

- 437** Število umrlih v času vročinskih valov po diagnozah, spolu, starostnih skupinah ter mestnem in podeželskem okolju, za Slovenijo, primerjava med letoma 2014 in 2018 – *Maša Grašič, Simona Perčič*
- 457** Osebnostne značilnosti in prisotnost socialne podpore samomorilno ogroženih posameznikov – *Sebastijan Krajnc, Alina Holnthaner, Saša Učman, Brigita Novak Šarotar*
- 477** Atrezija žolčnih vodov pri novorojenki – prikaz primera – *Irena Krapež*
- 489** Patofiziološki mehanizmi pri odtegnitvenem sindromu novorojenčka – *Lejla Nanič, Darja Novakovič, Sandra Cerar*
- 501** Organoidi ledvic in njihova uporaba v medicini – *Tina Levstek, Taja Železnik Ramuta, Mateja Erdani Kreft*
- 513** Redka vrsta raka jajčnikov pri mladih bolnicah s slabo napovedjo izida bolezni – *Blažka Šturm Indihar, Nina Kovačević, Sebastjan Merlo*
- 519** Cepljenje proti človeškim papilomavirusom – *Laura Volk, Luka Vučklič, Iztok Takač, Vida Gavrič Lovrec, Monika Sobočan*
- 531** Supurativni hidradenitis – *Maruška Marovt*
- 539** Diagnostični izziv
- 543** Zahvala recenzentom
- 545** Seznam diplomantov
- 547** Navodila avtorjem
- 553** 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

Gašper Tonin

ODGOVORNA UREDNICA

Gaja Markovič

TEHNIČNI UREDNIKI

Julija Kalcher, Hana Rakuša,
Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

Manca Bregar, Pina Držan, Niko Farič,
Lucia Jankovski, Tamara Jarm, Lucija
Kobal, Gaj Kušar, Naneta Legan Kokol,
Nastja Medle, Maja Osojnik, Zala Roš,
Jera Aideen Schiffrer, Uroš Tršan,
David Vidmar, Ines Žabkar, Larisa
Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL

Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Jera Aideen Schiffrer

Revija izhaja štirikrat letno v 1.500 izvodih.

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

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2022

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

- 437** Število umrlih v času vročinskih valov po diagnozah, spolu, starostnih skupinah ter mestnem in podeželskem okolju, za Slovenijo, primerjava med letoma 2014 in 2018 – *Maša Grašič, Simona Perčič*
- 457** Osebnostne značilnosti in prisotnost socialne podpore samomorilno ogroženih posameznikov – *Sebastijan Krajnc, Alina Holnhaner, Saša Uzman, Brigita Novak Šarotar*
- 477** Atrezija žolčnih vodov pri novorojenki – prikaz primera – *Irena Krapež*
- 489** Patofiziološki mehanizmi pri odtegnitvenem sindromu novorojenčka – *Lejla Nanič, Darja Novakovič, Sandra Cerar*
- 501** Organoidi ledvic in njihova uporaba v medicini – *Tina Levstek, Taja Železnik Ramuta, Mateja Erdani Kreft*
- 513** Redka vrsta raka jajčnikov pri mladih bolnicah s slabo napovedjo izida bolezni – *Blažka Šturm Indihar, Nina Kovačević, Sebastjan Merlo*
- 519** Cepljenje proti človeškim papilomavirusom – *Laura Volk, Luka Vučkič, Iztok Takač, Vida Gavrič Lovrec, Monika Sobočan*
- 531** Supurativni hidradenitis – *Maruška Marovt*
- 539** Diagnostični izziv
- 543** Zahvala recenzentom
- 545** Seznam diplomantov
- 547** Navodila avtorjem
- 553** Guidelines for Authors

Maša Grašič¹, Simona Perčič²

Število umrlih v času vročinskih valov po diagnozah, spolu, starostnih skupinah ter mestnem in podeželskem okolju, za Slovenijo, primerjava med letoma 2014 in 2018

Number of Heatwave Deaths in Slovenia According to Diagnosis, Sex, Age Group and Urban or Rural Area, a comparison between 2014 and 2018

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vročinski valovi, povečano število smrti, ranljive skupine, javnozdravstveni ukrepi

IZHODIŠČA. Podnebne spremembe so dejstvo našega časa in prihodnosti. Ena izmed posledic globalnega segrevanja so vročinski valovi, ki imajo po vsem svetu vpliv na povečano število prezgodnjih smrti. Zaradi številnih javnozdravstvenih ukrepov in medresorskega sodelovanja se je umrljivost v nekaterih državah zmanjšala in se ne povečuje z večjo toplotno obremenitvijo. **METODE.** Izračunali smo relativno tveganje in 95-% interval zaupanja za število umrlih, in sicer po diagnozah, spolu in starostnih skupinah, ter povečano število umrlih, povezanih z vročinskimi valovi v Sloveniji, in sicer za opazovani leti 2014 in 2018. Primerjali smo relativna tveganja za statistične podskupine med obema letoma. **REZULTATI.** V letu 2014 so bili statistično značilno povezani: vsi, vsi vzroki smrti; moški, vsi vzroki smrti; ženske, vsi vzroki smrti; vsi vzroki smrti, 5–74 let; vsi vzroki smrti, 75 let in več; vsi, bolezni obtočil; ženske, bolezni obtočil; vsi, 75 let in več, bolezni obtočil; ženske, 75 let in več, bolezni obtočil; vsi, novotvorbe; vsi, vsi vzroki smrti, mestno okolje; vsi, vsi vzroki smrti, podeželsko okolje; vsi, vsi vzroki smrti, mestno okolje, 5–74 let; vsi, vsi vzroki smrti, podeželsko okolje, 5–74 let in vsi, vsi vzroki smrti, podeželsko okolje, 75 let in več. V letu 2018 je bila statistično značilno povezana samo ena podskupina: vsi, novotvorbe. Primerjava med letoma 2014 in 2018 je pokazala statistično značilne razlike: vsi, vsi vzroki smrti; ženske, vsi vzroki smrti; vsi, vsi vzroki smrti, 75 let in več; vsi, bolezni obtočil, 75 let in več; ženske, bolezni obtočil, 75 let in več; vsi, vsi vzroki smrti, mestno okolje; vsi, vsi vzroki smrti, podeželsko okolje; vsi, vsi vzroki smrti, mestno okolje, 5–74 let in vsi, vsi vzroki smrti, podeželsko okolje, stari 5–74 let. **RAZPRAVA.** Poletje v letu 2014 je bilo eno izmed najbolj obremenjujočih za povečano število umrlih v Sloveniji v zadnjih 20 letih. Leta 2018 je število umrlih v času vročinskih valov upadlo in je dober kazalnik za spremembe v umrljivosti zaradi vročinskih valov. Eden izmed vzrokov za to spremembo so lahko tudi intenzivnejši javnozdravstveni ukrepi in medresorsko sodelovanje po letu 2016.

¹ Maša Grašič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; masa.grasic@gmail.com

² Simona Perčič, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Center za zdravstveno ekologijo, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; simona.percic@nizj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: heatwaves, excess deaths, vulnerable subgroups, public health measures

BACKGROUND. Climate change is a very well known fact of the present and the future. One consequence of global warming are heatwaves, which have an impact on the increasing number of premature deaths worldwide. However, due to a number of public health measures and inter-sectoral cooperation, mortality has been decreasing or has stagnated in some countries. **METHODS.** We estimated relative risks for the number of deaths according to the observed diagnoses, sex, age groups and area, as well as 95% confidence intervals and excess deaths associated with heatwaves occurring in the years 2014 and 2018. We compared relative risks between statistical subgroups for both years. **RESULTS.** In the year 2014, the following subgroups showed statistical significance: all, all causes of death; men, all causes of death; women, all causes of death; all, all causes of death, 5–74 years; all, all causes of death, 75 years and more; all, circulatory diseases; women, circulatory diseases; all, 75 years and more, circulatory diseases; women, 75 years and more, circulatory diseases; all, neoplasms; all, all causes of death, urban area; all, all causes of death, rural area; all, all causes of death, urban area, 5–74 years; all, all causes of death, rural area, 5–74 years; and all, all causes of death, rural area, 75 years and more. In the year 2018, only one correlation was statistically significant: all, neoplasms. A comparison between 2014 and 2018 showed statistically significant results for: all, all causes of death; women, all causes of death; all, all causes of death, 75 years and more; all, circulatory diseases, 75 years and more; women, circulatory diseases, 75 years and more; all, all causes of death, urban area; all, all causes of death, rural area; all, all causes of death, urban area, 5–74 years; and all, all causes of death, rural area, 5–74 years. **DISCUSSION.** The summer of 2014 was one of the most burdensome for heatwave deaths in Slovenia in the last twenty years. In 2018, the number of deaths dropped significantly, which is a good indicator of changes in mortality during heatwaves. One of the reasons for these changes could be more intense public health measures and inter-sectoral cooperation after the year 2016.

IZHODIŠČA

Podnebne spremembe so poleg onesnaženega zraka najbolj pereča težava na področju zdravja in okolja. Svet se globalno segreva in posledično so vročinski valovi v poletju vse bolj nevarni za povečano umrljivost in obolevnost. Poleg povišanih povprečnih temperatur vročinski valovi naraščajo tudi v relativni in absolutni pogostosti, intenzivnosti in trajanju, s precejšnjim naraščajočim trendom v Evropi od leta 1950 (1). V zadnjem desetletju se je količina literature o dejavnikih, ki vplivajo na občutljivost na visoke temperature, močno povečala. Ugotovljeno je, da so starejši ljudje najbolj ogroženi zaradi vročine. Druge ranljive

skupine vključujejo ljudi s kroničnimi boleznimi (kot so bolezni srca in žilja, bolezni dihal, motnje endokrinega sistema, duševne motnje, presnovne motnje in ledvične motnje), nosečnice, majhne otroke, delavce, ljudi, ki živijo v mestnih okoljih, v socialno in ekonomsko ogroženih okoljih, migrante in popotnike (2). Zato je še posebej pomembno osredotočiti se na tiste podskupine prebivalstva, ki so najranljivejše za toplotno obremenitev zaradi že obstoječih zdravstvenih, socialno-demografskih in okoljskih pogojev (2). Posebni dejavniki za ranljivosti lahko povzročijo večje tveganje za smrt zaradi izpostavljenosti ekstremnim temperaturam. Ti so lahko povezani s posa-

meznikom (starost, spol, zdravstveno stanje) ali s socialnimi in gospodarskimi razmerami ali z okoljem (vključno s podnebjem, življenjskim okoljem mestnega in podeželskega okolja, ravnijo onesnaženosti zraka, zelenih površin, prisotnostjo klimatskih naprav in značilnostmi zgradb) (2).

Ranljive skupine prebivalstva

V nadaljevanju povzemamo dognanja o povezanosti vročinskih valov in ranljivih skupin iz najnovejše objave Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) o podnebnih spremembah v Evropi z namenom, da bi bralec dobil jasnejšo sliko o problematiki vročinskih valov in možnosti usmeritve javnozdravstvenih ukrepov (2).

Starejši

Staranje vpliva na sposobnost termoregulacije in lahko zmanjša zaznavanje visokih temperatur, kar vodi v ogroženost, zapoznel vedenjski odziv starejših na toplotni stres in poveča pojav bolezni, povezanih z vročino in lahko posledično tudi s smrtjo. Ogroženost starejših je posledica tako fizioloških sprememb, ki se pojavijo s starostjo, kot socialno-ekonomskih dejavnikov tveganja. Starejši ljudje so še posebej ogroženi zaradi omejenih termoregulacijskih mehanizmov (omejeno potenje in pretok krvi v koži), kronične dehidracije, številnih kroničnih bolezni (zlasti bolezni srca in pljuč, sladkorna bolezen in demenca), uporabe zdravil, invalidnosti in nesamozadostnosti ter možne družbene izoliranosti. Ugotovili so, da ljudje po 65. letu postanejo še posebej ranljivi za toplotni stres v času vročinskih valov. Sposobnost ljudi, da se z uravnavanjem telesne temperature ustrezno odzovejo na vroče okolje, se zaradi staranja zniža že pri 40. letih, te razlike postanejo očitne pri večini ljudi do sredine 50. let (2). Zaradi staranja prebivalstva in naraščanja nenalezljivih kroničnih bolezni bo težava postala še bolj pereča (3).

Otroci

Zaradi večjega razmerja med površino telesa in prostornino so dojenčki in otroci v času vročinskih valov bolj ranljivi kot zdravi odrasli. Otroci so tudi bolj telesno aktivni in ne znajo dovolj poskrbeti zase, zato morajo za zaščito skrbeti starši (npr. zadostno uživanje tekočin, primerna obleka itd.). Otroci imajo zaradi še potekajočega razvoja manj učinkovito sposobnost prilagajanja na toploto kot odrasli s prilagoditvenimi termoregulacijskimi mehanizmi. Toplotna obremenitev je bila povezana tudi s povečanjem obiskov na urgenci ali bolnišničnimi sprejemi na otroški oddelek zaradi bolezni dihal, astme, gastroenteritisa, bolezni ledvic in bolezni osrednjega živčnega sistema. Pojavnost bakterijskih bolezni prebavil pri otrocih se je povečala pri visokih temperaturah (2).

Nosečnice

Raziskave kažejo, da je toplotna obremenitev dejavnik tveganja za neugodne porodne izide, kot sta nizka porodna teža in prezgodnji porod. Telesna teža nosečnic se poveča, kar povzroči povečano proizvodnjo toplote in zmanjša sposobnost izgube toplote s potenjem. Tudi plod doda svojo telesno sestavo in hitrost presnove, kar dodatno spremeni odgovor nosečnice na toplotni stres. Težave s termoregulacijo in dehidracijo med nosečnicami lahko povzroči zmanjšanje krvnega obtoka pri materi, kar lahko sproži porod. Poleg tega lahko toplotni stres sproži sproščanje hormonov, kot je kortizol, ali poveča izločanje oksitocina in prostaglandina, kar lahko posledično povzroči porod in povečano krčenje maternice. Do danes vzroki, povezani z nedonošenostjo in nizko porodno težo ter toplotno obremenitvijo, še niso jasni. Epidemiološke raziskave v Evropi in svetu so pokazale pomembno pozitivno kratkotrajno povezanost med izpostavljenostjo visokim temperaturam in prezgodnjim porodom. Raziskave so ugotovile, da čim daljša je

izpostavljenost vročini (torej daljši vročinski valovi), tem večje je tveganje za neugodne porodne izide. Ocene učinkov v različnih raziskavah se razlikujejo zaradi razlik v zasnovi raziskav, opredelitve kritičnih oken izpostavljenosti in gestacijske starosti nosečnosti, lokalnega podnebja in zmožnosti prilagoditve prebivalstva, dostopa do zdravstvene oskrbe in zdravstvene pomoči v nosečnosti. Moteče dejavnike, kot so onesnaženost zraka, vlažnost, materina starost, zakonski položaj, etnična pripadnost, socialno-ekonomski položaj, kajenje ali pitje, prejšnje nosečnosti, predporodni obiski in gestacijski zapleti ter že obstoječa zdravstvena stanja (kot so indeks telesne mase, povišan krvni tlak in sladkorna bolezen), je treba upoštevati pri proučevanju dejavnikov izidov pri rojstvu. Raziskave so pokazale, da je bila ekstremna vročina močno povezana z nedonošenostjo v regijah s hladnejšim in suhim podnebjem, sploh med mlajšimi nosečnicami, na tveganje so vplivala tudi že obstoječa zdravstvena stanja, ki so vplivala na prezgodnji porod, ugotovili so tudi, da so bile ženske z že obstoječo gestacijsko hipertenzijo ali sladkorno boleznijo izpostavljene večjemu tveganju ter da so imele ženske s kronično boleznijo (zlasti srčne bolezni) in mlade matere (mlajše od 20 let) večje tveganje za prezgodnji porod. Socialno-ekonomske razlike lahko dodatno prispevajo k tveganju za prezgodnji porod ob izpostavljenosti visokim temperaturam. Našli so večje tveganje za prezgodnji porod pri ženskah, ki prebivajo na območjih z nizkim socialno-ekonomskim položajem in z nizko izobrazbo, v mestnih območjih pa je bila bližina zelenih površin povezana s koristnimi učinki na zdravje, kot so zmanjšan stres, povečani socialni stiki in kohezija, povečana telesna dejavnost in znižani temperaturni ekstremi – še posebej obremenitev s toploto in nižje ravni onesnaženosti zraka. Več raziskav je proučevalo povezanost med zelenimi površinami in prezgodnjimi poro-

di, vendar so si rezultati nasprotujoči (2). Ti dejavniki so pomembni za preventivo v času vročinskih valov, da bi prepoznali najbolj ogrožene, ki jih je treba spremljati dejavno in s posebno pozornostjo med vročinskimi valovi, ter tudi za natančne nasvete za izboljšanje zavedanja in pripravljenosti.

Osebe s kroničnimi nenalezljivimi boleznimi

Srčno-žilna obolenja

Znano dejstvo je, da imajo osebe s srčno-žilnimi boleznimi (povišan krvni tlak, ateroskleroza, visok krvni holesterol, srčno popuščanje) večje tveganje za umrljivost ob ekstremni vročini zaradi omejenih prilagoditvenih mehanizmov srčno-žilnega delovanja, ki so potrebni med izpostavljenostjo toplotnemu stresu (oslabljena periferna vazodilatacija, znojenje, prerazporeditev krvnega obtoka v periferno žilje). Izpostavljenost toploti dokazano vodi do povečanja števila rdečih krvnih celic (eritrocitov), števila trombocitov in tako povečane viskoznosti krvi ter tudi zvišanja srčnega utripa. Poškodbe organov zaradi povišanih temperatur so domnevno povezane z dehidracijo, ki je posledica toplotne obremenitve. Obremenitev s toploto je tako dejavnik tveganja za ishemično možgansko kap, več raziskav je pokazalo tudi vpliv toplotne obremenitve na akutni infarkt srčne mišice, sprejeme v bolnišnico in povečano umrljivost. Ugotovili so, da so bile ženske, stare 75 let in več, ter tisti z nizkim socialno-ekonomskim položajem v večji nevarnosti za akutne srčno-žilne dogodke. Slab življenjski slog oseb z nizkim socialno-ekonomskim položajem pomeni slabšo prilagoditev na vremenske razmere, kar bi lahko vplivalo na povečano število sprejemov v bolnišnico zaradi akutnega infarkta srčne mišice (2).

Dihalna obolenja

Raziskave kažejo, da imajo bolniki z osnovno boleznijo dihal (kronična obstruktivna

pljučna bolezen (KOPB), astma) večje tveganje za umrljivost in obolevnost v času vročinskih valov. Podlage z mehanizmi, prek katerih visoke temperature lahko povečajo to tveganje, niso povsem jasne. Znano je, da pride do sistemskega vnetja in žilnih sprememb, ki lahko sprožijo epizode sindroma dihalne stiske prek aktivacije sistema komplementa. KOPB se ob obremenitvi s toploto lahko poslabša, ker pride do hiperventilacije in s tem razpršitve toplote v dihalnih poteh. Posledica je bronhokonstrikcija zaradi toplotne obremenitve, kar še poslabša zdravstveno stanje. Pri osebah z astmo so pokazali, da lahko dihanje vročega vlažnega zraka povzroči bronhokonstrikcijo in povečano odpornost dihalnih poti, ki je posredovana prek holinergičnih živčnih povezav. Poleg tega lahko zdravila za astmo vplivajo na termoregulacijski odziv, s čimer se poveča učinek toplotnega stresa. Za poslabšanje dihalnih obolenj v času vročinskih valov je pomembno vedeti, da je tudi onesnažen zrak (predvsem trdni delci (angl. *particulate matter*, PM) in ozon) pomemben sodejavniki tveganja za razvoj bolezni (2).

Osebe z duševnimi obolenji in vedenjskimi motnjami

Duševno zdravje in vedenjske motnje, kot so depresija, bipolarna motnja, shizofrenija, duševne motnje in motnje v razvoju, so povezane s tveganji za poslabšanje zdravja med vročinskimi valovi. Izpostavljenost visokim temperaturam lahko povzroči posebno nelagodje in toplotni stres med ljudmi z duševnimi motnjami – lahko postanejo vznemirjeni, agresivnejši in nasilnejši, s povečanim tveganjem za samomor in ustvarjanje sporov. Duševne bolezni v času vročinskih valov so bile povezane z večjim številom sprejemov v bolnišnice in samomori. Mehanizmi vključujejo spremenjene presnovke nekaterih živčnih prenašalcev, npr. 5-hidroksitriptamina in dopamina, ki so povezani z nastankom depresije in bipo-

larne motnje. Nekatera zdravila, ki jih jemljejo duševni bolniki, delujejo na termoregulacijske mehanizme in oslabijo termoregulacijski odziv pri izpostavljenosti visokim temperaturam (npr. antipsihotična zdravila imajo neželene učinke, povezane s toploto). Večkrat je pri teh osebah kognitivno zavedanje okoljskih razmer in sposobnost, da izvajajo prilagodljivo vedenje, kot je povečan vnos tekočine ali nošenje primernih oblačil, zlasti pri tistih z duševnimi motnjami, kot so Alzheimerjeva bolezen, demenca, senilnost, psihoze in motnje v razvoju, omejeno. Tako bi kot ukrep za pomoč tem ranljivim skupinam lahko uvedli dejavnejšo vlogo negovalcev in socialnih storitev. Potrebne so nadaljnje raziskave o vzrokih za poslabšanje duševnih bolezni v času vročinskih valov. Nadaljnje raziskave bi se morale osredotočiti na možne spremenljivke učinkov, kot so npr. anamneza zdravil, pridružene bolezni in različni družbeni kazalniki (dohodek, življenjske razmere, uporaba klimatskih naprav), za boljšo opredelitev te ranljive skupine (2).

Sladkorna bolezen

Izpostavljenost visokim temperaturam med vročinskimi valovi poveča tveganje za sprejem v bolnišnico in smrt pri posameznikih s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in tipa 2 lahko pride do dehidracije zaradi zmanjšane pretoka krvi v koži in zmanjšane potenja s posledično poslabšano termoregulacijo. Pridružene bolezni, kot so debelost, povišan krvni tlak, dislipidemija, bolezni srca in žilja, diabetična nevropatija in kožne bolezni, a tudi zdravila, prispevajo k ranljivosti pri bolnikih s sladkorno boleznijo v času vročinskih valov. Staranje lahko dodatno oslabi sposobnost termoregulacije bolnikov s to boleznijo. Opravljanje telesnega dela v vročini je še en pomemben izziv za bolnike s sladkorno boleznijo, saj je telesna dejavnost priporočljiva za njeno obvladovanje. V zvezi s tem dosedANJI dokazi kažejo, da

lahko toplotna obremenitev pri vadbi povzroči poslabšanje stanja pri tovrstnih bolnikih (2).

Bolezni, ki se prenašajo s hrano in vodo v vročem okolju

Več raziskav je pokazalo povezavo med vročinskimi valovi in boleznimi, ki se prenašajo s hrano in vodo zaradi razmnoževanja različnih bakterij v vročem okolju: najpogostejši zdravstveni učinki sta gastroenteritis in driska. Raziskave v državah z nizkimi, srednjimi in visokimi dohodki so med vročinskimi valovi dokazale statistično značilno povezanost za drisko zaradi vseh vzrokov in za bakterijsko drisko. Zaradi napredovanja podnebnih sprememb – zlasti povezanih s povišanjem temperatur ter spremembami pogostosti in intenzivnosti ekstremnih dogodkov – lahko le-te spremenijo porazdelitev, preživetje in patogenost povzročiteljev bolezni ter spremembe v vzorcih izpostavljenosti gostitelja, s čimer se povečata vpliv na zdravje in obremenitev zdravstvenega sistema (2).

Popotniki, turisti in migranti

Popotniki, ki prehajajo iz hladnega ali zmernega podnebja v vroča podnebja in niso v dobri telesni pripravljenosti ter niso prilagojeni na vročino, so lahko med vročinskimi valovi izpostavljeni večjemu tveganju. Večkrat se ne zavedajo zdravstvenih tveganj in vedenjskih sprememb, potrebnih za obvladovanje vročine. Delavci migranti, begunci in notranje razseljeni ljudje morda že imajo obstoječe ranljivosti in ranljivosti po preselitvi (podhranjenost in nezdravljena kronična zdravstvena stanja zaradi omejenega dostopa do zdravstvene oskrbe in pomanjkanja zavetja, ki bi zagotavljalo ustrezno zaščito), zato so nagnjeni k večjemu tveganju za stanja, povezana z vročino (2).

Socialno-ekonomski položaj

Nizek socialno-ekonomski položaj in/ali nizek dohodek, življenje v samoti in druž-

bena izoliranost so povezani s povečanimi škodljivimi učinki na zdravje med vročinskimi valovi. Potekajo razprave o vlogi socialno-ekonomskih dejavnikov pri ranljivosti med vročinskimi valovi in o tem, ali vplivajo izključno posameznikovi ali soseski socialno-ekonomski pogoji. Posamezni pogoji (izobrazba, dohodek) vplivajo na zdravje, medtem ko lahko na stališča in vedenja, razpršena med ljudmi na ravni skupnosti ali soseske, vpliva tudi zdravstvena vzgoja. Mesta so toplotni otoki, kjer so temperature zraka poleti višje kot na podeželju in tudi ponoči ne padejo dovolj, da bi si odpočili. V velikih mestih v Evropi, predvsem v metropolitanskih območjih, obstaja različna ranljivost prebivalstva, saj so socialno-ekonomske razlike velike. Poleg tega prihaja do nenehne urbanizacije in rasti mest tudi v Evropi. Pričakovano toplejše mestno jedro v osrednjih območjih mest z nizkim socialno-ekonomskim položajem je povezano z večjim učinkom vročinskih valov na umrljivost. Poleg tega so v velikih mestih Evrope revnejši prebivalci ob izpostavljenosti visokim temperaturam bolj izpostavljeni tudi onesnaženemu zraku, kar še poslabša zdravstveno stanje ranljivih skupin s povečano umrljivostjo in obolevnostjo. Glede na prihodnje podnebje, spremembo in učinek toplotnih otokov sta bili v Združenem kraljestvu narejeni dve raziskavi, ki sta ocenili, da bodo do leta 2080 vročinski valovi odgovorni za povečanje umrljivosti približno za trikratno stopnjo, kot je bila umrljivost leta 2003. Ta vidik je pomemben za promocijo ukrepov za zmanjšanje emisij toplogrednih plinov in za ublažitev učinka vročinskih valov v mestih (2).

Druga dejstva o vročinskih valovih

Dejstvo, ki bo močno vplivalo na umrljivost in obolevnost v času vročinskih valov v Evropi, je, da se prebivalstvo v tej regiji stara, predvsem v velikih mestih (4). Tudi za Slovenijo demografski izračuni kažejo, da bo do leta 2060 v Sloveniji 35 % prebi-

valcev starih več kot 65 let, kar je skrb vzbujajoče, poleg tega število kroničnih nalezljivih bolezni v starosti v Sloveniji narašča (3, 5).

A vendar vplivi vročinskih valov na zdravje prebivalstva ostajajo nepoznani. Veliko vprašanj je med znanstveniki na temo, ali bodo ti vplivi močnejši ali se bodo ustalili in celo znižali (6). Kar nekaj raziskav je pokazalo, da se učinki vročinskih valov na zdravje s časom spreminjajo in se umrljivost znižuje v več predelih Evrope in tudi po svetu (Avstralija, Japonska, ZDA). Vendar to zmanjšanje umrljivosti nikakor ni enovito ter ga ne moremo posplošiti (2). Znižano umrljivost v zadnjih desetih letih so pokazale raziskave v Franciji, na Irskem, v Italiji in Španiji (7–14). Po drugi strani niso bili dosledno ugotovljeni znatni padci za Združeno kraljestvo, in čeprav niso ugotovili pomembne presežne umrljivosti, so le-to opazili v hudem vročinskem valu leta 2013. Tako splošni dokazi kažejo, da se smrtnost zaradi vročine lahko povečuje (15–17). Na Češkem nedavna analiza kaže na primerjalno povečanje umrljivosti zaradi vročinskih valov (18). Relativno primerljive posledice vročinskih valov na Finskem v letih 2014 in 2018 so pokazale povečano število smrti za 330 oz. 380 umrlih (19). V večini držav niso merili trendov, zato so zelo koristne raziskave o značilnosti trendov za velika mesta v Evropi. Večplastna raziskava v devetih evropskih mestih je pokazala zmanjšanje smrtnosti zaradi vročine v sredozemskih mestih, vendar ne tudi v mestih na severu Evrope. Avtorji to razliko pripisujejo izvajanju preventivnih načrtov na višji ravni, prilagajanju lokalnega prebivalstva in večji ozaveščenosti prebivalstva o izpostavljenosti visokim temperaturam poleti (20). Nekatere znake vpliva zmanjšanja umrljivosti zaradi vročinskih valov so opazili na Dunaju in v Atenah (20–23). Medtem ko so de'Donato in sodelavci ugotovili, da se s časom umrljivost zaradi vročine zmanjšuje v Budimpešti in

Stockholmu, Scortichini in sodelavci niso ugotovili pomembnega trenda umrljivosti zaradi vročine v obeh, z izjemo najvišje zabeležene umrljivosti zaradi vročine leta 2007 v Budimpešti (20, 23). Podobno de'Donato in sodelavci niso našli povečanja umrljivosti zaradi vročine v Helsinkih, medtem ko Scortichini in sodelavci niso ugotovili nobenega trenda – razen vrhunca v umrljivosti v Helsinkih leta 2010 (20, 23). Nedavna raziskava ni odkrila nobenih trendov (torej ne povečane niti zmanjšane umrljivosti) v skupni presežni umrljivosti med letoma 2013 in 2017 v Istanbulu (24). Podobno v zadnjem času ni bilo opaziti pomembnega trenda umrljivosti zaradi vročine v Lizboni (25). Dokazi kažejo, da se je umrljivost zaradi vročine zmanjšala v Frankfurtu, in sicer od leta 2003 dalje (26, 27). Tudi znotraj opaženega zmanjšanja vpliva na umrljivost je mogoče opaziti notranjo spremenljivost. V nekaterih primerih so opazili zmanjšanje za oba vzroka smrti; zaradi srčno-žilnih bolezni in boleznih dihal, pri drugih samo zaradi srčno-žilnih bolezni (22, 28–30). Podobno geografska porazdelitev umrljivosti zaradi vročinskih valov sledi zapletenim vzorcem. Na splošno znanstvena literatura o vročinskih valovih in zdravju dosledno ugotavlja, da se razmerje med vročinskimi valovi in umrljivostjo razlikuje glede na zemljepisno širino (kot približek za prevladujoče podnebje), tako da južna območja kažejo manjše učinke vročinskih valov, vendar znatne učinke mraza, medtem ko severna območja kažejo obratno (2). Z drugimi besedami, v Evropi so mesta z visokimi temperaturami poleti manj občutljiva za umrljivost med vročinskimi valovi kot tista z bolj zmernim podnebjem (2).

V Sloveniji vsako leto opredelimo kratkotrajni vpliv vročinskih valov na povečano število umrlih po diagnozah, spolu, starosti in mestnem/podeželskem okolju za celotno Slovenijo (od leta 1999 do leta 2019). Analize so pokazale, da se je število

umrlih v času vročinskih valov od leta 2006 do leta 2015 povečalo v primerjavi z leti od 1999 do 2005: umirali so predvsem starejši od 75 let ter tisti z akutnimi in obstoječimi srčno-žilnimi boleznimi. Po letu 2015 se je število umrlih v času vročinskih valov stabiliziralo in ni bilo preseženih smrti (neobjavljeni podatki). Objavljena je raziskava o primerjavi preseženega števila umrlih v letu 2003 (najbolj vroče poletje v Evropi po letu 1500) in v letu 2015 v Sloveniji (31).

Znano je, da se po svetu odvijajo številne kampanje za boj proti podnebnim spremembam. Namen članka je pokazati slovenskim študentom, a tudi drugi strokovni javnosti, da je povezanost med vročinskimi valovi in umrljivostjo tudi pri nas izziv, saj se lahko stanje ob napredovanju podnebnih sprememb poslabša. Opisane so ranljive skupine prebivalstva z namenom najti način, kako pripraviti ukrepanje. Javnozdravstveni in medresorski ukrepi na področju zdravja in podnebnih sprememb so nujni tudi v prihodnosti.

METODE

Območje raziskave

Površina Republike Slovenije je 20.271 km² in leži v južni Srednji Evropi. V letu 2014 je imela Slovenija 2.010.347 prebivalcev, v letu 2018 pa 2.089.310 (32). Slovenija leži v zmernem geografskem in podnebnem pasu, za katerega je značilna velika spremenljivost podnebnih in vremenskih razmer. Podnebje v Sloveniji določajo številni dejavniki, najpomembnejši pa so geografska struktura, razgiban relief, usmerjenost gorskih grebenov in bližina morja. Tako imamo tri prevladujoče tipe podnebja, na posameznih območjih pa se njihovi vplivi prepletajo: v vzhodni Sloveniji imamo zmerno celinsko podnebje, v osrednji Sloveniji subalpsko (v gorskem svetu alpsko) in zahodno od Dinarsko-alpske pregrade submediteransko podnebje. Vsako leto smo priča ekstremnim vremenskim dogodkom,

med katere uvrščamo tudi poletne vročinske valove. Podobno kot v Evropi meritve temperatur kažejo spremembe in v zadnjih 20 letih povprečna temperatura narašča hitreje (33).

Vir podatkov o številu smrti

Podatke o številu smrti po diagnozah, starostnih skupinah, spolu in mestnem/podeželskem okolju od začetka maja do konca septembra za leto 2014 in leto 2018 smo pridobili na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) iz podatkovne baze – Baza umrlih, kjer so kodirani podatki po Mednarodni statistični klasifikaciji bolezni in sorodnih zdravstvenih problemih desete revizije (MKB-10). Zaradi agregiranih podatkov pri analizah (ni opredeljenega časa in kraja smrti) ni mogoče prepoznati posameznika, zato raziskave nismo prijavili na Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko.

Opredelitev definicije vročinskega vala, števila smrti v času vročinskih valov in v referenčnem času

Za oceno bremena vročine smo uporabili psevdoekvivalentno temperaturo. Vročinski val je opredeljen kot obdobje dveh ali več naslednjih dni, ko psevdoekvivalentna temperatura doseže in preseže 56,0 °C. Psevdoekvivalentno temperaturo izračunamo kot seštevek maksimalne dnevne temperature in zmnožek 1,5-kratne relativne vlažnosti zraka (34). Podatke o vročinskih valovih smo pridobili na Agenciji Republike Slovenije za okolje (ARSO). Indeks psevdoekvivalentne temperature se uporablja zaradi sestavljene ocene toplotne obremenitve, tako zaradi temperature kot relativne vlažnosti v vročih vlažnih poletnih dneh. Ta indeks se v Sloveniji uporablja desetletja (34).

Obdobja vročinskih valov, ki smo jih vključili v raziskavo, so bili vsi vročinski valovi, ki so se pojavili v obdobju od 1. maja do 30. septembra v letu 2014 in letu 2018

v Sloveniji. Izbrali smo leto 2014, ker je bilo to poletje najbolj obremenjeno s povečanim številom smrti v času vročinskih valov v primerjavi s časom brez vročinskih valov v zadnjem desetletju. Leto 2018 smo izbrali, ker je bilo to zadnje leto, ko smo v času nastajanja tega članka delali analize umrljivosti. Smrti v obdobju vročinskih valov in v obdobju brez vročinskih valov (referenčnem obdobju) smo opredelili kot katero koli smrt po MKB-10.

Obdobje brez vročinskih valov (referenčno obdobje) smo opredelili kot v prejšnjih raziskavah, tako da smo opredelili število smrti v referenčnem obdobju: število dni seštevka vročinskih valov pomnoženo z dva, tako da smo dosegli večjo statistično zanesljivost (35). Število referenčnih dni pred obdobjem vročinskih valov in po njem je bilo približno enako.

Pri opredelitvi obdobja vročinskih valov je nujno upoštevanje učinka zaostanka (angl. *lag effect*) (36). To pomeni, da pri tem pojavu ljudje zaradi izpostavljenosti visokim temperaturam bolj umirajo neposredno po vročinskem valu. V raziskavi smo pregledali vročinske valove, in ker se omenjeni učinek ni pojavil, smo ga opredelili kot nič dni.

Opredelitev statističnih podskupin

Za raziskavo tveganja, povezanega z diagnozami smrti, smo izračunali relativna tveganja (RT) za naslednje diagnoze: umrli zaradi vseh vzrokov bolezni (MKB-10, sklopi A00–T98), umrli zaradi bolezni obtočil (MKB-10, sklopi I00–I99), umrli zaradi bolezni dihal (MKB-10, sklopi J00–J99), umrli zaradi endokrinih bolezni (MKB-10, sklopi E00–E90), umrli zaradi bolezni prebavil (MKB-10, sklopi K00–K96) in umrli zaradi novotvorb (MKB-10, sklopi C00–D48). Za umrle zaradi vseh vzrokov bolezni in zaradi bolezni obtočil smo naredili še analize po spolu in starostnih skupinah. Izbrali smo dve starostni skupini: stari 19–74 let

ter stari 75 let ali več. Pri izbiri starostnih skupin smo sledili že objavljeni znanstveni literaturi na področju zdravja in podnebnih sprememb (31). Ker je Slovenija majhna in opazovanih dogodkov (smrti) malo, smo se odločili za analize umrljivosti v starostni skupini 19–74 let in v starostni skupini 75 let ali več (31). Starostne skupine 0–18 let nismo opredelili, ker v opazovanem obdobju ni bilo veliko opazovanih dogodkov (smrti) in je statistična analiza nemogoča.

V Sloveniji je opredelitev mestnega okolja težavna, saj samo dve mesti presegata 100.000 prebivalcev. Tako smo za mestno okolje opredelili Upravno enoto (UE) Ljubljana in UE Maribor. Vseh ostalih 56 UE smo opredelili kot podeželsko okolje.

Statistična analiza: relativno tveganje, 95-% interval zaupanja, povečano ali zmanjšano število smrti

Celotna statistična analiza je potekala s pomočjo programa Microsoft Excel, različica 2010. Kot v prejšnjih raziskavah smo uporabili pristop z izračunanjem RT, primerjali smo število smrti v času vročinskih valov s številom smrti v referenčnem obdobju, in sicer za vsako leto posebej (31, 35). Menili smo, da prebivalstvo v določenem letu (2014 in 2018) ostaja nespremenjeno. Izračunali smo RT za oceno učinka vročinskih valov z deljenjem števila umrlih med vročinskimi valovi (A_1) s številom umrlih v referenčnem obdobju (A_0). Slednje število smo delili z dva ($A_0/2$), ker smo za referenčno obdobje uporabili število smrti v času vročinskih valov, pomnoženo z dva (enačba 1):

$$RT = \frac{A_1}{\frac{A_0}{2}} \quad (1)$$

Odstotki povečanega števila smrti se berejo iz prvih dveh decimalnih števil RT (npr. če je $RT = 1,01$, gre za 1 % povečanega števila smrti; če je $RT = 1,34$, gre za 34 % povečanega števila smrti).

95-% interval zaupanja (IZ) za izračunana RT smo izračunali kot v predhodnih raziskavah po standardni enačbi (enačba 2) (31, 35):

$$95\text{-}\% \text{ IZ} = e^{\ln RR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{A_1} + \frac{1}{A_0}}} \quad (2)$$

Statistično značilno povečanje smrti v času vročinskih valov je bilo takrat, ko je bila spodnja vrednost 95-% IZ večja ali enaka ena. Statistično značilno zmanjšanje števila smrti v času vročinskih valov je bilo takrat, ko je bila zgornja meja 95-% IZ manjša od ena.

Za oceno povečanega/zmanjšanega števila smrti v času vročinskih valov smo sledili že opisanim raziskavam (enačba 3) (31, 35):

$$\text{povečano ali zmanjšano število smrti} = A_1 - \frac{A_0}{2} \quad (3)$$

Za primerjavo RT med dvema statističnima skupinama (izračun razmerja med RT (RRT)) smo povzeli metodo po Altmanu in Blandu (37). Izračunali smo RRT in 95-% IZ, da bi ocenili, ali je med obema opazovanima letoma prišlo do statistično značilnih sprememb v številu smrti zaradi vročinskih valov, glede na to, da so po letu 2016 sledili intenzivnejši javnozdravstveni ukrepi.

REZULTATI

Število umrlih v obdobju vročinskih valov za leto 2014

Leto 2014 je bilo v Sloveniji eno izmed najbolj obremenjenih let s povečanim številom smrti v času vročinskih valov. Analize so pokazale statistično značilno povezavo med vročinskimi valovi in povečanim številom smrti zaradi vseh vzrokov. Na splošno je v celoti umrlo 293 (26 %) več ljudi od pričakovanih smrti. Od tega je umrlo 138 (26 %) več moških in 155 (27 %) več žensk od pričakovanega števila smrti. Zaradi bolezni obtočil je umrlo skupaj 108 (24 %) več ljudi od pričakovanega števila, bolj obremenjene so bile ženske, umrlo jih je

namreč 57 (27 %) več, kot je bilo pričakovano. Zaradi bolezni obtočil so umirali predvsem starejši od 75 let, umrlo jih je 109 (30 %) več od pričakovanega števila. V statistični podskupini za spola je bila razlika statistično značilna, saj so z 82 (33 %) smrti več od pričakovanega umirale 75 let in več stare ženske. Pri drugih diagnozah povezanost ni bila statistično značilna, le za smrti zaradi novotvorb je bilo povečano število smrti za 112 (33 %) statistično značilno. Glede povečanega števila smrti v mestnem okolju (Ljubljana in Maribor) je bil statistično značilen porast števila smrti za 87 (38 %), in sicer za stare 5–74 let za 42 (56 %), medtem ko za stare 75 let in več porast števila smrti v času vročinskih valov ni bil statistično značilen. Za podeželsko okolje je bila povezanost statistično značilna za stare 5–74 let s 67 (20 %) več umrlih od pričakovanega števila in za stare 75 let in več s 140 (26 %) več umrlih, kot bi bilo pričakovano (tabela 1).

Število umrlih v obdobju vročinskih valov za leto 2018

V letu 2018 v Sloveniji nismo zabeležili povečanega števila smrti v obdobju poletnih vročinskih valov v primerjavi z dnevi brez vročinskih valov, in sicer za vse vzroke smrti. Za ženske, ki so umirale zaradi vseh vzrokov, se je celo izkazalo, da jih je v času vročinskih valov umrlo nekoliko manj kot v času brez vročinskih valov, vendar razlika ni bila statistično značilna. Prav tako smo za celotno prebivalstvo starih 75 let in več zabeležili nekaj manj smrti v času vročinskih valov, vendar povezanost ni bila statistično značilna. Pri boleznih obtočil smo ponovno opazili pojav manjšega števila smrti v času vročinskih valov za ženske, vendar povezanost ni bila statistično značilna za nobeno statistično podskupino. Od drugih vzrokov za smrt je bila ponovno močna povezanost med smrtmi zaradi novotvorb in vročinskimi valovi. Zaradi novotvorb je umrlo 106 (14 %) več ljudi

Tabela 1. Relativna tveganja (RT) za število smrti med vršinskimi valovi, 95-% intervali zaupanja (IZ) in povečano ali zmanjšano število smrti po diagnozah, spolu, starostnih skupinah in mestnem/podeželskem okolju za leto 2014 in leto 2018 ter razmerje relativnih tveganj (RRT), 95-% IZ za primerjavo obremenitve med letoma 2014 in 2018 v Sloveniji. Osenčena polja označujejo statistično značilno povečano število smrti v času vršinskih valov. MKB-10 – Mednarodna statistična klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov desete revizije, RT – relativno tveganje, IZ – interval zaupanja, RRT – razmerje relativnih tveganj.

Vzrok/diagnoza smrti (koda MKB-10)	2014			2018			2014 proti 2018		
	št. smrti v vročinskih valovih	št. smrti v referenčnem obdobju/2	RT (95-% IZ)	povečano ali zmanjšano št. smrti	št. smrti v vročinskih valovih	št. smrti v referenčnem obdobju/2		RT (95-% IZ)	povečano ali zmanjšano št. smrti
Vsi, vsi vzroki (A00–T98)	1.383	1.090	1,26 (1,14–1,40)	293 (26 %)	1.800	1.792	1,01 (0,92–1,08)	8 (1 %)	1,24 (1,09–1,43)
Moški, vsi vzroki (A00–T98)	668	530	1,26 (1,09–1,45)	138 (26 %)	973	876	1,11 (0,99–1,24)	97 (11 %)	1,13 (0,94–1,36)
Ženske, vsi vzroki (A00–T98)	715	560	1,27 (1,11–1,44)	155 (27 %)	827	916	0,90 (0,80–1,01)	–89	1,41 (1,18–1,68)
Vsi, starostna skupina 5-74 let (A00–T98)	513	405	1,26 (1,07–1,49)	108 (26 %)	647	625	1,03 (0,90–1,18)	22 (3 %)	1,22 (0,98–1,51)
Vsi, starostna skupina ≥ 75 let (A00–T98)	870	685	1,27 (1,12–1,43)	185 (27 %)	1.153	1.167	0,99 (0,89–1,09)	–10	1,28 (1,04–1,57)
Vsi, boleznimi obtočili (I00–I99)	547	439	1,24 (1,06–1,45)	108 (24 %)	502	489	1,02 (0,88–1,19)	13 (2 %)	1,21 (0,97–1,51)
Moški, boleznimi obtočili (I00–I99)	200	167	1,19 (0,92–1,54)	33 (19 %)	294	268	1,02 (0,92–1,14)	26 (2 %)	1,16 (0,88–1,54)
Ženske, boleznimi obtočili (I00–I99)	347	272	1,27 (1,04–1,55)	57 (27 %)	208	221	0,94 (0,74–1,18)	–13	1,35 (0,98–1,84)
Vsi, starostna skupina 5-74 let (I00–I99)	112	86	1,3 (0,92–1,85)	26 (30 %)	119	114	1,04 (0,76–1,43)	5 (4 %)	1,25 (0,98–1,99)
Vsi, starostna skupina ≥ 75 let (I00–I99)	462	353	1,3 (1,1–1,55)	109 (30 %)	383	375	1,02 (0,85–1,21)	8 (2 %)	1,27 (1–1,62)
Moški, starostna skupina 5-74 let (I00–I99)	76	60	1,26 (0,83–1,93)	16 (26 %)	96	90	1,06 (0,74–1,51)	6 (6 %)	1-18 (0,68–2,06)
Moški, starostna skupina ≥ 75 let (I00–I99)	124	107	1,15 (0,84–1,59)	17 (15 %)	112	131	0,85 (0,63–1,15)	–19	1,35 (0,87–2,09)
Ženske, starostna skupina 5-74 let (I00–I99)	36	26	1,38 (0,73–2,81)	10 (38 %)	23	24	0,95 (0,47–1,92)	–1	1,45 (0,54–3,86)
Ženske, starostna skupina ≥ 75 let (I00–I99)	328	246	1,33 (1,08–1,64)	82 (33 %)	185	197	0,93 (0,75–1,19)	–12	1-43 (1,04–1,95)
Vsi, boleznimi dihal (J00–J99)	57	55	1,03 (0,65–1,63)	2 (3 %)	43	44	0,97 (0,53–1,63)	–1	1,06 (0,53–2,12)
Vsi, endokrine bolezni (E00–E90)	22	20	1,1 (0,52–2,32)	2 (10 %)	25	25	1 (0,50–1,97)	0	1,1 (0,59–3,03)
Vsi, boleznimi prebavil (K00–K96)	71	45	1,57 (0,98–2,53)	26 (57 %)	73	81	0,90 (0,61–1,23)	–8	1,74 (0,96–3,14)
Vsi, neoplazme (C00–D48)	444	332	1,33 (1,11–1,59)	112 (33 %)	850	744	1,14 (1,01–1,29)	106 (14 %)	1-16 (0,93–1,44)
Vsi, mestno okolje (A00–T98)	315	228	1,38 (1,11–1,71)	87 (38 %)	424	404	1,04 (0,88–1,24)	20 (4 %)	1,32 (1,01–1,74)
Vsi, ruralno okolje (A00–T98)	1.069	862	1,24 (1,10–1,38)	207 (24 %)	1.376	1.388	0,99 (0,90–1,08)	–12	1,25 (1,08–1,44)
Vsi, mestno okolje, starostna skupina 5-74 let	117	75	1,56 (1,07–2,25)	42 (56 %)	134	142	0,94 (0,70–1,25)	–8	1,65 (1,03–2,65)
Vsi, mestno okolje, starostna skupina ≥ 75 let	198	153	1,29 (0,99–1,68)	45 (29 %)	290	262	1,10 (0,90–1,36)	28 (10 %)	1,13 (0,81–1,58)
Vsi, ruralno okolje, starostna skupina 5-74 let	397	330	1,20 (1,01–1,44)	67 (20 %)	863	904	0,95 (0,85–1,06)	–41	1,26 (1,02–1,55)
Vsi, ruralno okolje, starostna skupina ≥ 75 let	672	532	1,26 (1,09–1,45)	140 (26 %)	513	484	1,05 (0,90–1,23)	29 (5 %)	1,2 (0,97–1,48)

v času vročinskih valov od pričakovanega. Tudi pri analizah posebej za mestno in podeželsko okolje se ni pokazala statistično značilna povezanost med številom umrlih in vročinskimi valovi (tabela 1).

Primerjava števila umrlih v obdobju vročinskih valov med letoma 2014 in 2018

Kljub večji temperaturni obremenitvi v letu 2018 v primerjavi z letom 2014 se je pokazalo, da se je število smrti zaradi vseh vzrokov bolezni v času vročinskih valov statistično značilno zmanjšalo v letu 2018. Zaradi vseh vzrokov bolezni je v letu 2014 umrlo 24 % več ljudi kot v letu 2018 v času vročinskih valov. Število umrlih žensk v času vročinskih valov je bilo v letu 2014 za 41 % več kot v letu 2018. Tudi pri starostni skupini 75 let in več je bilo statistično značilno več smrti v letu 2014 v primerjavi z letom 2018, in to za 28 % v času vročinskih valov. Kar se tiče povezanosti bolezni obtočil in povečanega števila smrti v času vročinskih valov, je v letu 2014 umrlo 27 % več ljudi, starih 75 let in več, kot v letu 2018, in to predvsem žensk, kar 43 % več v letu 2014 kot v letu 2018. V mestnem okolju je leta 2014 v času vročinskih valov umrlo 32 % več ljudi kot v letu 2018, v podeželskem je umrlo 25 % več ljudi v letu 2014 v primerjavi z letom 2018. Tako v mestnem kot v podeželskem okolju je bilo statistično značilno povečanje števila umrlih v času vročinskih valov v letu 2014 v primerjavi z letom 2018 za stare 5–74 let; v mestnem za 65 % in v podeželskem za 26 % (tabela 1).

Grafična analiza

Na sliki 1 je pokazano povečano ali zmanjšano število smrti zaradi vseh vzrokov bolezni in zaradi bolezni obtočil za oba spola za leto 2014 in leto 2018 v Sloveniji. Na sliki 2 sta pokazana število vročinskih valov in število vseh dni z vročinskimi valovi za leto 2014 in leto 2018 v Sloveniji.

RAZPRAVA

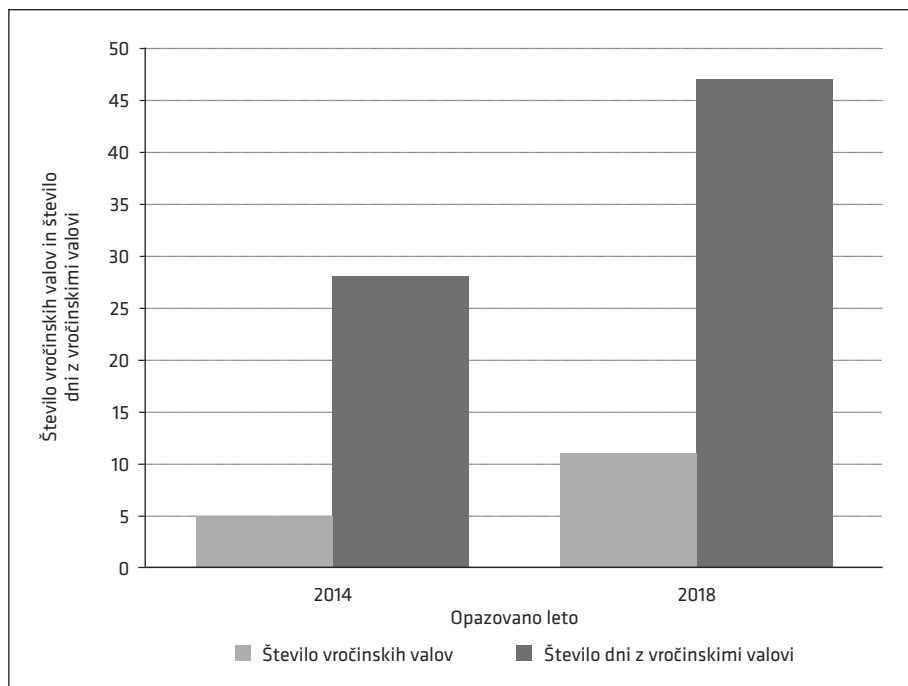
Posledice podnebnih sprememb so ekstremni vremenski dogodki, med katere med drugim štejemo poletne vročinske valove, ki se pojavljajo tudi v Sloveniji. Vročinski valovi v svetu sodijo med najresnejše vzroke za povečano umrljivost in obolevnost zaradi posledic podnebnih sprememb. Opredelitev vročinskih valov po svetu ni enotna. Pri nas je trenutno v uporabi izračun psevdoekvivalentne temperature, ki pri obremenitvi s toploto upošteva tudi relativno vlažnost (34). Učinki vročinskih valov na umrljivost se po svetu razlikujejo in so povezani s številnimi dejavniki, vključno z lokalnim podnebjem, socialno-ekonomskimi dejavniki, demografskimi dejavniki, zdravstvenim sistemom, pripravljenostjo skupnosti, da upošteva nasvete zdravstvenih delavcev, in odpornostjo prebivalstva v določeni državi (38).

Prejšnje raziskave o umrljivosti v Sloveniji kažejo, da so ranljive skupine, ki so najverjetneje umrle zaradi posledic toplotnega bremena, starejše prebivalstvo in tiste, ki umirajo zaradi bolezni obtočil. Dejansko se je umrljivost leta 2015 v primerjavi z letom 2003 povečala (31).

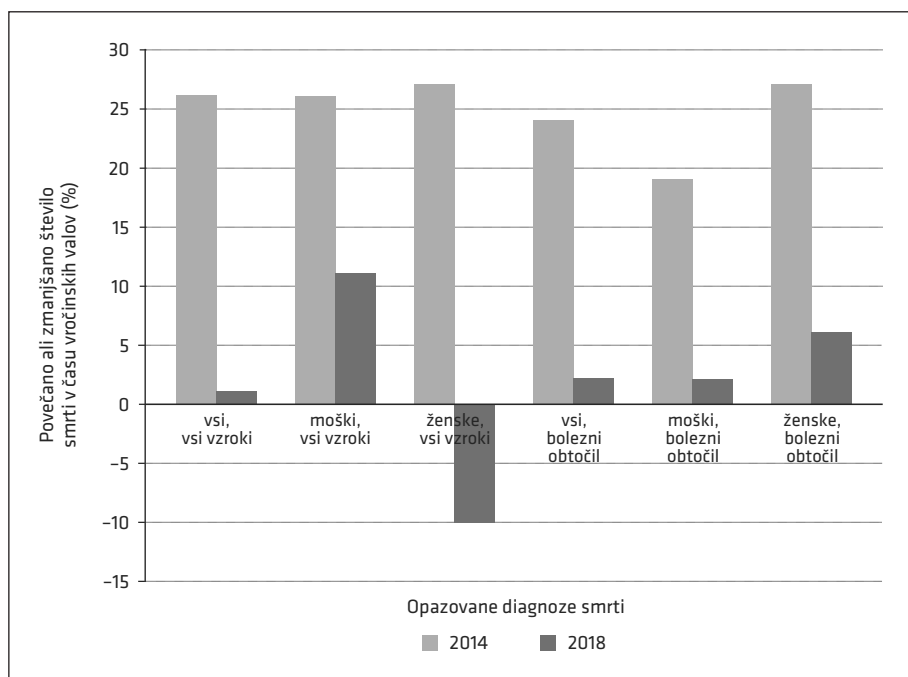
Stanje v Sloveniji

V raziskavi smo opazili izrazit pojav: v letu 2014 se je število smrtnih žrtev v vročinskih valovih povečalo, nato je v letu 2018 upadlo, čeprav so v zadnjih letih vročinski valovi postali intenzivnejši, pogostejši in trajajo dlje (slika 2).

V letu 2014 se je povečalo število smrti zaradi vseh vzrokov bolezni, in to tako pri moških kot pri ženskah ter v obeh opredeljenih starostnih skupinah, torej so zaradi toplotnega bremena umirali tudi mlajši. To je v skladu s številnimi raziskavami na začetku 20. stoletja (39–45). Starost je dobro poznan dejavnik tveganja za povečano umrljivost v času vročinskih valov (46–48). Starejši so bolj ranljivi tako zaradi fizioloških kot zaradi socialno-ekonomskih dejavnikov



Slika 1. Število vročinskih valov in število dni v obdobju vročinskih valov za leti 2014 in 2018 v Sloveniji.



Slika 2. Povečano ali zmanjšano število smrti izraženo v odstotkih zaradi vseh vzrokov in zaradi bolezní obtočil po spolu v obdobju vročinskih valov za leti 2014 in 2018 v Sloveniji.

tveganja. Socialno-ekonomski dejavniki tveganja so naslednji: življenje v samoti, izguba dohodkov za samostojno življenje, velika soobolevnost, omejen dostop do zdravstvenih storitev in pomanjkanje klimatskih naprav (47, 48). S staranjem v telesu pride do fiziološkega upadanja delovanja organov, še posebej v času vročinskih valov, ko se temperatura zraka močno dvigne, se nekatere okvare, ki nastanejo s starostjo, pospešijo (npr. porazdelitev krvnega obtoka, odziv potenja med izpostavljenostjo ekstremnim temperaturam) (47, 48). Kar se tiče povečane umrljivosti pri starih 19–75 let, sta v svetu prisotni dve razlagi. Prva je, da smo v analizah izključili poškodbe, kar lahko vodi do podcenjenosti učinka vročine na starejše. Ti so dejansko bolj občutljivi za padce in zlome zaradi sinkope ali vrtočglavice, ki sta lahko posledici obremenitve s toploto, kot pa mlajši odrasli (49). Druga je, da starejši ostanejo v času vročinskih valov večinoma doma, v notranjih prostorih in so lahko bolj zaščiteni in manj izpostavljeni zunanji toplotni obremenitvi v primerjavi z aktivno populacijo, ki odhaja v šolo in na delo (49).

Rezultati naše raziskave kažejo, da so še posebej umirale ženske zaradi akutnih in kroničnih srčno-žilnih bolezni, stare 75 let in več.

Med srčno-žilnimi boleznimi je povišan krvni tlak eden od pglavitnih dejavnikov tveganja za povečano število smrti v času vročinskih valov. Dejavniki tveganja za povišan krvni tlak so: debelost, prekomerno uživanje soli in alkohola, sedeči življenjski slog, visoka raven krvnega holesterola in drugi. Povišan krvni tlak spremlja zvišanje perifernega upora s hipertrofijo gladkih mišic žilja. Te okvare vodijo do oslabljenega uravnavanja temperature jedra kot posledice motenj v nadzoru krvnega pretoka v koži (50–53). Visok krvni tlak in povišane ravni holesterola in trigliceridov v krvi so dobro znani dejavniki tveganja za aterosklerozo. Posledice visokega krvnega tlaka,

ki ga spremlja ateroskleroza, so lahko srčna odpoved, akutni koronarni sindrom, možganska kap, kronične ledvične bolezni (50–53). Ti učinki se poslabšajo zaradi zdravil, kot so nekatera psihotropna zdravila in zdravila za srce in žilje, ki vplivajo na sposobnost termoregulacije (53). Fiziološke srčno-žilne okvare pri starejših posameznikih vodijo v večjo občutljivost te populacije na povišane temperature med vročinskimi valovi. Med vročinskimi valovi se pretok krvi prerazporedi proti periferiji (vazodilatacija), stran od osrednjih organov, zaradi povečanega nastajanja znoja (54). Starejši posamezniki z že obstoječimi boleznimi srca imajo oslABLJENE mehanizme za zadostno povečanje srčnega utripa, posledično pa prekrvavitev kože ni ustrezna pri povišani temperaturi jedra. Ko se telesna temperatura jedra dvigne, pride do dehidracije, ki dodatno prizadene srce in druge organe (55). Znanstveniki ocenjujejo, da okvare pri uravnavanju jedrne temperature povzročijo povečano viskoznost krvi zaradi dehidracije (56). Kombinirani učinek vnetja pljuč (opisano kasneje) in hemokonzentracija zaradi dehidracije vodita do akutnega koronarnega sindroma in možganske kapi (58). V skladu z drugimi raziskavami je tudi v naši raziskavi povečano število smrti v času vročinskih valov za ženske v primerjavi z moškimi (59). V svetu obstajata dve razlagi, zakaj ženske zaradi toplotne obremenitve umirajo bolj. Prva se nanaša na socialno-ekonomski položaj; ženske so namreč navadno revnejše in pogostejše družbeno izolirane kot moški. Druga razlaga se nanaša na fiziološke mehanizme; ženske imajo nižjo zmogljivost znojenja in oddajanja toplote zaradi slabše splošne vzdržljivosti, imajo višji delež maščobnega tkiva, slabšo prilagoditveno sposobnost in drugačno prevodnost kože (59).

V mestnem okolju (Ljubljana in Maribor) je bila po pričakovanjih v letu 2014 umrljivost povečana v času vročinskih valov, vendar zanimivo, da ne za starejše od 75 let,

tako kot v drugih svetovnih mestih (60, 61). Mesta so t. i. toplotni otoki, kjer so ljudje pod večjo toplotno obremenitvijo v času vročinskih valov. Laaidi s sodelavci je poročal o nekaterih dejavnikih, povezanih z vročinskimi valovi v urbanih območjih. Ti dejavniki so odgovorni za »učinek mestnega toplotnega otoka« in tudi ponoči povzročajo višje temperature v velikih mestih kot na podeželju. Posledično človeško telo med vročinskimi valovi ne more počivati niti ponoči (60). Pomembne so tudi značilnosti stanovanj v velikih mestih. Spanje v zgornjem nadstropju, pomanjkljiva toplotna izolacija, pomanjkanje hladilnih tehnik in naprav, vse to prispeva k višjim notranjim temperaturam in večjemu tveganju za akutne zdravstvene dogodke. Lahkotno oblačenje, nošenje naravnih tkanin, kot so bombaž, lan v svetlih barvah in klobuk, prispevajo k manjšemu tveganju za bolezni, povezane z vročino (62). Po drugi strani so npr. v avstralski raziskavi dokazali, da so podeželska območja prav tako obremenjena s povečano umrljivostjo starejših v času vročinskih valov zaradi drugih vzrokov; to pripisujejo večji izpostavljenosti starejših vročinskimi valovom, ker se več gibajo zunaj, so večkrat družbeno izolirani in revnejši ter slabše izobraženi (63).

Za dihalna obolenja, endokrine bolezni, bolezni prebavil ter bolezni sečil in spolovil nismo našli povečane umrljivosti.

Med staranjem so pljuča podvržena fiziološkim spremembam, ki lahko poslabšajo dihanje, tudi brez bolezni, te spremembe pa spremlja oslavljen imunski sistem (64). Kakovost zunanega zraka med vročinskimi valovi je glavni vzrok za patološke spremembe v pljučih. Najpomembnejši dejavnik za okvaro pljuč je povišana koncentracija prizemnega ozona, ki jo spremlja lokalno vnetje v pljučih, ki se širi sistemsko (65). V Sloveniji so ljudje ozonu izpostavljeni predvsem v zahodnih regijah. Po drugi strani pa so starejši posamezniki bolj občutljivi na okužbe in patogene (66). Omogočeno

je širjenje ali pojav vektorskih bolezni, ki se prenašajo z vodo in hrano, kar je značilno za obdobja vročinskih valov (66). Skupaj sta pljučna okužba in/ali vnetje zaradi slabe kakovosti zunanjega zraka povezana z rastjo aterosklerotičnih plakov (67). Vnetje zaradi slabe kakovosti zraka v dihalnih poteh spodbuja povečano strjevanje prek različnih mehanizmov in skupaj z oslabljenim srčno-žilnim odzivom spodbuja trombotične dogodke (67, 68). Vnetje in okužba sama po sebi tudi poslabšata kronično obstruktivno pljučno bolezen in astmo, ki sta zelo razširjeni pri starejših (68).

V svetu poročajo, da je predvsem sladkorna bolezen tista, zaradi katere umirajo ljudje v času vročinskih valov, a so pomembne tudi kronične ledvične bolezni (69, 70). Sladkorna bolezen je močno povezana s toplotnim stresom. Kronične zdravstvene spremembe pri bolnikih s sladkorno boleznijo povzročajo zmanjšano sposobnost odvajanja toplote, pogosti pa sta dehidracija in motnje v ravnovesju elektrolitov. Zapleti pri sladkorni bolezni tipa 1 in 2 so zelo podobni, vendar je populacija bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 dejansko različna. Boljša zdravstvena oskrba za te bolnike in izboljšano znanje o tem, kako obvladovati sladkorno bolezen tipa 1, sta povezana z manjšim pojavom povezanih zapletov in vodita k podaljšanju pričakovane življenjske dobe. Nekateri predlogi kažejo, da je manjša gostota živcev pri žlezah znojnicah povezana z okvarami simpatičnega živca (71). Glede sladkorne bolezni tipa 2 so znanstveniki dokazali, da je povezana s splošnim zdravstvenim stanjem in življenjskim slogom, z večjo soobolevnostjo, vključno z debelostjo, dislipidemijo, presnovnim sindromom, povišanim krvnim tlakom in drugimi srčno-žilnimi boleznimi, pa tudi s spremembami, povezanimi z normalnim staranjem. Vpliv toplotnega stresa na uravnavanje telesne temperature je potrjen, njegov vpliv (npr. v vročem okolju ali med telesno aktivnostjo) pa ni povsem pojasnjen

pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (71). Debelost v državah z visokim dohodkom in tudi v Sloveniji zelo hitro narašča. Starejši odrasli imajo drugačno razmerje med telesno maščobo (večjo) in mišično maso (manjšo) v primerjavi z mlajšimi odraslimi. Nekatere raziskave so razjasnile učinke toplotnega stresa pri starejših debelih posameznikih med vadbo. Pokazali so, da imajo debeli posamezniki zmanjšano toleranco za vročino in zmanjšano aktivacijo odzivov na izgubo toplote pri pretoku krvi in znojenju kože. Drugi dejavnik je, da imajo debeli ljudje manjše razmerje med telesno površino in maso. Prav tako ima večja količina maščobnega tkiva manjšo specifično toplotno kapaciteto kot masa brez maščobe (71). Homeostaza je zelo pomembna za vzdrževanje delovanja ledvic. Toplotni stres je povezan s prerazporeditvijo krvi iz splahnjenega in ledvičnega žilja na obrobje, kar vpliva na ledvični krvni pretok in povzroča ledvične okvare (70). Starejši imajo še druge kronične nenalezljive bolezni, ki stanje poslabšajo.

Glede novotvorb in povečane umrljivosti se je v Sloveniji pokazal izrazit pojav. Onkološki bolniki so umirali v času vročinskih valov statistično značilno bolj v obeh opazovanih letih. V svetovni literaturi še nismo našli tovrstnega opisa, zato bi bile pri nas smiselne nadaljnje epidemiološke raziskave za razjasnitev težave.

V letu 2018 se je sodeč po analizah stanje glede umrljivosti v času vročinskih valov stabiliziralo in ni bilo statistično značilnih razlik glede na čas brez vročinskih valov.

Leta 2018 se je v primerjavi z letom 2014 zmanjšala umrljivost za vse in zaradi vseh vzrokov, od tega predvsem za ženske in tiste, stare 75 let in več. Pri boleznih obtočil se je zmanjšala umrljivost za ženske, stare 75 let in več, pri pregledu mestnega in podeželskega okolja pa za oba spola pri starih 5–74 let. Poraja se veliko vprašanj, zakaj se je umrljivost zmanjšala.

Do sedaj je v svetu malo znanega o dejavnikih, ki bi razložili ta pojav. Raziskave so predlagale vzroke, kot so: splošno izboljšanje dostopnosti do zdravstvenih storitev, povečano zavedanje ljudi o nevarnosti in implementacija prilagoditvenih strategij, kot sta npr. aklimatizacija stavb in sistem zgodnjega obveščanja (28). Začela se je verjetno tudi prilagoditev prebivalcev na vročino. Dokazov na to temo je malo. Glede na to, da se je v Evropi v številnih državah in/ali mestih umrljivost v času vročinskih valov znižala, v Sloveniji ta pojav ni tako nepričakovan (7–14).

V članku nismo analizirali posebej ranljivih skupin prebivalcev, kot so: otroci (zaradi premajhnega števila opazovanih dogodkov – smrti), nosečnice (ker so nosečnice bolj ranljive za obolevnost kot za umrljivost), duševno bolni (ker so analize zapletenejšje in je treba upoštevati tudi migracije, zakonski stan...), bolezni, ki se prenašajo s hrano in vodo (ker se zaradi teh vzrokov poveča predvsem obolevnost, manj umrljivost), popotniki, turisti in migranti (ker je te populacije v Sloveniji malo), socialno-ekonomsko ranljivi (ker bi morali analizirati posamezne parametre, kot so npr. družbena izolacija, osamljenost, klimatizacija, izobraženost ..., to pa presega analize v pričujočem članku).

V Sloveniji smo na NIJZ začeli z javno-zdravstvenimi ukrepi kmalu po zelo vročem poletju leta 2003, ki je bilo v Evropi najtoplejše po letu 1500 in je prezgodaj umrlo veliko ljudi, predvsem v Franciji (72). Leta 2006 smo prvič nastopili v medijih s sporočili za posebej ranljive skupine in z napotki za pravilno vedenje v času vročinskih valov. Tovrstni napotki so bili objavljeni na naših spletnih straneh leta 2010 in jih vsako leto osvežujemo (73). Sistem zgodnjega obveščanja je bil na ARSO vzpostavljen leta 2011, vendar je bil leta 2016 nadgrajen s posebnimi opozorili za ravnanje prebivalcev in ranljivih skupin v času vročinskih valov. Leta 2017, ko so vročinski

valovi zopet dosegli ekstremne temperature, smo začeli z intenzivnejšim medijskim opozarjanjem. Na začetku junija smo pripravili tiskovno konferenco na temo nevarnosti in ogroženosti v času vročinskih valov ter o pravilnem ravnanju. Prek poletja smo se pojavili v skoraj vseh slovenskih medijih; nacionalnih in lokalnih TV-postajah, nacionalnih in lokalnih radijskih postajah ter v dnevnih časopisih. Tovrstno okrepjeno medijsko promocijo izvajamo od leta 2017 vsako poletje. Naša sporočila so pripravljena tako, da okrepimo fiziološke mehanizme prilagajanja (primerno vedenje, zadostno uživanje tekočin, pazljivost pri jemanju zdravil, spremljanje zdravstvenega stanja starejših) in da okrepimo socialno-ekonomske vidike prilagajanja (opozorimo na sedeč življenjski slog, opozorimo na starejše, ki živijo sami, so slabše pokretni ali socialno izolirani, opozorimo na uporabo klimatskih naprav in umik v ohlajene prostore ali naravo v času najvišjih temperatur čez dan). Sporočila so kratka, jasna in lahko razumljiva za splošno prebivalstvo. Prve analize umrljivosti v času vročinskih valov za leto 2003 v Sloveniji sta naredili Tomšičeva in Šelbova leta 2008 (74). Sledila je objava kazalca leta 2014 z naslovom »Število umrlih v obdobju vročinskih valov« na spletnih straneh ARSO, ki ga vsako leto osvežujemo (75). Bolj poglobljene analize umrljivosti v času vročinskih valov smo začeli izdelovati na NIJZ leta 2016, in to za vsako leto od leta 1999 do leta 2020. S tem lahko spremljamo obremenjenost glede povečanega števila smrti v času vročinskih valov za Slovenijo.

Slabe strani raziskave

Opredelitev vročinskih valov v svetu ni enotna. Poleg tega je v Sloveniji majhno število opazovanih dogodkov (umrlih na dan), zato so v nekaterih statističnih podskupinah 95-% IZ široki in razlaga analiz težavna. V raziskavi nismo upoštevali motečih

dejavnikov, kot je vpliv ozona poleti, in drugih onesnaževal zraka, predvsem PM.

Dobre strani raziskave

Kljub temu da je Slovenija majhna evropska država, je pomembno vedeti, katere skupine prebivalcev so pri nas najranljivejše v času vročinskih valov. Dejstvo je, da se je število umrlih v času vročinskih valov leta 2018 zmanjšalo glede na leto 2014. To je dober znak za Slovenijo, vendar ne smemo prehitro zaključiti, da pri nas umrljivost zaradi vročinskih valov zanesljivo upada. Še vedno moramo intenzivno nadaljevati s preventivnimi javnozdravstvenimi ukrepi in medresorskim sodelovanjem (ARSO, NIJZ, a tudi drugi deležniki) in pripraviti na dokazih temelječa dejstva za podporo odločevalcem.

Podnebne spremembe so težava celotnega sveta, ki postaja vse bolj pereča z intenzivnejšimi, daljšimi in pogostejšimi vročinskimi valovi poleti. V Sloveniji se prebivalstvo stara in število kroničnih nenezljivih bolezni narašča, medtem ko podnebne spremembe napovedujejo vedno večjo obremenitev s toploto poleti. Zaradi dejstva, da pri nas upada umrljivost v času vročinskih valov, ne smemo prezreti velikosti težave. Vročinski valovi so samo ena od posledic podnebnih sprememb. Poleg teh se v svetu vse bolj pojavljajo tudi drugi ekstremni vremenski dogodki, kot so suše, poplave, požari, spremembe v biotski raznovrstnosti itd. Boj proti podnebnim spremembam se bo nadaljeval in pred nami je še dolga pot, da bomo zajezili tako hitro rastočo svetovno težavo. Odgovornost je na nas vseh; na vsakem posamezniku po eni strani in na odločevalcih po vsem svetu na drugi strani. Pomembno je aktivno merjenje umrljivosti v času vročinskih valov v naši državi, da lahko pripravimo preventivne strategije za prilagajanje na podnebne spremembe in njihovo blaženje. Potrebno je hitro in trajnostno ukrepanje.

LITERATURA

1. Donat MG, Alexander LV, Yang H, et al. Global land-based datasets for monitoring climatic extremes. *Bull Amer Meteor Soc.* 2013; 94 (7): 997–1006.
2. World Health Organization. Heat and health in the WHO European Region: Updated evidence for effective prevention. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021.
3. Zaletel M, Vardič D, Hladnik M, et al. Zdravje v Sloveniji. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2021.
4. United Nations. World Population Ageing 2013 ST/ESA/SER.A/348. New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2013.
5. Statistični urad Republike Slovenije: Prebivalstvena piramida [internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2021 [citirano 2021 Sep 21]. Dosegljivo na: <https://www.stat.si/PopPiramida/Piramida2.asp>
6. Linares C, Mirón IJ, Montero JC, et al. The time trend temperature-mortality as a factor of uncertainty analysis of impacts of future heat waves. *Environ Health Perspect* 2014; 122 (5): A118.
7. Fouillet A, Rey G, Wagner V, et al. Has the impact of heat waves on mortality changed in France since the European heat wave of summer 2003? A study of the 2006 heat wave. *Int J Epidemiol.* 2008; 37 (2): 309–17.
8. Pascal M, Wagner V, Corso M, et al. Heat and cold-related mortality in 18 French cities. *Environ Int.* 2018; 121: 189–98.
9. Pascal M, Sweeney JC, Cullen E, et al. Heatwave and mortality in Ireland, planning for the future. *Irish Geography.* 2013; 46 (3): 203–11.
10. Paterson SK, Godsmark CN. Heat-health vulnerability in temperate climates: Lessons and response options from Ireland. *Global Health.* 2020; 16 (1): 29.
11. Schifano P, Leone M, De Sario M, et al. Changes in the effects of heat on mortality among the elderly from 1998–2010: Results from a multicenter time series study in Italy. *Environ Health.* 2012; 11 (1): 58.
12. de'Donato F, Scortichini M, De Sario M, et al. Temporal variation in the effect of heat and the role of the Italian heat prevention plan. *Public Health.* 2018; 161: 154–62.
13. Achebak H, Devolder D, Ballester J. Correction: Heat-related mortality trends under recent climate warming in Spain: A 36-year observational study. *PLoS Med.* 2018; 15 (7): e1002617.
14. Díaz J, Carmona R, Mirón IJ, et al. Time trend in the impact of heat waves on daily mortality in Spain for a period of over thirty years (1983–2013). *Environ Int.* 2018; 116: 10–17.
15. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, et al. Temporal variation in heat-mortality associations: A multicountry study. *Environ Health Perspect.* 2015; 123 (11): 1200–7.
16. Green HK, Andrews N, Armstrong B, et al. Mortality during the 2013 heatwave in England – How did it compare to previous heatwaves? A retrospective observational study. *Environ Res.* 2016; 147: 343–9.
17. Arbutnot KG, Hajat S. The health effects of hotter summers and heat waves in the population of the United Kingdom: A review of the evidence. *Environ Health.* 2017; 16 (S1): 119.
18. Urban A, Davidkovova H, Kyselý J. Heat- and cold-stress effects on cardiovascular mortality and morbidity among urban and rural populations in the Czech Republic. *Int J Biometeorol.* 2014; 58 (6): 1057–68.
19. Finnish institute for health and welfare: Last summer's heat wave increased the mortality of older people – prepare for hot weather in time [internet]. Helsinki: THL; 2021 [citirano 2021 Aug 12]. Dosegljivo na: <https://thl.fi/en/web/thlfi-en/-/last-summer-s-heat-wave-increased-the-mortality-of-older-people-prepare-for-hot-weather-in-time>
20. de'Donato F, Leone M, Scortichini M, et al. Changes in the effect of heat on mortality in the last 20 years in nine European cities. Results from the PHASE project. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12 (12): 15567–83.
21. Muthers S, Matzarakis A, Koch E. Summer climate and mortality in Vienna – A human– biometeorological approach of heat-related mortality during the heat waves in 2003. *Wien Klin Wochenschr.* 2010; 122 (17–18): 525–31.
22. Muthers S, Matzarakis A, Koch E. Climate change and mortality in Vienna – A human–biometeorological analysis based on regional climate modeling. *Int J Environ Res Public Health.* 2010; 7 (7): 2965–77.
23. Scortichini M, de'Donato F, De Sario M, et al. The inter-annual variability of heat-related mortality in nine European cities (1990–2010). *Environ Health.* 2018; 17 (1): 66.
24. Can G, Şahin Ü, Sayılı U, et al. Excess mortality in Istanbul during extreme heat waves between 2013 and 2017. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16 (22): 4348.
25. Alcoforado MJ, Marques D, García RAC, et al. Weather and climate versus mortality in Lisbon (Portugal) since the 19th century. *Applied Geog.* 2015; 57: 133–41.

26. Heudorf U, Schade M. Heat waves and mortality in Frankfurt am Main, Germany, 2003–2013: What effect do heat–health action plans and the heat warning system have? *Z Gerontol Geriatr.* 2014; 47 (6): 475–82.
27. Steul K, Schade M, Heudorf U. Mortality during heatwaves 2003–2015 in Frankfurt-Main – The 2003 heat-wave and its implications. *Int J Hyg Environ Health.* 2018; 221 (1): 81–6.
28. Bobb JF, Peng RD, Bell ML, et al. Heat-related mortality and adaptation to heat in the United States. *Environ Health Perspect.* 2014; 122 (8): 811–6.
29. Ng CFS, Boeckmann M, Ueda K, et al. Heat-related mortality: Effect modification and adaptation in Japan from 1972 to 2010. *Glob Environ Change.* 2016; 9: 234–43.
30. Mirón IJ, Linares C, Montero JC, et al. Changes in cause-specific mortality during heat waves in central Spain, 1975–2008. *Int J Biometeorol.* 2015; 59 (9): 1213–22.
31. Perčič S, Kukec A, Cegnar T, et al. Number of heat wave deaths by diagnosis, sex, age groups, and area, in Slovenia, 2015 vs. 2003. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15 (1): 173.
32. Statistični urad Republike Slovenije. Populacija v Sloveniji [internet]. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2021 [citirano 2021 Sep 21]. Dosegljivo na: <https://pxweb.stat.si/SiStatData/pxweb/sl/Data/-/05A10025.px>
33. ARSO METEO: Podnebje v Sloveniji [internet]. Ljubljana: Agencija Republike Slovenije za okolje; 2021 [citirano 2021 Sep 23]. Dosegljivo na: <http://meteo.arso.gov.si/met/en/climate/>
34. Vida M. Medicinska Meteorologija. Ljubljana: Medicinska Fakulteta; 1990.
35. Joe L, Hoshiko S, Dobraca D, et al. Mortality during a large-scale heat wave by place, demographic group, internal and external causes of death, and building climate zone. *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13 (3): 299.
36. Díaz, J, Carmona R, Mirón, IJ, et al. Comparison of the effects of extreme temperatures on daily mortality in Madrid (Spain), by age group: The need for a cold wave prevention plan. *Environ Res.* 2015; 143 (Pt A): 186–91.
37. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: The difference between two estimates. *BMJ.* 2003; 326 (7382): 219.
38. Li M, Gu S, Bi P, et al. Heat waves and morbidity: Current knowledge and further direction – A comprehensive literature review. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12 (5): 5256–83.
39. Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality: A review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev.* 2002; 24: 190–202.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Heat-related deaths – Chicago, Illinois, 1996–2001, and United States, 1979–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52: 610–3.
41. Hajat S, Armstrong B, Bacin M, et al. Impact of high temperature on mortality: Is there an added heat wave effect? *Epidemiology.* 2006; 17: 632–8.
42. Kinney PL, O'Neill MS, Bell ML, et al. Approaches for estimating effects of climate change on heat-related deaths: Challenges and opportunities. *Environ Sci Policy.* 2008; 11: 87–96.
43. Medina-Ramon M, Zanobetti A, Cavanagh DP, et al. Extreme temperatures and mortality: Assessing effect modification by personal characteristics and specific cause of death in a multi-city case only analysis. *Environ Health Perspect.* 2006; 114: 1331–6.
44. Naughton MP, Henderson A, Mirabelli MC, et al. Heat-related mortality during a 1999 heat wave in Chicago. *Am J Prev Med.* 2002; 22: 221–7.
45. Vandentorren S, Suzan F, Medina S, et al. Mortality in 13 French cities during the August 2003 heat wave. *Am J Public Health.* 2004; 94: 1518–20.
46. Åström DO, Forsberg B, Rocklöv J. Heat wave impact on morbidity and mortality in the elderly population: A review of recent studies. *Maturitas.* 2011; 69 (2): 99–105.
47. Kenney WL, Munce TA. Invited review: Ageing and human temperature regulation. *J Appl Physiol.* 2003; 95 (6): 2598–603.
48. Gamble JL, Hurlea BJ, Shultz BA, et al. Climate change and older Americans: State of the science. *Environ Health Perspect.* 2013; 121 (1): 15–22.
49. Ghirardi L, Bisoffi G, Mirandola R, et al. The impact of heat on an emergency department in Italy: Attributable visits among children, adults, and the elderly during the warm season. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0141054.
50. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982; 62 (2): 347–504.
51. Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, et al. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol.* 1989; 256: H126–31.
52. Carberry PA, Shepherd AM, Johnson JM. Resting and maximal forearm skin blood flows are reduced in hypertension. *Hypertension.* 1992; 20 (3): 349–55.
53. Allen A, Segal-Gidan G. Heat-related illness in the elderly. *Clin Geriatr.* 2007; 15: 37–45.

54. Basu R, Feng WY, Ostro BD. Characterizing temperature and mortality in nine Californian counties. *Epidemiology*. 2008; 19 (1): 138–45.
55. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1978–88.
56. Cui J, Arbab-Zadeh A, Prasad A, et al. Effects of heat stress on thermoregulatory responses in congestive heart failure patients. *Circulation*. 2005; 112: 2286–92.
57. Sawka MN, Montain SJ. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 564S–72S.
58. Keatinge WR, Coleshaw SR, Easton JC, et al. Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis. *Am J Med*. 1986; 81: 795–800.
59. Kenney WL. A review of comparative responses of men and women to heat stress. *Environ Res*. 1985; 37 (1): 1–11.
60. Laaidi K, Zeghnoun D, Dousset A, et al. The impact of heat islands on mortality in Paris during the August 2003 heat wave. *Environ Health Perspect*. 2012; 120 (2): 254–9.
61. Semenza JC, Wilson DJ, Parra J, et al. Public perception and behavior change in relationship to hot weather and air pollution. *Environ Res*. 2008; 107 (3): 401–11.
62. Vandentorren S, Bretin P, Zeghnoun A, et al. August 2003 heat wave in France: Risk factors for death of elderly people living at home. *Eur J Public Health*. 2006; 16 (6): 583–91.
63. Loughnan M, Nicholls N, Tapper N. Mortality-temperature thresholds for ten major population centres in rural Victoria, Australia. *Health Place*. 2010; 16 (6): 1287–90.
64. Wang L, Green FHY, Smiley-Jewell SM, et al. 2010. Susceptibility of the aging lung to environmental injury. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010; 31 (5): 539–53.
65. Séguin J. Human health in a changing climate: A canadian assessment of vulnerabilities and adaptive capacity. Ottawa: Health Canada; 2008.
66. Filiberto D, Wethington E, Pillemer K, et al. Older people and climate change: Vulnerability and health effects. *Generations*. 2009; 33: 19–25.
67. Lavalée P, Perchaud V, Gautier Bertrand M, et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke*. 2002; 33: 513–8.
68. Mazzoli-Rocha F, Fernandes S, Einicker-Lamas M, et al. Roles of oxidative stress in signaling and inflammation induced by particulate matter. *Cell Biol Toxicol*. 2010; 5: 481–91.
69. Notley SR, Poirier MP, Sigal RJ, et al. Exercise heat stress in patients with and without type 2 diabetes. *JAMA*. 2019; 322 (14): 1409–11.
70. Semenza JC, McCullough JE, Flanders WD, et al. Excess hospital admissions during the July 1995 heat wave in Chicago. *Am J Prev Med*. 1999; 16 (4): 269–77.
71. Kenny GP, Sigal RJ, McGinn R. Body temperature regulation in diabetes. *Temperature*. 2016; 3 (1): 119–45.
72. Lauterbacher J, Dietrich D, Xsoplaki E, et al. European seasonal and annual temperature variability, trends and extremes since 1500. *Science*. 2004; 303 (5663): 1499–503.
73. Nacionalni inštitut za javno zdravje: Napotki za ravnanje ob vročini [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2014 [citirano 2021 Avg 19]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/napotki-prebivalcem-za-ravnanje-v-vrocini>
74. Tomšič S, Šelb Šemerl J, Omerzu M. Vpliv vročinskih valov na umrljivost ljudi. In: Gabrijelčič Blenkuš M, ed. Svetovni dan zdravja 2008. Podnebne spremembe vplivajo na zdravje: moje, tvoje, naše. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2008. p. 22–4.
75. ARSO OKOLJE: Kazalci zdravja in okolja. Število umrlih v obdobju vročinskih valov [internet]. Ljubljana: Agencija Republike Slovenije za okolje; 2014 [citirano 2021 Sep 23]. Dosegljivo na: <http://kazalci.arso.gov.si/sl/content/stevilo-umrlih-v-obdobju-vrocinskih-valov#article-footer-id>

Sebastijan Krajnc¹, Alina Holnthaner², Saša Ucman³, Brigita Novak Šarotar⁴

Osebnostne značilnosti in prisotnost socialne podpore samomorilno ogroženih posameznikov

Suicidality in Relation to Personality Traits and Social Support

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: samomorilno vedenje, osebnostne značilnosti, Velikih pet, čustvena stabilnost, socialna podpora

IZHODIŠČA. V dosedanjih raziskavah o povezavi med posameznimi osebnostnimi dimenzijami po modelu Velikih pet in samomorilnim vedenjem so raziskovalci ugotovili večje tveganje za samomorilno vedenje pri posameznikih z višje izraženim nevroticizmom, manjše tveganje za samomorilno vedenje pa so predstavljale višje vrednosti dimenzij vestnosti, ekstravertiranosti in sprejemljivosti, medtem ko se je odprtost pozitivno povezovala s prisotnostjo samomorilnih misli, negativno pa z dokončanim samomorom. Socialna podpora se je v dosedanjih raziskavah izkazala kot varovalni dejavnik, ki zmanjšuje tveganje za samomorilne ideacije in poskus samomora. **METODE.** Udeleženci v raziskavi so bili samomorilno ogroženi pacienti, ki so bili hospitalizirani na oddelku za psihiatrično zdravljenje ($n = 24$; 12 moških, 12 žensk; starost 20–64 let). Raziskava je potekala v obliki pogovorov ob sprejemu in pred odpustom z oddelka. Uporabili smo demografski vprašalnik, polodprt intervju, prilagojeno lestvico SAD PERSONS, Sarasonov vprašalnik o socialni podpori, vprašalnik Samoocenjevalna lestvica simptomov (The Symptom Checklist-90-Revised) in vprašalnik Velikih pet za oceno osebnosti. Statistično povezanost in razlike za zvezne spremenljivke smo preverjali s Wilcoxonovim testom in Spearmanovim koeficientom povezanosti (ρ). **REZULTATI.** Povezanost med povprečno oceno subjektivnega zadovoljstva s socialno podporo in nižjo samomorilno ogroženostjo pred odpustom se je izkazala za pozitivno in statistično značilno ($p < 0,05$), prav tako ugotavljamo srednjo do zmerno veliko negativno povezanost ($\rho = -0,471$, $p < 0,05$) med stopnjo samomorilne ogroženosti pred odpustom in dimenzijo čustvene stabilnosti. **RAZPRAVA.** Z raziskavo smo potrdili hipotezo, da se bo dimenzija čustvene stabilnosti negativno povezovala s samomorilno ogroženostjo, in deloma potrdili hipotezo, da se bo močnejša socialna podpora negativno povezovala s samomorilno ogroženostjo.

¹ Sebastijan Krajnc, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; sebastijan.krajnc1@gmail.com

² Alina Holnthaner, dr. med., Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

³ Dr. Saša Ucman, univ. dipl. psih., Center za mentalno zdravje, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva ulica 44a, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Brigita Novak Šarotar, dr. med., Center za mentalno zdravje, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Grablovičeva ulica 44a, 1000 Ljubljana; Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: suicidality, personality traits, the Big Five, neuroticism, social support

BACKGROUND. Higher risks of suicide have been observed in individuals who scored high on neuroticism traits on the Big Five personality model, and lower risks in those who scored high in the conscientiousness, extraversion and agreeableness traits. Openness has been positively correlated with suicidal ideations but negatively with carried out suicide attempts. Studies have thus far consistently implicated the protective role of social support in preventing suicidal ideation and suicide attempts. **METHODS.** Clinical interviews and self-reported questionnaires were administered to a sample of 24 ($n = 24$; 12 male, 12 female; age 20–60 years) patients with increased suicide risk who were hospitalized. Each patient was interviewed twice, on admission and before discharge. Data was obtained by means of a semi-structured interview, demographics questionnaire, the Big Five Questionnaire, Social Support Questionnaire, Symptom Checklist-90-Revised questionnaire, and suicide risk was determined with the Modified SAD PERSONS Scale. Statistical significance was determined using the t-test for dependent samples and Spearman's rank correlation coefficient (ρ). **RESULTS.** We have found a positive and statistically significant correlation between high trait neuroticism and suicidality ($\rho = -0.471$, $p < 0.05$). Perceived rate of satisfaction with social support was statistically significantly correlated with lower suicidality before discharge ($p < 0.05$). **DISCUSSION.** We have confirmed our hypothesis that neuroticism will be positively correlated with suicidal behaviour, and partially confirmed the hypothesis that strong social support will be negatively correlated with suicidality, presenting a protective factor in preventing suicide risk.

IZHODIŠČA

Vsako leto zaradi samomora umre več kot 700.000 ljudi, kar predstavlja približno 1,5% vseh smrti (1–4). Na vsak zaključen samomor se zgodi približno 20–30 poskusov, kar nanese približno 16–20 milijonov poskusov samomora letno (1, 2, 4). Zaključenih samomorov je več pri moških, medtem ko sta izražanje samomorilnega vedenja in samomorilne ideacije pogostejša pri ženskah (1, 2, 4–6). Leta 2021 je samomorilni količnik, ki predstavlja število umrlih zaradi samomora na 100.000 prebivalcev, v Sloveniji znašal 20,50 (31,94 za moške in 8,96 za ženske) (7). V absolutnih številkah to pomeni, da je za posledicami samomora v letu 2021 pri nas umrlo 432 oseb (338 moških in 94 žensk) (7).

Dejavniki tveganja za samomorilno vedenje

Razvoj samomorilnega vedenja je zapleten proces, na katerega vplivajo biološki (npr. pozitivna družinska anamneza, genetska nagnjenost), psihopatološki oz. klinični (prisotnost določenih duševnih bolezni), psihološki (npr. izraženost določenih osebnostnih lastnosti, nižje spoznavne sposobnosti), družbeni (npr. družbena izoliranost, nižji socialno-ekonomski položaj) in okoljski dejavniki (npr. gospodarske krize) (8–13). Zaradi medsebojnega prepleta vseh teh dejavnikov je opredeljevanje tveganja za samomor pri posamezniku pogosto zelo težaven proces (12, 13).

Prisotnost duševnih bolezni izrazito poveča tveganje za samomorilno vedenje

(11, 12, 14, 15). Pri osebah, ki so umrle s samomorom, so namreč zelo pogosto prisotne motnje razpoloženja, predvsem velika depresivna motnja in bipolarna motnja (12, 14–16). Tveganje za samomor je večje tudi pri osebah z osebnostnimi motnjami, posebej tistih z mejno osebnostno motnjo, in pri osebah, ki zlorabljajo alkohol in droge, posebej ob sočasno prisotnih sindromih odvisnosti (12, 17–19, 21). Samomor je med vodilnimi vzroki za smrt tudi pri pacientih s shizofrenijo (22, 23). Pogostost samomorov je prav tako večja v obdobju po odpustu iz psihiatričnih ustanov (24, 25).

Émile Durkheim in sodelavci so v raziskavi s konca 19. stoletja med prvimi izpostavili vpliv odmaknjenosti posameznika od njegovega družbenega okolja na večje tveganje za samomor (26). Številne novejšje raziskave so natančneje opredelile vpliv določenih družbenih dejavnikov na pojavnost samomora, tako je npr. pri odraslih tveganje za samomor manjše, kadar so poročeni in kadar živijo v skupnosti, v katero so vključeni (27, 28). V tem kontekstu pomembni dejavniki tveganja za samomor so tudi izguba službe oz. brezposelnost, nizek socialno-ekonomski položaj, nizka družbena stabilnost, stroge družbeno-kulturne norme v ožjem družbenem okolju in pripadnost skupnosti lezbijk, gejev, biseksualnih in transspolnih oseb (LGBT+) (12, 28–30).

Psihološki dejavniki in samomorilno vedenje

S psihološkega vidika je eden od ključnih dejavnikov, ki prispevajo k pojavljanju samomorilnih ideacij in samomorilnega vedenja, t. i. nevzdržna psihična bolečina (12). V zadnjih letih, ko je v ospredju t. i. biopsihosocialni model proučevanja dejavnikov tveganja za samomorilno vedenje, prevladuje miselnost, da sama prisotnost hude psihične bolečine ni dovolj za nastop samomorilnega vedenja pri posameznikih, temveč je potreben zapleten preplet raz-

novrstnih elementov, kot so npr. prisotnost občutkov brezupa, visoke impulzivnosti in drugih t. i. proksimalnih dejavnikov (občutkov premaganosti in ujetosti, zmožnosti načrtovanja in uresničevanja načrtov, izpostavljenosti samomorilnemu vedenju v bližnji okolici idr.), določenih kognitivnih primanjkljajev oz. zavor (npr. nezmožnosti reševanja zapletenih problemov, razcepljenega mišljenja, ruminacij, motenj spomina), kot tudi poznavanje in dostop do potencialno smrtonosnih sredstev in dejanj (12, 28, 31–35).

Osebnostne lastnosti in samomor

Vedno več dokazov, pridobljenih v dosedanjih raziskavah, kaže na povezavo med določenimi osebnostnimi lastnostmi in samomorilno ogroženostjo (28, 36, 37). Model Velikih pet dejavnikov osebnosti (Big Five Personality Traits, BIG5), katerega namen je empirično, s pomočjo v ta namen posebej oblikovanih vprašalnikov, kot sta BFQ (Big Five Questionnaire) in BFI (Big Five Inventory), izmeriti izraženost petih osebnostnih dimenzij pri posamezniku, in sicer ekstravertiranosti, sprejemljivosti, vestnosti, čustvene stabilnosti (v angleški literaturi se uporablja izraz nevroticizem, ki predstavlja nasprotni pol iste skale, kar pomeni, da ima oseba z visoko izraženim nevroticizmom nizko čustveno stabilnost in obratno) in odprtosti, predstavlja enega od najbolj razširjenih, uveljavljenih in splošljivih modelov pojasnjevanja osebnosti (36–39).

Blüml in sodelavci so v raziskavi iz leta 2013, izvedeni na reprezentativnem vzorcu nemške populacije, raziskovali povezavo med izraženostjo osebnostnih dimenzij po BIG5 in samomorilno ogroženostjo. Ugotovili so, da se nevroticizem in odprtost pozitivno povezujeta s samomorilno ogroženostjo, medtem ko se ekstravertiranost in vestnost z njo negativno povezujeta in s tem predstavljata varovalna dejavnika, ter tako potrdili ugotovitve nekaterih predhodnih

raziskav (37). Rezultati so se statistično značilno razlikovali med spoloma – ekstravertiranost in vestnost sta se izkazala kot varovalna dejavnika predvsem pri moških, nevroticizem in odprtost pa sta bila povezana z višjim samomorilnim tveganjem le pri ženskah (37).

Povezava med visoko izraženo ekstravertiranostjo in nagnjenostjo k pozitivnemu doživljanju in čustvovanju (tudi pozitivnemu afektu) je v literaturi relativno dobro raziskana in uveljavljena (37, 40–42). Prav tako velja, da so osebe z nižjimi rezultati na tej dimenziji bolj nagnjene k občutkom brezupa, k negativnemu čustvovanju in depresivni simptomatiki (40, 43, 44). Dimenzija ekstravertiranosti je bila že v več raziskavah povezana z zmanjšanim tveganjem tako za samomorilne ideacije kot tudi za poskus samomora (37–39, 46–49).

Nizko izražena čustvena stabilnost oz. visoko izražen nevroticizem se, obratno kot ekstravertiranost, povezuje z večjo nagnjenostjo k negativnemu čustvovanju in depresivnim simptomom ter z večjim tveganjem za samomorilno vedenje (37–40, 43–48). Za osebe z nizko mero čustvene stabilnosti so značilne lastnosti, kot so ranljivost, izrazita čustvenost, nestrpnost, razdražljivost in impulzivnost (36). Impulzivnost, ki pomeni predvsem večjo verjetnost, da bo posameznik kaj storil, ne da bi pred tem razmišljal o posledicah svojih dejanj, je osebna lastnost, ki je bila v dosedanjih raziskavah zelo pogosto izpostavljena kot dejavnik tveganja tako za samomorilne ideacije kot tudi poskus samomora (12, 31).

Nizko izražena sprejemljivost se je v nekaterih raziskavah izkazala za dejavnik tveganja tako za samomorilne ideacije kot tudi poskus samomora (39, 49, 50). Osebe z visoko izraženo sprejemljivostjo so običajno bolj empatične, prijaznejše, nesebične, prijateljske in v skupnosti raje sodelujejo z drugimi, kar najverjetneje zmanjša tveganje za samomor (36, 39, 49, 50). Visoko izražena vestnost se negativno povezuje

s prisotnostjo samomorilnih ideacij in predstavlja varovalni dejavnik za samomorilno vedenje (37–39, 49, 50). Odprtost se je v več raziskavah pozitivno povezovala s samomorilnimi ideacijami in višjim tveganjem za samomor, v nekaterih pa statistično značilne povezave niso uspeli potrditi (37–39, 50).

Samomor in socialna podpora

Socialna podpora je definirana kot vse, kar daje posamezniku občutek in prepričanje, da je ljubljen, da je zanj poskrbljeno in je cenjen ter da je član družbene mreže z medsebojno odvisnimi zadolžitvami (51). V kontekstu zniževanja tveganja za samomor pomeni socialna podpora predvsem prisotnost bližnjih, ki posamezniku pomagajo shajati s stresnimi dogodki v njegovem življenju in težavami, ki jih povzročajo njegova lastna psihopatologija (51). V dosedanjih raziskavah je bilo ugotovljeno, da lahko socialna podpora predstavlja varovalni dejavnik tako pred samomorilnimi ideacijami kot tudi pred poskusi samomora bodisi neposredno bodisi posredno z večanjem učinka drugih varovalnih dejavnikov, kot je dobra samopodoba, ali zniževanja simptomov tesnobe in depresije (51–56).

Nekateri avtorji poročajo, da je subjektivno doživetje podpore (oz. percepcija), ki je posameznikom na voljo, morda celo pomembnejše kot njihovi dejanski medosebni stiki (57).

Ključne uporabljene definicije

- Samomor (suicid) je dejanje, s katerim človek sam, namerno in s pričakovanjem o smrtnem izidu tega dejanja povzroči svojo smrt (31, 32).
- Poskus samomora je vasa usmerjeno samomorilno dejanje brez usodnega izida smrti, ki pa bi lahko vodilo v smrt, tudi če pri njem ne pride do poškodbe (31).
- Suicidalne ideacije predstavljajo razmišljanje o samomoru, pretehtavanje in načrtovanje samomora (31).

- Parasuicid oz. parasuicidalna gesta je poskus samomora, pri katerem si oseba ne želi zares umreti (31).

Namen raziskave in hipoteze

Narava odnosa med konstrukti samomorilnega vedenja, socialne podpore in osebnostnih značilnosti je v slovenskem prostoru manj raziskano področje, zato je bil namen pričujoče raziskave pridobiti poglobljene podatke o samomorilno ogroženih posameznikih, ki so bili hospitalizirani na oddelku za psihiatrično zdravljenje. S pomočjo polodprtih intervjujev in uporabe merskih instrumentov smo želeli natančneje opredeliti vrsto in okoliščine samomorilnega vedenja teh posameznikov, opredeliti izraženo psihopatološko simptomatiko in morebitne spremembe v le-tej med hospitalizacijo, si ustvariti predstavo o njihovih osebnostnih lastnostih in njihovem družbenem okolju ter pridobiti vpogled v življenjske okoliščine, ki so jih pripeljale do prelomne točke. Prav tako nas je natančneje zanimalo, na kakšen način se na omenjenem vzorcu izraženo posameznih osebnostnih lastnosti po BIG5 in jakost socialne podpore povezuje s samomorilnim vedenjem.

Na podlagi ugotovitev predhodnih raziskav smo si zastavili naslednje hipoteze:

- Ekstravertiranost se negativno povezuje s samomorilnim vedenjem.
- Čustvena stabilnost se negativno povezuje s samomorilnim vedenjem.
- Vestnost se negativno povezuje s samomorilnim vedenjem.
- Odprtost se pozitivno povezuje s samomorilnim vedenjem.
- Sprejemljivost se negativno povezuje s samomorilnim vedenjem.
- Močna socialna podpora se negativno povezuje s samomorilnim vedenjem.

METODE Udeleženci

V raziskavo so bili vključeni samomorilno ogroženi posamezniki, ki so bili hospitali-

zirani na oddelku za psihiatrično zdravljenje in so izpolnjevali vključitvene kriterije. Vključenih je bilo 24 preiskovancev, starih 20–64 let, od tega jih je bilo deset hospitaliziranih po samomorilnem poskusu. Povprečna starost preiskovancev je bila 39,1 leta (SD = 14,3).

Vključitveni in izključitveni kriteriji

V raziskavo so bili vključeni samomorilno ogroženi posamezniki, stari nad 18 let, hospitalizirani na kliničnem oddelku za psihiatrično zdravljenje. Vključeni so bili tako tisti, ki so bili hospitalizirani po poskusu samomora (vključno s primeri, ko je šlo za parasuicidalne geste), kot tudi tisti, ki so imeli zgolj samomorilne misli z načrtom oz. brez načrta.

Izključitveni kriteriji so bili: prisotnost psihoze, bipolarna motnja razpoloženja, sindrom demence oz. prisotnost kognitivnega upada in starost pod 18 let. Demografske značilnosti udeležencev v raziskavi prikazuje tabela 1.

Postopek

Raziskava je potekala v obdobju med aprilom 2018 in septembrom 2019. Vse kandidate smo na oddelku za psihiatrično zdravljenje najprej seznanili s potekom raziskave in pridobili njihovo pisno soglasje. Vsi so bili seznanjeni s tem, da je sodelovanje v raziskavi prostovoljno in ga lahko kadar koli prekinemo. Za sodelovanje niso prejeli nadomestila. Z njimi smo se sestali dvakrat – prvič v okviru 48 ur po sprejemu na oddelk, drugič pa na dan odpusta oz. dan pred tem. Prvi pregled smo izvedli s kratkim zamikom, ker bi lahko bili preiskovanci takoj po sprejemu še preveč nestabilni, ob daljšem čakanju pa bi se lahko simptomi že umaknili. Ob prvem pregledu smo udeležence prosili, naj rešijo demografski vprašalnik. Nato smo z njimi opravili klinični pregled oz. pogovor. Med pogovorom smo pridobili odgovore na vprašanja v polodprtem intervjuju ter ocenili samomorilno

Tabela 1. Demografske značilnosti udeležencev v raziskavi. N – število posameznikov.

		N	Delež (%)
Spol	moški	12	50
	ženski	12	50
Izobrazba	osnovnošolska	2	9
	srednja (poklicna) šola	10	42
	gimnazija	6	25
	dodiplomski univerzitetni program	2	8
	višješolski program	2	8
	magisterij	2	8
	doktorat	0	0
Prebivališče	vas	13	54
	manjše mesto	5	21
	večje mesto	6	25
Zaposlitev	zaposlen	13	54
	samozaposlen	1	4
	brezposeln	3	12
	upokojenec	3	13
	invalidski upokojenec	0	0
	dijak/študent	4	17
Zakonski status	samski	7	29
	v razmerju	4	17
	poročen	6	25
	v zunajzakonski skupnosti	4	17
	ločen	3	12
	ovdovel	0	0
Socialno-ekonomski položaj	visok	0	0
	srednji	17	71
	nizek	7	29
Prisotnost psihiatrične diagnoze pri preiskovancu	da	14	58
	ne	7	29
	ne vem	3	13
Psihiatrična diagnoza pri svojcih	da	10	42
	ne	14	58

ogroženost. Nato smo jih prosili, naj rešijo vprašalnik o socialni podpori in o psihopatološki simptomatiki. Pred odpustom smo opravili ponovni klinični pregled in ocenili stopnjo samomorilne ogroženosti. Ponovno so rešili vprašalnik o socialni podpori in psihopatološki simptomatiki. Pred odpustom, ko je bilo njihovo psihično stanje stabilno, so izpolnili še osebnostni vprašalnik.

Uporabljeni merski instrumenti

Demografski vprašalnik

Oblikovali smo demografski vprašalnik, ki je zajemal: starost, spol, poklic, najvišjo doseženo stopnjo izobrazbe, zaposlitveni in zakonski status, bivališče, socialno-ekonomski položaj ter prisotnost psihiatrične diagnoze pri preiskovancih in njihovih svojcih.

Prilagojena lestvica SAD PERSONS

Za oceno samomorilne ogroženosti smo uporabili prilagojeno lestvico SAD PERSONS (Modified SAD PERSONS Scale, MSPS), ki se pogosto uporablja v klinični praksi in je primerna tudi za zdravnike brez psihiatrične izobrazbe (58, 59). Vprašalnik je prikazan v tabeli 2. Vsaka črka predstavlja dejavnik tveganja za samomorilno vede-

nje. Če je pri posamezniku dejavnik tveganja prisoten, dobi ustrezno število točk. Hockberger in Rothstein sta v raziskavi, v kateri sta oblikovala lestvico MSPS, poročala, da je imel rezultat ≤ 5 točk 95-% negativno napovedno vrednost za potrebo po bolnišničnem zdravljenju, rezultat ≥ 6 točk pa je napovedal potrebo po bolnišničnem zdravljenju s 94-% občutljivostjo in 71-% specifičnostjo (58). V eni izmed kasnejših raziskav, v kateri so uporabili lestvico MSPS pri izključno psihiatrični populaciji, so izračunali občutljivost lestvice 100 % in specifičnost 60 % (59).

Vprašalnik socialne podpore 6

Za oceno socialne podpore smo uporabili skrajšano šesto verzijo Sarasonove lestvice socialne podpore (Social Support Questionnaire 6, SSQ6). Vprašalnik je sestavljen iz dveh delov, vsak del pa iz šestih vprašanj. V prvem delu mora preiskovanec pri vsakem vprašanju naštetih osebe, ki mu predstavljajo oporo v različnih situacijah, in navesti, v kakšnem odnosu je z njimi (dobimo rezultat število na Sarasonovi lestvici socialne podpore (Social Support Questionnaire Number, SSQN)), v drugem delu pa oceni zadovoljstvo (dobimo rezultat

Tabela 2. Prilagojena lestvica SAD PERSONS (Modified SAD PERSONS Scale, MSPS) (58).

Črka	Faktor	Točke
S	Spol (angl. <i>sex</i>) – moški	1
A	Starost (angl. <i>age</i>) – < 19 ali > 45 let	1
D	Depresija ali brezup (angl. <i>depression or hopelessness</i>)	2
P	Prejšnji poskusi samomora ali psihiatrična zdravljenja (angl. <i>previous attempts or psychiatric care</i>)	1
E	Prekomerna raba alkohola ali drog (angl. <i>excessive alcohol or drug use</i>)	1
R	Izguba razumske presoje (angl. <i>rational thinking loss</i>)	2
S	Ločen/-a ali ovdovel/-a (angl. <i>separated, divorced, widowed</i>)	1
O	Organiziran ali resen načrt (angl. <i>organized or serious attempt</i>)	2
N	Brez družbene mreže (angl. <i>no social support</i>)	1
S	Izražen namen za samomorilni poskus v prihodnosti (angl. <i>stated future attempt</i>)	2

zadovoljstvo na Sarasonovi lestvici socialne podpore (Social Support Questionnaire Satisfaction, SSQS)) s posameznim vidikom socialne podpore (6 – zelo zadovoljen/-na; 1 – zelo nezadovoljen/-na). V raziskavi, v kateri je Sarason s sodelavci oblikoval SSQ6 na podlagi izvirnega vprašalnika lestvice socialne podpore (Social Support Questionnaire, SSQ), je bila dokazana visoka zanesljivost pri ponovnem testiranju in notranja zanesljivost vprašalnika (koeficient Cronbach α je za vprašalnik SSQ6 znašal 0,90–0,93) (60). Prav tako so s primerjavo psihometričnih značilnosti SSQ6 s SSQ dokazali, da je SSQ6 sprejemljivo nadomestilo za SSQ, kadar je treba upoštevati čas reševanja vprašalnika (60). Vprašalnik SSQ6 je bil zaradi uporabe v naši raziskavi prirejen iz angleškega jezika v slovenščino z enosmernim prevodom.

Vprašalnik Samoocenjevalna lestvica simptomov

Psihopatološko simptomatiko pri preiskovancih smo ocenili s pomočjo Samoocenjevalne lestvice simptomov (Symptom Checklist-90-Revised, SCL-90-R®). Sestavljena je iz 90 vprašanj o pogostosti simptomov v določenem časovnem okviru (zadnji teden). Pri vsakem vprašanju preiskovanec na lestvici 0–4 oceni, do katere mere so ga posamezne težave v zadnjem tednu obremenjevale (0 – sploh ne; 4 – skrajno). Z vprašalnikom je mogoče izmeriti izraženost simptomov na devetih različnih dimenzijah: somatizacija, obsesivno-kompulzivna simptomatika, medosebna občutljivost, depresivnost, anksioznost, sovražnost, fobična anksioznost, paranoidna ideacija in dodatni simptomi (61). Povprečen rezultat vseh 90 postavk daje vrednost GSI (Global Severity Index), ki se pogosto uporablja kot globalni indeks psihološkega distresa (62). Notranja zanesljivost za lestvico je bila v dosedanjih raziskavah (1997, 1999 in 2014) neprestano visoka, in sicer je koeficient Cronbach α meril 0,82–0,98 za

posamezne poddimenzije ter 0,81–0,98 za GSI (61).

Vprašalnik Velikih pet z desetimi postavkami

Za oceno osebnosti smo uporabili kratko verzijo vprašalnika po modelu Velikih pet dejavnikov osebnosti z desetimi postavkami (Big Five Questionnaire with 10 statements, BFQ10), ki sta ga leta 2007 razvila Rammstedt in John. Sestavila sta ga tako, da sta izbrala tiste postavke iz vprašalnika BFQ11, ki so bile najbolj reprezentativne za vsakega izmed BIG5-dejavnikov osebnosti. Razvit je bil na vzorcu ameriških ($n = 1.627$) in nemških študentov ($n = 833$) in vsebuje po dve postavki za vsako dimenzijo: postavki ena in šest ocenjujeta ekstravertiranost, postavki dve in sedem sprejemljivost, postavki tri in osem vestnost, postavki štiri in devet čustveno stabilnost, postavki pet in deset odprtost. Vsako postavko posameznik oceni z vrednostmi 1–5, glede na to, koliko se mu zdi veljavna zanj (1 – sploh ne velja zame; 5 – popolnoma velja zame). Rezultat za posamezno dimenzijo je seštevek vrednosti za to dimenzijo, s tem da se postavke ena, sedem, tri, devet in pet vrednotijo obratno, kar pomeni, da se ocene pri teh postavkah simetrično prezrcalijo preko središčne ocene. Zanesljivost vprašalnika je bila preverjena s ponovnim testiranjem čez šest do osem tednov pri obeh skupinah študentov. Test-retest korelacije so variirale med 0,86 in 0,84. Povprečen koeficient stabilnosti po drugem testu je znašal 0,75 ($r = 0,72$ pri ameriških in $r = 0,78$ pri nemških študentih), kar nakazuje na zadovoljivo zanesljivost vprašalnika (63–65).

Statistična analiza

Podatke smo obdelali z računalniškim programom Microsoft® Office Excel in jih statistično analizirali z računalniškim programom IBM® SPSS® Statistics. Po pregledu opisne statistike in testov normalnosti porazdelitve pri vključenih spremenljivkah

smo ugotovili, da porazdelitev podatkov odstopa od normalne, zato smo v nadaljevanju uporabili neparametrične teste. Za izračun povezanosti med spremenljivkami smo uporabili Spearmanov koeficient povezanosti (ρ), v nadaljevanju je bil uporabljen tudi Wilcoxonov primerjalni test za odvisne vzorce. Za kriterij statistične značilnosti smo upoštevali vrednost $p < 0,05$.

Dovoljenje za opravljanje raziskave

Vsi preiskovanci so bili seznanjeni z raziskavo in so pristali na sodelovanje s pisnim dovoljenjem. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko dne 10. 4. 2018 (št. odločbe 0120-163/2018/4).

REZULTATI

Rezultati, pridobljeni v sklopu dveh polodprtih intervjujev

Tabela 3 prikazuje vprašanja, ki smo jih preiskovancem zastavili v sklopu dveh polodprtih intervjujev ob sprejemu in pred odpustom, in razporeditev odgovorov na ta vprašanja. Iz tabele je razvidno, da je na vprašanje: »Ali ste pred tokratnim sprejemom poskušali narediti samomor?« osem od skupno 24 preiskovancev odgovorilo, da so pred sprejemom imeli zgolj samomorilne misli. Takoj za tem sledijo tisti, ki so bili hospitalizirani po resnem poskusu – sedem udeležencev. Šest preiskovancev je opisovalo samomorilne misli z načrtom, prisotne pred sprejemom, trije preiskovanci pa so bili hospitalizirani po parasuicidalni gesti. Vprašanje »Kako pogosto ste imeli samomorilne misli v zadnjih dveh mesecih?« je bilo preiskovancem zastavljeno samo ob prvem pogovoru kmalu po sprejemu v bolnišnico. Največ preiskovancev (devet) je navajalo, da so se jim samomorilne misli pojavljale zelo pogosto oz. vsak dan. Petim preiskovancem so se samomorilne misli pojavljale pogosto oz. večkrat na teden, prav tako jih je pet opisovalo pojav samomorilnih misli le na dan oz. večer pred samo-

morilnim poskusom. Štirje preiskovanci so navajali samomorilne misli redko oz. nekajkrat na mesec, pri posamezniku/-ici, ki je na vprašanje odgovoril/-a z »nikoli«, pa se je izkazalo, da je bil/-a sprejet/-a v bolnišnico zaradi parasuicidalne geste.

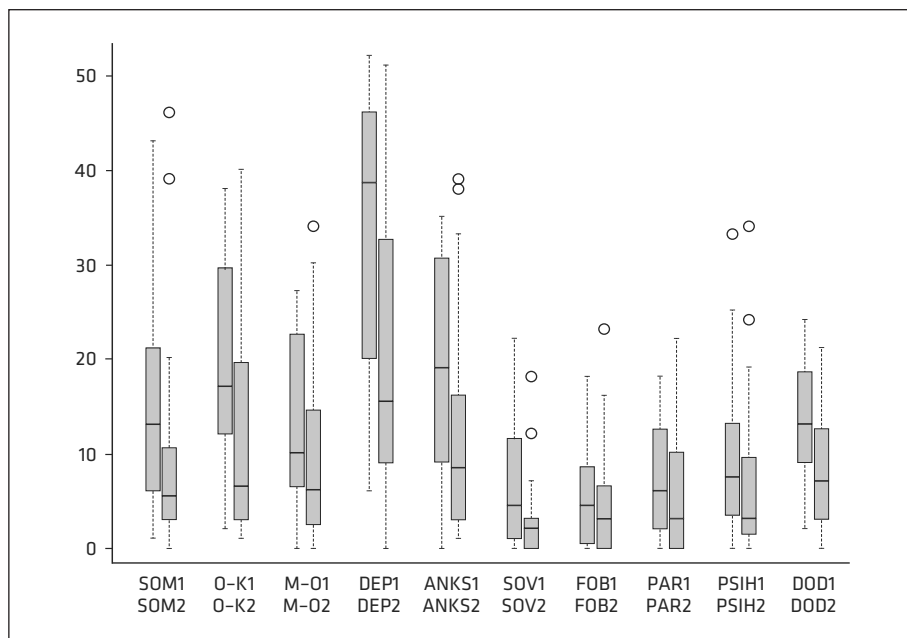
Večina (dvajset) jih je opisovala pojav vsaj enega stresnega dogodka v zadnjih šestih mesecih pred sprejemom, najpogostejše ločitev oz. razvezo, težave v partnerskem odnosu in stres na delovnem mestu. Na vprašanje »Ali ste že kdaj v preteklosti poskušali storiti samomor?« je osem preiskovancev odgovorilo pritrdilno, 14 pa jih je pretekli poskus samomora zanikalo. Na vprašanje »Kako se je vaše razpoloženje spremenilo v zadnjem mesecu?«, ki je bilo preiskovancem zastavljeno ob prvem pogovoru, je 21 preiskovancev odgovorilo »na slabše«, dva sta navajala razpoloženska nihanja, eden pa ni navajal sprememb. Ob drugem pogovoru (tik pred odpustom z oddelka za psihiatrično zdravljenje) je 20 preiskovancev navajalo subjektivno izboljšanje razpoloženja v primerjavi s prejšnjim pogovorom, štirje pa niso opazili sprememb. Na vprašanje »Ali imate še vedno samomorilne misli/načrt?« je v prvem pogovoru 17 preiskovancev odgovorilo, da nima več samomorilnih misli, sedem jih je samomorilne misli še navajalo. Ob drugem pogovoru jih 18 ni več navajalo samomorilnih misli, pri šestih posameznikih pa so se te še vedno pojavljale.

Spremembe v izraženosti psihopatološke simptomatike od sprejema do odpusta

Slika 1 prikazuje spremembo v izraženosti psihopatološke simptomatike, ocenjene s pomočjo vprašalnika SCL-90-R®, v času med dvema pogovoroma, ki sta bila opravljena ob sprejemu in pred odpustom. Iz slike je razvidno, da je bila povprečna izraženost simptomov v sklopu posameznih psihopatoloških dimenzij in dodatnih simptomov pred odpustom nižja kot ob sprejemu.

Tabela 3. Odgovori na vprašanja, zastavljena v sklopu dveh polodprtih intervjujev.

Vprašanja (intervju, v katerem je bilo vprašanje zastavljeno)	Odgovori	Število preiskovancev, ki so odgovorili s tem odgovorom
Ali ste pred tokratnim sprejemom poskušali narediti samomor?	Ne.	0
(prvi intervju)	Imel/-a sem samomorilne misli.	8
	Imel/-a sem samomorilne misli z načrtom.	6
	Poskušal/-a sem narediti samomor.	7
	Poskušal/-a sem narediti samomor, vendar nisem želel/-a zares umreti.	3
Kako pogosto ste imeli samomorilne misli v zadnjih dveh mesecih?	Nikoli.	1
(prvi intervju)	Redko (nekajkrat na mesec).	4
	Le dan/večer pred poskusom samomora.	5
	Pogosto (večkrat na teden).	5
	Zelo pogosto (vsak dan).	9
Ali se vam je v zadnjih šestih mesecih zgodil kateri izmed naslednjih dogodkov?	Ločitev/razveza.	6
(prvi intervju)	Težave v partnerskem odnosu.	6
	Smrt bližnjega.	3
	Huda bolezen.	3
	Huda bolezen bližnjega.	5
	Stres na delovnem mestu.	6
	Izguba službe.	2
	Drug stresen dogodek.	6
Ali ste že kdaj v preteklosti poskušali storiti samomor?	Da.	8
(prvi intervju)	Ne.	14
Kako se je vaše razpoloženje spremenilo v zadnjem mesecu?	Na slabše.	21
(prvi intervju)	Na boljše.	0
	Opazil/-a sem nihanja razpoloženja.	2
	Nisem opazil/-a spremembe.	1
Kako se je vaše razpoloženje spremenilo od zadnjega pogovora?	Na slabše.	0
(drugi intervju)	Na boljše.	20
	Nisem opazil/-a spremembe.	4
Ali imate še vedno samomorilne misli/načrt?	Ob prvem pogovoru.	Da. 7
(oba intervjuja)		Ne. 17
	Ob drugem pogovoru.	Da. 6
		Ne. 18



Slika 1. Izraženost psihopatološke simptomatike ob sprejemu in pred odpustom. Število ena ob posamezni dimenziji pomeni izraženost simptomatike ob sprejemu. Število dve ob posamezni dimenziji pomeni izraženost simptomatike pred odpustom. SOM – somatizacija, O-K – obsesije in kompulzije, M-O – medosebna občutljivost, DEP – depresivnost, ANKS – anksioznost, SOV – sovražnost, FOB – fobična anksioznost, PAR – paranoidnost, PSIH – psihotizem, DOD – dodatni simptomi.

Spremembe v izraženosti socialne podpore od sprejema do odpusta

Slika 2 in slika 3 prikazujeta spremembe v reševanju vprašalnika SSQ6. Slika 2 prikazuje spremembo v povprečnem številu oseb, ki so jih preiskovanci navedli pri posameznem vprašanju (rezultat SSQN), medtem ko je s slike 3 razvidna sprememba v subjektivni oceni zadovoljstva s socialno podporo pri posameznem vprašanju (rezultat SSQS).

Za preverjanje razlik v podani oceni zadovoljstva s socialno podporo in povprečnem številu oseb, ki so jih navedli na vprašalniku SSQ6 ob sprejemu in pred odpustom, smo uporabili neparametrični Wilcoxonov test. Preiskovanci so v drugem pogovoru našli več oseb ($Me = 2,60$), ki so jim v oporo, kot v prvem pogovoru ($Me = 2,60$), pri čemer se je razlika izkazala za statistično značilno ($z = -2,35$, $p < 0,05$).

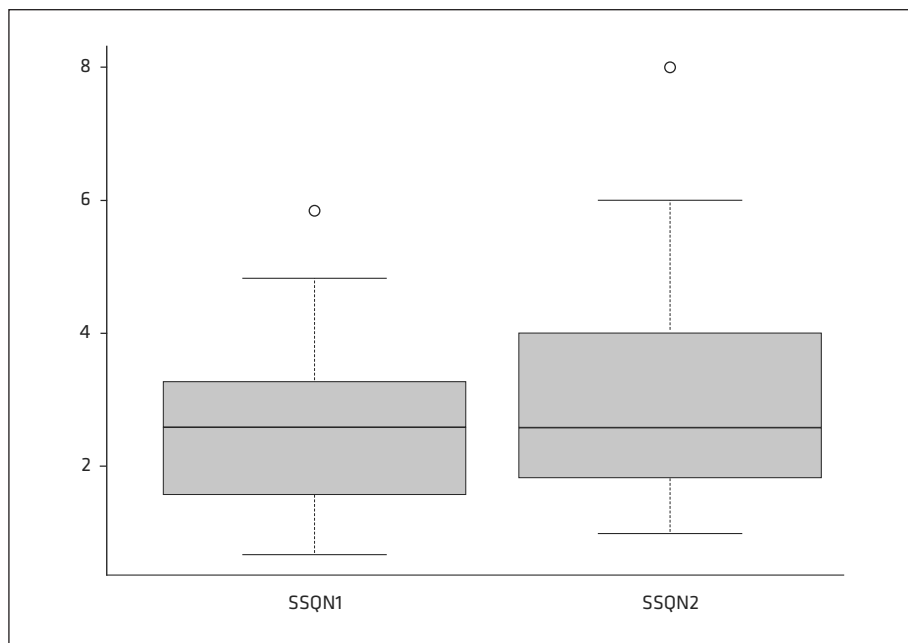
Za statistično značilno se je izkazala tudi razlika v subjektivnem zadovoljstvu s socialno podporo ($Me_{pred} = 5,59$; $Me_{po} = 5,50$) med obema pogovoroma ($z = -2,17$, $p < 0,05$).

Spremembe v stopnji samomorilne ogroženosti

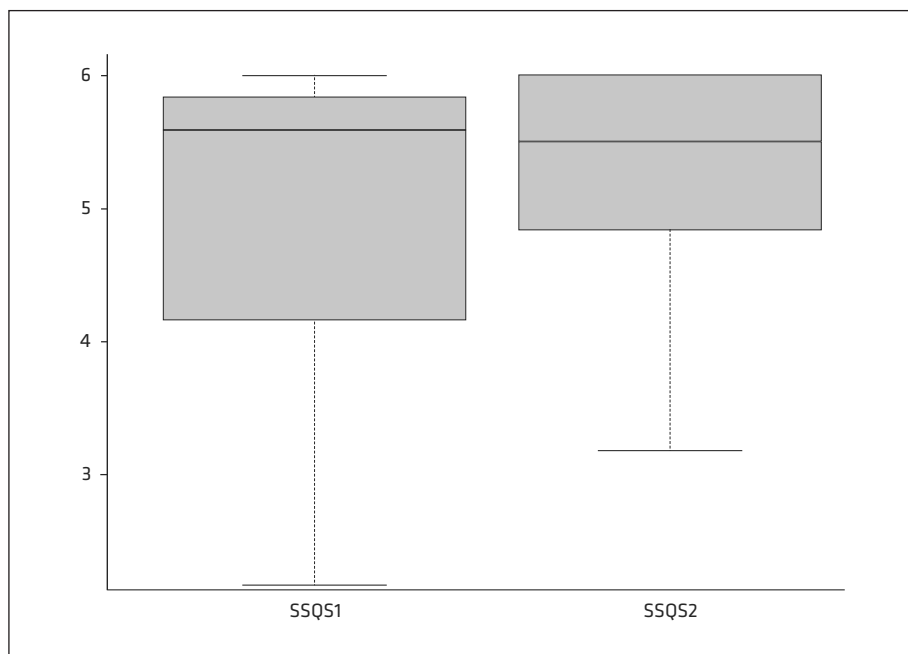
Wilcoxonov test kaže, da je bila izmerjena stopnja samomorilne ogroženosti ob sprejemu ($Me = 4,50$) višja kot pred odpustom ($Me = 3,00$), razlika se je izkazala za statistično značilno ($z = -3,79$; $p < 0,001$). Spremembe so prikazane tudi na sliki 4.

Subjektivno zadovoljstvo s socialno podporo ob odpustu se povezuje s samomorilno ogroženostjo

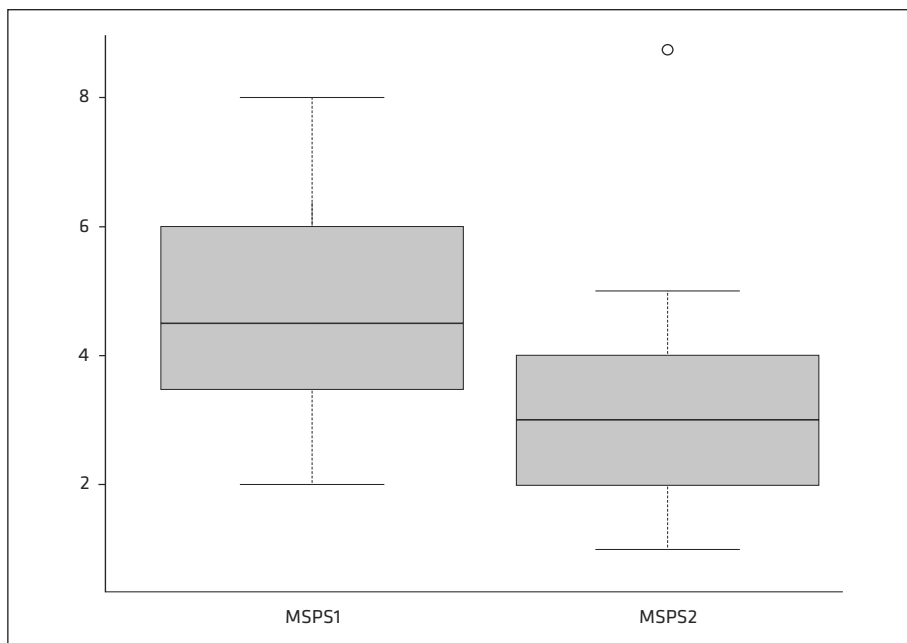
Tabela 4 prikazuje povezanost med rezultati SSQN in SSQS ob sprejemu ter pred odpustom s stopnjo samomorilne ogroženosti,



Slika 2. Spremembe v povprečnem številu oseb, ki so jih posamezniki navedli pri Sarasonovi lestvici socialne podpore (Social Support Questionnaire Number, SSQN). SSQN1 – rezultat ob sprejemu, SSQN2 – rezultat pred odpustom.



Slika 3. Ocena zadovoljstva s socialno podporo na Sarasonovi lestvici (Social Support Questionnaire Satisfaction, SSQS). SSQS1 – rezultat ob sprejemu, SSQS2 – rezultat pred odpustom.



Slika 4. Stopnja samomorilnosti ob sprejemu in pred odpustom, merjena s prilagojeno lestvico SAD PERSONS (Modified SAD PERSONS Scale, MSPS). MSPS1 – stopnja samomorilne ogroženosti ob sprejemu, MSPS2 – stopnja samomorilne ogroženosti pred odpustom.

merjene z MSPS, prav tako ob sprejemu in pred odpustom. Iz tabele je razvidno, da je povezanost med povprečno subjektivno oceno zadovoljstva s socialno podporo pred odpustom (SSQS2) in stopnjo samomorilne ogroženosti pred odpustom (MSPS2)

negativna ter srednje do zmerno velika in statistično značilna ($p < 0,05$). To pomeni, da so tisti, ki so se pred odpustom ocenjevali kot bolj zadovoljne s svojo socialno podporo, imeli takrat tudi nižjo stopnjo samomorilne ogroženosti in obratno. Povezanosti med

Tabela 4. Povezanost (p) med SSQN, SSQS in MSPS ob sprejemu in pred odpustom. SSQN1 – število na Sarasonovi lestvici socialne podpore ob sprejemu (Social support questionnaire Number 1), SSQN2 – število na Sarasonovi lestvici socialne podpore pred odpustom (Social support questionnaire Number 2), SSQS1 – zadovoljstvo na Sarasonovi lestvici socialne podpore ob sprejemu (Social Support Questionnaire Satisfaction 1), SSQS2 – zadovoljstvo na Sarasonovi lestvici socialne podpore pred odpustom (Social Support Questionnaire Satisfaction 2), MSPS1 – prilagojena lestvica SAD PERSONS ob sprejemu (Modified SAD PERSONS Scale 1), MSPS2 – prilagojena lestvica SAD PERSONS pred odpustom (Modified SAD PERSONS Scale 2).

Spremenljivka	1	2	3	4	5	6
1 SSQN1	1					
2 SSQS1	0,343	1				
3 MSPS1	-0,102	-0,197	1			
4 SSQN2	0,765	0,054	0,079	1		
5 SSQS2	0,409	0,703	-0,248	0,310	1	
6 MSPS2	-0,290	-0,309	0,690	-0,184	-0,458	1

dejanskim številom oseb, ki predstavljajo socialno podporo posameznikom (SSQN1, SSQN2), in stopnjo samomorilne ogroženosti (MSPS1, MSPS2) se niso izkazale za statistično značilne v nobenem izmed pogovorov. Prav tako so povezanosti med zadovoljstvom s socialno podporo v prvem pogovoru (SSQS1) in stopnjo samomorilne ogroženosti (MSPS1) nizke in niso statistično značilne.

Povezanost dimenzij Velikih pet s stopnjo samomorilne ogroženosti pred odpustom

Za izračun povezanosti med dimenzijami BIG5 in MSPS, izpolnjeno pred odpustom, smo uporabili ρ . Povezanosti med dejavniki ekstravertiranosti ($\rho = -0,105$), sprejemljivosti ($\rho = -0,121$), vestnosti ($\rho = -0,208$) in odprtosti ($\rho = 0,020$) s stopnjo samomorilne ogroženosti pred odpustom se niso izkazale za statistično značilne, medtem ko ugotavljamo srednjo do zmerno močno negativno povezanost ($\rho = -0,471$, $p < 0,05$) med stopnjo samomorilne ogroženosti pred odpustom in dimenzijo čustvene stabilnosti. Osebe, ki so dosegale višji rezultat na MSPS2 (so bile bolj samomorilno ogrožene), so izkazovale večjo nagnjenost k nevroticizmu in obratno – bolj čustveno stabilne osebe so se pokazale kot samomorilno manj ogrožene.

RAZPRAVA

V pričujoči raziskavi smo s pomočjo polodprtih intervjujev želeli pridobiti poglobljene informacije o osebnostnih lastnostih, družbenem okolju in življenjskih okoliščinah samomorilno ogroženih posameznikov, ki so bili hospitalizirani na kliničnem oddelku za psihiatrično zdravljenje, in nato s pomočjo predložitve merskih instrumentov ter statistične analize ugotoviti, ali je v našem vzorcu prišlo do sprememb v izraženosti psihopatološke simptomatike (somatizacije, obsesij in kompulzij, medosebne občutljivosti, depresivnosti, anksioznosti, sovražnosti, fobične anksi-

oznosti, paranoidnosti, psihoticizma ter dodatnih simptomov, merjenih z vprašalnikom SCL-90-R®) med hospitalizacijo, ter ali je obstajala povezanost med izraženostjo posameznih osebnostnih lastnosti po BIG5 in izraženostjo družbene podpore ter samomorilno ogroženostjo.

Demografske značilnosti našega vzorca

Največ preiskovancev v naši raziskavi je ocenilo svoj socialno-ekonomski položaj kot srednjega, nihče pa kot visokega. Večina (18 od 24) jih je dosegla V. stopnjo izobrazbe (končana osnovna šola, srednja (poklicna) šola ali gimnazija). Nižji družbeni položaj, povezan s nižjo stopnjo izobrazbe, slabše plačanim mestom zaposlitve in nizkim povprečnim letnim zaslužkom posameznika predstavlja dejavnik tveganja za samomorilnost (4, 10–12). Večina samomorov (78 %) v svetu se namreč zgodi v državah z nizkimi do srednje visokimi prihodki (angl. *low to middle income countries*) (4). V naši raziskavi so preiskovanci sicer podali subjektivno oceno lastnega socialno-ekonomskega položaja, ki ni nujno zanesljiv pokazatelj dejanskega ekonomskega položaja posameznika, za razliko od zanesljivejših mer, kot je npr. višina mesečnega dohodka posameznika oz. družine.

Spremembe psihološkega stanja med hospitalizacijo

Rezultati kažejo, da je pri udeležencih med hospitalizacijo prišlo do izboljšanja v vseh psihopatoloških dimenzijah. Med pogovorom je 20 udeležencev opisalo tudi subjektivno izboljšanje razpoloženja (kar smo ugotavljali z vprašanjem »Kako se je vaše razpoloženje spremenilo od zadnjega pogovora?« v sklopu polodprtega intervjuja), štirje pa niso opazili sprememb. Predvidevamo, da so te spremembe posledica kombinacije umiritve akutne psihološke stiske in uspešnih interventnih pristopov. V nadaljnjih raziskavah bi bilo smiselno

podrobneje proučiti tiste dejavnike oz. interventne pristope, ki vplivajo na izboljšanje psihopatološke simptomatike med hospitalizacijo.

Ugotovitve kvalitativnih intervjujev

Velik delež naših preiskovancev je imel pred bolnišničnim zdravljenjem pogosto prisotne samomorilne misli, vendar jih je le sedem dejansko poskusilo narediti samomor oz. so bili hospitalizirani po resnem poskusu samomora. Kadar govorimo o samomorilnem vedenju v kontekstu kriznih intervencij, se moramo zavedati, da so le-te velikokrat potrebne tudi pri posameznikih, pri katerih ni prišlo do poskusa samomora, ampak so pri njih izražene druge oblike samomorilnega vedenja, kot so na primer parasuicidalne geste ali samomorilne ideacije. V novejših raziskavah je namreč pogosto izpostavljena pomembnost prehoda iz slednjih, ki predstavljajo razmišljanje o samomoru, pretehtavanje in načrtovanje samomora, v dejanski poskus samomora, in razlikovanja med tema dvema pojavoma (31, 33, 38). Večina posameznikov ima namreč nadzor nad lastnimi samomorilnimi ideacijami, zato prisotnost le-teh v večini primerov ne privede do poskusa samomora. Raziskovalci prav tako ugotavljajo, da so samomorilne ideacije zelo raznolik pojav, ki lahko dramatično niha v jakosti, trajanju in značaju (65). Pri večini naših preiskovancev so bile samomorilne misli (brez načrta) prisotne najmanj vsak teden pred hospitalizacijo, nekaj preiskovancev pa je poročalo, da so se jim misli na samomor pojavile le na dan oz. večer pred samomorilnim poskusom.

V raziskavah so bili kot dejavnik tveganja za samomorilno vedenje pogosto izpostavljeni stresni življenjski dogodki, kot so npr. smrt bližnjega, ločitev, pojav hude bolezni, izguba službe ipd. (12, 66). Tudi v naši raziskavi je večina udeležencev opisovala enega ali več stresnih dogodkov

v zadnji polovici leta pred hospitalizacijo (najpogosteje ločitev oz. razvezo, težave v partnerskem odnosu in stres na delovnem mestu).

Osebnostne lastnosti in samomorilno vedenje

Z raziskavo smo želeli raziskati povezanost izraženosti posameznih osebnostnih dimenzij po BIG5 s samomorilno ogroženostjo posameznikov. Hipotezo, da se bo dimenzija čustvene stabilnosti negativno povezovala s samomorilno ogroženostjo, smo potrdili. Dobljeni rezultati se skladajo z ugotovitvami drugih avtorjev, ki ugotavljajo, da se nizka čustvena stabilnost najpogosteje izmed petih dimenzij osebnosti povezuje z višjo samomorilno ogroženostjo (37–40, 43–48).

Posamezniki z nizko mero čustvene stabilnosti imajo običajno višje izraženo impulzivnost, kar pomeni, da je verjetnost za impulzivna dejanja pri njih večja kot pri posameznikih, ki so bolj čustveno stabilni, kar se je v dosedanjih raziskavah pokazalo kot pomemben dejavnik tveganja za samomorilno vedenje, predvsem pri prehodu iz samomorilnih ideacij v poskus samomora (36, 63, 67–70). Povezavo lahko razlagamo tudi z večjo dovzetnostjo za negativna občutja pri osebah z nizko izraženo čustveno stabilnostjo in posledično nagnjenostjo k občutkom brezupa in depresivnosti, ki sta sama po sebi dejavnika tveganja za samomor (33, 40, 43, 44). Lahko pa povezanost nizke čustvene stabilnosti s samomorilno ogroženostjo razlagamo tudi s slabše razvitimi mehanizmi spoprijemanja s stresom (71).

Statistično značilna povezanost med samomorilno ogroženostjo in dimenzijo sprejemljivosti, ki se je v nekaterih dosedanjih raziskavah izkazala kot varovalni dejavnik pred samomorom, se ni pokazala. Prav tako se ni pokazala statistično značilna povezanost med dimenzijami ekstravertiranosti, odprtosti, vestnosti in samomorilnim

vedenjem. Razlog bi lahko bil v premajhnem številu preiskovancev, predvsem tistih, ki so dejansko poskušali narediti samomor. Tovrstni rezultati bi lahko bili tudi posledica nizke zastopanosti posameznih starostnih skupin, saj nekateri avtorji poročajo o različnih povezavah med osebnostnimi lastnostmi in samomorilno ogroženostjo glede na starostne skupine. V raziskavi iz leta 2020, opravljeni na vzorcu korejske populacije, so se namreč pri mladih odraslih samomorilne ideacije negativno povezovala s sprejemljivostjo in pozitivno z odprtostjo. Slednja se je statistično značilno pozitivno povezovala s samomorilnimi ideacijami tudi v skupini starejših udeležencev, pri čemer pa se je v tej starostni skupini z omenjenim konstruktom statistično značilno negativno povezovala še vestnost. Dimenzija čustvene stabilnosti se je edina izmed BIG5-dimenzij osebnosti izkazala kot statistično značilen napovednik samomorilnega vedenja v vseh starostnih skupinah (39).

Socialna podpora in samomorilno vedenje

Kot drugo smo z raziskavo želeli ugotoviti povezavo med samomorilno ogroženostjo in jakostjo socialne podpore, ki se je v dosedanjih raziskavah, bodisi na posreden (predvsem z zniževanjem depresivnosti) ali neposreden način, izkazala za varovalni dejavnik pred samomorilnimi ideacijami in poskusom samomora (51–56).

Namenili smo se ugotoviti, kolikšno je število takšnih posameznikov v družbenem krogu preiskovancev, na katere se lahko le-ti zanesejo, ko se znajdejo v stiski, da smo lahko podali natančno številčno oceno moči socialne podpore pri vsakem preiskovancu. Zanimalo nas je tudi njihovo subjektivno zadovoljstvo s socialno podporo.

Ugotovili smo statistično značilno povezanost med subjektivno oceno zadovoljstva s socialno podporo in nižjo stopnjo samomorilne ogroženosti pred odpustom, ne

pa tudi povezanosti med dejanskim številom oseb, ki predstavljajo socialno podporo in stopnjo samomorilne ogroženosti. Prav tako nismo uspeli dokazati povezanosti med samomorilno ogroženostjo in posameznimi vidiki socialne podpore ob sprejemu. Tako smo hipotezo, da se močnejša socialna podpora negativno povezuje s samomorilno ogroženostjo, z našo raziskavo le deloma potrdili.

Tako povprečno število oseb, ki so jih preiskovanci našli kot vir socialne podpore, kot tudi povprečje subjektivne ocene zadovoljstva s podporo, je v drugem pogovoru naraslo. To bi lahko pripisali splošnemu izboljšanju psihološkega stanja med bolnišničnim zdravljenjem in posledično spremenjenemu doživljanju virov moči, ki so posamezniku na voljo. Raziskave in pogovori s samomorilno ogroženimi posamezniki namreč kažejo, da se doživljanje pred samomorom močno spremeni, v literaturi se v tem kontekstu pojavlja koncept t.i. presuicidalnega sindroma (angl. *pre-suicidal syndrome*) oz. sindroma suicidalne krize (angl. *suicide crisis syndrome*), ki med drugim vključuje afektivne motnje, izgubo kognitivnega nadzora, občutek brezizhodnosti, ujetosti, odtujenosti in nagnjenost k izolaciji od družbe (72, 73).

Pomanjkljivosti raziskave in predlogi za izboljšave

Z večjim številom udeležencev oz. večjim vzorcem in kontrolno skupino bi pridobili večjo statistično zanesljivost podatkov. Uporabili smo SSQ6, ki ni bil standardiziran na slovenski populaciji in bi ga bilo priporočljivo preveriti tudi na slovenskem vzorcu ter opraviti dvosmeren prevod vprašalnika v slovenščino. Vprašalnik za oceno osebnosti so preiskovanci rešili le v pogovoru pred odpustom, s čimer smo se želeli izogniti vplivu nenadne psihološke stiske. Res je, da se je pri večini najhujša stiska do drugega pogovora poglobila, vendar bi lahko udeležence prosili, da vprašalnik rešijo

večkrat in z razmikom daljših časovnih obdobij. Zanesljivost ocene osebnosti bi lahko povečali tudi z uporabo vprašalnika z večjim številom postavk in večjo mero notranje zanesljivosti, kot je na primer vprašalnik za merjenje strukture osebnosti po BFQ, ki vključuje 132 trditev (36).

Za oceno samomorilne ogroženosti smo se zanesli na MSPS. Lestvica lahko predstavlja uporaben pripomoček v klinični praksi, saj gre za enostavno tehniko pomnjenja, ki uporabniku nudi iztočnice za vodenje kliničnega intervjuja pri preverjanju samomorilne ogroženosti. Vendar raziskave kažejo, da lestvica v svoji trenutni obliki nima zadostne klinične vrednosti, da bi se lahko varno uporabljala kot edino merilo samomorilnega tveganja (74, 75). Višjo napovedno vrednost ima npr. Beckova lestvica samomorilne ideacije (Beck Scale for Suicide Ideation) ali Paykelova lestvica samomorilnega vedenja (The Paykel Suicide Scale), ki bi ju lahko uporabili v nadaljnjih raziskavah (76, 77).

Ugotovili smo, da sta visoko izražena čustvena stabilnost po BIG5 in socialna podpora oz. njeno subjektivno doživljanje varovalna dejavnika pred samomorom, s čimer smo potrdili ugotovitve dosedanjih raziskav. V zapletenem procesu, ki pri posamezniku privede do poskusa samomora, imata osebnost in socialna podpora torej zelo pomembno vlogo. Posamezniki, ki so bili vključeni v našo raziskavo, so bili samomorilno

ogroženi, kar pomeni, da jih je ta zapleten proces iz več dejavnikov že pripeljal do točke, ko je bila potrebna nujna intervencija, katere osnovni namen je razrešitev nenadne psihične stiske do te mere, da je možna ponovna vključitev v domače okolje. Spreminjanje osebnostnih lastnosti je dolgotrajen in zapleten proces, ki pogosto zajema večletne terapije, zato imajo ugotovitve te raziskave o povezanosti določenih osebnostnih lastnosti z večjo verjetnostjo za samomorilno ogroženost v kontekstu akutnega preprečevanja samomorilnega vedenja le omejeno vlogo, imajo pa nedvomno velik pomen za ugotavljanje samomorilne ogroženosti in dolgotrajnejšo psihoterapevtsko obravnavo samomorilnih posameznikov, ki je večinoma potrebna – npr. razvijanje obvladovanja impulzivnosti, odzivanja na stresne dogodke in posledičnega negativnega čustvenega doživljanja. Socialna podpora pa ima na drugi strani lahko večjo vlogo tudi v samih kriznih intervencijah, npr. v sklopu pogovorov o tem, koliko bolnišnično zdravljenim pacientom pomenijo njihovi bližnji in do kakšne mere jim lahko zaupajo svoje težave, ter tudi nadaljnjega dela pri njihovem povezovanju z ožjo in širšo skupnostjo, kar bi moralo biti ozaveščeno pri vseh zdravstvenih in socialnih delavcih, ki so pri delu v stiku s samomorilno ogroženimi posamezniki.

LITERATURA

1. Fazel S, Runeson B. Suicide. *N Engl J Med*. 2020; 382 (11): 1078.
2. World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative [internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [citirano 2022 Feb 2]. Dosegljivo na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/131056>
3. World Health Organization. Suicide. [internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citirano 2022 Feb 3]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
4. Bachmann S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15 (7): 1425.
5. Dye M. The gender paradox in prison suicide rates. *Women & Criminal Justice*. 2011; 21 (4): 290–307.
6. Freeman A, Mergl R, Kohls E, et al. A cross-national study on gender differences in suicide intent. *BMC Psychiatry*. 2017; 17 (1): 234.
7. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Svetovni dan preprečevanja samomora v 2022 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2022 [citirano 2022 Sep 11]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/svetovni-dan-preprecevanja-samomora-v-2022>
8. Barr B, Taylor-Robinson D, Scott-Samuel A, et al. Suicides associated with the 2008-10 economic recession in England: Time trend analysis. *BMJ*. 2012; 345: e5142.
9. Whitley E, Gunnell D, Dorling D, et al. Ecological study of social fragmentation, poverty, and suicide. *BMJ*. 1999; 319 (7216): 1034–7.
10. Qin P, Agerbo E, Mortensen P. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: A national register-based study of all suicides in Denmark, 1981–1997. *Am J Psychiatry*. 2003. 160 (4): 765–72.
11. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet*. 2009; 373 (9672): 1372–81.
12. Turecki G, Brent DA, Gunnell D, et al. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): 74.
13. Batty DG, Gale CR, Tanji F, et al. Personality traits and risk of suicide mortality: Findings from a multi-cohort study in the general population. *World Psychiatry*. 2018. 17 (3): 371–2.
14. Cavanagh JT, Carson AJ, Sharpe M, et al. Psychological autopsy studies of suicide: A systematic review. *Psychol Med*. 2003; 33 (3): 395–405
15. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34: 119–138.
16. Goodwin F, Jamison K. Suicide. In: Goodwin F, Jamison K. *Manic-depressive illness*. 2nd ed. New York, N.Y.: Oxford University Press; 2007. p. 247–69.
17. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, et al. Borderline personality disorder. *Lancet*. 2004; 364 (9432): 453–61.
18. Paris J. Suicidality in borderline personality disorder. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (6): 223.
19. Conner KR, Duberstein PR. Predisposing and precipitating factors for suicide among alcoholics: Empirical review and conceptual integration. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004; 28 (5 Suppl): 6S–17S.
20. Wilcox HC, Conner KR, Caine ED. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: An empirical review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 2004; 76 Suppl: S11–9.
21. Yuodelis-Flores C, Ries RK. Addiction and suicide: A review. *Am J Addict*. 2015; 24 (2): 98–104.
22. Ventriglio A., Gentile A., Bonfatto I. Suicide in the early stage of schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2016; 7: 116.
23. Hor K, Taylor M. Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010; 24 (4 Suppl): 81–90.
24. Hawton K, Zahl D, Weatherall R. Suicide following deliberate self-harm: Long-term follow-up of patients who presented to a general hospital. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 537–42.
25. Chung DT, Ryan CJ, Hadzi-Pavlovic D, et al. Suicide rates after discharge from psychiatric facilities: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74 (7): 694–702.
26. Khan AR, Shimul SMAK, Arendse N. Suicidal behaviour and the coronavirus (COVID-19) pandemic: Insights from Durkheim's sociology of suicide. *Int Soc Sci J*. 2021; 71 (Suppl 1): 7–21.
27. Bennett P. Disorders of mood. In: Bennett P. *Clinical psychology; Psychopathology through the lifespan*. 1st ed. Maidenhead: Open University Press; 2015. p. 138–53.
28. Batty GD, Kivimäki M, Bell S, et al. Psychosocial characteristics as potential predictors of suicide in adults: An overview of the evidence with new results from prospective cohort studies. *Transl Psychiatry*. 2018; 8 (1): 22.
29. Gunnell JD, Lopatzidis A, Dorling D, et al. Suicide and unemployment in young people, Analysis of trends in England and Wales, 1921–1995. *Br J Psychiatry*. 1999; 175 (3): 263–70.

30. Whitley E, Gunnell D, Dorling D, et al. Ecological study of social fragmentation, poverty, and suicide. *BMJ*. 1999; 319 (7216): 1034–7.
31. Klonsky ED, May AM, Saffer BY. Suicide, suicide attempts and suicidal ideation. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016; 12: 307–0.
32. Harrison P, Cowen P, Burns T, et al. Suicide and deliberate self-harm. In: Harrison P, Cowen P, Burns T, Fazel M., eds. *Shorter Oxford textbook of psychiatry*. 7th ed. New York: Oxford University Press; 2018. p. 609–20.
33. Ribeiro J, Huang X, Fox K, et al. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: Meta-analysis of longitudinal studies. *Br J Psychiatry*. 2018; 212 (5): 279–86.
34. Horesh N, Rolnick T, Iancu I, et al. Anger, impulsivity and suicide risk. *Psychother Psychosom*. 1997; 66 (2): 92–6.
35. Litinsky A, Haslam N. Dichotomous thinking as a sign of suicide risk on the TAT. *J Pers Assess*. 1998; 71 (3): 368–78.
36. Bucik V. Konvergentna in diskriminativna veljavnost modela »velikih pet« faktorjev osebnosti. *Psihološka obzorja* (Ljubljana). 1998; 7 (2): 5–24.
37. Blüml V, Kapusta ND, Doering S, et al. Personality factors and suicide risk in a representative sample of the German general population. *PLoS ONE*. 2013; 8 (10): e76646.
38. Lester D. Depression, Suicidal ideation and the big five personality traits. *Austin J Psychiatry Behav Sci*. 2021; 7 (1): 1077.
39. Na K, Cho S, Hong J, et al. Association between personality traits and suicidality by age groups in a nationally representative Korean sample. *Medicine* (Baltimore). 2020; 99 (16): p.e19161.
40. DeNeve KM, Cooper H. The happy personality: A meta-analysis of 137 personality traits and subjective well-being. *Psychol Bull*. 1998; 124 (2): 197–229.
41. Lucas RE, Le K, Dyrenforth PS. Explaining the extraversion/positive affect relation: Sociability cannot account for extraverts' greater happiness. *J Pers*. 2008; 76 (3): 385–414
42. Smillie LD, Deyoung CG, Hall PJ. Clarifying the relation between extraversion and positive affect. *Journal of Personality*. 2015; 83 (5): 564–74.
43. Hakulinen C, Elovainio M, Pulkki-Råback L, et al. Personality and depressive symptoms: Individual participant meta-analysis of 10 cohort studies. *Depress Anxiety*. 2015; 32 (7): 461–70.
44. Siv G, Eystein S, Ulla KR, et al. The Relationship among neuroticism, extraversion, and depression in The HUNT Study: In relation to age and gender. *Issues Ment Health Nurs*. 2012; 33 (11): 777–85.
45. Singh RN, Pathak N. Big five factors and suicidal ideation among adolescents. *J Community Psychol*. 2017; 13 (1): 13–23.
46. Brezo J, Paris J, Tremblay R, et al. Personality traits as correlates of suicide attempts and suicidal ideation in young adults. *Psychol Med*. 2006; 36 (2): 191–202.
47. Kerby DS. CART analysis with unit-weighted regression to predict suicidal ideation from Big Five traits. *Pers Individ Dif*. 2003; 35 (2): 249–61.
48. Fang L, Heisel MJ, Duberstein PR, et al. Combined effects of neuroticism and extraversion: Findings from a matched case control study of suicide in rural China. *J Nerv Ment Dis*. 2012; 200 (7): 598–602.
49. McCann SJ. Suicide, big five personality factors, and depression at the American state level. *Arch Suicide Res*. 2010; 14 (4): 368–74.
50. Soltaninejad A, Fathi-Ashtiani A, Ahmadi K, et al. Personality factors underlying suicidal behavior among military youth. *Iran Red Crescent Med J*. 2014; 16 (4): e12686.
51. Kleiman EM, Liu RT. Social support as a protective factor in suicide: Findings from two nationally representative samples. *J Affect Disord*. 2013; 150 (2): 540–5.
52. Chioqueta AP, Stiles TC. The relationship between psychological buffers, hopelessness, and suicidal ideation: Identification of protective factors. *Crisis*. 2007; 28 (2): 67–73.
53. Meadows LA, Kaslow NJ, Thompson MP, et al. Protective factors against suicide attempt risk among African American women experiencing intimate partner violence. *Am J Community Psychol*. 2005; 36 (1): 109–21.
54. Kleiman EM, Riskind JH. Utilized social support and self-esteem mediate the relationship between perceived social support and suicide ideation: A test of a multiple mediator model. *Crisis*. 2013; 34 (1): 42–9.
55. Chu H, Yang Y, Zhou J, et al. Social support and suicide risk among chinese university students: A mental health perspective. *Front Public Health*. 2021; 9.
56. Kim B, Kihl T. Suicidal ideation associated with depression and social support: A survey-based analysis of older adults in South Korea. *BMC Psychiatry*. 2021; 21 (1): 409.

57. Eagle D, Hybels C, Proeschold-Bell R. Perceived social support, received social support, and depression among clergy. *J Soc Pers Relat.* 2018; 36 (7): 2055–73.
58. Hockberger RS, Rothstein RJ. Assessment of suicide potential by nonpsychiatrists using the SAD PERSONS score. *J Emerg Med.* 1988; 6 (2): 99–107.
59. Cochrane-Brink KA, Lofchy JS, Sakinofsky I. Clinical rating scales in suicide risk assessment. *Gen Hosp Psychiatry.* 2000; 22: 445–51.
60. Sarason IG, Sarason BR, Shearin EN. A brief measure of social support: Practical and theoretical implications. *J Soc Pers Relat.* 1987; 4 (4): 497–510.
61. Sereda Y, Dembitskyi S. Validity assessment of the symptom checklist SCL-90-R and shortened versions for the general population in Ukraine. *BMC Psychiatry.* 2016; 16: 300.
62. Groth-Marnat G. Brief instruments for treatment planning, monitoring, and outcome assessment. In Groth-Marnat G. *Handbook of psychological assessment.* 4th ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2003. p. 579–93.
63. Rammstedt B, John OP. Measuring personality in one minute or less: A 10-item short version of the Big Five Inventory in English and German. *J Res Pers.* 2007; 41 (1): 203–12.
64. Caprara GV, Barbaranelli C, Borgogni L, et al. Model »Velikih pet«: Pripomočki za merjenje strukture osebnosti: priročnik. Ljubljana: Produktivnost, center za psihodiagnostična sredstva; 1997.
65. Harmer B, Lee S, Duong TVH, et al. Suicidal Ideation. StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 2022 Feb 23]. Dosegljivo na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351435/>
66. Fjeldsted R, Teasdale TW, Jensen M, et al. Suicide in relation to the experience of stressful life events: A population-based study. *Arch Suicide Res.* 2017; 21 (4): 544–55.
67. Beatrice B. The psychometric properties of the Big Five inventory-10 (BFI-10) including correlations with subjective and psychological well-being. *Global Journal of Psychology Research: New Trends and Issues.* 2018; 8 (2): 61–9.
68. Gvion Y, Levi-Belz Y, Hadlaczky G, et al. On the role of impulsivity and decision-making in suicidal behavior. *World J Psychiatry.* 2015; 5 (3): 255–9.
69. Klonsky DE, May AM. Impulsivity and suicide risk: Review and clinical implications. *Psychiatric Times.* 2015; 32 (8).
70. Boot K, Wiebenga J, Eikelenboom M, et al. Associations between personality traits and suicidal ideation and suicide attempts in patients with personality disorders. *Compr Psychiatry.* 2022; 112: 152284.
71. Afshar H, Roohafza HR, Keshteli AH, et al. The association of personality traits and coping styles according to stress level. *J Res Med Sci.* 2015; 20 (4): 353–8.
72. Ringel E. The presuicidal syndrome. *Suicide Life Threat Behav.* 1976; 6 (3): 131–49.
73. Schuck A, Calati R, Barzilay S, et al. Suicide crisis syndrome: A review of supporting evidence for a new suicide-specific diagnosis. *Behav Sci Law.* 2019; 37 (3): 223–39.
74. Bolton JM, Spiwak R, Sareen J. Predicting suicide attempts with the SAD PERSONS scale: A longitudinal analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73 (6): e735–41.
75. Katz C, Randall JR, Sareen J, et al. Predicting suicide with the SAD PERSONS scale. *Depress Anxiety.* 2017; 34 (9): 809–16.
76. De Beurs DP, Fokkema M, De Groot MH, et al. Longitudinal measurement invariance of the Beck Scale for Suicide Ideation. *Psychiatry Res.* 2015; 225 (3): 368–73.
77. Beck AT, Steer RA, Ranieri WF. Scale for suicide ideation: Psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol.* 1988; 44 (4): 499–505.

Naši urednici Ireni v spomin.Irena Krapež¹**Atrezija žolčnih vodov pri novorojenki – prikaz primera*****Biliary Atresia in a Neonate – A Case Report*****IZVLEČEK**

KLJUČNE BESEDE: zlatenica, konjugirana hiperbilirubinemija, atrezija žolčnih vodov, jetrna biopsija, portoenterostomija po Kasai

Zlatenica pri novorojenčkih je pogost pojav, najpogostejša vzroka sta nezrelost jetrnih encimov in zlatenica zaradi materinega mleka. Kadar zlatenica vztraja po drugem tednu življenja in sta pridružena znaka še svetlo blato in temen urin, moramo pomisliti na zastoj žolča, katerega najpogostejši vzrok je atrezija žolčnih vodov, ki jo s kliničnim primerom prikazujemo v tem prispevku. V razpravljanju se osredotočimo na klinično sliko, diferencialno diagnostiko, diagnostiko in zdravljenje in to primerjamo z obravnavo predstavljene bolnice.

ABSTRACT

KEY WORDS: jaundice, conjugated hyperbilirubinemia, biliary atresia, liver biopsy, Kasai procedure

Jaundice in infancy is a common phenomenon. The most common causes are immature liver enzymes and jaundice due to breast milk. When jaundice persists after the second week of life and the associated signs are acholic stools and dark urine, we have to think of cholestasis, the most common cause of which is biliary atresia, which is shown in this paper in a clinical case. In the discussion, we focus on jaundice presentation, differential diagnosis, diagnosis, and treatment and compare these to the treatment of the presented patient.

¹ Irena Krapež, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Atrezija žolčnih vodov (angl. *biliary atresia*, BA) je idiopatska napredujoča bolezen zunajjetrnih žolčnih vodov novorojenčkov, pri kateri se svetlina popolnoma zaraste in privede do zastoja žolča v jetrih. Je najpogostejši vzrok obstruktivne zlatenice v dojenčkovem obdobju. Glavni znaki BA so zlatenica, svetlo blato in temen urin, ki so lahko prisotni od rojstva ali pa se pokažejo v prvih tednih življenja, odvisno od napredovanja bolezni (1).

Incidenca se po svetu razlikuje in je v azijskih državah najvišja, na Tajvanu okrog 1/6.000, na Japonskem 1/9.000, v Kanadi 1/19.000, v Evropi pa 1/18.000. V Sloveniji je incidenca podobna evropski, 1/20.000 živorojenih otrok (1–5).

Etiologija bolezni ni pojasnjena. Hipoteza o nastanku je več: dedne motnje v razvoju žolčevodov in/ali jetrnih žil, virusne okužbe, toksini, zaradi njih kronično vnetje, ki bi lahko bilo pogojeno tudi avtoimunsko (1, 6, 7).

Fenotipsko poznamo več oblik BA, ki imajo različne vzroke. Najpogostejša je izolirana oblika (približno 90%), lahko pa gre hkrati še za cistično tvorbo na skupnem žolčnem vod ali pa so nepravilnostim žolčevodov pridružene razvojne nepravilnosti vrata (odsotna ali pomnožena) in drugih organov (srca ali nepravilna lega enega ali več organov), t. i. sindromska oblika BA (6, 8). Davenport in sodelavci opisujejo še citomegalovirus IgM-pozitivno podvrsto BA (9).

PREDSTAVITEV PRIMERA

Na Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko Univerzitet-

nega kliničnega centra (UKC) Ljubljana je bila premeščena 62 dni stara novorojenka zaradi dogovorjene diagnostike ob vztrajajoči konjugirani hiperbilirubinemiji. Za uporabo podatkov pri pisanju in objavi prispevka smo pridobili dovoljenje staršev.

Deklica je bila rojena spontano v gestacijski starosti 34 4/7 tednov kot dvojčica B, porodna teža 1.870 g, obseg glave 32 cm, porodna dolžina 43 cm. Vrednosti ocene po Apgarjevi so bile po 1., 5. in 10. minuti 7, 8 in 8. Mama je imela med nosečnostjo gestacijski diabetes, urejen z dieto. Dekličina krvna skupina je bila 0, Rh-pozitivna, Kell-negativna, direkten Coombsov test je bil negativen. Ob rojstvu je v skladu s priporočili preventivno prejela vitamin K v mišico in srebrove kapljice (Targisin®) v oči. Zaradi zlatenice je večkrat potrebovala intermitentno fototerapijo. Iz porodnišnice je bila odpuščena pri starosti 12 dni. Vrednosti bilirubina iz vzorcev krvi, odvzetih v porodnišnici, so prikazane v tabeli 1. C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP) ni bila povišana, transaminaze niso bile določene.

Bolezni jeter ni imel nihče v družini. Sestra dvojčica je zdrava.

Pri starosti štiri tedne pri prvem pregledu pri pediatru je bila blago zlatenična, na teži je pridobila 240 g. Vrednosti opravljenih laboratorijskih preiskav (celotna krvna slika, ionogram, CRP in acido-bazni status) so bile v mejah normale. Vrednosti bilirubina in transaminaz niso bile določene.

Pri starosti pet tednov je imela pregled pri kardiologu zaradi predhodno ugotov-

Tabela 1. Laboratorijske vrednosti celokupnega in direktnega bilirubina iz vzorcev krvi, odvzetih v porodnišnici ob različnih dnevih.

Opravljen preiskava	Referenčna vrednost	1. dan	5. dan	10. dan
Celokupni bilirubin (μmol/l)	/ ^a	71	274	251
Direktni bilirubin (μmol/l)	do 8	10	28	29

^a Referenčne vrednosti za to starost niso navedene.

ljenega sistolnega šuma. Opazil je blago zlatenico. UZ-izvid srca je prikazal defekt interatrijskega septuma tipa sekundum in odprt Botallov vod.

Pri starosti osem tednov je zbolela z znaki okužbe dihal (potrjen virus parainfluence tipa 3). Iz dežurne ambulate so jo zaradi zlatenice napotili v regionalno bolnišnico. UZ trebuha je bil normalen, žolčnik so prikazali. Preiskava urina na citomegalovirus je bila negativna. Scintigrafija hepatobiliarnega sistema po petdnevni pripravi s fenobarbitonom ni pokazala izločanja žolča.

Po premestitvi na Pediatrično kliniko v Ljubljani pri starosti devet tednov smo nadaljevali z diagnostiko. UZ-izvid jeter je pokazal atrofičen žolčnik (slika 1), magnetno-rezonančna holangiopankreatografija (angl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) pa ni prikazala desnega, levega in skupnega žolčevoda (slika 2, slika 3). Mikrobiološke preiskave na hepatotropne viruse so bile negativne. Nekatere laboratorijske preiskave iz regionalne in ljubljanske bolnišnice so navedene v tabeli 2.

Biopsija jeter pri starosti deset tednov je bila skladna z atrezijo žolčnih vodov, zato

je imela pri starosti 11 tednov na Oddelku otroške kirurgije opravljeno portoenterostomijo po Kasaiu (PK). Po operaciji je poleg protibolečinske terapije po protokolu dobivala antibiotik in ursodeoksiholno kislino, od sedmega dne pa tudi steroide. Prej aholično blato se je po operaciji rumeno-rjavo obarvalo, zlatenica je postopno bledela, bilirubin se je izboljšal (slika 4), jetrne transaminaze in γ -GT pa nekoliko počasneje (slika 5). Nadaljevali smo z dodajanjem lipidotopnih vitaminov. Imela je tudi prehransko obravnavo s poudarkom na dodajanju visokokalorične prehrane z dodatkom olja iz srednjeveržnih maščobnih kislin (angl. *medium-chain triglycerides*, MCT), ki se resorbira neodvisno od izločanja žolča, in z dodatkom lipidotopnih vitaminov (A, D, E, K). Začela je pridobivati telesno težo. Koncentracije celokupnega in direktnega bilirubina po operaciji so prikazane na sliki 4.

Dobre štiri mesece po operaciji je prišlo do prve krvavitve iz varic požiralnika. Krvavitev se je ponovila še pri starosti sedem in devet mesecev. Potrebovala je transfuzije koncentriranih eritrocitov in endoskopsko zaustavljanje krvavitev (sklerozacijo varic). Za preprečevanje nadaljnjih



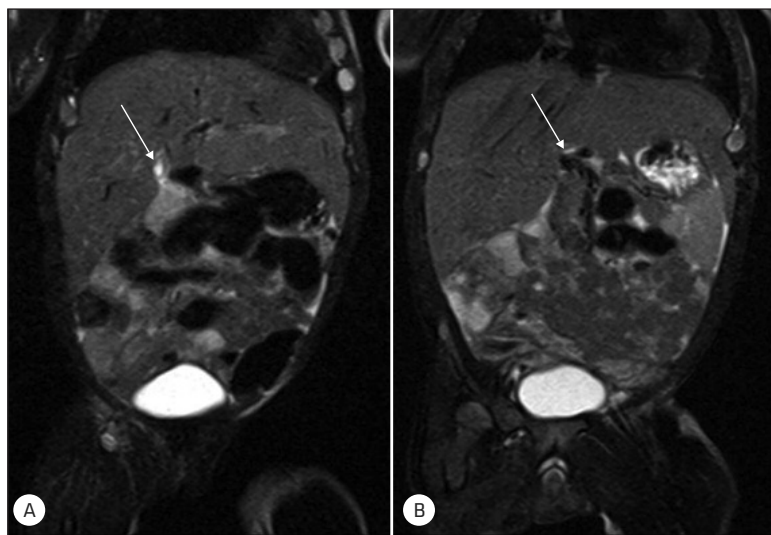
Slika 1. UZ-prikaz jeter in žolčnika. Žolčnik (angl. *gallbladder*, GB) je atrofičen (pikčasta črta).

smo uvedli zaviralec β -adrenergičnih receptorjev (propranolol). Zaradi težko obvladljive krvavitve iz zgornjih prebavil kot posledice portalne hipertenzije je imela pri starosti 13 mesecev opravljeno presaditev levega jetrnega režnja. Po presaditvi je doživela nekaj zapletov:

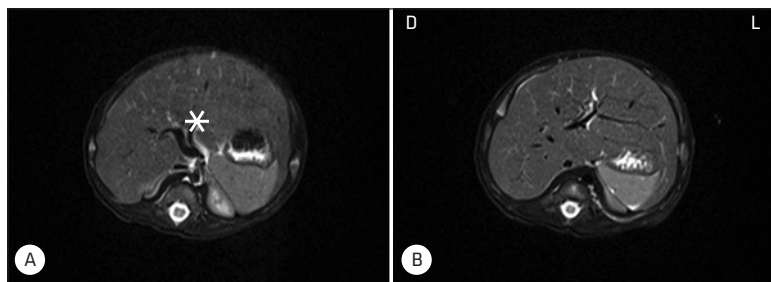
- cerebralni paroksizem, prekinjen z levitiracetamom,
- anafilaktično reakcijo po zdravljenju s cefotaksimom zaradi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije,
- prehodno ledvično insuficienco,

- hipertrofijo levega srčnega prekata (zdravljena s kaptoprilom in propranololom) in
- patološki zlom zaradi osteoporoze, ki je bil zdravljen kirurško ob nadaljevanju zdravljenja osteoporoze.

Bila je podhranjena. Z nutricionistično podporo se je stanje prehranjenosti v enem letu po presaditvi jeter normaliziralo. Zaradi znakov ponovitveolestaze, ki so bili posledica stenoze biliarne anastomoze, je imela le-to uspešno dilatirano 14 mesecev po presaditvi.



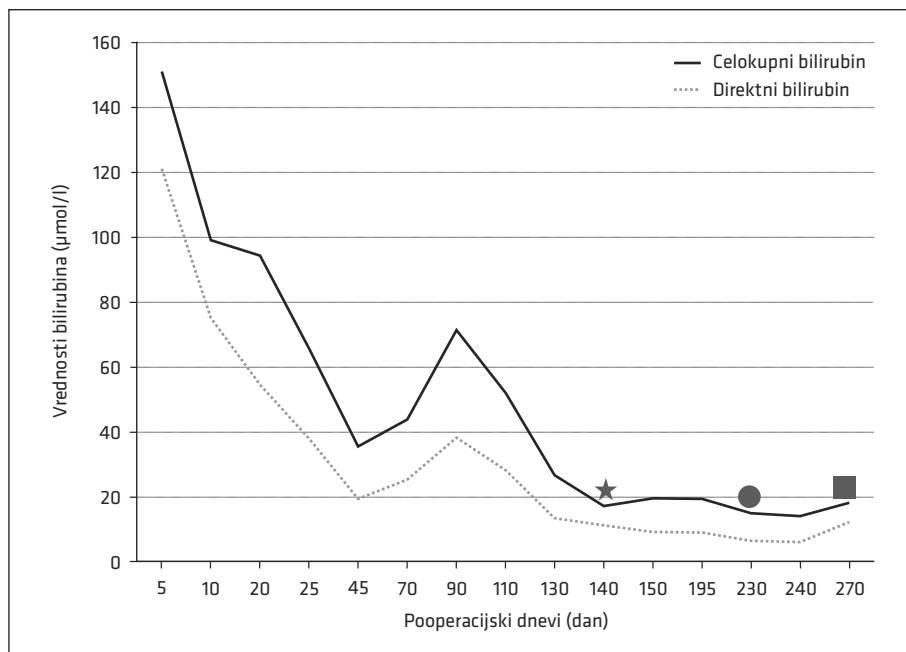
Slika 2. MRI-sliki, frontalni pogled. A – Atrofičen žolčnik, vzdolžno meri 8 mm (bela puščica). B – V hepatoduodenalnem ligamentu ni vidnega skupnega žolčnega voda (bela puščica).



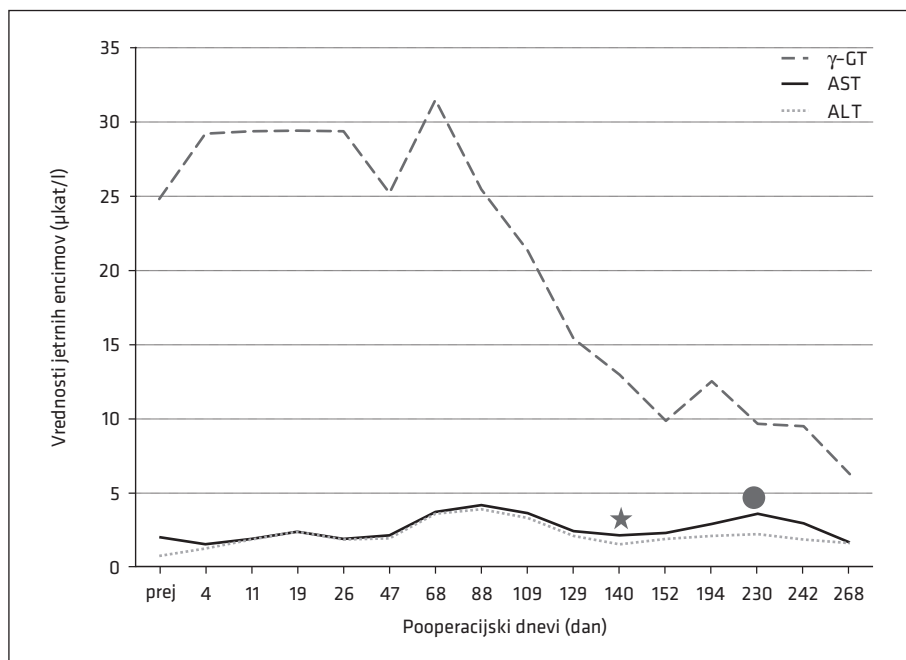
Slika 3. MRI-sliki, prečni prikaz. Desni in levi žolčni vod nista vidna. A – Ni skupnega žolčnega voda v hepatoduodenalnem ligamentu, zraven portalne vene je široka jetrna arterija (zvezda). B – Notranji žolčni vodi, široki 3 mm, so vidni le v levem jetrnem režnju. D – desno, L – levo.

Tabela 2. Nekatere laboratorijske preiskave, opravljene med diagnostično obravnavo deklice v regionalni in ljubljanski bolnišnici. INR – internacionalno normalizirano razmerje, PTČ – parcialni tromboplastinski čas, γ -GT – γ -glutamilttransferaza, AST – aspartatna aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, AF – alkalna fosfataza, TSH – tiotropin, T3 – trijodtironin, T4 – tiroksin, TORCH – toksoplazma, ostali okužbeni agensi, rubela, citomegalovirus, herpesvirus, N – normalen, IgG – imunoglobulin G.

Opravljena preiskava	Referenčna vrednost	Izid preiskave po dnevih starosti			
		54 dni	63 dni	65 dni	67 dni
Hemoglobin (g/l)	99-124	–	85	83	83
Hematokrit	0,295-0,371	–	0,258	0,255	0,258
Levkociti (10^9 /l)	6,0-13,2	–	23,6	21,5	23,5
Kreatinin (μ mol/l)	12-36	–	35,2	–	–
Albumin (g/l)	28-46	–	39	–	40 (31,7)
INR	0,8-1,10	–	0,96	–	0,91
PTČ (s)	10-17	–	17	–	18
Celokupni bilirubin (μ mol/l)	< 17	113	165,6	156,2	189,2
Direktni bilirubin (μ mol/l)	< 5	73	93,2	83,2	95,7
γ -GT (μ kat/l)	< 1,50 (do 2,45)	5,55	15,34	19,26	24,78
AST (μ kat/l)	do 1,22	1,25	1,31	1,29	1,96
ALT (μ kat/l)	do 0,98	0,49	0,41	0,48	0,70
AF (μ kat/l)	2,03-7,88	8,04	8,99	8,96	10,07
α -amilaza (μ kat/l)	do 1,67	0,2	–	–	–
Lipaza (μ kat/l)	do 6,55	1,2	–	–	–
Laktat (mmol/l)	1,1-3,5	9,8	–	–	–
Piruvat (μ mol/l)	30-80	220	–	–	–
Amonijak (mmol/l)	do 33 (do 100)	43	–	–	46
TSH (mE/l)	0,59-4,23	14,18	3,93	–	–
T3; T4 (pmol/l)	3,79-6,05; 11,3-18,8	5,65; 17,10	3,23; 12,3	–	–
α_1 -antitripsin (g/l)	0,9-2,0	N	1,9	–	–
Serumski kortizol (nmol/l)	116-451	–	–	–	270
Serumske žolčne kisline (μ mol/l)	0-10	–	102,9	84,7	–
Galaktoza (mmol/l)	do 0,24	0,06	–	–	–
Genetika za cistično fibrozo		negativna			
Serologija TORCH		negativna oz. kaže prehod materinih IgG-proteiles			



Slika 4. Vrednosti celokupnega in direktnega bilirubina v µmol/l po operaciji. Zvezda označuje pojav prvega, krog drugega, kvadrat pa tretjega poslabšanja s hematemezo.



Slika 5. Vrednosti jetrnih encimov v µkat/l po operaciji. Zvezda označuje pojav prvega poslabšanja, krog pa drugega poslabšanja s hematemezo. γ-GT – γ-glutamilttransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza.

S timsko multidisciplinarno obravnavo in sodelovanjem s transplantacijskim centrom v Bergamu, kjer je bila še nekajkrat obravnavana po presaditvi, smo vse zaplete uspešno zdravili. Deklica prejema imunosupresivno zdravljenje s takrolimusom in ima redne ambulantne kontrole na Pediatrični kliniki v Ljubljani vsake tri mesece. Telesna teža, višina in indeks telesne mase so v normalnem območju. Deklica se normalno razvija.

RAZPRAVA

Pri obravnavani deklici s konjugirano hiperbilirubinemijo smo s pomočjo laboratorijskih in genetskih preiskav z izključitvijo metabolnih vzrokov, UZ trebuha, hepatobiliarne scintigrafije, MRCP in jetrne biopsije postavili diagnozo BA. Izvid MRCP je sicer nakazoval, da so tudi znotrajjetrni žolčni vodi slabše razviti, vendar smo se na podlagi ostalih preiskav in smernic za obravnavo dojenčka solestazo odločili za eksplorativno laparatomijo, intraoperativno holangiografijo in PK.

Začetna obravnavna in diferencialne diagnoze

Pri deklici so opravili dodatne preiskave zaradi zlatenice pozno, šele pri starosti 54 dni. Po sodobnih smernicah moramo pri vsakem novorojenčku, pri katerem zlatenica vztraja še po dveh, najkasneje po treh tednih življenja, določiti celokupni in direktni bilirubin. Nenormalne vrednosti serumskega konjugiranega bilirubina, ki kažejo na zaporo oz. zastoj žolča, so po novih smernicah vrednosti, višje od 17 $\mu\text{mol/l}$, ne glede na vrednosti celokupnega bilirubina (prej je bila neonatalnaolestaza definirana s koncentracijo direktnega bilirubina, večjo od 20 % celokupnega). Hiperbilirubinemija (nekonjugirana) ob dojenju zaradi inhibitorjev v materinem mleku je v tej starosti pogosta in nenevarna, zato je laboratorijska določitev koncentracije celokupnega in direktnega bilirubina redko

opravljena. Povišane vrednosti terjajo takojšnje nadaljnje preiskave, da čim prej odkrijemo vzroke, ki jih lahko zdravimo, kot je BA zunajjetrni žolčnih vodov (1, 8, 10).

Diferencialna diagnoza v primeru zastoja žolča pri novorojenčkih je široka in jo prikazujemo v tabeli 4.

Diagnostična obravnavna

Med diagnostično obravnavo smo z laboratorijskimi in genetskimi preiskavami izključili nekatere metabolne (galaktozemijo, pomanjkanje α_1 -antitripsina, cistično fibrozo), endokrine (hipotiroidizem) in infekcijske (TORCH (toksoplazma, ostali okužbeni agensi, rdečke, citomegalovirus, herpesvirus), HIV, virusa hepatitisov B in C) vzroke. Zaradi številnih diferencialnodagnostičnih možnosti je potrebna široka diagnostika (1, 8).

Slikovne preiskave

S slikovnimi preiskavami smo želeli ugotoviti morebitne strukturne vzroke. Prvi UZ, opravljen ambulantno v izbrani bolnišnici, ni pokazal nobenih posebnosti, kar je pogosto. Zaradi zapore iztoka žolča pa se je pri deklici kmalu razvila parenhimska okvara jeter, razširjeni žolčni vodi v desnem jetrnem režnju, kasneje sta bila vidna tudi skrčen žolčnik in cista žolčnika. Pred portalno veno je bilo vidno 3 mm široko hiper ehogeno področje, t. i. trikotni znak (angl. *triangular cord sign*). Ta je značilen za BA in predstavlja fibrozno tkivo, ki je ostanek zunajjetrnega voda in se nahaja pred portalno veno (1, 12, 13).

Normalen UZ-izvid sicer ne izključuje nesindromske oblike BA. Drugi značilni znaki, poleg trikotnega znaka, so nenormalen, odsoten ali atrofičen žolčnik (preiskavo se izvaja na tešče – skrčen žolčnik pod sum na BA) in nezmožnost prikaza skupnega žolčnega voda, kar je bilo prisotno tudi v našem primeru. Predlagani so tudi nekateri drugi parametri, npr. premer lastne jetrne arterije, razmerje med lastno jetrno

Tabela 4. Diferencialna diagnoza neonatalneolestaze (8, 11). BA – atrezija žolčnih vodov (angl. *biliary atresia*), TORCH – toksoplazma, ostali okužbeni agensi, rdečke, citomegalovirus, herpesvirus, HHV – humani herpesvirus, VZV – virus noric (angl. *varicella-zoster virus*).

Obstrukcija žolčnih vodov	strukturne nepravilnosti, BA, Alagillov sindrom, cista skupnega žolčnega voda, Carolijeva bolezen, žolčni kamni ali pesek, neonatalni sklerozirajoči holangitis, idiopatski neonatalni velikocelični hepatitis, napredujoča družinska znotrajjetrnaolestaza
Napake v metabolizmu, motnje skladiščenja idr.	cistična fibroza, pomanjkanje α_1 -antitripsina, prirojene napake sinteze žolčnih kislin, Gaucherjeva bolezen, Niemann-Pickova bolezen tipa C, Wolmanova bolezen, pomanjkanje lizosomske kisle lipaze, mitohondrijske motnje, neonatalnaolestaza zaradi pomanjkanja citrina, peroksisomske motnje, tirozinemija, klasična galaktozemija, prirojene motnje glikozilacije
Endokrine motnje	hipotiroidizem, panhipopituitarizem
Toksični in sekundarni vzroki	jetrna bolezen zaradi parenteralne prehrane, zdravila (npr. nekateri antiepileptiki)
Imunološke motnje	gestacijska aloimunsko jetrna bolezen, neonatalni lupus eritematozus, hemofagocitna limfohistiocitoza
Infekcijski vzroki	sepsa, okužba sečil, TORCH, hepatitis A–E, citomegalovirus, echovirus, adenovirus, coxsackievirus, parvovirus B19, HHV 6–8, VZV, sifilis, leptospiroza
Žilne malformacije	portosistemski obvod, multipli hemangiomi, kongestivna srčna odpoved
Razno	trisomija 21 in 18, artrogriboza, disfunkcija ledvičnih tubulov inolestaza, mikrovilusna inkluzijska bolezen, neonatalna levkemija

arterijo in portalno veno, ter pretok krvi pod kapsulo jeter. Pri obliki BA z malformacijami organov bi z UZ lahko opazili morebitno nepravilno lego organov in odsotnost ali pomnoženost vranice (1, 12). V našem primeru je bil ta del UZ-pregleda normalen.

Scintigrafija jeter z dimetil-iminodiacetno kislino, označeno z radioaktivnim tehnejem⁹⁹ (angl. *hepatobiliary iminodiacetic acid*; *dimethyl-iminodiacetic acid*, HIDA) se po injiciranju v periferno veno izloča z žolčem v dvanajstnik, kar izmerijo s kame-ro gama (14). Zaradi pogosto lažno pozitivnega izvida po sodobnih smernicah izvedba preiskave ni več nujna v diagnostiki BA (1).

Izvid MRCP je bil skladen s predhodnim UZ-izvidom in scintigrafijo. Yong in sodelavci so predlagali odločitveni model na podlagi MRI, kot objektivne slikovne metode za odkrivanje BA pri dojenčkih z zlatenico. Predlagali so tri merila:

- z MRI ugotovljeno debelino periportalne fibroze (> 5,1 mm),

- odsotnost skupnega žolčnega voda in
- nenormalen žolčnik (< 15 mm ali > 15 mm in tubularne oblike ali nenormalna stena žolčnika).

V raziskavi so otroci, ki so imeli odsoten skupni žolčni vod in nenormalen žolčnik, v 100 % imeli BA (15). Pri preiskovani deklici sta bili izpolnjeni dve od navedenih meril (odsotnost skupnega žolčnega voda in nenormalen žolčnik, debelina periportalne fibroze pa je znašala manj kot 5,1 mm, in sicer 3–4,5 mm). Na MRI-izvidih je bil očitno povečan premer jetrne arterije, kar je tudi ena izmed značilnih najdb pri BA (1, 13).

Biopsija jeter

Biopsija jeter velja za ključno preiskavo pri diagnostični obravnavi otroka z zastožno zlatenico. Poda zanesljive podatke v primeru zapore žolčevodov, kot jo najdemo pri BA, ob odsotnosti teh najdb pa se tako lahko izognemo nepotrebni operaciji pri bolnikih z znotrajjetrnimi vzroki. Poleg tega nam

poda pomembne podatke v zvezi s prognozo jetrne bolezni – s pomočjo podatkov o stopnji jetrne fibroze lahko napovemo izid PK. Klasične histološke najdbe pri zapori žolča so namnožitev žolčnih vodov, žolčni čepi, portalna in perilobularna fibroza in edem z ohranjeno osnovno jetrno lobularno strukturo. Pri BA lahko vidimo tudi velikocelično preobrazbo jetrnih celic (1, 8). Pri nekaterih boleznih je histološki izvid lahko podoben/enak kot pri BA, to soolestaza, povezana s parenteralno prehrano, cistična fibroza in pomanjkanje α_1 -antitripsina, ki pa smo jih v našem primeru izključili s pomočjo drugih preiskav. Deklica je bila namreč normalno hranjena, cistično fibrozo smo izključili z genetsko preiskavo, raven α_1 -antitripsina pa je bila normalna (z izoelektričnim fokusiranjem smo preverili tudi fenotip, ki je bil normalen). V našem primeru se je histološki izvid skladal z merili za zaporo žolča in potrdil sum na BA. Pomanjkljivost histološke preiskave jetrnega tkiva je dejstvo, da so zgodnje histološke spremembe lahko zelo nespecifične in bi nam lahko prezgodnji odvzem tkiva dal lažno negativen izvid. V našem primeru biopsija ni bila izvedena prezgodaj, saj so bile spremembe jasno izražene. Slabost preiskave so možni zapleti, kot je npr. krvavitev, ki pa niso pogosti. V eni izmed raziskav navajajo zaplete po biopsiji jeter pri 1,7 % preiskovanih otrok (16).

Zdravljenje

Namen PK je ponovna vzpostavitev pretoka žolča, s čimer se upočasni (ali ustavi) napredovanje bolezni, ki sicer privede do nepovratne biliarne ciroze z zapleti. Po potrditvi najverjetnejše diagnoze, BA, je imela deklica pri starosti 81 dni opravljeno PK. To je sicer nekoliko nad povprečjem v Sloveniji, ki znaša 70 dni (3). V Evropi se povprečna starost ob PK giblje v območju 59–66 dni, v Kanadi je 55 dni (4, 10, 11). Višja starost ob operaciji je bila lahko tudi na račun dejstva, da je bila deklica nedonoše-

na, zaradi česar so zlatenico sprva pripisovali nezrelosti jeter, kar je podaljšalo čas do prave diagnoze. V več raziskavah so pokazali, da zgodnejša diagnoza in PK, najkasneje pri starosti tri mesece, napoveduje boljši izid zdravljenja, ki ga merimo s padcem in normalizacijo ravni bilirubina v krvi, preživetjem nativnih jeter in celokupnim preživetjem (preživetje po PK in/ali presaditvi jeter) (1, 12).

Zapleti po operaciji so ponavljajoči se holangitisi, razvoj portalne fibroze in ciroze, kar vodi v portalno hipertenzijo z nastankom varic predvsem požiralnika in želodca, ki lahko zakrvavijo, in drugih zapletov ciroze jeter. Pogostejši med njimi so ascites, okužbe in hepatična encefalopatija (12). Pri opisani bolnici se je koncentracija bilirubina pomembno znižala, žal pa je nekaj mesecev po operaciji zakrvavela iz varic požiralnika, kar se je večkrat ponovilo, zato je potrebovala presaditev jeter (17).

Pooperativno zdravljenje BA z nekaterimi zdravili oz. dodatki je dokazano učinkovito, z drugimi pa učinek ni jasno dokazan, vendar se uporabljajo zaradi domnevnega učinka in dokazov posameznih (manjših) raziskav. Posledično se protokoli pooperativnega zdravljenja razlikujejo med seboj (8). Naša bolnica je po pooperativnem protokolu pri BA prejemale: antibiotično zaščito (trimetoprim/sulfametoksazol), glukokortikoide v padajočih odmerkih, ursodeoksiholno kislino, lipidotopne vitamine (A, D, E, K) in dodatek specializirane mlečne formule.

Zaradi neposredne povezave črevesja z znotrajjetrnimi žolčnimi vodi po operativnem posegu je ascendentni holangitis pogost zaplet. Zaradi tega veliko pooperativnih protokolov vključuje antibiotično profilakso. Trajanje je različno, od enega meseca do enega leta, raziskave, ki bi dala enoznačni odgovor glede učinkovitosti, trajanja in vrste antibiotične profilakse, pa ni (18). V randomizirani raziskavi Ling-Nan Bu s sodelavci se je profilaktična uporaba

antibiotikov neomicina ali kombinacije trimetoprim/sulfametoksazol pokazala za enako učinkovito v primerjavi z zgodovinsko kohorto brez antibiotične profilakse (19). Trenutno priporočilo je antibiotična profilaksa 6–12 mesecev po PK (20).

Nejasna je tudi vloga pooperativnega prehodnega zdravljenja s kortikosteroidi za zmanjšanje fibroze ob celjenju in s tem izboljšanja izida PK. Cochranova analiza ni pokazala pomembnih razlik v smrtnosti, stranskih učinkih, vplivu na padec bilirubinov ali potrebi po presaditvi jeter (21). Trenutno je odločitev o nekajtedenskem pooperativnem zdravljenju odvisna od posameznega centra, v našem jo za zdaj predpisujemo.

Ursodeoksiholna kislina izboljša iztok žolča iz jeter in zaščiti jetrne celice in epitelne celice žolčevodov pred toksičnim učinkom endogenih lipidotopnih žolčnih kislin. Willot s sodelavci je dokazala učinkovitost dolgotrajne uporabe ursodeoksiholne kisline pri bolnikih po PK (22).

Za dober izid zdravljenja je potrebna tudi ustrezna prehranjenost. Pred PK, po njej in tudi po presaditvi jeter obravnavamo paciente skupaj z dietetikom, ki izračuna najprimernejši vnos hranil in priporoči visokokalorične, visokoproteinske dodatke in lipidotopne vitamine v višjih odmerkih. Zaradi boljšega vsrkavanja pri holestazi, dodajamo v prehrano olje iz MCT. Kadar peroralno hranjenje ne zadostuje, je potrebno dohranjevanje po nazogastrični sondi (23, 24). Naša bolnica je prejemale dodatke in prilagojeno sestavo maščob, ob rednih kontrolah smo preverjali vrednosti vitaminov in pridobivanje na telesni teži. Kljub temu je kmalu po presaditvi jeter prišlo do patološkega zloma zaradi osteoporoze. Potrebno je bilo zdravljenje z bifosfonatom. Kasneje so se telesna teža, višina in kostna gostota normalizirali.

Po odpustu iz bolnišnice je potrebno odlično sodelovanje med zdravstvenimi timi

z vseh ravni zdravstva, izbranim pediatrom, ki sledi otrokovemu telesnemu in duševnemu razvoju, izvajajo vse preventivne ukrepe (npr. cepljenja) ter oceni, katere pridružene bolezni obravnava ambulantno (npr. blažje okužbe, ki ne potrebujejo bolnišničnega zdravljenja) in kdaj je treba napotiti otroka na sekundarno (npr. parenteralno zdravljenje dehidracije, parenteralno antibiotično zdravljenje) ali terciarno raven (npr. zaradi pojava portalne hipertenzije, pogostih holangitisov, potrebe po presaditvi jeter). Za ustrezno obravnavo pacienta je ključna dobra in učinkovita komunikacija znotraj timov in med njimi, za kar je zaradi primerne velikosti in povezanosti pediatričnih timov v Sloveniji odlično poskrbljeno.

Proгноza

Pred uvedbo PK so otroci umirali v prvih dveh letih življenja. Z uvedbo zdravljenja BA s PK v 70. letih in uvedbo transplantacije jeter pri otrocih v 80. letih prejšnjega stoletja potrebuje približno polovica bolnikov presaditev jeter pri starosti dve leti, ena tretjina s svojimi jetri dočaka starost deset let, približno četrtina pa z njimi dočaka odraslo življenje (25).

Dejavniki, ki vplivajo na preživetje, so spremenljivi in nespremenljivi. Nespremenljivi dejavniki so anatomija oz. tip BA, stopnja fibroze jeter ob času operacije, portalni tlak ob času operacije in pridružene anomalije oz. sindromska oblika BA, ki napoveduje slabšo prognozo. Spremenljivi dejavniki so izkušnost medicinskega centra in obravnava bolnikov z BA, starost ob operaciji ter dostopnost zdravljenja s presaditvijo jeter (12).

Centralizacija izvajanja PK v treh centrih se je zaradi pridobivanja izkušenj kirurške ekipe izkazala za uspešno v Veliki Britaniji (26). V Sloveniji izvajajo to vrsto operacije samo na Oddelku za otroško kirurgijo UKC Ljubljana.

ZAKLJUČEK

Najpogostejši vzrok holestaze v prvih mesecih življenja je BA. Z zgodnjo prepoznavo in ustrezno diagnostiko izboljšamo izid zdravljenja, saj z uspešnim kirurškim zdravljenjem, PK, omogočimo iztok žolča iz jeter in odložimo potrebo po presaditvi jeter zaradi napredovanja biliarne ciroze ali presaditev celo preprečimo. Zgodnja prepoznavna predstavlja izziv za zdravstvene delavce na primarni ravni, saj je treba redke otroke s holestatsko zlatenico (konjugirana hiperbilirubinemija) ločiti od tistih z večinom nenevarno zlatenico ob dojenju (nekonjugirana hiperbilirubinemija). Prepoznavo izboljšamo s podatkom o barvi blata (aholično, svetlo blato kaže na holestazo) in določitvijo celokupnega in direktnega bilirubina pri starosti dva ali najkasneje tri tedne pri novorojenčkih, ki imajo v tej starosti še zlatenico.

POJASNILO IN ZAHVALA

Članek je nastal v sklopu izbirnega predmeta Subspecialna in raziskovalna pediatrija pod neposrednim mentorstvom doc. dr. Jerneja Breclja, dr. med., in je plod sodelovanja z različnimi strokovnjaki s Pediatrične klinike, Oddelka za otroško kirurgijo UKC Ljubljana in drugih. Avtorica članka, doktorica medicine Irena Krapež, je opisano pacientko spremljala pri diagnostičnih in terapevtskih posegih ter se temeljito poglobila v problematiko diagnostike in zdravljenja tega pomembnega področja otroške hepatologije. Kmalu po oddaji članka se je smrtno ponesrečila.

Vse, ki smo z Ireno Krapež sodelovali, je navdihovala njena energija, njen odnos do obravnavane bolnice in njenih staršev ter sodelovanje z vsemi v zdravstvenem timu. Če bi se odločila za delo v pediatriji, smo jo videli v svoji sredini. Zahvaljujemo se, da smo lahko bili majhen del njenega življenja.

LITERATURA

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64 (1): 154–68.
2. Chiu CY, Chen PH, Chan CF, et al. Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: A nationwide survey. *J Pediatr.* 2013; 163 (1): 100–3.e1.
3. Fister P, Orel R, Sedmak M, et al. Congenital extrahepatic biliary atresia in children in Slovenia – Epidemiological retrospective data. *Zdrav Vestn.* 2013; 82: 86–92.
4. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: The Canadian experience. *J Pediatr.* 2007; 151 (6): 659–65, 65.e1.
5. Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: A report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg.* 2003; 38 (7): 997–1000.
6. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *J Hepatol.* 2016; 65 (3): 631–42.
7. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, et al. Screening and outcomes in biliary atresia: Summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology.* 2007; 46 (2): 566–81.
8. Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, et al. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Dig Liver Dis.* 2022; 54 (1): 40–53.
9. Zani A, Quaglia A, Hadzić N, et al. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *J Pediatr Surg.* 2015; 50 (10): 1739–45.
10. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 (2): 115–28.
11. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, et al. Neonatal cholestasis – Differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Front Pediatr.* 2015; 3: 43.
12. Wildhaber BE. Biliary atresia: 50 years after the first Kasai. *ISRN Surg.* 2012; 2012: 132089.
13. Napolitano M, Franchi-Abella S, Damasio MB, et al. Practical approach to imaging diagnosis of biliary atresia, part 1: Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging, and postnatal ultrasound. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (2): 314–31.
14. Malik D, Khan SH, Ali SW, et al. Comparison of phenobarbitone and ursodeoxycholic acid in drug-augmented hepatobiliary scintigraphy for excluding the diagnosis of obstructive cholestasis in neonatal cholestasis syndrome. *Nucl Med Commun.* 2015; 36 (8): 827–32.
15. Kim YH, Kim MJ, Shin HJ, et al. MRI-based decision tree model for diagnosis of biliary atresia. *Eur Radiol.* 2018; 28 (8): 3422–31.
16. Govender P, Jonas MM, Alomari AI, et al. Sonography-guided percutaneous liver biopsies in children. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201 (3): 645–50.
17. Hadzić N. Medical management of the ‘failing’ Kasai portoenterostomy. *S Afr Med J.* 2012; 102 (11 Pt 2): 868–71.
18. Decharun K, Leys CM, West KW, et al. Prophylactic antibiotics for prevention of cholangitis in patients with biliary atresia status post-Kasai portoenterostomy: A systematic review. *Clin Pediatr (Phila).* 2016; 55 (1): 66–72.
19. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 2003; 38 (4): 590–3.
20. Calinescu AM, Madadi-Sanjani O, Mack C, et al. Cholangitis definition and treatment after Kasai hepatoportoenterostomy for biliary atresia: A Delphi process and International Expert Panel. *J Clin Med.* 2022; 11 (3): 494.
21. Tyraskis A, Parsons C, Davenport M. Glucocorticosteroids for infants with biliary atresia following Kasai portoenterostomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5 (5): Cd008735.
22. Willot S, Uhlen S, Michaud L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics.* 2008; 122 (6): e1236–41.
23. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet.* 2009; 374 (9702): 1704–13.
24. Tessitore M, Sorrentino E, Schiano Di Cola G, et al. Malnutrition in pediatric chronic cholestatic disease: An up-to-date overview. *Nutrients.* 2021; 13 (8): 2785.
25. Kumagi T, Drenth JP, Guttman O, et al. Biliary atresia and survival into adulthood without transplantation: A collaborative multicentre clinic review. *Liver Int.* 2012; 32 (3): 510–8.
26. Davenport M, Ong E, Sharif K, et al. Biliary atresia in England and Wales: Results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg.* 2011; 46 (9): 1689–94.

Lejla Nanić^{1*}, Darja Novakovič^{2*}, Sandra Cerar³

Patofiziološki mehanizmi pri odtegnitvenem sindromu novorojenčka

Pathophysiological Mechanisms in Neonatal Abstinence Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: odtegnitveni sindrom, patofiziologija, novorojenček, opiodi, klinična slika, genetski dejavniki, epigenetika

Odtegnitveni sindrom novorojenčka je skupek znakov, ki se pojavijo po rojstvu, ko po dolgotrajni pasivni izpostavljenosti ploda psihotropnim snovem, ki jih je mati uživala v času nosečnosti, nenadoma pride do prekinitve izpostavljenosti. Znaki odtegnitve se pri novorojenčku običajno pojavijo dva do tri dni po rojstvu zaradi povečane aktivacije osrednjega in avtonomnega živčevja. So posledica povečanega nastajanja in sproščanja noradrenalina, acetilholina, kortikotropina in drugih snovi, po drugi strani pa zmanjšanega nastajanja ter izločanja dopamina in serotonina. Najpogostejši znaki odtegnitve so: tremor, razdražljivost, prekomerni jok, nezadostno hranjenje, motnje spanja, zvišan mišični tonus, zvišana telesna temperatura, potenje, tahipneja, tahikardija, bruhanje, odvajanje tekočega blata, lahko tudi konvulzije. Patofiziološki mehanizmi odtegnitve različnih skupin psihotropnih snovi (opioidov, stimulansov, antidepresivov, anksiolitikov, alkohola in kanabisa) se razlikujejo. Na izraženost znakov vpliva stopnja izpostavljenosti ploda psihotropnim snovem in njihovim farmakološkim lastnostim, gestacijska starost in pridružene bolezni novorojenčka. K raznolikosti klinične slike prispevajo tudi genetski in epigenetski dejavniki, ki jih v klinični praksi rutinsko še ne opredeljujemo.

ABSTRACT

KEY WORDS: abstinence syndrome, pathophysiology, neonate, opioids, clinical picture, genetic factors, epigenetics

Neonatal abstinence syndrome is a set of signs that appear after birth, when after prolonged passive exposure of the fetus to psychotropic substances consumed by the mother during pregnancy, the exposure suddenly ceases. Signs of withdrawal in the newborn usually appear two to three days after birth due to increased activation of the central and autonomic nervous system. They occur due to the increased production and release of norepinephrine, acetylcholine, corticotropin and other substances, and the reduced production and secretion of dopamine and serotonin. The most common signs of withdrawal

* Avtorici si delita mesto prvega avtorstva.

¹ Lejla Nanić, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Darja Novakovič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Asist. Sandra Cerar, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; sandra.cerar@kclj.si

are tremor, irritability, excessive crying, feeding difficulties, sleep disturbances, increased muscle tone, fever, sweating, tachypnea, tachycardia, vomiting, and diarrhea, but may also include convulsions. The pathophysiological withdrawal mechanisms from different groups of psychotropic substances (opioids, stimulants, antidepressants, anxiolytics, alcohol, cannabis) differ. Neonatal withdrawal syndrome is clinically expressed differently and cannot be fully explained. In addition to the degree of exposure of the fetus to psychotropic substances and their pharmacological properties, the expression of signs is also influenced by gestational age and the newborn's associated diseases. Much of the variability in the clinical course is due to genetic and epigenetic factors, which are not yet routinely determined in clinical practice.

UVOD

Odtegnitveni sindrom novorojenčka (OSN) je skupek znakov, ki se pojavijo po rojstvu, ko nenadoma pride do prekinitev dolgotrajne pasivne izpostavljenosti ploda psihotropnim snovem (PS), ki jih je mati uživala v času nosečnosti. V preteklosti je bil OSN predvsem posledica zlorabe morfija in heroína, danes pa se srečujemo s širšo paleto PS, med katerimi so morfij, heroin, metadon, buprenorfin in drugi opioidni analgetiki, anti-depresivi, anksiolitiki, stimulansi, alkohol in kanabis (1). V zadnjem času se zloraba PS povečuje predvsem na račun opioidnih zdravil, ki so predpisana na recept.

Podobni klinični znaki kot pri OSN se pojavijo pri novorojenčkih in starejših otrocih, ki so bili z analgesedativi zdravljeni v intenzivnih enotah. Najpogosteje uporabljena zdravila za analgesedacijo v intenzivnih enotah so opioidi (fentanil, morfij), benzodiazepini (midazolam, lorazepam), ketamin in propofol. Pojavnost iatrogenega odtegnitvenega sindroma (IOS) je različna in pogosto podcenjena, saj se znake IOS pripiše drugim pogostim stanjem v intenzivnih enotah (2).

Znaki OSN se običajno pojavijo dva do tri dni po rojstvu in so posledica povečane aktivacije osrednjega in avtonomnega živčevja. Najpogosteje se OSN kaže s tremorjem, razdražljivostjo, prekomernim jokom, nezadostnim hranjenjem, motnjami spanja, zvišanim mišičnim tonusom, zvišano tele-

sno temperaturo ali temperaturno nestabilnostjo, potenjem, tahipnejo, tahikardijo, bruhanjem in odvajanjem tekočega blata, lahko tudi s konvulzijami (3).

V klinični praksi se za oceno resnosti OSN poslužujemo ocenjevalne lestvice po Finneganovi. Na začetek pojava, trajanje in jakost znakov OSN vplivajo farmakološke lastnosti PS, ki jo je uživala nosečnica (vrsta, odmerki, razpolovni čas, afiniteta za vezavo na receptorje, prenos preko posteljice ...) ter sočasna izpostavljenost drugim PS, hitrost ukinitve, gestacijska starost in pridružene bolezni novorojenčka (1). OSN se klinično izraža različno in ga ne znamo pojasniti v celoti.

Za zdaj na podlagi vrste in odmerka PS, ki jo je prejemala mati v času nosečnosti, še ne znamo predvidevati resnosti bolezni, potrebe po farmakološkem zdravljenju ali morebitne neodzivnosti na začetno zdravljenje. Za ustrezno obravnavo bolnikov je pomembno poznavanje patofizioloških mehanizmov OSN.

V prispevku so opisani patofiziološki mehanizmi OSN ter vplivi genetskih in epigenetskih dejavnikov na razvoj OSN.

PATOFIZIOLOGIJA ODVISNOSTI

Na podlagi proučevanja pri odraslih vemo, da so v mehanizem nastanka odvisnosti vpleteni različni živčni prenašalci in področja osrednjega živčevja (OŽ), ki uravnavajo procese čustvovanja, motivacije, spomina

in nagrajevanja. Neposredno so pri razvoju in vzdrževanju odvisnosti pri odraslih vpleteni trije ključni predeli (4):

- Globoka jedra sive možganovine so udeležena pri nagrajevanju, zaznavanju užitka in ponavljajočem se vedenju pri uživanju PS.
- Mandljasto jedro (lat. *amygdala*) je vpleteno v občutje stresa, neugodja, anksioznosti in razdražljivosti ob odtegnitvi PS.
- Predčelni režanj (prefrontalni korteks) je vključen v izvršilne funkcije z organizacijo misli in aktivnosti, odločanje in prevzemanje nadzora nad vnašanjem PS.

Patofiziološki mehanizmi nastanka OSN še niso povsem razjasnjeni, a vemo, da odtegnitev pri novorojenčkih poteka drugače kot pri odraslih. Na razliko v klinični sliki med novorojenčki in odraslimi vplivajo številni dejavniki, kot so kompleksnost nezrelih povezav med živčnimi celicami in povezav pri novorojenčkih, raznoliko število in aktivnost opioidnih receptorjev ter vključenost različnih živčnih prenašalcev (5). Po podatkih nedavnih raziskav ima vpliv tudi genetika s polimorfizmi posameznih nukleotidov v različnih genih (6).

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI PRI IZPOSTAVLJENOSTI POSAMEZNIM PSIHOTROPNIM SNOVEM V ČASU NOSEČNOSTI

Opioidi

Opioidi so nadpomenka za naravne in sintetične snovi, ki imajo morfiju podoben učinek. So skupina najpotentnejših analgetikov, ki se zlorablja tudi kot PS. Opiati so podvrsta opioidov in so ekstrakti opija. Predstavniki opioidov so morfij, kodein, heroin, metadon in fentanil – heroin in metadon sta polsintetična, fentanil pa je sintetični opioid, ki je povezan z IOS (1, 2, 5).

Delovanje opioidov

Opioidi imajo nizko molekulsko maso in so tako vodotopni kot lipidotopni, zato pre-

hajajo žilje posteljice in krvno-možgansko pregrado ploda. Prenos opioidov preko posteljice se (kot tudi za mnoge druge snovi) poveča z naraščanjem gestacijske starosti, sintetični opioidi pa prehajajo posteljico lažje kot polsintetični (5).

Opioidi večinoma delujejo preko opioidnih receptorjev (μ , κ in λ), ki so v velikem številu porazdeljeni v OŽ, nahajajo pa se tudi v perifernem živčevju, prebavilih in številnih drugih sistemih. Gostota porazdelitve in afiniteta μ -receptorjev je za razliko od κ - in λ -receptorjev pri novorojenčkih enaka kot pri odraslih (7). Ob povečani izpostavljenosti opioidom so opioidni receptorji kronično zasedeni in spodbujani. Pomanjkanje opioidov pa poveča receptorško vzdražnost in vodi k povečani aktivnosti cAMP, kar preko zapletenega mehanizma poveča nastajanje in sproščanje številnih živčnih prenašalcev (5, 8).

Mehanizem odtegnitvenega sindroma novorojenčkov zaradi izpostavljenosti opioidom

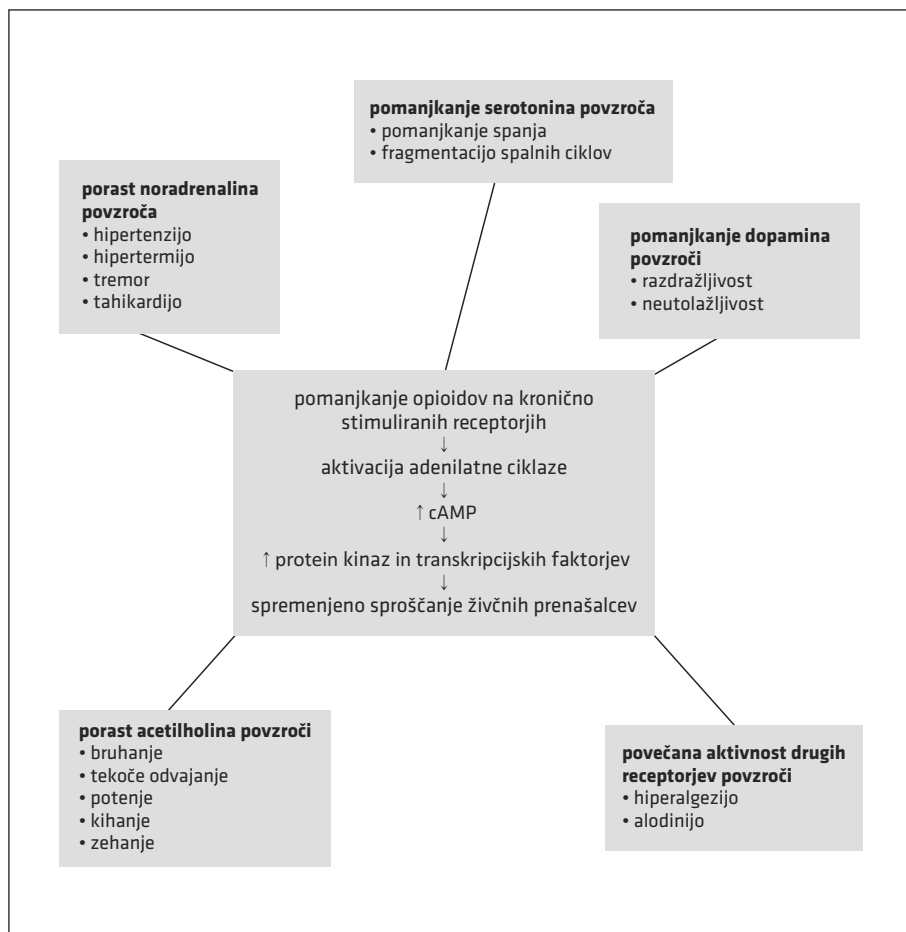
Znaki OSN so posledica povečanega nastajanja in sproščanja noradrenalina, acetilholina, kortikotropina in drugih snovi, na drugi strani pa zmanjšane nastajanja ter izločanja dopamina in serotonina (5, 8). Shematska ponazoritev mehanizma OSN pri novorojenčkih je predstavljena na sliki 1.

Dopamin

Ob izpostavljenosti opioidom pride do povečanega dopaminergičnega signaliziranja v striatnem delu globokih jeder sive možganovine (ventralni tegmentalni predel) in v priležnem jedru (lat. *nucleus accumbens*) (9). Odtegnitev PS pa povzroči zmanjšano izločanje dopamina iz priležnega jedra, kar vodi v povečano razdražljivost, pri večjih otrocih pa povzroča tudi občutek tesnobe (5).

Noradrenalin

Vodilni mehanizem pri OSN je povečano izločanje noradrenalina. Noradrenalin spada



Slika 1. Shematska ponazoritev mehanizma OSN pri novorojenčkih (5).

v skupino kateholaminov, deluje kot hormon preko α - in β -adrenergičnih receptorjev in je zaradi vpliva na simpatični živčni sistem udeležen v fiziološkem odzivu na stres. V OŽ deluje kot živčni prenašalec. Njegovo glavno mesto izločanja v OŽ je modri predel (lat. *locus coeruleus*, LC), ki leži v sprednjem delu ponsa in je izredno občutljiv na prisotnost opioidov (5). Kljub precej majhnemu številu noradrenergičnih živčnih celic noradrenalin vpliva na številne pomembne možganske funkcije; predvsem na pozornost, budnost, pospešeno procesiranje aferentnih dražljajev, spomin, pripravo na stresni odziv, nemir in anksioznost. Po sintezi se noradrenalin shranjuje

v sinaptičnih mešičkih in se po depolarizaciji živčne celice sprosti v sinaptično špranjo, kjer na postsinaptični živčni celi aktivira receptorje za noradrenalin. Po preinitvi akcijskega potenciala se ponovno privzame v presinaptično živčno celico. Ob izpostavljenosti opioidom je sproščanje noradrenalina iz živčnih celic v LC v veliki meri zavrt, po ukinitvi opiatov pa postanejo živčne celice v tem predelu močno aktivne – povečano izločanje noradrenalina in posledično moteno uravnavanje avtonomnega živčevja naj bi bila vzrok za večino znakov OSN, med drugim tremor, tahikardijo, hipertermijo in hipertenzijo (5).

Serotonin

Primarni vir serotonina v OŽ je brazdasto jedro (lat. *nucleus raphe*), katerega delovanje dinamično uravnava izpostavljenost ali odtegnitev od opioidov. Zaradi pomanjkanja opioidov se aktivira os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza, kar poveča raven kortikotropina. Ta poveča aktivnost γ -aminomaslene kisline (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA), ki vpliva na zmanjšano izločanje serotonina iz brazdastega jedra (10). Klinično se pomanjkanje serotonina pri novorojenčku kaže z motnjami spanja, pri odrasli populaciji pa prispeva k motnji razpoloženja ob odtegnitvi od opioidov (5, 11).

Acetilholin

Zaradi odtegnitve opioidov se poveča raven živčnega prenašalca acetilholina (12). Povečano holinergično delovanje vpliva na prebavila, kjer povzroči bruhanje in odvajanje tekočega blata, in na avtonomno živčevje, kjer povzroči potenje, kihanje in zehanje. Nenazadnje je odtegnitev od opioidov povezan s hiperalgezijo (5).

Večina opioidov ima kratek razpolovni čas, zato se znaki odtegnitve pojavijo v 48 urah po rojstvu. Izjema je metadon, ki ima daljši razpolovni čas, zato pričetek znakov odtegnitve pričakujemo tudi 72 ur po rojstvu. Pojav prvih znakov OSN kasneje kot pet dni po rojstvu je malo verjeten. Znaki OSN se v prvih desetih dnevih lahko stopnjujejo, saj se metadon počasi izloča iz telesa (1, 5).

Stimulansi

Med stimulanse spadajo kokain, metamfetamin, ekstazi in drugi stimulansi, ki se uporabljajo za zdravljenje motenj razpoloženja, pozornosti, spanja in debelosti (13). Stimulansi povzročajo dolgotrajno aktivacijo simpatičnega živčevja.

Kokain

Kokain zaradi dobre lipidotopnosti in nizke molekulske mase s preprosto difuzijo hitro

prehaja skozi žilje posteljice in krvno-možgansko pregrado ploda. Močno podaljša presinaptično adrenergično spodbujanje z upočasnim privzemom simpatikomimetičnih živčnih prenašalcev (noradrenalina, serotonina in dopamina) in poveča občutljivost adrenergičnih živčnih končičev za noradrenalin (14). Tako pri nosečnici kot pri plodu povzroča vazokonstrikcijo, tahikardijo in hipertenzijo (1). Zloraba kokaina med nosečnostjo je povezana s povečanim tveganjem za splav in mrtvorojenost, prezgodnjim porodom zaradi predčasnega odpiranja materničnega vratu, z odstopom posteljice in raztrganjem maternice (1, 14).

Zaradi vazokonstrikcije v posteljici je le-ta insuficientna, povzroči kronično hipoksijo ploda z acidozo in posledični zastoj rasti ter manjši obseg glave. Zaradi aktivacije simpatičnega živčnega sistema je presnova maščob pri plodu pospešena, kopičenje maščob in glikogena pa zmanjšano, kar dodatno vodi v zmanjšano telesno težo ploda. Kokain vpliva na migracijo in diferenciacijo živčnih celic, lahko povzroča ishemijo ali krvavitev v OŽ ter poškoduje žilje mrežnice. Povezan je tudi s prirojenimi nepravilnostmi urogenitalnega trakta in sindromom nenadne smrti novorojenčka (1, 15).

Za razliko od opioidov OSN zaradi kokaina v neonatalnem obdobju ni izrazit in se kaže šele v kasnejšem obdobju z zastankom na področju kognitivnega in govorno-jezikovnega razvoja (1). Neposredni škodljivi učinek kokaina na plodove možgane in zastrupitev s kokainom preko izločanja v materinem mleku po rojstvu lahko povzroči akutni nevrotoksični sindrom, ki se kaže z zvišanim mišičnim tonusom, tremorjem, premori dihanja in krči.

Metamfetamin

Spodbujevalni učinek metamfetaminov je podoben kot pri kokainu in je posledica zvišane presinaptične koncentracije dopamina, serotonina in noradrenalina. Znaki odtegnitve metamfetaminov so povezani

s pomanjkanjem dopamina, serotonina in drugih monoaminov (5, 13). Izpostavljenost metamfetaminu pred rojstvom je povezana z nezrelostjo ploda ter znotrajmaterničnim zastojem rasti in ima nevrotoksičen učinek na razvoj OŽ (15).

Alkohol

Otroci mater, ki so med nosečnostjo zlorabljale alkohol, imajo lahko posledice v različnih organih in organskih sistemih. Njihova klinična slika je znana pod pojmom motnja zaradi izpostavljenosti ploda alkoholu (angl. *fetal alcohol spectrum disorder*, FASD), najtežja oblika te bolezni je znana kot fetalni alkoholni sindrom (FAS) (16).

Etanol zlahka prehaja celične membrane in nima svojega receptorja. Vpliva na celično aktivnost in številne procese med razvojem zarodka. Je najpogostejši teratogen. Kritično obdobje izpostavljenosti ploda etanolu je v času organogeneze v prvem trimesečju – ker v tem obdobju nosečnost pogosto še ni znana, nosečnica nevede nadaljuje z uživanjem škodljive snovi (1).

Neugodni učinki uživanja alkohola v nosečnosti se pri plodu lahko kažejo z znotrajmaterničnim zastojem rasti, po rojstvu pa z značilnimi obraznimi potezami in kasneje z nizko rastjo, razvojnim zaostankom ter z vedenjskimi, čustvenimi in kognitivnimi motnjami (1).

Antidepresivi

Med antidepresive prištevamo selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (angl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) in triciklične antidepresive (TCA). Antidepresivi se predpisujejo tudi v času nosečnosti in dojenja, saj sta depresija in tesnoba v teh obdobjih pogosto prisotni, njihovo predpisovanje pa je v zadnjem času še poraslo (17).

Izpostavljenost ploda SSRI in SNRI v zadnjem trimesečju vodi v OSN, ki se zara-

di povečane količine serotonina in noradrenalina po odtegnitvi kaže predvsem z znaki v OŽ (razdražljivost, tremor, motnje mišičnega tonusa, težave pri hranjenju ter nagnjenost k hipoglikemiji) (5). Zabeleženi so bili posamezni primeri konvulzij. Nekatere vrste SSRI (paroksetin, sertralin ali fluoksetin) so povezane tudi z zastojem rasti ploda in nizko porodno težo ter s tveganjem za razvoj vztrajnega zvišanega pljučnega krvnega tlaka novorojenčka. V več kot polovici primerov se znaki odtegnitve pokažejo znotraj 24 ur po rojstvu in navadno spontano izzvenijo v nekaj dneh (17). Za zdaj ni znanih dokazov, da bi bila uporaba SSRI in SNRI med nosečnostjo povezana s povečanim tveganjem za prirojene nepravilnosti ali z motnjami v duševnem razvoju otroka (18).

TCA delujejo kot antagonist receptorja za N-metil-D-asparaginsko kislino (angl. *N-methyl-D-aspartic acid*, NMDA). Imajo opioidnemu delovanju podoben učinek in zavirajo natrijeve, kalijeve in kalcijeve kanalčke s končnim učinkom povečanja ravni serotonina in noradrenalina. Pri OSN zaradi TCA patofiziološko pride do holinergičnega povratnega fenomena (t. i. rebound fenomen) znotraj 72 ur po rojstvu, ki se lahko kaže s konvulzijami (5, 17).

Benzodiazepini

Benzodiazepini so pogosto predpisani anksiolitiki in nemalokrat pride do njihove zlorabe (17).

Benzodiazepini delujejo po mehanizmu povečanja občutljivosti receptorjev za GABA, ki je pomemben zaviralni živčni prenašalec, prisoten v 30 % sinaps. Uporaba visokih odmerkov benzodiazepinov v zadnjem trimesečju nosečnosti pri novorojenčku lahko povzroči sedacijo, premore v dihanju, ohlapnost, težave pri hranjenju in nezadostno pridobivanje telesne teže. Odtegnitev benzodiazepinov zmanjša učinkovito delovanje GABA na receptorje, kar poveča vzdražnost OŽ. Pojav znakov odtegnitve je

nekoliko zakasnen; nastopi en do štiri tedne po rojstvu. Do sedaj ni bilo dokazanih škodljivih učinkov na telesni ali duševni razvoj (17).

Kanabis

Kanabis vsebuje tetrahidrokanabinol (angl. *tetrahydrocannabinol*, THC), ki je ena izmed najpogostejše uporabljenih PS v splošni populaciji. Uporaba med nosečnicami je podcenjena (19).

Lipofilna struktura THC spojin omogoča prehajanje v posteljico in izločanje preko materinega mleka. Kanabinoidni receptorji so prisotni v posteljici in plodovi možganovini že od 14. tedna nosečnosti dalje, njihovo število pa se s trajanjem nosečnosti povečuje. Mehanizem delovanja kanabisa na plodove možgane ni docela poznan – znotrajmaternična izpostavljenost kanabisu vpliva na preureditev kanabinoidnih receptorjev v različnih možganskih predelih ploda (hipokampus, mandljasto jedro, striatno jedro, mezolimbicni sistem), kar vpliva na spremembo v dopaminergičnem in opioidnem sistemu ter vodi v spremembo sistema za nadzor čustev, delovnega spomina in pozornosti (19).

Kanabis je povezan tudi s simetričnim znotrajmaterničnim zastojem rasti in spremenjenim delovanjem imunskega sistema zaradi nepravilnega delovanja limfocitov T (19). Glede na metaanalize je dokazana tudi nedvomna povezava uporabe kanabisa med nosečnostjo z večjo pojavnostjo motenj pozornosti s hiperaktivnostjo in impulzivnostjo pri novorojenčku (1, 19).

ODTEGNITVENI SINDROM PRI NEDONOŠENČKIH

Pojavnost in klinična slika OSN sta manj izraženi pri nedonošenčkih. To pojasnjujemo z različnimi vzroki: krajši čas izpostavljenosti škodljivim snovem, manjši prenos preko posteljice, zmanjšano presnavljanje in izločanje zaradi nezrele ledvične in jetrne funkcije, manjše kopičenje zaradi manj-

še količine maščobnega tkiva ter slabša razvitost in občutljivost receptorjev (1).

ZDRAVLJENJE ODTEGNITVENEGA SINDROMA NOVOROJENČKA

Večina raziskav kot kazalec resnosti OSN uporablja potrebo po farmakološkem zdravljenju ali trajanje bolnišničnega zdravljenja. Ob enaki izpostavljenosti PS pred rojstvom na uspešnost zdravljenja po rojstvu pomembno vplivajo nefarmakološki ukrepi v bolnišnici (prilagojena nega glede na otrokove vedenjske vzorce, vzpostavljanje navezave med materjo in otrokom ter dojenje) (6).

Metaanaliza Wachmana in sodelavcev z vključenimi 11.905 pari novorojenčkov in njihovih mater, odvisnic od opioidov, je pokazala, da je možnost sobivanja matere in otroka po rojstvu (angl. *rooming-in*) zmanjšala potrebo po farmakološkem zdravljenju za do 60 %, skrajšala trajanje nadomestnega zdravljenja novorojenčka z opiodi za 8 do 13 dni, skrajšala čas bolnišničnega zdravljenja za 3 do 17 dni in dvakrat povečala stopnjo vzpostavitve dojenja (20).

Do sedaj opravljene raziskave so vključevale manjše število preiskovancev in so slabo ponovljive. Omejitev je tudi sočasna izpostavljenost drugim snovem in kroničnemu stresu med nosečnostjo, ki tudi vplivata na epigenetski profil (6).

GENETSKI DEJAVNIKI PRI ODTEGNITVENEM SINDROMU NOVOROJENČKA

OSN se klinično kaže različno. Kljub več desetletnemu proučevanju OSN raznolikosti v klinični sliki ne znamo pojasniti v celoti. Na podlagi raziskav enojajčnih dvojčkov je znano, da je nagnjenost k odvisnosti v veliki meri dedna – ocenjuje se, da genetski dejavniki k raznolikosti klinične slike prispevajo 50 % (6).

Na podlagi manjših raziskav je danes znanih nekaj povezav med potekom zdravljenja in različicami v genih za opioidne

receptorje, za encime v presnovi opioidov in dopamina ter za notranji stresni odziv (6, 21).

Pri proučevanju kandidatnih genov v sklopu proučevanja genoma pri odraslih (angl. *genome-wide association study*) so odkrili povezavo med polimorfizmi posameznih nukleotidov (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) ter tveganjem za razvoj odvisnosti od opioidov in odgovorom na zdravljenje z opiodi pri odraslih in otrocih. SNP-i v genih za μ -opioidni receptor (angl. *opioid receptor mu 1*, *OPRM1*), v genih za presnovo številnih zdravil (angl. *ATP binding cassette subfamily b member 1*, *ABCB1*) in genu za encim za presnovo dopamina v OŽ, katehol-O-metiltransferazo (angl. *catechol-O-methyltransferase*, *COMT*) so povezani z večjim tveganjem za odvisnost od opioidov (6, 22).

Geni za opioidne receptorje

Raziskave kažejo, da lahko SNP-i v genu za μ -opioidni receptor vplivajo na moč veza ve in prenos signala preko receptorja, kar spremeni fiziologijo delovanja opioidov. Posledično se spremenijo možnosti za razvoj določenih bolezni, med njimi tudi odvisnosti (21).

G-alel različice SNP rs1799971 v genu *OPRM1* se pojavlja pri 12–15% evropske populacije. Zaradi zamenjave aminokisline asparagina za asparaginsko kislino se trikrat poveča afiniteta za vezavo notranjih opioidov (endorfinov). G-alel je povezan s povečanim tveganjem za odvisnost od opioidov in alkohola (21). Ameriška raziskava 86 parov novorojenčkov in njihovih mater, ki so med nosečnostjo zlorabljele opioide, je pokazala, da so imeli novorojenčki z vsaj eno kopijo G-alela blažjo obliko OSN. To je bilo razvidno iz povprečno osem in pol dni krajšega bolnišničnega zdravljenja in zmanjšanih potreb po farmakološkem zdravljenju. Paradokсно so novorojenčki z G-alelom bolj zaščiteni pred hujšo obliko OSN, a imajo večje tveganje

za razvoj odvisnosti od opioidov v odrasli dobi (22).

Gen *OPRD1* (angl. *opioid receptor delta 1*) kodira δ -opioidni receptor, ki uravnava funkcijo prebavil, dihal, zaznavanje bolečine in analgezijo ter odvisnost. Raziskovalci so odkrili povezavo med alelom rs204076 A tega gena pri materah, odvisnih od opioidov, in hujšo obliko OSN pri njihovih novorojenčkih; le-ti so potrebovali daljše bolnišnično zdravljenje in dodatno farmakološko zdravljenje (23).

Geni za endogene opioidne peptide

Prepronociceptin (PNOC) je predhodnik nociceptina. To je ligand na nociceptinskem receptorju, ki deluje kot živčni prenašalec in modulira zaznavo bolečinskih dražljajev. Nociceptin povzroči zmanjšan prenos dopamina in s tem deluje kot antianalgetik ter pojasni razlike med otroki v stresnem odzivu ob odtegnitvi. Prisotnost manjših alelov SNP rs4732636, rs351776 in rs2614095 v genu za PNOC pri novorojenčkih z OSN je povezana z daljšim bolnišničnim zdravljenjem in povečano potrebo po farmakološkem zdravljenju (23).

Geni za presnovo opioidov

Predmet proučevanja so snovi, ki sodelujejo pri presnovi opioidov. Gen *ABCB1* kodira P-glikoproteinski prenašalec 170 in uravnava absorpcijo, porazdelitev in izločanje morfija in metadona. Manjši aleli SNP-jev rs2032582, rs1128503 in rs1045642 v tem genu so pogosti v evropski populaciji (40–50% oseb) in so povezani s potrebo po višjih odmerkih metadona v nadomestnem zdravljenju odvisnosti pri odraslih, a niso povezani z resnostjo klinične slike OSN (22).

Analizirali so tudi gene skupine c citokromov P450 (angl. *cytochrome P450*, *CYP*), specifično genov za CYP2B6 in CYP2D6, ki presnavljata metadon, in CYP3A4, ki presnavlja buprenorfin. Ker so koncentracije encimov CYP pri novorojenčkih različne, so zaključki raziskav nejasni (24).

Aston-Jones in sodelavci so v raziskavi proučevali tudi morebitno povezanost med odtegnitvenim sindromom po ukinitvi morfina in izražanjem genov v LC, vendar zaradi raznovrstnosti tkiv in vedenjskih vzorcev pri posameznikih povezave niso odkrili (25).

Geni za presnovo dopamina

Dopamin je pglaviti živčni prenašalec, ki je udeležen pri razvoju odvisnosti, saj številne PS vplivajo na dvig njegove serumske koncentracije (26). Iz raziskav pri odraslih vemo, da prekomerno izločanje dopamina ob izpostavljenosti PS lahko vpliva na izražanje genov ter na spremembo sinaptičnega delovanja in aktivnosti, kar sčasoma privede do razvoja odvisnosti. Dovzetnost posameznikov za razvoj odvisnosti je različna (9).

COMT ima ključno vlogo pri inaktivaciji dopamina. SNP v genu *COMT* 158 A > G (G-alel) vodi do zamenjave aminokislinske valina za metionin, encim, ki vsebuje metionin, pa ima tri- do štirikrat zmanjšano aktivnost. Odkrili so, da je prisotnost G-alela v genu *COMT* pri novorojenčkih povezana z manjšo potrebo po farmakološkem zdravljenju in s krajšim bolnišničnim zdravljenjem. Predvidevajo, da imajo novorojenčki z OSN ob prisotnosti G-alela višje koncentracije prostih kateholaminov v krvi in posledično boljšo odpornost na stres in odtegnitev (22). SNP rs4680 (158 A > G) v genu *COMT* je bil pri odraslih povezan z manjšo potrebo po zdravljenju z morfijem po operaciji (6).

EPIGENETSKI DEJAVNIKI PRI ODTEGNITVENEM SINDROMU NOVOROJENČKA

Na raznolikost klinične slike OSN poleg razlik v dednem zapisu vpliva tudi različno izražanje genov zaradi vpliva okolja. Epigenetske spremembe, ki jih pri plodu povzročita znotrajmaterni stres in izpostavljenost PS, vodijo do razlik v izraženo-

sti OSN in odzivanju na farmakološko zdravljenje (6).

Pogosta epigenetska sprememba je metilacija citozina. Dolgotrajna izpostavljenost opioidom preko sprememb metilacijskih vzorcev (še posebej CpG-otočkov v promotorski regiji gena) vodi do sprememb v izražanju genov (27–29). Uživalci opioidov imajo po navedbi raziskave višjo raven metilacije gena *OPRM1* v primerjavi s kontrolno skupino in posledično zmanjšano izražanje le-tega ter manjšo količino μ -opioidnih receptorjev (30). Tudi novorojenčki z višjo ravno metilacije gena *OPRM1* imajo hujšo klinično sliko odtegnitvenega sindroma in večjo potrebo po zdravljenju z opiodi, trenutno pa še ni znano, ali raven metilacije po rojstvu vztraja do obdobja mladostništva in prispeva k tveganju za razvoj odvisnosti (6). Po drugi strani med ravno metilacije *OPRM1* v tkivu posteljice in resnostjo OSN ni bilo povezave in glede na to ugotovitev materini epigenetski vzorci nimajo dokazanega vpliva na resnost OSN (27, 30).

Pri novorojenčkih, ki so bili pred rojstvom izpostavljeni opioidom, je višja raven metilacije prisotna tudi v genu *ABCB1*, vendar povezava s stopnjo metilacije in dolžino bolnišničnega zdravljenja ali s potrebo po farmakološkem zdravljenju ni bila potrjena (29).

ZAKLJUČEK

Patofizioloških mehanizmov pri nastanku OSN ne znamo pojasniti v celoti. Za zdaj klinične slike OSN še ne moremo povezati z genetskimi različicami, ki zapisujejo encime in beljakovine, vključene v mehanizem delovanja PS. Tudi v klinični praksi ne uporabljamo genetskih označevalcev za predvidevanje poteka OSN. Za ukrepanje se odločimo na podlagi klinične slike in znanih mehanizmov delovanja PS, ki jih je mati uživala med nosečnostjo. Genetika in epigenetika sta inovativni raziskovalni vedi, ki obetata izboljšanje razumevanja raznolikosti OSN in odziva posameznikov na zdravljenje.

LITERATURA

1. Gardner SL, Carter BC, Enzman-Hines M, et al. Merenstein & gardner's handbook of neonatal intensive care. 8th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2016.
2. Ávila-Alzate JA, Gómez-Salgado J, Romero-Martín M, et al. Assessment and treatment of the withdrawal syndrome in paediatric intensive care units: Systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (5): e18502.
3. McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal abstinence syndrome. *N Engl J Med*. 2016; 375 (25): 2468–79.
4. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); Office of the Surgeon General. The neurobiology of substance use, misuse, and addiction. In: Facing addiction in America: The surgeon general's report on alcohol, drugs, and health. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2016.
5. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2014; 134 (2): e537–61.
6. Wachman EM, Farrer LA. The genetics and epigenetics of neonatal abstinence syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019; 24 (2): 105–10.
7. Barr GA, McPhie-Lalmansingh A, Perez J, et al. Changing mechanisms of opiate tolerance and withdrawal during early development: Animal models of the human experience. *ILAR J*. 2011; 52 (3): 329–41.
8. Rehni AK, Jaggi AS, Singh N. Opioid withdrawal syndrome: Emerging concepts and novel therapeutic targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013; 12 (1): 112–25.
9. Nestler EJ, Lüscher C. The molecular basis of drug addiction: Linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms. *Neuron*. 2019; 102 (1): 48–59.
10. Lunden JW, Kirby LG. Opiate exposure and withdrawal dynamically regulate mRNA expression in the serotonergic dorsal raphe nucleus. *Neuroscience*. 2013; 254: 160–72.
11. Goeldner C, Lutz PE, Darcq E, et al. Impaired emotional-like behavior and serotonergic function during protracted abstinence from chronic morphine. *Biol Psychiatry*. 2011; 69 (3): 236–44.
12. Capasso A, Gallo C. Molecules acting on CB1 receptor and their effects on morphine withdrawal in vitro. *Open Biochem J*. 2009; 3: 78–84.
13. Smid MC, Metz TD, Gordon AJ. Stimulant use in pregnancy: An under-recognized epidemic among pregnant women. *Clin Obstet Gynecol*. 2019; 62 (1): 168–84.
14. Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, et al. Side effects of cocaine abuse: Multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem*. 2012; 19 (33): 5624–46.
15. Jablonski SA, Williams MT, Vorhees CV. Mechanisms involved in the neurotoxic and cognitive effects of developmental methamphetamine exposure. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016; 108 (2): 131–41.
16. Jelenko-Roth P. Duševno zdravje v obporodnem obdobju. Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018.
17. Rennie JM. Rennie & Robertson's textbook of neonatology. Edinburgh: Elsevier; 2012.
18. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic treatment during pregnancy: Research synthesis and clinical care principles. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020; 29 (3): 310–8.
19. Roncero C, Valrberas-Herrero I, Mezzatesta-Gava M, et al. Cannabis use during pregnancy and its relationship with fetal developmental outcomes and psychiatric disorders. A systematic review. *Reprod Health*. 2020; 17 (1): 25.
20. Wachman EM, Schiff DM, Silverstein M. Neonatal abstinence syndrome: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018; 319 (13): 1362–74.
21. Bauer IE, Soares JC, Nielsen DA. The role of opioidergic genes in the treatment outcome of drug addiction pharmacotherapy: A systematic review. *Am J Addict*. 2015; 24 (1): 15–23.
22. Wachman EM, Hayes MJ, Brown MS, et al. Association of OPRM1 and COMT single-nucleotide polymorphisms with hospital length of stay and treatment of neonatal abstinence syndrome. *JAMA*. 2013; 309 (17): 1821–7.
23. Wachman EM, Hayes MJ, Sherva R, et al. Variations in opioid receptor genes in neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 155: 253–9.
24. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphism in neonatal drug metabolism: Role and practical consequences towards a new drug culture in neonatology. *Int J Immunopathol and Pharmacol*. 2014; 27 (1): 5–13.
25. Aston-Jones G, Kalivas PW. Brain norepinephrine rediscovered in addiction research. *Biol Psychiatry*. 2008; 63 (11): 1005–6.
26. Patriquin MA, Bauer IE, Soares JC, et al. Addiction pharmacogenetics: A systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system. *Psychiat Genet*. 2015; 25 (5): 181–93.

27. Wachman EM, Wang A, Isley BC, et al. Placental OPRM1 DNA methylation and associations with neonatal opioid withdrawal syndrome, a pilot study. *Explor Med.* 2020; 1 (3): 124–35.
28. Doebling A, Oertel BG, Sittl R, et al. Chronic opioid use is associated with increased DNA methylation correlating with increased clinical pain. *Pain.* 2013; 154 (1): 15–23.
29. McLaughlin P, Mactier H, Gillis C, et al. Increased DNA methylation of ABCB1, CYP2D6, and OPRM1 genes in newborn infants of methadone-maintained opioid-dependent mothers. *J Pediatr.* 2017; 190: 180–4.
30. Nielsen DA, Utrankar A, Reyes JA, et al. Epigenetics of drug abuse: Predisposition or response. *Pharmacogenomics.* 2012; 13 (10): 1149–60.

Prispelo 16. 8. 2021

Tina Levstek¹, Taja Železnik Ramuta², Mateja Erdani Kreft³

Organoidi ledvic in njihova uporaba v medicini

Kidney Organoids and Their Applications in Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: organoidi, ledvice, matične celice, bioinženiring, personalizirana medicina

Terapevtske možnosti pri končni odpovedi ledvic so zelo omejene, zato je težnja po razumevanju bolezenskih procesov v ledvicah, ki vodijo v slabšanje ledvične funkcije, zelo velika. Razumevanje teh procesov bi namreč omogočilo razvoj novih terapevtskih pristopov za preprečevanje razvoja ali upočasnitev napredovanja ledvične disfunkcije. V zadnjem desetletju je prišlo do velikega napredka v razumevanju celično-bioloških procesov med embrionalnim razvojem ledvic pri človeku, čemur je sledil tudi razvoj organoidov ledvic, ki sodijo med kompleksne modele *in vitro*. V organoidih se celice samoorganizirajo v strukture s kompleksno zgradbo, ki posnema zgradbo ledvic *in vivo*. Kljub trenutnim omejitvam organoidov ledvic, kot sta njihova slaba ožiljenost in velika variabilnost, so potenciali njihove uporabe v medicini številni. Organoidi ledvic že omogočajo proučevanje razvoja ledvic in določenih bolezenskih procesov, testiranje nefrotoksičnosti in preizkušanje zdravil, kar povečuje njihovo možnost uporabe v personalizirani in regenerativni medicini.

ABSTRACT

KEY WORDS: organoids, kidneys, stem cells, bioengineering, personalized medicine

When kidney dysfunction progresses to end-stage kidney disease, therapeutic options are very limited. Therefore, understanding the biological processes in the kidneys that lead to the deterioration of kidney function is very important, because it could allow the development of new therapeutic approaches to prevent the development of kidney dysfunction or slow its progression. In the last decade, considerable progress has been made in understanding the cellular biological processes during embryonic kidney development in humans, followed by the development of kidney organoids, which are complex *in vitro* models. In organoids, cells self-organize into formations with a complex structure that mimics the kidney structure *in vivo*. Despite the current limitations of kidney organoids, such as lack of vascularity and high variability, the possibilities for their use in medicine are numerous. Kidney organoids already enable the study of kidney development and certain disease processes, nephrotoxicity testing, and drug screening, which increases their potential for use in personalized and regenerative medicine.

¹ Asist. Tina Levstek, mag. lab. biomed., Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tina.levstek@mf.uni-lj.si

² Asist. dr. Taja Železnik Ramuta, mag. mikrobiol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Mateja Erdani Kreft, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Ledvice so kompleksen organ, ki sodeluje pri uravnavanju volumna in osmolarnosti telesnih tekočin, uravnavanju acido-baznega ravnovesja, odstranjevanju presnovnih produktov in tujih snovi ter pri sintezi in izločanju nekaterih hormonov. Funkcionalne enote ledvic so nefroni, ki jih je v zdravi ledvici približno milijon (1). Zaradi slabe regenerativne sposobnosti ledvic se s staranjem število nefronov zmanjšuje. Poleg tega lahko pride do propada nefronov zaradi patoloških procesov, kot so sladkorna bolezen, hipertenzija in srčno-žilne bolezni, redkeje pa tudi zaradi prirojenih okvar ledvic, genetskih bolezni ter vnetja ledvic. Končna odpoved ledvic ima velik vpliv na kakovost življenja bolnikov in je povezana z zgodnejšo umrljivostjo (2).

Razumevanje patofizioloških procesov, udeleženih v razvoju in napredovanju ledvičnih bolezni, je zato izredno pomembno za preprečevanje ledvične okvare, upočasnjevanje njenega napredovanja in tudi razvoj novih terapevtskih možnosti. V ta namen so bile do sedaj izvedene številne temeljne in translacijske raziskave na področju embrionalnega razvoja ledvic, fizioloških ter patofizioloških procesov v ledvicah, ugotavljanja nefrotoksičnosti in regenerativne sposobnosti ledvic. Tradicionalni pristopi raziskav temeljijo na uporabi živalskih modelov (modeli *in vivo*) in celičnih kultur, npr. izoliranih primarnih ledvičnih celic oz. nesmrtnih celičnih linij (modeli *in vitro*) (3). Oba pristopa imata svoje slabosti, ki omejujejo prenos znanja v klinično okolje. Uporaba živalskih modelov je običajno zelo draga in dolgotrajna, poleg tega je neposreden prenos znanja v kliniko zaradi razlik v primerjavi s človekom omejen. Pri uporabi celičnih kultur pa se običajno omejimo le na en celični tip, pri čemer se zanemari povezave med različnimi tipi celic ter z zunaj-celičnim matriksom, ki so prisotne v razmerah *in vivo* in so zelo pomembne tako pri fizioloških kot patofizioloških procesih (3).

V zadnjih letih je prišlo do razvoja številnih tridimenzionalnih (3D) modelov *in vitro*, ki predstavljajo velik potencial za translacijsko medicino. Med najpogostejše uporabljene 3D-modele *in vitro* sodijo organi na čipih (angl. *organ-on-a-chip*), 3D-kulture ali kokulture na bioloških (npr. kolagen, matrigel, želatina) ali sintetičnih nosilcih (npr. polietilen glikol, polilaktična kislina), sferoidi in organoidi. Vsak izmed naštetih modelov ima svoje prednosti in slabosti, zato je izbira 3D-modela *in vitro* odvisna predvsem od predvidenega namena njegove uporabe (4). V nadaljevanju prispevka se podrobneje osredotočamo na organoide. Vir celic za organoide so matične celice. V eksperimentalne namene se uporabljajo celične linije embrionalnih matičnih celic (EMC), ki se jih vse pogostejše nadomešča s tkivnimi matičnimi celicami ali induciranimi pluripotentnimi matičnimi celicami (iPMC). Tkivne matične celice in iPMC so izolirane oz. pridobljene iz tkiv, izoliranih iz odraslega posameznika. iPMC je z ustreznim protokolom mogoče pripraviti iz praktično katere koli somatske celice. Tako je mogoče uporabiti tudi odlučene celice sečil, ki jih lahko popolnoma neinvazivno pridobimo iz urina, glavno težavo pa predstavlja nizka uspešnost priprave iPMC (5). V specifičnih razmerah *in vitro* se matične celice samoorganizirajo v skupek različnih tipov celic, ki posnema zastopnost posameznih tipov celic ter *in vivo* razvojni proces posameznega organa (6).

EMBRIONALNI RAZVOJ LEDVIC PRI ČLOVEKU

Predpogoj za pripravo organoidov je dobro razumevanje embrionalnega razvoja posameznega organa. Nastanek ledvic pri človeku je zelo kompleksen, saj so v njihov razvoj vpletene številne signalne poti, ki so časovno in prostorsko ločene. Ledvice se razvijejo iz mezoderma. Med organogenezo iz intermediarnega mezoderma (IM) nastanejo tri strukture izločal, in sicer pro-

nefros, mezonefros in metanefros. Pronefros je nedelujoč sistem sečil, ki kmalu degenerira. Od njega ostanejo le pronefrična izvoda, ki omogočijo nastanek mezonefroza. Mezonefrični ledvici sta sestavljeni iz glomerulov in mezonefričnih tubulov ter propadeta proti koncu prvega trimesečja. Metanefrični ledvici nastaneta v petem tednu embrionalnega razvoja in se razvijeta v stalni ledvici (7, 8).

Metanefros nastane zaradi medsebojnih vplivov metanefričnega mezenhima (MM), ki izvira iz posteriornega intermediarnega mezoderma (pIM), in uretrovega brstiča, ki izvira iz anteriornega intermediarnega mezoderma (aIM) (9). MM je sestavljen iz stromalnih, endotelijskih in nefronskih progenitornih celic (NPC), iz katerih nastanejo stroma, krvne žile in nefroni (10). Po gastrulaciji signaliziranje transformirajočega ravnega dejavnika β (angl. *transforming growth factor*, TGF- β) in fibroblastnega ravnega dejavnika (angl. *fibroblast growth factor*, FGF) omogoči nastanek in ohranjanje niše NPC (11, 12). Uretrov brstič nastane iz Wolffovega voda in se preplete s stromalnimi, endotelijskimi in nefronskimi progenitornimi celicami ter tako tvori razvejan zbiralni sistem ledvic. Za nastanek aIM je potrebno signaliziranje retinojske kisline, za razvoj uretrovega brstiča med gastrulacijo pa je ključno kratkotrajno signaliziranje beljakovine Wnt (angl. *wingless-related integration site*) in srednje dolgo signaliziranje kostne morfogenetične beljakovine 4 (angl. *bone morphogenetic protein*, BMP4) (13–15). Razvoj krvnih žil v ledvicah poteka sočasno z razvojem ledvic z dvema glavnima mehanizma: vaskulogenezo in angiogenezo. Krvne žile nastanejo *de novo* z diferenciacijo endotelijskih progenitorskih celic (16).

Za dokončen razvoj ledvic pri človeku je izredno pomembna tudi t. i. vzajemna indukcija med MM in uretrovim brstičem. Signaliziranje uretrovega brstiča je namreč pomembno za nastanek nefronskih struk-

tur, medtem ko signaliziranje MM omogoča razvoj posameznih uretrovih brstičev, njihovo brstenje in razvejanje (17–20).

PRIPRAVA ORGANOIDOV LEDVIC

Pomanjkljivo razumevanje razvoja ledvic pri človeku je še do nedavnega omejevalo pripravo organoidov ledvic. Ledvice odraslega so sestavljene iz nefronov. Vsak nefron je zgrajen iz glomerula, proksimalnega tubula, Henlejeve zanke in distalnega tubula ter se na koncu zlija v zbiralce. Zbiralca zbirajo urin iz tubulov in ga izločajo skozi ledvični meh v sečevod (1). Odkritje, da je razvoj zbiralc tako časovno kot prostorsko ločen od razvoja preostanka nefrona, je omogočilo razvijanje protokolov za pripravo organoidov ledvic, ki posnemajo razvoj ledvic *in vivo*, kot je prikazano na sliki 1.

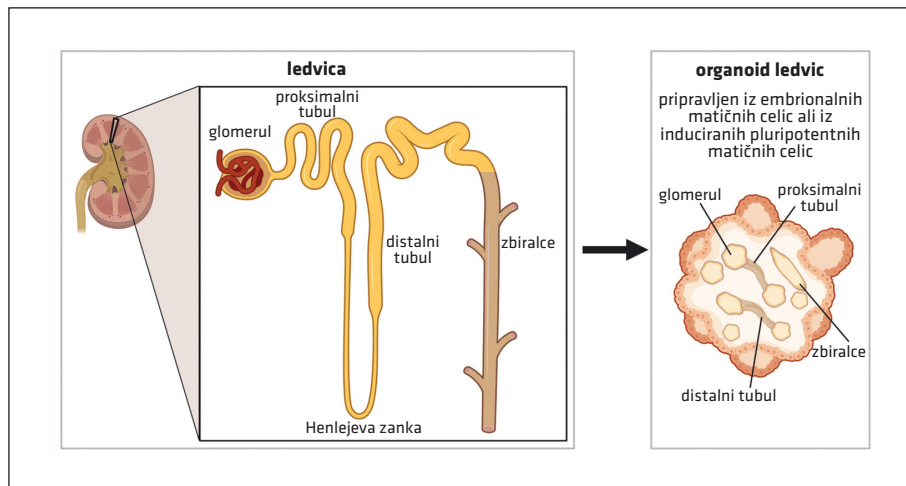
Prvi protokol za pripravo organoidov ledvic je bil objavljen leta 2014, ko je bilo dokazano, da je eden izmed ključnih dejavnikov za različen nastanek struktur iz pIM in aIM različno dolgo tretiranje s CHIR99021, agonistom Wnt (21). Signalne poti Wnt so evolucijsko močno ohranjene in igrajo pomembno vlogo v zgodnjem razvoju nefronov (22). V naslednjem letu so bili objavljeni še trije protokoli za pripravo organoidov ledvic, s katerimi so z natančno določeno koncentracijo različnih transkripcijskih dejavnikov in časovnim sosledjem njihovega dodajanja pripravili organoide ledvic iz človeških iPMC (23–25). Primerjava transkriptomov posameznih celic iz organoidov ledvic je pokazala, da je bilo prisotnih najmanj 12 različnih tipov ledvičnih celic, ki so tvorile nefronske strukture, ne pa tudi zbiralc. Poleg ledvičnih celic so organoidi ledvic vsebovali tudi različen delež celic drugega izvora, kot so živčne celice, mišične celice in melanociti. To kaže na težavnost natančnega nadzorovanja diferenciacije celic, saj je torej v organoidu prišlo tudi do diferenciacije v celične tipe, ki jih sicer v ledvicah ne najdemo. Organoidi ledvic so bili morfološko nezreli, saj so bili bolj

podobni fetalnim kot odraslim ledvicam, čeprav so izražali tudi nekaj označevalcev končne diferenciacije (26). V naslednjih letih je bilo objavljenih še več protokolov, ki temeljijo na diferenciaciji človeških iPMC preko primitivne proge, pIM in MM do nastanka struktur nefrona v 3D-obliki (27–29). Kljub različnim pristopom, ki so jih uporabili raziskovalci, so stične točke protokolov za pripravo organoidov ledvic z nefronskimi strukturami (30):

- podaljšano signaliziranje Wnt za indukcijo pIM,
- natančno regulirana aktivnost BMP4 za posnemanje IM,
- dodatek fibroblastnega rastnega dejavnika 9 (angl. *fibroblast growth factor 9*, FGF9) za nastanek in ohranjanje niše NPC v MM in
- dodatek aktivina A za nastanek pIM.

Leto 2015 je bilo prelomno pri pripravi organoidov ledvic z nefronskimi strukturami, medtem ko je bil prvi protokol, ki je omogočal pripravo organoidov ledvic s strukturami uretrovega brstiča, objavljen šele leta 2017 (31). Prisotnost MM in uretrovega brstiča je namreč ključna, saj vzajemna indukcija med njima prispeva

k dokončnemu razvoju ledvic *in vivo*. Protokol, ki je omogočal razvoj MM in uretrovega brstiča iz mišjih EMC, so razvili s pomočjo analize izražanja genov med razvojem uretrovega brstiča pri mišjih zarodkih. V naslednjih letih so bili objavljeni različni protokoli, ki omogočajo nastanek uretrovih brstičev z nastankom primitivne proge, aIM in predhodnikov Wolffovega voda (32–34). Skupne točke protokolov za pripravo organoidov ledvic s strukturami uretrovega brstiča so kratka aktivacija signalne poti Wnt za indukcijo aIM, posnemanje signaliziranja aIM z dodatkom retinojske kisline in agonistov Wnt in odsotnost aktivina A, ki spodbuja nastanek pIM (30). Pomanjkljivost teh protokolov je, da zaradi prostorsko in časovno ločenega nastanka MM in uretrovega brstiča ne pride do njune vzajemne indukcije, kar omejuje diferenciacijo organoida. Posledično bo verjetno optimalen protokol za pripravo organoidov ledvic z nefronskimi strukturami in strukturami uretrovega brstiča moral vsebovati ločeno indukcijo človeških pluripotentnih matičnih celic (PMC) v MM in uretrov brstič, za dokončen razvoj organoidov pa bo potrebna še njuna kokultura,



Slika 1. Organoidi ledvic posnemajo razvoj in zgradbo ledvic *in vivo*. Shema je bila narejena s spletnim orodjem BioRender.com.

da se omogoči medsebojno signaliziranje med MM in uretrovim brstičem (3). Izbira protokola za pripravo organoidov ledvic je odvisna predvsem od predvidenega namena njihove uporabe (30).

UPORABA ORGANOIDOV LEDVIC V MEDICINI

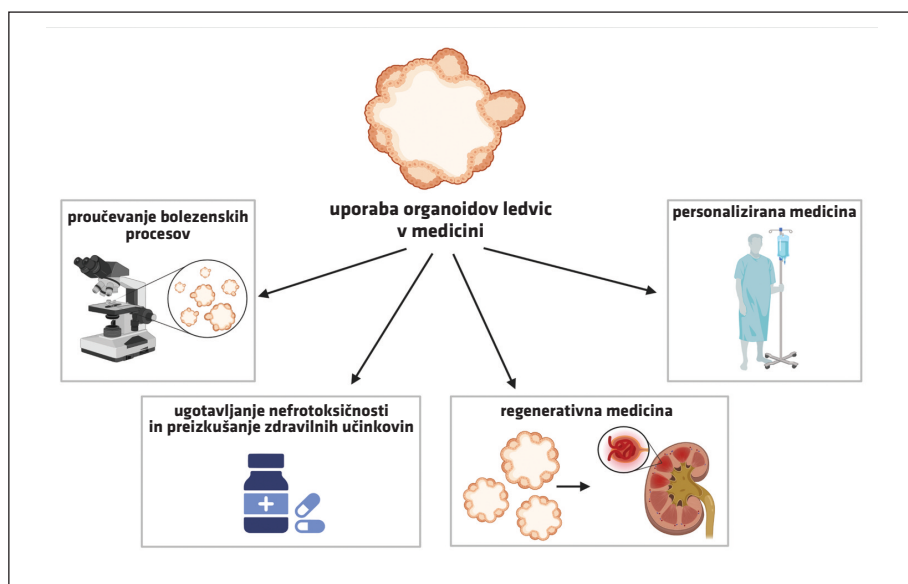
Organoidi ledvic omogočajo posnemanje okolja *in vivo* v razmerah *in vitro*, zato imajo v medicini številne možne aplikacije, ki so prikazane na sliki 2 in natančneje opisane v nadaljevanju.

Proučevanje ledvičnih bolezni

Organoidi ledvic imajo zelo velik potencial pri modeliranju bolezni, predvsem zaradi odkritja protokola dediferenciacije somatskih celic v iPMC, ki imajo sposobnost, da se diferencirajo v katero koli celico v telesu (35). Z uporabo somatskih celic bolnika, ki jih dediferenciramo v iPMC, je možno pripraviti organoide, ki posnemajo določeno bolezensko stanje in s tem omogočajo raziskovanje patofizioloških procesov, ki pri-

vedejo do zmanjšanja ledvične funkcije ali celo končne odpovedi ledvic. Ker dosegajo do sedaj razviti organoidi ledvic stopnjo zgodnjega razvoja ledvic, so bili uporabljeni predvsem za proučevanje prirojenih bolezni ledvic (34, 36, 37).

Z organoidi ledvic je možno tudi proučevanje genetskih bolezni, ki prizadenejo ledvice. Z vnašanjem genskih popravkov s tehnologijo kratkih ponavljajočih se palindromskih zaporedij in beljakovine Cas (angl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein*, CRISPR/Cas) lahko ugotavljamo vlogo posameznih genetskih različic pri razvoju bolezni, prav tako je možno tudi popravljanje genetskih napak. Tako je bilo kar nekaj raziskav izvedenih na področju policistične ledvične bolezni, ki je ena najpogostejših prirojenih ledvičnih bolezni. To avtosomno dominantno bolezen, ki je posledica bolezenskih sprememb v genih *PDK1* ali *PDK2*, ima namreč do 10 % bolnikov s končno odpovedjo ledvic. S pomočjo organoidov ledvic so uspešno pripravili model policistične



Slika 2. Raznolike možnosti uporabe organoidov ledvic v medicini. Shema je bila narejena s spletnim orodjem BioRender.com.

bolezni in tudi proučevali cistogenezo (24, 38, 39). Ugotovili so, da spreminjanje sestave zunajceličnega matriksa lahko pomembno zveča oz. zmanjša nastanek cist, in s tem dokazali njegov pomen pri nastanku policistične ledvične bolezni. Poleg tega so dokazali tudi velik vpliv signaliziranja cAMP, saj so po dodatku njegovega agonista ugotovili povečanje organoidov ledvic in povečano cistogenezo, po njegovi odstranitvi pa so se organoidi zmanjšali. To bi lahko vplivalo na razvoj novih terapevtskih pristopov za zdravljenje policistične ledvične bolezni (39). Organoidi ledvic so uporabni tudi pri proučevanju sprememb neznanega pomena (angl. *variant of unknown significance*), ki običajno predstavljajo velik izziv v kliniki, saj njihov vpliv na razvoj oz. napredovanje bolezni še ni znan. Odločitev o vodenju bolnikov in njihovem morebitnem zdravljenju je zato pogosto težavna. Organoidi ledvic bi tako omogočili boljše razumevanje vpliva teh genetskih sprememb na fenotip, kar bi olajšalo predvidevanja o poteku in optimiziralo zdravljenje bolezni (40).

Proučevanje redkih bolezni je običajno zelo omejeno zaradi majhnega števila bolnikov, zato bi z organoidi ledvic lahko pomembno izboljšali tudi razumevanje patofizioloških procesov pri redkih boleznih. Tako so s pomočjo tehnologije CRISPR/Cas že pripravili organoide ledvic s prisotno bolezensko spremembo v genu za α -galaktozidazo (angl. *α -galactosidase*, GLA) in s tem poustvarili Fabryjevo bolezen. Tako kot v ledvicah bolnikov s Fabryjevo boleznijo so tudi v organoidih ledvic zaznali poškodbe podocitov in epitelijskih celic tubulov ter kopičenje globotriaozilceramida (Gb3). Ugotovili so tudi povečan oksidativni stres in povečano apoptozo. Z encimskim nadomestnim zdravljenjem se je oksidativni stres in kopičenje Gb3 zmanjšalo, poleg tega je prišlo tudi do omilitve ledvičnih poškodb (41).

Zmanjšanje ledvične funkcije vodi tudi v okrnjeno izločanje ledvičnih hormonov. Zaradi pomanjkanja ustreznih modelov je

raziskovanje endokrine funkcije ledvic zelo oteženo, pri čemer bi lahko bili v pomoč organoidi ledvic. Dokazano je namreč bilo, da imajo organoidi ledvic endokrino funkcijo, saj izločajo eritropoetin in renin (42, 43). Izločanje renina so spodbudili z dodatkom forskolina, ki aktivira delovanje cAMP, ali s stimulacijo organoidov s paratiroidnim hormonom. V organoidih ledvic so bili prisotni tudi številni receptorji renin-angiotenzinskega sistema (42). Izločanje eritropoetina so zaznali samo v hipoksičnih razmerah pri organoidih, ki so bili pripravljeni iz prve pasaže celic. Zakaj pri organoidih ledvic, pripravljenih iz celic druge ali višje pasaže, ne pride do sinteze in izločanja eritropoetina, še ni znano (43). V organoidih ledvic poteka tudi prevzem in presnova neaktivne oblike vitamina D3 v aktivno obliko, kar so dokazali z merjenjem izražanja genov, ki sodelujejo v teh procesih (44). Organoidi ledvic so zato primerni za raziskovanje hormonske disfunkcije kot tudi za razvoj novih terapij, ki bi uravnavale endokrino delovanje ledvic, v prihodnosti pa bi z njimi lahko tudi nadomestili endokrino funkcijo okvarjenih ledvic.

Ugotavljanje nefrotoksičnosti in preizkušanje zdravilnih učinkovin

Nefrotoksičnost je hitro poslabšanje ledvične funkcije zaradi toksičnega učinka zdravil ali kemikalij, ki jih imenujemo nefrotoksini. Organoidi ledvic omogočajo modeliranje akutne ledvične poškodbe zaradi nefrotoksinov in s tem ugotavljanje nefrotoksičnosti posameznih spojin. Do sedaj so bili pripravljeni različni modeli poškodb epitelijskih celic ledvičnih tubulov in modeli poškodb podocitov, ki omogočajo proučevanje procesov, ki potekajo po izpostavitvi nefrotoksinom, in vpliv odmerka nefrotoksinov na poškodbe ledvic (24, 25, 45, 46). Poleg ugotavljanja nefrotoksičnosti imajo organoidi ledvic tudi potencial pri odkrivanju novih označevalcev ledvičnih poškodb, saj so trenutni označevalci nespe-

cifični in pozni kazalci poškodb ledvic. Pozen začetek zdravljenja zmanjšuje njegovo učinkovitost in je povezan z dodatnimi zapleti (47).

Poleg ugotavljanja nefrotoksičnosti so organoidi ledvic uporabni tudi pri preizkušanju zdravilnih učinkovin, saj je z uporabo celičnih linij in živalskih modelov težko natančno predvideti njihov učinek pri človeku. Zato bi lahko organoidi ledvic služili kot presejalna metoda pred uporabo zdravil v predkliničnih in kliničnih testiranjih. Razvit je bil tudi že visokozmogljiv sistem, ki bi omogočil hitro presejanje velikega števila različnih potencialnih zdravil in tudi toksinov na mikrotitrskih ploščicah s 96 ali 384 vdolbinicami. Za pripravo organoidov ledvic so uporabili 21-dnevni protokol. V vsaki vdolbinici je bilo približno pet organoidov, poleg tega je uporaba robotov za pipetiranje omogočila popolnoma avtomatiziran proces od nasaditve celic, njihove diferenciacije do končne analize organoidov (38).

Personalizirana medicina

Namen personalizirane medicine je bolniku prilagojeno zdravljenje in izboljšanje izidov zdravljenja. V zadnjem desetletju je personalizirana medicina doživela velik napredek, poleg tega pridobiva vse večji ugled in velja za prihodnost medicine (48). Ker je mogoče organoide ledvic pripraviti tudi iz bolnikovih iPMC, bi lahko v prihodnosti imeli pomembno vlogo v personalizirani medicini. Organoidi ledvic, pripravljeni iz iPMC bolnika, namreč omogočajo testiranje posameznih spojin ali različnih kombinacij in s tem ugotavljanje njihove učinkovitosti oz. toksičnosti pri posameznem bolniku (3). Organoidi ledvic, pridobljeni iz celic urina bolnikov s cistično fibrozo, se lahko uporabijo za merjenje funkcije transmembranskega regulatorja prevodnosti cistične fibroze (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) z znojnim testom s forskolinom,

s čimer identificiramo posameznike, ki jih lahko zdravimo z modulatorji CFTR (49). Po drugi strani je za tumorska obolenja značilna izjemna celična heterogenost na ravni molekularne sestave, celične funkcije in občutljivosti na zdravljenje. Prav celična heterogenost lahko vodi v odpornost na zdravljenje in posledično manjšo učinkovitost zdravljenja. Dandanes je naše razumevanje odpornosti in odziv tumorjev na zdravljenje omejeno na raziskave na človeških rakavih celičnih linijah, ki ne posnemajo heterogenosti tumorjev, s čimer je omejen tudi razvoj novih zdravil (50). Organoidi ledvic zato ponujajo nov pristop pri odločanju o zdravljenju. Grassi in sodelavci so pripravili organoide ledvic iz vzorcev tkiva karcinoma ledvičnih celic in ujemajočih sosednjih zdravih tkiv ter jih uporabili za testiranje različnih zdravil, ki učinkujejo z zaviranjem več različnih tipov kinaz. Uporabili so različne odmerke različnih zdravil in po zdravljenju spremljali raven mRNA, da so ovrednotili toksičnost in učinkovitost zdravljenja (51). Poleg tega organoidi s specifičnim genotipom omogočajo tudi raziskovanje molekularnih procesov, ki pomembno prispevajo k raznoliki klinični sliki bolnikov z isto boleznijo (52).

Regenerativna medicina

Terapevtske možnosti pri končni odpovedi ledvic so zelo omejene, saj sta bolnikom na voljo le dializa ali presaditev ledvic. Dializa je povezana s številnimi zapleti in zgodnjo umrljivostjo, pri presaditvi ledvic pa je dolgoročni uspeh za zdaj tudi še dokaj omejen, poleg tega pa velik izziv predstavlja pomanjkanje darovalcev organov (53). Zato imajo organoidi ledvic velik potencial tudi v regenerativni medicini kot možni nadomestki okvarjenih ledvic (54). V teoriji bi z organoidi ledvic, pripravljenimi iz bolnikovih lastnih PMC, lahko preprečili pretirane imunske odgovore in zavrnitve organov. Vendar se je treba zavedati, da do sedaj še ni bila izvedena nobena raziskava,

ki bi proučevala uspešnost zdravljenja bolnikov s končno odpovedjo ledvic z organoidi ledvic. Kljub temu so začetne raziskave, v katerih so raziskovalci iz PMC pripravili organoide ledvic in jih presadili v živalske modele, zelo obetavne (55, 56). Pred uporabo organoidov ledvic pri človeku se sicer pojavlja še nekaj varnostnih pomislov, predvsem glede zrelosti organoidov ledvic in prisotnosti celic, ki sicer niso prisotne v ledvičnem tkivu (57). Po presaditvi organoidov ledvic, pridobljenih iz iPMC v miši, so ugotovili zmanjšanje števila celic, ki sicer niso prisotne v ledvičnem tkivu (58). Pred samo uporabo organoidov ledvic za zdravljenje končne odpovedi ledvic pri človeku bo zato treba razviti varen in učinkovit postopek za presaditev organoidov, prav tako pa bo treba tudi ovrednotiti potencialne kratko- in dolgoročne zaplete.

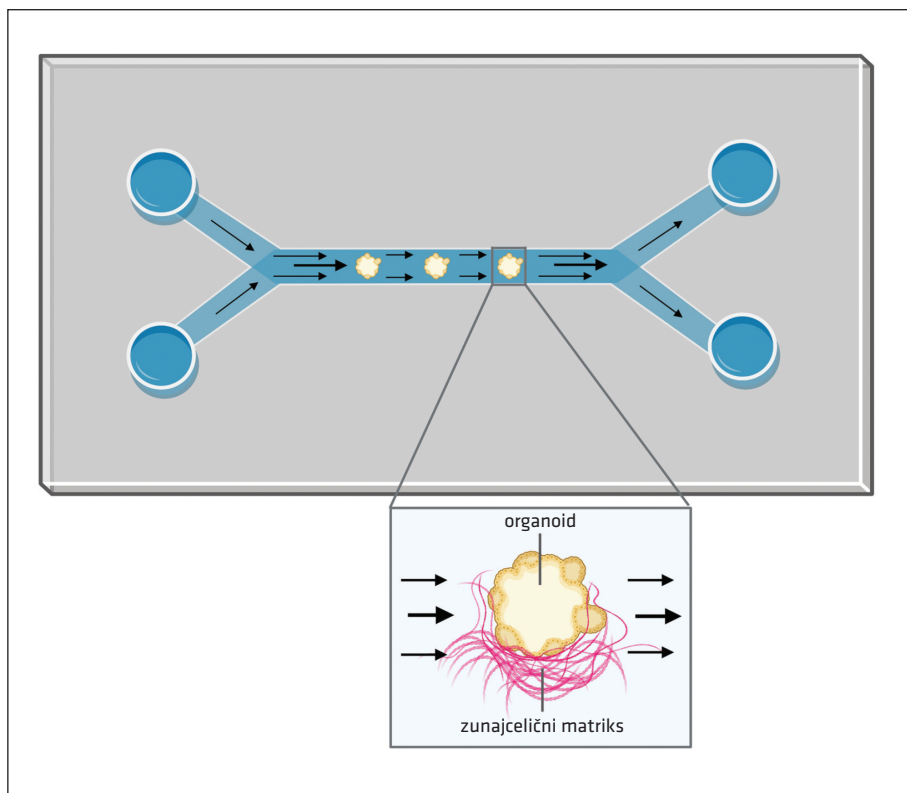
IZZIVI PRI UPORABI ORGANOIDOV LEDVIC

Kljub velikemu napredku pri pripravi organoidov ledvic še vedno precej izzivov ostaja nerešenih. Eden izmed njih je morfološka in funkcionalna nezrelost organoidov ledvic. Sekvenciranje mRNA je namreč pokazalo, da so organoidi ledvic podobni fetalnim ledvicam (28, 59–61). Zaradi tega so trenutni organoidi ledvic primernejši za raziskovanje razvoja ledvic in pediatričnih ledvičnih bolezni, medtem ko so manj primerni za proučevanje ledvičnih bolezni v odrasli dobi (36). Za zdaj tudi podaljšanje časa gojenja organoidov ne izboljša njihove zrelosti, saj se pri starih organoidih celo zmanjša izražanje označevalcev podocitov ter proksimalnih in distalnih tubulov, poleg tega pride do pojava fibroze in ekspanzije celic, ki sicer niso prisotne v ledvičnem tkivu (8, 62, 63).

Eden glavnih razlogov za nezrelost organoidov ledvic je pomanjkljivo ožiljenje, ki vodi v slabo preskrbo s kisikom in hranili v sredici organoida, ko ta doseže dolo-

čeno velikost (36). S tem je seveda omejena največja velikost organoidov, ki jih je trenutno mogoče pripraviti, in posledično tudi možnost njihove uporabe v regenerativne namene. S presaditvijo organoidov ledvic v miši z oslabljenim imunskim sistemom so sicer dokazali izboljšano ožiljenje ter večjo zrelost podocitov in tubulov, kar nakazuje na to, da se ožilje prejemnika vsaj delno poveže z organoidom (28, 55, 56, 62). Homan in sodelavci so združili pripravo organoidov z metodo organov na čipih (angl. *organ-on-a-chip*) in dokazali, da strižne sile izboljšajo dozorevanje in ožiljenje ledvičnih organoidov, kot je prikazano na sliki 3 (64). Pri laminarnem toku skozi komoro ima namreč hitrost toka paraboličen profil. Največja hitrost toka je v sredini komore, najmanjša pa ob steni. Paraboličen profil nastane, ker se plast tekočine neposredno ob steni prilepi nanjo in se zato ne premika, vsaka naslednja plast proti sredini pa se premika hitreje, saj se manj pritrdi na sosednjo plast. Zaradi različnih hitrosti plasti tekočine skozi pretočno komoro nastanejo strižne sile, ki so največje ob steni, kjer je razlika v hitrosti med plastjo, ki se ne premika, in sosednjo plastjo proti sredini, največja (1). Pritrditev organoidov ledvic na zunajcelični matriks na površini pretočne komore omogoči nastanek strižnih sil na njegovi površini in posledično sproži njihovo diferenciacijo.

V prihodnosti pričakujemo tudi izboljšanje protokolov za pripravo organoidov ledvic z uretrovimi brstiči, ki bi vsebovali tako nefrone kot zbiralca (37). Prav tako trenutno znani protokoli ne omogočajo vzajemne indukcije med MM in uretrovim brstičem, ki je zelo pomembna v embrionalnem razvoju ledvic *in vivo* (30, 33). Za zdaj izziv predstavlja tudi velika variabilnost med pripravljenimi organoidi in slaba ponovljivost, k čemur prispevajo različni dejavniki. Glavni vzrok za variabilnost celicne sestave organoidov je uporaba iPMC, ki izvirajo iz različnih posameznikov, zaradi



Slika 3. Pretok tekočine preko površine organoidov ledvic, pritrjenih na zunajcelični matriks v pretočni komori, izboljša njihovo ožiljenje in diferenciacijo. Debelejše puščice nakazujejo mesta večje hitrosti toka. Shema je bila narejena s spletnim orodjem BioRender.com.

česar so med njimi prisotne genetske in epigenetske razlike, medtem ko je slaba ponovljivost lahko posledica uporabe reagentov iz različnih serij (58, 65). Z nekaterimi novjšimi pristopi, kot so avtomatizirano pipetiranje, 3D-biotiskanje in uporaba bioreaktorjev, so že izboljšali ponovljivost in zmogljivost priprave organoidov (38, 61, 63, 66, 67). Priprava organoidov ledvic je v primerjavi s celičnimi kulturami torej še dokaj kompleksen in dolgotrajen postopek, ki je sestavljen iz veliko zaporednih korakov (pridobivanje celic, gojenje, proliferacija, indukcija v specifičen celični tip, diferenciacija itd.), kjer lahko vsak vodi v napako in izgubo celične linije. Poleg tega je sam postopek priprave organoidov relativno drag (68). Če bi bili organoidi uporabljeni za zdrav-

ljenje ledvične bolezni *in situ*, bodo v prihodnje nujne tudi raziskave, ki bodo opredelile, kako organoide tarčiti na/v določeno mesto organa. Tudi to ostaja eden izmed izzivov pri uporabi organoidov ledvic.

ZAKLJUČEK

V zadnjih letih je prišlo do velikega napredka pri razumevanju embrionalnega razvoja ledvic, kar je vodilo tudi v pripravo ustrežnejših modelov ledvic *in vitro*, med drugim tudi organoidov. Kljub temu da so tradicionalne 2D-kulture še vedno uporabljene pogosteje, menimo, da bodo organoidi ledvic v prihodnosti zagotovo dobili svoje mesto pri določenih vrstah raziskav. Ker se število bolnikov s kronično ledvično boleznijo iz leta v leto povečuje, možnosti

zdravljenja pa so zelo omejene, organoidi ledvic, kljub številnim še nerešenim izizivom, predstavljajo obetavno terapevtsko možnost pri končni odpovedi ledvic. Poleg tega imajo skupaj s tehnologijo CRISPR/Cas velik potencial pri izboljšanju razumevanja ledvičnih bolezni ter pri testiranju nefrotoksičnosti in razvoju novih terapevtskih pristopov z uporabo visokozmogljivih

metod, ki omogočajo avtomatizirano pripravo organoidov in njihovo končno analizo na mikrotitrskih ploščicah. Organoidi bi skupaj z novejšimi biotehnološkimi metodami, kot sta metoda organov na čipih in 3D-biotiskanje, lahko omogočili zelo dobro posnemanje okolja *in vivo* in s tem pomemben preobrat pri razumevanju ter zdravljenju ledvičnih bolezni v prihodnosti.

LITERATURA

1. Costanzo LS. Physiology. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2014. p. 121–2, 239–41.
2. Miyoshi T, Hiratsuka K, Saiz EG, et al. Kidney organoids in translational medicine: Disease modeling and regenerative medicine. *Dev Dyn.* 2020; 249 (1): 34–45.
3. Gupta N, Dilmen E, Morizane R. 3D kidney organoids for bench-to-bedside translation. *J Mol Med (Berl).* 2021; 99 (4): 477–87.
4. Langhans SA. Three-dimensional in vitro cell culture models in drug discovery and drug repositioning. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 6.
5. Zhou T, Benda C, Duzinger S, et al. Generation of induced pluripotent stem cells from urine. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (7): 1221–8.
6. Clevers H. Modeling development and disease with organoids. *Cell.* 2016; 165 (7): 1586–97.
7. Kopač M. Prirojene napake sečil. *Slov Pediatr.* 2015; 22: 183–91.
8. Little MH, Combes AN. Kidney organoids: Accurate models or fortunate accidents. *Genes Dev.* 2019; 33 (19–20): 1319–45.
9. Mugford JW, Sipilä P, McMahon JA, et al. *Osr1* expression demarcates a multi-potent population of intermediate mesoderm that undergoes progressive restriction to an *Osr1*-dependent nephron progenitor compartment within the mammalian kidney. *Dev Biol.* 2008; 324 (1): 88–98.
10. Hendry C, Rumballe B, Moritz K, et al. Defining and redefining the nephron progenitor population. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26 (9): 1395–406.
11. Dudley AT, Godin RE, Robertson EJ. Interaction between FGF and BMP signaling pathways regulates development of metanephric mesenchyme. *Genes Dev.* 1999; 13 (12): 1601–13.
12. Barak H, Huh SH, Chen S, et al. FGF9 and FGF20 maintain the stemness of nephron progenitors in mice and man. *Dev Cell.* 2012; 22 (6): 1191–207.
13. Halt K, Vainio S. Coordination of kidney organogenesis by Wnt signaling. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29 (4): 737–44.
14. Mills CG, Lawrence ML, Munro DAD, et al. Asymmetric BMP4 signaling improves the realism of kidney organoids. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 14824.
15. Hannema SE, Hughes IA. Regulation of Wolffian duct development. *Horm Res.* 2007; 67 (3): 142–51.
16. Sequeira-Lopez ML, Lin EE, Li M, et al. The earliest metanephric arteriolar progenitors and their role in kidney vascular development. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015; 308 (2): R138–49.
17. Nagalakshmi VK, Yu J. The ureteric bud epithelium: Morphogenesis and roles in metanephric kidney patterning. *Mol Reprod Dev.* 2015; 82 (3): 151–66.
18. Stark K, Vainio S, Vassileva G, et al. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature.* 1994; 372 (6507): 679–83.

19. Miyazaki Y, Oshima K, Fogo A, et al. Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter. *J Clin Invest.* 2000; 105 (7): 863–73.
20. Michos O, Cebrian C, Hyink D, et al. Kidney development in the absence of Gdnf and Spry1 requires Fgf10. *PLoS Genet.* 2010; 6 (1): e1000809.
21. Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, et al. Redefining the *in vivo* origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell.* 2014; 14 (1): 53–67.
22. Wang Y, Zhou CJ, Liu Y. Wnt signaling in kidney development and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2018; 153: 181–207.
23. Takasato M, Er PX, Chiu HS, et al. Kidney organoids from human iPSC cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. *Nature.* 2015; 526 (7574): 564–8.
24. Freedman BS, Brooks CR, Lam AQ, et al. Modeling kidney disease with CRISPR-mutant kidney organoids derived from human pluripotent epiblast spheroids. *Nat Commun.* 2015; 6: 8715.
25. Morizane R, Lam AQ, Freedman BS, et al. Nephron organoids derived from human pluripotent stem cells model kidney development and injury. *Nat Biotechnol.* 2015; 33 (11): 1193–200.
26. Wu H, Uchimura K, Donnelly EL, et al. Comparative analysis and refinement of human PSC-derived kidney organoid differentiation with single-cell transcriptomics. *Cell Stem Cell.* 2018; 23 (6): 869–81.
27. Garreta E, Prado P, Tarantino C, et al. Fine tuning the extracellular environment accelerates the derivation of kidney organoids from human pluripotent stem cells. *Nat Mater.* 2019; 18 (4): 397–405.
28. Tran T, Lindström NO, Ransick A, et al. *In vivo* developmental trajectories of human podocyte inform *in vitro* differentiation of pluripotent stem cell-derived podocytes. *Dev Cell.* 2019; 50 (1): 102–16.
29. Low JH, Li P, Chew EGY, et al. Generation of human PSC-derived kidney organoids with patterned nephron segments and a *de novo* vascular network. *Cell Stem Cell.* 2019; 25 (3): 373–87.
30. Gupta N, Morizane R. Kidney development to kidney organoids and back again. *Semin Cell Dev Biol.* 2022; 127: 468–76.
31. Taguchi A, Nishinakamura R. Higher-order kidney organogenesis from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell.* 2017; 21 (6): 730–46.
32. Mae SI, Ryosaka M, Sakamoto S, et al. Expansion of human iPSC-derived ureteric bud organoids with repeated branching potential. *Cell Rep.* 2020; 32 (4): 107963.
33. Uchimura K, Wu H, Yoshimura Y, et al. Human pluripotent stem cell-derived kidney organoids with improved collecting duct maturation and injury modeling. *Cell Rep.* 2020; 33 (11): 108514.
34. Zeng Z, Huang B, Parvez RK, et al. Generation of patterned kidney organoids that recapitulate the adult kidney collecting duct system from expandable ureteric bud progenitors. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 3641.
35. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007; 131 (5): 861–72.
36. Przepiorski A, Crunk AE, Espiritu EB, et al. The utility of human kidney organoids in modeling kidney disease. *Semin Nephrol.* 2020; 40 (2): 188–98.
37. Shimizu T, Yamagata K, Osafune K. Kidney organoids: Research in developmental biology and emerging applications. *Dev Growth Differ.* 2021; 63 (2): 166–77.
38. Czerniecki SM, Cruz NM, Harder JL, et al. High-throughput screening enhances kidney organoid differentiation from human pluripotent stem cells and enables automated multidimensional phenotyping. *Cell Stem Cell.* 2018; 22 (6): 929–40.
39. Cruz NM, Song X, Czerniecki SM, et al. Organoid cystogenesis reveals a critical role of microenvironment in human polycystic kidney disease. *Nat Mater.* 2017; 16 (11): 1112–9.
40. Huang CY, Ho MC, Lee JJ, et al. Generation of induced pluripotent stem cells derived from an autosomal dominant polycystic kidney disease patient with a p.Ser1457fs mutation in PKD1. *Stem Cell Res.* 2017; 24: 139–43.
41. Kim JW, Kim HW, Nam SA, et al. Human kidney organoids reveal the role of glutathione in Fabry disease. *Exp Mol Med.* 2021; 53 (10): 1580–91.
42. Shankar AS, Du Z, Mora HT, et al. Human kidney organoids produce functional renin. *Kidney Int.* 2021; 99 (1): 134–47.
43. Ding B, Sun G, Liu S, et al. Three-dimensional renal organoids from whole kidney cells: Generation, optimization, and potential application in nephrotoxicology *in vitro*. *Cell Transplant.* 2020; 29: 963689719897066.
44. Shankar AS, van den Berg SAA, Tejeda Mora H, et al. Vitamin D metabolism in human kidney organoids. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 37 (1): 190–3.

45. Morizane R, Bonventre JV. Generation of nephron progenitor cells and kidney organoids from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc.* 2017; 12 (1): 195–207.
46. Hale LJ, Howden SE, Phipson B, et al. 3D organoid-derived human glomeruli for personalized podocyte disease modeling and drug screening. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 5167.
47. Nassirpour R, Ramaiah SK, Whiteley LO. Nephron segment specific microRNA biomarkers of pre-clinical drug-induced renal toxicity: Opportunities and challenges. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016; 312: 34–41.
48. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision medicine: From science to value. *Health Aff (Millwood).* 2018; 37 (5): 694–701.
49. Schutgens F, Rookmaaker MB, Margaritis T, et al. Tubuloids derived from human adult kidney and urine for personalized disease modeling. *Nat Biotechnol.* 2019; 37 (3): 303–13.
50. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15 (2): 81–94.
51. Grassi L, Alfonsi R, Francescangeli F, et al. Organoids as a new model for improving regenerative medicine and cancer personalized therapy in renal diseases. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (3): 201.
52. Romero-Guevara R, Ioannides A, Xinaris C. Kidney organoids as disease models: Strengths, weaknesses and perspectives. *Front Physiol.* 2020; 11: 563981.
53. Abbasi MA, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. *BJM Clin Evid.* 2010; 2010: 2002.
54. Geuens T, van Blitterswijk CA, LaPointe VLS. Overcoming kidney organoid challenges for regenerative medicine. *NPJ Regen Med.* 2020; 5: 8.
55. Sharmin S, Taguchi A, Kaku Y, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived podocytes mature into vascularized glomeruli upon experimental transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27 (6): 1778–91.
56. van den Berg CW, Ritsma L, Avramut MC, et al. Renal subcapsular transplantation of PSC-derived kidney organoids induces neo-vasculogenesis and significant glomerular and tubular maturation *in vivo*. *Stem Cell Reports.* 2018; 10 (3): 751–65.
57. Nam SA, Seo E, Kim JW, et al. Graft immaturity and safety concerns in transplanted human kidney organoids. *Exp Mol Med.* 2019; 51 (11): 1–13.
58. Subramanian A, Sidhom EH, Emani M, et al. Single cell census of human kidney organoids shows reproducibility and diminished off-target cells after transplantation. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 5462.
59. Combes AN, Phipson B, Lawlor KT, et al. Single cell analysis of the developing mouse kidney provides deeper insight into marker gene expression and ligand-receptor crosstalk. *Development.* 2019; 146 (12): dev178673.
60. Kim YK, Refaeli I, Brooks CR, et al. Gene-edited human kidney organoids reveal mechanisms of disease in podocyte development. *Stem Cells.* 2017; 35 (12): 2366–78.
61. Kumar SV, Er PX, Lawlor KT, et al. Kidney micro-organoids in suspension culture as a scalable source of human pluripotent stem cell-derived kidney cells. *Development.* 2019; 146 (5): dev172361.
62. Bantounas I, Ranjzad P, Tengku F, et al. Generation of functioning nephrons by implanting human pluripotent stem cell-derived kidney progenitors. *Stem Cell Reports.* 2018; 10 (3): 766–79.
63. Przepiorski A, Sander V, Tran T, et al. A simple bioreactor-based method to generate kidney organoids from pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports.* 2018; 11 (2): 470–84.
64. Homan KA, Gupta N, Kroll KT, et al. Flow-enhanced vascularization and maturation of kidney organoids *in vitro*. *Nat Methods.* 2019; 16 (3): 255–62.
65. Phipson B, Er PX, Combes AN, et al. Evaluation of variability in human kidney organoids. *Nat Methods.* 2019; 16 (1): 79–87.
66. Higgins JW, Chambon A, Bishard K, et al. Bioprinted pluripotent stem cell-derived kidney organoids provide opportunities for high content screening. 2018; bioRxiv: 505396.
67. Lawlor KT, Vanslambrouck JM, Higgins JW, et al. Cellular extrusion bioprinting improves kidney organoid reproducibility and conformation. *Nat Mater.* 2021; 20 (2): 260–71.
68. Bose S, Clevers H, Shen X. Promises and challenges of organoid-guided precision medicine. *Med (N Y).* 2021; 2 (9): 1011–26.

Blažka Šturm Indihar¹, Nina Kovačević², Sebastjan Merlo³

Redka vrsta raka jajčnikov pri mladih bolnicah s slabo napovedjo izida bolezni

Rare Type of Ovarian Cancer in Young Adults with Poor Prognosis

Originally published: 2021-01-26, Am J Case Rep 2021; 22:e928959, DOI: 10.12659/AJCR.928959

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: jajčniki, rak, tumor, zdravljenje, hiperkalcemija

Drobnocelični rak jajčnikov hiperkalcemičnega tipa je izjemno redko in agresivno maligno obolenje. Najpogosteje se pojavlja pri mladih ženskah v rodni dobi, pred 40. letom starosti. Povezan je z zarodno ali somatsko mutacijo gena SMARCA4 (angl. SWitch/sucrose non-fermentable related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4), ki nosi zapis za istoimensko beljakovino. Omenjena beljakovina je del kromatinskega skupka, ki ima pomembno vlogo pri celičnih procesih, kot sta popravljanje in prepisovanje DNA, ter pri diferenciaciji in delitvi celic. Okvarjena beljakovina naj bi tako pripomogla k nastanku in napredovanju raka. Literatura opisuje manj kot 500 primerov drobnoceličnega raka jajčnikov hiperkalcemičnega tipa in v 60 % je prisotna tudi hiperkalcemija. Napoved izida bolezni je izredno slaba zaradi neznačilnih znakov in simptomov, ki se sprva kažejo kot težave v trebušni votlini. Celokupno preživetje v začetnih stadijih je le 30 %. Patohistološki pregled tumorja mora opraviti izkušen patolog, saj lahko napačna diagnoza vodi v neustrezno zdravljenje. Predlagani so bili številni pristopi zdravljenja in sledenja, vendar glede na izjemno redkost bolezni žal še ni usklajenega pristopa. Namen članka je poudariti pomen načrtovanja zdravljenja in ohranjanja plodnosti pri omenjenem tipu raka. Predstavljen je primer mlade bolnice z drobnoceličnim rakom jajčnikov hiperkalcemičnega tipa z neznačilnimi simptomi.

ABSTRACT

KEY WORDS: ovaries, cancer, tumour, treatment, hypercalcemia

Small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type is a very rare and aggressive malignant disease. It occurs more often in young women of childbearing age, before the age of 40. It is associated with a germline or a somatic mutation of the SMARCA4 (SWitch/sucrose non-fermentable related, matrix associated, actin dependent regulator

¹ Blažka Šturm Indihar, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; blazka.sturm@gmail.com

² Doc. dr. Nina Kovačević, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Katedra za zdravstveno nego, Fakulteta za zdravstvo Angele Boškin, Spodnji Plavž 3, 4270 Jesenice

³ Doc. dr. Sebastjan Merlo, dr. med., Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

of chromatin, subfamily a, member 4) gene, which encodes the eponymous protein. The before-mentioned protein is part of the chromatin complex, which plays an important role in cellular processes such as DNA repair and transcription, as well as in cell differentiation and division. The defective protein is said to contribute to the formation and progression of cancer. The literature describes less than 500 cases of small cell ovarian cancer of the hypercalcemic type. Hypercalcemia is present in 60% of the cases. The prognosis is extremely poor due to non-characteristic signs and symptoms, which initially appear with abdominal symptoms. Overall survival in the initial stages is only 30%. The pathohistological examination of the neoplasm must be performed by an experienced pathologist, as a wrong diagnosis can lead to inadequate treatment. Many treatment and follow-up approaches have been proposed but unfortunately, given the extreme rarity of the disease, there is still no coordinated approach. The purpose of the article is to emphasize the importance of treatment planning and fertility preservation in the mentioned type of cancer. The case of a young patient with small cell ovarian cancer of the hypercalcemic type with uncharacteristic symptoms is presented.

UVOD

Drobnocelični rak jajčnikov hiperkalciemičnega tipa (angl. *small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type*, SCCOHT) je izjemno redko in agresivno maligno obolenje (1). Incidenca je 1/80 milijonov žensk (2). Dolgoročno preživetje v začetnem stadiju (stadij FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) I in II) je 30 %, celokupno preživetje pa le 10–20 % (1). V literaturi je bil prvič opisan leta 1975 in kasneje prepoznan kot samostojna entiteta (3). Najpogostejše se pojavlja med 10. in 40. letom, povprečna starost ob postavitvi diagnoze pa je 25 let (1).

Tumor je navadno enostranski. Zaradi neznačilnih simptomov je bolezen v več kot polovici primerov odkrita v napredovalem stadiju. Najpogostejši znaki in simptomi so bolečina v trebuhu in povečanje obsega trebuha, redkeje težave zaradi hiperkalcemije, kot so utrujenost, obilno pitje tekočin, izločanje nenormalno velike količine urina in motnje srčnega ritma (4). Hiperkalcemija se pojavlja v več kot 60 % primerov bolezni, Estel in sodelavci pa so o povišani koncentraciji tumorskega označevalca (angl. *cancer antigen*, CA) 125 v krvi poročali v več kot 75 % (1, 4, 5).

Patohistološko so pri drobnoceličnem raku jajčnika rakaste celice v večini drobne, okrogle, s hiperkromatičnim jedrom in živahno mitotično aktivnostjo. Pogosto so poleg drobnih celic prisotne še celice z obilno eozinofilno citoplazmo, večjim jedrom ter prisotnostjo želatinoznih vključkov (4).

SCCOHT je enogenska bolezen, povezana s somatsko ali zarodno mutacijo gena SMARCA (angl. *SWitch/sucrose non-fermentable related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member*) 4, ki kodira zapis za istoimensko beljakovino, ki je podenota SWitch/saharoza nefermentabilnega skupka za preoblikovanje kromatina (angl. *SWitch/sucrose non-fermentable, SWI/SNF*) (1). Skupek SWI/SNF ima pomembno vlogo pri številnih celičnih procesih, kot so popravljanje in prepisovanje DNA. Vpliva na rast, delitev in diferenciacijo celic, zavira razvoj tumorja in s tem preprečuje nenadzorovano rast in delitev celic (6). Inaktivirajoče mutacije SMARCA4 so bile odkrite skoraj v vseh primerih SCCOHT (7, 8). Witkowski in sodelavci so v raziskavi odkrili zarodne mutacije SMARCA4 v 43 % (1).

Ker je bolezen izjemno redka, še ni randomiziranih raziskav, ki bi opredelile

najustreznejše zdravljenje. Obseg operativnega zdravljenja je tako še neznan, saj je treba bolezen agresivno zdraviti, hkrati pa poskusiti ohraniti plodnost pri bolnicah (9). V večini do sedaj opisanih primerov so bili v sklopu kemoterapije (KT) uporabljeni pripravki platine, a najustreznejši način zdravljenja še ni jasno določen (10). Dokazi o učinkovitosti radioterapije so si nasprotujoči (1, 11).

KLINIČNI PRIMER

31-letna ničrodnica je obiskala zdravnika zaradi akutne, en dan trajajoče hude bolečine v spodnjem delu trebuha in napihnjenosti. Sicer je bila zdrava, alergije je zanimala. Pred petimi leti je imela zaradi predrakavih sprememb na materničnem vratu napravljeno konizacijo z diatermično zanko (angl. *large loop excision of the transformation zone*, LLETZ). Bolnica je bila normalno prehranjena, kadička, v dobri psihofizični pripravljenosti. V družinski anamnezi je navajala smrt mame zaradi raka jajčnikov.

V diagnostičnem postopku je bil opravljen CT trebuha, ki je pokazal zapleten tumor levega jajčnika velikosti 20 × 20 × 19 cm. Opravljena je bila laparotomija z levostransko odstranitvijo jajčnika in jajcevoda. Zmrzli rez med operacijo je pokazal malignen tumor, vendar natančnejša opredelitev ni bila možna. Medoperativno drugod v trebušni votlini ni bilo znakov bolezni.

Zaradi bolničnine želje po ohranitvi plodnosti nadaljnja radikalna operacija ni bila opravljena. Dokončen patohistološki pregled je potrdil SCCOHT. Bolnica je bila genetsko testirana, pri čemer je bila odkrita mutacija SMARCA4, in sicer c.3216-1 G > T. Določene so bile normalne vrednosti serumskega kalcija in spodaj naštetih tumorskih označevalcev:

- CA 125,
- človeške nadmodne beljakovine 4 (angl. *human epididymis protein 4*, HE4),
- CA 19-9,
- CA 15-3 in

- karcinoembrionalnega antigena (angl. *carcinoembryonic antigen*, CEA).

Glede na histološki tip in agresivnost tumorja je bila konziliarno sprejeta odločitev za izvedbo zamejitvene operacije. Opravljena je bila ponovna laparotomija z odvzemom izpirka trebušne votline za citološko preiskavo, desnostranska odstranitev jajčnika in jajcevoda, odstranitev velike peče in biopsija peritoneja. Maternica na željo bolnice ni bila odstranjena. Ob zamejitveni operaciji v trebušni votlini ni bilo s prostim očesom vidne bolezni. V pregledanih patohistoloških preparatih ni bilo rakavih celic. Dokončen patohistološki pregled je potrdil SCCOHT, stadij FIGO IA.

En mesec po zamejitveni operaciji je bolnica pričela z adjuvantno KT – šest ciklov po shemi karboplatin + paklitaksel. Pred pričetkom KT so bile določene normalne vrednosti serumskega kalcija in spodaj naštetih tumorskih označevalcev:

- CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4,
- HE4,
- CEA,
- α-fetoproteina (AFP),
- človeškega horionskega gonadotropina (angl. *human chorionic gonadotropin*, hCG),
- za živčne celice značilne enolaze (angl. *neuron-specific enolase*, NSE) in
- beljakovine S-100.

Bolnica je med prejetjem KT navajala utrujenost in blage bolečine v spodnjih okončinah.

Po 12 mesecih od zaključka zdravljenja je bila bolnica klinično brez znakov bolezni. Prav tako sta bila tumorska označevalca CA 125 in HE4 negativna. 15 mesecev po zaključenem zdravljenju je kontrolni UZ pokazal tumor za maternico. Bolnica sicer ni imela klinično izraženih simptomov. Vrednosti tumorskih označevalcev CA 125, HE4 in algoritem tveganja za malignost tumorja jajčnikov (angl. *risk of ovarian malignancy algorithm*, ROMA) so bili normalni,

vrednost serumskega kalcija pa je bila povišana (2,96 mmol/l; referenčna vrednost 2,15–2,55 mmol/l). CT trebuha je potrdil 8 cm velik delno cističen delno čvrst tumor na levi strani male medenice ob iliakalnem žilju. Pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT) ni pokazala oddaljenih zasevkov. Opravljena je bila debeloigelnja biopsija spremembe v mali medenici, ki je potrdila ponovitev SCCOHT.

Tretja operacija je sledila 16 mesecev po začetku zdravljenja. Predoperativna vrednost serumskega kalcija je narasla in je znašala 4,65 mmol/l. Tumor se je nahajal retroperitonealno, bil je hitro rastoč in velikosti 24 × 14 × 4 cm. Med operacijo se je izkazalo, da tumor vrašča v levi sečevod in levo zunanjo iliakalno arterijo in veno. Opravljena je bila delna odstranitev tumorja z ostankom 5 × 3 × 2 cm v predelu vraščanja v sečevod in medenično žilje levo. Ostanek tumorja je bil označen s kovinskimi sponkami.

Pooperativni potek je bil brez posebnosti. Vrednost serumskega kalcija je bila prvi teden po operaciji nizka (1,80 mmol/l), normalno vrednost pa je dosegla dva tedna po operaciji. Dva meseca po operaciji je imela bolnica obsevano ležišče tumorja s skupno dozo 37,5 Gy, v 15 odmerkih. Vrednosti tumorskih označevalcev CA 125 in HE4 in serumskega kalcija so bile v mejah normale.

En mesec po zaključenem obsevanju je bil opravljen kontrolni CT trebuha, ki je pokazal hitro napredovanje bolezni. Retroperitonealno je bil viden čvrsto-cističen 8 cm velik tumor na levi strani male medenice ter čvrst tumor velikosti 6 cm za sramnično zrasto, pred sečnim mehurjem. Pojavil se je obstruktivski ileus. Vidni sta bili tudi dve povečani bezgavki (5 in 3,5 cm) pod levo renalno veno in karcinoma peritoneja, z največjo odlago velikosti 12 cm nad jetri. Prvič sta se pojavili tudi povišani

vrednosti tumorskih označevalcev (CA 125 60 kU/l, referenčna vrednost < 35 kU/l; HE4 151 pmol/l, referenčna vrednost < 140 pmol/l). Vrednost serumskega kalcija je bila 3,51 mmol/l.

Bolnica je umrla 27 mesecev po postavitvi diagnoze.

PREGLED LITERATURE

Najpomembnejši napovedni dejavnik je stadij bolezni ob diagnozi. Witkowski in sodelavci so v raziskavi na 293 primerih poročali, da je petletno preživetje bolnic s FIGO stadijem I 55 %, s FIGO stadijem II in III pa 40 % in 29 % (1). Nobena od bolnic s FIGO stadijem IV ni preživel več kot 13 mesecev od postavitve diagnoze. Tudi Young in sodelavci ter Estel in sodelavci opisujejo podobne rezultate (4, 5).

Sicer se izhajajoč iz do sedaj opravljenih obravnav bolnic s SCCOHT v zgodnjih stadijih priporoča radikalno operacijo, ki ji sledi pooperativna KT, v izbranih primerih pa tudi obsevanje (10, 11).

SCCOHT je zelo agresiven tumor, ki ga običajno sprva zdravimo operativno. Del operativnega zdravljenja je odstranitev maternice, obeh jajčnikov in jajcevodov, velikega omentuma in odstranitev morebitnih zasevkov drugje v trebušni votlini ali izven nje. Trenutno se za zdravljenje SCCOHT uporabljajo načela zdravljenja, ki veljajo za epiteljske rake jajčnikov, ni pa še dokazano, ali so zares učinkoviti (5). Poseben izziv predstavljajo mlajše bolnice, ki si želijo ohraniti rodnost. V teh primerih ostaja dvom glede obsega operacije (12, 13). Manj radikalno operativno zdravljenje z namenom zanositve v prihodnosti trenutno prihaja v poštev pri bolnicah s stadijem bolezni IA brez zarodne mutacije SMARCA4. Radikalno operativno zdravljenje ostaja zlati standard zdravljenja (14).

V večini opisanih primerov so bili v sklopu KT uporabljeni pripravki platine (1, 2, 10). Do sedaj opisane sheme KT so bile sestavljene iz ciklofosfamida, doksorubicin-

na in vinkristina ali pa karboplatina skupaj s paklitakselom ali topotekanom (15). Pomen pooperativne KT so v raziskavi na 293 primerih SCCOHT dokazali tudi Witkowski in sodelavci in pri tem pokazali učinkovitost dodatnega zdravljenja s KT s telesu lastnimi matičnimi celicami (angl. *high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue*, HDC-aSCR). Najpomembnejši rezultat uporabe tega načina zdravljenja pa naj bi bilo po njihovih podatkih preprečevanje ponovitve bolezni (1). Tischowitz in sodelavci priporočajo radikalno operativno zdravljenje, ki mu sledi pooperativna KT s cisplatinom in etopozidom (14). HDC-aSCR bi prav tako lahko predstavljala primerno zdravljenje bolnic, ki so se klinično dobro odzvale na KT prve izbire. Bolnice z napredovalo boleznijo in/ali ponovitvijo bolezni bi bilo smiselno vključiti v raziskave in poskusiti z zdravljenjem, prilagojenim posamezni bolnici. V prihodnosti se glede na sodobna dognanja kaže tudi možnost uporabe imunoterapije in zaviralcev tirozin kinaze (14).

V večini primerov je SCCOHT povezan s hiperkalcemijo, a ima le majhen delež bolnic klinično izražene simptome (4). Vpliv serumskega kalcija na napoved izida bolezni je nejasen, saj raziskave opisujejo nasprotno si rezultate (1, 4). Raven serumskega kalcija bi bila lahko uporabna za spremljanje učinkovitosti zdravljenja in napredovanja bolezni, saj se v večini primerov po odstranitvi tumorja serumska vrednost povrne na normalno raven in se ob ponovitvi bolezni zopet poviša (4). V našem primeru bolnica ni imela simptomov hiperkalcemije. Raven serumskega kalcija pred operacijo ni bila izmerjena, po njej pa je bila znotraj referenčnih vrednosti. Ob ponovitvi bolezni je bila vrednost serumskega kalcija povišana, vrednosti tumorskih označevalcev CA 125 in HE4 ter indeks ROMA pa so bili normalni. Po drugi operaciji je vrednost serumskega kalcija ponovno padla v okvire normalnih vrednosti, a je z napre-

dovanjem bolezni ponovno porasla. Na podlagi naše izkušnje lahko sklepamo, da se serumska vrednost kalcija lahko uporablja kot napovedni dejavnik za napredovanje bolezni. Najverjetneje ima ustaljen odvzem krvi za določitev serumske vrednosti kalcija mesto tudi pri predoperativni pripravi mladih bolnic z velikimi enostranskimi čvrsto-cističnimi tumorji.

Estel in sodelavci so z raziskavo, opravljeno na 135 primerih, pokazali na uporabnost CA 125, saj je bil le-ta ob diagnozi SCCOHT povišan kar v 75 % primerov (5). V našem primeru se je povišana vrednost CA 125 pojavila šele ob napredovanju bolezni, a kljub temu ocenjujemo, da bi skupaj z vrednostmi serumskega kalcija lahko služila kot napovedni dejavnik za oceno uspešnosti zdravljenja in/ali napredovanja bolezni.

SCCOHT je enogenska bolezen z zarodno ali somatsko mutacijo SMARCA4 (1). Prevalenca pojavnosti SCCOHT pri ženskah z zarodno mutacijo SMARCA4 ni raziskana, a je na podlagi dosedanjih opisanih primerov velika. Le en članek do sedaj opisuje žensko z germinativno mutacijo SMARCA4, ki v starosti 60 let še ni razvila SCCOHT (16). Genetsko testiranje se priporoča vsem obolelim posameznicam, po določitvi zarodne mutacije SMARCA4 pa tudi njihovim svojcem. Smiselnost preventivne odstranitve obeh jajčnikov in jajcevodov ženskam z mutacijo SMARCA4 ostaja vprašljiva. Poleg tega pa je, glede na to, da zbolevalo mlade ženske v rodni dobi, težko določiti starost, pri kateri bi bilo smiselno opraviti preventivno operacijo z namenom preprečitve razvoja SCCOHT (14).

ZAKLJUČEK

SCCOHT je bolezen s slabo napovedjo izida bolezni, ki prizadene predvsem mlajše ženske. V literaturi je bilo do sedaj opisanih manj kot 500 primerov. Za zdaj še nimamo standardnega zdravljenja, vendar pa podatki nakazujejo pomembno vlogo pooperativne

KT in HDC-aSCR. Za uveljavitev standardnega zdravljenja bodo potrebne nadaljnje raziskave. Ključnega pomena je predvsem natančno beleženje in poročanje o novih primerih z anamnestičnimi podatki, oprav-

ljenimi diagnostičnimi postopki in pristopi zdravljenja. Najverjetneje bodo imele ključno vlogo pri izbiri najustreznejšega zdravljenja tako redkega ginekološkega obolenja skupne mednarodne podatkovne zbirke.

LITERATURA

1. Witkowski L, Goudie C, Ramos P, et al. The influence of clinical and genetic factors on patient outcome in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Gynecol Oncol.* 2016; 141 (3): 454–60.
2. Distelmaier F, Calaminus G, Harms D, et al. Ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type in children and adolescents: Aprognostically unfavorable but curable disease. *Cancer.* 2006; 107 (9): 2298–306.
3. Dickersin GR, Kline IW, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: A report of eleven cases. *Cancer* 1982; 49 (1): 188–97.
4. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18 (11): 1102–16.
5. Estel R, Hackethal A, Kalder M, et al. Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcaemic type: An analysis of clinical and prognostic aspects of a rare disease on the basis of cases published in the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284 (5): 1277–82.
6. Patibandla JR, Fehniger JE, Levine DA, et al. Small cell cancers of the female genital tract: Molecular and clinical aspects. *Gynecol Oncol.* 2018; 149 (2): 420–7.
7. Ramos P, Karnezis AN, Craig DW, et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet.* 2014; 46 (5): 427–9.
8. Jelinic P, Mueller JJ, Olvera N, et al. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet.* 2014; 46 (5): 424–6.
9. Woopen H, Sehoul J, Pietzner K, et al. Clinical experience of young patients with small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type (OSCCHT). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 165 (2): 313–7.
10. Harrison ML, Hoskins P, du Bois A, et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type – Analysis of combined experience and recommendation for management. A GCG study. *Gynecol Oncol.* 2006; 100 (2): 233–8.
11. Callegaro-Filho D, Gershenson DM, Nick AM, et al. Small cell carcinoma of the ovary-hypercalcemic type (SCCOHT): A review of 47 cases. *Gynecol Oncol* 2015; 140 (1): 53–7.
12. Christin A, Lhomme C, Valteau-Couanet D, et al. Successful treatment for advanced small cell carcinoma of the ovary. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50 (6): 1276–7.
13. Foulkes WD, Gore M, McCluggage WG. Rare non-epithelial ovarian neoplasms: Pathology, genetics and treatment. *Gynecol Oncol.* 2016; 142 (1): 190–8.
14. Tischkowitz M, Huang S, Banerjee S, et al. Small-cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type-genetics, new treatment targets, and current management guidelines. *Clin Cancer Res.* 2020; 26 (15): 3908–17.
15. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29 (Suppl 4): iv1–18.
16. Hasselblatt M, Nagel I, Oyen F, et al. SMARCA4-mutated atypical teratoid/rhabdoid tumors are associated with inherited germline alterations and poor prognosis. *Acta Neuropathol.* 2014; 128 (3): 453–6.

Laura Volk^{1*}, Luka Vučkič^{2*}, Iztok Takač³, Vida Gavrič Lovrec⁴, Monika Sobočan⁵

Cepljenje proti človeškim papilomavirusom

Human Papillomavirus Vaccination

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: človeški papilomavirus, cepljenje proti HPV, povečanje precepljenosti

Človeški papilomavirusi (angl. *human papillomavirus*, HPV) predstavljajo raznoliko skupino virusov, ki lahko povzročijo spolno prenosljive bolezni. Okužba s HPV ni povezana le z rakom materničnega vratu, temveč tudi z nastankom anogenitalnih bradavic, rakom zunanjega spolovila in nožnice, anusa, penisa, orofarinksa ter rakom glave in vratu. Večina spolno aktivnih oseb se s HPV okuži vsaj enkrat v življenju. Specifičnega zdravljenja okužbe ne poznamo. Cepljenje proti HPV je trenutno najuspešnejša metoda, s katero lahko preprečimo okužbo in njene posledice. Države po vsem svetu stremijo k povečanju deleža precepljenosti, a je ta kljub vsemu še vedno zelo nizek. Ta pregled literature je namenjen oceni trenutnega stanja precepljenosti proti HPV in strategij cepljenja po svetu in pri nas.

ABSTRACT

KEY WORDS: human papillomavirus, HPV vaccination, vaccination rate increase

Human papillomaviruses (HPV) are a heterogeneous group of viruses that can cause sexually transmitted diseases. HPV infections are not only associated with cervical cancer, but also with the development of anogenital warts, external genital and vaginal cancer, anal, penile, oropharyngeal cancer, and cancer of the head and neck. Most sexually active individuals become infected with HPV at least once in their lifetime. Currently, no specific treatment for HPV is available. Vaccination against HPV is currently the most successful method for preventing infection occurrence and its consequences. Countries around the world are striving to increase the HPV vaccination rate, however, it remains very low. This review addresses the current state of HPV vaccination and its strategies around the world, as well as in Slovenia.

* Avtorja si delita mesto prvega avtorstva.

¹ Laura Volk, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; laura.volk@student.um.si

² Luka Vučkič, dr. med., Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

³ Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

⁴ Doc. dr. Vida Gavrič Lovrec, dr. med., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁵ Asist. Monika Sobočan, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Človeške papilomaviruse (angl. *human papillomavirus*, HPV) etiološko povezujemo z nastankom različnih benignih, predrakavih in rakavih sprememb epitelija sluznice in kože. Okužba s HPV lahko prizadene katerokoli kožno površino ali sluznico in predstavlja eno najpogostejših spolno prenosljivih okužb v svetovnem merilu. Klinično se okužba s HPV lahko kaže kot samoomejujoča benigna lezija kože in sluznice ali pa tudi kot rakavo obolenje. Ocenjujejo, da je s HPV okuženih od 30 do 50 % spolno aktivnih oseb. Pri moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, je delež okuženih s HPV višji, in sicer dosega od 40 do 70 % (1, 2). Eden najučinkovitejših ukrepov za preprečevanje okužb s HPV in njenih posledic je cepljenje. Leta 2015 je Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) odobrila devetvalentno cepivo, s katerim so v Sloveniji pričeli cepiti v drugi polovici leta 2016. Cepiva so se izkazala za zelo učinkovita in varna, uporabljajo pa se za oba spola. Cepljenje moških zmanjša pojavnost obolenj, kot so rak zadnjika, penisa ali ustnega dela žrela in genitalne bradavice. Posredno vpliva cepljenje moških tudi na zmanjšanje pojavnosti raka materničnega vratu (RMV) pri ženskah, saj so tudi moški prenašalci okužbe s HPV. Priporočljivo je, da se cepljenje opravi pred začetkom spolnega življenja, saj je takrat cepivo tudi bolj imunogeno (1, 2).

Namen tega prispevka je predstaviti pomen cepljenja proti okužbam s HPV ter trenutne strategije cepljenja in stanje precepljenosti v Sloveniji in po svetu.

ČLOVEŠKI PAPILOMAVIRUSI

Okužbe s HPV so visoko prevalentne spolno prenosljive bolezni, navadno pridobljene že kmalu po prvem spolnem odnosu. Statistika kaže, da se pri okoli 30 do 40 % mladostnikov okužba pojavi že nekaj mesecev po prvem spolnem odnosu, tveganje za okužbo v celotnem življenju pa je 80 % (1).

Okužbe so najpogostejše v adolescenci in pri mladih odraslih v starostnem obdobju med 15 in 25 let. V večini primerov (90 %) okužba sama od sebe izzveni v enem do dveh letih, zato v primeru negativnega testa Papanicolaou (PAP-testa) za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in neinvazivnega raka ukrepanje ni potrebno. Okužene osebe so večinoma asimptomatske, kar predstavlja veliko težavo nezavednega širjenja virusa. V 10 do 20 % primerov je okužba trdovratna (traja več kot dve leti) in brez zdravljenja le redko izzveni sama. Posamezniki se okužijo skozi kožo ali sluznico v primeru intimnih telesnih stikov ali spolnih odnosov (vaginalni, analni, oralni), redko pa se okužba prenese z matere na novorojenca. Za okužbo so dovzetnejši tisti, ki imajo veliko spolnih partnerjev ali imajo spolne odnose z nekom, ki ima veliko partnerjev (1).

Opisanih je več kot 200 različnih genotipov HPV z afiniteto za različna tkiva. Dokazano je, da okužbe z onkogenimi tipi HPV povzročajo različna rakava obolenja. Najpogostejša rakava obolenja, ki imajo vzročno povezavo s HPV, so prikazana na sliki 1 (3, 4).

RMV, ki se v povezavi z okužbo z onkogenimi HPV pojavi skoraj brez izjeme, je četrti najpogostejši rak pri ženskah in večinoma prizadene mlajše ženske v rodni dobi. Leta 2018 je bil odkrit pri 570.000 ženskah po svetu, od tega jih 311.000 bolni ni preživel (6). V Evropi letno zbolijo okoli 34.000 žensk, 13.000 jih umre. V Sloveniji letno zbolijo okoli 120 žensk, od 40 do 50 jih umre. Operativno se pri nas zaradi predrakavih sprememb zdravi prek 1.500 žensk letno. Smrtnost je sicer pri nas pod evropskim povprečjem, kar lahko pripišemo zgodnjemu odkrivanju predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb s programom Zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) (1).

Trenutno ne poznamo tarčnega zdravljenja okužbe s HPV, a učinkovita preven-

RMV	• HPV 16, 18, 31, 33, 52, 58
Rak nožnice	• HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45
Rak zunanega spolovila	• HPV 16, 18, 31, 33, 45
Orofaringealni rak	• HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33
Analni rak	• HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33
Rak penisa	• HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33

Slika 1. Povezava rakavih obolenj s posamičnimi podtipi človeškega papilomavirusa (angl. *human papilloma-virus*, HPV) (3–5). RMV – rak materničnega vratu.

tiva na primarni ravni (cepljenje) in sekundarni ravni zdravstva (presejanje, zdravljenje predrakavih sprememb) prepreči večino primerov RMV (7). Za topikalno zdravljenje zunanjih anogenitalnih bradavic pri odraslih, starejših od 18 let, sta pri nas na voljo imikvimod 5 % krema in mazi-lo s sinekatehini. Indicirana je lahko krioterapija ali kirurška odstranitev bradavic. Imikvimod deluje kot modulator imun-skega odziva in spodbuja nastajanje inter-ferona α in drugih citokinov. Sinekatehini so pridobljeni iz suhega ekstrakta listov čajevca. Mehanizem delovanja še ni poznan, kot prikazujejo predklinične raziskave, pa deluje antioksidativno na mestu nanosa (8–10).

CEPLJENJE PROTI ČLOVEŠKIM PAPILOMAVIRUSOM V SLOVENIJI

V Sloveniji se program cepljenja za deklice v šestem razredu osnovne šole izvaja od šolskega leta 2009/10, za dečke v šestem razredu osnovne šole pa od šolskega leta 2021/22. Cepljenje je neobvezno, a pripo-ročeno in najučinkovitejše pred prvim spol-

nim stikom oz. še pred prvo možno izpo-stavljenostjo okužbi s HPV. Kljub cepivu so redni ginekološki pregledi in odvzemi brisa materničnega vratu še vedno potrebni ravno zaradi dejstva, da cepivo obvaruje le pred nekaterimi tipi HPV (1, 11, 12).

Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (Food and Drug Administration, FDA) je profilaktično cepivo proti HPV odobril leta 2006. Predstavlja najuspešnejšo preventivno metodo proti okužbi s HPV in je prvo cepivo, ki zaščiti pred nastankom rakavega obolenja. Je mrtvo cepivo, ki ne vsebuje dednega materiala virusa in ne more povzročiti okužbe ali bolezni. Zagotovi dolgotrajno zaščito (po do sedaj opravljene raziskavah vsaj deset let), poživitveni odmerki pa zaenkrat niso potrebni (7). V Sloveniji je bilo cepivo registrirano leta 2006. Prvo predstavljeno cepivo, ki ščiti pred genotipi 16, 18, 6 in 11, je bilo štiri-valentno, in sicer po shemi treh odmerkov v razmaku nič, dva in šest mesecev. Kasneje so raziskave pokazale, da pri 12-letnicah zadostujeta dva odmerka cepiva s šest-mesečnim razmikom, zato so bile deklice

od šolskega leta 2014/15 cepljene z dvema odmerkoma (za dekleta od 15. leta starosti so še naprej veljali trije odmerki). Leta 2007 je bilo v Sloveniji registrirano tudi dvovalentno cepivo (to z letom 2020 ni več na voljo), od leta 2015 pa je v Evropi odobreno devetvalentno cepivo za splošno uporabo. V Sloveniji je bilo registrirano leta 2016. Obvaruje pred sedmimi visokorizičnimi genotipi (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), ki povzročijo okoli 90 % RMV, in dvema nizkorizičnima genotipoma (HPV 6, 11), ki povzročita do 90 % anogenitalnih bradavic. Namenjeno je za uporabo od devetega leta starosti dalje po shemi dveh ali treh odmerkov, odvisno od starosti pri prvem odmerku cepiva. Posamezniki od 9. do vključno 14. leta starosti so cepljeni ali z dvema odmerkoma cepiva po shemi nič in šest mesecev ali pa s tremi odmerki po shemi nič, dva in šest mesecev. S starostjo 15 let in več se daje tri odmerke po shemi nič, dva in šest mesecev (1, 11–13).

PRECEPLJENOST PO OBMOČNIH ENOTAH SLOVENIJE

Precepljenost deklic šestih razredov osnovnih šol v Sloveniji je dosegla v letu 2009/10

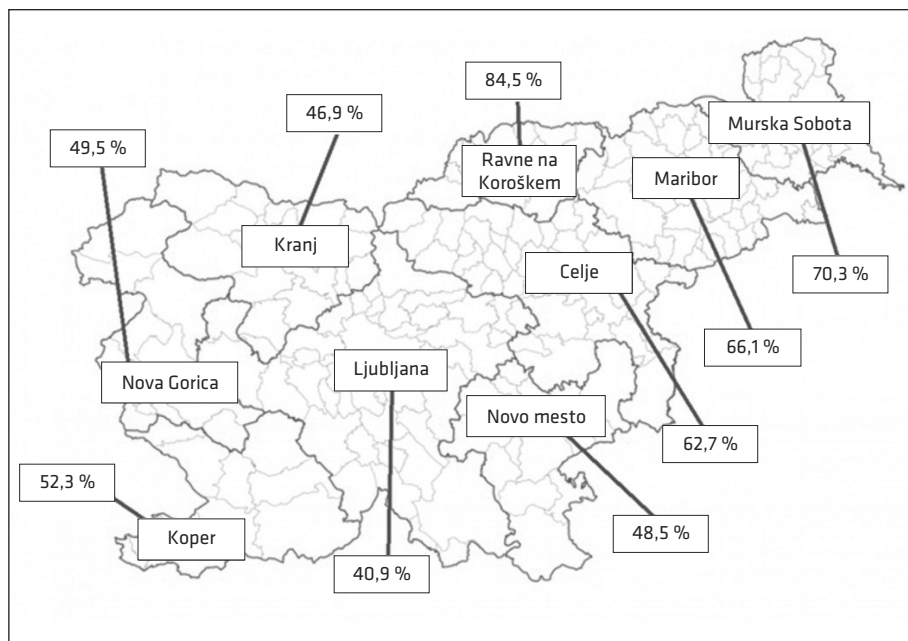
48,7 %, leto kasneje je znašala 55,2 %, zatem pa je do leta 2016/17 upadala. V šolskem letu 2018/19 je znašala precepljenost z drugim odmerkom 59,3 % in je bila tako najvišja do sedaj, kar je razvidno tudi iz tabele 1. Precepljenost deklic šestih razredov osnovne šole proti HPV v Sloveniji se je tako iz šolskega leta 2014/15 do 2019/20 dvignila za 9,8 % (7, 14, 15).

Precepljenost se pri nas med območnimi enotami (OE) precej razlikuje, kot je prikazano na sliki 2. Najvišjo precepljenost do sedaj smo zabeležili v OE Ravne na Koroškem leta 2019/20, ko je znašala 88,1 %, najnižjo pa leta 2014/15 v Ljubljani, in sicer 29,7 %. OE Ravne na Koroškem spada med slovenske OE z najvišjo povprečno precepljenostjo (79,1 %), sledijo pa ji Murska Sobota (66,1 %), Maribor (63,2 %), Celje (54,7 %), Koper (49,5 %), Nova Gorica (41,2 %), Kranj (40,7 %), Novo mesto (39 %) in Ljubljana (37,8 %) (14, 15).

Kljub temu da srednja precepljenost šestošolk pri nas od leta 2009 do leta 2019 znaša 55,9 %, je po podatkih zbirke ZUNAJBOLNIŠNIČNE ZDRAVSTVENE DEJAVNOSTI ZUBSTAT od leta 2013 opaziti upad pojavnosti genitalnih bradavic ob prvem obisku

Tabela 1. Precepljenost deklic šestega razreda osnovne šole v Sloveniji proti človeškim papilomavirusom po posameznih območnih enotah in v celotni državi (13, 14).

Območne enote in državno povprečje	Precepljenost (%) 2019/2020	Precepljenost (%) 2018/2019	Precepljenost (%) 2017/2018	Precepljenost (%) 2016/2017
Celje	66,1	69,4	60,7	54,6
Nova Gorica	43,4	67,9	43,9	42,9
Koper	58,1	54,0	47,1	50,1
Kranj	51,4	51,4	45,9	38,9
Ljubljana	45,1	48,5	35,9	33,9
Maribor	75,3	69,1	61,2	58,6
Murska Sobota	76,1	79,3	65,5	60,2
Novo Mesto	55,6	51,7	44,3	42,4
Ravne na Koroškem	88,1	86,9	84,5	78,3
Slovenija	58,5	59,3	49,5	46,4



Slika 2. Povprečna precepljenost deklic v šestem razredu osnovne šole proti človeškim papilomavirusom v posameznih območnih enotah Slovenije v šolskih letih od 2016/17 do 2019/20.

na primarni ravni pri dekletih, starih 15 do 19 let (12).

PRECEPLJENOST PO SVETU

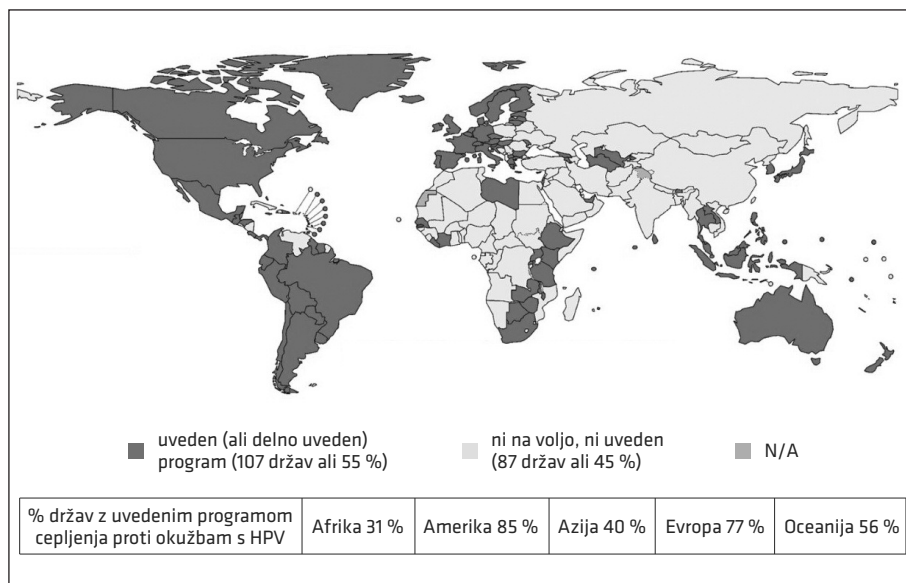
Svetovna precepljenost deklic proti okužbam HPV znaša po podatkih iz let od 2010 do 2019 15 %, dečkov pa 4 %; vsaj en odmerik cepiva je prejelo 20 % deklic in 5 % dečkov (16). Od junija 2020 je 107 (55 %) držav uvedlo cepljenje proti okužbam s HPV. Na vodilnem mestu so ZDA, v katerih je že 85 % zveznih držav uvedlo program cepljenja, sledi Evropa s 77 % držav z uvedenim cepljenjem. Največji porast uvedb cepljenja je zabeležen leta 2019, ko je cepljenje uvedlo kar 16 držav – to so bile predvsem nizko- in srednjedohodkovne države z omejenim dostopom do cepiv. Sicer povprečno letno na novo uvede program cepljenja sedem do osem držav (16).

Povprečna precepljenost s prvim odmerkom cepiva znaša 67 %, s končnim odmer-

kom pa 53 %. Nizko- in srednjedohodkovne države imajo v povprečju boljšo precepljenost s prvo dozo, a slabšo z zadnjo, saj več ljudi odloži ponovno cepljenje. Le pet držav (6 %) je doseglo več kot 90 % precepljenost z zadnjo dozo cepiva, 22 držav (21 %) je doseglo vsaj 75 % precepljenost in 35 držav (40 %) je doseglo manj kot 50 % precepljenost (16).

Kot je prikazano na sliki 3, je uvedba programa cepljenja proti okužbam s HPV geografsko neenakomerno razporejena, z opaznim odstopanjem Amerike in Evrope (16).

Avstralija in Nova Zelandija imata najvišjo precepljenost (77 %), sledi jima Latinska Amerika z 61 % ter Evropa in Severna Amerika s 35 %. Severna Afrika, Oceanija (brez upoštevanja Avstralije in Nove Zelandije) ter Azija imajo zelo nizko precepljenost (1–4 %). Kljub temu da je le tretjina držav Podсахarske Afrike uvedla



Slika 3. Države z uvedenim programom cepljenja proti okužbam s človeškim papilomavirusom (angl. *human papillomavirus*, HPV) (16). N/A – brez podatka (angl. *not available*).

program cepljenja proti okužbam s HPV, je ta z doseženo skoraj 20 % precepljenostjo zelo učinkovit (16).

Čeprav je več kot polovica držav po svetu že uvedla cepljenje proti HPV, 70 % deklet še vedno živi v državah, kjer se program ne izvaja. To lahko razloži dejstvo, da sedem od desetih najbolj naseljenih držav do leta 2019 še ni uvedlo cepljenja proti okužbam s HPV, vključno s Kitajsko, Indijo, Nigerijo, Pakistanom, Indonezijo, Bangladešem in Rusijo (16).

CEPLJENJE PRI MOŠKIH

Okužba s HPV je pri moških najpogostejše povezana z genotipom 16 (redkeje 18 in 33) in povzroča raka anusa (90 %), penisa (50 %) ali orofarinksa (30 %) ter anogenitalne bradavice. Moški so tako kot ženske prenašalci bolezni (pogosto asimptomatski), zato bi s cepljenjem moške populacije posredno vplivali na incidenco RMV pri ženskah in dosegli večji kolektivni učinek. Univerzalna strategija bi bila tudi pravičnejša, saj bi omogočila enake možnosti obema spoloma.

Klinične raziskave so do sedaj dokazale varnost cepiva tudi pri moških (1, 12).

V letu 2019 je tudi pri nas Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) podal predlog cepljenja dečkov proti okužbam s HPV. Program za cepljenje dečkov je bil sprejet za leto 2021, kar pomeni, da so v šolskem letu 2021/22 brezplačnega cepljenja deležni tudi vsi dečki, ki obiskujejo šesti razred osnovne šole. S tem se je Slovenija pridružila številnim državam po svetu, ki poleg deklic proti HPV cepijo tudi dečke (1, 2, 11, 12).

Delež precepljenih dečkov proti HPV v Zdravstvenem domu Idrija, kjer so uvedli brezplačno cepljenje za dečke v šestem razredu osnovne šole od šolskega leta 2014/15 naprej, je v prvem letu uvedbe znašal 20 %, v šolskem letu 2019/20 pa kar 60 %. V Sloveniji je do šolskega leta 2017/18 11 občin že zagotavljalo brezplačno cepljenje proti HPV za dečke, vendar je cepljenje dečkov zaenkrat v največji meri odvisno od iniciative posameznih zdravnikov in stališča, ki ga ima lokalna skupnost o njegovem pomenu (2).

USPEŠNOST IN VARNOST CEPLJENJA

Cepiva proti HPV so se izkazala za izjemno varna in učinkovita, kar dokazujejo številne svetovne raziskave (17). Varnost cepiv redno spremljata EMA in Svetovna zdravstvena organizacija (SZO). Do konca leta 2020 je bilo razdeljenih več kot 270 milijonov odmerkov cepiv (17). Podatke o neželenih učinkih pri nas zbira NIJZ v Registru neželenih učinkov po cepljenju (18). V obdobju od leta 2008 do 2018 je bilo pri nas razdeljenih več kot 140.000 odmerkov cepiva in zabeleženih 177 prijav neželenih učinkov. Največkrat so zdravniki poročali o blagih in prehodnih neželenih učinkih, kot so rdečina, bolečina in oteklina na mestu vboda, zmerno povišana telesna temperatura, slabost, utrujenost, glavobol. Resnih neželenih učinkov do sedaj ni bilo zabeleženih (1, 18). Sistematični pregled randomiziranih kliničnih raziskav je pokazal, da je tveganje za pojav resnih neželenih učinkov (npr. anafilaktična reakcija, šok) pri osebah, cepljenih proti HPV, primerljivo s skupinami, ki so prejele bodisi katerokoli drugo cepivo bodisi placebo (2).

Na Japonskem je zaradi poročanja o neželenih učinkih cepljenja proti HPV v letu 2017 precepljenost padla s 70 % na manj kot 1 %. Nedavno je tamkajšnja raziskava pokazala pojav atipičnih celic pri 3,3 % cepljenih žensk in 5,6 % necepljenih. Ploščatocelične intraepitelne lezije visoke stopnje (PIL VS) so bile prisotne pri 0,26 % cepljenih in 0,81 % necepljenih žensk. Cervikalna intraepiteljska neoplazija stopnje 1 (CIN 1) je bila ugotovljena pri 1,4 % cepljenih in 2,1 % necepljenih žensk (19).

Primerjava pogostosti genitalnih bradavic pred uvedbo cepljenja in po njem je v Avstraliji pokazala upad števila diagnosticiranih genitalnih bradavic z 11,5 % v letu 2007 na 0,85 % v letu 2011 pri deklicah, mlajših od 21 let, pri starostni skupini od 21 do 30 let pa je bil zabeležen upad z 11,3 % na 3,1 %. Pri heteroseksualnih

moških, starih do 21 let, se je pojav genitalnih bradavic znižal z 12,1 % na 2,2 %, pri starostni skupini od 21 do 30 let pa je padel z 18,2 % na 8,9 % (20).

Na Finskem so v obdobju med leti 2007 in 2015 opazovali skupino cepljenih in necepljenih deklet. V skupini necepljenih jih je deset zbolelo za enim od rakov, ki jih povzročajo virusi HPV, v skupini cepljenih ni zbolela nobena (21).

Po pregledu podatkov 60 milijonov ljudi, cepljenih s cepivom proti HPV v obdobju 2014 do 2018, je opazen očiten padec prevalence okužb s HPV tipov 16 in 18. Padec okužb je bil zaznan pri 83 % deklic v starostni skupini 13 do 19 let in pri 66 % žensk, starih 22 do 24 let. Prevalenca HPV tipov 31, 33 in 45 je upadla za 54 % pri ženskah, starih 20 do 24 let in za 31 % pri ženskah, starih 25 do 29 let. Diagnoza anogenitalnih bradavic je pri dečkih, starih 15 do 19 let, upadla za 48 %, pri moških, starih 20 do 24 let, pa za 32 %. Pojav cervikalne intraepiteljske neoplazije stopnje 2 (CIN2) ali več je po petih do devetih letih cepljenja upadel za 51 % med deklicami starostne skupine 15 do 19 let in za 31 % pri ženskah starostne skupine 20 do 24 let (7, 22).

UKREPI ZA POVEČANJE PRECEPLJENOSTI PROTI ČLOVEŠKIM PAPILOMAVIRUSOM

Znanje o HPV in cepljenju je predvsem odvisno od socialno-ekonomskega položaja, izobrazbe, spola in rase (23–27).

Za dvig precepljenosti je pomembno izobraževanje celotne družbe in zagotavljanje dostopa do ustreznih podatkov o virusu in cepljenju. Raziskava v Kraljevini Bahrajn ugotavlja, da so največji pomisleki pred odločitvijo za cepljenje proti HPV neželeni učinki (48,5 %), učinkovitost (29,9 %) in v manjši meri tudi cena cepiva (12,3 %). Kaže, da je cepljenje v šolah dobra strategija. Izobraževalni zavodi bi morali omogočiti možnost za izobraževanje o spolnem zdravju in HPV, vendar takšne teme

v nekaterih okoljih še vedno veljajo za tabu (23, 24, 28).

Prvi korak k podpori ozaveščenemu odločanju za cepljenje proti HPV je ozaveščanje staršev in otrok. Izboljšana ozaveščenost staršev o pomenu cepljenja in predstavitev veljavnih smernic ter podatkov o povezavi med HPV in rakavimi obolenji spodbuja boljše razumevanje in podporo pri odločanju za cepljenje. Velik izziv predstavlja tudi ozaveščanje staršev iz šibkejših socialno-ekonomskih okolij. Raziskave namreč kažejo, da zaradi pomanjkljivega znanja ali neprimerne razumevanja podatkov prihaja do zmot glede potrebe po cepljenju proti HPV (28, 29).

Veliko očetov verjame, da HPV lahko prizadene samo žensko populacijo, in se ne zaveda, da je cepljenje njihovih sinov enako pomembno kot cepljenje deklic. Raziskave kažejo, da nekateri očetje menijo, da s cepljenjem deklicam omogočimo bolj tvegano spolno vedenje. Analize spolnega vedenja v državah, kot so Kanada, Velika Britanija in ZDA, tega ne potrjujejo. Tvegano spolno vedenje se po cepljenju ni povečalo (28, 29).

Doseganje precepljenosti s cepljenjem izključno deklet in moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, ne prinaša koristi v enaki meri, kot bi jo, če bi uvedli spolno nevtravno cepljenje. S tem bi dosegli zmanjšanje neenakosti med skupinami, ki se razlikujejo glede tveganja za okužbo s HPV, kot so moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, in osebe, okužene s HIV-om. Univerzalno cepljenje bi povečalo sprejemljivost in zmanjšalo sociokulturne ovire za cepljenje proti HPV (2, 26).

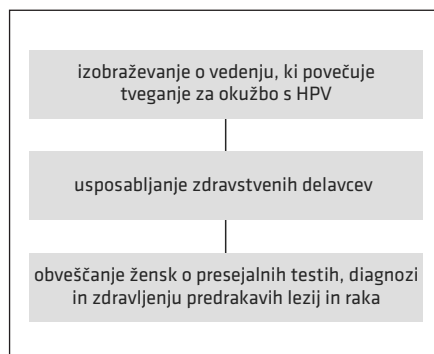
Razgovori zdravnika s starši lahko izboljšajo stanje precepljenosti ter pripomorejo k ozaveščenosti staršev o cepljenju in pomenu odločitve zanj. Manjše spremembe so bile opazne tudi v vedenju, anksioznosti in prepričanju staršev o cepivih (27).

SZO je leta 2017 izdala strategijo izvajanja cepljenja, katere komponente so pri-

kazane na sliki 4. V strategiji je zapisano, da je treba cepiva proti HPV uvesti kot del usklajene in celovite strategije za preprečevanje raka materničnega vratu in drugih bolezni, ki jih povzroča HPV (30).

Hkrati so opozorili tudi na pomen presejalnih testov, saj obstoječa cepiva ne ščitijo pred vsemi genotipi HPV. Treba je iskati priložnost za povezavo uvedbe cepljenja proti HPV z drugimi cepljenji, ki se izvajajo v podobni starosti, kot sta cepljenje proti davici in tetanusu (30). Države morajo uporabljati pristope, ki so združljivi z njihovo infrastrukturo, cenovno ugodni, učinkoviti in trajnostni ter sposobni doseči čim večjo precepljenost. SZO je skupine otrok razdelila na primarno in sekundarno populacijo, kjer primarno predstavljajo dekleta, stara od 9 do 14 let, ki še niso spolno aktivna, sekundarno pa ženske, starejše od 15 let, in moški. Strategije cepljenja bi morale najprej dati prednost primarni ciljni skupini, cepljenje sekundarnih ciljnih populacij pa SZO priporoča, če je to izvedljivo, cenovno ugodno in ne porablja sredstev za cepljenje primarne ciljne populacije ali sredstev za presejalne programe (30).

V letu 2018 je bila narejena raziskava med starši mladostnikov, ki je pokazala, da je skoraj polovica (45 %) staršev že slišala za cepivo proti HPV. Od 564 staršev je 19 % slišalo podatke zgolj o škodljivosti cepiva, 11 % je slišalo podatke o boleznih, ki jih



Slika 4. Komponente strategije izvajanja cepljenja (30).

lahko preprečimo s cepivom proti HPV, 15 % pa je dobilo podatke tako o škodljivosti kot tudi koristi cepiva. Sodelujoči v raziskavi so za koristnost cepiva največkrat izvedeli iz razgovorov, podatke o njegovi škodljivosti pa so največkrat pridobili na družbenih omrežjih (28).

Ozaveščanje pomembno izboljša precepljenost proti okužbam s HPV. Podajanje povratnih informacij o uspešnosti cepljenja poveča število mladostnikov, ki se odločijo cepiti, za 5,7 %. Prav tako strategija cepljenja v šolah vodi do zmerno večje precepljenosti. Večkomponentna intervencija (vključno z izobraževanjem, s povratnimi informacijami in spodbudami) lahko izboljša precepljenost. Poleg navedenega je ključno razumevanje dejavnikov, ki vplivajo na oklevanje in nesprejemanje cepljenja mladostnikov v različnih okoljih. Pomembna je tudi obrazložitev posledic zavrnitve cepljenja za zdravje (29).

V Sloveniji predstavlja velik izziv v doseganju želene precepljenosti odklonilen odnos do cepljenja. Čeprav mineva že 12. leto od uvedbe programa, se za cepljenje deklarcirani še vedno odloča le polovica staršev. Pomembni so vlaganje v promocijske kampanje, ozaveščanje o varnosti cepiva, spodbujanje cepljenja, izboljšanje dostopnosti cepiva za odrasle in omogočanje cepljenja pri vseh izbranih zdravnikih (9). Dobra strategija izboljšanja ozaveščenosti ljudi o okužbah s HPV so tudi družbena omrežja. Pozitiven vpliv na dvig precepljenosti imajo podatki, ki dokazujejo učinkovitost cepiva in njegovo delovanje proti genitalnim bradavicam in spremembam materničnega vratu (25).

V nekaterih državah so zelo aktivne in dobro organizirane kampanje proti cepljenju, ki so trenutno največja grožnja programom cepljenja proti HPV. Nezaupanje v cepiva je svetovni fenomen, ki je bil prisoten že v vsej zgodovini, vendar se hitrost in obseg širjenja zaskrbljenosti hitro spreminjata predvsem zaradi vpliva obsežnih

komunikacijskih kanalov, kot so internet, televizija in družbena omrežja. Ljudje najpogosteje izražajo skrb glede varnosti in neželenih učinkov cepiva, zato je nujno, da programi cepljenja proti HPV in programi za preprečevanje raka proaktivno zagotavljajo najnovejše podatke o koristih in tveganjih cepljenja ter posledično vzpostavijo zaupanje (25).

Družbena omrežja podajajo različno prevladujoče mnenje o cepivu proti HPV. Tako so analize vsebin, objavljenih na omrežju Twitter, pokazale večjo razširjenost sporočil, ki cepljenje podpirajo, medtem ko so analize posnetkov na omrežju YouTube pokazale, da jih je večina proticepilskih. Objave, ki podpirajo cepljenje, so temeljile na dejstvih in bile osredotočene na koristi cepljenja v povezavi s preprečevanjem HPV, redko pa so omenjale varnost cepiva. V nasprotju so objave, ki so nasprotovale cepljenju, temeljile predvsem na negativnih neželenih učinkih cepiv ter na teorijah zarot sodelovanja med farmacevtsko industrijo in vlado, redko pa so omenjale učinkovitost cepiva (28). Največji vpliv na odklonitev cepljenja proti HPV imajo družbena omrežja (60 %), drugi socialno-ekonomski dejavniki (npr. stopnja izobrazbe in zavarovanje) pa na odločitev vplivajo v 40 % (28).

Ugotovljeno je bilo, da bi s cepljenjem izključno oseb ženskega spola dosegli zmanjšanje pogostosti pojava raka, povezanega s HPV, za 86 % pri ženskah in za 69 % pri moških. Spolno nevtralnemu cepljenju bi pripomoglo k znižanju pojavnosti rakavih obolenj, povezanih s HPV, za 93 % pri ženskah in za 84 % pri moških. Uvedba spolno nevtralnega programa cepljenja proti HPV bi lahko pripomogla tudi k zmanjšanju prepričanja, da bo cepljenje povzročilo porast tveganega spolnega vedenja. Države z uvedenim spolno nevtralnim cepljenjem so dosegle podobno ali nekoliko nižjo stopnjo precepljenosti pri moških kot pri ženskah, ne da bi se pri tem zmanjšala precepljenost žensk (26).

VPLIV PANDEMIJE COVID-19 NA PRECEPLJENOST

Cepljenje je ena najuspešnejših javno-zdravstvenih intervencij, a je precepljenost v zadnjem desetletju upadla. Pandemija koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) je oslabilila zdravstveni sistem, leta 2020 je 23 milijonov otrok izpustilo cepljenja, kar je 3,7 milijona več kakor prejšnje leto in največ od leta 2009. Leta 2020 je bilo cepljenih proti HPV 1,6 milijona manj deklic kakor leta 2019 (27). Veliko držav cepiva proti HPV do danes še ni pridobilo. Ker sta cepljenje in uvedba novih cepiv v letu 2020 močno upadla, je danes precepljenost proti HPV na svetu s 15 % (leta 2019) padla na 13 %. Vendar pa smo v Sloveniji v šolskem letu 2019/20 zabeležili 58,5 % precepljenost šestošolk proti HPV, kar v razmerah, ko so številne države po svetu zaznale upad v izvajanju cepljenja v času pandemije COVID-19, lahko štejemo za uspeh (15, 30).

Vzrok upada precepljenosti proti HPV zaradi pandemije COVID-19 lahko pripišemo tudi zapiranju šol in vplivu na rutinske programe cepljenja. V avgustu leta 2020 je tako kar 70 držav domnevno prekinilo programe cepljenja zaradi svetovne pandemije. Prilagodljivost urnika cepljenja proti HPV kratkoročno lahko ublaži negativni vpliv teh prekinitev, saj se lahko upad cepljenja nadomesti v letu 2021 (16).

Leta 2020 je Svetovna zdravstvena skupščina (World Health Assembly, WHA) predstavila desetletno globalno strategijo IA2030 (Immunization Agenda 2030) s ciljem povečanja precepljenosti in med drugim odprave RMV kot javnozdravstve-

ne težave. Povod strategije WHA so bila spoznanja prejšnjih let in novi izzivi infekcijskih bolezni, kot sta ebola in COVID-19. Prvi ukrep predstavlja uvedba cepiva proti HPV v vsaj 90 % držav, z osredotočanjem vlaganja v nizko- in srednjedohodkovne države. Izboljšav kljub temu v kratkem ni pričakovati, saj COVID-19 ostaja v središču pozornosti. Druge strategije IA2030 vključujejo ustrezno dostopnost zdravstvenih storitev, zagotavljanje varnosti cepiv, znižanje števila epidemij, hitrejše in bolj organizirano ukrepanje v primeru epidemij, finančno podporo laboratorijev, razvoj novih cepiv ipd. (31).

ZAKLJUČEK

V prihodnosti je treba premisliti, katere strategije bi bilo najbolj smiselno izbrati za povečanje precepljenosti proti HPV. Zdravstveno osebje bi moralo pri tem imeti največjo vlogo in s starši ter otroki zgraditi zaupljiv odnos, šele nato pa kakovostno predati podatke o virusu in cepljenju. Glede na rezultate nekaterih raziskav, ki so pokazale pomen ozaveščanja na družbenih omrežjih, bi bilo smiselno na ta način deliti podatke in tako znanje predati večjemu krogu ljudi, obenem pa se zoperstaviti proticepilskim kampanjam in širjenju netačnih podatkov.

V obdobju po pandemiji COVID-19 bo treba pozornost nameniti ohranitvi uvajanja cepljenja proti HPV in program predstaviti v gosto naseljenih državah. Hkrati je treba izboljševati uspešnost programa po vsem svetu in tako vplivati na precepljenost na svetovni ravni.

LITERATURA

1. Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi [internet]. NIJZ; 2018 [citirano 2021 Aug 08]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/cepljenje-proti-okuzbam-s-humanimi-papilomavirusi>
2. Arko D, Kozar N. Cepljenje nosečnic, otrok, mladostnikov in zdravstvenega osebja: Zbornik prispevkov. Klinika za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetni klinični center Maribor. 2020.
3. Khaliq SA, Naqvi SBS, Fatima A. Human Papillomavirus (HPV) induced cancers and prevention by immunization. *Pak J Pharm Sci.* 2012; 25 (4): 763–72.
4. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 607–15.
5. WHO International Agency for Research on Cancer: Human Papillomaviruses / IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 90: Lyon. 2007.
6. Cervical cancer [internet]. WHO; 2021 [citirano 2021 Aug 21]. Dosegljivo na: https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1
7. Arko D, Esih M, Simonovič Z, et al. Več kot le rak materničnega vratu: Neoplazme v povezavi z okužbo s človeškimi papilomavirusi in njihovo preprečevanje. *Zdrav Vestn.* 2021; 90 (3–4): 208–18.
8. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021: Anogenital Warts [internet]. CDC; 2021 [citirano 2021 Aug 30]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/anogenital-warts.htm>
9. EMA Europa. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aldara 5 % krema [internet]. Amsterdam: European medicines agency; 2021 [citirano 2021 Aug 30]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information_sl.pdf
10. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Veregen 100 mg/g mazilo [internet]. Mediately; 2021 [citirano 2021 Aug 30]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/o/9220A5F7F76EAAFE1257A6B0082F256/\\$File/s-300038.pdf](http://www.cbz.si/zzs/pao/bazazdr2.nsf/o/9220A5F7F76EAAFE1257A6B0082F256/$File/s-300038.pdf)
11. Ob Evropskem tednu boja proti raku o cepljenju proti HPV – cepljeni bodo tudi dečki [internet]. NIJZ; 2021 [citirano 2021 Aug 26]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/ob-evropskem-tednu-boja-proti-raku-o-cepljenju-proti-hpv-cepljeni-bodo-tudi-decki>
12. Šinkovec N, Učakar V, Grgič VM. Cepljenje proti HPV v Sloveniji: Rezultati in novosti. Zbornik predavanj, 9. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2019. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana.
13. Poljak M, Maver VP, Šterbenec A. Cepljenje proti HPV: Sodobni dokazi iz raziskav in prakse. Zbornik predavanj, 8. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana.
14. Precepljenost deklic 6. razredov osnovne šole, Slovenija, šolska leta 2009/10–2018/19, [internet]. NIJZ; 2021 [citirano 2021 Aug 07]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/precepljenost_deklic_6.pdf
15. Precepljenost šolskih otrok v Sloveniji v šolskem letu 2019/2020 [internet]. NIJZ; 2021 [citirano 2021 Aug 26]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/solarji_2019-2020.pdf
16. Bruni L, Saura-Lazaro A, Montoliu A, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Elsevier: Preventive Medicine.* 2021; 144: 106399.
17. HPV Vaccine Facts [internet]. American Cancer Society; 2021 [citirano 2021 Oct 14]. Dosegljivo na: https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/hpv/hpv-vaccine-facts-and-fears.html#written_by
18. Neželeni učinki pridruženi cepljenju v Sloveniji v letu 2019 [internet]. NIJZ; 2021 [citirano 2021 Dec 13]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo_nu2019.pdf
19. Tozawa-Ono A, Kamada M, Teramoto K, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccination in young Japanese women: A retrospective multi-municipality study. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17 (4): 950–4.
20. Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: National surveillance data. *BMJ.* 2013; 346: f2032.
21. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2018 ; 142 (10): 2186–7.
22. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: Updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019; 394 (10197): 497–509.
23. Kops LN, Hohenberger FG, Wendland ME, et al. Knowledge about HPV and vaccination among young adult men and women: Results of a national survey. *Papillomavirus Res.* 2019; 7: 123–8.
24. Husain Y, Alalwan A, Al-Musawi Z, et al. Knowledge towards human papilloma virus (HPV) infection and attitude towards its vaccine in the Kingdom of Bahrain: Cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019; 9 (9): e031017.

25. Vorsters A, Arbyn M, Van Damme P, et al. Overcoming barriers in HPV vaccination and screening programs. *Papillomavirus Res.* 2017; 4: 45–53.
26. Wolff E, Elfström KM, Cange HH, et al. Cost-effectiveness of sex-neutral HPV-vaccination in Sweden, accounting for herd-immunity and sexual behaviour. *Vaccine.* 2018; 36 (34): 5160–5.
27. Kaufman J, Ryan R, Walsh L, et al. Face-to-face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5 (5): CD010038.
28. Teoh D. The power of social media for HPV vaccination – Not fake news! *American Society of Clinical Oncology.* 2019; 39: 75–8.
29. Abdullahi LH, Kagina BM, Ndze VN, et al. Improving vaccination uptake among adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 1 (1): CD011895.
30. WHO: Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly epidemiological record.* 2017; 92: 241–68.
31. Immunization Agenda 2030: A global strategy to leave no one behind [internet] WHO; 2021 [citirano 2021 Aug 08]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>

Prispelo 22. 6. 2022

Maruška Marovt¹

Supurativni hidradenitis

Hidradenitis Suppurativa

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: supurativni hidradenitis, diagnoza, ocena bolezni, patofiziologija, zdravljenje

Supurativni hidradenitis (lat. *hidradenitis suppurativa*) je kronična vnetna bolezen kože s ponavljajočimi se bolečimi nodusi, abscesi, fistulami in podkožnimi tuneli, ki izločajo gnoj, najznačilneje v pregibnih predelih. Zaradi kronične narave in pogostih ponovitev ima supurativni hidradenitis zelo pomemben vpliv na kakovost bolnikovega življenja. Zgodnja diagnoza je ključna, da bi lahko zagotovili najboljši možni potek te stigmatizirajoče in boleče bolezni. Zdravljenje je zapleteno, vključuje pa spremembo življenjskega sloga, lokalne antiseptike, lokalno in sistemsko antibiotično zdravljenje ter imuno-modulirajoče in kirurško zdravljenje. V prispevku je predstavljen pregled trenutnega znanja o bolezni, vključujoč epidemiološke podatke, patofiziologijo, klinično sliko in možnosti zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: hidradenitis suppurativa, diagnosis, scoring, pathophysiology, treatment

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory skin disease characterized by recurrent painful nodules, abscesses, fistulas and pus-secreting tunnels in the intertriginous areas. Due to its chronic nature and frequent recurrences, hidradenitis suppurativa has a very significant impact on the patient's quality of life. Early diagnosis is therefore crucial to ensure the best possible course of this stigmatizing and painful disease. Therapeutic options include lifestyle modification, topical antiseptics, topical and systemic antimicrobial therapy, immunomodulators, and surgery. In this paper, current knowledge on hidradenitis suppurativa, including epidemiology, pathophysiology, clinical presentation and treatment options are reviewed.

¹ Doc. dr. Maruška Marovt, dr. med., Oddelek za kožne in spolne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; maruska.marovt@gmail.com

UVOD

Supurativni hidradenitis (lat. *hidradenitis suppurativa*, HS) ali lat. *acne inversa* je kronična vnetna kožna bolezen, za katero je značilno ponavljanje bolečih nodusov, abscesov, fistul in tunelov, ki izločajo gnoj, najpogosteje v pregibnih predelih (1). Natančen mehanizem nastanka HS ni jasen, vendar se najverjetneje najprej pojavi folikularna hiperkeratoza, čemur sledi vnetje (2). Aktivirajo se celice tako prirojenega kot pridobljenega imunskega sistema, pri čemer so ključni vnetni citokini, kot so dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), interlevkin 1 β (IL-1 β) in interlevkin 17 (IL-17). K znanim vzročnim dejavnikom prištevamo genetsko nagnjenost, kajenje, debelost in hormonske dejavnike. Zaradi kronične narave in pogostih ponovitev ima HS velik vpliv na kakovost življenja bolnikov. Ključna je zgodnja diagnoza, terapevtske možnosti pa med drugim vključujejo anti-biotično, imunomodulirajoče in kirurško zdravljenje ter spremembo življenjskega sloga (3).

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Prevalenca HS ni povsem jasna, saj podatki variirajo med 0,00033–4,1 % (4). Izsledki dobro zastavljenih raziskav v splošni evropski populaciji in populaciji ZDA kažejo na prevalenco 0,7–1,2 % (4). Izsledki retrospektivne analize več kot 48 milijonov bolnikov iz ZDA kažejo na prevalenco 0,1 % (5). Prevalenca je bila najvišja pri ženskah, v starostni skupini 30–39 let, pri Afroameričanih in bolnikih mešanih ras. Med belci se bolezen pogosteje pojavlja pri ženskah (razmerje med ženskami in moškimi je 3:1), kar pa ne velja za populacijo Azijcev in Afričanov (2). HS se najpogosteje pojavi v tretjem ali četrtem desetletju življenja (4). Za bolezen je značilna zapoznala postavitev diagnoze, ki se jo v povprečju postavi 7–10 let od začetka simptomov (6, 7).

DIAGNOZA, KLINIČNA SLIKA IN OCENA BOLEZNI

Diagnoza

Za postavitev diagnoze je ključna klinična slika, specifičnih testov za dokaz bolezni namreč ni. Po prilagojeni definiciji HS, ki je bila sprejeta na konferenci v Dessau, morajo biti izpolnjeni trije diagnostični kriteriji, ki so (8):

- značilne lezije,
- značilna mesta pojavljanja in
- dolgotrajnost bolezni.

Med značilne spremembe sodijo globoki boleči vozlički, abscesi, supurativni sinusni trakti ali podkožni fistulni kanali, premostitvene brazgotine, dvojni komedoni ali komedoni s številnimi izvodili. Podkožni vozlički in abscesi lahko počijo, krvavijo ali se iz njih izceja gnojna vsebina. Bolniki pogosto poročajo o bolečini, neprijetnem vonju, pekočem občutku in srbežu (9). Najpogosteje so prizadete pazduhe, predel med in pod dojками, dimlje, spolovilo, presredek, okolica zadnjika in zadnjica (10). Manj pogosto so prizadeti spodnji del trebuha, suprapubično, predel za uhljem, zati-lje, veke in lasišče (4). Dolgotrajnost HS je opredeljena kot vsaj dve ponovitvi v obdobju šestih mesecev, trije diagnostični kriteriji pa prispevajo k visoki diagnostični občutljivosti in specifičnosti (8, 11). Med dodatne, nepatognomonične anamnestične in klinične znake sodijo še prisotnost HS pri sorodnikih v prvem in drugem kolenu, ponavljajoče se neznailne lezije (npr. folikulitis in odprti komedoni) v pregibnih predelih, pilonidalni sinus ter pojav za HS značilnih sprememb na neznailnih mestih, kot so mesta pritiska ali drgnjenja, npr. notranji deli stegen in predel pasu (3).

Biopsije kože v večini primerov ne potrebujemo, je pa uporabna pri izključitvi drugih kliničnih stanj, kot so gangrenozna pioderma (lat. *pyoderma gangrenosum*), ploščatocelični karcinom ali kožni limfom (3). Izvid histopatološke preiskave sovpad

s tipom klinične spremembe, ki se lahko pojavlja v različnih oblikah od ciste, nodusa ali abscesa do vnetega sinusnega trakta ali brazgotine (12). Rutinske bakteriološke preiskave niso indicirane, so pa uporabne pri izključitvi okužbe (3). Z UZ-preiskavo in MRI lahko dodatno opredelimo morfologijo in globino lezij, MRI pa lahko doprinese k medoperacijski oceni fistul in njihovih morebitnih povezav z rektumom ali analnim kanalom (13, 14).

Klinična slika

Klinična slika HS spominja na več bolezni, od katerih med pogostejše sodijo stafilokokne okužbe (folikulitis, karbunkel, furunkel, absces), gigantski komedoni, kožna

oblika Crohnove bolezni, novotvorbe, venerični limfogranulom, manj pogosto pa druge okužbe (aktinomikoza, atipične mikobakterije, globoke glivične okužbe), ciste, fulminantne akne in gangrenozna pioderma (1, 3).

Ocena bolezni

Za oceno razsežnosti in stopnje prizadetosti bolnikov s HS je potreben celoten pregled kože. Fenotipska raznolikost HS je velika, kar predstavlja pri razvrščanju morfoloških sprememb velik izziv (15). Ocena jakosti bolezni po Hurleyju, prikazana v tabeli 1, je splošno znana in uporabna za hitro oceno resnosti bolezni, vendar je statična in zaradi nizke občutljivosti ni primerna

Tabela 1. Ocene jakosti supurativnega hidradenitisa (3). PGA-HS – zdravnikova splošna ocena za supurativni hidradenitis (Physician Global Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa), IHS4 – mednarodni sistem ocenjevanja resnosti supurativnega hidradenitisa (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System).

Stopnja prizadetosti ali stadij	Opis
Stadij po Hurleyju	
Stadij I	posamezni ali številni abscesi, brez sinusnih traktov ali brazgotin
Stadij II	posamezni ali številni ponavljajoči se abscesi, med sabo jasno ločene lezije, s fistulnimi kanali in/ali brazgotinami
Stadij III	difuzna ali skoraj difuzna prizadetost ali številni med sabo povezani fistulni kanali in abscesi v celotnem področju
PGA-HS	
Čista koža	brez abscesov, fistulnih kanalov, brez vnetnih ali nevnetnih nodusov
Minimalna bolezen	brez abscesov, fistulnih kanalov ali brez vnetnih nodusov in prisotnost nevnetnih nodusov
Blaga bolezen	brez abscesov ali fistulnih kanalov in 1–4 vnetni nodusi ali 1 absces ali fistulni kanal in brez vnetnih nodusov
Zmerna bolezen	brez abscesov ali fistulnih kanalov in ≥ 5 vnetnih nodusov ali 1 absces ali fistulni kanal in ≥ 1 vnetni nodus ali 2–5 abscesov ali fistulnih kanalov in < 10 vnetnih nodusov
Huda bolezen	2–5 abscesov ali fistulnih kanalov in ≥ 10 vnetnih nodusov
Zelo huda bolezen	> 5 abscesov ali fistulnih kanalov
IHS4	
Blaga bolezen	≤ 3 točke (število vnetnih nodusov in število abscesov, pomnoženo z 2)
Zmerna bolezen	4–10 točk (število vnetnih nodusov in število abscesov, pomnoženo z 2, in število fistulnih kanalov, pomnoženo s 4)
Huda bolezen	≥ 11 točk (število vnetnih nodusov in število abscesov, pomnoženo z 2, in število fistulnih kanalov, pomnoženo s 4)

za klinične raziskave in oceno zdravljenja (3, 16). Točkovni sistem Sartorius omogoča podrobno in dinamično oceno resnosti bolezni skozi čas in spremljanje odziva na zdravljenje, vendar se zaradi svoje zamudne narave v vsakdanji klinični praksi praviloma ne uporablja (3, 17). Dodatna orodja vključujejo zdravnikovo splošno oceno za HS (Physician Global Assessment Tool for Hidradenitis Suppurativa, PGA-HS), ki je validirana in enostavna za uporabo v vsakdanji klinični praksi, in v kliničnih raziskavah (3). Novejše orodje predstavlja mednarodni sistem ocenjevanja resnosti supurativnega hidradenitisa (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System, IHS4), ki temelji na številu vnetnih nodusov, abscesov in fistulnih kanalov, kar prikazuje tabela 1 (18). Vsa orodja za oceno resnosti bolezni imajo svoje omejitve, v vsakdanji klinični praksi pa sta PGA-HS in IHS4 poleg stadija po Hurleyju splošno sprejeti orodji za oceno intenzivnosti bolezni.

PRIDRUŽENE BOLEZNI

Bolniki s HS imajo zelo veliko breme pridruženih bolezni, med katerimi je veliko vnetnih (2). HS je povezan z metaboličnim sindromom in drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni. HS lahko povzroči večje tveganje za srčno-žilne bolezni zaradi več dejavnikov – metaboličnega sindroma, sladkorne bolezni tipa 2 in kajenja (4). Izsledki več raziskav so pokazali, da se metabolični sindrom pogostejše pojavlja v populaciji bolnikov s HS v primerjavi s splošno populacijo, v nekaterih raziskavah je bila razširjenost sindroma pri bolnikih s HS ocenjena na 50 % (4, 19). Med posameznimi presnovnimi boleznimi sta debelost ali prekomerna telesna teža najpogostejše povezani s HS, saj so ju zaznali pri 50–75 % bolnikov s HS (20). Najpogostejši endokrini pridruženi bolezni pri HS sta sladkorna bolezen tipa 2, katere prevalenca je bila ocenjena na 10,6–24,8 %, in sindrom policističnih jajčnikov, katerega pre-

valenca je bila ocenjena na 4–12,5 %. Pri bolnikih s HS obstaja večje tveganje za razvoj ene ali več duševnih motenj, kot so depresija, tesnoba, psihoza, osebnostna motnja, prilagoditvena in razvojna motnja, ob tem pa trpijo zaradi velike družbene stigme, spolnih motenj in nizke samopodobe. Veliko strokovnjakov meni, da je HS sistemska vnetna bolezen, saj je povezana s kronično vnetno črevesno boleznijo, aksialnim spondiloartritisom in avtoinflamatornimi sindromi (4). Izsledki velikih kohortnih raziskav so pokazali, da je relativno tveganje za razvoj HS pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo skoraj devetkrat večje kot v splošni populaciji (21–23).

PATOFIZIOLOGIJA

Čeprav patogeneza HS ni povsem pojasnjena, so vpleteni trije ključni procesi (24):

- prekomerno poroženevanje folikularnih izvodil in njihova razširitev,
- razpok foliklov s posledičnim vnetnim odzivom in
- kronično vnetje s spremembami zgradbe tkiva.

Motnje v biogenezi mikroribonukleinske kisline folikularne enote najverjetneje spodbujajo vnetno aktivnost lezijskih keratinocitov, kar vodi do povečanega izločanja protimikrobnih peptidov in vnetnih citokinov ter kemokinov. Vnetje folikularnega epitela vodi do povečane proizvodnje citokeratina 16 v infundibulumu ter spremembo in involucijo foliklov, ki so povezani z lojnicami. Ti dogodki spodbujajo prekomerno poroženevanje in razširitev foliklov ter aktivacijo imunskega sistema apokrinih žlez, pri čemer ojačanje imunske poti, posredovane s podtipom 17 celic T pomagalk (angl. *T helper cell* 17, Th17), in disbioza mikrobioma dodatno spremenita folikularno mikrookolje (4).

Razširitev foliklov in posledičen razpok izpostavi molekule iz notranjosti folikla usnjičnemu imunološkemu okolju z dru-

gačno toleranco v primerjavi s tistim v folikularni enoti. To sproži akutno imunsko reakcijo, ki jo posredujejo nevtrofilci, monociti ter citokini imunske poti celic Th1 in Th17. Po prvem akutnem dogodku se kronično vnetje vzdržuje s stalnim vdiranjem nevtrofilcev na prizadeto mesto (25). Za bolezen so značilne tudi trajne spremembe tkiva z izrazitim brazgotinjenjem (4).

Vzročna vloga drugih dejavnikov pri HS ostaja nejasna. Receptor za arilne ogljikovodike, ki se aktivira s kajenjem, bi lahko povzročal moteno funkcijo keratinocitov. Mehanske sile bi lahko pri določenih bolnikih prispevale k poškodbam foliklov prek izomorfne dražilnega fenomena. Čeprav tretjina bolnikov s HS poroča o pozitivni družinski anamnezi, do sedaj opisane genetske mutacije pojasnjujejo le manjši del primerov (26). Mutacije, povezane z monogenskimi avtoinflamatornimi boleznimi, so bile vpletene v sindromske manifestacije HS (4).

Raziskave, ki proučujejo patogeno vlogo mikrobioma pri HS, še potekajo. Doslej so bile opisane razlike v mikrobiomu tako med

prizadeto kot neprizadeto kožo pri bolnikih s HS v primerjavi z zdravimi kontrolami (4). Bakterije, ki tvorijo biofilm, so ključna značilnost lezijske kože. Za zdaj soglasja o vzročni vlogi mikrobov pri HS ni (2).

ZDRAVLJENJE

Bolniki s HS imajo zaradi dolge zamude pri postavitvi diagnoze, omejenega nabora na dokazih temelječega zdravljenja in pomanjkanja dolgoročno učinkovitih zdravil veliko neizpolnenih zdravstvenih potreb. Kljub temu obstaja več nacionalnih smernic in ene mednarodne, ki opisujejo različne možnosti za obvladovanje bolezni (8, 27–29). Priporoča se prilagajanje zdravljenja resnosti HS in stanju bolnika, možnosti zdravljenja pa vključujejo farmakološko zdravljenje, kirurške posege in ukrepe za spremembo življenjskega sloga, kar prikazuje tabela 2. Glede na klinično sliko je za nadzor nad boleznijo pogosto potrebna kombinacija vseh treh možnosti. Ne glede na trajanje in resnost HS je treba upoštevati osnovne terapevtske ukrepe, kar vključuje

Tabela 2. Terapevtski pristop pri zdravljenju bolnikov s supurativnim hidradenitisom (30). HS – supurativni hidradenitis.

Stadij po Hurleyju (intenzivnost bolezni)	Priporočeno konzervativno zdravljenje	Kirurško zdravljenje
Stadij I (blag HS)	- izobraževanje bolnikov: ustrezna higiena, prenehanje kajenja, izguba prekomerne telesne teže^a - lokalni klindamicin - antiseptiki - znotrajlezijski kortikosteroidi	- incizija in drenaža <i>deroofing</i>^b - laser
Stadij II (zmeren HS)	- sistemska antibiotična zdravila: tetraciklin/klindamicin + rifampicin/ rifampicin + moksifloksacin + metronidazol/ertapenem - imunomodulatorji: prednizolon, retinoidi, dapson, ciklosporin	- lokalna ekscizija <i>deroofing</i>^b - laser
Stadij III (hud HS)	biološka zdravila: adalimumab, bimekizumab (faza III), sekukinumab (faza III), druga	obsežna radikalna kirurška ekscizija

^a V vseh stadijih.

^b Kirurška tehnika, s katero zdravo okolno tkivo ohranimo, »streho« abscesa, ciste ali sinusa pa v celoti odstranimo.

izobraževanje o bolezni, obvladovanje bolečine, vzdrževanje ustrezne higiene in normalne telesne teže ter prenehanje kajenja (3).

Pogosto se uporabljajo lokalni antibiotiki in antiseptiki, čeprav je dokazov o njihovi učinkovitosti malo (3). Za blage oblike bolezni se priporoča lokalni klindamicin dvakrat dnevno tri mesece (8). V skladu s smernicami in strokovnimi mnenji sistemska antibiotična zdravila (tetraciklini, klindamicin, rifampicin) veljajo za zdravljenje prvega izbora, čeprav HS v prvi vrsti ni nalezljiva bolezen in jih ameriška Agencija za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) ali Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) za zdravljenje nista odobrili. Njihov način delovanja naj bi bil imunomodulatoren z zmanjšanjem aktivacije jedrnega dejavnika spodbujevalca lahkih verig κ (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF- κ B), zaradi česar se zmanjša proizvodnja vnetnih citokinov (3). Glede na evropske smernice se priporoča tetraciklin v odmerku 500 mg dvakrat dnevno štiri mesece, vendar v Sloveniji ni na voljo in zato predpisujemo doksiciklin 100 mg dnevno štiri mesece. Kombinacija klindamicina 300 mg in rifampicina 300 mg dvakrat dnevno se priporoča za deset tednov (8). Optimizirano antibiotično zdravljenje v kombinaciji s kirurškim posegom je lahko pri hudih oblikah bolezni učinkovito (3). Za hitro zmanjšanje vnetja ob akutnih poslabšanjih in za zdravljenja terapevtsko odpornih nodusov lahko uporabimo znotrajlezijski steroid. Manj pogosto uporabljamo še druge sistemske antibiotike samostojno ali v kombinaciji, sistemski steroid, acitretin, antiandrogena zdravila, dapson in ciklosporin (8). Adalimumab, zaviralec TNF- α , je trenutno edino s strani EMA in FDA odobreno zdravilo za zdravljenje zmerne do hude oblike HS, ki se je izkazalo za najbolj obetavno. Adalimumab je humano monoklonsko protitelo, ki se z visoko afi-

niteto in specifičnostjo veže na topen in membranski TNF- α , zato prepreči vezavo na receptor za TNF- α (p55 in p75) ter tako zavira njegovo biološko delovanje (8). Infliksimab je himerno monoklonsko protitelo proti TNF- α , ki se priporoča za zdravljenje HS, vendar priporočilo temelji na raziskavi, ki je vključevala manjše število bolnikov. Serije primerov in izsledki manjših raziskav kažejo tudi na učinkovitost zdravil, ki delujejo proti IL-1, in tistih, ki zavirajo poti IL-12 in IL-23 (npr. ustekinumab) (3). V fazi kliničnih preskušanj so številna biološka in druga sodobna imunomodulatorna zdravila, zato v prihodnosti pričakujemo razširitev nabora terapevtskih možnosti in uporabo pristopa zdravljenja, prilagojenega posamezniku (30).

V vseh fazah bolezni pride v poštev kirurško zdravljenje, povzeto v tabeli 2. Posamezne abscese zdravimo z incizijo in drenažo, za blago do zmerno izražene spremembe lahko uporabimo laser z ogljikovim dioksidom ali tehniko *deroofing*. Pri slednjem gre za kirurško tehniko, s katero zdravo okolno tkivo ohranimo, »streho« abscesa, ciste ali sinusa pa v celoti odstranimo (30, 31). Zmerno izražene spremembe lahko odstranimo tudi z lokalno ekscizijo (30). Kljub tem že doseženim in prihajajočim napredkom zdravljenja je treba strukturne spremembe kože in podkožja ter kronične poškodbe z brazgotinami pri bolnikih s hudo obliko HS zdraviti z radikalnimi kirurškimi posegi (3).

ZAKLJUČEK

Za zagotovitev najboljšega možnega poteka te obremenjujoče bolezni je ključna zgodnja diagnoza. Terapevtske možnosti danes vključujejo antibiotično zdravljenje, imunomodilirajoče zdravljenje, kirurško zdravljenje ter spremembo življenjskega sloga, v prihodnosti pa je pričakovana širitev terapevtskih možnosti in uporaba pristopa medicine, prilagojene posamezniku.

LITERATURA

1. Zouboulis CC, de Marmol V, Mrowietz U, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: Criteria for diagnosis, severity assessment, classification and disease evaluation. *Dermatology*. 2015; 231 (2): 184–90.
2. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82 (5): 1045–58.
3. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, et al. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 18.
4. Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV, et al. Hidradenitis suppurativa: An update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2021; 35 (1): 50–61.
5. Garg A, Kirby JS, Lavian J, et al. Sex- and age-adjusted population analysis of prevalence estimates for hidradenitis suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol*. 2017; 153 (8): 760–4.
6. Saunte DM, Boer J, Stratigos A, et al. Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. *Br J Dermatol*. 2015; 173 (6): 1546–9.
7. Garg A, Neuren E, Cha D, et al. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82 (2): 366–76.
8. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015; 29 (4): 619–44.
9. Lipsker D, Severac F, Freys M, et al. The ABC of Hidradenitis suppurativa: A validated glossary on how to name lesions. *Dermatology*. 2016; 232 (2): 137–42.
10. Revuz JE, Jemec GBE. Diagnosing hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016; 34 (1): 1–5.
11. Esmann S, Dufour DN, Jemec GBE. Questionnaire-based diagnosis of hidradenitis suppurativa: Specificity, sensitivity and positive predictive value of specific diagnostic questions: Questionnaire-based diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2010; 163 (1): 102–6.
12. Jemec GBE, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34 (6): 994–9.
13. Martorell A, Wortsman X, Alfageme F, et al. Ultrasound evaluation as a complementary test in hidradenitis suppurativa: Proposal of a standardized report. *Dermatol Surg*. 2017; 43 (8): 1065–73.
14. Virgilio E, Bocchetti T, Balducci G. Utility of MRI in the diagnosis and post-treatment evaluation of anogenital hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg*. 2015; 41 (7): 865–6.
15. Frew JW, Vekic DA, Woods J, et al. Phenotypic heterogeneity implies heterogeneous pathogenic pathways in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol*. 2015; 24 (5): 338–9.
16. Roenigk RK, Roenigk HH Jr. *Dermatologic Surgery: Principles and practice*. New York: CRC Press; 1989. p. 729–39.
17. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, et al. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009; 161 (4): 831–9.
18. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, et al. Development and validation of the international hidradenitis suppurativa severity score system (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol*. 2017; 177 (5): 1401–9.
19. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (4): 699–703.
20. Menter A. Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2014; 33 (3 Suppl): S54–6.
21. van der Zee HH, de Winter K, van der Woude CJ, et al. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol*. 2014; 171 (3): 673–5.
22. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, et al. Prevalence and risk of inflammatory bowel disease in patients with hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2017; 137 (5): 1060–4.
23. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, et al. Hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14 (1): 65–70.
24. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: A systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model. *Front Immunol*. 2018; 9: 2965.
25. Wolk K, Wenzel J, Tsaousi A, et al. Lipocalin-2 is expressed by activated granulocytes and keratinocytes in affected skin and reflects disease activity in acne inversa/hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017; 177 (5): 1385–93.
26. Li A, Peng Y, Taiclet LM, et al. Analysis of hidradenitis suppurativa-linked mutations in four genes and the effects of PSEN1-P242LfsX11 on cytokine and chemokine expression in macrophages. *Hum Mol Genet*. 2018; 28 (7): 1173–82.

27. Hunger R.E, Laffitte E, Laeuchli S, et al. Swiss practice recommendations for the management of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Dermatology*. 2017; 233 (2–3): 113–9.
28. Megna M, Bettoli V, Chimenti S, et al. Hidradenitis suppurativa: Guidelines of the Italian society of dermatology and venereology (SIdDeMaST) for the use of anti-TNF- α agents. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015; 150 (6): 731–9.
29. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, et al. S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa (number ICD- 10 L73.2). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10 (5): S1–31.
30. Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, et al. Hidradenitis suppurativa: Where we are and where we are going. *Cells* 2021; 10 (8): 2094.
31. van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: A tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63 (3): 475–80.

Prispelo 14. 7. 2022

Zala Roš¹

Nadležnež, ki ti dvigne pritisk

43-letni moški je bil napoten v endokrinološko ambulanto zaradi več let trajajoče arterijske hipertenzije. Zaradi vztrajnih glavobolov je pri 35. letih obiskal ambulanto družinske medicine, kjer so mu izmerili krvni tlak 162/105 mmHg. Opravili so tudi vse rutinske laboratorijske preiskave, v sklopu katerih so določili koncentracijo glukoze na tešče, vrednosti elektrolitov, lipidov, serumskega kreatinina, oceno glomerulne filtracije, hemoglobin in hematokrit, naredili analizo urina z določanjem mikroalbuminurije in pregledom sedimenta ter posneli EKG. Vsi dobljeni rezultati so bili v območju normalnih vrednosti. Pri naslednjih kontrolnih pregledih so potrdili diagnozo arterijske hipertenzije in za začetek preiskovancu predlagali ureditev krvnega tlaka z zdravim življenjskim slogom in omejitvijo soli v prehrani. Zaradi vztrajajočega povišanega krvnega tlaka so čez eno leto uvedli lisinopril (zaviralec angiotenzinske konvertaze) in nifedipin (zaviralec kalcijevih kanalčkov), pri 40. letih so v terapijo dodali še hidroklorotiazid (tiazidni diuretik). Pri 42. letih je bil na internističnem oddelku obravnavan zaradi hipertenzivne krize, pri čemer so ugotovili znižane vrednosti serumskega kalija, ta je bil 3,10 mmol/l (normalne vrednosti so 3,80–5,50 mmol/l).

Vprašanja

1. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza? Navedite vzroke in opišite patogenezo bolezni.
2. Katere diferencialne diagnoze bi izključili in zakaj?
3. Kateri so značilni klinični in laboratorijski znaki te diagnoze?
4. Kako bi bolezen diagnosticirali?
5. Kakšno je zdravljenje te bolezni in kakšna je prognoza?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Zala Roš, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; zala.ros@medrazgl.si

Odgovori

1. Najverjetneje gre za primarni aldosteronizem, kar je stanje neustrezno visokega avtonomnega izločanja aldosterona iz skorje nadledvičnih žlez. Glavna značilnost tega stanja je povišan krvni tlak in predstavlja najpogostejši vzrok sekundarne hipertenzije (1). Najpogostejše nastane kot posledica obojestranske hiperplazije skorje nadledvičnic ali enostranskega adenoma, ki proizvaja aldosteron, kar imenujemo tudi Connov sindrom. Druge oblike, kamor uvrščamo primarno enostransko adrenalno hiperplazijo, karcinom nadledvičnice in ektopične tumorje, ki izločajo aldosteron, ter družinski hiperaldosteronizem tipov 1–3, so bistveno redkejša (1, 2). Povišane vrednosti aldosterona povzročijo zavoro izločanja renina, zaradi svojih učinkov pa zadrževanje natrija in vode v telesu (brez edemov zaradi fenomena aldosteronskega pobega), povišanje krvnega tlaka in zvečano izločanje kalija v ledvicah (v redkih primerih lahko pri teh bolnikih ugotovimo hipokaliemijo) (1, 3). Trajno zvišane koncentracije aldosterona preko oksidativnega stresa in remodelacije kolagena vplivajo na nastanek endotelijske disfunkcije, hipertrofije levega prekata in fibroze v ledvicah, srcu in žilah (1).
2. Med diferencialne diagnoze bi vključili esencialno hipertenzijo in vse ostale oblike sekundarne hipertenzije (1, 4). Esencialna hipertenzija bi bila možen vzrok, vendar bi ob zdravljenju pričakovali izboljšanje stanja. Glede na starost bolnika bi prej pomislili na sekundarne vzroke (4). Ena izmed možnih oblik bi bila ledvična hipertenzija, lahko renovaskularna kot posledica zožitve ledvične arterije ali renoprivna kot posledica propada ledvičnega parenhima, vendar bi to obliko zaradi normalnih rezultatov ledvičnih testov izključili (4). Lahko bi šlo za ostale hormonske motnje, kot sta feokromocitom, pri katerem bi pri bolniku poleg povišanega krvnega tlaka in glavobolov pričakovali še palpitacije, povečano znojenje in bledico, ter hipertirozo, pri kateri bi pri bolniku pričakovali nemir, utrujenost, razdražljivost, hujšanje, slabo prenašanje vročine in povišanje ščitničnih hormonov v krvi (1). Pomisliti bi morali tudi na koarktacijo aorte, predvsem blago, saj so hujše oblike po navadi diagnosticirane že ob rojstvu ali v otroštvu, pričakovali pa bi razliko v krvnem tlaku na zgornjih in spodnjih okončinah. Lahko bi šlo tudi za sekundarno hipertenzijo, povzročeno z zdravili, kot so imunosupresivi, vendar bolnik jemanja drugih zdravil ne navaja (4).
3. Za primarni aldosteronizem je značilen klinični trias povišanega krvnega tlaka, hipokaliemije in metabolne alkaloze, vendar se pri bolnikih skupek vseh treh značilnosti redko pojavi. Povišan krvni tlak je sicer prisoten pri večini bolnikov, ta je pogosto močno povišan in odporen na zdravljenje, lahko povzroča glavobole in retinopatijo (1). Hipokaliemija se pojavi le pri približno tretjini bolnikov in je pogostejša pri primarnem aldosteronizmu kot posledici adenoma nadledvičnice (1, 3). Ker je kalij po navadi le blago znižan, se tudi živčno-mišični simptomi, srčne aritmije ter nefrogeni diabetes insipidus le redko pojavijo. Lahko je prisotna blaga hipervolemija brez edemov. Le redko ugotovimo prisotnost blage hipernatriemije, metabolne alkaloze in hipomagneziemije (1). Vsi bolniki s primarnim aldosteronizmom imajo zaradi sistemskega učinka aldosterona na srce in žile povečano tveganje za srčno-žilne zaplete in presnovni sindrom (1, 5).

4. Primarni aldosteronizem diagnosticiramo s pomočjo presejalnih in potrditvenih metod (1, 2). Za presejanje se uporablja določanje razmerja med plazemskim aldosteronom in plazemsko reninsko aktivnostjo (PRA). Pomembno je, da pred odvzemom krvi uredimo hipokaliemijo, saj lahko ta neposredno zavira izločanje aldosterona iz nadledvičnic, prav tako moramo za vsaj štiri tedne ukiniti antagonist mineralokortikoidnih receptorjev ter za dva tedna ukiniti ostale diuretike. Če ugotovimo, da je razmerje aldosteron/PRA več kot 1 ter je plazemska koncentracija aldosterona povišana, posumimo na primarni aldosteronizem (1, 5). Po pozitivnem presejalnem testu moramo diagnozo še potrditi, pri tem se poslužujemo supresijskih testov. Pri nas uporabljamo obremenitveni test s fiziološko raztopino, v sklopu katerega bolnikom v štirih urah v sedečem položaju intravensko apliciramo dva litra fiziološke raztopine. Kadar se plazemski aldosteron po testu ne zniža pod 0,17 nmol/l, gre za primarni aldosteronizem (1, 5). Po dokazu diagnoze je zaradi odločitve o zdravljenju pomembno razlikovanje med obojestransko idiopatsko hiperplazijo skorje nadledvičnic in enostranskim adenomom, ki proizvaja aldosteron (2). CT je pomembna začetna slikovna preiskava za izključitev redkih velikih tumorjev, kot je karcinom skorje nadledvičnic. Če je bolnik primeren kandidat za kirurško zdravljenje, enostransko prekomerno izločanje aldosterona dokažemo s selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven (angl. *adrenal venous sampling*, AVS), ki je invazivna in tehnično zahtevna preiskava (1). V primeru, da z AVS ne potrdimo enostranske bolezni, vendar kljub temu za to obstaja velik sum, lahko opravimo pozitronsko emisijsko tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT) z 11-C-metomidatom, ki je močan zaviralec dveh steroidogenih encimov v skorji nadledvičnice. Preiskava je neinvazivna, a težje dostopna (5).
5. V primeru enostranskega adenoma, ki proizvaja aldosteron, se lahko odločimo za enostransko laparoskopsko adrenalektomijo, s čimer krvni tlak popolnoma normaliziramo pri približno 40 % bolnikov, pri ostalih pa vsaj olajšamo vodenje arterijske hipertenzije (5). Ostale bolnike zdravimo z antagonist mineralokortikoidnih receptorjev. Zdravilo prvega izbora predstavlja spironolakton, ki uspešno zniža krvni tlak in varuje tarčne organe. Njegov neželeni učinek je ginekomastija, zato se v takem primeru odločimo za dražji in manj učinkovit eplerenon. Pogosto morajo bolniki jemati še dodatna zdravila za nižanje krvnega tlaka ter omejiti sol v prehrani (1, 2).

LITERATURA

1. Kocjan T. Bolezni endokrinih žlez in kosti. In: Košnik M, Štajer D. Interna medicina. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotrštvo Buča d.o.o.; 2018. p. 709–860.
2. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: Practical clinical perspectives. *J Intern Med*. 2019; 285 (2): 126–48.
3. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (5): 1889–916.
4. Pirkmajer S, Bajrović FF, Sketelj J. Arterijska hipertenzija. In: Pirkmajer S. Temelji patološke fiziologije. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2019. p. 157–163.
5. Kukman S, Šmid T, Kocjan T. Poti in stranpoti pri diagnosticiranju primarnega aldosteronizma. *Zdrav Vestn*. 2019; 88 (1–2): 61–70.

Zahvala recenzentom

Acknowledgment to Rewievers

Zahvaljujemo se vsem recenzentom, ki so v letošnjem letu skrbeli za strokovno ustreznost objavljenih prispevkov. Njihovo prostovoljno delo je ključno za kakovostno delovanje naše revije, dragoceni čas, ki so ga namenili pregledu, svetovanju in opombam avtorjem, pa zelo cenjen.

Prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med.
Polonca Borko
Asist. Andreja Čelofiga, dr. med.
Izr. prof. dr. Mateja Dolenc Voljč, dr. med.
Dejan Georgiev, mag. psih.
Doc. dr. Nina Gorišek Miksić, dr. med.
Izr. prof. dr. Mojca Jensterle, dr. med.
Doc. dr. Miran Jeromel, dr. med.
Asist. dr. Mojca Juričič, dr. med.
Prof. dr. Mirt Kamenik, dr. med.
Prof. dr. Borut Kobal, dr. med.
Asist. Jure Koprivšek, dr. med.
Dr. Rok Kosem, dr. dent. med.
Prof. dr. Mitja Košnik, dr. med.
Doc. dr. Vilma Kovač, dr. med.
Mateja Lasič, dr. med.
Asist. dr. Mojca Lunder, dr. med.
Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med.
Prof. dr. Blaž Mavčič, dr. med.
Znan. svet. dr. Duška Meh, dr. med.
Izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.
Prof. dr. Rok Orel, dr. med.
Prof. dr. Davorina Petek, dr. med.
Tadej Petreski, dr. med.
Doc. dr. Mitja Rupreht, dr. med.
Prof. dr. Eva Ružić Sabljic, dr. med.
Izr. prof. dr. Igor Štirn, prof. šp. vzg.
Prof. dr. Iztok Takač, dr. med.
Prim. Andreja Tekauc Golob, dr. med.
Luka Turk, dr. med.
Izr. prof. dr. Ksenija Tušek-Bunc, dr. med.
Prim. asist. Erik Vrabič, dr. med.
Dr. Ivana Žagar, dr. med.
Asist. dr. Ivan Žebeljan, dr. med.

Najlepša hvala vsem!

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 5. avgusta 2022 do 18. novembra 2022

Diplomanti medicine

Vrhovec Rebeka	12. 8. 2022	Emri Anja	9. 9. 2022
Hajšek Pia	16. 8. 2022	Prevolnik Jan	9. 9. 2022
Šturm Blažka	16. 8. 2022	Hartman Maja	12. 9. 2022
Jurečič Ana	17. 8. 2022	Ručigaj Sara	12. 9. 2022
Krnc Sara Veronika	25. 8. 2022	Krebs Mia	15. 9. 2022
Gordeeva Olga	29. 8. 2022	Šink Žiga	15. 9. 2022
Potparić Igor	29. 8. 2022	Pezdiric Neža	19. 9. 2022
Mlinarič Maša	30. 8. 2022	Sever Domen	26. 9. 2022
Tehovnik Jan	30. 8. 2022	Meglič Anita	29. 9. 2022
Kristanc Tilen	31. 8. 2022	Kocjan Domen	30. 9. 2022
Kamenski Tilen	1. 9. 2022	Mulc Nejc	3. 10. 2022
Kocutar Urška	1. 9. 2022	Krmelj Maruša	4. 10. 2022
Svetina Klara	1. 9. 2022	Azzaoui Badreddine	5. 10. 2022
Antić Anja	2. 9. 2022	Pirc Aljaž	6. 10. 2022
Deželak Irena	2. 9. 2022	Malek Petrovič Žan	25. 10. 2022
Gošnjak Nina	5. 9. 2022	Pavlin Lea	26. 10. 2022
Jensterle Sara	5. 9. 2022	Vranešič Romana	27. 10. 2022
Jerala Nina	5. 9. 2022	Petek Andraž	2. 11. 2022
Krejan Karmen	5. 9. 2022	Pavlakovič Blaž	3. 11. 2022
Novljan Urška	5. 9. 2022	Urh Jan	4. 11. 2022
Podlogar Veronika	5. 9. 2022	Kitanovski Tjaša	10. 11. 2022
Globočnik Ana	6. 9. 2022	Martinčič Veronika	10. 11. 2022
Jenko Vid	6. 9. 2022	Silvester Jernej	10. 11. 2022
Meglen Nastja	7. 9. 2022	Heberle Ana	16. 11. 2022
Ilc Sara	8. 9. 2022	Hladnik Andrej	16. 11. 2022
Teršek Zala	8. 9. 2022	Erznožnik Nejc	18. 11. 2022

Diplomanti dentalne medicine

Garvas Žan	17. 8. 2022	Beden Teja	21. 9. 2022
Burkat Urban	22. 8. 2022	Jeraj Lucija	11. 10. 2022
Jene Andraž	2. 9. 2022	Kochar Karmen	23. 10. 2022
Žmavc Jurij Bojan	14. 9. 2022	Cossutta Ivana	7. 11. 2022
Krošelc Zevnik Leda	15. 9. 2022	Lužnik Nace	10. 11. 2022
Svete Ana	19. 9. 2022	Požek Žiga	10. 11. 2022
Uršič Liza	20. 9. 2022	Petek Klara	15. 11. 2022

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Šinkovec Zoran Leja	5. 8. 2022	Jarc Sojč Mojca	16. 9. 2022
Kresnik Martin	8. 8. 2022	Raduha Mark	16. 9. 2022
Domej Ana Lena	9. 8. 2022	Sossi Petra	16. 9. 2022
Trost Larisa	22. 8. 2022	Koren Denis	19. 9. 2022
Hazemali Blaž	24. 8. 2022	Kocbek Šaherl Lidija	20. 9. 2022
Ogrizek Ana Marija	24. 8. 2022	Videc Špela	21. 9. 2022
Bokan Patrik	30. 8. 2022	Šterbenc Enej	26. 9. 2022
Krasniqi Rrezartë	2. 9. 2022	Kus Peter	27. 9. 2022
Mavc Žan	2. 9. 2022	Lorbek Laura	13. 10. 2022
Dovnik Mojca	14. 9. 2022	Zupan Manca	4. 11. 2022

Navodila avtorjem

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

PRIPRAVA PRISPEVKA

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

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

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

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

Struktura prispevka

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

Naslovna stran

Obsega naj naslov prispevka v slovenskem in angleškem jeziku, imena avtorjev z natančnimi akademskimi in strokovnimi naslovi, kontaktnim elektronskim naslovom ter popoln naslov ustanove, inštituta ali klinike, kjer je prispevek nastal. Naslov naj bo kratek in natančen, opisen in ne trdilni (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.

Izvilleček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

Slike

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

Prispevek 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/ictpr/en/>

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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

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

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

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

EDITORIAL WORK

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

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

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

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

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

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

T +386 1 524 23 56 **F** +386 1 543 70 11
E info@medrazgl.si
W www.medrazgl.si
POR: 02014-0050652588

EDITOR-IN-CHIEF

Gašper Tonin

MANAGING EDITOR

Gaja Markovič

PRODUCTION EDITORS

Julija Kalcher, Hana Rakuša,
Živa Šubic

EDITORIAL BOARD

Manca Bregar, Pina Držan, Niko Farič,
Lucia Jankovski, Tamara Jarm, Lucija
Kobal, Gaj Kušar, Naneta Legan Kokol,
Nastja Medle, Maja Osojnik, Zala Roš,
Jera Aideen Schiffre, Uroš Tršan,
David Vidmar, Ines Žabkar, Larisa
Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FRONT COVER

Jera Aideen Schiffre

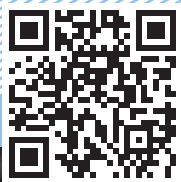
SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, University
of Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1.500 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2022

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.



- 437** Number of Heatwave Deaths in Slovenia According to Diagnosis, Sex, Age Group and Urban or Rural Area, a comparison between 2014 and 2018 – *Maša Grašič, Simona Perčič*
- 457** Suicidality in Relation to Personality Traits and Social Support – *Sebastijan Krajnc, Alina Holnhaner, Saša Uzman, Brigita Novak Šarotar*
- 477** Biliary Atresia in a Neonate – A Case Report – *Irena Krapež*
- 489** Pathophysiological Mechanisms in Neonatal Abstinence Syndrome – *Lejla Nanić, Darja Novakovič, Sandra Cerar*
- 501** Kidney Organoids and Their Applications in Medicine – *Tina Levstek, Taja Železnik Ramuta, Mateja Erdani Kreft*
- 513** Rare Type of Ovarian Cancer in Young Adults with Poor Prognosis – *Blažka Šturm Indihar, Nina Kovačević, Sebastjan Merlo*
- 519** Human Papillomavirus Vaccination – *Laura Volk, Luka Vučklič, Iztok Takač, Vida Gavrić Lovrec, Monika Sobočan*
- 531** Hidradenitis Suppurativa – *Maruška Marovt*
- 539** Diagnostic challenge
- 543** Acknowledgement to Reviewers
- 545** List of Graduated Students
- 553** Guidelines for Authors