presekov (dolgega in kratkega parasternalnega ter subkostalnega). Merjenje velikosti desnega prekata zaradi kompleksne geometrije in zaradi trabekulacij v votlini desnega prekata ni priporočeno, zaradi česar merjenja FS in EF desnega prekata ne izvajamo. Tradicionalno smo sistolično funkcijo desnega prekata ocenjevali le kvalitativno z inspekcijo, nove tehnike (TDE in longitudinalno

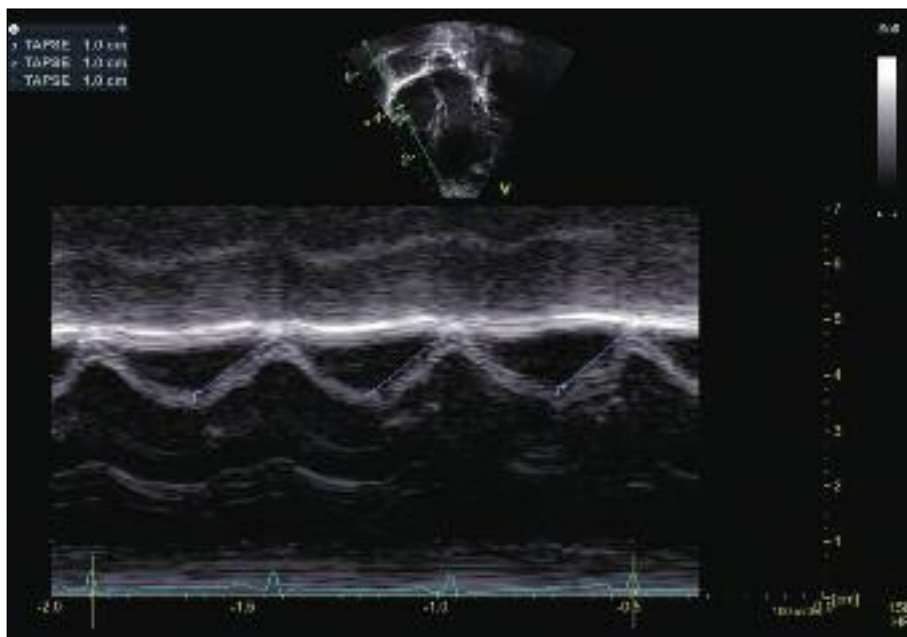
gibanje trikuspidalnega obroča) pa omogočajo zanesljivejšo oceno delovanja desnega prekata. Kvantitativno tako lahko ocenimo funkcijo desnega prekata z merjenjem premika obroča trikuspidalne zaklopke proti konici desnega prekata med sistolo (angl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE), z merjenjem največje hitrosti gibanja trikuspidalnega obroča med sistolo (angl. *tricuspid annular plane peak systolic velocity*, TAPSV) ter z izračunom deleža spremembe površine desnega prekata (angl. *right ventricle fractional area change*, RV FAC). Meritve izražamo v Z-vrednostih (1, 2, 8).

Premik obroča trikuspidalne zaklopke proti konici desnega prekata med sistolo

TAPSE pomeni premik obroča trikuspidalne zaklopke proti konici desnega prekata med sistolo v longitudinalni osi in odseva EF desnega prekata. Izmerimo ga tako, da kazalnik M-mode postavimo skozi lateralni del trikuspidalnega obroča in merimo velikost longitudinalnega premika obroča v sistoli (tabela 13) (slika 13). Meritev je enostavna in neodvisna od geometrije desnega prekata, odvisna pa je od velikosti srca, zato se normalne vrednosti spreminjajo z rastjo in so odvisne od gestacijske starosti (1, 8, 13, 15).

Tabela 13. Premik obroča trikuspidalne zaklopke proti konici desnega prekata med sistolo (8, 15). GS – gestacijska starost.

UZ-projekcija	projekcija štirih votlin
Metoda merjenja kazalnika	M-mode skozi lateralni del trikuspidalnega obroča
Izračun kazalnika	meritev velikosti longitudinalnega premika obroča v sistoli
Normalna vrednost pri donošenem novorojenčku	0,82 (0,68–0,96) po dopolnjenem 37. tednu GS
	0,86 (0,75–0,97) po dopolnjenem 38. tednu GS
	0,90 (0,77–1,02) po dopolnjenem 39. tednu GS
	0,95 (0,81–1,10) po dopolnjenem 40. tednu GS
	1,03 (0,85–1,21) po dopolnjenem 41. tednu GS



Slika 13. Longitudinalno gibanje trikuspidalnega obroča. TAPSE – premik obroča trikuspidalne zaklopke proti konici desnega prekata med sistolo (angl. *tricuspid annular plane systolic excursion*).

Največja hitrost gibanja trikuspidalnega obroča med sistolo

TAPSV izmerimo s TDE, tako da izmerimo hitrost vala s' na lateralnem robu trikuspidalnega obroča, podobno kot izvajamo meritve hitrosti mitralnega obroča za oceno funkcijo levega prekata (tabela 9). Pri novorojenčkih TAPSV povprečno znaša 7,2 cm/s oz. med 4,8 in 9,5 cm/s (z score ± 2) (16).

Delež spremembe površine desnega prekata

RV FAC pomeni razmerje med sistolično in diastolično površino desnega prekata, ki jo izmerimo v apikalnem pogledu treh ali štirih votlin, tako da ročno obrišemo endokardno mejo desnega prekata in ga izračunamo po formuli: $RV\ FAC = \frac{\text{površina desnega prekata ob koncu diastole} - \text{površina desnega prekata ob koncu sistole}}{\text{površina desnega prekata ob koncu diastole}}$. Pomembno je, da si prikažemo celotni desni prekat, vključno z iztočnim traktom in nje-

govo lateralno steno, v površino pa vključimo tudi trabekulacije znotraj votline prekata (13, 17, 18).

Za razliko od TAPSE na RV FAC poleg longitudinalnega vpliva tudi radialno, bazalno in apikalno krčenje desnega prekata (13).

RV FAC se v neonatalnem obdobju zelo spreminja. Pri donošenih novorojenčkih povprečno znaša $33 \pm 5\%$ ob rojstvu in $39 \pm 4\%$ v starosti 1 mesec % (povprečje $\pm$ standardna deviacija) (17, 18).

OCENA PLJUČNEGA ARTERIJSKEGA KRVNEGA TLAKA IN PLJUČNE HIPERTENZIJE

Zvišan pljučni arterijski tlak (angl. *persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) je pogosto stanje, ki prizadene novorojenčke, zato je ocena pljučnega arterijskega krvnega tlaka in s tem pljučne hipertenzije ena najbolj uporabljenih metod, ki jih nudi TNE (8).

Ocena trikuspidalne ali pulmonalne regurgitacije

Za ocenjevanje pljučnega arterijskega krvnega tlaka najpogosteje uporabljamo meritev trikuspidalne regurgitacije. S CWD izmerimo gradient tlakov med desnim prekatom in desnim preddvorom iz projekcije štirih votlin ali dolge parasternalne projekcije z naklonom sonde proti trikuspidalni zaklopki. Merimo najvišjo hitrost regurgitacije toka krvi preko trikuspidalne zaklopke s pomočjo PWD ali CWD. Kadar ni obstrukcije izтока iz desnega prekata, lahko srednji pljučni arterijski tlak ocenimo, tako da tlaku v desnem preddvoru, ki je po navadi med 5 in 10 mmHg, prištejemo maksimalno razliko tlakov med desnim srčnim votlinama, ki jo dobimo s CWD (8, 13).

Ker polovica novorojenčkov z zvišanim uporom v pljučnem krvnem obtoku nima trikuspidalne regurgitacije, pa lahko za oceno srednjega pljučnega arterijskega krvnega tlaka uporabimo tudi merjenje hitrosti regurgitacije preko pulmonalne zaklopke, če je le-ta prisotna (13).

Ocena spoja preko Botallovega voda in medpreddvornega pretina

O višini tlaka v pljučnem krvnem obtoku lahko sklepamo glede na značilnosti krvnega pretoka preko zunaj- in znotrajsrčnih spojev, če so le-ti prisotni. V dukalnem pogledu merimo doplerske kazalnike s PWD ali CWD v Botallovem vodu, če je le-ta odprt. Levo-desni spoj pomeni, da je pljučni arterijski krvni tlak nižji od sistemskega tlaka. Dvosmerni pretok preko PDA pomeni, da je pljučni arterijski krvni tlak enak sistemskemu krvnemu tlaku, desno-levi pretok pa, da je pljučni arterijski krvni tlak višji od sistemskega krvnega tlaka (2, 8).

Treba je oceniti hemodinamski pomen PDA. Povečani pretoki preko PDA lahko namreč prispevajo k prekomernemu pretoku skozi pljučni krvni obtok in povzročajo

pljučno arterijsko hipertenzijo ter hkrati sistemsko hipoperfuzijo (zmanjšanje pretoka krvi skozi sistemski krvni obtok).

Novorojenčki imajo pogosto prisoten PFO. Velik levo-desni spoj povečuje utripni volumen desnega prekata in znižuje volumsko breme levega prekata. Medpreddvorni pretin in PFO pregledujemo s subkostalnega ali subksifoidnega okna v kratki in dolgi osi. Ocenjujemo prisotnost in smer toka krvi ter merimo velikost spoja. Z barvnim doplerskim UZ ocenimo smer toka krvi, ki je normalno levo-desna. Pri PPHN je spoj preko medpreddvornega pretina običajno dvosmeren, lahko je tudi levo-desen. Pretok preko medpreddvornega pretina je odvisen predvsem od diastolične funkcije desnega prekata. Kontinuiran desno-levi spoj preko medpreddvornega pretina je vedno nenormalen in je odraz povečanega polnilnega tlaka desnega prekata. V tem primeru je nujno zmeraj izključiti cianotično prirojeno srčno napako. Kontinuiran desno-levi spoj preko medpreddvornega pretina je lahko znak pljučne hipertenzije, hipertrofije desnega prekata ali pa nenormalnega vtoka pljučnih ven (13).

Ocena medprekatnega pretina in obrisa levega prekata

Na kratkem parasternalnem prikazu srčnih votlin je levi prekat okrogle oblike, ker je tlak v levem prekatu veliko višji kot tlak v desnem. Z naraščanjem pljučne arterijske hipertenzije se medprekatni pretin postopno izravnava, ob suprasistemski pljučni arterijski hipertenziji pa se lahko pojavi paradokсно gibanje medprekatnega pretina in levi prekat dobi obliko črke D, prisotni so znaki disfunkcije levega prekata, kar najlažje ocenimo ob koncu sistole tik nad nivojem papilarnih mišic. Stopnjo pljučne hipertenzije lahko ocenimo z oceno stopnje izravnave oz. vbočenja prekatnega pretina (8, 13).

Razmerje velikosti desnega proti levemu prekatu

Razmerje velikosti desnega proti levemu prekatu najbolje izračunamo v kratki parasternalni osi in je takoj po rojstvu normalno večje od ena, že nekaj ur kasneje pa je pri novorojenčkih tako kot pri odraslih normalno levi prekat večji od desnega (8, 19).

Čas pospešitve toka krvi preko pljučne arterije in iztisni čas desnega prekata

PWD-signal toka krvi preko pljučne arterije, ki ima bikrotični vozle, lahko nakazuje prisotnost pljučne hipertenzije. Občutljivost in specifičnost tega kvalitativnega testa je nizka, saj je lahko tudi pri hudi pljučni hipertenziji odsoten. Iz PWD-signala toka krvi preko pljučne arterije lahko izračunamo čas pospešitve toka krvi preko pljučne arterije (angl. *pulmonary artery acceleration time*, PAAT). PAAT, ki je < 90 ms, je dober napovednik pljučne hipertenzije. PAAT se spreminja s starostjo otroka in s srčno frekvenco. Za izračun potrebujemo tudi podatke o iztisnem času iz desnega prekata (angl. *right ventricular ejection time*, RVET). Razmerje PAAT/RVET < 0,31 pomeni pljučno hipertenzijo z občutljivostjo in specifičnostjo > 90 % (8, 13).

PERIKARDIALNI IZLIV IN SRČNA TAMPONADA

2D UZ je metoda izbora za diagnozo perikardialnega izliva in oceno srčne tamponade. Perikardialni izliv se pokaže kot hipoehogeni prostor med dvema listoma perikarda. Najbolje se vidi na parasternalni dolgi osi ali skozi subkostalno okno, izmerimo ga od površine epikarda do maksimalne dimenzije ob koncu diastole. Velikost hipoehogenega prostora je odvisna od količine tekočine in se spreminja v času srčnega cikla.

Vedno moramo velikost prostora meriti v diastoli. Hemodinamski učinek perikardialnega izliva je odvisen od količine perikardialne tekočine in pa tudi od hitrosti ter lokalizacije izliva. UZ-znaki tamponade srca so kolaps proste stene desnega predvora v pozni diastoli, kolaps desnega prekata v zgodnji diastoli in pomembno spreminjanje vzorca doplerskih pretokov z dihanjem na trikuspidni, mitralni in/ali aortni zaklopki (več kot 25 %). Za srčno tamponado je značilno tudi povečanje polnilnega tlaka desnega srca, na kar kaže razširjena spodnja votla vena, katere premer se ne spreminja z dihanjem (1, 3).

ZAKLJUČEK

UZ srca so v pediatriji začeli uporabljati pri diagnostiki prirojenih srčnih napak, v zadnjih letih pa spremljamo hiter razvoj funkcionalnega oz. tarčnega UZ srca pri novorojenčku za hemodinamsko oceno, sledenje in vodenje zdravljenja kritično bolnih novorojenčkov. Klinični kazalniki, kot so srčna frekvenca, arterijski krvni tlak, frekvenca dihanja, nasičenost arterijske krvi s kisikom, diureza in serumski laktat, so nadomestni kazalniki delovanja srčno-žilnega sistema, TNE pa omogoča neposredno obposteljno oceno hemodinamskega stanja. S TNE lahko ocenimo delovanje srca, odziv na tekočine in pljučni arterijski krvni tlak, pri pljučni hipertenziji omogočimo specifične ukrepe in glede na UZ-najdbe spremljamo odgovor na zdravljenje, izbiramo inotrope ali vazopresorje. Obposteljni UZ je dodatek h kliničnemu pregledu in ga pri odločitvah o zdravljenju uporabljamo skupaj s kliničnimi kazalniki. Fiziološki podatki omogočajo pravočasno, točno in primerno diagnozo. Kliniki moramo poznati omejitve teh kazalnikov in potrebo po kvalitetnih slikah za natančno merjenje.

LITERATURA

1. Mertens L, Seri I, Marek J, et al. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24 (10): 1057–78.
2. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16 (1): 50–60.
3. Tissot C, Muehlethaler V, Sekarski N. Basics of functional echocardiography in children and neonates. *Front Pediatr*. 2017; 5: 235.
4. Groves AM, Singh Y, Dempsey E, et al. Introduction to neonatologist-performed echocardiography. *Pediatr Res*. 2018; 84: 1–12.
5. Browning Carmo K. The history of ultrasound and its use at point of care: Neonatal ultrasound in transport. *Curr Treat Options Pediatr*. 2017; 3 (4): 305–12.
6. Singh Y, Roehr CC, Tissot C, et al. Education, training, and accreditation of neonatologist performed echocardiography in Europe –framework for practice. *Pediatr Res*. 2018; 84: 13–7.
7. Vesel S. Fiziologija razvoja kardiovaskularnega sistema in prehod s fetalnega na neonatalni krvni obtok. In: Paro Panjan D, ed. Hemodinamsko, tekočinsko in elektrolitsko ravnanje pri novorojenčku. Ljubljana: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana; 2016. p. 9–21.
8. Singh Y. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in neonates and children. *Front Pediatr*. 2017; 5: 201.
9. Širc J. Ultrazvukove vyšetreni srdce; Funkční echokardiografie v neonatologii. In: Straňák Z, Janota J, eds. Neonatologie. Praha: Mlada fronta; 2015. p. 504–17.
10. El-Khuffash A, Davis PG, Walsh K, et al. Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *J Perinatol*. 2008; 28 (7): 482–6.
11. Tretjak M, Koželj M. Ocena funkcije levega prekata s tkivno doplersko ehokardiografijo. *Zdravniški vestnik*. 2004; 73 (9): 663–6.
12. Cantinotti M, Giordano R, Scalese M, et al. Nomograms for mitral inflow Doppler and tissue Doppler velocities in Caucasian children. *J Cardiol*. 2016; 68 (4): 288–99.
13. de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, et al. Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2018; 84 Suppl 1: 68–77.
14. Hunt RW, Evans N, Rieger I, et al. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr*. 2004; 145 (5): 588–92.
15. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, et al. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of Z-score values. *Neonatology*. 2011; 100 (1): 85–92.
16. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, et al. Reference values of tricuspid annular peak systolic velocity in healthy pediatric patients, calculation of z score, and comparison to tricuspid annular plane systolic excursion. *Am J Cardiol*. 2011; 109 (1): 116–21.
17. Levy PT, Dioneda B, Holland MR, et al. Right ventricular function in preterm and term neonates: reference values for right ventricle areas and fractional area of change. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28 (5): 559–69.
18. Jain A, Mohamed A, El-Khuffash A, et al. A comprehensive echocardiographic protocol for assessing neonatal right ventricular dimensions and function in the transitional period: normative data and z scores. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27 (12): 1293–304.
19. Sahn DJ, Lange LW, Allen HD, et al. Quantitative real-time cross-sectional echocardiography in the developing normal human fetus and newborn. *Circulation*. 1980; 62 (3): 588–97.

Matej Panjan¹, Aneta Soltirovska Šalamon²

Nevroprotektivni učinki eritropoetina v neonatologiji

Neuroprotective Effects of Erythropoietin in Neonatology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenček, eritropoetin, možganska okvara, nevroprotektivni učinek

Perinatalna možganska okvara je glavni vzrok slabšega nevrološkega razvoja otrok. Eritropoetin (EPO) predstavlja eno od možnih nevroprotektivnih strategij preprečevanja in zdravljenja možganske okvare nedonošenih in donošenih novorojenčkov. Prednosti EPO pred drugimi oblikami nevroprotektivnega zdravljenja sta varnost in vpliv na procese, ki v možganih potekajo še dolgo po poškodbi. EPO vzdržuje naravno obnovo možganov, saj deluje angiogeno, protiepileptično, nevrotrofično in spodbuja nevrogenezo. Vpliva tudi na neposredno zmanjšanje in omejevanje okvare, saj zavira apoptozo, deluje protivnetno in antioksidativno. Kljub obsežnim in obetavnim predkliničnim raziskavam pa uporabnost EPO v klinični praksi še ni povsem dorečena. Dokazali so učinkovitost EPO pri preprečevanju možganske okvare v sklopu hipoksične ishemične encefalopatije, potekajo pa raziskave, ki bodo opredelile vlogo EPO v kombinaciji s terapevtsko hipotermijo. Učinkovitost EPO pri preprečevanju možganske okvare nedonošenčkov ostaja zaradi nasprotujočih si rezultatov raziskav, neenotnih odmerkov in protokolov vnašanj za zdaj še nedorečena. Poskusi na živalih kažejo obetavne rezultate tudi pri uporabi EPO po perinatalnem arterijskem ishemičnem infarktu, saj so dokazali, da se je volumen infarkta zmanjšal, izboljšala pa se je motorična in kognitivna funkcija pri tistih živalih, ki so takoj po nastanku infarkta prejemale EPO.

ABSTRACT

KEY WORDS: newborn, erythropoietin, brain injury, neuroprotective effect

Perinatal brain injury is the main cause of poor neurodevelopmental outcomes in children. Erythropoietin (EPO) use is a possible neuroprotective strategy to prevent and treat brain injury in preterm and term newborns. EPO is distinguished by its safety and ability to influence long term processes that develop after brain injury. With its angiogenic, antiepileptic, neurotrophic and neurogenetic properties, EPO helps maintain brain regeneration. It inhibits apoptosis, inflammation and oxidative damage, thereby directly reducing the extent of injury. Although extensive and promising clinical research has been done, clinical application of EPO is not yet clear. The role of EPO in preventing brain

¹ Matej Panjan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

² Doc. dr. Aneta Soltirovska Šalamon, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; aneta.soltirovska@kclj.si

injury in hypoxic ischemic encephalopathy has been confirmed, with studies assessing its influence in combination with therapeutic hypothermia being underway. Due to conflicting results, differing dosing and application protocols, the benefits of EPO in preventing neonatal brain injury remain to be cleared. Tests on animals with perinatal arterial ischemic stroke are promising.

UVOD

Perinatalna možganska okvara je glavni razlog slabšega nevrološkega razvoja otrok in se kaže z motnjami gibanja, vida, sluha, govora, z duševno manjrazvitostjo in epileptičnimi napadi. Kandidati za nevroprotektivne ukrepe, ki so predmet intenzivnega raziskovanja v zadnjih dveh desetletjih, so skupine novorojenčkov s prenatalnimi in perinatalnimi dejavniki tveganja. Te skupine so: ekstremno nedonošeni novorojenčki (≤ 28 tednov gestacije), tisti s hipoksično ishemično encefalopatijo (angl. *hypoxic-ischemic encephalopathy*, HIE), perinatalnim arterijskim ishemičnim infarktom (PAII), cianotičnimi srčnimi napakami in vztrajajočo pljučno hipertenzijo (1).

Med nevroprotektivnimi pristopi, ki se že uporabljajo v klinični praksi, so prenatalno dajanje kortikosteroidov in postnatalno dajanje indometacina za preprečevanje možganske krvavitve pri nedonošenčkih, prenatalno dajanje magnezijevega sulfata, neinvazivne tehnike predihavanja in zmanjševanje stresa, odloženo pretisnjenje popkovnice, terapevtska hipotermija in trofični faktorji, kot so eritropoetin (EPO), inzulinu podobni rastni faktor 1 (angl. *insuline-like growth factor 1*, IGF-1) in njegova vezavna beljakovina (1). EPO, prvotno znan po svoji vlogi pri eritropoezi, se že dolgo uporablja za preprečevanje slabokrvnosti pri nedonošenčkih, v zadnjem času pa vse bolj pričujejo tudi njegove nevroprotektivne učinke.

Prednosti EPO pred drugimi oblikami nevroprotektivnega zdravljenja sta varnost in vpliv na procese, ki v možganih potekajo še dolgo po poškodbi. S tem je omogočen dolgotrajnejši vpliv na obnovo živčev-

ja, kar dolgoročno prispeva k zmanjševanju možganske okvare. Predklinična raziskava Larphaveesarp s sodelavci kaže, da je pri PAII učinkovit tudi, če se zdravljenje začne en teden po nastopu okvare (2). Po ishemičnem dogodku pride v možganih naravno do povečane aktivnosti EPO na prizadetem področju, s čimer se poveča obnovitvena sposobnost možganov. Vendar pa se nevrogeneza, spodbujena na ta način, ne vzdržuje dovolj dolgo in tu ima mesto dodajanje EPO, ki poleg zmanjševanja obsega okvare tudi dolgoročno ohranja obnovitvene procese (3).

V nadaljevanju so opisani ključni mehanizmi možganske okvare pri novorojenčkih in principi nevroprotektivnega delovanja EPO.

MEHANIZMI NEVROLOŠKE OKVARE

Možganska okvara pri nedonošenčku, HIE in PAII sodijo med najpogostejše mehanizme možganske okvare pri novorojenčku. Tako pri HIE kot pri PAII ima ključno vlogo ishemija. HIE je posledica nenadnega hipoksično-ishemičnega dogodka, ki se zgodi v nosečnosti, pred ali med porodom, pri čemer hipoksično-ishemični dogodek v odvisnosti od jakosti in trajanja prizadene različne dele možganov. Pri PAII pa je možganska okvara zaradi ishemije omejena na povirje prizadete arterije.

V normalnih razmerah dobijo možgani energijo skoraj izključno iz aerobne presnove ob razgradnji glukoze. V primeru ishemije se zaloge energije v celicah hitro izrabijo, kar vodi v motnje vzpostavljanja ionskih gradientov; posledično se celice

depolarizirajo. Depolarizacija aktivira nape-
tostno odvisne kalcijeve kanale v presi-
naptičnih membranah, zato se prehodno
zveča sproščanje kemičnih prenašalcev
v sinaptično špranjo. Med kemičnimi pre-
našalci so tudi ekscitatorne aminokisline
(glutamat), ki ga celice zaradi porušenega
ionskega gradienta ne morejo v zadostni
meri odstraniti. Nekateri glutamatni recep-
torji zaradi vezave liganda povzročijo vdor
kalcijevih ionov v postsinaptične celice.
Spremembe znotrajceličnega kalcija spro-
žijo nastanek reaktivnih kisikovih spojin in
prispevajo k nabrekanju celic. Glede na
svojo energijsko zalogo se celica usmeri
bodisi v programirano celično smrt (apop-
tozo) bodisi v nekrozo (4, 5).

Pri energetsko bolj izčrpanih celicah
pride do nekroze, celična vsebina, ki se spro-
sti po medceličnini, sproži vnetni odziv, ki
prizadene tudi celice v okolici. Pri ener-
getsko manj izčrpanih celicah pa nastopi
apoptoza. Celica se razdeli v z membrano
obdane predelke, ki jih druge celice nad-
zorovano in brez vnetja odstranijo (4).
Možganska okvara se širi z vnetjem, okvar-
jeno nevrogenezo, spremembami v sinap-
togenezi in rasti nevritov (aksonov). Meha-
nizem celične smrti zvezno prehaja iz nekroze
v apoptozo, sledi pa obnova tkiva (6).

Pri patofiziologiji možganske okvare
nedonošenčka imata poleg hipoksije z ishe-
mijo pomembno vlogo tudi okužba in
vnetje. Nedonošenčkovi možgani so bolj
dovzetni za okvare zaradi posebnih in zna-
čilnih razvojnih, genetskih in okoljskih
vplivov. V času, ko so možganske okvare pri
nedonošenčkih najpogostejše, med 28. in 32.
tednom gestacije, se v možganih dogajajo
hitre in pomembne razvojne spremembe, ki
vključujejo migracijo nevronov, rast akso-
nov in dendritov, sinaptogenezo, razvoj
žilja in mielinizacijo. V tem obdobju pred-
stavljajo večino oligodendrocitne popula-
cije, ki med drugim skrbi za mielinizacijo,
preoligodendrociti. Ti so dovzetnejši za
hipoksijo in ishemijo, okužbo in vnetje, oksi-

dativne poškodbe in celično smrt. Pri nedo-
nošenčkih je posledično za okvaro predvsem
dovzetna bela možganovina, vendar so za
okvaro dovzetni tudi nevroni.

Možgani nedonošenčka nadalje niso
sposobni proizvesti zadostne količine rast-
nih dejavnikov za zaščito in razvoj, poleg
tega nezrelost imunskega sistema lahko
botruje nastanku pretiranega, dolgotraj-
nega vnetja. K poškodbi prispeva tudi nezrel
antioksidativni sistem. Vse skupaj vodi
v glutamatno ekscitotoksičnost in okvaro
zaradi prostih radikalov, kar neposredno
poškoduje celice in posredno sproža apop-
tozo (7–11).

ERITROPOETIN

EPO je 30,4 kDa velik, kompleksen gliko-
protein in citokin, ki ga v možganih tvori-
jo različne celice, kot so nevroni, astrociti,
oligodendrociti in mikroglija (3). Deluje
para- in avtokrino. Izražanje EPO in nje-
govega receptorja se poveča pri hipoksiji in
pod vplivom vnetnih citokinov (12). Ta
proces uravnava s hipoksijo sprožen tran-
skripcijski faktor (angl. *hypoxia-inducible fac-
tor 1*, HIF-1), ki v različnih časovnih oknih
poveča izražanje receptorja za EPO na nev-
ronih, astrocitih in mikrogliji (13). Da bi se
izražanje EPO v možganih povečalo po
naravni poti, je potrebna dolgotrajna ishe-
mija, potrebna dolgotrajna ishemija. Če je
ishemija le kratkotrajna, se izražanje EPO
ne poveča, kljub nastali možganski okvari;
v teh primerih ima za zagotovitev nevro-
protekcije mesto umetno nadomeščanje
EPO (8).

Nevroprotektivni učinki EPO se med
seboj prepletajo. EPO na kratek rok zavira
apoptozo, deluje protivnetno in antioksi-
dativno, dolgoročno pa deluje tudi angio-
geno, protiepileptično, nevrotrofično in
spodbuja nevrogenezo. Od vseh učinkov je
najpomembnejše zaviranje apoptoze. S svo-
jim vplivom na glialne celice v okolici
hipoksične okvare EPO preprečuje širjenje
okvare na neprizadete predele možganov

Tabela 1. Mehanizmi zaščitnega delovanja eritropoetina na različne celice v možganih.

Nevron	Astrocit	Oligodendrocit	Mikroglija	Endotelijska celica
protiapoptotični	protiapoptotični	protiapoptotični	protivnetni	protiapoptotični
antioksidativni	antioksidativni	protivnetni	antioksidativni	antioksidativni
protivnetni	protivnetni	nevroprotektivni	nevroprotektivni	protivnetni
nevroprotektivni	nevroprotektivni	spodbuda diferenciacije	zmanjša nastajanje citokinov	angiogeni
nevrotrofični	nastajanje nevrotrofičnih dejavnikov			ohranjanje krvno-možganske pregrade

(12, 14, 15). Vpliv EPO se razlikuje glede na vrsto celice. Njegovi učinki so zbrani v tabeli 1.

Protiapoptotično delovanje

Večina raziskav, v katerih proučujejo nevroprotektivno delovanje EPO, se osredotoča na njegovo delovanje proti apoptozi (8).

Apoptoza se začne po intrinzični ali ekstrinzični poti, obe pa peljeta v celično smrt preko aktivacije kaspaz, ki razgradijo celične beljakovine. Intrinzična ali mitohondrijska pot je odvisna od ravnotežja med proti- in proapoptotičnimi beljakovinami. Modulacija protiapoptotičnih genov *Bcl* (angl. *B-cell lymphoma*) je eden od najbolj raziskanih protiapoptotičnih mehanizmov EPO. *In vitro* poskusi so pokazali, da EPO poveča izražanje genov *Bcl-xl* (angl. *B-cell lymphoma-extra large*) in zmanjša izražanje proapoptotičnih genov *Bax* (angl. *Bcl-2-associated X protein*) ter tako premakne razmerje *Bcl*:*Bax* v smer ustavljanja apoptoze (16).

Ekstrinzična pot pa se začne z zunanjimi signali, ki aktivirajo proapoptotične receptorje na površini celic, na primer z ligandom Fas ali s tumorje nekrotizirajočim faktorjem α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) (8). EPO preko izražanja jedrnega dejavnika κB (angl. *nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells*, NF- κB) sproži izražanje zaviralcev apoptoze (angl. *inhibitors of apoptosis*, IAP), ki zavirajo delovanje kaspaz. Učinek TNF- α na apoptozo

IAP zavrejo, tako da preprečijo aktivacijo kaspaze 8. NF- κB zavira apoptozo tudi preko neposredne aktivacije *Bcl-x* (angl. *B-cell lymphoma x*) (17). EPO sproži tudi nastajanje nevrotrofičnega dejavnika možganskega izvora (angl. *brain derived neurotrophic factor*, BDNF), ki preko aktivacije tropomiozin kinaze B receptorja (angl. *tropomyosine receptor kinase B*, TrkB) deluje nevroprotektivno (14).

Protivnetno delovanje

Točni mehanizmi, preko katerih EPO deluje protivnetno, doslej še niso bili pojasnjeni. EPO zavira prehajanje levkocitov preko endotelija žil, saj ščiti endotelne celice pred posledicami ishemije. Na mišjem modelu avtoimunega encefalomielitisa so ugotovili, da je EPO zmanjšal vnetni infiltrat in demielinizacijo (18). Dokazali so tudi, da ima EPO zaščitno vlogo proti citotoksičnem delovanju interferona γ (IFN- γ) in lipopolisaharida (LPS) ter da zmanjša izločanje citokinov, aktivacijo astrocitov in rekrutacijo levkocitov ter mikroglije (19, 20).

Nevrotrofično delovanje

EPO spodbuja ponovno rast in tvorbo nevritov, brstenje dendritov in električno aktivnost nevronov (14). Spreminja sintezo in sproščanje živčnih prenašalcev. Dokazali so, da vpliva na plastičnost, sinaptično povezanost in aktivnost s spominom povezanih

živčnih povezav (21). Poleg tega aktivira transkripcijsko pot vezavnega proteina za odzivni element za cAMP (angl. *the cAMP response element binding protein*, CREB) ter povečuje izražanje in tvorbo BDNF v primarnih nevronih hipokampusa in s tem deluje nevroprotektivno (22).

Angiogeno delovanje

EPO deluje nevroprotektivno tudi zaradi vpliva na rast žil, s čimer izboljša prekrvavitev možganov. Ugotovili so, da poveča izražanje nekaterih genov, ki so v kulturah endotelnih celic udeleženi pri vaskularni funkciji, prenosu signalov in energijskem prenosu (23). Angiogeni učinek EPO so dokazali tudi v možganih, kjer so ugotovili od odmerka odvisno mitogeno aktivnost kapilarnih endotelnih celic (24).

Antioksidativno delovanje

Na podganjem modelu so ugotovili, da je dodajanje EPO materam preprečilo peroksidacijo maščob pri plodu po ishemično-reperfuzijski poškodbi (25).

EPO je pri poskusu na mišjih možganih deloval zaščitno tudi pri apoptotski nevrodegeneraciji in oksidativnem stresu, sproženima z alkoholom (26). Nenazadnje EPO tudi poveča eritropoezo, kar poveča porabo železa; to pomeni, da je v krvnem obtoku manj nevezanega železa, ki sproža nastanek škodljivih prostih radikalov (27).

Spodbujanje nevrogeneze

In vitro in *in vivo* raziskave potrjujejo vlogo EPO pri nevrogenezi (28).

S ponavljajočimi odmerki EPO takoj po hipoksično-ishemičnem dogodku so na živalskih modelih dokazali, da se je izboljšalo nevrovaskularno preoblikovanje in s tem nevrolški izid (29). Nadalje so ugotovili, da z vnašanjem EPO nekaj dni po hipoksično-ishemičnem dogodku spodbudijo oligodendrogenozo, zmanjšajo okvaro možganske beline ter hkrati povečajo nevrogenozo (30).

Protiepileptično delovanje

Preveliko vzdraženje nevronov po hipoksično-ishemičnem dogodku se lahko klinično pokaže z možganskimi napadi (31). Mehanizem protiepileptičnega delovanja EPO je blokada nastajanja epileptogenih celic, skupaj z modulacijo receptorja za neuropeptid Y (NPY) v hipokampusu, ki zmanjša vzdražnost nevronov in preprečuje apoptozo nevronov zaradi ekscitotoksičnosti (32).

POTENCIALNA UPORABNOST ERITROPOETINA V KLINIČNI PRAKSI

Na voljo je več oblik EPO, najpogostejše uporabljeni sta rekombinantni eritropoetin in darbepoetin, ki ima podobno biološko aktivnost, a daljši razpolovni čas. Oba proizvajajo v kulturah živalskih celic (33).

Zdravljenje z EPO se je do sedaj izkazalo kot varno, kar so potrdile klinične raziskave na donošenih in nedonošenih novorojenčkih. Pri novorojenčkih, ki so prejeli EPO, niso zaznali stranskih učinkov, kot sta npr. tromboza in policitemija, ki ju opisujejo pri odraslih bolnikih. Tudi v raziskavi, v kateri so proučevali vpliv EPO na zmanjševanje možganske okvare pri nedonošenčkih, v skupini, ki je prejela EPO, niso zaznali povečanega tveganja za razvoj pogostejših zapletov zaradi nezrelosti, kot so bronhopulmonalna displazija, možganska krvavitev, odprt Botallov vod, nekrotizirajoči enterokolitis in retinopatija nedonošenčka (34).

Leta 2009 so Zhu in sodelavci raziskovali vpliv EPO na HIE in ugotovili manjši delež novorojenčkov z nevrolško prizadetostjo v skupini, v kateri so novorojenčki dva tedna prejeli nizke odmerke EPO v primerjavi s kontrolno skupino (35). Kasneje sta tudi Avasiloaie in Shimi s sodelavci na manjšem številu otrok ugotovila boljši nevrolški izid v skupini, zdravljeni z EPO, pri čemer so v tej raziskavi uporabili samo en odmerek EPO (36, 37). Malla in sodelavci

so 100 novorojenčkov s HIE razdelili v dve skupini; v skupini, v kateri so otroci prejeli EPO, je bil nevrolški izid v starosti 19 mesecev boljši kot v skupini, ki EPO ni prejela (38). Trenutno v okolju z omejenimi zdravstvenimi sredstvi poteka raziskava, v kateri bodo proučili vlogo EPO pri zmerni in hudi HIE (39). Ob dejstvu, da je v klinični praksi uveljavljeno zdravljenje zmerne in hude HIE s terapevtsko hipotermijo, obstaja samo ena raziskava, v kateri so raziskovali in potrdili učinkovitost zdravljenja HIE z EPO v kombinaciji s terapevtsko hipotermijo. V njej so 12 mesecev po rojstvu ocenili nevrolški razvoj in MRI, ki sta v skupini, ki je prejela kombinacijo hipotermije in visoke doze EPO, pokazala obetavnejši rezultat (40). Trenutno potekajo še raziskave, v katerih dodatno raziskujejo učinkovitost, varnost in režim odmerjanja EPO v kombinaciji s terapevtsko hipotermijo, katerih rezultate pričakujemo do leta 2022 in za katere upamo, da bodo razjasnile možnost uporabe EPO pri HIE v klinični praksi (41, 42).

Klinična slika PAII se pogosto pokaže z zamikom, ko zgodnje nevroprotektivno zdravljenje ne pride več v poštev. Tu ima mesto zdravljenje z EPO, ki spodbuja neurogenezo in ima tudi nevrotrofične učinke (3). Predklinične raziskave na živalskih modelih PAII kažejo, da se je prostornina infarkta zmanjšala in izboljšala motorična ter kognitivna funkcija pri tistih živalih, ki so takoj po nastanku infarkta prejemale EPO (43). Dokazali so tudi histološko in funkcijsko izboljšanje, kadar so živalim vbrizgali EPO en teden po PAII, kar kaže na vlogo EPO kot trofičnega dejavnika, ki spodbuja neurogenezo (2). To vlogo potrjuje tudi raziskava Gonzalesa in soavtorjev, v kateri so dokazali, da zdravljenje z EPO spodbudi proliferacijo progenitornih celic in njihovo selitev na mesto poškodbe (44).

Doslej je bila dokončana le ena klinična raziskava, kjer so PAII pri 21 novorojenčkih potrdili z MRI, nato pa so eni skupini

neposredno po diagnozi dali 1000 IU/kg rekombinantnega EPO in odmerki ponovili po 24 in 48 urah. Ponoven MRI pri treh mesecih starosti ni pokazal razlik v prostornini infarkta in nevrolškem razvoju otrok v primerjavi s skupino, ki EPO ni prejela (45). Trenutno poteka raziskava, v kateri raziskovalci želijo opredeliti vpliv zdravljenja PAII z darbepoetinom na obseg prizadetega področja ter nevrolški in razvojni izid otrok.

Uporabnost EPO pri zdravljenju možganske okvare nedonošenčka v klinični praksi doslej še ni povsem dorečena. Z metaanalizo štirih kontroliranih randomiziranih raziskav, v kateri je bilo skupno 1.133 nedonošenčkov gestacijske starosti od 28 do 32 tednov, so ugotovili, da je bil delež bolnikov, ki so ob sledenju imeli kognitivne primanjkljaje, v zdravljeni skupini manjši, ni pa bilo pomembnih razlik v motoričnem razvoju, razvoju vida in sluha v primerjavi z nezdravljeno skupino (46). Nasprotno pa v nedavni raziskavi 951 nedonošenčkov, rojenih pred 28. tednom nosečnosti, niso potrdili, da bi v skupini otrok, ki je do 32. tedna postmenstruacijske starosti prejela visoke odmerke EPO, bilo do drugega leta starosti manj nevrolških in razvojnih primanjkljajev (34). Dejstvo, da je dolgotrajnejše zdravljenje z majhnimi odmerki EPO bistveno izboljšalo nevrolške izide, pa kaže na to, da je pri zdravljenju nedonošenčkov z EPO potrebno nepretrgano zdravljenje. V trenutno potekajočih randomiziranih kontroliranih raziskavah o profilaktični uporabi EPO proučujejo protokole zdravljenja, ki združujejo strategijo zgodnjih in nepretrganih odmerkov.

ZAKLJUČEK

Dosedanje raziskave kažejo, da predstavlja EPO potencialno možnost preprečevanja posledic možganske okvare pri novorojenčkih. Njegova prednost je, da je varen in z vplivom na obnovo možganov tudi dolgoročno prispeva k omejevanju možganske

okvare. Pri preprečevanju možganske okvare v sklopu HIE so dokazali njegovo učinkovitost, potekajo pa raziskave, ki bodo opredelile vlogo EPO v kombinaciji s terapevtsko hipotermijo pri tej vrsti možganske okvare novorojenčka. Učinkovitost EPO pri preprečevanju možganske okvare nedonošenčkov ostaja, zaradi nasprotujočih si rezultatov raziskav, neenotnih odmerkov in protokolov vnašanja, za zdaj še nedoreče-

na. Poskusi na živalih kažejo obetavne rezultate tudi pri uporabi EPO po PAII, saj so dokazali, da se je prostornina infarkta zmanjšala in izboljšala motorična ter kognitivna funkcija pri tistih živalih, ki so takoj po nastanku infarkta prejemale EPO. Trenutno potekajo klinične raziskave, katerih rezultati bodo opredelili uporabnosti EPO pri PAII pri novorojenčkih.

LITERATURA

1. Singhi S, Johnston M. Recent advances in perinatal neuroprotection. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-2031.
2. Larphaveesarp A, Georgevits M, Ferriero DM, et al. Delayed erythropoietin therapy improves histological and behavioral outcomes after transient neonatal stroke. *Neurobiol Dis*. 2016; 93: 57–63.
3. Wagenaar N, de Theije CGM, de Vries LS, et al. Promoting neuroregeneration after perinatal arterial ischemic stroke: neurotrophic factors and mesenchymal stem cells. *Pediatr Res*. 2018; 83(1-2): 372–84.
4. Zorec R. Celična smrt in znotrajcelični kalcij. In: Ribarič S, ed. *Temelji patološke fiziologije*. Ljubljana: Littera picta. 2014. p. 31–5.
5. Zorec R. Možganska kap. In: Ribarič S, ed. *Temelji patološke fiziologije*. Ljubljana: Littera picta. 2014. p. 292–4.
6. Northington FJ, Ferriero DM, Graham EM, et al. Early neurodegeneration after hypoxia-ischemia in neonatal rat is necrosis while delayed neuronal death is apoptosis. *Neurobiol Dis*. 2001; 8(2): 207–19.
7. Back SA. Cerebral white and gray matter injury in newborns: new insights into pathophysiology and management. *Clin Perinatol*. 2014; 41(1): 1–24.
8. Juul SE, Pet GC. Erythropoietin and Neonatal Neuroprotection. *Clin Perinatol*. 2015; 42(3): 469–81.
9. Pregnolato S, Chakkarapani E, Isles AR, et al. Glutamate Transport and Preterm Brain Injury. *Front Physiol*. 2019; 10: 417.
10. Gilles F, Gressens P, Dammann O, et al. Hypoxia-ischemia is not an antecedent of most preterm brain damage: the illusion of validity. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(2): 120–5.
11. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, et al. The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci*. 2011; 29(4): 423–40.
12. Rangarajan V, Juul SE. Erythropoietin: emerging role of erythropoietin in neonatal neuroprotection. *Pediatr Neurol*. 2014; 51(4): 481–8.
13. Bernaudin M, Marti HH, Roussel S, Divoux D, Nouvelot A, MacKenzie ET, et al. A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999; 19(6): 643–51.
14. Kumral A, Tüzün F, Oner MG, et al. Erythropoietin in neonatal brain protection: the past, the present and the future. *Brain Dev*. 2011; 33(8): 632–43.
15. Jantzie LL, Corbett CJ, Firl DJ, et al. Postnatal Erythropoietin Mitigates Impaired Cerebral Cortical Development Following Subplate Loss from Prenatal Hypoxia-Ischemia. *Cereb Cortex*. 2015; 25(9): 2683–95.
16. Vairano M, Dello Russo C, Pozzoli G, et al. Erythropoietin exerts anti-apoptotic effects on rat microglial cells in vitro. *Eur J Neurosci*. 2002; 16(4): 584–92.
17. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Hematopoietic factor erythropoietin fosters neuroprotection through novel signal transduction cascades. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002; 22(5): 503–14.
18. Agnello D, Bigini P, Villa P, et al. Erythropoietin exerts an anti-inflammatory effect on the CNS in a model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res*. 2002; 952(1): 128–34.
19. Genc K, Genc S, Baskin H, et al. Erythropoietin decreases cytotoxicity and nitric oxide formation induced by inflammatory stimuli in rat oligodendrocytes. *Physiol Res*. 2006; 55(1): 33–8.
20. Kumral A, Baskin H, Yesilirmak DC, et al. Erythropoietin attenuates lipopolysaccharide-induced white matter injury in the neonatal rat brain. *Neonatology*. 2007; 92(4): 269–78.
21. Adamcio B, Sargin D, Stradomska A, et al. Erythropoietin enhances hippocampal long-term potentiation and memory. *BMC Biol*. 2008; 6: 37.
22. Viviani B, Bartesaghi S, Corsini E, et al. Erythropoietin protects primary hippocampal neurons increasing the expression of brain-derived neurotrophic factor. *J Neurochem*. 2005; 93(2): 412–21.
23. Födinger M, Fritsche-Polanz R, Buchmayer H, et al. Erythropoietin-inducible immediate-early genes in human vascular endothelial cells. *J Invest Med*. 2000; 48(2): 137–49.
24. Yamaji R, Okada T, Moriya M, et al. Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor mRNA. *Eur J Biochem*. 1996; 239(2): 494–500.
25. Solaroglu I, Solaroglu A, Kaptanoglu E, et al. Erythropoietin prevents ischemia-reperfusion from inducing oxidative damage in fetal rat brain. *Child's Nerv Syst*. 2003; 19(1): 19–22.
26. Kumral A, Tugyan K, Gonenc S, et al. Protective effects of erythropoietin against ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and oxidative stress in the developing C57BL/6 mouse brain. *Dev Brain Res*. 2005; 160(2): 146–56.
27. Juul SE, Ferriero DM. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clin Perinatol*. 2014; 41(1): 119–31.

28. Shingo T, Todd Sorokan S, Shimazaki T, Weiss S. Erythropoietin regulates the in vitro and in vivo production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J Neurosci.* 2001; 21(24): 9733–43.
29. Iwai M, Cao G, Yin W, et al. Erythropoietin promotes neuronal replacement through revascularization and neurogenesis after neonatal hypoxia/ischemia in rats. *Stroke.* 2007; 38(10): 2795–803.
30. Iwai M, Stetler RA, Xing J, et al. Enhanced oligodendrogenesis and recovery of neurological function by erythropoietin after neonatal hypoxic/ischemic brain injury. *Stroke.* 2010; 41(5): 1032–7.
31. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, et al. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *J Pediatr.* 2009; 155(3): 318–23.
32. Kondo A, Shingo T, Yasuhara T, et al. Erythropoietin exerts anti-epileptic effects with the suppression of aberrant new cell formation in the dentate gyrus and upregulation of neuropeptide Y in seizure model of rats. *Brain Res.* 2009; 1296: 127–36.
33. Jelkmann W. Recombinant EPO production—points the nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(10): 2749–53.
34. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, et al. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020; 382(3): 233–43.
35. Zhu C, Kang W, Xu F, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2009; 124(2): e218–26.
36. Avasiloaiei A, Dimitriu C, Moscalu M, et al. High-dose phenobarbital or erythropoietin for the treatment of perinatal asphyxia in term newborns. *Pediatr Int.* 2013; 55(5): 589–93.
37. El Shimi MS, Awad HA, Hassanein SMA, et al. Single dose recombinant erythropoietin versus moderate hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy in low resource settings. *J Matern Neonatal Med.* 2014; 27(13): 1295–300.
38. Malla RR, Asimi R, Teli MA, et al. Erythropoietin monotherapy in perinatal asphyxia with moderate to severe encephalopathy: A randomized placebo-controlled trial. *J Perinatol.* 2017; 37(5): 596–601.
39. Ezenwa B, Ezeaka C, Fajolu I, et al. Impact of Erythropoietin in the management of Hypoxic Ischaemic Encephalopathy in resource-constrained settings: protocol for a randomized control trial. *BMC Neurol.* 2020; 20(1): 171.
40. Wu YW, Mathur AM, Chang T, et al. High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: A phase II trial. *Pediatrics.* 2016; 137(6): e20160191.
41. Juul SE, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial - Background, Aims, and Study Protocol. *Neonatology.* 2018; 113(4): 331–8.
42. Razak A, Hussain A. Erythropoietin in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.* 2019; 47(4): 478–89.
43. van der Kooij MA, Groenendaal F, Kavelaars A, et al. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in in vitro and in vivo experimental models for hypoxia/ischemia. *Brain Res Rev.* 2008; 59(1): 22–33.
44. Gonzalez FF, Larphaveesarp A, McQuillen P, et al. Erythropoietin Increases neurogenesis and oligodendroglial cells of subventricular zone precursor cells after neonatal stroke. *Stroke.* 2013; 44(3): 753–8.
45. Benders MJ, Van Der Aa NE, Roks M, et al. Feasibility and safety of erythropoietin for neuroprotection after perinatal arterial ischemic stroke. *J Pediatr.* 2014; 164(3): 481–6.e62.
46. Fischer HS, Reibel NJ, Bührer C, et al. Prophylactic Early Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017; 139(5): e20164317.

Katja Kitek¹, Marjan Bilban²

Tveganje za srčno-žilne bolezni, pogojeno s stresom na delovnem mestu

Workplace Stress-related Risk for Cardiovascular Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: stres na delovnem mestu, delovno okolje, srčno-žilne bolezni, akutni miokardni infarkt, delovni pogoji

Prevalenca srčno-žilnih bolezni v svetu narašča. So najpogostejši vzrok visoki obolevnosti in umrljivosti odraslih tako po svetu kot tudi v Sloveniji. Dejavniki tveganja za njihov razvoj predstavljajo med drugim psihološke obremenitve. Ker ljudje veliko časa preživijo na delovnem mestu, je stres, ki so mu izpostavljeni zaradi narave dela in delovnega okolja, pomemben prispevek k celokupnim psihološkim obremenitvam in s tem k tveganju za razvoj srčno-žilnih bolezni. Prvo področje, ki mu v članku namenimo pozornost, je povezava med dolžino delovnika in pojavnostjo srčno-žilnih bolezni. Delavci s 55-urnim ali daljšim tedenskim delovnikom imajo 1,13-krat večje relativno tveganje za razvoj akutnega miokardnega infarkta in 1,33-krat večje relativno tveganje za cerebrovaskularni inzult kot tisti s 35–40-urnim tedenskim delovnikom. Raziskave so potrdile, da obstaja povezanost med tveganjem za cerebrovaskularni inzult in številom ur nad standardnim delovnim časom – 1,10-krat večje tveganje pri delavcih z 41–48-urnim tedenskim delovnikom in 1,27-krat večje tveganje pri delavcih z 49–54-urnim tedenskim delovnikom. Drugi dejavnik, ki ga predstavljamo v prispevku, je možnost sodelovanja pri sprejemanju odločitev na delu in odnosi na delovnem mestu, ki prav tako predstavljajo dejavniki tveganja za pojav srčno-žilnih bolezni. Tretje področje, povezano z nastankom srčno-žilnih bolezni, je nezadovoljstvo z delom. Negativna čustva in depresivno razpoloženje sta neodvisna dejavnika tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni. Ker negativna čustva in depresivno razpoloženje nista nujno posledica nezadovoljstva s službo, temveč sta lahko njen vzrok, ne moremo z gotovostjo trditi, da je nezadovoljstvo s službo vzročno povezano s srčno-žilnimi boleznimi.

ABSTRACT

KEY WORDS: workplace stress, work environment, cardiovascular disease, acute myocardial infarction, working conditions

The prevalence of cardiovascular diseases in the world is rising. They are the main cause of morbidity and mortality in the world as well as in Slovenia. One of the risk factors for cardiovascular diseases is psychological stress. Because people spend most of their waking

¹ Katja Kitek, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; katja.kitek@gmail.com

² Prim. prof. dr. Marjan Bilban, dr. med., ZVD Zavod za varstvo pri delu d. o. o., Chengdujska cesta 25, 1260 Ljubljana

hours at their workplace, workplace stress, including the nature of work and workplace conditions, are an important part of psychological stress and with that a risk factor for cardiovascular disease. In this article, we first examine the relationship between working hours and cardiovascular morbidity. People working more than 55 hours per week have 1.13 times greater relative risk for developing acute myocardial infarction and 1.33 times greater risk of cerebrovascular insult in comparison to people working 35–40 hours per week. There is a relationship between the risk of developing cardiovascular insult and increased working hours – the risk is 1.10 times greater for people working 41–48 hours per week, and 1.27 times greater for people working 49–54 hours per week. Secondly, we focus on the level of involvement in decision-making at the workplace, with a lower level of involvement presenting a risk factor for cardiovascular disease development. Finally, we focus on job dissatisfaction. Negative feelings and depressed mood are risk factors for cardiovascular disease by themselves. Because both are not necessarily a consequence of job dissatisfaction and can in fact be the cause of it, we cannot state that job dissatisfaction is a risk factor for cardiovascular disease.

UVOD

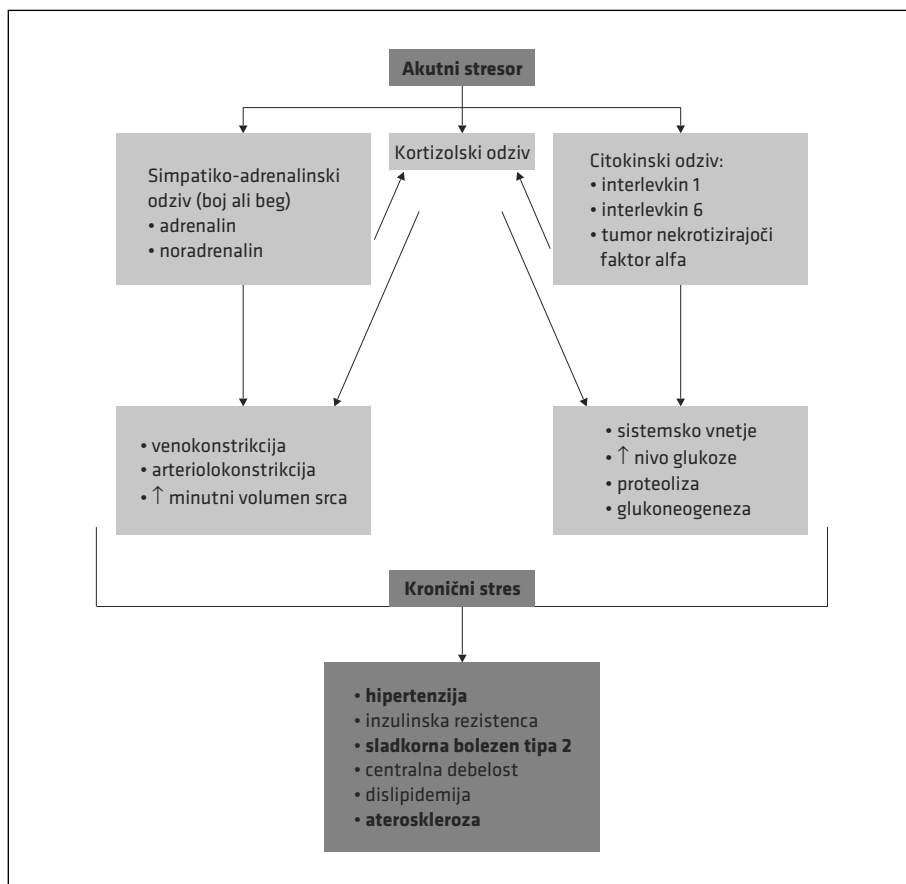
Prevalenca srčno-žilnih bolezni (SŽB) v svetu narašča. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) so najpogostejši vzrok smrti na svetu. Vsako leto zaradi SŽB umre 17,9 milijonov ljudi, tretjina umrlih je mlajša od 70 let. Akutni miokardni infarkt (AMI) in cerebrovaskularni inzult (CVI) skupaj predstavljata 80 % vseh smrti zaradi SŽB. V Sloveniji so SŽB najpogostejši vzrok visoke obolevnosti in umrljivosti odraslih (1). Vsak drugi odrasel prebivalec Slovenije ima arterijsko hipertenzijo, CVI doživi 4.400 prebivalcev letno, okoli 2.100 jih zaradi tega umre. Akutni koronarni sindrom doživi letno okrog 5.000 prebivalcev, približno 700 jih umre (2).

Na višjo pojavnost in umrljivost zaradi SŽB vplivajo nezdrav življenjski slog, neustrezne prehranjevalne navade, razvade (kajenje, tvegano in škodljivo uživanje alkohola) in telesna neaktivnost (3). V zadnjem času se vse več pozornosti namenja tudi psihološkim obremenitvam kot dejavniku tveganja za razvoj SŽB (4). Psihološki stresorji tako kot katerikoli drugi stresorji sprožajo akutni odziv na stres. Dolgotrajna izpostavljenost stresorjem privede do kroničnega odziva, ki

povzroča številne bolezni. Proces je poenostavljen na sliki 1.

Povprečna odrasla oseba preživi vsaj osem ur dnevno na delovnem mestu, kar predstavlja polovico budnega časa v dnevu. Znano je, da na zdravje posameznika vplivajo fizične, kemične in biološke obremenitve na delovnem mestu – npr. vpliv hrupa na delovnem mestu na razvoj SŽB (7). Prav zato, ker ljudje veliko časa preživijo na delovnem mestu, so psihološke obremenitve, ki so jim izpostavljeni zaradi narave dela in delovnega okolja, pomemben prispevek k celokupnim psihološkim obremenitvam in s tem k tveganju za razvoj SŽB (8, 9). Med poklice, ki so ocenjeni kot najbolj stresni, spadajo: rudar, policist, gradbenik, novinar, pilot, paznik, zobozdravnik, igralec, politik, zdravnik, medicinski tehnik, gasilec, glasbenik, učitelj in socialni delavec (10).

Glavni dejavniki stresa na delovnem mestu so narava dela (zahtevnost dela, pomembnost dela, samostojnost dela, trajanje dela in izmensko delo), organizacija dela (stopnja odgovornosti, prisotnost konflikta in nejasnost vlog), status (nazadovanje, napredovanje, možnost napredovanja), odnosi s sodelavci in vzdušje pri delu (10).



Slika 1. Mehanizem odziva organizma na stres (4–6). Akutni stresorji spodbudijo aktivacijo nespecifične obrambnega odziva organizma. Pride do aktivacije živčnega, hormonskega in imunskega odgovora na stres. Stresor prek možganske skorje sproži odziv limbičnega sistema, ki prek centrov v hipotalamusu sproži aktivacijo simpatičnega živčevja. Posledično se zvišata ravni adrenalina in v manjši meri tudi noradrenalina v krvi. Aktiviran je odziv »boj ali beg«, ki privede do venokonstrikcije, arteriolokonstrikcije, povečane krčljivosti srčne mišice in frekvence srčnega utripa, s čimer se zviša minutni volumen srca. Spodbujeni sta glikogenoliza v jetrih in lipoliza maščevja. Zvišata se koncentraciji kortizola in citokinov v krvi. Sledi porast koncentracije kortizola v krvi prek živčnih, adrenergičnih in citokinskih mehanizmov. Kortizol poveča učinek adrenalina in citokinov. Nato pride do aktivacije citokinskega odziva, ki povzroči porast vnetnih mediatorjev (predvsem interlevkina 1 in 6 ter dejavnika tumorske nekroze α). Citokinski odziv deluje na presnovo – zvišajo se koncentracije glukoze, kortizola in beljakovin v krvi. Pospešena je glukoneogeneza, proteoliza v perifernem mišičju in sinteza beljakovin akutne faze vnetja. Dolgotrajna izpostavitve stresorjem – tudi psihološkim – privede do kronično aktiviranega odziva organizma. To vodi v anemijo, fizične spremembe centralnega živčevja, zaradi katerih je organizem bolj dovzeten za stres (povečan je odziv na stres in znižan je prag za zaznavo stresorjev), motnje spomina in koncentracije (vzrok česar bi lahko bila povišana koncentracija glukokortikoidov in citokinov v možganih, ki prek zmanjšane zmožnosti uravnavanja ravni kalcija nevronov hipokampusu moti rast dendritov in sinaptično plastičnost. Prav tako pride do padca ravni trofičnih in protiapoptičnih dejavnikov. Vse našteteto prispeva k zmanjšani prostornini hipokampusu, ki je povezan z učenjem in pomnjenjem). Poleg naštetega kronična izpostavljenost stresu vodi v centralno debelost, ki je neodvisen dejavnik tveganja za inzulinsko rezistenco in posledično sladkorno bolezen tipa 2. Prav tako kronična aktivacija stresnega odziva vodi v dislipidemijo, inzulinsko rezistenco, sladkorno bolezen tipa 2 in arterijsko hipertenzijo. Zaradi kroničnega vnetnega odziva in porasta krvnega tlaka je pospešen proces ateroskleroze, ki je osnovni patofiziološki mehanizem nastanka srčno-žilnih bolezni.

Raziskave o vplivu psihičnih obremenitev na zdravje srčno-žilnega sistema so se začele že v 70. in 80. letih prejšnjega stoletja. V švedski raziskavi so dokazali, da psihološko zahtevno delo poveča tveganje za razvoj SŽB in prezgodnjo smrt zaradi teh (11). Raziskava slovenske populacije moških, starih 35–55 let, je dokazala pogostejšo prisotnost visokozahtevne dela, slabšega nadzora nad delovnimi razmerami in dela na vodstvenih položajih v skupini delavcev s SŽB (angino pectoris, AMI v anamnezi) kot v kontrolni skupini brez SŽB (12).

Ugotovitve raziskav na temo vpliva psihološkega stresa na delovnem mestu k tveganju za razvoj SŽB so si nasprotujoče – pojavi se dilema, ali je odnos med psihičnim stresom in pojavnostjo SŽB zgolj povezanost ali gre za vzročnost. V preglednem članku predstavljamo ugotovitve raziskav o vplivu stresa na delovnem mestu na pojav SŽB. Pripravili smo pregled dosedanje literature na temo treh izmed glavnih dejavnikov stresa na delovnem mestu – to so delovni čas, udeleženosť v sprejemanje odločitev in odnosi na delu ter zadovoljstvo z delom.

DELOVNI ČAS

V Sloveniji je zakonsko določen delovnik definiran kot delo 40 ur na teden. Kljub temu pa 70 % Slovencev dela več kot 40 ur tedensko. Posledično je v populaciji prisotnih vedno več bolezni, ki se kažejo med drugim tudi v porastu odstotka bolniškega staleža (tj. število izgubljenih koledarskih dni na enega zaposlenega delavca $\times 100$). Odstotek bolniškega staleža v Sloveniji je od januarja do decembra leta 2013 znašal 3,9. Leta 2019 je odstotek znašal 4,6. V roku šestih let je na enega zaposlenega Slovenca izgubljenega 0,7 odstotka več (13).

Daljši delovni čas sam po sebi predstavlja stresor za delavce. Poleg tega so delavci izpostavljeni dodatnemu psihološkemu stresu zaradi premagovanja utrujenosti z namenom doseganja dobrih rezul-

tatov pri delu (14). Že leta 1960 so v raziskavi, izvedeni v Kaliforniji, ugotovili, da je pri moških, mlajših od 44 let, ki so delali več kot 48 ur na teden, povečana pojavnost ishemične bolezni srca, kljub fizično nezahtevemu delu (15). V švedski raziskavi, izvedeni istega leta, so prišli do drugačnih rezultatov – incidenca hospitalizacij zaradi AMI tekom enega leta je bila med delavci, ki so delali 10 nadur tedensko, v primerjavi z drugimi delavci nižja (16). V omenjeni raziskavi niso bili navedeni in analizirani delovni pogoji, kar bi lahko prispevalo k drugačnim rezultatom – nižja incidenca AMI bi lahko bila tudi posledica drugačne narave dela. V obeh primerih je šlo za razmeroma kratkoročni raziskavi – pri prvi so preiskovancem sledili tri leta, pri drugi pa eno leto. Glede na to, da so dejavniki SŽB lahko prisotni dlje časa pred pojavom bolezni, so za zanesljivejše ugotovitve potrebne raziskave daljših časovnih obdobij. Poleg tega ni šlo za randomizirani raziskavi, kar dodatno prispeva k nižji uporabnosti ugotovitev.

Leta 2012 so izvedli prvi sistematičen pregled in metaanalizo podatkov o z dolгим delovnikom povzročenim tveganjem za ishemično bolezen srca. Dokazali so, da je dolg delovnik povezan z 1,80-kratnim povečanjem tveganja za ishemično bolezen srca. Zajeli so 12 raziskav, vključitveni kriteriji pa so bili široko zastavljeni. Delovni čas je bil bodisi objektivno registriran bodisi so o njem poročali preiskovanci sami. Raziskave so zajemale tako ishemično bolezen srca kot ostale oblike SŽB. Izključili so raziskave, ki niso imele kontrolne skupine preiskovancev. Glavna omejitev metaanalize je, da zajema tudi retrospektivne raziskave in raziskave, pri katerih so obseg delovnih ur poročali preiskovanci. Pri njih ocena delovnih ur ni nujno zanesljiva. Poleg tega definicija dolgega delovnika ni bila jasno določena (17, 18).

Metaanaliza iz leta 2015 zajema 25 raziskav in skupno 603.838 preiskovancev.

V raziskave so vključili preiskovance brez predhodno znanih SŽB. Sledili so jim povprečno 8,5 let za AMI in 7,2 let za CVI. Kriterije dolgega delovnega časa so jasno definirali: standarden tedenski delovnik obsega 35–40 ur, dolg delovnik pa 55 ur ali več. Rezultati metaanalize so pokazali, da imajo delavci z dolgim delovnikom 1,13-krat večje tveganje za razvoj AMI in 1,33-krat večje tveganje za CVI kot delavci s standardnim delovnikom. Ugotovili so povezanost med tveganjem za CVI in številom ur nad standardnim delovnim časom – 1,10-krat večje tveganje pri delavcih z 41–48-urnim tedenskim delovnikom in 1,27-krat večje tveganje pri delavcih z 49–54-urnim tedenskim delovnikom v primerjavi s standardnim delovnikom (19).

Obstaja več mehanizmov povezave med dolgim delovnikom in pojavnostjo SŽB, ki se med seboj dopolnjujejo. Dolg delovnik sam po sebi predstavlja psihološki stresor in s tem vodi v že omenjeno kronično aktivacijo stresnega odziva organizma. Slednji preko zvišanih koncentracij kateholaminov in kortizola vodi v razvoj arterijske hipertenzije, dislipidemije, inzulinske rezistence in debelosti. Posledično je pospešen proces ateroskleroze, ki je osnovni patofiziološki mehanizem nastanka SŽB. Poleg tega je prisotno večje tveganje za hipertrofijo levega prekata, ki vodi sprva v diastolično in kasneje sistolično disfunkcijo levega prekata, obenem je tako srce tudi bolj podvrženo razvoju ishemije miokarda (17, 20, 21). Drugi mehanizem, ki prispeva k tveganju, je pomanjkanje spanja. Delavcem, ki delajo dlje, primanjkuje spanca, kar je tudi dejavnik tveganja za pojav SŽB (22, 23).

Vpliv stresa na delovnem mestu zaradi dolgega delovnika bi lahko zmanjšali s krajšim delovnikom. V nekaterih švedskih podjetjih so uvedli šesturni delovnik. Narejena je bila raziskava, pri kateri je eksperimentalna skupina delala 30-urni tedenski delovnik, kontrolna skupina pa 39-urnega. Delavci so izpolnili vprašalnik

o počutju in zdravju pred začetkom raziskave in eno leto kasneje. Rezultati kontrolne skupine so bili nespremenjeni, medtem ko so se rezultati eksperimentalne skupine izboljšali. V podjetjih so opazili boljše zdravje in počutje zaposlenih, ki so delali 30-urni delovnik v primerjavi s tistimi, ki so ostali na 39-urnem. V Franciji so z reformo leta 2000 uveljavili 35-urni tedenski delovnik. Delo, ki presega 35 ur na teden, šteje kot nadure (24). Oboje služi kot dobra praksa zmanjševanje stresa na delovnem mestu zaradi dolgega delovnika.

DELOVNO OKOLJE IN ODNOSI NA DELOVNEM MESTU

Slabi odnosi pri delu – z nadrejenim, sodelavci in podrejenimi – spadajo med dejavnike stresa na delovnem mestu (10). V primeru negativnih odnosov, nadlegovanja in nasilja na delovnem mestu je delavec izpostavljenem večjemu stresu, kar zopet privede do aktivacije stresnega odgovora organizma. Vprašanje, ali omenjeno predstavlja tudi večje tveganje za pojav SŽB, so si zastavili že v raziskavi, izvedeni leta 1984 na Švedskem. Opisali so povezavo med stresnim delovnim okoljem in večjo prevalenco kajenja ter pogostejšimi epizodami porasta krvnega tlaka. Ugotavljajo tudi višjo incidenco AMI pri delavcih v stresnem delovnem okolju v primerjavi z delavci v manj stresnih delovnih okoljih (25). Kasnejše raziskave na to temo so pokazale podobne rezultate. Švedska raziskava, v kateri so 14 let sledili 12.517 preiskovancem, je pokazala, da imajo delavci z nižjo stopnjo možnosti sodelovanja pri odločitvah in manj podpore na delu 2,62-krat višje tveganje za SŽB od delavcev z večjim vplivom na odločitve glede dela in več podpore na delovnem mestu (rezultati so prilagojeni glede na spol, starost, kajenje, telesno aktivnost in socialno-ekonomski status) (26).

Področje odnosov med sodelavci je tudi v Sloveniji deležno veliko pozornosti. Številna podjetja uvajajo dogodke za krepitev

medsebojnih odnosov in sodelovanja (angl. *teambuilding*). Ukrepi na tem področju, kot so ozaveščanje o prepoznavanju stresa, orodja za obvladovanje stresa (npr. dihalne vaje), delavnice veščin za obvladovanje stresa v Centrih za krepitev zdravja in spodbujanje zdravega vedenjskega sloga tako v delovni organizaciji kot izven nje, imajo lahko velik vpliv na zmanjšanje stresa na delovnem mestu in izboljšanje zdravja zaposlenih (27, 28).

ZADOVOLJSTVO V SLUŽBI

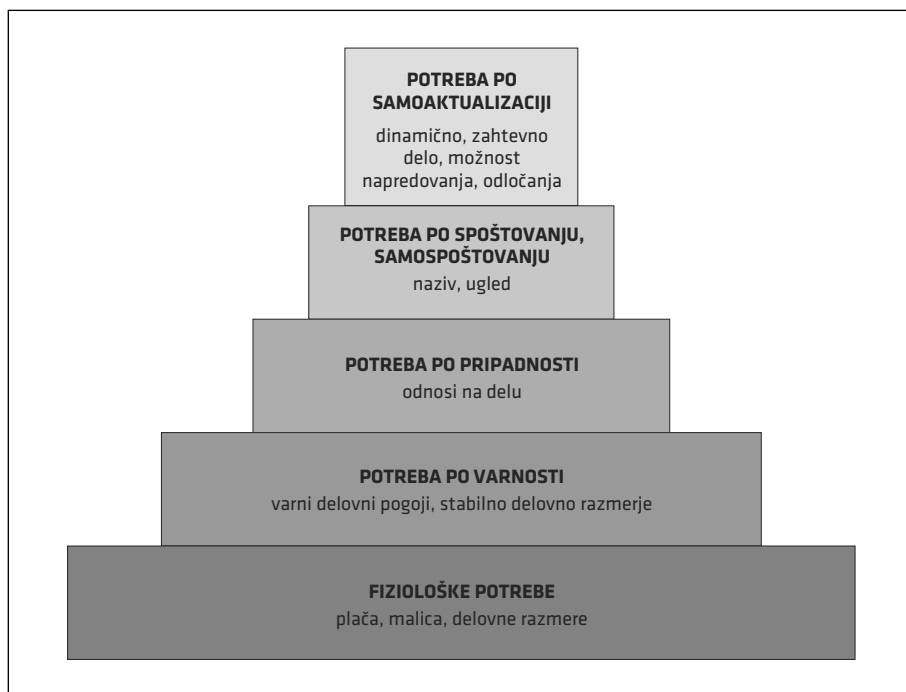
Posameznikovo zadovoljstvo z lastnim življenjem je pomembno za njegovo zdravje. Depresija, anksioznost, občutki jeze in sovraštva predstavljajo dejavnike tveganja za razvoj SŽB (29, 30). Po drugi strani pozitivna naravnost, občutki sreče in zadovoljstva nižajo tveganje za SŽB in slabše izide bolezni (31–33). Vpliv psihološke naravnosti na zdravje je mogoče pojasniti z aktivacijo tonusa parasimpatičnega živčevja v stanju pozitivne naravnosti. Nasprotno psihološki stresorji vplivajo na zmanjšanje aktivnosti parasimpatičnega in zvečanje aktivnosti simpatičnega živčevja (34). Parasimpatično živčevje prispeva k nižji frekvenci srčnega utripa in nižjemu krvnemu tlaku (35). Poleg tega je pozitivna naravnost povezana z nižjo ravno noradrenalina in nižjim porastom kortizola v prvih 30 minutah po jutranjem zburanju, kar ugodno vpliva na krvni tlak in počasnejši razvoj ateroskleroze. Mehanizem za tem je med drugim vpliv višje ravni serotonina na nižanje ravni noradrenalina (36). Nižja je tudi incidenca sladkorne bolezni (33). Pri razlaganju rezultatov raziskav je treba upoštevati tudi njihove glavne omejitve, in sicer majhne vzorce populacije, v katerih je zajetih le 328 preiskovancev (36).

Zadovoljstvo z delom vključuje več komponent: zadovoljstvo z vsebino dela, posameznimi elementi dela in delovnega okolja, odnosov in razmer na delovnem mestu. Ker je ocena zadovoljstva subjektiva,

absolutne formule ne moremo določiti. Vsekakor pridejo v poštev parametri, kot so vrsta dela, delovni dosežki, plačilo, osebna rast, pohvala za dobro opravljeno delo, možnost odločanja, raznolikost dela in odnosi na delu (37). Poenostavljeno parametre zadovoljstva z delom prikazuje prilagojena hierarhija potreb po Maslowu na sliki 2, ki se nanaša na razmere na delovnem mestu.

Ljudje na delovnem mestu preživijo večji del dneva, zato zadovoljstvo z naravo dela in delovnim okoljem pomembno vpliva na splošno psihično stanje posameznika, to pa bi lahko vplivalo na njegovo zdravstveno stanje. Rezultati raziskav na tem področju so si nasprotujoči. Raziskave, katerih rezultati potrjujejo vpliv stresa v službi na zdravje srčno-žilnega sistema, navajajo naporno delo kot dejavnik tveganja. Ta je opredeljen kot skupek učinkov nizke plače, visoke zahtevnosti dela in majhne možnosti vpliva na delovne razmere (dopust, višanje plače, napredovanje) (38–40). V raziskavi, ki je sledila preiskovancem povprečno 4–7 let, so dokazali povezavo med nezadovoljstvom z delom in višjo ravno psihičnega stresa, za povezavo med nezadovoljstvom z delom in pojavnostjo SŽB so bili dokazi minimalni, povezave med nezadovoljstvom z delom in umrljivostjo za SŽB pa niso dokazali (41). Dojemanje stresa oz. samoocena stresa je subjektivna, nanjo ne vplivajo le objektivno določljivi dejavniki, temveč je definirana tudi s strani preiskovanca samega. Preiskovančeva ocena stresa je med drugim odvisna tudi od spola, starosti in izobrazbe. V slovenski raziskavi so ugotovili, da del populacije z največjim tveganjem za pogosto dojemanje stresa predstavljajo zaposlene ženske v starostnem obdobju 40–49 let z vsaj univerzitetno izobrazbo (42).

Nezadovoljstvo z delom je lahko vzrok za negativno naravnost in slabše psihično stanje posameznika, lahko pa je njuna posledica. Zato ne moremo z gotovostjo trdi-



Slika 2. Lestvica potreb po Maslowu, prilagojena za potrebe na delovnem mestu. Najprej morajo biti zadovoljene osnovne fiziološke potrebe in potrebe po varnosti. Te so lahko v nevarnosti pri delu, ki predstavlja tveganje bolj za telesne poškodbe kot duševne motnje (npr. padci, zastrupitve, okvara sluha). Zgornje tri kategorije predstavljajo dejavnike, ki – v kolikor niso izpolnjeni – vplivajo predvsem na psihološki stres na delovnem mestu.

ti, da so rezultati raziskav, ki kažejo na povezavo med stresom zaradi nezadovoljstva na delovnem mestu in pojavnostjo SŽB dejansko posledica tveganja, ki ga ta stres predstavlja. Enako mogoče je, da je nezadovoljstvo z delom posledica negativne naravnosti posameznika, ki se hkrati odraža v višjem tveganju za obolevnostjo.

ZAKLJUČEK

Stanje duševnega zdravja posameznika vpliva na njegovo zdravstveno stanje (3, 4, 19–26). Odrasla populacija velik del svojega časa preživi na delovnem mestu, zato so razmere v službi pomembna determinanta psihičnega stanja (4, 5, 8). O povezavah med stresom na delovnem mestu in pojavnostjo SŽB je bilo narejenih kar nekaj raziskav. Glavne predstavljene ugotovitve so:

- Daljši delovnik je lahko vzrok za kronični stres in posledično vodi do pojava SŽB (9, 11, 12, 14–18).
- Obstaja sorazmerna povezava med količino dela preko 40-urnega tedenskega delovnika in pojavnostjo CVI kot enega glavnih vzrokov smrti zaradi SŽB (14).
- Nižja stopnja sodelovanja pri sprejemanju odločitev glede dela in pomanjkanje podpore na delovnem mestu sta dejavnika tveganja za pojav SŽB (25, 26).
- Stanje duševnega zdravja je povezano s pojavnostjo SŽB (19–23, 25, 26).
- Negativna čustva in depresivno razpoloženje nista nujno posledica nezadovoljstva s službo, temveč sta lahko njen vzrok – zato ne moremo z gotovostjo trditi, da je nezadovoljstvo s službo dejavnik tveganja za pojav SŽB (29–32).

Glavna omejitev dosedanjih raziskav so majhni vzorci populacije, kratek čas sledenja preiskovancem in subjektivno poročanje doživljanja stresa, čustev, zadovoljstva ter trajanja delovnega časa. To so tudi glavne omejitve tega prispevka.

Potencialni ukrepi, ki bi lahko prispevali k zmanjšanju tveganja za pojav SŽB, ki ga predstavlja stres na delovnem mestu, bi lahko vključevali skrajšanje delovnika, izboljšanje delovnih odnosov in razmer ter morda tudi izboljšanje zadovoljstva zaposlenih z delom. Delovnik bi, kot že predlagano, lahko skrajšali na krajšo tedensko kvoto ali uvedli krajši dnevni delovnik. Odnose na delovnem mestu lahko gradimo z organizacijo dogodkov za krepitev medsebojnih odnosov in izobraževanjem na področju mehkih veščin, kot so komunikacija, podajanje povratne informacije, pristop k reševanju težav, reševanje konfliktov ipd. Zadovoljstvo z delom zajema številne parametre, izboljša pa ga lahko bolj raznoliko

in dinamično delo, pogostejša pohvala in priznanje za opravljeno delo in večja vplivnost pri odločanju na delovnem mestu.

Visoka prevalenca SŽB in številni dokazi o tveganju, ki ga za razvoj SŽB predstavlja stres na delovnem mestu, vabijo k podrobnejšemu raziskovanju tega področja. Dodatne raziskave bi omogočile boljše razumevanje povezave in predvsem stopnje tveganja, ki jo stres na delovnem mestu predstavlja za razvoj SŽB. Pomembno je odgovoriti na vprašanje, kateri dejavniki dela in delovnega okolja najbolj prispevajo k stresu na delovnem mestu in s tem k tveganju za pojav SŽB. S poznavanjem teh dejavnikov bi bilo mogoče vzpostaviti primerne preventivne ukrepe, s katerimi bi tveganje, ki ga stres na delovnem mestu predstavlja za pojav SŽB, učinkovito zmanjšali. Stres na delovnem mestu lahko namreč uspešneje obvladujemo in tako zmanjšamo tveganje za pojav SŽB.

LITERATURA

1. Srčno žilne bolezni [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje RS [citirano 2020 Apr 29]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/srcno-zilne-bolezni>
2. 17. maj – Svetovni dan hipertenzije [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje RS; 2018 May 16 [citirano 2020 Apr 29]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/17-maj-svetovni-dan-hipertenzije-0>
3. Ruan Y, Guo Y, Zheng Y, et al. Cardiovascular disease (CVD) and associated risk factors among older adults in six low-and middle-income countries: results from SAGE Wave 1. *BMC Public Health*. 2018; 18 (1): 778.
4. Menezes AR, Lavie CJ, Milani RV, et al. Psychological risk factors and cardiovascular disease: is it all in your head? *Postgrad Med*. 2011; 123 (5): 165–76.
5. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77 (1): 45–54.
6. Ribarič S. Temelji patološke fiziologije. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2014.
7. Tomiňšek J, Bilban M. The influence of noise on cardiovascular diseases. *Zdrav Vestn*. 2011; 80 (5): 395–404.
8. Kivimäki M, Kawachi I. Work stress as a risk factor for cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2015; 17 (9): 74.
9. Kivimäki M, Virtanen M, Elovainio M, et al. Work stress in the etiology of coronary heart disease—a meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*. 2006; 32 (6): 431–42.
10. Bilban M. Kako razpoznati stres v delovnem okolju. In: In: Zaletel-Kragelj L, ed. Cvahtetovi dnevi javnega zdravja. Zbornik prispevkov 5. letno srečanje; 2009 Sep 25; Ljubljana. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje; c2009. p. 21–34.
11. Karasek R, Baker D, Marxer F, et al. Job decision latitude, job demands, and cardiovascular disease: a prospective study of Swedish men. *Am J Public Health*. 1981; 71 (7): 694–705.
12. Ratkajec T, Bilban M, Starc R. Influence of psychosocial work-related factors on conventional risk factors of ischemic heart disease and homocysteine in Slovenian male workers. *Coll Antropol*. 2008; 32 (2): 391–7.
13. Bolniški stalež [internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje RS; 2020 May 19 [citirano 2020 May 12]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/podatki/bolniski-stalez>
14. Kondo N, Oh J. Suicide and karoshi (death from overwork) during the recent economic crises in Japan: the impacts, mechanisms and political responses. *J Epidemiol Community Health*. 2010; 64 (8): 649–50.
15. Buell P, Breslow L. Mortality from coronary heart disease in California men who work long hours. *J Chronic Dis*. 1960; 11: 615–26.
16. Spurgeon A, Harrington JM, Cooper CL. Health and safety problems associated with long working hours: a review of the current position. *Occup Environ Med*. 1997; 54 (6): 367–75.
17. Virtanen M, Heikkilä K, Jokela M, et al. Long working hours and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012; 176 (7): 586–96.
18. Virtanen M, Kivimäki M. Long working hours and risk of cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20 (11): 123.
19. Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet*. 2015; 386 (10005): 1739–46.
20. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet*. 2007; 370 (9592): 1089–100.
21. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10 (6): 397–409.
22. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, et al. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011; 32 (12): 1484–92.
23. Virtanen M, Ferrie JE, Gimeno D, et al. Long working hours and sleep disturbances: the Whitehall II prospective cohort study. *Sleep*. 2009; 32 (6): 737–45.
24. Berniell I, Bietenbeck J. The Effect of Working Hours on Health. IZA Discussion Paper No. 10524 [internet]. 2017 [citirano 2020 May 12]. Dosegljivo na: <https://ssrn.com/abstract=2911462>
25. Theorell T, Alfredsson L, Knox S, et al. On the interplay between socioeconomic factors, personality and work environment in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*. 1984; 10 (6 Spec No): 373–80.
26. Johnson JV, Stewart W, Hall EM, et al. Long-term psychosocial work environment and cardiovascular mortality among Swedish men. *Am J Public Health*. 1996; 86 (3): 324–31.

27. Misra S, Srivastava KBL. Team-building competencies, personal effectiveness and job satisfaction: the mediating effect of transformational leadership and technology. *Management and Labour Studies*. 2008; 43 (1-2): 109-22.
28. Aga D, Noorderhaven N, Vallejo B. Transformational leadership and project success: the mediating role of team-building. *Int. J. Proj. Manag.* 2016; 34 (5): 806-15.
29. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (11): 936-46.
30. Suls J, Bunde J. Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: the problems and implications of overlapping affective dispositions. *Psychol Bull.* 2005; 131 (2): 260-300.
31. Davidson KW, Mostofsky E, Whang W. Don't worry, be happy: positive affect and reduced 10-year incident coronary heart disease: the Canadian Nova Scotia Health Survey. *Eur Heart J.* 2010; 31 (9): 1065-70.
32. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45 (5): 637-51.
33. Richman LS, Kubzansky L, Maselko J, et al. Positive emotion and health: going beyond the negative. *Health Psychol.* 2005; 24 (4): 422-9.
34. Rauber M, Bilban M, Starc R. Occupational stress and heart rate variability. *Zdrav Vestn.* 2015; 84 (1): 47-58.
35. Bhattacharyya MR, Whitehead DL, Rakhit R, et al. Depressed mood, positive affect, and heart rate variability in patients with suspected coronary artery disease. *Psychosom Med.* 2008; 70 (9): 1020-7.
36. Brummett BH, Boyle SH, Kuhn CM, et al. Positive affect is associated with cardiovascular reactivity, norepinephrine level, and morning rise in salivary cortisol. *Psychophysiology.* 2009; 46 (4): 862-9.
37. Zobec P. Motivacija in zadovoljstvo zaposlenih: študija primera zaposlenih v službi nujne medicinske pomoči [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2011.
38. Kuper H, Marmot M. Job strain, job demands, decision latitude, and risk of coronary heart disease within the Whitehall II study. *J Epidemiol Community Health.* 2003; 57 (2): 147-53.
39. Sacker A, Bartley MJ, Frith D, et al. The relationship between job strain and coronary heart disease: evidence from an English sample of the working male population. *Psychol Med.* 2001; 31 (2): 279-90.
40. Marmot MG, Smith GD, Stansfeld S, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet.* 1991; 337 (8754): 1387-93.
41. Heslop P, Smith GD, Metcalfe C, et al. Change in job satisfaction, and its association with self-reported stress, cardiovascular risk factors and mortality. *Soc Sci Med.* 2002; 54 (10): 1589-99.
42. Zaletel-Kragelj L, Pahor M, Bilban M. Identification of population groups at very high risk for frequent perception of stress in Slovenia. *Croat Med J.* 2005; 46 (1): 137-45.

Mojca Lunder¹, Miodrag Janič²

Sodobne tehnologije pri samovodenju sladkorne bolezni

Modern Technologies in Diabetes Self-management

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: samokontrola, glukometer, neprekinjeno merjenje glukoze, tovarniško umerjen senzorski sistem

Za dobro urejenost glikemije so pri veliki večini oseb s sladkorno boleznijo potrebne redne meritve krvnega sladkorja (samokontrola) in ustrezno prilagajanje odmerkov antidiabetičnih zdravil, predvsem insulina. V Sloveniji je standardni način samokontrole določanje koncentracije glukoze v kapilarni krvi iz konice prsta s pomočjo glukometra. Možno je tudi neprekinjeno merjenje koncentracije glukoze v medceličnini s pomočjo senzorskega sistema, do katerega pa ima dostop le ožja skupina bolnikov. Nedavno je na slovensko tržišče prispel nov senzorski sistem, ki je tovarniško umerjen, omogoča neprekinjeno spremljanje glukoze v medceličnini in bi lahko postopoma nadomestil samokontrolo z glukometrom. Prispevek opisuje razvoj sistemov za določanje vrednosti glukoze, trenutne možnosti samokontrole in primerjavo med njimi ter predviden razvoj tehnologije v prihodnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: self-control, glucometer, continuous glucose monitoring, factory-calibrated sensor system

In the vast majority of people with diabetes, good glycaemic control can only be achieved by regular blood glucose measurements and appropriate dose adjustment of anti-diabetic drugs, particularly insulin. In Slovenia, this is mostly done by measuring the glucose concentration in the finger-prick blood sample with the use of a glucometer. However, continuous glucose monitoring in the interstitial fluid with the use of a sensor system is also possible. Its use is unfortunately limited to a small group of people with diabetes. Recently, a new factory-calibrated sensor system, which enables continuous glucose monitoring in the interstitial fluid and which will be able to gradually replace glucometer led self-control, has become available in Slovenia. This article reviews the development of glucose monitoring systems, the current options for self-monitoring and the comparison among them, additionally it also describes potential future technology developments.

¹ Doc. dr. Mojca Lunder, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Doc. dr. Miodrag Janič, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; miodrag.janic@kclj.si

UVOD

Pojavnost sladkorne bolezni je v porastu. V letu 2019 je imelo sladkorno bolezen približno 463 milijonov ljudi na svetu, do leta 2045 se predvideva, da bo število naraslo na 700 milijonov (1). Naraščanje pojavnosti sladkorne bolezni s seboj prinaša večjo obremenitev zdravstvenega sistema, zato je tehnološki napredek v njeni obravnavi zelo pomemben (2). Pri vodenju sladkorne bolezni je čim boljši nadzor nad vrednostmi glikemije izrednega pomena, saj na ta način zmanjšamo njeno breme in možne zaplete. Dobra urejenost sladkorne bolezni ima ključno vlogo pri preprečevanju mikrovaskularnih (diabetična nevropatija in retinopatija ter diabetična ledvična bolezen) in makrovaskularnih (bolezni srca in žilja) zapletov ter pomembno prispeva k boljši kakovosti življenja. Urejanje glikemije pogosto predstavlja velik napor, tako za posameznika s sladkorno boleznijo kot tudi za njegove svojce in zdravstveni sistem (3).

SAMOKONTROLA

Pri doseganju glikemičnih ciljev ima pomembno vlogo vpogled v vrednosti glikemije (samokontrola), na podlagi katerih je možno sprotno prilagajanje odmerkov anti-diabetičnih zdravil, predvsem insulina. Ciljne vrednosti glukoze v krvi na tešče in pred obroki so postavljene individualno, večinoma so zaželenе vrednosti na tešče med 5 in 7 mmol/l, 90 minut po obrokih pa med 8 in 10 mmol/l. Za nekatere skupine, kot so npr. mlajši posamezniki ali nosečnice, so meje postavljene nižje (4). Zaželeno je, da posameznik lahko meritve glukoze izvaja na čim bolj enostaven in zanesljiv način (5, 6). Do sedaj je večina oseb s sladkorno boleznijo izvajala samokontrolo s pomočjo glukometra, v kaplji kapilarne krvi iz jagodice prsta. Zaradi omejitev in pomanjkljivosti takega načina je v zadnjem desetletju prišlo do razvoja novih sistemov, ki omogočajo kontrolo glukoze na neprekinjen in manj boleč način (3).

RAZVOJ TEHNOLOGIJ DOLOČANJA GLUKOZE ZA SAMOKONTRLO

Prvi sistemi so omogočali meritve koncentracije glukoze v seču. Zаметki teh sistemov segajo v 19. stoletje, komercialno dostopni pa so postali šele leta 1908. Stanley Benedict je takrat za določitev glukoze v seču uporabil bakreni reagent, ki so ga z nekaj posodobitvami uporabljali še naslednjih 50 let. Ker pa je imelo določanje glukoze v seču številne pomanjkljivosti, so bila sočasna prizadevanja za razvoj sistemov za določanje koncentracije glukoze v drugih telesnih tekočinah, npr. krvi. Prvi testni trak za določitev glukoze v krvi je bil razvit leta 1965. Imenoval se je Dextrostix in je temeljil na encimski reakciji z uporabo glukoza oksidaze. Na trak je bilo treba nanesti veliko kapljo krvi ter jo po eni minuti sprati. Nastalo barvno reakcijo na traku je bilo treba primerjati z barvno lestvico na steklenički ter semikvantitativno določiti koncentracijo glukoze v krvi (7).

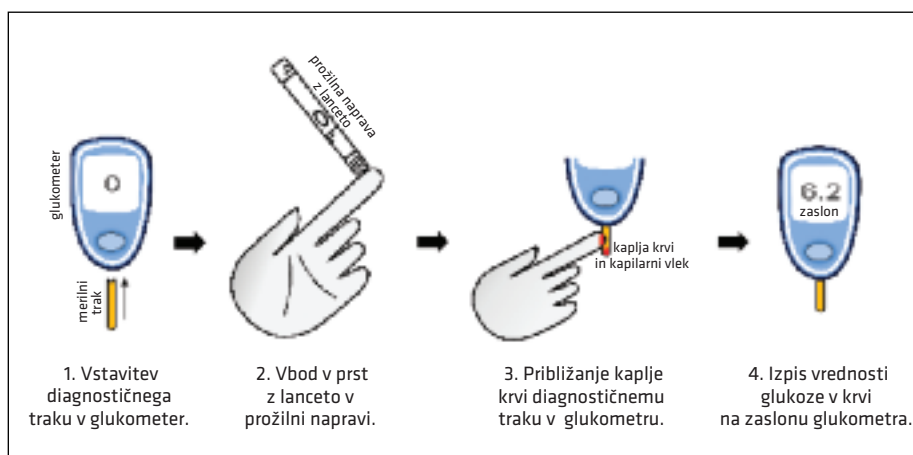
Prvi merilnik, podoben tem, ki so v uporabi še danes, je bil razvit v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja. Vrednost glukoze v krvi je določal kvantitativno s pomočjo testnega traku Dextrostix. Leta 1980 pa je bil predstavljen Dextrometer – prvi merilnik, primeren tudi za domačo uporabo. Deloval je s pomočjo traku Dextrostix in je imel digitalen zaslon. Skozi osemdeseta leta prejšnjega stoletja se je nadaljeval razvoj testnih trakov in merilnikov. Slednji so za analizo potrebovali vse manj krvi, bili so tudi čedalje cenejši. Samokontrola glukoze v krvi je takrat postala standard oskrbe oseb s sladkorno boleznijo tipa 1 (7, 8). Skozi leta se je nato tehnologija samokontrole glukoze v krvi izboljševala. Z razvojem diagnostičnih trakov, ki so delovali na osnovi elektrokemične reakcije, so bili rezultati meritev čedalje bolj zanesljivi (ne glede na razpon hematokrita). Sčasoma so uporabljali tudi nove encimske teste, prišlo je tudi do izboljšanja tehnologije lancet (7).

Nadgradnja opisanega točkovnega načina določanja glukoze v krvi v domačem okolju s pomočjo glukometra je neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnici (angl. *continuous glucose monitoring*, CGM). Takšni sistemi določajo koncentracijo glukoze v medceličnici, ki je primerljiva s koncentracijo glukoze v krvi. Korak naprej je bil poskus sklopitve CGM senzorja z inzulinško črpalko, kar je prvo naredilo podjetje Medtronic leta 2013. Sistem je prvi imel t. i. »prag za zaustavitev« (angl. *threshold suspend*) – v primeru, da je senzor zaznal vrednost glukoze v območju hipoglikemije, je to informacijo posredoval črpalki, ki je ustavila dovajanje inzulina. Opisani sistem je bil prvi približek t. i. »zaprte zanke«, ki bi zaradi posnemanja delovanja trebušne slinavke lahko v prihodnosti nadomestila njeno delovanje. Z leti se je natančnost opisanih senzorjev izboljševala, sprva jih je bilo treba večkrat dnevno umeriti z vzporedno določitvijo koncentracije glukoze v kapilarni krvi, z napredkom tehnologije se ta korak postopoma opušča. Leta 2014 je prišel na trg tovarniško umerjen senzorski sistem za samokontrolo, ki omogoča neprekinjeno spremljanje glukoze v medceličnici (angl. *flash glucose monitoring*, FGM). Omogoča neomejeno število odčitavanj vrednosti

glukoze v medcelični s pomočjo čitalnika. Opisani tehnološki napredek je skozi čas bistveno spremenil in predvsem izboljšal vodenje sladkorne bolezni, zlasti tipa 1 (9).

GLUKOMETER

Glukometri so majhne prenosne naprave, ki omogočajo določanje koncentracije glukoze v kapilarni krvi. Gre za trenutno najbolj razširjen način izvajanja samokontrole v Sloveniji in svetu. Meritev pokaže trenutno vrednost glikemije, kar osebi s sladkorno boleznijo omogoča ustrezno ukrepanje, zdravstveni delavci pa lahko na podlagi meritev prilagodijo zdravljenje sladkorne bolezni (2, 3). Meritev poteka tako, da posameznik v glukometer najprej vstavi diagnostični trak za določanje glukoze v krvi za enkratno uporabo. Nato se z lanceto, vstavljen v prožilno napravo, zbode v jagodico prsta. S tem pridobi med 0,1 in 1,5 ml krvi, ki jo približa diagnostičnemu traku, vstavljenemu v glukometer. Kri s pomočjo kapilarnega vleka prehaja v merilno komoro. Analiza vzorca nato poteka s pomočjo encimske reakcije; najpogostejše s pomočjo glukoza oksidaze ali glukoza dehidrogenaze, in sicer neposredno s pomočjo encimskega biosenzorja ali posredno s pretvorbo encimske reakcije



Slika 1. Prikaz postopka samokontrole z glukometrom.

v elektrokemični signal (slika 1). Čeprav je uporabljena polna kapilarna kri, je naprava umerjena tako, da poda rezultat, ki je primerljiv s plazemsko koncentracijo glukoze, kar omogoča primerljivost z referenčnimi laboratorijskimi rezultati. Sodobni glukometri ne merijo samo koncentracije glukoze v krvi, ampak omogočajo še druge uporabne funkcije, ki jih lahko opravljajo s pomočjo brezžične tehnologije. Gre za možnosti programske analize rezultatov, prenosa na osebni računalnik ali pametni telefon. Radiofrekvenčna tehnologija omogoča tudi prenos rezultatov na inzulinske črpalke (10, 11).

Zaželeno je, da so glukometri enostavni za uporabo, odporni na poškodbe, natančni in zanesljivi. Za doseganje slednjega morajo biti vsi glukometri v skladu s standardom Mednarodne organizacije za standardizacijo (International Organization for Standardization, ISO) 15197. Na natančnost glukometrov vpliva več dejavnikov; za najpomembnejšega se je izkazal hematokrit. Glukometri delujejo natančno v razponu hematokrita med 0,30 in 0,45, medtem ko pri nižjih vrednostih koncentracijo glukoze v plazmi precenijo, pri višjih pa podcenijo. V izogib temu so proizvajalci vpeljali več načinov, s pomočjo katerih izključijo vpliv hematokrita na meritev. Na rezultat meritve lahko pomembno vplivajo tudi nekatera zdravila in/ali hrana (npr. vitamin C, paracetamol, dopamin, manitol itd.) (11, 12).

Opisan način določanja koncentracije glukoze v krvi je sicer enostaven, težavo pa lahko predstavlja večkrat dnevno zbadanje v prst, ki je pogosto zelo moteče, boleče in neprijetno. Dodatno sta lahko prisotna tudi strah pred krvjo in strah pred iglami; samokontrola lahko vodi tudi v stigmatizacijo oseb s sladkorno boleznijo v družbi. Posledično meritve pogosto izpuščajo, kar lahko povzroča večjo variabilnost glikemije oz. njeno slabšo urejenost. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 je namreč priporočeno 4–10-krat dnevno določanje glukoze.

Podatki iz raziskav kažejo, da redno samokontrolo izvaja le 44 % oseb s sladkorno boleznijo tipa 1 in le 24 % oseb s sladkorno boleznijo tipa 2. Nenazadnje velja omeniti tudi visoko ceno diagnostičnih trakov, ki jih zavarovalnica krije le določeno količino in za omejeno število oseb (13). Največja tehnična omejitev omenjene metode pa je točkovno določanje koncentracije glukoze v krvi, ki nam ne prikaže variabilnosti glikemije, trenda glikemije in obdobja hipoglikemije (3).

NEPREKINJENO MERJENJE GLUKOZE V MEDCELIČNINI

Do sedaj smo urejenost sladkorne bolezni večinoma ocenjevali z vrednostjo glikirnega hemoglobina (HbA1c), ki ga določimo v laboratoriju. Na podlagi vrednosti HbA1c lahko sklepamo o povprečni vrednosti glikemije v zadnjih 8–12 tednih. HbA1c je sicer povezan s pojavom kroničnih zapletov sladkorne bolezni, a je slab pokazatelj urejenosti glikemije, saj ne pokaže pojavnosti hipoglikemij oz. nihanj vrednosti glikemije. Zato se v zadnjem času vse bolj uveljavlja izraz »variabilnost glikemije«, ki zajema več parametrov, kot so čas v ciljnem območju (angl. *time in range*, TIR), čas v območju hipoglikemije oz. čas pod ciljnim območjem (angl. *time below range*, TBR) ter čas v območju hiperglikemije oz. čas nad ciljnim območjem (angl. *time above range*, TAR) (slika 2). Izkazalo se je, da so ti parametri povezani s pojavnostjo kroničnih zapletov sladkorne bolezni, njihovo spremljanje pa omogočajo naprave CGM, med katerimi nekateri senzorski sistemi že avtomatsko podajajo analizo časovnih intervalov teh parametrov (3, 13, 14).

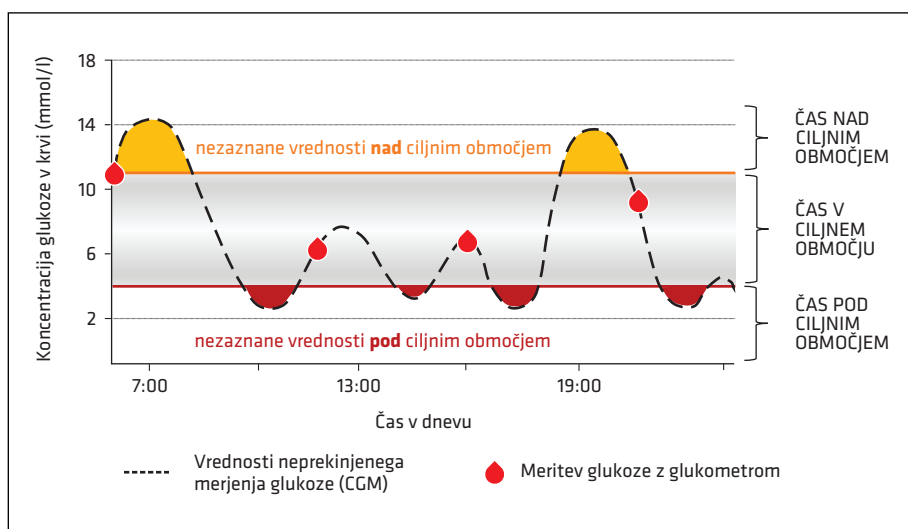
Naprave CGM so sestavljene iz treh delov: brezžičnega sprejemnika, oddajnika in senzorja za enkratno uporabo. Senzor je majhna naprava, vstavljena v podkožje in vsebuje z encimom prevlečen filament (< 13 mm dolžine), ki sega dovolj globoko, da zajema podatke iz medceličnine. Tam

zaznava glukozo v medceličnini (na določene časovne intervale, običajno na 1–5 minut) s pomočjo encimske reakcije z glukozo oksidazo ali glukozo dehidrogenazo. Ob tem nastaja peroksid, ki ob reakciji s platino proizvaja električni tok, ki se prenaša do oddajnika. Slednji je pripet na senzor, ki izmerjene vrednosti glukoze shranjuje in jih v določenih časovnih intervalih (običajno na 5–15 minut) v obliki radiofrekvenčnih valov oddaja sprejemniku. Na njem se nahaja zaslon, ki prikaže preračunane vrednosti glukoze. Sprejemnik je lahko samostojna enota (tudi pametni telefon, pametna ura, oblak) ali pa inzulinska črpalka. Rezultati so v različnih oblikah tako dostopni uporabniku in zdravstvenemu osebju (11, 15, 16). Senzorska elektroda lahko ostane v telesu le določeno časovno obdobje, nato pa jo je treba zamenjati. Večina CGM naprav potrebuje vsaj dvakrat dnevno umerjanje s pomočjo vzporedne določitve glukoze v kapilarni krvi z glukometrom. Ne glede na to pa večina CGM-naprav danes dosega visoko stopnjo natan-

čnosti in lahko v praksi postopoma zamenjajo glukometre (16).

Opisane naprave torej neprekinjeno merijo koncentracijo glukoze v medceličnini, ki se močno približa tisti v krvi, predvsem v obdobju stabilnih vrednosti. Poudariti pa je treba, da vrednost glukoze v medceličnini ne odraža trenutne koncentracije glukoze v krvi, temveč za 5–15 minut (v povprečju za 4 minute) zaostaja za vrednostjo glukoze v krvi (11, 15). Zamik je večji, ko se koncentracija glukoze v krvi hitro spreminja (npr. po obroku, ob aplikaciji inzulina, ob telesni aktivnosti), zato se v teh primerih še vedno priporoča določitev glukoze v kapilarni krvi z glukometrom (17, 18). Naprave CGM prikazujejo tudi smer gibanja vrednosti glukoze oz. trend sprememb in so opremljene s posebnimi alarmi, ki uporabnika opozorijo, da se vrednosti glukoze gibajo pod ali nad prednastavljenimi mejniki (slika 2) (11, 15).

Priporočljivo je, da bi CGM uporabljala večina bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1, ne glede na vrsto zdravljenja (več injekcij



Slika 2. Primerjava prikaza točkovnih meritev glukoze iz kaplje kapilarne krvi z glukometrom ter neprekinjenega merjenja glukoze v medceličnini s pomočjo senzorskega sistema. Vrednosti glukoze se gibajo v ciljnem območju, nad in pod njim. CGM – neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnini (angl. *continuous glucose monitoring*).

inzulina dnevno ali inzulinska črpalka), ter bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prejemajo inzulin po bazalno-bolusni shemi. Zaradi visoke cene CGM imamo v Sloveniji dodatno omejitev s strani zavarovalnice, ki njegovo uporabo omogoča le tistim osebam s sladkorno boleznijo tipa 1, ki imajo sindrom nezavedanja hipoglikemij, nosečnicam in ženskam v času pred načrtovano zanositvijo (19). Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 je bila uporaba CGM v realnem času povezana z znižanjem HbA1c, skrajšanjem časa v območju hipoglikemije ter zmanjšanjem pojavnosti zmernih do hudih hipoglikemij. Podobno je bila pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 uporaba CGM v realnem času povezana z znižanjem HbA1c brez povečanja pojavnosti hipoglikemij (13).

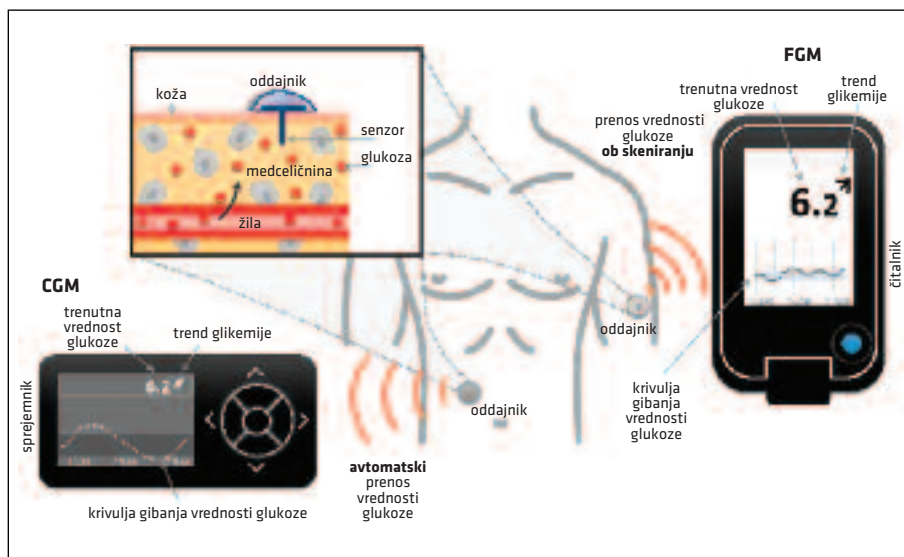
Kljub številnim prednostim imajo CGM tudi določene omejitve. Življenjska doba senzorjev je omejena, in sicer večinoma na 6 do 10 dni. Senzor Eversense XL ima daljšo življenjsko dobo (v podkožju lahko ostane do 6 mesecev), vendar ni na voljo v Sloveniji. Tkivo se lahko odzove na senzor z vnetjem, granulomsko reakcijo, tvorbo krvnih strdkov ali biološko nekompatibilnostno reakcijo. Dodatne omejitve lahko predstavljajo nenatančni rezultati zaradi neustreznega ravnanja z napravo ali neustrezne vstavitve senzorja pod kožo oz. nelagoden občutek pritrdjevanja naprave na kožo. Pomembno omejitev večine naprav pa predstavlja tudi potreba po vsaj dvakrat dnevnom umerjanju, kar je uporabniku lahko pomembno breme (11, 19).

TOVARNIŠKO UMERJEN SENZORSKI SISTEM ZA SAMOKONTROLO, KI OMOGOČA NEPREKINJENO SPREMLJANJE GLUKOZE V MEDCELIČNINI

Nova generacija senzorskih sistemov so t. i. FGM-sistemi, ki so tovarniško umerjeni in omogočajo neprekinjeno spremljanje glukoze v medceličnini. Na tržišču so od leta 2014, od junija 2020 pa je eden izmed njih

na voljo tudi v Sloveniji. Podobno kot pri CGM-sistemih, opisanih zgoraj, meritve vrednosti glukoze v medceličnini potekajo s pomočjo senzorja, ki se nahaja v podkožju. Trenutno je v Sloveniji edini predstavnik FreeStyle Libre, ki ga proizvaja podjetje Abbott. Sestavlja ga senzor, ki je okrogle oblike, velikosti približno 2 cm², in je vodo odporen. Meritve glukoze potekajo s pomočjo drobnega filameta (dolžina 5 mm, premer 0,4 mm) v podkožju, ki sega v medceličnino. Senzor uporabnik sam vstavi v podkožje s pomočjo prožilne naprave, deluje 14 dni, po tem času ga je treba zamenjati. Za razliko od ostalih, zgoraj opisanih CGM-naprav, kjer se izmerjene vrednosti glukoze sproti samodejno prenašajo na sprejemnik, se tu vrednost glukoze prikaže, ko uporabnik skenira senzor s čitalnikom (tabela 1). Senzor meri glukozo v medceličnini vsako minuto, ob merjenju pa se na zaslonu čitalnika izrisuje krivulja vrednosti glukoze za zadnjih 8 ur. Z vsakim merjenjem senzorja se na zaslonu čitalnika prikaže tudi trenutna vrednost glukoze ter trend glede na prejšnje vrednosti (slika 3). Ker je sistem tovarniško umerjen, samokontrola z glukometrom ni potrebna (3). Zaradi neprekinjenega merjenja glukoze naprava omogoča izračun vseh parametrov variabilnosti glikemije (3).

Pri osebah, ki so uporabljale FGM, so beležili izboljšanje parametrov glikemije in tudi izboljšanje kvalitete življenja ter povečanje zadovoljstva. Pojavnost hipoglikemij se je znižala, in sicer pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 za 38 %, pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 pa za 43 %. V povprečju so osebe senzor skenirale 4–12-krat dnevno. Z večanjem števila skeniranj se je podaljšal TIR, skrajšala sta se TBR in TAR. Povprečen čas trajanja hipoglikemije se je po 6-mesečni uporabi opisanega senzorskega sistema v primerjavi z uporabniki glukometra v povprečju skrajšal za 1,24 ur dnevno. Vpliv na vrednost HbA1c se je pokazal le v nekaterih raziskavah, v drugih pa vpliva niso beležili (20).



Slika 3. Prikaz postopka meritve glukoze v medceličnini s sistemom za neprekinjeno merjenje glukoze (CGM) in tovarniško umerjenim senzorskim sistemom za samokontrolo, ki omogoča neprekinjeno spremljanje glukoze v medceličnini (FGM). CGM – neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnini (angl. *continuous glucose monitoring*), FGM – tovarniško umerjen senzorski sistem za samokontrolo, ki omogoča neprekinjeno spremljanje glukoze v medceličnini (angl. *flash glucose monitoring*).

Tabela 1. Primerjava določenih lastnosti naprav za določanje glukoze. CGM – neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnini (angl. *continuous glucose monitoring*), FGM – tovarniško umerjen senzorski sistem za samokontrolo, ki omogoča neprekinjeno spremljanje glukoze v medceličnini (angl. *flash glucose monitoring*).

	Glukometer	CGM	FGM
			
Meritve glukoze	boleče	neboleče	neboleče
Mesto meritve glukoze	kapilarna kri	medceličnina	medceličnina
Prikaz	točkovni	neprekinjen avtomatski	neprekinjen (potrebno ročno skeniranje senzorja)
Umerjanje naprave	ni potrebno	večinoma potrebno (s pomočjo meritev glukoze v kaplji krvi večkrat dnevno)	ni potrebno (tovarniško umerjen)
Opozarjanje ob nizkih/visokih vrednostih glukoze	ne	da	ne
Prikaz trenda glikemije	ne	da	da
Prikaz variabilnosti in gibanja glikemije	ne	da	da
Življenjska doba senzorja	/	do 10 dni ^a	do 14 dni
Namestitev senzorja	/	na trebuhu	na zadnjem delu nadlakti

^a izjema Eversense XL (Senseonics Holdings, ZDA), ki ima življenjsko dobo do šest mesecev

Opisani senzorski sistem za neprekinjeno spremljanje glukoze v medceličnini ima poleg prednosti tudi nekaj omejitev. Ena izmed njih je odsotnost alarmnega sistema, ki osebo z zvočnim ali drugim znakom opozori na hitro zniževanje glukoze ali prisotnost hipoglikemije oz. hiperglikemije. Pričakovati je, da bodo v prihodnosti takšno nadgradnjo sistema razvili. Omejitev je tudi ta, da se vrednosti glukoze v medceličnini oz. v podkožju spreminjajo z zamikom glede na vrednosti glukoze v krvi, kar velja za vse naprave za neprekinjeno spremljanje glukoze v medceličnini (17). Neželene reakcije na samem mestu uporabe so redke. Najpogostejše opisujejo kožne reakcije na mestu vstavitve senzorja, kot so rdečina, izpuščaji ali srbečica. Slednje so bile lahko povezane s samim senzorjem ali pa z obližem, s pomočjo katerega je bil senzor pritrjen na kožo. Nekateri so beležili bolečino, srbečico, krvavitev in lokalno oteklino ob vstavitvi senzorja (3). Pred predvidenimi slikovnimi preiskavami, kot sta CT in MR, je treba senzor odstraniti, saj vpliv slikovnih preiskav na njegovo delovanje še ni jasen (20).

RAZVOJ TEHNOLOGIJ ZA DOLOČANJE GLUKOZE V PRIHODNOSTI

V zadnjih desetletjih smo bili priča velikega napredku razvoja tehnologije pri obravnavi oseb s sladkorno boleznijo. Glede na izsledke raziskav se bo v prihodnje ta trend nadaljeval. Predvideva se, da bosta v obravnavo oseb s sladkorno boleznijo vedno bolj vključeni uporaba sodobne tehnologije in umetne inteligence, ki bosta omogočali predvidevanje trenda in vrednosti glikemije. Pričakujemo tovarniško umerjene senzorske sisteme, ki bodo meritve glukoze v medceličnini izvajali po principu fluorescenca in bodo vgrajeni v podkožje za dalj časa (npr. 3–6 mesecev). Za vstavitve senzorja bo potreben manjši kirurški poseg. Senzor bo vrednosti glukoze sporočal preko aplikacije na pametnem telefonu, ki bo na podlagi

vrednosti s pomočjo umetne inteligence predlagala ukrepanje. Poleg tega bodo rezultati iz senzorja lahko posredovani zdravstvenim delavcem. Senzorski sistemi bodo z leti postajali čedalje manjši in manj invazivni (21).

Na področju senzorskih sistemov se v prihodnosti predvideva tudi uporaba nanotehnologije, kot je npr. t. i. pametni tatu. Ta bi bil nameščen v podkožju in bi zaznaval vrednosti glikemije, predvideval pojav hipoglikemije ter podajal podatke o povprečni glikemiji in glikemični variabilnosti. Tatu bo sestavljen iz več biosenzorjev, ki bodo izpostavljeni medceličnini. Ob spremembah vrednosti glukoze v medceličnini se bo barva tatuja spreminjala, kar bo mogoče zaznati preko kože z enostavnimi optičnimi čitalniki. Tatuje bo treba po določenem časovnem obdobju zamenjati. Meritve glukoze se bodo izvajale neprekinjeno, poleg tega bo sistem sam tudi predvidel trende gibanja glikemije (5).

Vzporedno z razvojem senzorskih sistemov se razvijajo tudi inzulinske črpalke, ki bodo sklopljene s senzorskim sistemom in bodo tako v delovanju posnemale trebušno slinavko (angl. *artificial pancreas*) oz. bodo kot sistem zaprte zanke – inzulinska črpalka bo inzulin dovajala na podlagi meritev glikemije s pomočjo senzorja (5). Poleg tega bodo ti senzorski sistemi tudi zaznavali telesno aktivnost in zaužito hrano ter glede na to samodejno prilagajali odmerke inzulina (21).

ZAKLJUČEK

Kronično neurejena glikemija je povezana s pojavom kroničnih zapletov sladkorne bolezni, ki prizadenejo številne organe in poslabšajo kvaliteto življenja posameznika. Za dobro urejenost glikemije je ključnega pomena vpogled v njene vrednosti, kar omogoča ustrezno ukrepanje. V zadnjem desetletju je prišlo do velikega napredka pri samokontroli. Poleg glukometrov, ki omogočajo meritev glukoze v kaplji kapilarne

krvi, so se vzporedno pričeli razvijati tudi senzorski sistemi, ki neprekinjeno merijo glukozo v medceličnini. To je boljši način, saj omogoča natančnejši vpogled in pravočasno ukrepanje. Večino senzorskih sistemov za CGM mora posameznik še vedno večkrat dnevno umeriti z vzporedno določitvijo glukoze v kapilarni krvi z glukometrom. V zadnjih letih pa prihajajo na trg že tovarniško umerjeni sistemi za samokontrolo, FGM, ki omogočajo neprekinjeno spremljanje glukoze v medceličnini in meritve opravljajo neprekinjeno, umeri-

tve z vzporedno določitvijo glukoze ne potrebujejo več. Verjamemo, da bodo v prihodnje nadomestili samokontrolo z glukometrom. Poleg tega se v prihodnosti obeta tudi povsem brezkontaktna in minimalno invazivna samokontrola ter uporaba umetne inteligence za pomoč pri ukrepanju. S tem bosta samovođenje sladkorne bolezni in obravnava oseb s sladkorno boleznijo pomembno olajšana, pričakovati pa je, da bo pri teh osebah posledično tudi boljša urejenost glikemije.

LITERATURA

1. IDF: Idf diabetes atlas [internet]. Brussels: International Diabetes Federation; c2020 [citirano 2020 Apr 11]. Dosegljivo na: <https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
2. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017; 389 (10085): 2239–51.
3. Ang E, Lee ZX, Moore S, et al. Flash glucose monitoring (fgm): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020; 34 (6): 107559.
4. Volčanšek Š, Zaletel J. Spremljanje urejenosti glikemije v ambulantni obravnavi. In: Zaletel J, Ravnik Oblak M, eds. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2016. p. 53–8.
5. Meetoo D, Wong L, Ochieng B. Smart tattoo: Technology for monitoring blood glucose in the future. *Br J Nurs*. 2019; 28 (2): 110–5.
6. Gordon C. Blood glucose monitoring in diabetes: Rationale and procedure. *Br J Nurs*. 2019; 28 (7): 434–9.
7. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 2012; 69 (2): 83–93.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329 (14): 977–86.
9. Hirsch IB. History of glucose monitoring. In: Hirsch IB, Battelino T, Peters AL, et al., eds. Role of continuous glucose monitoring in diabetes treatment. Arlington: American Diabetes Association; 2018. p. 1.
10. Niel JV, Geelhoed-Duijvestijn PH. Use of a smart glucose monitoring system to guide insulin dosing in patients with diabetes in regular clinical practice. *J Diabetes Sci Technol*. 2014; 8 (1): 188–9.
11. Pfützner A. Diabetes technology. *Endocr Dev*. 2016; 31: 57–83.
12. Pfützner A, Mitri M, Musholt PB, et al. Clinical assessment of the accuracy of blood glucose measurement devices. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28 (4): 525–31.
13. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia*. 2020; 63 (2): 242–52.
14. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019; 42 (8): 1593–603.
15. Villena Gonzales W, Mobashsher AT, Abbosh A. The progress of glucose monitoring—a review of invasive to minimally and non-invasive techniques, devices and sensors. *Sensors (Basel)*. 2019; 19 (4): 800.
16. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, et al. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet*. 2019; 394 (10205): 1265–73.
17. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: A review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016; 18 Suppl 2: S3–13.
18. Mancini G, Berlioli MG, Santi E, et al. Flash glucose monitoring: A review of the literature with a special focus on type 1 diabetes. *Nutrients*. 2018; 10 (8): 992.
19. De Ridder F, den Brinker M, De Block C. The road from intermittently scanned glucose monitoring to hybrid closed-loop systems: Part a. Keys to success: Subject profiles, choice of systems, education. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019; 10: 2042018819865399.
20. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: A multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388 (10057): 2254–63.
21. Kerr D, Axelrod C, Hoppe C, et al. Diabetes and technology in 2030: A utopian or dystopian future? *Diabet Med*. 2018; 35 (4): 498–503.

Lana Vodnik¹

Rak jajčnikov: rezistenca na zdravljenje

Ovarian Cancer: Resistance to Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak jajčnikov, zdravljenje, rezistenca, mikrookolje, epitelijska celična adhezijska molekula

Rak jajčnikov je kljub napredku operativnih tehnik in kemoterapije, vodilni z ginekološkimi raki povezan vzrok smrti. Poleg poznega odkrivanja bolezni je glavni razlog za slabo prognozo kemorezistenca na platinove spojine, ki so zdravilo prvega izbora. V prispevku opisujemo mehanizme nastanka rezistence in vlogo mikrookolja ter epitelijske celične adhezijske molekule. Slednja bi lahko bila možen označevalec, ki bi napovedal pojav rezistence na karboplatin.

ABSTRACT

KEY WORDS: ovarian cancer, treatment, resistance, microenvironment, epithelial cell adhesion molecule

Despite advances in surgical techniques and chemotherapy, ovarian cancer is still a leading cause of death among gynecological cancers. In addition to the late detection of the disease, the main reason for poor prognosis is resistance to platinum compounds. In this paper, we describe the mechanisms behind the resistance, and the role of microenvironment and the epithelial cell adhesion molecule. The latter could be a potential marker for the occurrence of carboplatin resistance.

¹ Lana Vodnik, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; vodniklana@gmail.com

UVOD

Rak jajčnikov je maligna novotvorba enega ali obeh jajčnikov. Spada med pogostejše ginekološke malignosti in ima med njimi najvišjo umrljivost. V svetu je bilo leta 2018 na novo diagnosticiranih 295.414 primerov raka jajčnikov, umrlo je 184.799 bolnic (1). V povprečju se petletno preživetje giba med 30–40 % (2). Slaba prognoza je posledica asimptomatičnosti oz. poznega pojava simptomov in pomanjkanja učinkovite presejalne metode. Posledično se diagnoza postavi v napreduvalih fazah, ko je zdravljenje manj učinkovito (3). Razširjenost bolezni se ocenjuje s pomočjo klasifikacije FIGO (Federation Internationale de Gynecologie Obstetrique), po kateri se ga uvrsti v enega od štirih stadijev (I–IV), pri čemer višji stadiji pomenijo bolj razširjeno bolezen in posledično slabšo prognozo (4).

HISTOLOŠKA RAZDELITEV

Rak jajčnikov lahko nastane iz katerekoli vrste celic, ki sestavljajo jajčnik. Poznamo epителиjski, germinalni in stromalni tip. Epителиjski tip je najpogostejši in predstavlja kar 90 % malignih tumorjev jajčnikov. Glede na histopatološko sliko epителиjski tip delimo na podtipе, ki jih uvrščamo v dve skupini. V prvi skupini so endometrioidni karcinom, svetlocelični karcinom, mucinozni karcinom in serozni karcinom nizkega gradusa (angl. *low-grade serous carcinoma*, LGSC). V drugo skupino uvrščamo serozni karcinom visokega gradusa (angl. *high-grade serous carcinoma*, HGSC), ki je najpogostejši podtip (75 %) epителиjskega raka jajčnikov (5). Določitev podtipa je pomembna, saj med njimi obstajajo razlike v izvoru, dejavnih tveganja, načinu širjenja, zdravljenju ter odzivu na zdravljenje (6).

Podtipi iz prve skupine imajo običajno klinično indolenten potek in so genetsko stabilnejši. Pogosto jih opredeljujejo mutacije regulatornih genov MAPK (angl. *mitogen activated protein kinase*) poti kot sta *BRAF* (angl. *v-Raf murine sarcoma viral oncogene*

homolog B) in *KRAS* (angl. *kirsten rat sarcoma*), genov β -katenina, *CDKN2A* (angl. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) in *PIK3CA* (angl. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic, alpha*). Mutacije tumor supresorskega gena *TP53* (tumorski protein 53) so redke, z izjemo mukoznega podtipa. Za svetlocelični karcinom je značilna mutacija in s tem inaktivacija *ARID1A* (angl. *AT-rich interaction domain 1A*) tumor supresorskega gena. Pri mukoznem in svetloceličnem karcinomu se pogosteje pojavi tudi podvojevanje gena *ERBB2*, ki kodira *HER2* (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*) (7).

HGSC iz druge skupine ima klinično agresivnejši potek in je genetsko manj stabilen. Običajno ga diagnosticiramo šele v napreduvalih fazah in ima slabo prognozo. Značilne so mutacije *TP53*, ki so prisotne v 96 %. Pogoste so tudi napake homolognih rekombinantnih DNA popravljajlnih mehanizmov (50 %) (8). Ponavljajoče se mutacije drugih genov so redke, z izjemo mutacije genov *BRCA* (angl. *breast cancer*) genov 1 in 2, ki se kažejo predvsem kot HGSC (5). Pogostejše so tudi amplifikacije genov *CCNE1* (angl. *cyclin E1*), *MYC* (angl. *myelocytomatosis oncogene*) in *TPX2* (angl. *targeting protein X2*) (7).

Tumorska heterogenost

Rak jajčnikov je klinično, histološko in molekularno zelo raznolika bolezen. Vse več raziskav kaže, da obstajajo tako razlike med posameznimi tipi in podtipi raka jajčnikov kot tudi znotraj teh. Pri posamezni bolnici z rakom jajčnika je namreč prisotna tumorska heterogenost, ki je lahko prostorska (angl. *spatial*) ali časovna (angl. *temporal*). Prostorska heterogenost vključuje intertumorsko heterogenost, zaradi razlik med tumorjem na primarnem mestu in njegovimi zasevki, in intratumorsko heterogenost, ki je najverjetneje posledica razvoja subklokalnega tumorja. Časovna heterogenost pa opisuje raznolikosti, ki se pojavijo s časom,

ob napredovanju tumorja (primarna bolezen – ponovitev) (7). Z uporabo sekvenciranja naslednje generacije so ugotovili, da so intratumorske razlike prisotne že pred zdravljenjem in niso omejene samo na tumorje visokih stadijev. Večina značilnosti ponovitve tumorja oz. metastaz je prisotnih kot subklonska populacija že znotraj primarnega tumorja (9).

ŠIRJENJE RAKA JAJČNIKOV

V načinu razsoja se rak jajčnikov razlikuje od večine drugih rakavih obolenj, saj se redko širi hematogeno. V osnovi gre za pasivni mehanizem, rakave celice oz. njihovi skupki se odcepijo od površine primarnega tumorja in zaradi fiziološkega premikanja peritonealne tekočine, metastazirajo po peritoneju in omentumu (t. i. transcelomsko širjenje) (10). Pri tem se rakave celice preobrazijo iz epitelijske v mezenhimsko obliko (angl. *epithelial to mesenchymal transition*, EMT), kar jim omogoči odlepljanje od sestrskih celic in pripenjanje na bazalno membrano ter vrašcanje (11). Patološko kopičenje peritonealne tekočine oz. nastanek ascitesa olajša širjenje rakavim celicam. Vzrok za nastanek ascitesa je ne-uravnoteženost med nastajanjem in reabsorpcijo peritonealne tekočine. Rakave celice naj bi preprečevale reabsorpcijo tekočine prek subperitonealnih limfatičnih kanalov. V zgodnjih fazah gre za neobstruktivne mehanizme zapore, tj. konstrikcijo limfnih žil prek sekretornih produktov rakavih celic, kasneje pa tudi za samo obstrukcijo limfnih vodov (12). Poleg tega rakave celice izločajo številne dejavnike, ki vplivajo na povečano nastajanje peritonealne tekočine. Med njimi je najbolj raziskan vpliv žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ki poveča žilno prepustnost in s tem tvorbo ascitesa (10, 12).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje raka jajčnikov je sestavljeno iz kirurške odstranitve tumorja in sistemske-

ga zdravljenja s kemoterapevtiki. Osnovo kemoterapije že od sredine 70. let prejšnjega stoletja predstavljajo platinove spojine. Sprva je bil to cisplatin, ki pa je bil povezan s številnimi stranskimi učinki kot so nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, gastrointestinalna toksičnost, ototoksičnost in mielosupresija. Zato so kmalu začeli z razvojem druge generacije platinovih spojin in leta 1989 je na trg prišel karboplatin, ki je enako učinkovit kot cisplatin, a ima manj stranskih učinkov (13).

Po smernicah operativnemu citoreduktivnemu posegu sledi pooperativna (adjuvantna) kemoterapija s paklitakselom (175 mg/m^2 , triurna infuzija) in karboplatinom (površina pod krivuljo (angl. *area under the curve*, AUC) je 5–7). Običajno bolnice prejmejo zdravljenje po shemi od šest do osem ciklusov z aplikacijo ciklusa na 21 dni (14). V nekaterih primerih se zdravljenje začne s predoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo, ki ji sledi kirurško zdravljenje. Ta način pride v poštev pri bolnicah z napredovalim rakom jajčnika (stadij III–IV), pri katerih kirurg presodi, da radikalna odstranitev ni možna, ali v primeru, da bolnica zaradi spremljajočih bolezni ni sposobna za kirurško zdravljenje (15). Pri tem se prav tako uporabi enaka kombinacija zdravil v treh do šestih ciklih, nato sledi intervalna operacija z maksimalno citoredukcijo in tremi do štirimi cikli pooperativnega sistemskega zdravljenja (14).

Ob kontraindiciranem paklitakselu se lahko uporabi kombinacija pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) in karboplatina v petih do šestih ciklih na 28 dni (16). Pri napredovalih stadijih se doda še bevacizumab, ki je zaviralec VEGF. Razi-skave so pokazale, da dodatek bevacizumaba k standardni terapiji podaljša obdobje brez napredovanja bolezni za od dva do štiri mesece (17, 18). Pri bolnicah z mutacijo BRCA se je kot učinkovit izkazal zaviralec PARP (angl. *poly-ADP-ribose polymerase*) pod imenom olaparib (19).

PONOVITEV BOLEZNI

Kljub dobremu odgovoru na osnovno zdravljenje pride do ponovitve bolezni pri 70–80 % obolelih v dveh letih po zaključku zdravljenja. O ponovitvi govorimo, ko se bolezen ponovno pojavi po obdobju, v katerem ni bilo prisotnih znakov bolezni (t. i. popolna remisija). Strategija zdravljenja in prognoza ob ponovitvi bolezni je odvisna predvsem od časa, ki je minil od zaključka zdravljenja do ponovitve. Temelj zdravljenja ponovitve bolezni je sistemsko zdravljenje (20). V nekaterih primerih je smiselno tudi kirurško zdravljenje oz. sekundarna citoredukcija, ki pride v poštev, če je od primarne bolezni minilo več kot 12 mesecev, če se tumor oceni kot operabilen in če je bolničin splošni status dober (21). Če se rak jajčnikov ponovi po preteku več kot 12 mesecev od zaključka primarnega zdravljenja, govorimo o na platino občutljivi bolezni. Za zdravljenje se uporabi kombinacijo PLD in karboplatina. Ob ponovitvi v 6–12 mesecih po zaključku zdravljenja govorimo o bolezni delno občutljivi na platino, za zdravljenje se priporoča kombinacija PLD in trabectedina. S tem se podaljša obdobje brez karboplatina in poveča verjetnost dobrega odgovora nanj ob naslednji ponovitvi oz. napredovanju bolezni. Kadar se bolezen ponovi v manj kot šestih mesecih od primarnega zdravljenja, govorimo o bolezni, rezistentni na platino. Priporoča se zdravljenje s citostatiki v monoterapiji, brez karboplatina. Doda se bevacizumab, če ga bolnica še ni prejela v času primarnega sistemskega zdravljenja. Pričakovano preživetje je manj kot 12 mesecev in cilj zdravljenja je v takih primerih predvsem lajšanje simptomov. O refraktarni bolezni govorimo, ko se pojavi poslabšanje bolezni že med samim primarnim zdravljenjem oz. v manj kot enem mesecu od njegovega zaključka. Obravnava se jo kot bolezen, rezistentno na platino (22).

REZISTENCA NA ZDRAVLJENJE

Rezistenca na karboplatin je glavni razlog neuspešnega zdravljenja in slabe progno-

ze raka jajčnika. V času primarnega zdravljenja se pojavi pri 20–30 % bolnic (23). Preostanek bolnic na zdravljenje sicer dobro odgovori, a se pri 80 % teh bolezni ponovi v povprečnem obdobju 18 mesecev od zaključka zdravljenja. Ob ponovnem zdravljenju le 50 % bolnic, pri katerih se je bolezen ponovila po več kot 12 mesecih, odgovori na zdravljenje. Številka je še manjša (10–20 %) pri bolnicah, ki se jim bolezen ponovi v manj kot šestih mesecih od zaključka zdravljenja. Z vsako novo ponovitvijo bolezni je navadno čas do naslednje ponovitve krajši in s tem verjetnost rezistentne bolezni večja (24).

Problem pojava rezistence na platino je aktualen pri bolnicah, ki prejmejo neoadjuvantno terapijo s karboplatinom pred kirurškim posegom. Matsuo in sodelavci so v svoji raziskavi *in vitro* ugotavljali večjo pojavnost rezistence na karboplatin pri bolnicah, ki so prejele neoadjuvantno terapijo (33,3 %), v primerjavi z bolnicami, ki so primarno zdravljenje začele s citoreduktivno operacijo (9,2 %) (25). Rauh-Hain in sodelavci so v svoji raziskavi prav tako ugotovili pogostejši pojav rezistence na karboplatin ob ponovitvi bolezni pri bolnicah, ki so prejele neoadjuvantno terapijo (88,8 %), v primerjavi z bolnicami, ki so primarno zdravljenje začele s citoreduktivno operacijo (55,3 %) (26). Vendar so mnenja glede primernejšega načina začetnega zdravljenja deljena. Nekatere raziskave spodbijajo superiornost primarne citoreduktivne operacije nad neoadjuvantno kemoterapijo. Randomizirana raziskava CHORUS, ki je vključevala 550 bolnic, je primerjala rezultate obeh načinov zdravljenja. Standardno zdravljenje s primarno citoredukcijo in nato adjuvantno kemoterapijo s platino je prejelo 276 bolnic, 274 bolnic pa je najprej prejelo neoadjuvantno terapijo s platino, ki ji je sledila intervalna citoredukcija. Slednji način zdravljenja je bil povezan z obsežnejšo citoredukcijo, manjšo zgodnjo umrljivostjo in enakim preživetjem kot standardno zdravljenje (27).

Mehanizmi nastanka rezistence

V literaturi najpogosteje opisujejo dva tipa rezistence, katerih mehanizmi nastanka naj bi se razlikovali, a je točno ločevanje med njima težko. To sta intrinzični tip rezistence in pridobljeni (ekstrinzični) tip rezistence (28).

Pri intrinzični rezistenci so rakave celice že same po sebi rezistentne zaradi svojih obstoječih lastnosti, ki so bile prisotne že pred začetkom zdravljenja. Podskupino tumorskih celic, ki ima takšne rezistentne lastnosti, so poimenovali rakave zarodne celice (angl. *cancer stem cells*, CSC). Te naj bi bile sposobne samoobnove, vztrajnega vzdrževanja rasti tumorja in dolgotrajnega mirovanja. Med lastnosti intrinzično kemo-rezistentnih celic spadajo zmožnosti zmanjšane prevzema zdravila v celico, povečane izločanja tega iz celice in večja aktivnost encimov za razstrupljanje, kot so citokrom p450 ali glutathion transferaze (29).

Najbolj raziskani mehanizmi rezistence so ravno ti, ki vključujejo farmakokinetiko zdravila, tj. privzem, presnovo in izločanje. Holzer in sodelavci so v rezistentnih celičnih linijah raka jajčnikov *in vitro* dokazali zmanjšano izražanje transporterja CTR1 (angl. *copper transporter 1*), ki ima vlogo pri vstopu platine v celico, ob izpostavljanju kultur platini (30). Samimi in sodelavci so v svoji raziskavi ugotovili, da so imele bolnice z rakom jajčnikov z večjim izražanjem transporterja ATP7A za izstop platine iz celice, slabši izid zdravljenja (31). Godwin in sodelavci pa so v svoji raziskavi ugotovili, da rezistentne celice izražajo 13–50-krat večjo količino glutathiona, ki inaktivira znotrajcelične toksine, v primerjavi z občutljivimi celicami istega izvora (32).

Drugi tip je pridobljena rezistenca, v sklopu katere naj bi rakave celice rezistenco pridobile postopoma skozi obdobje zdravljenja z nastankom genetskih sprememb in epigenetskih sprememb ključnih genov, ki jim omogočijo prilagoditev na učinke kemoterapevtikov. Gre za mikroevolucijo, pri kateri

celica s pridobljeno spremembo dobi prednost pred ostalimi, preživi in je zato klonsko izbrana za razmnoževanje. Med genetskimi spremembami so mutacije, delecije, amplifikacije, translokacije idr. Pri njihovem nastanku imajo lahko vlogo tudi kemoterapevtiki sami (tudi karboplatin), saj je njihov mehanizem citotoksičnosti povezan ravno z delovanjem na DNA. Pomembne so tudi epigenetske spremembe, kot so metilacija DNA, histonska modifikacija ali regulacija mikroRNA (miRNA), ki imajo vlogo v izražanju genov, ključnih za razvoj rezistence (28, 29).

Vloga mikrookolja

Tumor pa ni samo klonska ekspanzija mutantskih celic, nanj je treba gledati kot na organu podobno strukturo, ki z okoljem, v katerem živi, tudi komunicira. Verjetno je, da tumorska heterogenost, napredovanje bolezni in nastanek rezistence na zdravljenje niso samo posledica (znotraj)celičnih lastnosti tumorja, ampak tudi zunajceličnega okolja oz. mikrookolja (33). Tega sestavljajo levkociti, endotelijske celice in stromalni miofibroblasti. Slednji proizvajajo angiogene dejavnike, proteaze, rastne dejavnike, imunomodilirajoče beljakovine, antiapoptotske beljakovine, signalne molekule ter zunajcelični matriks. Imenujejo jih tudi z rakom povezani fibroblasti (angl. *cancer associated fibroblasts*, CAF), saj se odzivajo na dražljaje rakavih celic ter z dvosmerno komunikacijo omogočajo lažjo invazijo slednjih. Tumorsko napredovanje je povezano z moteno arhitekturo in organizacijo okolnih tkiv, tumor nadvlada homeostatske procese in okolje priredi svojim potrebam ter si na ta način zagotovi preživetje (34).

Eden od načinov komunikacije tako normalnih kot rakavih celic med seboj in z okolico so zunajcelični vezikli (ZV). Gre za heterogeno skupino z membrano obdanih struktur, ki se sproščajo iz celic in lahko prenašajo proteine, lipide in nukleinske

kisline (DNA, mRNA (angl. *messenger ribonucleic acid*), miRNA (angl. *micro ribonucleic acid*)). Izolirali so jih iz veliko različnih telesnih tekočin kot so plazma, ascites, možgansko-hrbtenjačna tekočina, urin, amnijska tekočina idr. Med ZV spadajo eksosomi, velikosti 30–100 nm, in mikrovezikli, velikosti 100–1.000 nm. Rakave celice izločajo tudi onkosome, ki so velikosti 1–10 µm (35). Mikrovezikli se tvorijo in sprostijo z brstenjem iz celične membrane navzven v okolico. Eksosomi pa so sprva multivezikularna telesa oz. endosomi (znotrajcelični vezikli), ki lahko potujejo prek membrane navzven in postanejo eksosomi. Tvorba in sproščanje ZV je pod vplivom številnih endo- in eksogenih dejavnikov, ki lahko spremenijo tako število kot tip in vsebino vezikla. Vsi ZV imajo na zunanji površini molekule, ki jim omogočijo prepoznavo tarčne celice. Ob tem lahko ZV sproži signalizacijo preko povezave receptor–ligand ali pa se prične endocitoza oz. fagocitoza ZV, lahko pride tudi do njegovega zlitja z membrano celice ter neposredne sprostitve njegove vsebine v notranjost celice (36).

Pri rakavih celicah se spremeni količina sproščenih ZV, njihova velikost in tudi vrsta molekul, ki jih prenašajo. S prenašanjem bioaktivnih snovi vplivajo na mikrookolje tumorja ter pomagajo pri njegovem širjenju in nastanku kemorezistence. V povezavi s slednjo opisujejo tri mehanizme (37). Eden izmed njih je povečano izločanje zdravil iz celic s pomočjo ZV, kar so pokazali Safaei in sodelavci. V svoji raziskavi so, ko so primerjali koncentracijo platine v ZV rezistentne linije z ZV občutljive linije, ugotovili, da so ZV prve vsebovali 2,6-krat višjo koncentracijo platine. ZV rezistentne linije so imeli tudi večje količine transporterjev za prenos platine kot ZV občutljive linije (38). Kot mehanizem rezistence na zdravljenje se omenja tudi prenos miRNA z ZV. Predpostavljajo, da imajo ZV funkcijo izmenjevalca genetskih vektorjev v tumorskem okolju. miRNA je namreč

majhna nekodirajoča RNA molekula, ki se veže na mRNA in ima funkcijo posttranskripcijske genske modifikacije. Pink in sodelavci so v svoji raziskavi primerjali izraženost številnih miRNA in prepoznali miR-21-3p kot možen vzrok za pojav rezistence. Pokazali so tudi možnost prenosa rezistence iz rezistentne na občutljivo linijo preko ZV prve (39). Zanimiv je tudi mehanizem rezistence na zdravljenje prek nevtralizacije zdravil, ki temeljijo na protitelesih (imunoterapija). Tumor namreč tudi na ZV sprošča beljakovine, ki so tarča zdravil. Ti se vežejo na zdravilo, preden se to uspe vezati na rakave celice, in ga s tem nevtralizirajo (37).

Epitelijska celična adhezijska molekula kot označevalec pojava kemorezistence

Epitelijska celična adhezijska molekula (EpCAM) ali CD36 (angl. *cluster of differentiation 36*) je transmembranski glikoprotein, sestavljen iz 314 aminokislin, od tega je najobsežnejši zunajcelični del z 242 aminokisljinami. Kodirajoči gen leži na kromosomu 2 (2p21). Prvič je bila kot tumorski označevalec predstavljena leta 1979 zaradi visokega izražanja na karcinomih epitelijskega izvora. Poznane so še druge celične adhezijske molekule (CAM, molekule, ki jih delimo v štiri skupine: kadherini, selektini, integrini in CAM–imunoglobulini). Kljub podobnosti v imenu si EpCAM z njimi ne deli strukturnih značilnosti in ga zato ne moremo uvrstiti mednje (38). EpCAM izražajo epitelijske celice z izjemo skvamoznega epitelijskega, epidermalnih keratocitov, mioepitelijskih celic, parietalnih celic želodca, kortikalnega epitelijskega priželjca in hepatocitov. Sprva so mu pripisovali vlogo medcelične adhezije, sedaj pa je znano, da je njegova vloga obsežnejša, saj sodeluje tudi v celični signalizaciji, celičnem ciklu, proliferaciji, diferenciaciji, migraciji, invaziji in morfogenezi (39).

EpCAM izražajo tako zdrave kot tudi rakave celice epitelijskega izvora, a obsta-

jajo med njimi razlike – tako v njegovi izraženosti kot tudi v funkciji. V zdravem tkivu se EpCAM izraža na bazalni oz. bazolateralni membrani, rakave celice pa ga izražajo na različnih mestih (na membrani, v citoplazmi in luminalno), odvisno od njihovega tipa. Kljub njegovi adhezijski vlogi v zdravih tkivih raziskave kažejo, da ima v rakavem tkivu ravno nasprotno vlogo in sicer naj bi omogočil prekinitve medcelične adhezije ter s tem celično migracijo ter metastaziranje. Po drugi strani pa se pri EMT rakavih celic izražanje EpCAM zmanjša (38). Med različnimi epitelijskimi karcinomi povečano izražanje ne pomeni enake prognoze. Pri nekaterih rakavih obolenjih so se namreč povišane vrednosti EpCAM izkazale kot prognostično dober znak (npr. svetlocelični karcinom ledvic), medtem ko so pri drugih imele povišane vrednosti negativno napoved (npr. rak sečnega mehurja). Pri nekaterih karcinomih (npr. rak dojke) pa daje izražanje EpCAM različne napovedi. Predvideva se, da je za uporabo izražanja EpCAM kot napovednega dejavnika nujno ločevanje tudi med podtipi epitelijskega raka (40).

Rak jajčnikov je v 90 % epitelijskega tipa, zato je tudi zanj značilno izražanje EpCAM. Povečano izražanje EpCAM je povezano z diferenciacijo in celično proliferacijo. V *in vitro* pogojih je bilo povečano izražanje neposredno povezano s stimulacijo celičnega cikla in proliferacijo prek vpliva na izražanje protoonkogenega c-myc in ciklina A/E (41). Zaradi slednjega je pričakovan vpliv povečanega izražanja EpCAM na potek oz. prognozo epitelijskega raka. Predpostavlja se, da je vrednost izražanja EpCAM povezana z invazivnostjo raka in preživetjem bolnic. Spizzo in sodelavci so določili izraženost EpCAM na 199 vzorcih raka jajčnikov bolnic s stadijem III in IV ter ugotovili povezanost povečanega izražanja s krajšim preživetjem. Opazili so tudi povezanost višjega gradusa tumorja s povečano izraženostjo EpCAM (42). Povečano izražanje

EpCAM v primerjavi z benignim tkivom raka jajčnikov so potrdili tudi Bellone in sodelavci z analizo 168 vzorcev biopsij raka jajčnikov. Ugotavljali so večje izražanje EpCAM pri ponovitvah/metastatskih tumorjih v primerjavi s primarnimi in visoko izražanje EpCAM pri vseh kemorezistentnih vzorcih (43).

Tayama in sodelavci so s pretočnim citometrom preverili izražanje EpCAM na celični membrani različnih linij in dveh izmed njih sta pokazali prisotnost dve subpopulaciji – ene, ki je izražala EpCAM (EpCAM+), in druge, ki molekule ni izražala (EpCAM-). Želeli so videti ali ima obstoj subpopulacije EpCAM+ *in vitro* vlogo pri nastanku kemorezistence. Liniji so zato tretirali s cisplatinom in ugotovili, da je imel ta vpliv samo na viabilnost EpCAM-subpopulacije, ki se je vztrajno manjšala. Po tretiranju s cisplatinom se je izražanje EpCAM na membrani pri preostalih celicah še povečalo. V isti raziskavi so primerjali izraženost EpCAM na celični membrani pri bolnicah, ki so prejele kemoterapijo s platino in pri bolnicah, ki je niso, in ugotovili povišane vrednosti izraženosti pri prvih. Poleg tega so spremljali bolnice, ki so prejele kemoterapijo s platino, in ugotovili slabšo prognozo tistih s primarno višjo izraženostjo EpCAM. Petletno preživetje bolnic z višjo izraženostjo EpCAM je bilo 61,7 %, pri bolnicah z manjšo izraženostjo pa 84,4 % (44).

Zaradi svoje specifičnosti za epitelijsko vrsto celic je EpCAM primeren označevalec krožečih tumorskih celic (angl. *circulating tumor cells*, CTC) in omogoča njihovo prepoznavo med krvnimi celicami mezenhimskega izvora. V sklopu tekočinske biopsije bi lahko z izolacijo CTC prepoznali raka v zgodnjih stadijih, napovedali njegovo agresivnost in v realnem času spremljali potek bolezni. Žal raziskave kažejo, da so v krvi tudi CTC, ki ne izražajo EpCAM, kar je verjetno posledica EMT. Ravno te celice pa so ključne za razsoj raka (45).

Modeli za preučevanje rezistence

Rak jajčnikov je heterogena bolezen, večina epiteljskega izvora, s petimi podtipi, ki imajo med seboj ključne razlike, zaradi katerih bi jih bilo nujno obravnavati kot samostojne bolezni. Poznavanje njihovih značilnosti in prepoznavanje možnih označevalcev bi lahko vodilo k razvoju novih tarčnih zdravil. Za predklinične raziskave so zato nujni dobro definirani modeli celičnih linij za preučevanje, ki se skladajo z znanimi kliničnimi fenotipi. Od leta 1990 je bilo objavljenih okoli 100 člankov letno, ki so temeljili na komercialno pridobljenih celičnih linijah. Problem slednjih je, da sta v veliki meri njihov izvor in histologija slabo opredeljena, s tem pa je težko uvrstiti rezultate v določen histološko-molekularni podtip, ki bi bil resnično reprezentativen. Analize do sedaj najbolj uporabljenih celičnih linij za raziskovanje HGSC so pokazale, da te v resnici slabo povzemajo genetske lastnosti, značilne zanj (46). Beauford in sodelavci so temeljito analizirali 39 celičnih linij raka jajčnikov in s tem osvetlili njihovo ozadje. S tem so pripravili osnovo za izbiro modelov različnih histoloških in molekularnih tipov raka jajčnikov (47). V izboru celičnih linij je dodatno pomanjkanje tistih, ki bi služile kot dober model za preučevanje kemorezistence. Le za redke je namreč znano, da izvirajo iz bolnic s prisotno klinično rezistenco na karboplatin. Večina raziskav *in vitro* je narejena na linijah, katerih rezistenca je bila vzpostavljena z dolgotrajnim izpostavljanjem celične linije platinu, njihova podobnost z realno klinično sliko pa je vprašljiva. Dobri modeli za preučevanje kemorezistence bi bile številne linije odvzete isti bolnici tekom njene bolezni do nastanka kemorezistence, da bi bila možna identifikacija genetskih in molekularnih sprememb, ki so pripomogle k njenemu nastanku (48).

ZAKLJUČEK

Rak jajčnikov je najpogostejša maligna ginekološka bolezen s smrtnim izidom. V 90 % se pojavlja epiteljski tip, v sklopu tega pa HGSC-podtip, ki ima med vsemi najbolj agresiven potek. Posledično se raziskave osredotočajo predvsem nanj, a se je žal izkazalo, da celične linije, ki so jih do danes največ preučevali, niso reprezentativne zanj. Zaradi velike heterogenosti bolezni so za raziskovanje *in vitro* ključnega pomena dobro opredeljeni modeli, da so pridobljena spoznanja primerljiva in prenosljiva v klinično okolje.

Glavni razlog za slabo prognozo in neuspešno zdravljenje raka jajčnikov je pojav kemorezistence na karboplatin. Ta je zaradi manj stranskih učinkov ob enaki učinkovitosti zamenjal cisplatin. Kljub dobremu odgovoru na primarno zdravljenje se bolezen v 80 % primerov ponovi in je takrat v večini rezistentna na karboplatin. Pri načrtovanju zdravljenja obstajata dve možnosti, in sicer citoreduktivna operacija, ki ji sledi adjuvantna kemoterapija ali pa neoadjuvantna kemoterapija in šele nato kirurški poseg. V literaturi so mnenja glede primernejše izbire deljena in v veliko pomoč bi bilo poznavanje označevalcev, s katerimi bi lahko napovedali, ali bo pri bolnici prišlo do razvoja kemorezistence na karboplatin ali ne, tako pa bi se lažje odločali glede zdravljenja. Eden izmed možnih označevalcev je molekula EpCAM, katere izražanje je povišano pri epiteljskih karcinomih, tudi raku jajčnika.

Pri možnih mehanizmih razvoja kemorezistence ugotavljajo veliko vlogo mikrookolja tumorja ter ZV v njem. Z njimi rakave celice komunicirajo med seboj in z okolico. Pri rakavih bolnikih se raven, število in vsebina ZV spremeni, a so težavni za analizo predvsem zaradi svoje velikosti (30–1.000 nm) ter manj znanih oz. slabo standardiziranih metod za delo z njimi.

LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017; 14 (1): 9–32.
3. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, et al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 2019; 11: 287–99.
4. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 143 Suppl 2: 59–78.
5. Kroeger PT Jr, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017; 29 (1): 26–34.
6. Prat J. Pathology of cancers of the female genital tract. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 131 Suppl 2: S132–45.
7. Rojas V, Hirshfield KM, Ganesan S, et al. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (12): 2113.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011; 474 (7353): 609–15.
9. Paracchini L, Mannarino L, Craparotta I, et al. Regional and temporal heterogeneity of epithelial ovarian cancer tumor biopsies: implications for therapeutic strategies. *Oncotarget* [internet]. 2016 [citirano 2019 Jul 26]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10505>
10. Yeung TL, Leung CS, Yip KP, et al. Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A Review in the Theme: Cell and Molecular Processes in Cancer Metastasis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015; 309 (7): C444–56.
11. Moffitt L, Karimnia N, Stephens A, et al. Therapeutic Targeting of Collective Invasion in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (6): 1466.
12. Černe K, Kobal B. Ascites in Advanced Ovarian Cancer. In: Devaja O, Papadopoulos AJ, eds. *Ovarian Cancer.* London: IntechOpen. 2017; p. 1–20.
13. McGuire III WP, Markman M. Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care. *British Journal of Cancer.* 2003; 89 (Suppl 3): S3–8.
14. Zobec Logar HB, Smrkolj Š, Merlo S. Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo; 2016.
15. Kobal B, Cvjetičanin B. Kirurško zdravljenje epitelnega raka jajčnikov (ERJ), ocena resektabilnosti. *Rak jajčnikov: Zbornik predavanj.* Ljubljana: Šola o ginekološkem raku; 2015. p. 47–53.
16. Santaballa A, Barretina P, Casado A, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016; 18 (12): 1206–12.
17. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (8): 928–36.
18. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (17): 2039–45.
19. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (9): 1274–84.
20. Ozga M, Aghajanian C, Myers-Virtue S, et al. A systematic review of ovarian cancer and fear of recurrence. *Palliat Support Care.* 2015; 13 (6): 1771–80.
21. Hauspy J, Covens A. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19 (1): 15–21.
22. Škof E, Cerar O. Epitelijski rak jajčnikov, rak jajcevodov, primarni peritonealni serozni karcinom (PPSC) – Priporočila za sistemsko zdravljenje. *Onkologija.* 2015; 19 (1): 17–21.
23. Zhang XY, Zhang PY. Recent perspectives of epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Lett.* 2016; 12 (5): 3055–8.
24. Liu MX, Chan DW, Ngan HYS. Mechanisms of chemoresistance in human ovarian cancer at a glance. *Gynecol Obstet.* 2012; 2: 3.
25. Matsuo K, Eno ML, Im DD, et al. Chemotherapy time interval and development of platinum and taxane resistance in ovarian, fallopian, and peritoneal carcinomas. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 281 (2): 325–8.

26. Rauh-Hain JA, Nitschmann CC, Worley MJ Jr, et al. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013; 129 (1): 63–8.
27. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol.* 2013; 15 Suppl: 5500.
28. Cornelison R, Llaneza DC, Landen CN. Emerging therapeutics to overcome chemoresistance in epithelial ovarian cancer: a mini-review. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (10): 2171.
29. Zahreddine H, Borden KL. Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Front Pharmacol.* 2013; 4: 28.
30. Holzer AK, Katano K, Klomp LW, et al. Cisplatin rapidly down-regulates its own influx transporter hCTR1 in cultured human ovarian carcinoma cells. *Clin Cancer Res.* 2004; 10 (19): 6744–9.
31. Samimi G, Varki NM, Wilczynski S, et al. Increase in expression of the copper transporter ATP7A during platinum drug-based treatment is associated with poor survival in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2003; 9 (16 Pt 1): 5853–9.
32. Godwin AK, Meister A, O'Dwyer PJ, et al. High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992; 89 (7): 3070–4.
33. Correia AL, Bissell MJ. The tumor microenvironment is a dominant force in multidrug resistance. *Drug Resist Updat.* 2012; 15 (1–2): 39.
34. Senthilane DA, Rowe A, Thomford NE, et al. The Role of Tumor Microenvironment in Chemoresistance: To Survive, Keep Your Enemies Closer. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (7): 1586.
35. Cesi G, Walbreccq G, Margue C, et al. Transferring intercellular signals and traits between cancer cells: extracellular vesicles as »homing pigeons«. *Cell Commun Signal.* 2016; 14: 13.
36. Tkach M, Thery C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. *Cell.* 2016; 164 (6): P1226–32.
37. Giallombardo M, Taverna S, Alessandro R, et al. Exosome-mediated drug resistance in cancer: the near future is here. *Ther Adv Med Oncol.* 2016; 8 (5): 320–2.
38. Trzpis M, McLaughlin PM, de Leij LM, et al. Epithelial cell adhesion molecule: more than a carcinoma marker and adhesion molecule. *Am J Pathol.* 2007; 171 (2): 386–95.
39. Schmelzer E, Reid LM. EpCAM expression in normal, non-pathological tissues. *Front Biosci.* 2008; 13: 3096–100.
40. Baeuerle PA, Gires O. EpCAM (CD326) finding its role in cancer. *Br J Cancer.* 2007; 96 (3): 417–23.
41. Münz M, Kieu C, Mack B, et al. The carcinoma-associated antigen EpCAM upregulates c-myc and induces cell proliferation. *Oncogene.* 2004; 23 (34): 5748–58.
42. Spizzo G, Went P, Dirnhofer S, et al. Overexpression of epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM) is an independent prognostic marker for reduced survival of patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006; 103 (2): 483–8.
43. Bellone S, Siegel ER, Cocco E, et al. Overexpression of epithelial cell adhesion molecule in primary, metastatic, and recurrent/chemotherapy-resistant epithelial ovarian cancer: implications for epithelial cell adhesion molecule-specific immunotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19 (5): 860–6.
44. Tayama S, Motohara T, Narantuya D, et al. The impact of EpCAM expression on response to chemotherapy and clinical outcomes in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (27): 44312–25.
45. Keller L, Werner S, Pantel K. Biology and clinical relevance of EpCAM cell stress. 2019; 3 (6): 165–80.
46. Domcke S, Sinha R, Levine DA, et al. Evaluating cell lines as tumour models by comparison of genomic profiles. *Nat Commun.* 2013; 4: 2126.
47. Beaufort CM, Helmijr JC, Piskorz AM, et al. Ovarian cancer cell line panel (OCCP): clinical importance of *in vitro* morphological subtypes. 2015; 10 (3): e0122284.
48. Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, et al. High-Grade Serous Ovarian Cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (4): 952.

Ivana Pajk Likar¹, Andreja Trojner Bregar², Miha Lučovnik³, Bojana Pinter⁴

Uterotoniki za preprečevanje poporodne krvavitve

Uterotonics for Postpartum Haemorrhage Prevention

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: oksitocin, karbetocin, ergometrin, metilergometrin, mizoprostol, karboprost

Čeprav je poporodna krvavitev pogost porodniški zaplet, njena definicija v literaturi ni jasno določena. Atonija maternice je najpogostejši vzrok poporodne krvavitve. Poporodno krvavitev preprečujemo z vodenjem tretje porodne dobe. Poznamo aktivni, ekspektativni in mešani pristop vodenja tretje porodne dobe. Večina smernic svetuje uporabo aktivnega vodenja tretje porodne dobe, ki vključuje ekstrakcijo posteljice z neprekinjenim vlekom za popkivnico in uporabo uterotonika. Uporaba uterotonikov je ključnega pomena za preprečevanje poporodne krvavitve, ki je glavni vzrok maternalne umrljivosti. Kateri uterotonik je najbolj priporočljiv in učinkovit in kdaj katerega uporabiti, je še vedno odprto vprašanje brez jasnega in natančnega odgovora. Tudi heterogenost raziskav o poporodni krvavitvi, v katerih se primerjajo različni uterotoniki z različnimi dozami, apliciranimi v različnih trenutkih, otežuje pristope pri preprečevanju poporodnih krvavitev. Oksitocin je tradicionalni uterotonik izbire, vendar raziskave nakazujejo, da verjetno ni najučinkovitejši. Med druge uterotonike uvrščamo analog oksitocina – karbetocin, prostaglandinske analoge – mizoprostol, karboprost in ergot alkaloida – ergometrin in metilergometrin. Kombinacija ergometrina z oksitocinom, karbetocin in kombinacija mizoprostola z oksitocinom so se izkazali za najučinkovitejše uterotonike za preprečevanje poporodne krvavitve. Pomembna dejavnika za izbiro primerne uterotonika sta tudi njegov strošek glede na učinek in okolje oz. finančna zmožnost posamezne zdravstvene ustanove. Rezultati novih raziskav nakazujejo na možne spremembe pri uporabi sedanjih priporočenih uterotonikov.

¹ Ivana Pajk Likar, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ivana.pajk@gmail.com

² Doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Izr. prof. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: oxytocin, carbetocin, ergometrine, methylegometrine, misoprostol, carboprost

Postpartum haemorrhage is a common obstetric complication; however, its definition is not clearly determined in literature. Uterine atony is the most common cause of postpartum haemorrhage. It is widely accepted that postpartum haemorrhage can be prevented with actively managing the third stage of labour, which includes controlled traction of the umbilical cord with placental extraction, and uterotonic medication administration. We differentiate between active, expectant and mixed management of the third stage of labour. Uterotonic use is crucial for postpartum haemorrhage prevention, which is the main cause of maternal mortality. Which uterotonic is most recommended and effective is still a question with no clear and defined answer. Moreover, it is complicated by the heterogeneity of studies related to postpartum haemorrhage and prevention management, which compare different uterotonics, different dosages and different times of uterotonic application. Studies show oxytocin, traditionally the drug of choice, may not be the most effective uterotonic. Other uterotonics include a newer oxytocin analogue – carbetocin, prostaglandin analogues – misoprostol and carboprost, and ergot alkaloids – ergometrine and methylegometrine. Ergometrine with oxytocin combination, carbetocin and misoprostol with oxytocin combination proved to be the most effective uterotonics for postpartum haemorrhage prevention. Other important factors for selecting the most appropriate uterotonic, such as its cost-effectiveness, environmental impact and capability of use in the healthcare facilities, must be considered. Results of new studies show eventual changes in the use of currently recommended uterotonics.

UVOD

Poporodna krvavitev (PPK) je vodilni vzrok maternalne umrljivosti po svetu. Tradicionalna definicija PPK je življenjsko ogrožajoče stanje matere, kjer je izguba krvi večja od 500 ml pri vaginalnem porodu oz. več kot 1.000 ml pri carskem rezu. Vpliv krvavitve na klinično sliko se razlikuje pri vsaki ženski in ni odvisen le od izgubljene količine krvi, temveč tudi od splošnega zdravstvenega stanja ženske, hitrosti izgube krvi, njene vrednosti hemoglobina (Hb) v krvi in delovanja njenega koagulacijskega sistema (1). Ocenili so, da je vsaj 25 % maternalnih smrti posledica PPK (2). Prav tako je huda PPK vzrok maternalne obolevnosti (izguba plodnosti, nekroza hipofize, ledvična odpoved, koagulopatija in respiratorna odpoved) (3). Najpogostejši vzrok PPK (do 90 % primerov) je atonija ali nezadostno krčenje maternice (4, 5). Kljub temu da je

atonija maternice najpogostejši vzrok PPK, ne smemo pozabiti na ostale vzroke, kot so nepravilnosti posteljice, motnje koagulacije in poškodbe mehke porodne poti (3). Tveganje za krvavitev in zaplete, vezane na posteljico (kot je zaostalo tkivo posteljice), je povečano v tretji porodni dobi. To je časovna doba, ki sega od rojstva otroka vse do poroda posteljice in ovojev (6).

PPK preprečujemo z vodenjem tretje porodne dobe. Obstaja aktivno, ekspektativno in mešano vodenje tretje porodne dobe (7). Za preprečevanje PPK se v klinični praksi rutinsko uporabljajo različni uterotoniki, ki so del aktivnega vodenja tretje porodne dobe (4, 5). Tveganje za življenje ogrožajočo PPK v zahodnem svetu je ocenjeno na več kot dve na 1.000 porodov, tveganje za hudo maternalno obolevnost pa tri na 1.000 porodov (8). Oksitocin, ki ga večina strokovnih združenj (tudi Svetovna

zdravstvena organizacija (SZO) in slovensko Združenje za perinatalno medicino) priporoča kot uterotonik prve izbire, je verjetno najvarnejša, a morda ne najučinkovitejša izbira (9–12). Odgovor na vprašanje, kateri uterotonik je najučinkovitejši, je težak, saj je medsebojna primerjava virov o preprečevanju PPK z namenom ugotovitve najučinkovitejšega načina ukrepanja težavna. Viri se razlikujejo že v sami definiciji PPK in kaj pomeni aktivno vodenje tretje porodne dobe. Viri obravnavajo populacije porodnic z različno visokimi tveganji za PPK, analizira se različne pristope pri vodenju tretje porodne dobe, uporabljajo se različne vrste in odmerki uterotonikov, razlikujejo se v času njihove aplikacije. Prav tako se med seboj razlikujejo zdravstveni sistemi različnih držav in dostopnost zdravljenja novorojencev (7).

Poporodna krvavitev

Definicija PPK ni enotna. Po opredelitvi SZO je PPK izguba krvi 500 ml ali več po porodu (5). Leta 2017 je Ameriško združenje ginekologov in porodničarjev (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) spremenilo klasično definicijo PPK (izguba krvi, večja od 500 ml pri vaginalnem porodu oz. več kot 1.000 ml pri carskem rezu).

Nova definicija PPK vključuje skupno izgubo krvi ≥ 1.000 ml ali krvavitev, ki so ji pridruženi znaki ali simptomi hipovolemije 24 ur po porodu, ne glede na način poroda (vaginalni porod ali carski rez) (13). Matere, ki so po porodu brez kakršnih koli hemodinamskih težav, lahko prenesejo tudi obilnejšo krvavitev od klasično definiranih količin krvavitve. Posledično lahko trdimo, da je PPK tista krvavitev, ne glede na količino, ki pri materi izzove znake in simptome hemodinamske nestabilnosti, oz. da je to tista krvavitev, ki bi nezdravljena lahko privedla do hemodinamsko nestabilnega stanja matere. Za PPK lahko smatramo torej krvavitev pri vaginalnem porodu, ki

je večja od 1.000 ml, ali tako krvavitev, ki povzroči padec Hb v krvi za več kot 10 % vrednosti pred porodom. PPK delimo na primarno, znotraj 24 ur po porodu, in sekundarno, ki nastopi od 24 ur po porodu do šest tednov po porodu (14).

Sprejememo lahko širši pogled in trdimo, da je PPK tista krvavitev, ki pri materi izzove znake in simptome hemodinamske nestabilnosti (ne glede na količino), oz. da je to tista krvavitev, ki bi nezdravljena lahko privedla do hemodinamsko nestabilnega stanja matere. Za PPK lahko smatramo krvavitev pri vaginalnem porodu, ki je večja od 1.000 ml, ali tako krvavitev, ki povzroči padec Hb v krvi za več kot 10 % vrednosti pred porodom (7, 14).

Incidenca PPK je odvisna od definicije PPK in prijavljanja tovrstnih zapletov. Več raziskovalcev je že skušalo oceniti prevalenco PPK po svetu. Ta je bila leta 2000 ocenjena od 6,1 do 10,5 %. Prav tako se je prevalenca PPK spreminjala glede na področje od 2,6 % v Aziji do 10,5 % v Afriki (15). V zadnjih letih incidenca PPK narašča v predvsem v razvitih državah, najverjetneje zaradi večanja dejavnikov tveganja za PPK pri materi (16). Dejavniki tveganja za PPK so številni (tabela 1).

Glavni vzrok PPK je atonija maternice. Drugi pogosti razlogi za nastanek PPK so: poškodba mehke porodne poti ali epiziotomija (16,3 %), nepravilnosti posteljice, kot so vraščena posteljica, predležeča posteljica, odluščenje posteljice (4–36 %) ali motnje v strjevanju krvi (diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK), antikoagulantno zdravljenje ipd.). Vzroke si lahko zapomnimo s pomočjo kratice 4 T: tonus, tkivo, travma, trombin (16).

Razumevanje nastanka PPK je ključno za njeno preprečevanje. Najpogostejši izvor krvavitve po porodu je mesto, kjer se posteljica prirašča na maternico. Zato je glavni, primarni mehanizem preprečevanja PPK skrčenje miometrija: gladkomišična vlakna miometrija so usmerjena v različne smeri

Tabela 1. Našteti so glavni dejavniki tveganja za poporodno krvavitev (12, 13, 16). PPK – poporodna krvavitev, Hb – hemoglobin, DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija, HELLP – hemoliza, povišani jetrni encimi in znižane vrednosti trombocitov (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*).

Dejavniki tveganja za PPK	
Pri materi	indeks telesne mase > 35 kg/m ² starost > 35 let kadilke potomke črnk in aziatk prirojene motnje koagulacije (npr. von Willebrandova bolezen) antikoagulantno zdravljenje motnje delovanja jeter trombocitopenija
Vezani na nosečnost	anamneza poporodne krvavitve nepravilnost maternice predhodna operacija na maternici mnogoplodna nosečnost stanje po oploditvi z biomedicinsko pomočjo bolezni visokega krvnega tlaka in preeklampsija horioamnionitis odlučenje posteljice porod pred 37. tednom nosečnosti porod po 41. tednu nosečnosti miomi prvorodnica mnogorodnica (tri ali več nosečnosti) anemija (Hb < 90 g/l) nosečniška sladkorna bolezen polihidramniji predležea posteljica vraščena posteljica
Vezani na porod	poškodbe mehke porodne poti (tudi epiziotomija) zaostalo tkivo posteljice operativno dokončanje poroda (npr. vakumska ekstrakcija ploda) carski rez splošna anestezija z inhalacijskimi anestetiki raztrganje maternice inverzija maternice sprožitev poroda uporaba oksitocina za pospeševanje poroda hiter porod podaljšan porod prezgodnji razpok plodovih ovojev telesna temperatura matere med porodom > 38 °C porodna teža ploda > 4.000 g DIK (odlučenje posteljice, sindrom HELLP, embolija z amnijsko tekočino, znotrajmaternična smrt ploda)

in s krčenjem maternice omogočajo stisnjenje in zaprtje žil, ki preskrbujejo tkivo maternice. Tako lahko odsotnost ali slaba krčljivost maternice vodi v PPK (17).

Sekundarni mehanizem preprečevanja PPK je nastanek krvnega strdka. V nosečnosti pomembne spremembe v hemostazi omogočajo prilagoditev na porod in PPK. Fiziološke spremembe pospešujejo koagulacijsko kaskado in ravnovesje med tvorbo krvnih strdkov in njihovo razgradnjo se postavi na višji nivo. V primeru, da se ravnovesje med koagulacijskimi in antikoagulacijskimi mehanizmi poruši zaradi neprepoznane ali neznane predhodne bolezni strjevanja krvi, so lahko posledice hujše (t. i. fenomen jeza ali akumulacijskega jezero) (18). Posledično lahko prirojene (von Willebrandova bolezen, hemofilija A in B, prirojene bolezni, ki prizadenejo trombocite – Glanzmannova trombastenija, Bernard-Soulierov sindrom) in pridobljene motnje v strjevanju krvi (sindrom HELLP (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), posledice odluščenja posteljice, posledice poškodbe organov, prisotnost sistemskega vnetja pri materi in druga stanja, ki vodijo v DIK) prav tako privedejo do PPK, vendar praviloma taka krvavitev nastopi kasneje (3, 17, 19).

Vodenje tretje porodne dobe

Tretja porodna doba je časovna doba, ki sega od rojstva otroka vse do poroda posteljice in ovojev (6, 7). Poznamo tri različne pristope k vodenju tretje porodne dobe: aktivni, ekspektativni in mešani pristop.

Ekspektativno vodenje tretje porodne dobe je fiziološki (angl. *hands off*) pristop. Pri takem vodenju se čaka do znakov ločenja posteljice in spontanega poroda posteljice, lahko tudi s pomočjo gravitacije in pritiska matere, včasih tudi stimulacije bradavic. Pri ekspektativnem vodenju poroda mati ne prejme profilaktičnega odmerka uterotonika, popkovnice ne prekinjamo do poroda posteljice ali vsaj, dokler pop-

kovnica ne preneha utripati, posteljica se porodi spontano s pomočjo gravitacijske sile oz. ob pritiskanju matere (7, 20, 21).

Aktivno vodenje tretje porodne dobe vključuje ekstrakcijo posteljice s kontroliranim neprekinjenim vlekom za popkovnico in uporabo uterotonika pred ali med rojstvom otroka ali takoj po njem ter zgodnjo prekinitev popkovnice (7, 9). Določene smernice vključujejo v aktivno vodenje porodne dobe tudi masažo maternice, vendar v literaturi ni zadostnih dokazov o učinkovitosti tega ukrepa (5, 13, 22). Rutinsko aktivno vodenje tretje porodne dobe izvajamo z namenom aktivnega preprečevanja nastopa PPK. Obstaja več različnih načinov aktivnega vodenja tretje porodne dobe. Ti se razlikujejo predvsem po vrsti in času aplikacije uterotonika po času prekinitve popkovnice in začetku kontroliranega vleka za popkovnico (7).

Kombinacijo aktivnega in ekspektativnega vodenja tretje porodne dobe imenujemo mešana oblika vodenja. Predvsem velja omeniti aktivno vodenje tretje porodne dobe in kasnejše pretisnjenje in prekinitev popkovnice, ki je v skladu s priporočili. V večini smernic se kljub vsemu svetuje aktivno vodenje tretje porodne dobe (5, 7, 13, 22).

V metaanalizi podatkovne baze Cochrane iz leta 2019 so ugotovili, da ni jasno, ali aktivno vodenje tretje porodne dobe v primerjavi z ekspektativnim vodenjem zniža incidenco hude PPK (1.000 ml ali več v času poroda) in morda zniža delež mater s PPK (Hb pod 90 g/l). Posledično je lahko manjša tudi potreba po transfuzijah in dodatnih uterotonikih. Kljub temu je aktivno vodenje povezano z nižjo porodno težo novorojencev (najverjetneje zaradi zgodnjega pretisnjenja popkovnice) in z vrednostjo diastolnega tlaka pri materi nad 90 mmHg. Pri porodnicah je aktivno vodenje tretje porodne dobe povezano tudi s pogostejšimi poporodnimi bolečinami in s porabo večje količine protibolečinskega zdravljenja do

odpusta, prav tako so pri takih porodnicah opisovali več kasnejših ponovnih potreb po bolnišničnem zdravljenju zaradi krvavitve (7).

UTEROTONIKI ZA PREPREČEVANJE POPORODNE KRVAVITVE

Aktivno vodenje tretje porodne dobe se lahko razlikuje v vrsti uterotonika in načinu dajanja. Pomemben je tudi čas uporabe profilaktičnega uterotonika (ob porodu sprednje rame ploda, takoj po porodu otroka, po porodu otroka pred porodom posteljice) (23).

Najnoveše smernice svetujejo uporabo 10 enot oksitocina v mišico (7). Mizoprostol je zaradi svoje termostabilnosti in nizke cene primeren predvsem za uporabo v državah v razvoju. SZO svetuje za preprečevanje PPK, poleg odkrivanja dejavnikov tveganja za PPK, tudi profilakso z deset enot oksitocina v bolusu (iv. ali im.) ali 100 µg karbetocina (iv. ali im.), mizoprostol (400 µg ali 600 µg, *per os*), ergometrin/metilergometrin (200 µg, iv. ali im.) ali oksitocin z ergometrinom (pet enot in 500 µg, im.) (5). Angleško združenje ginekologov in porodničarjev (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) namesto uporabe oksitocina svetuje karboprost, mizoprostol oz. uporabo traneksamične kisline. Uporabo oksitocina in/ali ergometrina ali karbetocina priporoča Združenje ginekologov in porodničarjev Kanade (24). ACOG svetuje kot uterotonik izbire dajanje deset enot oksitocina v mišico ali veno (13). Nedavno so za najbolj učinkovite uterotonike za preprečevanje PPK 500 ml ali več uvrstili kombinacijo ergometrina in oksitocina, karbetocin in kombinacijo mizoprostola in oksitocina (9). Primerjava raziskav o uterotonikih je, kot že navedeno, težavna zaradi heterogenosti raziskav.

Oksitocin

Oksitocin je polipeptid, strukturno podoben vazopresinu oz. antidiuretičnemu hormonu in ga izloča posteriorni del hipofize. Spod-

bujanje oksitocinskih receptorjev v miometriju povzroči krčenje maternice. Številno receptorjev se večja z gestacijsko starostjo (25). Oksitocin uporabljamo tako za preprečevanje kot za zdravljenje PPK zaradi atonije maternice po vaginalnem porodu ali carskem rezu (5, 26). V nizkih koncentracijah povzroča ritmične krče maternice, v višjih koncentracijah lahko tudi tetanične krče. Klinično pomembno je izpostaviti pojav desenzitizacije oksitocinskih receptorjev, kar vodi v zmanjšano krčljivost miometrija po dolgotrajni uporabi oksitocina (27). Zdravilo lahko dajemo v veno v počasnem bolusu, v infuziji ali v mišico. Ima kratko razpolovno dobo, ki traja približno tri do pet minut. Lahko se ga daje v infuziji za podaljšano krčenje maternice. Ob dajanju v mišico je latentna faza dve do pet minut, vendar lahko aktivnost maternice vztraja še dve do tri ure (27). Adnan in sodelavci so v randomizirani raziskavi zaključili, da je počasni bolus v veno primernejši od dajanja oksitocina v mišico za preprečevanje krvavitve po vaginalnem porodu (28). Zdravilo dajemo v mišico v odmerku deset enot po porodu posteljice. V veno prejmejo porodnice začetno pet do deset enot oksitocina, ki jim lahko sledi infuzija deset enot na uro do največjega skupnega odmerka 40 enot (5, 29). Najvišji možni odmerek oksitocina še ni opredeljen. Oksitocin odmerjamo na posameznika glede na ustreznost krčenja maternice. Priporočen odmerek za preprečevanje PPK je pet enot, danih v infuziji v veno, ali 5–10 enot, danih v mišico po iztisu posteljice, v primeru težkega zdravljenja PPK nato še v infuziji v žilo 5–20 enot oksitocina (30). Oksitocin je nestabilen pri sobni temperaturi in potrebuje hladno shranjevanje. V večjem bolusu v veno lahko povzroči hudo hipotenzijo (27). Ima malo stranskih učinkov, med pogostejše uvrščamo slabost in bruhanje (31).

Oksitocin je uterotonik izbire za preprečevanje PPK, ki ga priporoča SZO. Pogosta je predvsem njegova kombinirana uporaba,

kot je kombinacija oksitocina in ergometrina (32). Druga pogosta kombinacija je oksitocin z mizoprostolom. Obe kombinaciji sta učinkovitejši od samostojne rabe oksitocina pri preprečevanju večje PPK (500 ml ali več), vendar povzročata bistveno več stranskih učinkov (33). V veliki meta-analizi podatkovne baze Cochrane so zaključili, da so najučinkovitejša zdravila za preprečevanje PPK v količini 500 ml ali več kombinacija ergometrina z oksitocinom, karbetocin in kombinacija mizoprostola z oksitocinom. Te tri kombinacije so bile učinkovitejše pri preprečevanju večje PPK v primerjavi z oksitocinom. Glede na rezultate analize bi imelo 10,5 % porodnic, ki bi prejelo oksitocin, PPK 500 ml ali več, v primerjavi s 7,2 % ob kombinaciji ergometrina z oksitocinom, 7,6 % ob karbetocinu in 7,7 % ob mizoprostolu z oksitocinom. Pomembnih razlik med zdravili za preprečevanje maternalnih smrti ali hude obolevnosti niso beležili (9).

Karbetocin

Karbetocin je dolgodelujoč sintetični analog oksitocina. Deluje agonistično na oksitocinske receptorje. Po aplikaciji v veno povzroča tetanične krče v dveh minutah, ki trajajo šest minut, tem pa sledijo ritmični krči do 60 minut. Kadar karbetocin damo v mišico, tetanični krči trajajo dlje – 11 minut, prav tako se dlje ritmično krči maternica – 120 minut (34). Karbetocin je toplotno stabilen in ima z oksitocinom primerljive stranske učinke (35). Priporočen odmerek karbetocina je 100 µg enkratno iv. ali im., odmerka ne ponavljamo (36).

Karbetocin ni registriran za uporabo v naši državi, je pa v uporabi v tujini. Nemške smernice za preprečevanje PPK svetujejo pri aktivnem vodenju tretje porodne dobe uporabo treh do petih enot oksitocina v enkratnem odmerku oz. dolgotrajni infuziji ali enakovredno 100 µg karbetocina v enkratnem odmerku oz. v dolgotrajni infuziji (8). Karbetocin je novejšo zdravilo in raziska-

ve poročajo o različnih rezultatih. Sotillo in sodelavci so v prospektivni opazovalni raziskavi dokazali, da je karbetocin po carskem rezu pri mnogoplodni nosečnosti učinkovitejši od oksitocina (37). Spet drugi avtorji so zaključili, da je karbetocin enako učinkovit kot oksitocin v nižjih količinah in potrebuje manj časa do nastopa učinka (38). V dvojno slepi randomizirani raziskavi, v katero so vključili 300 nosečnic po carskem rezu, ni bilo razlike v učinkovitosti med dajanjem 100 µg karbetocina in petimi enotami oksitocina iv. (39). Widmer in sodelavci so primerjali termostabilni karbetocin, oksitocin in 800 µg mizoprostola rektalno ter ugotovili, da je učinkovitost karbetocina primerljiva z desetimi enotami oksitocina, danega v mišico (10).

Ergometrin in metilergometrin

Ergometrin in metilergometrin sta alkaloid ergolina, ki povečujeta mišični tonus maternice s povzročanjem neprekinjenega tetaničnega krčenja maternice. Učinkujeta dve do pet minut po dajanju v mišico z razpolovnim časom 30–120 minut (40). Sta toplotno nestabilna preparata in povečujeta tveganje za poporodno zvišanje krvnega tlaka. Med druge stranske učinke sodijo tudi bolečine po porodu, slabost in bruhanje (41). Ergometrin dajemo v odmerku 500 µg po porodu posteljice v kombinaciji z oksitocinom, možno je dajanje v mišico od 200 do 500 µg, v primeru urgentnih stanj lahko damo zdravilo v veno v odmerku 250 do 500 µg. Metilergometrin dajemo v odmerku 0,2 mg im. po porodu posteljice, lahko ga ponavljamo v presledkih na dve do štiri ure (42). V smernicah SZO za preprečevanje PPK je največji priporočen odmerek za ergometrin ali metilergometrin 1 mg (5). Prospektivna dvojno slepa raziskava Chaudhurija in sodelavcev je pokazala, da kombinacija metilergometrina in oksitocina v infuziji med carskim rezom uspešno zmanjšuje tveganje za nastop PPK (43).

Mizoprostol

Mizoprostol je analog prostaglandina E1, ki je registriran za preprečevanje in zdravljenje ulkusnih razjed želodca. Njegova nenamenska («neregistrirana») uporaba (angl. *off-label use*) izkorišča njegovo uterotonično delovanje (44). Je vodotopen in toplotno stabilen (33). Učinkuje nekje po devet do 15 minutah po sublingvalni, oralni, vaginalni ali rektalni uporabi. Razpolovna doba zdravila je ocenjena na 20–40 minut. Dajanje skozi usta ali pod jezik omogoča hiter nastop učinka, dajanje v nožnico pa omogoča podaljšano delovanje (45). Mizoprostol povzroča različne stranske učinke: najpogostejši so driska, trebušna bolečina, slabost, bruhanje, mrzlica in povišana telesna temperatura (33). V raziskavi Widmerjeve in sodelavcev so dokazali boljše preprečevanje PPK s petimi enotami oksitocina v mišico v primerjavi z 200 µg mizoprostola sublingvalno (10). Drugi avtorji so dokazali, da je 800 µg mizoprostola učinkovitejših od oksitocina (43). Zaradi nizke cene in toplotne stabilnosti predstavlja mizoprostol kljub temu dobro alternativo oksitocinu. V smernicah SZO za preprečevanje PPK svetujejo dajanje 800 µg mizoprostola pod jezik v enkratnem odmerku (5).

Karboprost

Karboprost je sintetični analog prostaglandina F₂α. Njegovo delovanje je dlje trajajoče od naravno prisotnega peptida (46). Običajni odmerek je 250 µg v mišico ali neposredno dan v miometrij. Dovoljeni so dodatni odmerki po potrebi v presledku od 15 do 90 minut do največjega skupnega odmerka 2 mg (47). Med stranske učinke sodijo: nizek krvni tlak, visok krvni tlak, pljučna hipertenzija, bronhospazem, bruhanje in driska (48).

UTEROTONIKI V SLOVENIJI

V raziskavi Resmanove in sodelavcev so ugotovili, da se tudi v slovenskih porodnišnicah vodenje tretje porodne dobe pre-

cej razlikuje. Trinajst porodnišnic je opredelilo vodenje tretje porodne dobe kot aktivno, ena porodnišnica kot ekspektativno. Razlike so beležili tudi v aktivnem vodenju tretje porodne dobe, kjer so zaključili, da je v Sloveniji vsaj šest kliničnih praks (6).

V večini porodnišnic je oksitocin uterotonik prve izbire pri aktivnem vodenju tretje porodne dobe. V naših porodnišnicah vsaka porodnica prejme uterotonike, odvisno od ocenjene medporodne in PPK. Če je ocenjena izguba krvi manj kot 500 ml, prejmejo porodnice v sklopu aktivnega vodenja tretje porodne dobe praviloma po vaginalnem porodu od pet do deset enot oksitocina iv. Ob izgubi 500 do 1.000 ml krvi poleg dodatnih ukrepov prejmejo še metilergometrin 0,2 mg (polovico odmerka im. in polovico iv.) na dve do štiri ure ali oksitocin 20 do 40 enot v 500 ml fiziološke raztopine. Ob večji izgubi (več kot 1.000 ml) prejmejo še prostaglandine – prostaglandin F₂α 0,25 mg im. na 15 minut, do osem odmerkov v 24 urah ali mizoprostol 1.000 µg rektalno (12).

ZAKLJUČEK

PPK je pogost dogodek. Definicija PPK se v literaturi razlikuje. Prav tako se v raziskavah primerjajo različne oblike aktivnega vodenja tretje porodne dobe, primerjajo se različni uterotoniki, načini in časi uporabe uterotonika, definirani so drugačni izhodi PPK ob uporabljenem uterotoniku. Prav tako se opredelitev populacije porodnic z nizkim ali visokim tveganjem za PPK v raziskavah spreminja. Pomembno je aktivno vodenje tretje porodne dobe pri vsaki porodnici, da PPK preprečimo. Tradicionalno se v ta namen uporablja oksitocin, po potrebi pa se vključujejo tudi drugi uterotoniki, ki so se v nedavnih raziskavah izkazali za učinkovitejše. Pomembna dejavnika za izbiro primerne uterotonika sta tudi njegov strošek glede na učinek in okoliščine oz. finančne zmožnosti posamezne ustanove oz. porodnišnice. Pozitivni učinek

aktivnega vodenja tretje porodne dobe in s tem povezano uporabo uterotonika moramo zato vrednotiti glede na definicijo, kaj je visoko-/nizkotvegana populacija porodnic, glede na splošni nivo zdravstvene oskrbe v okolju, v katerem je bila raziskava

izvedena, in glede na to, kateri uterotonik, v kakšnem odmerku in kdaj se uporabi. Glede na novejša raziskava je pričakovati, da se bodo navodila glede uterotonikov še spreminjala.

LITERATURA

1. Newsome J, Martin JG, Bercu Z, et al. Postpartum hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017; 20 (4): 266–73.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367 (9516): 1066–74.
3. Baird EJ. Identification and management of obstetric hemorrhage. *anesthesiology clinics*. 2017; 35 (1): 15–34.
4. Patel A, Goudar SS, Geller SE, et al. Drape estimation vs. visual assessment for estimating postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 93: 220–4.
5. WHO Recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage [internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citirano 2020 Apr 30]. Dosegljivo na: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/maternal_perinatal/pph-woman-trial/en/
6. Resman L. Vodenje tretje porodne dobe v slovenskih porodnišnicah [specialistična naloga]. Ljubljana: Ginekološka klinika; 2018.
7. Begley CM, Gyte GM, Devane D, et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2 (2): CD007412.
8. Schlembach D, Helmer H, Henrich W, et al. Peripartum haemorrhage, diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018; 78 (4): 382–99.
9. Gallos ID, Williams HM, Price MJ, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 4: CD011689.
10. Widmer M, Piaggio G, Nguyen TMH, et al. WHO CHAMPION Trial Group. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. *N Engl J Med*. 2018; 379 (8): 743–52.
11. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, et al. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG*. 2011; 118 (11): 1349–56.
12. Steblovnik L, Trošt D, Gruden U, et al. Primarna poporodna krvavitev – SMERNICE 2012, drugič prenovljene. In: Steblovnik L, ed. Skripta teoretičnih osnov in smernic: Trening urgentnih porodniških stanj (TUPS); 2019 Nov 16; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Združenje za Perinatalno medicino Slovenije, Klinični oddelek za Perinatologijo Ginekološke klinike UKC; 2019. p. 1–14.
13. Practice Bulletin No. 183. *Obstetrics & Gynecology*. 2017; 130 (4): e168–86.
14. Overview of postpartum hemorrhage [internet]. Update; 2020 [citirano 2020 Oct 10]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage>
15. Calvert C, Thomas SL, Ronsmans C, et al. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e41114.
16. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17 (1): 17.

17. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol*. 2010; 53 (1): 147–56.
18. Clark P. Changes of hemostasis variables during pregnancy. *Semin Vasc Med*. 2003; 3 (1): 13–24.
19. Haram K, Mortensen JH, Mastrolia SA, et al. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (7): 779–88.
20. Begley C, Guilliland K, Dixon L, et al. Irish and New Zealand midwives' expertise in expectant management of the third stage of labour: the 'MEET' study. *Midwifery*. 2012; 28: 733–9.
21. Inch S. Management of third stage of labour - another cascade of intervention?. *Midwifery*. 1985; 1 (2): 114–22.
22. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG*. 2017; 124 (5): e106–e149.
23. Harris T. Care in the third stage of labour. In: Henderson C, MacDonald S editor(s). *Mayes Midwifery*. Edinburgh: Bailliere Tindall. 2004: 507–23.
24. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43 (3): 455–68.
25. Vallera C, Choi LO, Cha CM, et al. Uterotonic medications: oxytocin, methylergonovine, carboprost, misoprostol. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35 (2): 207–19.
26. Smith MP, Ayad VJ, Mundell SJ, et al. Internalization and desensitization of the oxytocin receptor is inhibited by Dynamin and clathrin mutants in human embryonic kidney 293 cells. *Mol Endocrinol*. 2006; 20 (2): 379e88.
27. Thomas JS, Koh SH, Cooper GM. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2007; 98 (1): 116–9.
28. Adnan N, Conlan-Trant R, McCormick C, et al. Intramuscular versus intravenous oxytocin to prevent postpartum haemorrhage at vaginal delivery: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2018; 362: k3546.
29. Sentilhes L, Vayssi re C, Deneux-Tharaux C, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 198: 12–21.
30. Oxytocin 10 IU/ml Solution for infusion- Summary Of Product Characteristics [internet]. Intrapharm Laboratories Limited; 2019 [citirano 2020 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9334/smpc>
31. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: CD001808.
32. McDonald S, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 1: CD000201.
33. Davie NM, Longstreth J, Jamali F. Misoprostol therapeutics revisited. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 60–73.
34. Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clin Pharmacol Ther*. 1992; 52: 60–7.
35. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD005457.
36. Pabal 100 micrograms in 1ml solution for injection- Summary Of Product Characteristics [internet]. Ferring Pharmaceuticals Ltd; 2019 [citirano 2020 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/172>.
37. Sotillo L, Calle MD, Magdaleno F, et al. Efficacy of carbetocin for preventing postpartum bleeding after cesarean section in twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33 (2): 267–71.
38. Maher MA, Sayyed TM, Elkhouly NI. Different routes and forms of uterotonics for treatment of retained placenta: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (18): 2179–84.
39. Mohamed Maged A, Ragab AS, Elmassary N, et al. Carbetocin versus syntometrine for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (8): 962–6.
40. De Groot AN, van Dongen PW, Vree TB, et al. Ergot alkaloids. Current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynaecology. *Drugs*. 1998; 56: 523–35.
41. Liabsuetrakul T, Choochun T, Peeyanjanjarassri K, et al. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 2: CD005456.
42. Methylergonovine, ergonovine monograph for professionals - Drugs.com [internet]. Drugs.com. 2020 [citirano 2020 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.drugs.com/monograph/methylergonovine-maleate.html>
43. Chaudhuri P, Mandi S, Mazumdar A. Rectally administrated misoprostol as an alternative to intravenous oxytocin infusion for preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40 (9): 2023–30.

44. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 8: CD000494.
45. Schaff EA, DiCenzo R, Fielding SL. Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. Contraception. 2005; 71: 22–5.
46. O'Brien WF. The role of prostaglandins in labor and delivery. Clin Perinatol. 1995; 22 (4): 973e84.
47. Hemabate Sterile Solution- Summary Of Product Characteristics. Pfizer Limited; 2013 [citirano 2020 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1084/smpc>
48. Balki M, Kanwal N, Erik-Soussi M, et al. Contractile efficacy of various prostaglandins in pregnant rat myometrium pretreated with oxytocin. Reprod Sci. 2012; 19 (9): 968e75.

Prispelo 9. 7. 2020

Rozalija Kušar¹

Dolgotrajna puberfonija: klinični primer in pregled literature

Long-lasting Puberphonia: A Case Report and Review of Literature

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: puberteta, mutacija, glasovna motnja, glasovna terapija

Puberfonija je funkcionalna glasovna motnja, vztrajanje pubertetnega glasu po končani puberteti brez organskih vzrokov. Večinoma se pojavi pri moških. Etiološki dejavniki za nastanek te motnje še niso natančno poznani. K njenemu nastanku lahko prispeva slabo prilagajanje nadzora fonacije novim anatomskim razmeram, pa tudi osebnostni, psihološki in socialni dejavniki. Primarna in visokoučinkovita terapija pri puberfoniji brez pomembne psihološke etiologije je glasovna terapija. Alternativa neuspešni glasovni terapiji je kirurško nižanje glasu. V prispevku sta predstavljena 23-letni bolnik s puberfonijo in potek njegove glasovne terapije.

ABSTRACT

KEY WORDS: puberty, mutation, voice disorder, voice therapy

Puberphonia is a functional voice disorder, persistence of adolescent voice after puberty in absence of any organic causes. The condition is most commonly seen in males. The aetiology of this disorder is not fully known. Maladaptation of the phonation control to new anatomical circumstances, personality, psychological and social factors may contribute to this condition. Voice therapy is the primary treatment approach for puberphonia without significant psychological etiology. The alternative to voice therapy is a surgery. In this paper we present a case of 23-year old male patient with puberphonia and his treatment procedures.

¹ Rozalija Kušar, prof. spec. in reh. ped., Center za motnje glasu, govora in požiranja, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; rozalija.kusar@kclj.si

POGOSTOST IN ETIOLOGIJA PUBERFONIJE

Glasovna mutacija se pojavi med adolescenco in traja običajno tri do šest mesecev, lahko pa tudi do enega leta (1). Zaključiti se med 15. in 17. letom (2, 3). V puberteti se glas močno spremeni, pri moških zniža približno za oktavo, pri ženskah za tretjino oktave. Ta sprememba v višini glasu je posledica spusta grla v vratu in razvojne rasti njegovih mišično-skeletnih struktur (3–6). Puberfonija je funkcionalna glasovna motnja brez patoloških organskih vzrokov, ki pomeni vztrajanje adolescenčnega glasu po končani puberteti, nastane pa zaradi nezmožnosti prilagoditve novim anatomskim razmeram v vokalnem traktu (1, 2, 4–7). Večinoma se pojavi pri moških. Incidenca je 1/900.000 oseb (7). Za puberfonijo se uporablja več izrazov, npr. *mutatio imperfecta*, mutacijski falset ali mutacijska disfonija (2–6, 8).

Etiologija puberfonije poleg že omenjenega razkoraka med nadzorom tvorbe glasu in rastjo vokalnega trakta vključuje še čustveni stres, zapoznel razvoj sekundarnih spolnih značilnosti, psihogene vzroke, idoliziranje starejših fantov in pretirano materinsko zaščito (7). Natančen mehanizem za nastanek te motnje še ni pojasnjen (2). Pogost vzrok so mišična nekoordiniranost in idiopatski vzroki, povezani s slabo prilagoditvijo na rast grla (5). Motnja naj bi bila lahko tudi posledica učinkov testosterona in ravnega hormona na grlo, pri čemer je rast grla neustrezna (zlasti na področju glasilk), zaradi česar se glas ne zniža (8). Lahko se pojavi tudi kot posledica nepopolnega spajanja obeh plošč ščitastega hrustanca v razvoju grla. V teh primerih je lahko vzrok za opisane organske spremembe v grlu hipogonadizem, zato ga je v primeru puberfonije treba izključiti (7). Pred odločitvijo o načinu zdravljenja je torej treba izključiti strukturne spremembe in malformacije v grlu, pa tudi naglunanost in endokrine motnje (5).

Glas, ki se pojavi pri puberfoniji, je opisan takole: previsok za starost in spol, šibek, zadihan, hripav, prisotna sta lahko diplofonija in lomljenje glasu, nezmožnost kričanja, glasovna utrujenost, mišična napetost, pomanjkanje resonance (2–4, 6). Tako kot pri primarni mišično-tenzijski disfoniji je pri puberfoniji grlo višje v vratu s povečano napetostjo suprahoidnih mišic in z zoženim tiroidnim prostorom (2). Temeljna grlna frekvenca F_0 je višja kot pri normalnih odraslih (npr. pri odraslih moških okoli 125 Hz). Maksimalni fonacijski čas je krajši (1).

Previsoka temeljna grlna frekvenca je povezana s povečano napetostjo vseh grlnih mišic, predvsem s povečanim krčenjem krikotiroidne mišice, kar vpliva na podaljšanje dolžine glasilke. Tako podaljšana in močno napeta glasilka postane tanjša in bolj toga, kar v povezavi s šibkim zračnim tokom, ki prihaja iz pljuč, vpliva na spremenjeno višino in kakovost glasu. Napetost mišic, ki sodelujejo pri primikanju in napenjanju glasilk, je tako velika, da glasilki ne moreta zavibrirati v celoti. Vibracija je tako omejena le na rob glasilk. V povezavi z dvigom grla zaradi povečanega krčenja suprahoidnih mišic se zmanjša fleksibilnost pri spreminjanju višine glasu in projekciji glasu. Nadalje zaradi povečane napetosti krikotiroidne in drugih notranjih mišic grla glasilki med nihanjem ne prideta v stik, med njima ostaja špranja, zato je glas šibek in zadihan (5).

Glavna težava pri puberfoniji je način fonacije, zato je primarna in visokoučinkovita terapija pri puberfoniji glasovna terapija in občasno psihološko svetovanje za odpravo psiholoških vzrokov motnje, če se izkažejo za etiološko pomembne (1–3, 6, 7).

Glasovno terapijo delimo na direktno in indirektno. Pri indirektni glasovni terapiji smo usmerjeni v prilagajanje vedenja ter okolja, v katerem bolnik uporablja svoj glas. Indirektna glasovna terapija vključuje svetovanje o rabi glasu, tehnike sproš-

čanja, učenje soočanja s stresom in izobraževanje o ustrezni glasovni higieni. Pri direktni glasovni terapiji uporabimo fiziološke manevre za doseganje glasovnih sprememb (9).

PRIKAZ PRIMERA

Bolnika smo obravnavali v Centru za motnje glasu, govora in požiranja na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (CMGGP). Pisno je pristal na predstavitev svojega primera.

Terapija puberfonije na CMGGP poteka timsko, bolnike pregleda foniater, klinični logoped in po potrebi tudi klinični psiholog.

Pacienta je najprej pregledal foniater. Na foniatričnem pregledu je bil ugotovljen status grla: glasilki blede, gladki, stik med njima pri nihanju je občasno popoln, občasno pa ne, gibljivost glasilk je dobra. Postavljena je bila diagnoza: *mutatio imperfecta*, funkcionalna glasovna motnja. Napoten je bil na logopedski pregled.

Logopedski pregled in ocena glasu

V anamnezi smo ugotovili, da so težave pri bolniku vztrajale od njegovega 13. leta. Povedal je, da pred tem ni prišel na obravnavo, saj so mu v mladosti pri 15 letih, ko je prvič poiskal pomoč pri osebnem zdravniku, rekli, da so težave prehodnega značaja. Glas ga je zmeraj motil, izogibal se je družbenim stikom. Govor z neznanci je zanj pomenil stres, spravljal ga je v stisko. Pri 22 letih je začel opravljati poklic, pri katerem so težave postale še bolj izrazite, saj je bil močno glasovno obremenjen, hkrati pa je bil deležen zasmehovanja s strani sodelavcev. Zato se je odločil poiskati strokovno pomoč in osebni zdravnik ga je napotil na foniatrični pregled. Ko je prišel na pregled, je bil star 23 let.

Pacient je nekadilec, nima težav z alergijami ali refluksoom želodčne vsebine. Njegov sluh je dober.

Na logopedskem pregledu smo glas perceptivno ocenili po lestvici GIRBAS. Z lestvico GIRBAS se ocenjujejo parametri: stopnja hripavosti (angl. *grade*, G), nestabilnost glasu (angl. *instability*, I), hrapavost glasu (angl. *roughness*, R), zadihanost (angl. *breathiness*, B), šibkost (angl. *asthenia*, A), stisnjenost (angl. *strain*, S). Ocenjevali smo po stopnjah: 0 = ni prisoten, 1 = prisoten v blagi obliki, 2 = prisoten v srednje hudi obliki, 3 = prisoten v hudi obliki (10). Glas je bil srednje hudo hripav, srednje hudo nestabilen, blago hrapav, srednje hudo zadihan, hudo šibek, fonacija je bila hudo stisnjena (ocena glasu je G2 I2 R1 B2 A3 S3). Nestabilna je bila tudi višina glasu. Glas se je lomil, občasno je bil piskajoč. Srednja govorna lega je bila previsoka. Temeljna grlna frekvenca (F_0) je bila 208 Hz. Ob kašlju in smehu je bil glas primerne višine. Pri govoru je močno pote goval grlo v vratu navzgor, vratno mišičevje je bilo izrazito napeto.

Izmerili smo maksimalni fonacijski čas, ki je trajal 15 s. To je čas v sekundah, v katerem pacient zmore zadržati vokal na udobni višini in glasnosti za tem, ko globoko vdihne. Okvirno naj bi bil maksimalni fonacijski čas pri moških daljši od 18 s (10, 11).

Izmerili smo tudi s/z razmerje, razmerje nezvenečega proti zvonečemu soglasniku, s čimer se oceni pretok zraka skozi grlo, tako da pacient čim dlje tvori posamezen glas. Kot nenormalno vrednost se vrednoti razmerje, ki je večje od 1,4 (11). Razmerje pri pacientu je bilo 1,25 (s = 20 s, z = 16 s).

Tehnike glasovne terapije

Indirektna glasovna terapija

S pacientom smo opravili individualno izobraževanje o naravi in nastanku glasovne motnje ter o ustrezni glasovni higieni. Zmanjšati je moral dejavnike, ki dodatno negativno vplivajo na kakovost glasu, npr. pokašljevanje, glasno navijanje in klicanje na razdaljo. Poskrbeti je moral za ustrezno glasovno higieno z ustrezno hidracijo, higieno spanja in ustreznim glasovnim počitkom.

Direktna glasovna terapija

- Tehnika vegetativne fonacije s kašljem za pridobitev ustrezne srednje govorne lege.
- Ročne tehnike zmanjšanja mišične napetosti zunanjih grlnih mišic z manevrom potiska grla navzdol za ohranjanje pravilne pozicije grla v vokalnem traktu.
- Tehnike resonančne glasovne terapije z mrmranjem za sprostitve fonacije in vokalnega trakta prek občutkov resonance, vibracij v obrazu in s povečanjem intraoralnega pritiska.
- Tehnike vokalnega cvrčanja za sprostitve glasilk.

S tehnikami smo postopoma dosegli ustrezno srednjo govorno lego in zmanjšanje napetosti zunanjih in notranjih grlnih mišic prek standardne hierarhije v glasovni terapiji – začeli smo z vokali, nato pa prek zlogov, besed in krajših stavkov prešli v branje in avtomatizacijo v spontanem govoru.

Potek terapije

Pacient je izkazal ustrezno mero motivacije, zato smo se po prvem diagnostičnem srečanju odločili za nadaljnjo terapijo.

Prva obravnava je trajala 45 minut. Predvideli smo še nadaljnje tri obravnave enkrat na teden. Posamezna obravnava je trajala 45 minut. Pacient je prejel navodila za izvajanje vaj doma, ki jih je moral vsakodnevno izvajati.

Na predvidenih obravnavah smo dosegli, da je pacient zmozel v ambulantni situaciji vzdrževati ustrezno srednjo govorno lego brez napetosti v laringealnem področju pri vokalu v času trajanja največ 2 sekundi. Po presledku enega meseca smo predvideli naslednji sklop štirih obravnav enkrat na teden s trajanjem posamezne obravnave 45 minut. V naslednjih obravnavah smo dosegli, da je pacient zmozel z ustreznim načinom fonacije v ambulantni situaciji ponoviti zloge, besede ter kratke fraze.

Po presledku enega meseca smo predvideli dodatni dve obravnavi po 45 minut, ki bi si sledili enkrat na teden. Obe srečanja smo zaradi pacientove odsotnosti zaradi drugih zdravstvenih težav morali predstaviti še za en mesec.

Na naslednjih dveh srečanjih je pacient zmozel v ambulantni situaciji ustrezno fonacijo pri zlogih, besedah in branju. V spontanem govoru je zmozel kontrolo v dolžini treh besed.

Določili smo nadaljnja štiri srečanja s pogostostjo obravnav enkrat na mesec in trajanjem posamezne obravnave 45 minut.

Na zadnji obravnavi je pacient uporabljal ustrezen način fonacije v spontanem govoru med celotno obravnavo. Poročal je, da je večino časa komuniciral uspešno in na ustrezen način. Kadar je bil dlje časa glasovno utrujen ali če je govoril s popolnimi neznanci, ni zmozel nadzorovati ustrezne fonacije. Poročal je, da se glasovno več ni tako utrujal kot pred terapijo in je zmozel daljše govorne glasovne obremenitve.

Določili smo še obnovitveno srečanje v roku pol leta, na katerem je pacient poročal, da govori z novim glasom v vseh okolišjih in da je popolnoma sprejel svoj glas. Z besedami pacienta: »Saj sploh ne vem, če bi še znal govoriti tako, kot sem včasih.« Opisal je tudi več vključevanja v družbo. Ob pogovoru z neznanci ni več čutil stiske.

Maksimalni fonacijski čas je bil 30 s, s/z razmerje je bilo 1,07 (s = 30 s, z = 28 s). Temeljna grlna frekvenca se je znižala na 125 Hz.

Ponovna ocena po GIRBAS je bila G0 I0 R0 B0 A0 S0.

Menili smo, da ponovni pregled pri foniatru ni potreben, ker je bilo na foniatričnem pregledu pred logopedsko terapijo ugotovljeno, da je morfološko stanje v grlu normalno, gibljivost glasilk dobra in da na glasilkah ni strukturnih sprememb. Z obravnavo smo zaključili.

RAZPRAVA

Terapija puberfonije na CMGGP poteka timsko, paciente pregledajo foniater, klinični logoped in po potrebi tudi klinični psiholog. Za uspešno terapijo puberfonije se je pri veliki večini pacientov v našem centru izkazala glasovna terapija. Tudi v literaturi se glasovna terapija šteje za uspešen način obravnave puberfonije, saj zniža višino glasu, obenem pa izboljša kakovost življenja in normalizira samopodobo govornika (12).

Za uspešnost glasovne terapije sta pomembni motivacija pacienta in dovolj zgodnja obravnava. Glasovna terapija pri puberfoniji je lahko kratka in visokoučinkovita (2, 6). Če puberfonija ni ustrezno obravnavana, se lahko nadaljuje v odraslo dobo, postane kronična komunikacijska motnja in lahko povzroči psihološke ter socialne težave (2, 3, 6). Motnja lahko vzbudi sram in privede do izogibanja socialnim dejavnostim, slabše samopodobe, včasih zavračanja s strani vrstnikov, socialne fobije, jeze in depresije, kar lahko močno vpliva na kakovost življenja z zdravstvenega, poklicnega in zasebnega vidika (1, 2, 4, 6).

Po naših kliničnih izkušnjah in podatkih v literaturi so za terapijo puberfonije potrebne največ štiri obravnave v roku enega meseca, vendar pa pri zahtevnejših primerih glasovna terapija lahko traja tudi do enega leta (1, 12). Liang in sodelavci poročajo, da so učinki glasovne terapije pri mlajših pacientih vidni že po štirih tednih, pri starejših pa se ta čas podaljša (1). Daljša obravnava je običajno potrebna pri pacientih s puberfonijo brez prisotne grlne hiperfunkcije. To bi lahko bilo posledica tega, da se grlne mišice po daljšem času prilagodijo na previsok način fonacije in ne tvorijo večjega subglotisnega tlaka, da bi se ohranil višji glas (1).

Pri opisanem pacientu smo potrebovali 15 srečanj v roku približno 12 mesecev. Težave z glasom so trajale od njegovega trinajstega leta, poročal je tudi o izogibanju

družbenim stikom zaradi težav z glasom, kar se je po zaključeni glasovni terapiji prav tako izboljšalo. Menimo, da bi lahko s pravočasno napotitvijo pacienta na obravnavo na CMGGP bistveno hitreje zaključili z glasovno terapijo, hkrati pa preprečili psihološke in socialne probleme, ki so jih glasovne motnje povzročile.

Potreba bi bila tudi po večji informiranosti med zdravstvenimi delavci, študenti in laiki, ki bi lahko prišli v stik s puberfonijo, saj se o psihogenih disfonijah govori in ve premalo. To pa lahko vpliva na pozne napotitve k ustreznim specialistom in na to, da je motnja oz. težava spregledana (13).

Dolžina puberfonije lahko vpliva na daljši čas trajanja glasovne terapije. Lahko privede tudi do tega, da so pacienti neodzivni na glasovno terapijo in je potrebno kirurško nižanje glasu (14). Da bi se izognili nepotrebnim medicinskim in kirurškim posegom, se priporoča zgodnja obravnava puberfonije z manualnimi tehnikami z izkušenimi terapevti (2). Za zelo učinkovite tehnike direktne glasovne terapije pri glasovnih motnjah s povečano mišično napetostjo so se izkazale cirkumlarinegealne tehnike glasovne terapije, kot so palpacija, repozicija grla, digitalna manipulacija in masaža (2, 6). Aronson poroča, da so manj direktne tehnike (nemanualne tehnike) manj uspešne zaradi močnega upora pravilni fonaciji, kar je posledica neprimerne in napete pozicije grla (2). Uspešne tehnike glasovne terapije zajemajo tudi produkcijo vegetativnih glasov, kot so zehanje, kašelj, vzdih in mrmranje (4).

Za terapijo puberfonije opisujejo tudi druge tehnike: žvečilne tehnike, požiralne tehnike in tehnike prek slušne in vidne povratne informacije. Ena izmed bolj priljubljenih tehnik v zadnjem času so glasovne vaje z delno zaprtim vokalnim traktom (angl. *semi-occluded vocal tract exercises*, SOVTE), ki se uporabljajo tudi pri terapiji pareze ene glasilke, vozličkov na glasilkah in glasovni utrudljivosti. Ena izmed tehnik

SOVTE, ki se pogosto uporablja, je tehnika DoctorVox, ki vsebuje celostni pristop k pacientu z glasovno motnjo. Pri tej tehniki se s pomočjo cevke, ki podaljša vokalni trakt v vodo, vzpostavi ravnovesje v delovanju grlnih mišic (6).

Alternativa neuspešni glasovni terapiji je kirurško nižanje glasu. Na višino glasu vplivajo dolžina, masa in napetost glasilk. Cilj kirurškega zdravljenja je vplivati na enega ali več izmed teh dejavnikov (1, 4, 14).

Pri kirurškem zdravljenju se uporablja relaksacijska tiroplastika z različnimi modifikacijami, bilateralno injiciranje botulinusnega toksina v suprahoidne in krikotiroidne mišice in uporaba laringoskopa za raztezanje glasilk, druge oblike kirurgije grlnega ogrodja, kemična denervacija krikotiroidne mišice in laringoplastika z injiciranjem različnih snovi v glasilki (2, 4, 6).

Glasovna terapija naj bi trajala vsaj tri mesece, preden se odločimo za kirurško nižanje glasu (14). Nekateri avtorji celo strogo nasprotujejo kirurškemu pristopu (6).

Preden se določi drug način zdravljenja je pomembno opredeliti, zakaj je bila glasovna terapija neuspešna (1). Liang in sodelavci opisujejo, da je lahko učinek botulinusnega toksina kratkotrajen in da se lahko stanje ponovno poslabša po treh do šestih mesecih, kolikor traja učinek toksina. Tudi kirurško zdravljenje ima lahko negativne učinke, kot so slaba zapora glasilk med nihanjem in šibka izgovarjava (1).

Kirurško zdravljenje pacientov s puberfonijo na CMGGP še ni bilo izvedeno.

ZAKLJUČEK

Primarna terapija puberfonije ostaja glasovna terapija. Z glasovno terapijo dosežemo ustrezno višino in kakovost glasu ter izboljšanje kakovosti življenja. Pomembna je zgodnja obravnava puberfonije, da bi se izognili dolgemu trajanju glasovne terapije, nepotrebnim medicinskim in kirurškim posegom ter psihološkim in socialnim problemom, ki so lahko povezani s puberfonijo.

LITERATURA

1. Liang F, Huang X, Chen L, et al. Voice therapy effect on mutational falsetto patients: A vocal aerodynamic study. *J Voice*. 2017; 31 (1): 114.
2. Roy N, Peterson EA, Pierce JL, et al. Manual laryngeal reposturing as a primary approach for mutational falsetto. *Laryngoscope*. 2017; 127 (3): 650–4.
3. Gökdoğan Ç, Gökdoğan O, Tutar H, et al. Speech range profile (SRP) findings before and after mutational falsetto (puberphonia). *J Voice*. 2016; 30 (4): 448–51.
4. Hamdan AL, Khalifee E, Ghanem A, et al. Injection laryngoplasty in patients with puberphonia. *J Voice*. 2019; 33 (4): 564–5.
5. Franca MC, Bass-Ringdahl S. A clinical demonstration of the application of audiovisual biofeedback in the treatment of puberphonia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79 (6): 912–20.
6. Denizoglu I, Sahin M, Bayrak S, et al. Efficacy of doctorvox voice therapy technique for mutational falsetto. *J Voice*. 2019; 33 (6): 950.
7. Vaidya S, Vyas G. Puberphonia: A novel approach to treatment. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 58 (1): 20–1.
8. Sagirolu S, Kılinc M, Doganer A, et al. G protein coupled oestrogen receptor 1, aromatase, 17 β -HSD and cAMP level in mutational falsetto. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277 (4): 1121–7.
9. Behlau M. The 2016 G. Paul Moore lecture: Lessons in voice rehabilitation: *Journal of Voice and Clinical Practice*. *J Voice*. 2019; 33 (5): 669–81.
10. Hočevár Boltežar I. Patologija glasu ter izbrana poglavja iz patologije govora, 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Pedagoška fakulteta; 2020.
11. Mathieson L. Greene and Mathieson's *The Voice and Its Disorders*, 6th Edition. London and Philadelphia: Whurr Publishers Ltd; 2001.
12. Desai V, Mishra P. Voice therapy outcome in puberphonia. *J Laryngol Voice*. 2012; 2: 26–9.
13. Krizmancic N. Poznavanje psihogenih disfonij med logopedi in drugimi zdravstvenimi delavci [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2017.
14. Van den Broek EMJM, Vokes DE, Dorman EB. Bilateral in-office injection laryngoplasty as an adjunctive treatment for recalcitrant puberphonia: A case report and review of the literature. *J Voice*. 2016; 30 (2): 221–3.

Prispelo 20. 9. 2020

Polona Koritnik¹, Nejc Pavšič², Katja Prokšelj³

Marfanov sindrom: izziv za kardiologe

Marfan Syndrome: A Challenge for Cardiologists

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dedna bolezen, redke bolezni, večorganska bolezen, vezivnotkivna bolezen, boleznι aorte

Marfanov sindrom je večorganska avtosomno dominantna vezivnotkivna bolezen. Najpogostejše prizadene oči, skelet in srčno-žilni sistem. Bolezen je največkrat posledica mutacije gena *FBN1* (angl. *fibrilin 1*), ki zapisuje eno izmed glavnih sestavin mikrofibrilov zunajceličnega matriksa, fibrilin 1. Pomanjkanje fibrilina 1 vodi v oslabeleost vezivnega tkiva, hkrati pa je moteno tudi uravnavanje signalne poti transformirajočega rastnega dejavnika β. Diagnoza je klinična in temelji na posodobljenih Ghentskih kriterijih. Dve glavni značilnosti kriterijev sta dilatacija (ali disekcija) bulbusa aorte in dislokacija očesne leče. Disekcija aorte je glavni vzrok za visoko umrljivost bolnikov z Marfanovim sindromom. Prav zato je ključnega pomena redno ultrazvočno spremljanje širine aorte in pravočasno ukrepanje. Preden so preventivni kirurški posegi na aorti postali del vsakdanje prakse, je bila povprečna življenjska doba bolnikov okoli 40 let. Temelj zdravljenja z zdravili predstavljajo zaviralci β-adrenergičnih receptorjev in sartani, s katerimi upočasnjujemo širjenje aorte. Poseben izziv za kardiologe predstavljajo bolnice z Marfanovim sindromom v rodni dobi, saj je nosečnost pomemben dejavnik tveganja za disekcijo aorte. S preglednim člankom smo želeli predstaviti glavne genetske in klinične značilnosti Marfanovega sindroma, diagnostične kriterije, možnosti zdravljenja in prikazati lastne izkušnje in rezultate obravnave bolnikov z Marfanovim sindromom.

ABSTRACT

KEY WORDS: inherited disease, rare disease, multiorgan disease, connective tissue disease, aortopathies

Marfan syndrome is an autosomal dominant disorder of connective tissue. It is a multisystem disorder, which most commonly affects the skeletal, ocular and cardiovascular systems. It is caused by mutations in the *FBN1* gene, the encoding protein fibrillin-1, which is responsible for the normal architecture of extracellular matrix and the regulation of transforming growth factor beta pathway. Diagnosis relies on revised Ghent criteria, with aortic root dilatation (or dissection) and ectopia lentis being the two cardinal clinical features. Aortic dissection is the most common cause of mortality in patients with Marfan syndrome. Before prophylactic aortic root surgery became a standard procedure, the life expectancy of these patients was around 40 years. Regular echocardiographic

¹ Polona Koritnik, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; koritnik.polona@gmail.com

² Nejc Pavšič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

monitoring of the ascending aorta is crucial for early detection of aortic dilatation and prophylactic aortic root surgery. Both β blockers and angiotensin II receptor blockers have been shown to slow the progression of aortic dilatation and are nowadays considered standard medical therapy. Pregnancy is challenging in women with Marfan syndrome as it is a known risk factor for aortic dissection. In this review article, we aimed to demonstrate genetic and clinical features, diagnostic criteria and therapeutic measures, and to present our own experience in the treatment of patients with Marfan syndrome.

UVOD

Marfanov sindrom (MS) je ena izmed najpogostejših dednih bolezni vezivnega tkiva, ki se deduje avtosomno dominantno. Pojavlja se na 3000–5000 rojstev, v 25 % se pojavi sporadično (1). Najpogosteje je povezan z mutacijo gena *FBN1* (angl. *fibrilin 1*), ki zapisuje beljakovino fibrilin 1. Bolezen je leta 1896 prvič opisal pediater Antoine-Bernard Marfan, ki je pri 5-letni deklici opazil nenavadno dolge in ozke prste ter deformirano hrbtenico. MS prizadene več organskih sistemov, najpogosteje oči, skelet in srčno-žilni sistem. Glavni vzrok obolenosti in umrljivosti so prav srčno-žilni zapleti, predvsem aortna disekcija kot posledica dilatacije ascendentne aorte (2). Diagnoza je klinična. Prvi t. i. Berlinski diagnostični kriteriji so bili izdani leta 1986 (3). Od takrat so kriterije ob novih genetskih in molekularnih spoznanjih večkrat priredili (4). Trenutno za postavljanje diagnoze uporabljamo posodobljene Ghentske kriterije, ki so bili izdani leta 2010 (5). V članku prikazujemo glavne značilnosti bolnikov z MS in način spremljanja ter zdravljenja te redke bolezni, ki pa je povezana s povečano obolenostjo za srčno-žilnimi boleznimi in zgodnjo umrljivostjo.

GENETIKA IN PATOGENEZA

Bolezen je v več kot 90 % povezana z mutacijo gena *FBN1* na kromosomu 15q21 (6). Poznanih je več kot 3000 različnih mutacij gena *FBN1*, ki povzročajo vrsto patoloških sprememb (7). Zaradi velikega števila mutacij in raznolike klinične slike pri

istih mutacijah je odkrivanje povezav genotipa s fenotipom zelo težavno (8). Posledica mutacije gena *FBN1* je motena sinteza fibrilina 1, ki je glavna strukturna komponenta mikrofibril zunajceličnega matriksa (9). Mikrofibrile služijo kot podlaga za odlaganje elastina. Fibrilin 1 je tako odgovoren za elastičnost sten arterij in ohranjanje normalne oblike arterij kljub nenehnim hemodinamskim spremembam (10, 11). V očesu mikrofibrile povezujejo ciliarno telo z lečo. V zadnjih letih ugotavljajo, da fibrilin 1 ni odgovoren le za normalno strukturo zunajceličnega matriksa, temveč ima pomembno vlogo tudi pri uravnavanju signalne poti transformirajočega rastnega dejavnika β (angl. *transforming growth factor β* , TGF- β) (12). TGF- β je beljakovina, ki nadzoruje celično proliferacijo. Fibrilin 1 veže TGF- β in s tem prepreči njegovo aktivacijo. Kombinacija nenormalne strukture zunajceličnega matriksa, prekomerne aktivacije TGF- β in motene povezave med celico ter zunajceličnim matriksom je odgovorna za fenotipsko raznolikost MS (13).

KLINIČNA SLIKA

MS je večorganska bolezen, ki najpogosteje prizadene oči, skelet in srčno-žilni sistem. Prizadeta so lahko tudi pljuča, koža in osrednji živčni sistem.

Skelet

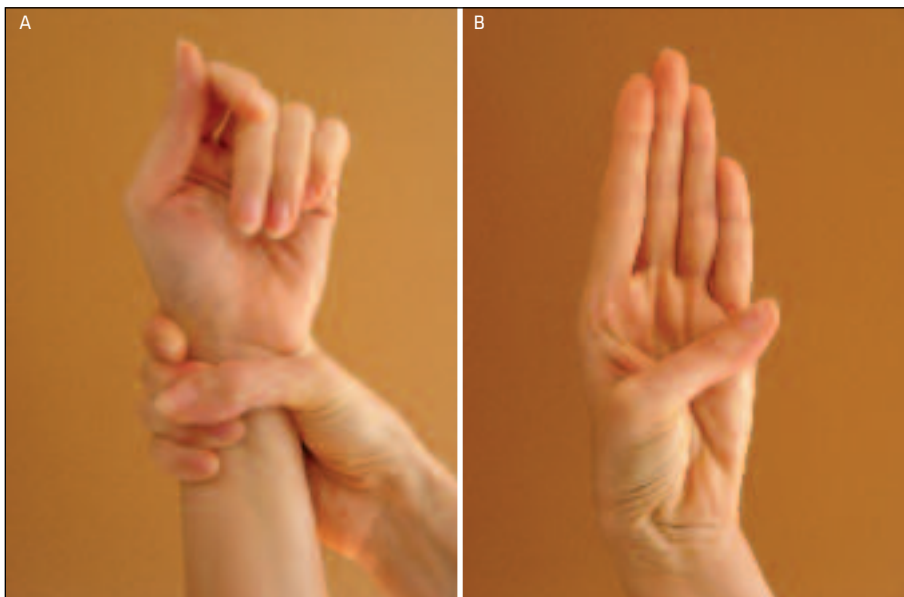
Spremembe na skeletu sodijo med najočitnejše klinične znake MS. Za bolezen so značilni nesorazmerno dolgi udi in prsti ter zmanjšano razmerje med zgornjim in spod-

njim delom telesa. Prsni koš je lahko deformiran anteriorno, kot kurja prsa (lat. *pectus carinatum*), ali posteriorno, kot vdrti prsni koš (lat. *pectus excavatum*). Značilna je pretirana mobilnost sklepov, vendar pa lahko

pri nekaterih bolnikih opazujemo tudi zmanjšano ekstenzijo komolca. Zaradi dolgih prstov in pretirano mobilnih sklepov lahko opazujemo t. i. znak zapestja in znak palca (slika 1, slika 2). Klinično so lahko prisotni



Slika 1. Pretirana mobilnost sklepov.



Slika 2. Znak zapestja (A) in znak palca (B). Znak zapestja je pozitiven, ko pri objemanju kontralateralnega zapestja s konico palca prekrijemo celoten noht mezinca. Znak palca je pozitiven, ko celotna distalna falanga adduciranega palca sega čez ulnarni rob dlani (brez ali s pomočjo preostalih prstov za doseganje popolne addukcije palca).

tudi torakolumbalna skolioza, protruzija acetabuluma kolka in plosko stopalo (lat. *pes planus*). Obrazne značilnosti so gotsko nebo, mikrognatija ali retrognatija, dolga in ozka lobanja (lat. *dolichocephalia*), padajoče veke in hipoplazija ličnic.

Oči

Dislokacija očesne leče je ena izmed dveh glavnih kliničnih izraženosti MS, ki je prisotna pri približno 60 % bolnikov (14). Bolniki lahko zelo zgodaj razvijejo kratkovidnost. Opazujemo lahko tudi ravno roženico, hipoplastično šarenico, odstop mrežnice, pojav glavkoma in katarakte pred 50. letom starosti in hipoplazijo ciliarnih mišic, kar vodi v moteno ožanje zenice.

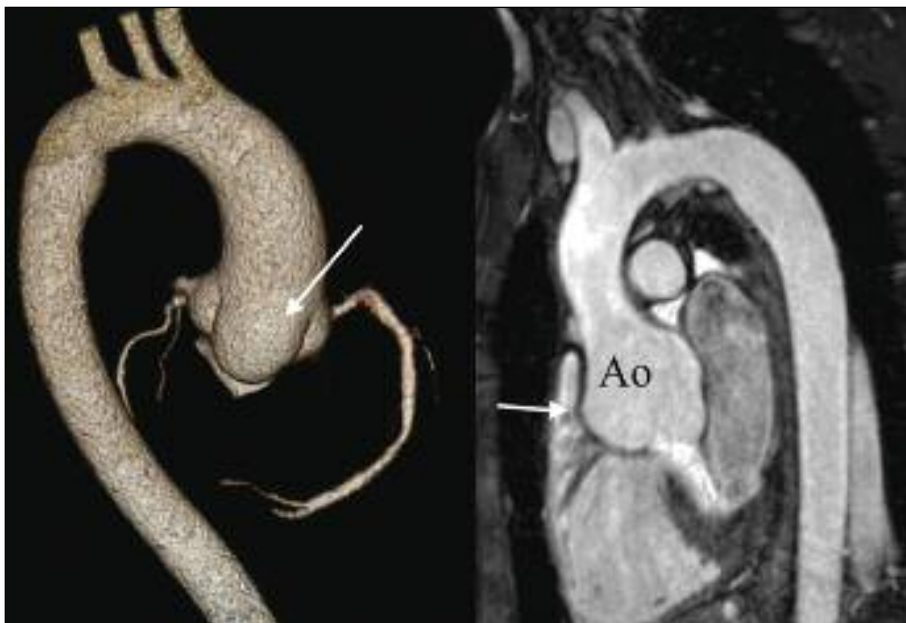
Srčno-žilni sistem

Srčno-žilni zapleti so najpogostejši vzrok bolevnosti in umrljivosti. Najpogostejši so prolaps mitralne zaklopke brez regurgitacije ali z njo, dilatacija ascendentne aorte, dilatacija glavne pljučne arterije in redkeje primarna kardiomiopatija (slika 3, slika 4).

Dilatacija aorte, ki je druga glavna značilnost MS, se pojavi pri 60–80 % bolnikov (2). Najpogosteje je aorta razširjena na ravni Valsalvinih sinusov, vendar se lahko pojavi po celotni dolžini aorte. Nevarnost disekcije je odvisna od premera aorte, hitrosti širjenja premera in družinske anamneze neugodnega poteka bolezni. Aortna regurgitacija je pogosto posledica dilatacije ascendentne aorte, sama aortna zaklopka pa je večinoma morfološko normalna. Prolaps mitralne zaklopke najdemo pri 50–80 % bolnikov (15). Lističi mitralne zaklopke so podaljšani in zadebeljeni. Razširjena je lahko tudi glavna pljučna arterija. Razširitev, podobno kot pri aorti, največkrat zajema začetni del pljučne arterije, vendar pa je disekcija pljučne arterije za razliko od aorte zelo redka (16). Znižan iztisni delež (angl. *ejection fraction*) levega prekata je pri MS največkrat posledica volumnske obremenitve levega prekata zaradi okvare zaklopk. V zadnjih letih se v literaturi pojavlja vse več primerov primarne kardiomiopatije (17, 18).



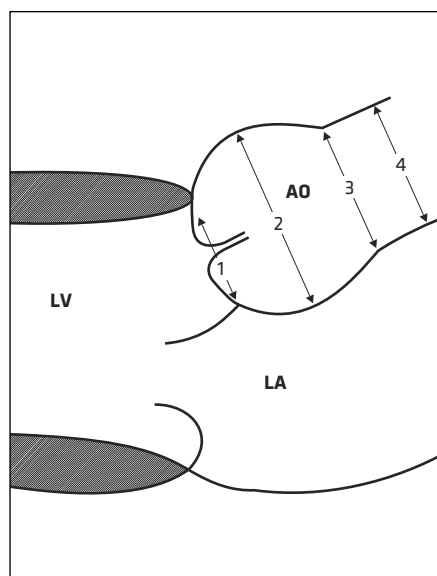
Slika 3. Na parasternalnem vzdolžnem preseku je prikazana dilatacija ascendentne aorte (puščica) na ravni Valsalvinih sinusov. LV – levi prekat, Ao – ascendentna aorta.



Slika 4. Dilatacija ascendentne aorte na ravni Valsalvinih sinusov (puščica), prikazana z MRI aorte. Ao – ascendentna aorta.

DIAGNOZA

Zgodnje prepoznanje bolnikov z MS je ključnega pomena za prognozo bolezni, saj le z rednim kliničnim in slikovnim sledenjem preprečimo življenjsko ogrožajoče zaplete bolezni. Postavitev diagnoze je klinična in zahteva multidisciplinaren pristop. Posodobljeni Ghentski kriteriji temeljijo predvsem na dveh glavnih kliničnih značilnostih MS, ki sta dilatacija (ali disekcija) bulbosa aorte in dislokacija očesne leče (5). V primeru negativne družinske anamneze za postavitev diagnoze zadostuje pristostnost obeh glavnih kliničnih značilnosti ali ena glavna klinična značilnost in mutacija gena *FBN1* ali dilatacija bulbosa aorte v kombinaciji s sistemskimi znaki (tabela 1, tabela 2). Za postavitev diagnoze v primeru pozitivne družinske anamneze mora biti prisotna le ena od glavnih kliničnih značilnosti ali pozitivni sistemski znaki. Prvi korak do diagnoze predstavljata anamneza, predvsem družinska, in klinični pregled, ob



Slika 5. Na parasternalnem prečnem preseku je aorto možno izmeriti na nivoju obroča aorte (1), bulbosa aorte (Valsalvini sinusi) (2), sinutubularnega stika (3) in proksimalne ascendentne aorte (4) (19). AO – aorta, LV – levi prekat (angl. *left ventricle*), LA – levi preddvor (angl. *left atrium*).

katerem običajno odkrijemo predvsem značilne sistemske skeletne znake. Ob velikem kliničnem sumu na MS je potrebna napotitev na UZ srca in pregled pri oftalmologu. Z UZ srca ocenimo premer ascendentne aorte, aortno zaklopko in morebitno aortno regurgitacijo ter mitralno zaklopko in morebitno mitralno regurgitacijo. Premer aorte izmerimo v parasternalnem vzdolžnem preseku. Izmerimo štiri značilne premere ascendentne aorte (slika 5). Izmerjeno vred-

nost prilagodimo glede na starost in telesno površino ter izračunamo vrednost Z (19). V vzdolžnem parasternalnem preseku ocenjujemo tudi morebiten prolaps mitralne zaklopke in morebitno mitralno regurgitacijo. Čeprav je aorta najpogosteje prizadeta v ascendentnem delu, predvsem na ravni Valsalvinih sinusov, pa je lahko prizadeta vzdolž celotnega poteka. Za celovit prikaz moramo zato poleg UZ srca in aorte opraviti tudi CT ali MR celotne aorte.

Tabela 1. Posodobljena Ghentska klasifikacija Marfanovega sindroma (9). AoD – povečan premer aorte na ravni Valsalvinih sinusov (angl. *aortic root dilation*) ali disekcija aorte (angl. *aortic dissection*), Z – Z-vrednost premera aorte, standardizirana na starost in telesno velikost, DL – dislokacija leče, MS – Marfanov sindrom, FBN1 – mutacija gena *FBN1* (angl. *fibrillin 1*).

Brez družinske prizadetosti ^a	Z družinsko prizadetostjo ^a
1. AoD (Z ³ 2) in DL = MS ^b	1. DL = MS
2. AoD (Z ³ 2) in FBN1 = MS	2. sistemski znaki ^c > 7 točk = MS
3. AoD (Z ³ 2) in sistemski znaki ^c > 7 = MS ^b	4. AoD (Z ³ 2, če starejši od 20 let, Z ³ 3, če mlajši od 20 let ali disekcija aorte) = MS
4. DL in FBN1 = MS	

^a družinska prizadetost – družinski član je imel neodvisno potrjeno diagnozo po zgornjih kriterijih, ^b v odsotnosti znakov, značilnih za ostale bolezni vezivnega tkiva (Ehlers-Danlosov sindrom, Loeys-Dietzov sindrom, idr.), ^c glej tabelo 2

Tabela 2. Točkovanje sistemskih znakov (9).

Točkovanje sistemskih znakov
Znak zapestja in palca: 3 točke; znak zapestja ali palca: 1 točka.
<i>Pectus carinatum</i> : 2 točki; <i>pectus excavatum</i> ali deformacija prsnega koša: 1 točka.
Deformacija gležnja: 2 točki; plosko stopalo: 1 točka.
Pnevmotoraks: 2 točki.
Ektazija dure: 2 točki.
Protruzija acetabula kolka: 2 točki.
Skolioza ali torakolumbalna kifoza: 2 točki.
Zmanjšana ekstenzija komolca: 1 točka.
3 od 5 obraznih značilnosti ^a : 1 točka.
Strije: 1 točka.
Miopija > 3 dioptrije: 1 točka.
Prolaps mitralne zaklopke: 1 točka.
Zmanjšano razmerje zgornji/spodnji segment in povečano razmerje roke/višina: 1 točka.
Največje možno število točk: 20; seštevek ≥ 7 predstavlja pozitivno sistemsko prizadetost.

^a obrazne značilnosti: dolichocefalija, enoftalmus, padajoče veke, hipoplazija ličnic, retrognatija

NOSEČNOST IN POROD

Zaradi avtosomno dominantnega dedovanja bolezni vsem bolnicam z MS v rodni dobi svetujemo posvet s kliničnim genetikom. Zaradi povečanih presnovnih potreb matere in ploda spremljajo nosečnost številne fiziološke spremembe. Volumen krvi in minutni volumen srca se med nosečnostjo povečata za 40–50 %. Povečana raven estrogena in progesterona v krvi privede do molekularnih sprememb v stenah velikih in srednje velikih arterij, ki vodijo v povečano tveganje za disekcijo aorte (20). Spremembe se začnejo že zgodaj v nosečnosti, najbolj izrazite pa so v zadnjem trimesečju in do šest tednov po porodu ter predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za disekcijo aorte ali poslabšanje srčnega popuščanja. Približno 3 % nosečnic z MS med nosečnostjo utрпи disekcijo aorte (21). Premer aorte pred nosečnostjo in hitrost širjenja aorte med nosečnostjo sta najpomembnejša dejavnika tveganja za disekcijo. Povsem varnega premera aorte ni, a velja, da je tveganje pri premeru aorte < 40 mm sprejemljivo in znaša okrog 1 %, zato tem bolnicam nosečnosti ne odsvetujemo. Glede na prilagojeno razvrstitev Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) sodijo te bolnice v II.–III. razred tveganja za srčno-žilne zaplete v nosečnosti (tabela 3). Nosečnost odsvetujemo bolnicam s premerom aorte > 45 mm oziroma tistim, ki so v preteklosti utrpeli disekci-

jo (22). Bolnicam s premerom aorte > 45 mm pred morebitno nosečnostjo svetujemo kirurško zdravljenje aorte. Med nosečnostjo moramo bolnice redno klinično in ultrazvočno spremljati, pogostost kontrol pa je odvisna od premera aorte. Ključnega pomena je urejen krvni tlak, ki ga zdravimo predvsem z zaviralci β -receptorjev. Ob tem moramo spremljati rast ploda, saj lahko povzročijo zastoj rasti. Zaviralci angiotenzinskih receptorjev in zaviralci angiotenzinske konvertaze so teratogeni, zato so med nosečnostjo kontraindicirani. Jasnih smernic za način poroda pri bolnicah z MS ni. Priporočamo, da bolnice s premerom aorte > 45 mm rodijo s carskim rezom. Bolnice s premerom aorte < 40 mm lahko rodijo vaginalno, pri bolnicah s premerom med 40–45 mm pa se odločamo glede na posamezen primer (23).

ZDRAVLJENJE

Disekcija aorte predstavlja glavni vzrok umrljivosti bolnikov z MS. Življenjska doba bolnikov z MS je bila pred uvedbo preventivnih operacij aorte okoli 40 let. Z razvojem operativnih tehnik na odprtem srcu je danes njihovo preživetje podobno preživetju splošne populacije (24).

Cilj zdravljenja bolnikov z MS je predvsem preprečevanje aortne disekcije. Zdravljenje je lahko z zdravili ali kirurško, pomembno vlogo pa igra tudi zdrav življenjski slog.

Tabela 3. Ocena tveganja srčno-žilnih zapletov v nosečnosti po prilagojeni razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (22). SZO – Svetovna zdravstvena organizacija.

SZO razred tveganja	Ocenjeno tveganje
Razred II-III normalen premer aorte	zmerno povečano tveganje za umrljivost in zmerno do močno povečano tveganje za obolevnost (ocenjeno tveganje za zaplete 10–19 %)
Razred III premer aorte 40–45 mm	močno povečano tveganje za umrljivost in močno povečano tveganje za obolevnost (ocenjeno tveganje za zaplete 19–27 %)
Razred IV premer aorte > 45 mm	zelo močno povečano tveganje za umrljivost in obolevnost, nosečnost je odsvetovana (ocenjeno tveganje za zaplete 40–100 %)

Zdravljenje z zdravili

Zaviralci β -adrenergičnih receptorjev

Zdravljenje z zdravili temelji na uporabi zaviralcev β -receptorjev, ki znižajo srčno frekvenco in krvni tlak ter izboljšajo elastične lastnosti aorte, kar upočasni nadaljnjo dilatacijo aorte. Izsledki raziskav, ki so ocenjevale vpliv zdravljenja z zaviralci β -adrenergičnih receptorjev, so različni. Nekaj raziskav je dokazalo, da zdravljenje z zaviralci β -adrenergičnih receptorjev upočasni širjenje aorte, medtem ko drugega pomembnega vpliva niso opisovale (25–29). Zanesljivih dokazov, da bi zdravljenje vplivalo na pojavnost disekcije aorte ali na preživetje bolnikov, nimamo. Priporočljivo je, da zdravljenje z zaviralci β -receptorjev pričnemo zgodaj in z njihovo uporabo nadaljujemo tudi po morebitni preventivni operaciji ascendentne aorte (6, 30). Ciljni sistolični krvni tlak je < 120 mmHg oz. < 110 mmHg pri bolnikih z disekcijo aorte (31).

Losartan

V zadnjih letih ugotavljajo, da ima pri napredovanju dilatacije aorte pomembno vlogo tudi os renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS). Habashi in sodelavci so na mišjem modelu MS dokazali, da lahko losartan zavre dilatacijo aorte in vpliva na histolo-

ško sestavo aortne stene (32). Obetavni rezultati so spodbudili številne raziskovalce k raziskovanju vpliva losartana na širjenje aorte pri bolnikih z MS. Izsledki njihovih raziskav so dokazali, da je losartan prav tako kot zaviralci β -adrenergičnih receptorjev učinkovit pri upočasnitvi širjenja aorte (33). Dve raziskavi, ki sta primerjali uspešnost losartana in zaviralcev β -adrenergičnih receptorjev pri zaviranju širjenja aorte, nista dokazali bistvenih prednosti losartana (34, 35).

Kirurško zdravljenje

Preventivna operacija aorte ima največji vpliv na preživetje bolnikov z MS. Glede na smernice je kirurško zdravljenje indicirano pri vseh bolnikih s premerom bulbusa aorte > 50 mm ter pri bolnikih s premerom aorte 45–50 mm in dejavniki tveganja za disekcijo, kot so družinska anamneza disekcije aorte, sočasna huda aortna ali mitralna regurgitacija, hitro naraščanje premera aorte ali želja po nosečnosti (tabela 4). Pri bolnikih nižje rasti premer aorte standardiziramo na telesno površino (angl. *body surface area*, BSA). Operativno zdravljenje se priporoča pri standardiziranem premeru 2,75 cm/m² (31). Kirurška tehnika je odvisna od morfologije aortne zaklopke. Umrljivost pri elektivnih operacijah je oce-

Tabela 4. Indikacije za operacijo aorte pri bolnikih z Marfanovim sindromom (40). I – postopek ali zdravljenje je priporočeno, C – mnenje strokovnjakov ali rezultati majhnih raziskav, podatki iz registrov, IIa – postopek ali zdravljenje je smiselno, AR – aortna regurgitacija, MR – mitralna regurgitacija.

Največji premer bulbusa aorte	Razred priporočila	Raven dokazov
≥ 50 mm	I	C
≥ 45 mm ^a in:		
• družinska anamneza disekcije ali	IIa	C
• naraščanje premera aorte > 3 mm letno, potrjeno s ponavljajočimi meritvami ali	IIa	C
• huda AR ali MR ali	IIa	C
• zelena nosečnost ali		
• arterijska hipertenzija	IIa	C

^aPri ženskah z majhno površino telesa se priporoča operacija že pri premeru 40 mm.

njena na 1,5 %, pri urgentnih operacijah pa naraste do 11,7 %. Desetletno pooperativno preživetje je ocenjeno na 75 %. Klasična operacija z zamenjavo aortne zaklopke in ascendentne aorte je Bentallova operacija (36). Zaradi vstavljenih mehanskih zaklopke je potrebno vseživljenjsko antikoagulacijsko zdravljenje. Mehanska zaklopka predstavlja tudi dejavnik tveganja za endokarditis. V primeru morfološko normalne aortne zaklopke se priporoča Davidov ali Yacoubov poseg, ob katerem se zaklopka ohrani, zamenja se le ascendentna aorta (37, 38). Prednost omenjenih posegov je, da pooperativno antikoagulacijsko zdravljenje ni potrebno. Ocenjujejo, da se pri 20 % bolnikov po 10 letih pojavi aortna regurgitacija, ki potrebuje ponovno operacijo (39).

SLEDENJE

Redno klinično in slikovno spremljanje bolnikov je ključnega pomena, saj lahko le tako preprečimo življenjsko ogrožajoče zaplete. Osrednjo vlogo pri slikovnem spremljanju imata UZ srca in CT ali MRI aorte. Pri klinično stabilnih bolnikih UZ srca opravljamo enkrat letno. CT ali MRI aorte opravimo pri prvem obisku. V primeru normalnega premera aorte za bulbusom preiskavo ponavljamo na pet let. Če za bulbusom aorte ugotovljamo povečan premer aorte, preiskavo ponavljamo enkrat letno (31). Pooperativno moramo nadaljevati terapijo z zaviralci β -adrenergičnih receptorjev in rednim slikovnim spremljanjem celotne aorte, saj je nevarnost za disekcijo na ostalih delih aorte še vedno velika (41). Disekcija tipa B predstavlja približno 10 % vseh disekcij aorte pri bolnikih z MS. Nezapletene disekcije tipa B je možno zdraviti z zdravili, v primeru grozeče rupture aorte ali znakov ishemije pa je indicirano kirurško ali endovaskularno zdravljenje. Za splošno populacijo velja, da je endovaskularno zdravljenje varnejše kot kirurško.

Pri bolnikih z MS je endovaskularno zdravljenje možno, vendar je umrljivost zaradi nadaljnje dilatacije aorte visoka in se priporoča le, ko je kirurško zdravljenje kontraindicirano (42, 43).

NAŠE IZKUŠNJE

V ambulantni za prirojene srčne bolezni Kliničnega oddelka za kardiologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana od leta 1998 vodimo 42 bolnikov z Marfanovim sindromom, od tega 24 (57 %) žensk. Vsi bolniki prejema terapijo z zaviralcem β -adrenergičnih receptorjev ali losartanom. Trije bolniki so umrli zaradi srčno-žilnih zapletov. Operativno je bilo zdravljenih 18 bolnikov. Pri dveh bolnikih je bila opravljena zamenjava mitralne zaklopke, pri ostalih pa zamenjava ascendentne aorte brez menjave aortne zaklopke ali z njo. Med bolnicami smo beležili 15 nosečnosti. Večina nosečnosti je potekala brez večjih zapletov. Nosečnice so glede na širino aorte pred nosečnostjo večinoma sodile v III. razred modificirane razdelitve SZO za srčno-žilne zaplete med nosečnostjo. Ena nosečnost je bila zaradi močno razširjene ascendentne aorte (49 mm) v 11. tednu prekinjena. Druga nosečnica, s premerom aorte 42 mm, je v 34. konzervativno, kasneje pa tudi operativno.

ZAKLJUČEK

Marfanov sindrom je najpogostejša dedna bolezen, ki prizadene več organskih sistemov. Dilatacija ali disekcija aorte je najpogostejši vzrok za zgodnjo umrljivost teh bolnikov. Zahvaljujoč preventivnim operativnim posegom na aorti je dandanes preživetje teh bolnikov podobno preživetju splošne populacije. Prav zato so zgodnja postavitve diagnoze, redno spremljanje in pravočasno ukrepanje ključnega pomena pri preživetju bolnikov z Marfanovim sindromom.

LITERATURA

1. Judge D, Dietz H. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005; 366 (9501): 1965–76.
2. Căadas V, Vilacosta I, Bruna I, et al. Marfan syndrome. Part 1: Pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7 (5): 256–65.
3. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. 1988; 29 (3): 581–94.
4. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996; 62 (4): 417–26.
5. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47 (7): 476–85.
6. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008; 117 (21): 2802–13.
7. Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18 (9): 1070.
8. Franken R, den Hartog AW, van de Riet L, et al. Clinical features differ substantially between caucasian and asian populations of Marfan syndrome. *Circ J*. 2013; 77 (11): 2793–8.
9. Pungerčič G. Genetika Marfanovega sindroma. *Zdrav Vestn*. 2005; 74 (5): 317–20.
10. Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, et al. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec*. 2000; 258 (1): 1–14.
11. Fedak PWM, De Sa MPL, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126 (3): 797–805.
12. Dietz HC, Loeys B, Carta L, et al. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2005; 139C (1): 4–9.
13. El-hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6 (12): 771–86.
14. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981; 79: 684–733.
15. Bhudia SK, Troughton R, Lam BK, et al. Mitral valve surgery in the adult Marfan syndrome patient. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81 (3): 843–8.
16. Nollen GJ, van Schijndel KE, Timmermans J, et al. Pulmonary artery root dilatation in Marfan syndrome: quantitative assessment of an unknown criterion. *Heart*. 2002; 87 (5): 470–1.
17. Winther S, Williams LK, Keir M, et al. Cardiovascular magnetic resonance provides evidence of abnormal myocardial strain and primary cardiomyopathy in Marfan syndrome. *J Comput Assist Tomogr*. 2019; 43 (3): 410–5.
18. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12 (10): 1085–91.
19. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989; 64 (8): 507–12.
20. Smok DA. Aortopathy in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2014; 38 (5): 295–303.
21. Smith K, Gros B. Pregnancy-related acute aortic dissection in Marfan syndrome: a review of the literature. *Congenit Heart Dis*. 2017; 12 (3): 251–60.
22. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2018; 39 (34): 3165–3241.
23. Lalchandani S, Wingfield M. Pregnancy in women with Marfan's Syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 110 (2): 125–30.
24. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1995; 75 (2): 157–60.
25. Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994; 330 (19): 1335–41.
26. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1999; 83 (9): 1364–8.
27. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2007; 99 (3): 406–9.
28. Selamet Tierney ES, Feingold B, Printz BF, et al. Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome. *J Pediatr*. 2007; 150 (1): 77–82.

29. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, et al. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007; 114 (3): 303–8.
30. Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87 (5): 1344–50.
31. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010; 31 (23): 2915–57.
32. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006; 312 (5770): 117–21.
33. Groenink M, Den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2013; 34 (45): 3491–500.
34. Lacro R V., Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 371 (22): 2061–71.
35. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2016; 37 (12): 978–85.
36. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, et al. Replacement of the Aortic Root in Patients with Marfan's Syndrome. *N Engl J Med.* 1999; 340 (17): 1307–13.
37. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103 (4): 617–22.
38. Sarsam MAI, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 105 (3): 435–8.
39. Kallenbach K, Baraki H, Khaladj N, et al. Aortic valve-sparing operation in Marfan syndrome: what do we know after a decade? *Ann Thorac Surg.* 2007; 83 (2): 764–8.
40. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Vol. 38, *European Heart Journal.* 2017; 38 (36): 2739–86.
41. Engelfriet PM, Boersma E, Tijssen JGP, et al. Beyond the root: dilatation of the distal aorta in Marfan's syndrome. *Heart.* 2006; 92 (9): 1238–43.
42. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Holt PJ, et al. Endovascular management of chronic aortic dissection in patients with Marfan syndrome. *J Vasc Surg.* 2009; 50 (5): 987–91.
43. Svensson LG, Kouchoukos NT, Miller DC, et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85 (1): 1–41.

Prispelo 25. 10. 2020

Polona Vihtelič¹, Peter Popovič²

Znotrajžilno zdravljenje visceralnih arterijskih anevrizem

Endovascular Treatment of Visceral Artery Aneurysms

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: anevrizme visceralnih arterij, znotrajžilno zdravljenje, embolizacija, razpok anevrizme

Anevrizme visceralnih arterij so sorazmerno redke, vendar je njihov klinični pomen velik. Večinoma so brez izraženih simptomov in jih odkrijemo naključno, kljub temu njihova najdba zahteva skrbno obravnavo, saj lahko razpok anevrizme vodi v življenje ogrožajočo krvavitev. V poteku visceralnih arterij se anevrizme najpogosteje pojavijo v vranični in jetrni arteriji. Najpomembnejša radiološka slikovno preiskovalna metoda, ki nam pomaga pri postavitvi diagnoze in načrtovanju zdravljenja, je računalniškotomografska angiografija. Zaradi manjše invazivnosti, večje učinkovitosti in varnosti ter hitrejšega pooperativnega okrevanja je postal znotrajžilni pristop metoda izbora zdravljenja simptomatskih in asimptomatskih anevrizem. Izbira znotrajžilne metode je odvisna od velikosti vratu anevrizme in pomembnosti arterije, ki prehranjuje anevrizmo in pripadajoči organ. Najpogostejša metoda je embolizacija s spiralami. V primeru, da embolizacija s spiralami ni možna, postavimo čez vrat anevrizme oplašeno žilno opornico, ki izključi anevrizmo iz sistemskega obtoka. V preglednem prispevku avtorja prikazujeta pregled najpogostejših visceralnih anevrizem, njihov klinični potek in vlogo radioloških slikovno preiskovalnih metod in znotrajžilnih metod zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: visceral artery aneurysm, endovascular treatment, embolisation, aneurysm rupture

Visceral artery aneurysms are relatively rare, nevertheless, they represent an important clinical entity. They are mostly asymptomatic and found incidentally; however, they require thorough examination since they carry a risk of rupture that can result in a life-threatening hemorrhage. Visceral artery aneurysms most commonly affect splenic and hepatic arteries. Computed tomography angiography is the most important imaging technique used to diagnose and evaluate the treatment for visceral aneurysms. Endovascular approach has emerged as the first-line treatment of symptomatic and asymptomatic aneurysms due to its minimally invasive technique, efficiency, safety and early postoperative recovery. Selection of endovascular approach is based on the size of aneurysm's neck and the importance of the artery that feeds the aneurysm and associated organ. The most common

¹ Polona Vihtelič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; polona.vih@gmail.com

² Izr. prof. dr. Peter Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

technique is coil embolisation. If coil placement is not possible, a covered stent graft can be placed across the neck of an aneurysm to exclude it from systemic circulation. In this review article the authors present an overview of the most common visceral artery aneurysms, their clinical features, the role of radiological imaging and endovascular treatment.

UVOD

Med visceralne arterije uvrščamo žile, ki izhajajo iz trebušne aorte in s krvjo preskrbujejo vranico, jetra in prebavila. To so trunkus celiakus in njegove veje ter zgornja in spodnja mezenterična arterija. Anevrizma je omejena razširitev svetline arterije, ki ima premer vsaj 1,5-krat večji od običajnega premera arterije. Prave anevrizme vključujejo vse tri plasti žilne stene. Lažne anevrizme (psevdoanevrizme) so posledica raztrganine v steni žile s tvorbo obžilnega hematoma. Anevrizme visceralnih arterij so sorazmerno redke (0,01–2 % v avtopsijskih serijah), največkrat ne povzročajo nikakršnih simptomov in znakov, zato jih najpogosteje odkrijemo povsem naključno (1). Najpogosteje najdemo visceralne anevrizme v poteku vranične in jetrne arterije. Najresnejši zaplet je raztrganina anevrizme, ki se pojavi pri 22 % bolnikov in lahko vodi v življenje ogrožajočo krvavitev. Zdravljenje anevrizem poteka klasično kirurško, laparoskopsko, znotrajžilno ali s kombinacijo različnih načinov. Zaradi manjše invazivnosti, večje učinkovitosti in varnosti ter hitrejšega pooperativnega okre-

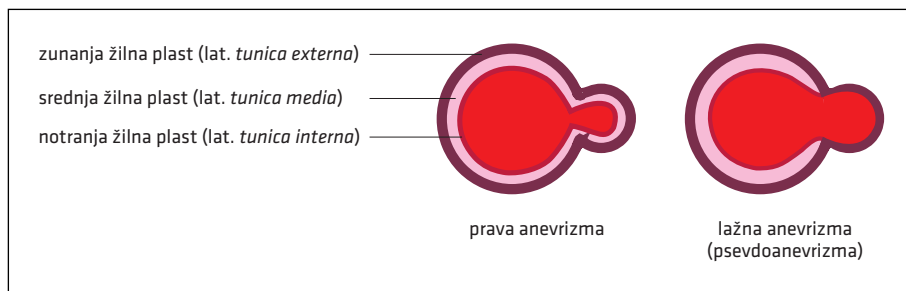
vanja je znotrajžilni pristop metoda izbora zdravljenja simptomatskih anevrizem in anevrizem brez izraženih simptomov (2). V preglednem prispevku avtorja prikazujeta pregled najpogostejših visceralnih anevrizem, njihov klinični potek ter vlogo radioloških slikovno preiskovalnih metod in znotrajžilnih metod zdravljenja.

RAZVRSTITEV IN IZVOR NASTANKA ANEVRIZEM

Pri visceralnih arterijskih anevrizmah ločimo prave anevrizme, kjer patološki proces zajame vse tri plasti žilne stene, in psevdoanevrizme, ki nastanejo kot posledica pretrganja notranje vezivne (lat. *tunica intima*) in srednje mišičnoelastične plasti (lat. *tunica media*) žilne stene (slika 1) (3).

Patogeneza visceralnih arterijskih anevrizem je še nepopolno raziskana, znane pa so povezave z aterosklerozo, degeneracijo medije in s stanji s povečanim arterijskim pretokom (kot so npr. nosečnost, portalna hipertenzija, transplantirana jetra ...), pa tudi s prirojenimi sindromi (1–4).

Nastanek psevdoanevrizem je povezan predvsem s poškodbami (vbodne, tope in



Slika 1. Shematski prikaz žilne stene prave anevrizme in psevdoanevrizme.

iatrogene poškodbe), okužbami (abscesi), vnetjem (pankreatitis, holecistitis), vaskulitisi, razgradnjo srednje plasti odseka žilne stene in rakavimi obolenji (3). Številne raziskave dokazujejo, da pojavnost iatrogeno povzročenih psevdanevrizem v zadnjem času narašča zaradi vse večjega števila invazivnih posegov (4, 5).

Patološka klasifikacija razvrsti anevrizme na neraztrgane in raztrgane anevrizme, ki predstavljajo najbolj ogrožajoč zaplet z visoko obolevnostjo in smrtnostjo (6). Raziskave navajajo, da se 10–20 % visceralnih anevrizem zaplete z razpokom, pri tem pa je stopnja umrljivosti 20–70 %, v odvisnosti od anatomske lege anevrizme (6, 7). Razlikovanje med anevrizmami in psevdanevrizmami ni pomembno zgolj zaradi lažje razvrstitve glede na izvor in histopatološke razvrstitve, temveč je ključnega pomena tudi za pristop k zdravljenju. Pri odločanju med aktivnim opazovanjem ali zdravljenjem prave anevrizme se osredotočamo predvsem na podlagi anatomske lege in njene velikosti. Za razliko od pravih anevrizem, kjer začnemo z zdravljenjem, ko so za to izpolnjena merila, vsaka novoodkrita psevdanevrizma zahteva takojšnje zdravljenje ne glede na velikost in lego. Njihov razpok namreč ni odvisen od velikosti, stopnja umrljivosti v primeru razpoka, v odvisnosti od lege, pa lahko naraste do 100 % (6, 8).

KLINIČNI ZNAKI IN DIAGNOSTIKA

Anevrizme in psevdanevrizme visceralnih arterij predstavljajo »trd oreh« v diagnostiki, saj največkrat ne povzročajo nobenih kliničnih simptomov in znakov, kljub temu pa jih ne smemo podcenjevati, saj se lahko v primeru zapletov končajo s smrtjo.

Raziskava Pittona in sodelavcev iz leta 2014, ki je zajela 233 bolnikov z visceralnimi arterijskimi anevrizmami, je pokazala, da je simptome navajalo 26,6 % obolelih. Najpogostejši klinični pokazatelj anevrizem visceralnih arterij je bila slabokrvnost. Ta

je bila posledica krvavitve po razpoku anevrizme, ki se je vedno odražala s kliničnimi znaki in simptomi (9). Krvavitev iz razpočene anevrizme se lahko kaže tudi s hematemezo, meleno, krvavitvijo v žolčna izvodila, s hematurijo, znižanim krvnim tlakom in šokom (3, 10). Drugi najpogostejši simptom preiskovancev je bila trebušna bolečina, ki je hkrati najpomembnejši pokazatelj nerazpočenih anevrizem (9, 10). Ostali simptomi, ki so jih preiskovanci navajali, so nespecifični in se razlikujejo glede na anatomsko lego anevrizme – zlatenica, holangitis, slabost, bruhanje, bolečina v prsih, dispneja, vročina in zastajanje seča (9).

Poleg raztrganine anevrizme, ki lahko vodi v življenje ogrožajočo krvavitev, spada med resne zaplete tudi okužba, ki močno poveča tveganje za razpok in nastanek septičnih embolusov. Pritisk na okolne živčnožilne strukture lahko povzroči okvaro živčevja in lokalno ishemijo, edem spodnjih okončin, globoko vensko trombozo in klavdikacije (4).

Prave anevrizme in psevdanevrizme največkrat odkrijemo naključno. Rutinska uporaba neinvazivnih radioloških slikovno preiskovalnih metod, kot sta CT in MRI, je pripeljala do izboljšanja diagnostike simptomatskih in asimptomatskih anevrizem visceralnih arterij. Angiografija z računalniško tomografijo (angl. *computed tomography angiography*, CTA) je metoda izbora za postavitev diagnoze in načrtovanje zdravljenja (slika 2A, slika 2B) (10, 11). CTA je neinvazivna preiskava z visoko občutljivostjo, ki omogoča prikaz žilne anatomije, anevrizem in njihovih zapletov, kot so razpok ali pritisk na okolna tkiva (slika 3A, slika 3B) (10). Visceralne anevrizme se prikažejo kot dobro omejene žilne razširitve, ki se obarvajo s kontrastnim sredstvom sočasno z arterijo, ki jih prehranjuje. Preiskavo moramo opraviti v arterijski in venski fazi, saj so nekatere anevrizme z ozkim vratom vidne zgolj v venski fazi (3, 10). Razpok anevrizme se na CTA kaže

kot izstop kontrastnega sredstva iz žilne svetline (10).

Angiografija je invazivna slikovna metoda z največjo diagnostično občutljivostjo, ki omogoča sočasno oceno žilne anatomije in izvedbo zdravstvenih posegov (slika 2, slika 3) (3, 10). V primerjavi s CTA ima kar nekaj prednosti (npr. odkritje majhnih anevrizem in bolj natančna določitev kolateralnega obtoka), vendar se zaradi invazivnosti metode in tveganja za zaplete uporablja le kot uvod v znotrajžilno interventno zdravljenje (10).

ANEVRIZME GLEDE NA ANATOMSKO LEGO

Med visceralne arterije uvrščamo žile, ki izhajajo iz trebušne aorte in s krvjo preskrbujejo visceralne organe – vranico, ledvice, jetra in prebavila. Anatomske jih razdelimo na trunkus celiakus, ki se razcepi na želodčno, jetrno in vranično arterijo, ter zgornjo in spodnjo mezenterično arterijo. Kljub temu da se anevrizme najpogosteje pojavijo v vranični arteriji, je ob njihovi najdbi treba pozornost usmeriti tudi na preostalo visceralno ožilje.

Anevrizme vranične arterije

V poteku visceralnih arterij se anevrizme najpogosteje pojavijo v vranični arteriji in predstavljajo 60–80 % primerov (1, 4). V primerjavi z ostalimi anatomskimi legami se anevrizme vranične arterije dosti pogostejše pojavljajo pri ženskah (razmerje 4 : 1 v primerjavi z moškim spolom), predvsem pri tistih, ki so večkrat rodile. Predvidevajo, da imajo na nastanek anevrizem in njihov razpok velik vpliv hormonske spremembe med nosečnostjo, ki prispevajo k propadanju zunajceličnega matriksa, ter povečan žilni pretok (2, 4).

Največ anevrizem je majhnih (2–4 cm), vrečastih in nahajajočih se na srednji ali distalni tretjini vranične arterije. Poglavitni vzrok za nastanek so starostne spremembe v žilni steni, raziskave pa potrjujejo tudi njihovo povezanost s portalno hipertenzijo.

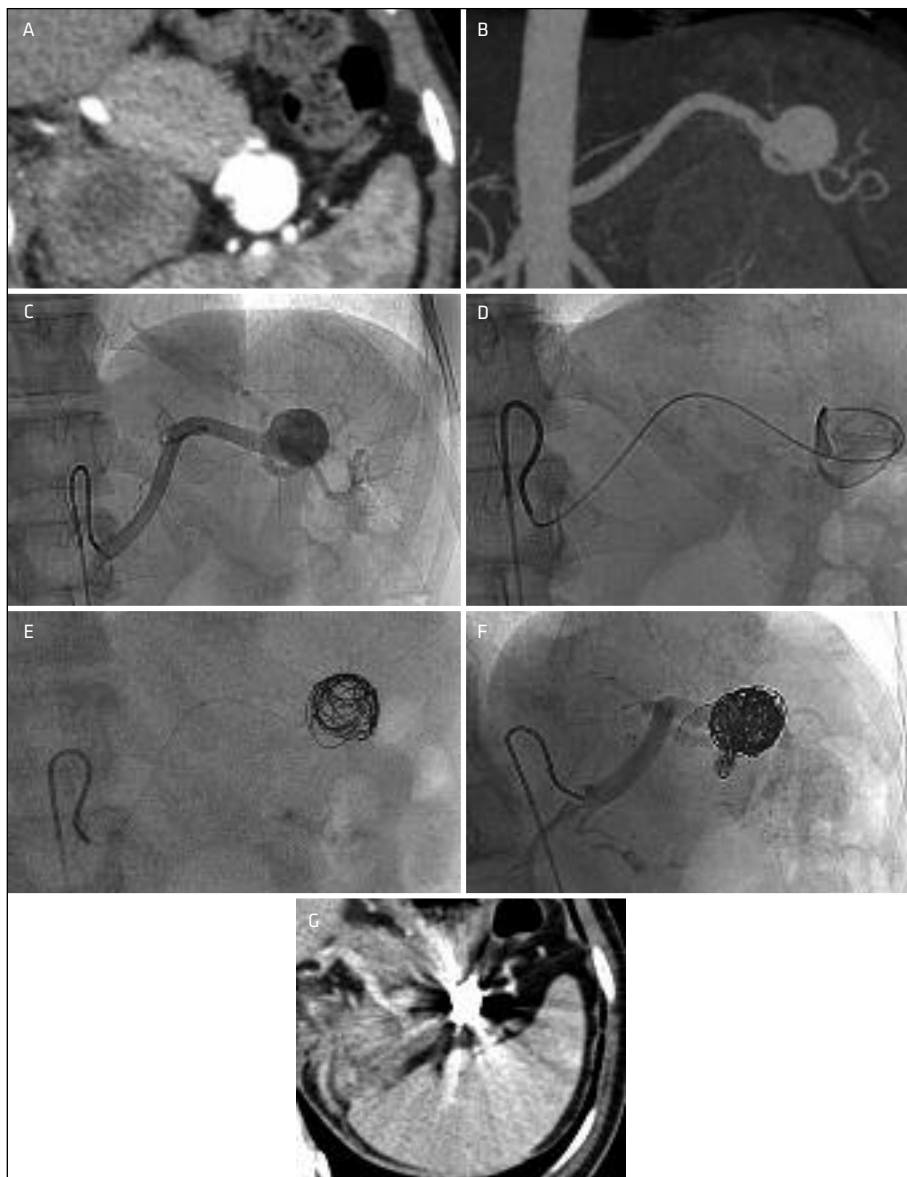
Večina anevrizem vranične arterije je brez izraženih simptomov in jih odkrijemo naključno, ko opravljamo slikovno diagnostiko v druge namene (slika 2) (2). Na razpok anevrizme vranične arterije moramo pomisliti pri bolečini v levem zgornjem kvadrantu, ki seva v subkapsularno področje, s pridruženim znižanim krvnim tlakom (4).

Tveganje za razpok je nizko (< 2 %) s približno 36 % stopnjo umrljivosti (4, 12). Posebno ogroženo skupino predstavljajo nosečnice, predvsem v zadnjem trimesečju, saj je umrljivost matere in ploda v primeru razpoka zelo visoka (umrljivost matere je približno 70 %, umrljivost ploda pa približno 95 %) (2, 4).

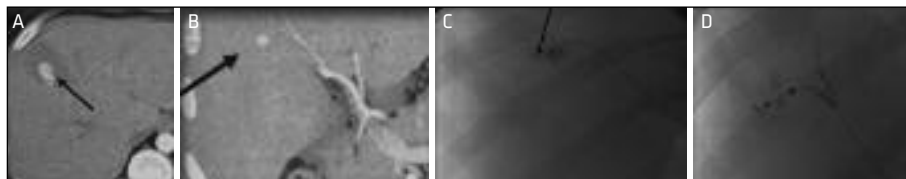
Anevrizme jetrne arterije

Na drugem mestu po pojavnosti so anevrizme jetrne arterije. Predstavljajo približno 20 % zabeleženih primerov visceralnih anevrizem in so pogostejše pri moških (1, 4). Jetrne anevrizme so večinoma posamične in se pojavljajo v poteku žile zunaj jeter (v 80 % primerov) (1, 2). Lega anevrizem je velikokrat v pomoč pri iskanju vzroka in izbiri zdravljenja. Zunajjetrne anevrizme so najpogostejše posledica starostnih ali displastičnih sprememb, medtem ko so znotrajjetrne anevrizme posledice poškodb, zdravstvenih posegov (biopsija, kirurška intervencija), okužb ali vaskulitisov (slika 3) (4). Najnovejše raziskave opisujejo, da so anevrizme jetrne arterije na prvem mestu po pogostosti, vzrok pa pripisujejo vse pogostejšim perkutanim, endoskopskim, znotrajžilnim in kirurškim posegom ter presaditvam jeter (2).

Opisane anevrizme so najpogostejše brez izraženih simptomov, pri tretjini simptomatskih bolnikov pa opisujejo Quinckejevo triado simptomov – epigastrično bolečino, krvavitev v žolčna izvodila in zaporno zlatenico (4). Najhujši zaplet je razpok (20–30 %), umrljivost po zapletu pa je ocenjena približno na 35 % (2).



Slika 2. Aneurizma vranične arterije brez izraženih simptomov. Znotrajžilno zdravljenje z embolizacijo. 40 let stara ženska. Računalniška tomografija potrdi 25 mm veliko aneurizmo. Prečni rez v arterijski fazi preiskave (A) in prikaz v čelnem rezu (B). Angiografski prikaz aneurizme pred embolizacijo (C). Kateterizacija aneurizme z uporabo mikrokatetra (D). Polnjenje aneurizmatske vreče skozi mikrokateter s spiralami (E). Kontrolna angiografija pokaže izključitev aneurizme iz sistemskega krvnega obtoka in prehodno vranično arterijo (F). Kontrolna računalniška tomografija dva tedna po embolizaciji potrdi izključitev aneurizme iz sistemskega krvnega obtoka. Vidni so artefakti zaradi spiral in ni znakov ishemije ali nekroz vranice (G).



Slika 3. Razpok psevdanevrizme jetrne arterije. 25 let star moški. Hemodinamsko pomembna krvavitev dva tedna po medoperativni odstranitvi zasevka karcinoma testisa v osmem odseku jeter. Računalniška tomografija pokaže anevrizmo z zamejenim hematonom v osmem odseku jeter (označeno s puščico) (A). Koronarna rekonstrukcija potrdi prehrano iz jetrne arterije za osmi odsek (B). Superselektivna kateterizacija z uporabo mikrokateetra arterije za osmi odsek jeter potrdi psevdanevrizmo (C). Kontrolna angiografija po embolizaciji s spiralami odvodne in dovodne arterije (sendvič metoda) potrdi izključitev psevdanevrizme iz sistemskega krvnega obtoka (D).

Anevризme gastroduodenalne, pankreatikoduodenalne in pankreatične arterije

Anevризme teh arterij so redke (6 %), vendar se jih približno 90 % zaplete z razpokom (1, 4). Največkrat so posledica vnetja trebušne slinavke, želodčne razjede ali povečanega krvnega pretoka zaradi zapore ali zožitve trunkusa celiakusa (2, 4). Praviloma jih odkrijemo naključno, saj so večinoma brez izraženih simptomov. Pri kliničnih znakih moramo biti pozorni na epigastrično bolečino, ki seva v hrbet, razpok pa se kaže s krvavitvijo na prebavilih (4).

Anevризme trunkusa celiakusa

Predstavljajo 4 % primerov (1, 4). Velikokrat jih najdemo skupaj z anevrizmami aorte (18 %) ali anevrizmami ostalih visceralnih arterij (38 %) (2). V preteklosti so njihov nastanek povezovali s sifilisom in tuberkulozo, dandanes pa so povezane z aterosklerozo, starostnim propadanjem žilne stene, poškodbo ali spontanim razcepljanjem plasti celiakalne arterije. Avtorji navajajo, da je verjetnost razpoka nizka (približno 10–20 %), kljub temu pa je umrljivost visoka, do 50 % (1, 2).

Anevризme zgornje in spodnje mezenterične arterije

Zgornji in spodnji mezenterični arteriji predstavljata približno 6 % anevrizem vis-

ceralnih arterij (4). V preteklih letih so njihov nastanek povezovali z bakterijskim endokarditisom, novejša raziskava pa kažejo, da imajo pri razvoju anevrizem večjo vlogo starostne spremembe, vnetja okolnih struktur (npr. vnetje trebušne slinavke) in poškodbe (2).

Za razliko od ostalih anevrizem so anevризme na tem področju največkrat simptomatske – kažejo se s količno bolečino v zgornjem delu trebuha, krvavitvijo na prebavilih, slabostjo in bruhanjem. Najpogostejši zapleti so razpok (38–50 %), tromboza in posledično črevesna ishemija, kar se odraža v visoki stopnji umrljivosti (približno 30–90 %) (2, 13).

ZDRAVLJENJE

Trenutna obravnava pravih anevrizem in psevdanevrizem visceralnih arterij vključuje konzervativno zdravljenje s slikovnim spremljanjem in intervencijsko (bodisi kirurško ali znotrajžilno) zdravljenje pri bolnikih s povečanim tveganjem za razpok (14).

Pri intervencijski obravnavi anevrizem imamo na voljo različne možnosti zdravljenja – kirurško (odstranitev anevrizme, ligacija, obvod z vensko ali prostetično žilno opornico), znotrajžilno (embolizacija in oplaščena žilna opornica) ali kombinacijo različnih načinov. Za ustrežno metodo zdravljenja se odločimo na podlagi značilnosti anevrizme (anatomska lega, velikost, izvor

nastanka, možnost razpoka) in zdravstvenega stanja bolnika (klinična slika, pridružene bolezni, dejavniki tveganja) (6, 15).

Znotrajžilni način zdravljenja je metoda izbora pri vseh bolnikih, kjer žilna anatomija dopušča uspešno embolizacijo anevrizme ali učinkovito vstavitve oploščene znotrajžilne opornice brez ishemičnih posledic na organih (slika 2, slika 3). Kirurške odprte metode se poslužujemo pri bolnikih, kjer je bilo znotrajžilno zdravljenje neuspešno, kjer je znotrajžilni pristop zaradi anatomskih razlogov nemogoč (anevrizme ob razcepiščih pomembnih žil, zvižugane ali kratke arterije) in pri mikotičnih anevrizmah (14).

Kljub temu da ne obstaja veliko kliničnih raziskav, ki bi primerjale uspešnost kirurškega in znotrajžilnega načina, velja, da je znotrajžilno zdravljenje zaradi manjše invazivnosti, večje učinkovitosti, varnosti in hitrejšega pooperativnega okrevanja metoda izbora pri obravnavi anevrizem (2, 14).

Indikacije za znotrajžilno zdravljenje

Simptomatske anevrizme je treba zdraviti, ne glede na velikost (2, 3). Anevrizme brez izraženih simptomov zdravimo pri velikosti nad 2 cm, če se njihova velikost poveča

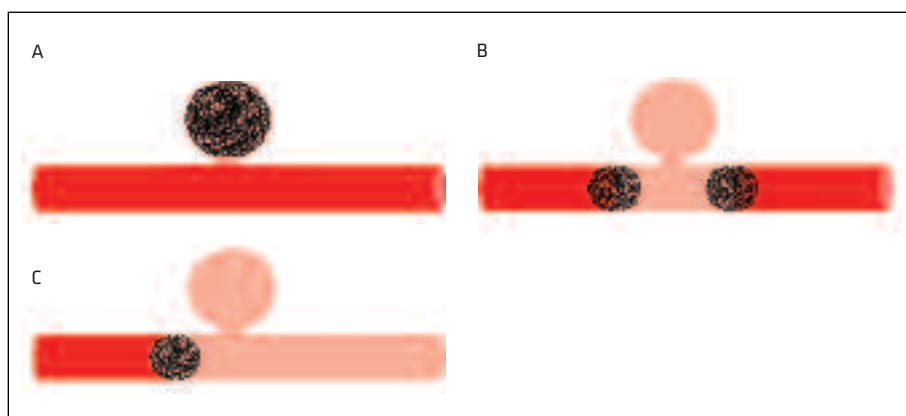
za več kot 0,5 cm na leto, in pri ženskah v rodnem obdobju pri velikosti nad 1 cm (6, 14). V primeru, da je znotrajžilno zdravljenje neuspešno, bolnika zdravimo kirurško. Izjema so asimptomatske anevrizme pankreatikoduodenalnih in gastroduodenalnih arterij, ki potrebujejo takojšnje zdravljenje, saj je možnost njihovega razpoka zelo velika ne glede na velikost (6).

V nasprotju s pravimi anevrizmami pa simptomatske ali asimptomatske psevdovanevrizme zdravimo ne glede na velikost in lego (6).

Načini znotrajžilnega zdravljenja

Izbira znotrajžilne metode zdravljenja je odvisna od velikosti vratu anevrizme in pomembnosti arterije, ki prehranjuje anevrizmo (2, 15). Poznamo dva načina zdravljenja: embolizacijo s spiralami in postavitve oploščene žilne opornice. Namen obeh načinov je izključitev anevrizem iz sistemskega krvnega obtoka (2).

Najpogosteje uporabljamo spirale in mikrospirale – zanke iz mehkejša platine, ki zmanjšajo pretok krvi s pomočjo mehanske zapore, povzročajo lokalno trombozo s trombogenimi vlakni in spodbujajo vnetni odziv (slika 2, slika 3). Na podlagi anatomske lege in morfoloških značilnosti



Slika 4. Shematski prikaz polnjenja anevrizmatske vreče (A), sendvič metode (B) in proksimalne embolizacije (C).

anevrizme se odločimo za najustreznejšo metodo uvajanja spiral – polnjenje anevrizmatske vreče (slika 4A), zapora proksimalno in distalno od vratu anevrizme (t. i. sendvič metoda) (slika 4B) ali embolizacija proksimalno od vratu anevrizme (slika 4C) (11, 15). Absolutnih kontraindikacij za embolizacijo s spiralami ne poznamo.

V primeru, da se dovodna arterija končuje v anevrizmi in ni odtoka iz anevrizme, lahko anevrizmo izključimo iz krvnega obtoka z embolizacijo dovodne arterije – proksimalna embolizacija (3). Če so prisotne odvodne arterije distalno od anevrizme, je za popolno izključitev anevrizme iz obtoka poleg dovodne arterije treba embolizirati tudi odvodne arterije, saj bi se sicer anevrizma še vedno polnila v retrogradni smeri – uporabimo sendvič metodo. Omenjeno metodo, pri kateri uvedemo spirale distalno (angl. »back door«) in proksimalno (angl. »front door«) glede na vrat anevrizme, uporabljamo pri anevrizmah, kjer metoda vrečastega uvajanja ni izvedljiva, po navadi pri anevrizmah s širokim vratom in pri vseh razpočenih psevdoanevrizmah (slika 3, slika 4B). Pri uporabi sendvič metode je možnost ishemije tarčnega organa višja, razen pri organih, kot je vranica, ki imajo močno kolateralno oskrbo (3, 14).

Če anevrizma izhaja iz arterije, ki prehranjuje pomemben organ, je treba anevrizmo izključiti iz krvnega obtoka, tako da ohranimo pretočnost v arteriji (slika 2). Način embolizacije je v tem primeru odvisen od razmerja med širino vratu anevrizme in premera arterije. Če je vrat ozek, embolizacijo izvedemo z vstavitvijo spiral v samo vrečo. Enakega postopka se poslužujemo tudi, če je vrat širok, le da je ob tem treba preprečiti odtok (in s tem netarčno embolizacijo) spiral v svetlino arterije. V takšnih primerih čez vrat anevrizme

postavimo žilno opornico in skozi opornico z uporabo mikrokatestrske metode varno opravimo embolizacijo. Druga možnost je, da začasno uvedemo balon čez vrat anevrizme, nato pa ob strani balona uvedemo katetrsko konico in emboliziramo s spiralami (3, 11).

Če embolizacija vreče ni možna, čez vrat anevrizme postavimo oplašeno žilno opornico (endoprotezo), ki izključi anevrizmo iz sistemskega krvnega obtoka (2, 3).

Anevrizme lahko emboliziramo tudi s tekočim sklerozacijskim sredstvom. Zaradi večje možnosti zapletov, kot sta netarčna embolizacija in embolizacija znotraj katetra, se njegove uporabe poslužujemo v posebnih primerih – ko je tarčno mesto težko dosegljivo zaradi zvijugane arterije, ob ponovitvi anevrizme po predhodni embolizaciji s spiralami ali ob neustreznih koagulacijskih kazalcih (3).

ZAKLJUČEK

Z anevrizmami in psevdoanevrizmami visceralnih arterij se srečujemo redko, kljub temu njihovo odkritje zahteva skrbno slikovno diagnostično obravnavo in zdravljenje. Znotrajžilno zdravljenje se je zaradi uspešnosti, varnosti in manjše invazivnosti v primerjavi s klasičnim kirurškim zdravljenjem uveljavilo kot metoda izbora pri zdravljenju anevrizem visceralnih arterij. Med znotrajžilnimi metodami sta najbolj razširjeni embolizacija s spiralami in postavitev oplašene znotrajžilne opornice. Kljub napredku v znotrajžilnih materialih in načinih zdravljenja pa je v literaturi na voljo le malo podatkov o spremljanju bolnikov po končanem zdravljenju, zato bi bilo v prihodnje smiselno raziskati, kakšni so dolgoročni učinki znotrajžilnega zdravljenja anevrizem visceralnih arterij.

LITERATURA

1. Hosn MA, Xu J, Sharafuddin M, et al. Visceral artery aneurysms: decision making and treatment options in the new era of minimally invasive and endovascular surgery. *Int J Angiol.* 2019; 28 (1): 11–6.
2. Obara H, Kentaro M, Inoue M, et al. Current management strategies for visceral artery aneurysms: an overview. *Surg Today.* 2020; 50 (1): 38–49.
3. Madhusudhan KS, Venkatesh HA, Gamanagatti S, et al. Interventional radiology in the management of visceral artery pseudoaneurysms: a review of techniques and embolic materials. *Korean J Radiol.* 2016; 17 (3): 351–63.
4. Chadha M, Ahuja C. Visceral artery aneurysms: diagnosis and percutaneous management. *Semin Intervent Radiol.* 2009; 26 (3): 196–206.
5. Huang YK, Hsieh HC, Tsai FC, et al. Visceral artery aneurysm: risk factor and therapeutic opinion. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33 (3): 293–301.
6. Loffroy R, Favelier S, Pottecher P, et al. Endovascular management of visceral artery aneurysms: when to watch, when to intervene? *World J Radiol.* 2015; 7 (7): 143–8.
7. Belli AM, Markose G, Morgan R. The role of interventional radiology in the management of abdominal visceral artery aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012; 35 (2): 234–43.
8. Lu M, Weiss C, Fishman EK, et al. Review of visceral aneurysms and pseudoaneurysms. *J Comput Assist Tomogr.* 2015; 39 (1): 1–6.
9. Pitton MB, Dappa E, Jungmann F, et al. Visceral artery aneurysms: incidence, management, and outcome analysis in a tertiary care center over one decade. *Eur Radiol.* 2015; 25 (7): 2004–14.
10. Sousa J, Costa D, Mansilha A. Visceral artery aneurysms: review on indications and current treatment strategies. *Int Angiol.* 2019; 38 (5): 381–94.
11. Jesinger RA, Thoreson AA, Lamba R. Abdominal and pelvic aneurysms and pseudoaneurysms: imaging review with clinical, radiologic, and treatment correlation. *Radiographics.* 2013; 33 (3): E71–96.
12. Carr SC, Mahvi DM, Hoch JR, et al. Visceral artery aneurysm rupture. *J Vasc Surg.* 2001; 33 (4): 806–11.
13. Stone WM, Abbas M, Cherry KJ, et al. Superior mesenteric artery aneurysms: is presence an indication for intervention? *J Vasc Surg.* 2002; 36 (2): 234–7.
14. Huang Y, Banga P, De Souza LR, et al. Endovascular treatment of visceral artery aneurysms. *J Cardiovasc Surg.* 2015; 56 (4): 567–77.
15. Hemp JH, Sabri SS. Endovascular management of visceral arterial aneurysms. *Tech Vasc Intervent Radiol.* 2015; 18 (1): 14–23.

Prispelo 25. 5. 2020

Ana Karin Kozjek¹

Nič več tako hiter

Na pregled v ambulantno družinske medicine pride 21-letni vrhunski tekač na srednje proge zaradi splošne utrujenosti. Nedavno je imel diagnosticiran tudi stresni zlom stopalne kosti. Toži predvsem o pomanjkanju energije in motivacije, depresivnem razpoloženju ter hitri utrudljivosti na treningih, čeprav so bili ti lažji kot običajno. Slabo spi, je razdražljiv, razšel se je tudi z dekletom in ne ve, kje najti rešitev. Stanje si je že poskusil izboljšati z različnimi dietami in prehranskimi dopolnili. Težave so se začele pred pol leta, slabo počutje in slabša športna pripravljenost se od takrat dalje le še stopnjujeta. Tek trenira že od osnovne šole, pred dvema letoma se je zaradi začetka študija odselil od doma in zamenjal tudi tekaški klub. Živi v najemniškem stanovanju, kjer si vse obroke pripravlja sam. Trdi, da se prehranjuje zelo zdravo, še posebej si prizadeva, da bi jedel ekološko neoporečno hrano. Ker mu je trener v novem klubu svetoval, da naj z namenom izboljšanja razmerja med močjo in telesno maso (ter posledično hitrejšega teka), shujša, je svoje prehranske navedbe sprva spremenil z namenom izgube maščobne mase. Jedel je manj, informacije o prehrani je poiskal tudi na internetu. Tako je v zadnjem letu izgubil 5 kg, sedaj tehta 57 kg pri 175 cm telesne višine (ITM = 18,6). Ob tem so se športni rezultati poslabšali, zaradi težav s počutjem in motivacijo pa vadi manj ter manj kakovostno. Pogosto ima občutek, da je prehlajen ali da ima gripo. Zaradi stresnega zloma ni tekel šest tednov. Bolečine v stopalu še čuti, a ga ne motijo pri teku.

Ob telesnem pregledu poleg bolečega predela v področju druge metatarzalne kosti ugotovimo tudi bradikardijo in nizek krvni tlak. Njegovi krvni testi pokažejo naslednja odstopanja: znižano št. levkocitov ($2,8 \times 10^9/l$), znižana vrednost povprečnega volumna eritrocita (angl. mean corpuscular volume, MCV) (79 fl) in vrednost povprečne količine hemoglobina v eritrocitu (angl. mean corpuscular hemoglobin, MCH) (25 pg). Na diferencialni krvni sliki je prisotno znižano št. limfocitov ($0,9 \times 10^9/l$) in eozinofilcev ($0,0 \times 10^9/l$), znižane so tudi vrednosti feritina (15 µg/l), železa (5,8 µmol/l), vitamina D (20 µg/l) in B12 (227 pg/ml). Zvišani sta vrednosti sečnine (9,0 mmol/l) in kreatin kinaze (3,43 µkat/l). Povišana je vrednost celokupnega holesterola (6,3 mmol/l). Vrednost lipoproteinov majhne gostote (angl. low-density lipoprotein, LDL) je zvišana (3,65 mmol/l), vrednost lipoproteinov visoke gostote (angl. high-density lipoprotein, HDL) pa znižana na 1,4 mmol/l. Zvišana je tudi vrednost trigliceridov (3,5 mmol/l). Dodatno so bile opravljene tudi hormonske preiskave, ki so pokazale znižane vrednosti prostega testosterona (0,153 nmol/l), celokupnega testosterona (1,1 nmol/l) in ravni ščitničnega hormona trijodotironina (T3) (2,9 pmol/l). Vrednost koncentracije kortizola je bila v mejah normale.

Vprašanja

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza in zakaj?
2. Kateri znaki in simptomi so v skladu z delovno diagnozo? Kateri ne?
3. Ali je verjetno, da se športnik ne prehranjuje zdravo (kljub njegovi trditvi)?
4. Katere bolezni bi še lahko povzročale takšno klinično sliko?
5. Kako bi diagnosticirali bolezen?
6. Kako bi se lotili zdravljenja?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Ana Karin Kozjek, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; anakar.kozjek@medrazgl.si

Odgovori

1. Glede na anamnezo in klinično sliko lahko sklepamo, da so simptomi in znaki povezani z dolgotrajno neustrezno prehrano, s katero posameznik ne zadosti povečanim energijskim potrebam ob intenzivnem treningu. Zaradi nezadostnega energijskega vnosa niso zadoščene energijske potrebe za bazalno presnovo in posledično se razvije hormonsko neravnovesje. Pomanjkljiv energijski vnos je posledica želje po izgubi telesne mase za izboljšanje telesne sestave. Zaradi trditve o svojem »zelo zdravem« prehranjevanju lahko pomislimo tudi na motnje hranjenja, predvsem ortoreksijo nervozo. Ta predstavlja obliko motnje hranjenja, povezano s pretiranim poseganjem po t. i. »zdravi« hrani (1). Zaradi klinične slike moramo posumiti tudi na zdravstvene posledice, ki so prisotne v sklopu sindroma relativnega energijskega pomanjkanja v športu (angl. *relative energy deficiency in sport*, RED-S) (2).

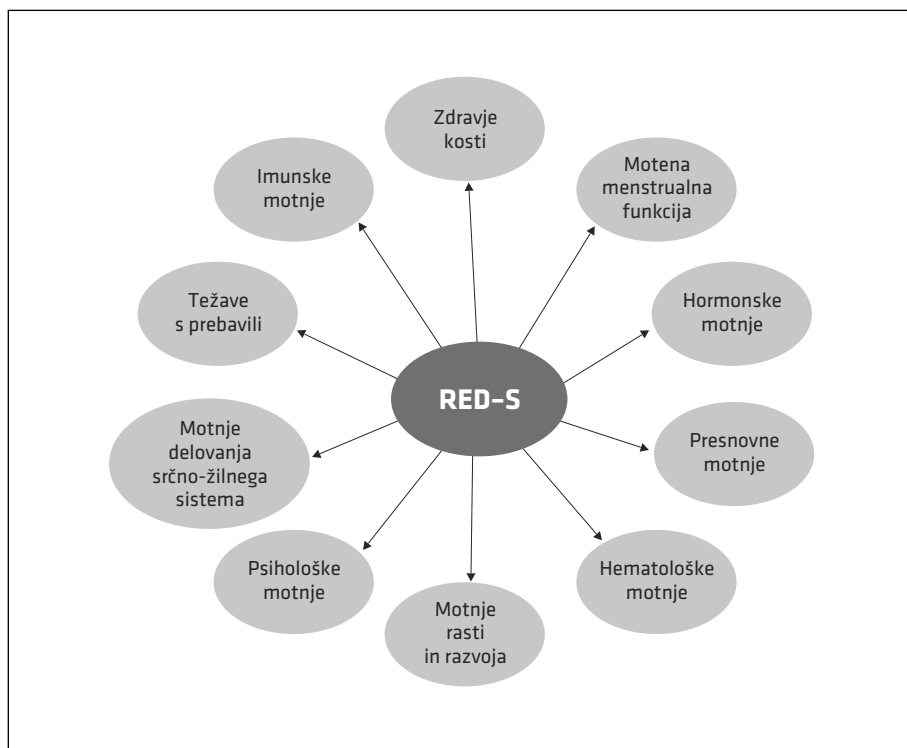
2. Sindrom RED-S nudi razlago za vse bolnikove simptome (pomanjkanje energije, hitra utrudljivost, anhedonija, depresivno razpoloženje, slabša tekaška forma), za stresni zlom (posledica znižane mineralne gostote kosti) in laboratorijske rezultate. Sindrom RED-S je namreč opredeljen kot okvara fizioloških homeostatskih mehanizmov zaradi relativnega energijskega pomanjkanja in vključuje (a ni omejen na) prizadetost bazalne presnove, menstrualne funkcije, zdravja kosti in imunskega sistema, beljakovinske izgradnje in delovanja srčno-žilnega sistema (2). Sindrom RED-S predstavlja poglobitev oz. nadgradnjo t. i. ženske športne oz. atletske triade, ki predstavlja povezavo med nezadostnimi energijskimi vnosi (pogosto v povezavi prehranskimi motnjami), funkcionalno hipotalamično amenorejo ter nizko mineralno gostoto kosti, ki vodi v osteoporozo (3). Sindrom RED-S vključuje širšo klinično sliko in poudarja, da so lahko spremembe prisotne tudi pri moških športnikih (slika 1). Etiološki dejavnik za razvoj sindroma RED-S je dolgotrajna nizka energijska razpoložljivost (angl. *low energy availability*, LEA). LEA ima tako možne negativne vplive tako na zdravje kot na zmogljivost športnikov. Vodi v vrsto hormonskih, presnovnih in funkcionalnih motenj organizma, ki jih s skupnim imenom označuje pojem RED-S.

Patofiziološko lahko simptome in znake sindroma RED-S razložimo z naslednjimi motnjami:

- zavrtje osi hipotalamus-hipofiza-spolne žleze (zmanjšano sproščanje gonadotropin sproščujočega hormona iz hipotalamusa, tipična posledica pri ženskah je funkcionalna hipotalamična amenoreja),
- zmanjšano delovanje ščitnice (posledična upočasnitev bazalne presnove),
- spremembe v ravneh hormonov, ki uravnavajo apetit (nižje vrednosti leptina in oksitocina ter povečane grelina, peptida YY in adoponektina),
- povečana odpornost na rastni hormon,
- zvišana koncentracija kortizola.

Namen omenjenih hormonskih sprememb je najverjetneje ohranjanje energije za vitalne življenjske funkcije oz. omejevanje funkcij, ki niso ključne za preživetje posameznika (npr. razmnoževanje) (2).

Hipovitaminoza vitamina D ni nujno neposredna posledica dolgotrajnega energijskega pomanjkanja, temveč je lahko posledica pomanjkljive izpostavitve sončni svetlobi in/ali pomanjkanja prehranskih virov vitamina D. Pomanjkanje je lahko tudi posledica pre nizkih prehranskih vnosov maščob, saj je vitamin D lipidotopen in potrebuje prehranske maščobe za vsrkavanje skozi prebavila.



Slika 1. Zdravstvene posledice sindroma relativnega energijskega pomanjkanja v športu (angl. *relative energy deficiency in sport*, RED-S). Negativni učinki energijskega pomanjkanja na zdravje kosti in menstrualno funkcijo so bili predhodno opisani kot atletska triada. S sklopu sindroma RED-S se lahko psihološke motnje pojavijo kot posledica, lahko pa so tudi vzrok za razvoj sindroma (2). RED-S – relativno energijsko pomanjkanje v športu (angl. *relative energy deficiency in sport*).

3. Da. Kaj za posameznika pomeni »zdravo« prehranjevanje je odvisno od njegovih bioloških značilnosti (starost, spol, višina, telesna masa), zdravstvenega stanja (predvsem prebavil) in predvsem od njegovega življenjskega sloga. »Zdrava« prehrana pri vrhunskem tekaču ali uslužbenki v podjetju, ki večino dneva presedi in se zvečer odpravi na sprehod s psom, se zelo razlikuje. Tekoč namreč zaradi tekaških treningov potrebuje ustrezno naravnano strategijo energijskih in hranilnih vnosov, ki omogočajo pokritje dodatnih presnovnih potreb zaradi telesne dejavnosti. V prvi vrsti je to ustrezna časovna strategija (angl. *timing*) dodatnih energijskih vnosov za kompenzacijo presnovnega stresa, povzročenega s telesno dejavnostjo. Zato je za načrtovanje prehranskih vnosov pri vsaki bolj intenzivni telesni dejavnosti treba poznati presnovne zahteve specifične telesne vadbe in presnovne značilnosti posameznika. Pri načrtovanju prehrane je treba izhajati iz strokovnih priporočil športne prehrane. Ker ima prehrana športnika poleg vpliva na športnikovo zmogljivost tudi vpliv na njegovo zdravje, se imenuje športna klinična prehrana.

Tudi v primeru ortoreksije nervoze lahko posameznik namerno ali nenamerno (kot posledica neznanja) uživa nezadostne količine določenih makrohranil, predvsem ogljikovih hidratov, kar lahko vodi v LEA in sčasoma privede do sindroma RED-S.

4. V diferencialni diagnozi lahko pomislimo tudi na druge bolezni in patološke vzroke, ki bi povzročali podobno klinično sliko. Taki so npr. hipotiroidizem, hipopituitarizem, bolezni hipotalamusa, hipogonadizem, dislipidemije ali izguba krvi v prebavilih. Nobeno izmed naštetih stanj ne razloži vseh kliničnih znakov in simptomov, zato je sindrom RED-S ustreznejša diagnoza.
5. Diagnoza se postavi na podlagi anamneze, simptomov in klinične slike v povezavi z diagnostičnimi metodami – laboratorijskimi preiskavami krvi in urina ter meritvami telesne sestave. Vsak sum na RED-S zahteva tudi prehransko obravnavo, s katero ocenimo stopnjo energijske razpoložljivosti za vzdrževanje telesnih funkcij. Praviloma to naredimo s pomočjo podatkov, pridobljenih iz prehranskih dnevnikov. Poleg dokumentiranih tipičnih sprememb v krvnih izvidih bi lahko dokazali tudi spremenjeno koncentracijo kortizola, kar poleg znižanega nivoja ali učinkovanja T3 še dodatno vpliva na spremembo bazalne presnove in motnje termoregulacije. Pri analizi urina se lahko pokaže povišana specifična gostota urina in prisotnost ketonov (4). Za merjenje telesne sestave se lahko uporabi npr. bioelektrična impedanca (angl. *bioelectrical impedance analysis*, BIA), še boljša je analiza z radiološko metodo, imenovano dvojna rentgenska absorpciometrija (angl. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DEXA). Ta nam nudi natančnejšo oceno celokupne in apendikularne mišične mase, maščobne mase, poleg tega pa omogoči vpogled v mineralno gostoto kostnine. Pri sindromu RED-S je le-ta značilno zmanjšana (najbolj izstopajoče v predelu ledvene hrbtenice) zaradi zmanjšane proizvodnje rastnega dejavnika, inzulinu podobnega rastnega dejavnika in estrogenov (pri ženskah) (6). Z metodo DEXA bi v tem primeru tako lahko dokazali zmanjšano mineralno gostoto kostnine, zmanjšan delež mišične mase in verjetno tudi spremenjen delež maščobne mase. Z deležem mišične mase ocenjujemo delež puste mase v telesu in s tem tudi prehransko stanje posameznika. Kadar je prisotno nesorazmerje med pusto in maščobno maso, je zaradi večjega vpliva maščobne mase na presnovo ob prisotnosti hormonskih motenj možen tudi razvoj dislipidemij. Spremenjen delež telesne vode je nemalokrat že diagnostičen test za LEA, saj se ob stresnem stradanju v telesu kopiči voda, količino telesne vode pa lahko ocenimo z metodo BIA. Opravi se lahko tudi EKG, ki pri športnikih s sindromom RED-S lahko pokaže ekstremno sinusno bradikardijo, podaljšan interval QT in celo aritmije (1, 4). Obstajajo tudi standardizirani vprašalniki za oceno ogroženosti za RED-S. S strani kliničnega dietetika se opravi tudi prehranska analiza preko prehranskega vprašalnika in prehranskih dnevnikov. Z izračunom povprečnih energijskih vnosov lahko opredelimo prisotnost LEA. Energijsko razpoložljivost (angl. *energy availability*, EA) se izračuna po formuli:

$$EA = \frac{\text{dnevni energijski vnos (kcal)} - \text{energijska poraba med vadbo (kcal)}}{\text{pusta telesna masa (angl. fat free mass, FFM)}}$$

EA, ki zadošča energijskim potrebam za opravljanje fizioloških procesov, je 45 kcal/kg FFM na dan, medtem ko je LEA opredeljena z vrednostmi, manjšimi od 30 kcal/kg FFM na dan. V praksi je natančen izračun EA težaven, v veliko pomoč so nam okvirna ocena dnevnih energijskih vnosov (prehranski dnevnik) in porabe (trajanje in intenzivnost telesne dejavnosti) ter meritve sestave telesa za oceno FFM z napravo DEXA ali BIA.

V klinični praksi se priporoča uporaba orodij, razvitih z namenom lažje prepoznavne, obvladovanja in odločanja o ukrepih pri športnikih, ki so ogroženi za razvoj sindroma RED-S. To so predvsem športniki, ki se ukvarjajo z vzdržljivostnimi športi (npr. kolesarstvo, tek) ali s športi s poudarkom na estetiki (npr. ritmična gimnastika) in ženske športnice. Eno izmed takšnih orodij je RED-S CAT (angl. *relative energy deficiency in sport clinical assessment tool*), pri katerem na podlagi pacientove anamneze in klinične slike določimo kategorijo (rdečo, rumeno ali zeleno), ki določa nadaljnje korake (5). V rdeči kategoriji so športniki, ki so zdravstveno najbolj ogroženi in pri katerih so potrebni nadaljnji ukrepi ter prepoved treniranja. Pri športnikih v zeleni kategoriji nimamo večjih razlogov za skrb in lahko treniranje nadaljujejo nemoteno.

6. Zdravljenja se lotimo multidisciplinarno, sprva s prehranskim svetovanjem z usposobljenim kliničnim dietetikom ali strokovnjakom na področju klinične prehrane. Športnik z izraženimi simptomi in znaki sindroma RED-S naj tudi močno omeji ali preneha s športno dejavnostjo (odločimo se lahko glede na priporočila orodja RED-S CAT). Farmakološko zdravljenje uporabimo le v primeru, če se z ustrezno prehrano in počitkom ne povrne fiziološko stanje. Izjema je farmakološko zdravljenje hipovitaminoze z dodatki vitamina D, anemije z dodatki železa in znižane mineralne gostote kosti z optimizacijo koncentracij kalcija in vitamina D, pri ženskah lahko tudi z estrogenskimi obliži (4). Ob sumu na motnjo hranjenja ali ob prisotnosti znakov depresivne motnje sodelujemo tudi s specialistom psihiatrom in športnika napotimo na nadaljnje zdravljenje.

LITERATURA

1. Koven NS, Abry AW. The clinical basis of orthorexia nervosa: emerging perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 385–94.
2. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, et al. International Olympic Committee (IOC) consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018; 28 (4): 316–31.
3. Nazem TG, Ackerman KE. The female athlete triad. *Sports health*. 2012; 4 (4): 302–11.
4. International Olympic Committee. Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): A clinical approach for team. [internet]. 2019 [citirano 2021 Feb 1]. Dosegljivo na: https://www.ioc-preventionconference.org/atpc/2019/wp-content/uploads/2019/07/S9.2-5_RED-S-IOC-ATPC.pdf
5. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L et al. (2015). The IOC relative energy deficiency in sport clinical assessment tool (RED-S CAT). [internet] 2015 [citirano 2021 Feb 1]. Dosegljivo na: <https://bjsm.bmj.com/content/bjsports/49/7/421.full.pdf>

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani 30. oktobra 2020 do 8. februarja 2021

Diplomanti medicine

Erčević Vid	2. 11. 2020	Reberc Jera Agata	24. 11. 2020
Adamič Peter	3. 11. 2020	Jarabek Leon	25. 11. 2020
Reshkova Emilija	3. 11. 2020	Kopitar Anja	25. 11. 2020
Stefanovski Dimitar	5. 11. 2020	Lah Anja	30. 11. 2020
Praunseis Anja	6. 11. 2020	Modic Maja	30. 11. 2020
Ambrožič Jerca	9. 11. 2020	Gspan Tina	1. 12. 2020
Hočevnar Danaj	9. 11. 2020	Horvat Katja	1. 12. 2020
Prebil Nuša	10. 11. 2020	Tacer Ana	8. 12. 2020
Avsec Lara	11. 11. 2020	Bajrić Alta	10. 12. 2020
Majdič Ana	11. 11. 2020	Žnider Manja	10. 12. 2020
Progar Urška	11. 11. 2020	Poznajelšek Tea	11. 12. 2020
Špegel Nina	13. 11. 2020	Šanca Neža	11. 12. 2020
Bartenjev Mark Sergej	17. 11. 2020	Mojsovska Emilija	16. 12. 2020
Bevc Katja	18. 11. 2020	Žunič Sandra	29. 12. 2020
Božič Tamara	18. 11. 2020	Cvetkovič Tom	8. 1. 2021
Cof Kristina	18. 11. 2020	Novak Meta	12. 1. 2021
Rakovič Schmidt Tea	18. 11. 2020	Kotnik Nejka	15. 1. 2021
Kupljenik Lara	19. 11. 2020	Zajec Urban	19. 1. 2021
Stražičar Špela	20. 11. 2020	Andlovic Monika	20. 1. 2021

Diplomanti dentalne medicine

Novak Marko	30. 10. 2020	Robič Tina	1. 12. 2020
Poje Tjaša	30. 10. 2020	Avramov Dimitar	11. 12. 2020
Trupej Špela	30. 10. 2020	Sitar Klara	15. 12. 2020
Jakoš Matija	2. 11. 2020	Trontelj Teja	21. 12. 2020
Oblak Rok	2. 11. 2020	Budin Elena	4. 2. 2021
Zore Neja	30. 11. 2020	Čop Tina	4. 2. 2021
Zupan Anja	30. 11. 2020	Župevec Sara	5. 2. 2021

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Kozinc Špela	9. 11. 2020	Sevšek Jure	9. 12. 2020
Brumec Maša	27. 11. 2020	Čas Katarina	15. 12. 2020
Cvetko Rok	27. 11. 2020	Pogačnik Špela	16. 12. 2020
Elbl Urška	27. 11. 2020	Zajc Jan	8. 1. 2021
Vilič Kaja	27. 11. 2020	Kosi Špela	28. 1. 2021
Mirnik Klementina	4. 12. 2020		

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

Naslovna stran

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

Izvleček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

Slike

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

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

Knjiga na internetu

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

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

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

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

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

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

Guidelines for Authors

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

Language

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

Authorship

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

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

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

Ethical considerations and conflicts of interest

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

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

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

Vesel S. Spremembe na srcu pri Kawasaki-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/v27n1/2004_069/2004069.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

Tilen Kristanc

MANAGING EDITOR

Gašper Tonin

PRODUCTION EDITORS

Anžej Hladnik, Anamarija Hribar,
Filip Korošec, Gaja Markovič,
Jurij Martinčič, Anita Meglič

EDITORIAL BOARD

Manca Bregar, Lucia Jankovski, Tamara Jarm, Julija Kalcher, Lucija Kobal, Nina Kobal, Katja Kores, Ana Karin Kozjek, Dora Laginja, Naneta Legan Kokol, Maja Osojnik, Hana Rakuša, Zala Roš, Uroš Tršan, Ines Žabkar, Nika Žagar, Sandra Žunič

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevár Gregorič, Gašper Tonin

READERS FOR ENGLISH

Lucija Skarlovnik, Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Nonparel d. o. o.

FRONT COVER

Petra Hribar

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, University
of Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1,800 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2021

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** Functional Echocardiography in Neonatology – *Petja Fister, Jerneja Peček, Samo Vesel*
- 25** Neuroprotective Effects of Erythropoietin in Neonatology – *Matej Panjan, Aneta Soltirovska Šalamon*
- 35** Workplace Stress-related Risk for Cardiovascular Disease – *Katja Kitek, Marjan Bilban*
- 45** Modern Technologies in Diabetes Self-management – *Mojca Lunder, Miodrag Janić*
- 55** Ovarian Cancer: Resistance to Treatment – *Lana Vodnik*
- 65** Uterotonics for Postpartum Haemorrhage Prevention – *Ivana Pajk Likar, Andreja Trojner Bregar, Miha Lučovnik, Bojana Pinter*
- 77** Long-lasting Puberphonia: A Case Report and Review of Literature – *Rozalija Kušar*
- 85** Marfan Syndrome: A Challenge for Cardiologists – *Polona Koritnik, Nejc Pavšič, Katja Prokšelj*
- 97** Endovascular Treatment of Visceral Artery Aneurysms – *Polona Vihtelič, Peter Popovič*
- 107** Diagnostic challenge
- 113** List of Graduated Students
- 121** Guidelines for Authors