

287 Uvodnik – *Manca Bregar*

289 Kronična ledvična bolezen v ambulantah družinske medicine – *Vesna Homar, Danica Rotar Pavlič, Marija Petek Šter*

301 Znanje o ustnem zdravju in vedenje pri študentih medicine in dentalne medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani – *Ema Novinec, Janja Jan*

321 Vloga tunelskih nanocev v medceličnem sporazumevanju in (pato)fiziologiji – *Nataša Resnik, Mateja Erdani Kreft*

337 Ultrazvok ščitnice – *Anže Jarc, Simona Gaberšček, Katja Zaletel*

353 Manifestacije dolgega COVID-19 v otorinolaringologiji – *Aljaž Prijon, Aleš Grošelj*

367 Obsesivno-kompulzivni simptomi pri bolnikih s shizofrenijo – *Anja Kokalj Palandačič, Rok Tavčar, Polona Rus Prelog*

377 Kladivasti prst – *Krištof Fortuna, Ana Plesničar, Klemen Lovšin*

393 Zrcalni nevronskega sistema in njegova vloga pri klinični prezentaciji motnje avtističnega spektra: pregled temeljnih in sodobnih ugotovitev – *Noah Emil Glisik*

403 Sodobna obravnava bolnikov z rozaceo – *Nuša Lukinovič*

413 Diagnostični izziv

421 Zahvala recenzentom

423 Seznam diplomantov

425 Navodila avtorjem

431 Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

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

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNA UREDNICA

Manca Bregar

ODGOVORNA UREDNICA

Hana Rakuša

TEHNIČNI UREDNIKI

Niko Farič, Julija Kalcher, Gaj Kušar,
Eva Pušnik, Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

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

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL

Javna agencija za znanstvenoraziskovalno
in inovacijsko dejavnost RS (ARIS)

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Vinko Lukač

Revija izhaja štirikrat letno v 1.350 izvodih.

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

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

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2024

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

- 287** Uvodnik – *Manca Bregar*
- 289** Kronična ledvična bolezen v ambulantah družinske medicine – *Vesna Homar, Danica Rotar Pavlič, Marija Petek Šter*
- 301** Znanje o ustnem zdravju in vedenje pri študentih medicine in dentalne medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani – *Ema Novinec, Janja Jan*
- 321** Vloga tunelskih nanocev v medceličnem sporazumevanju in (pato)fiziologiji – *Nataša Resnik, Mateja Erdani Kreft*
- 337** Ultrazvok ščitnice – *Anže Jarc, Simona Gaberšček, Katja Zaletel*
- 353** Manifestacije dolgega COVID-19 v otorinolaringologiji – *Aljaž Prijon, Aleš Grošelj*
- 367** Obsesivno-kompulzivni simptomi pri bolnikih s shizofrenijo – *Anja Kokalj Palandačič, Rok Tavčar, Polona Rus Prelog*
- 377** Kladivasti prst – *Krištof Fortuna, Ana Plesničar, Klemen Lovšin*
- 393** Zrcalni nevronskega sistema in njegova vloga pri klinični prezentaciji motnje avtističnega spektra: pregled temeljnih in sodobnih ugotovitev – *Noah Emil Glisik*
- 403** Sodobna obravnava bolnikov z rozaceo – *Nuša Lukinovič*
- 413** Diagnostični izziv
- 421** Zahvala recenzentom
- 423** Seznam diplomantov
- 425** Navodila avtorjem
- 431** Guidelines for Authors

Uvodnik

Spoštovane bralke in bralci,

še eno leto je naokoli in res je, kar pravijo – dnevi so dolgi, leta pa kratka. Leto 2024 je minilo, kot bi mignil, minilo je predvsem v duhu povezovanja in sodelovanja. Od pisanja zadnjega uvodnika smo izvedli naš tradicionalni Študentski medicinski raziskovalni kongres (ŠMRK) na temo raziskovanja v kirurgiji, izdali štiri redne številke revije in v sodelovanju s Katedro za nevrologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani učbeniško gradivo na temo možganskožilnih bolezni. Prvič smo sodelovali tudi s Kliničnim oddelkom za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana pri pripravi zbornika za mednarodni kongres z naslovom *Izbrana poglavja iz angiologije*. Prav tako ne smemo pozabiti na uspešno povezovanje z Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani pri izvedbi dveh izbirnih predmetov. Sodelujočim smo izredno hvaležni za priložnost, da smo lahko delili znanje, pridobljeno v uredništvu Medicinskih razgledov, še posebej zaradi dobrega sprejema delavnic pri sodelujočih. Upamo, da jim bo pridobljeno znanje dobro služilo na karierni poti.

Želimo si, da bi Medicinski razgledi tudi v prihodnje stremeli k povezovanju. Veselimo se izzivov, ki jih bo prineslo prihajajoče leto, in upamo, da bomo lahko tudi ob zaključku naslednjega kroga okoli sonca ponosno stali za našim delom, izdanim gradivom in projekti, ki si jih bomo zadali ter zaključili prihodnje leto.

Vsem bralkam in bralcem revije želim miren in čaroben zaključek leta ter uspešno 2025,

Manca Bregar,
glavna urednica

Vesna Homar¹, Danica Rotar Pavlič², Marija Petek Šter³

Kronična ledvična bolezen v ambulantah družinske medicine

Chronic Kidney Disease in Family Medicine Practices

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična ledvična bolezen, neintervencijska prevalenčna raziskava, albuminurija, diagnostična pot, družinska medicina

IZHODIŠČA. Kronična ledvična bolezen predstavlja resno javnozdravstveno težavo. V ambulantah družinske medicine je diagnoza kronična ledvična bolezen redko opredeljena kot osnovni razlog obravnave. Namen raziskave je bil oceniti, v kolikšnem deležu prepoznavamo osebe s kronično ledvično boleznijo, in podati predloge za izboljšanje prepoznavne oseb z omenjenim obolenjem v ambulantah družinske medicine v Sloveniji. **METODE.** Presečno, neintervencijsko raziskavo smo izvedli v 38 učnih ambulantah Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani v sklopu predmeta Primarno zdravstveno varstvo, ki poteka za študente šestega letnika medicine. Študenti so za 30 zaporednih obiskovalcev ambulante družinske medicine, ki so privolili v sodelovanje v raziskavi, zbrali podatke o dejavnih tveganja za kronično ledvično bolezen in o morebitnih pridruženih boleznih ter informacije dopolnili s podatki iz dokumentacije. Za statistično analizo so bili podatki anonimizirani. **REZULTATI.** V raziskavi je sodelovalo 38 ambulant družinske medicine in 1.146 preiskovancev. 14,5 % preiskovancev ni imelo niti enega dejavnika tveganja za kronično ledvično bolezen. Ledvično delovanje je bilo določeno pri 896 (78,2 %) obiskovalcih ambulante, ki so bili v povprečju stari $64,6 \pm 15,4$ leta. Kronična ledvična bolezen je bila prisotna pri 23,3 % preiskovancev, pri 13,4 % pa zabeležena v medicinski dokumentaciji. Albuminurijo je bilo mogoče določiti za 428 (37,5 %) obiskovalcev v 14 ambulantah. **RAZPRAVA.** V prihodnje je nujno treba izboljšati ozaveščenost zdravstvenih delavcev o pogostosti in pomenu kronične ledvične bolezni ter izboljšati možnosti diagnostike na primarni ravni z dostopnostjo določanja albuminurije.

¹ Doc. dr. Vesna Homar, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Zdravstveni dom Vrhnika, Cesta 6. maja 11, 1350 Vrhnika; vesna.homar@mf.uni-lj.si

² Prof. dr. Danica Rotar Pavlič, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Galenia, d. o. o., Nova pot 5, 1351 Brezovica pri Ljubljani

³ Prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Zdravstveni zavod Zdravje, Vilharjev podhod 1, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic kidney disease, non-intervention prevalence study, albuminuria, diagnostic pathway, family medicine

BACKGROUND. Chronic kidney disease is a public health problem. In family medicine practices, the diagnosis of chronic kidney disease is rarely identified as the main reason for treatment. The aim of the study was to determine the proportion of people with recognised chronic kidney disease and to make suggestions for improving the recognition of people with chronic kidney disease in family medicine practices in Slovenia. **METHODS.** We conducted a non-interventional cross-sectional study in 38 family medicine teaching practices. Results were collected by students and their tutors during the Primary Health Care course for the 6th year students of the Faculty of Medicine at the University of Ljubljana. Students collected information on risk factors for chronic kidney disease and potential comorbidities for 30 consecutive family medicine outpatient clinic attendees who agreed to participate in the study. Then, they supplemented the patients' information with data from their medical records. The data was anonymised for statistical analysis. **RESULTS.** 38 family medicine practices and 1,146 patients participated in the study. 14.5% of patients had no risk factors for chronic kidney disease. Renal function was determined in 896 (78.2%) practice visitors, whose average age was 64.6 ± 15.4 years. Chronic kidney disease was present in 23.3% of the subjects and was noted in the medical documentation in 13.4%. Albuminuria could be determined in 428 (37.5%) practice attendees in 14 practices. **DISCUSSION.** In the future, it is imperative to improve the awareness of healthcare professionals about the prevalence and significance of chronic kidney disease, and to improve the diagnostic pathway at the primary level by enabling albuminuria measurement at the primary level.

IZHODIŠČA

Kronična ledvična bolezen (KLB) je po smernicah za izboljšanje globalnega izida ledvičnih bolezni (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) opredeljena kot znižana ocenjena hitrost glomerulne filtracije (oGF) pod $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali razmerje med albuminom in kreatininom v urinu nad 3 mg/mmol v dveh meritvah v razmiku treh mesecev. Je vsakovrstna okvara delovanja ledvic, ki traja vsaj tri mesece (1). KLB je običajno posledica dejavnikov tveganja, kot so starost, sladkorna bolezen, visok krvni tlak, prekomerna telesna masa, kajenje, avtoimunske bolezni ali genetske motnje (2).

Glede na oGF delimo KLB na pet stopenj (tabela 1), ki se razlikujejo glede na stopnjo okvare ali poškodbe ledvic in posledič-

no zmanjšanje ledvičnega delovanja. Vrednost oGF se izračuna na podlagi starosti, spola, rase, telesne mase in ravni kreatinina v krvi.

KLB delimo tudi glede na izraženost proteinurije ali albuminurije. Na podlagi razmerja med albuminom in kreatininom v prvem jutranjem urinu ločimo tri stopnje KLB (tabela 2) (3).

Pojav albumina v urinu zvezno sovпада z večanjem tveganja za napredovanje ledvične bolezni, zaplete na področju srca in ožilja ter višjo stopnjo umrljivosti (4, 5). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem se lahko albuminurija pojavi ali poslabša zaradi ledvične venske kongestije in je prav tako povezana s slabšimi izidi (6).

Incidenco in prevalenco KLB je težko oceniti, saj bolezen v zgodnjih fazah poteka

asimptomatsko. Prevalenca KLB je v razvitih državah ocenjena nad 10 % odrasle populacije, kar predstavlja resno javnozdravstveno težavo (7). KLB je prisotna pri 10–14 % prebivalstva, kar trenutno predstavlja približno 850 milijonov ljudi na svetu in 250.000 ljudi v Sloveniji. Pri 1–2 % bolnikov bolezen napreduje do končne ledvične odpovedi, v Sloveniji prizadene približno 2.500 bolnikov (8, 9). Pri bolnikih s pridruženimi boleznimi je incidenca še višja. Slovenska prevalenčna raziskava iz

Tabela 1. Stopnje kronične ledvične bolezni (KLB) glede na ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (oGF) (3).

Stopnja	oGF (ml/min)	Okvara
G1	> 90	majhna okvara ledvic z normalnim delovanjem
G2	60–89	okvara ledvic z blago zmanjšanim delovanjem
G3a	45–59	blago do zmerno zmanjšano delovanje ledvic
G3b	30–44	zmerno do zelo zmanjšano delovanje ledvic
G4	15–29	zelo zmanjšano delovanje ledvic
G5	< 15	ledvična odpoved

Tabela 2. Stopnje kronične ledvične bolezni (KLB) glede na albuminurijo (3).

Stopnja	Razmerje albumin/kreatinin (mg/mmol)
A1	< 3
A2	3–30
A3	> 30

Tabela 3. Število prvih pregledov (PP) zaradi kronične ledvične bolezni (KLB) v ambulantah družinske medicine v Sloveniji za leti 2020 in 2021 (11).

Regija	Število PP – 2020	Število PP – 2021
Pomurska	277	362
Podravska	606	650
Koroška	91	83
Savinjska	344	373
Zasavska	102	117
Posavska	257	131
Jugovzhodna	167	205
Osrednjeslovenska	701	895
Gorenjska	430	551
Primorsko-notranjska	99	118
Goriška	261	347
Obalno-kraška	312	287
Skupaj	3.647	4.119

leta 2007 je pokazala, da je imela KLB več kot četrtina bolnikov z infarktom srčne mišice (10).

V ambulantah družinske medicine je diagnoza KLB redko opredeljena kot osnovni razlog obravnave. V tabeli 3 je prikazano število prijavljenih prvih pregledov zaradi KLB v ambulantah družinske medicine v Sloveniji za leti 2020 in 2021, ki jih zbira Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ).

Bolniki s KLB v zgodnjih fazah bolezni pogosto nimajo simptomov ali pa so simptomi blagi. Simptomi in znaki KLB se običajno pojavijo šele, ko bolezen napreduje do vsaj tretje stopnje. Pojavijo se lahko utrujenost, slabost, pomanjkanje teka, srbenje, otekanje nog in gležnjev, neredna menstruacija pri ženskah, težave z dihanjem, bruhanje, zmanjšan urinski izloček in spremembe barve urina. Zgodnja diagnoza KLB lahko prepreči napredovanje bolezni in zmanjša tveganje za zaplete, povezane s KLB (12, 13). Ob zgodnji diagnozi KLB lahko pravočasno pričnemo z ustreznim specifičnim zdravljenjem, ki zavre ali vsaj upočasni nadaljnje slabšanje ledvičnega delovanja. Ti ukrepi lahko klinično pomembno izboljšajo kakovost življenja bolnikov, saj zmanjšujejo možnost poslabšanj boleznih srca in ožilja ter končno odpoved ledvic, ki zahteva dializo ali druge oblike zdravljenja odpovedi ledvic. Zgodnje odkrivanje KLB tako pomaga prihraniti stroške zdravstvenemu sistemu in bolnikom.

KLB običajno diagnosticiramo z laboratorijskimi preiskavami krvi in s preiskavami urina. S krvnimi preiskavami določamo vrednost kreatinina in izračunamo vrednost oGF, s preiskavami urina ugotovljamo prisotnost beljakovin in albuminov, s preiskavo sedimenta urina pa ugotavljamo eritrociturijo (predvsem nevrološkega izvora) ali druge patološke najdbe v urinu, ki so lahko povezane s KLB.

Kot presejalno preiskavo patološke proteinurije v družinski medicini že vrsto let uporabljamo semikvantitativne testne

lističe, s katerimi lahko v urinu zaznamo proteinurijo v območju 30–1.000 mg/l. Količina oborjenih beljakovin je označena s stopnjami 0–4+, kjer 0 pomeni < 10 mg/dl izločenih beljakovin, sled 15 mg/dl, 1+ 30 mg/dl, 2+ 100 mg/dl, 3+ 300 mg/dl in 4+ > 1.000 mg/dl izločenih beljakovin. Upoštevamo, da na proteinurijo vplivajo dnevni ritem izločanja beljakovin, telesni napor, prehrana in hidracija.

Del ambulant družinske medicine pa ima na voljo laboratorijsko določanje albuminurije. Albuminurija je zgodnejši znak napredovanja ledvične bolezni in pomeni povečano izločanje albumina ob še normalni proteinuriji (14). Razmerje med albuminom in kreatininom v urinu se določa v certificiranem laboratoriju s kvantitativno metodo in ne s testnimi lističi. Albuminurija je ob prisotnosti okvare žilnega endotela bolj zgodaj zaznavna, tako gre za bolj občutljivo in specifično metodo v postopku diagnostike KLB (1). Zato se pomen določanja proteinurije s testnimi lističi tudi v osnovnem zdravstvu zmanjšuje.

Ker KLB predstavlja tudi prisotnost morfoloških oz. strukturnih sprememb ledvic, je ena od metod opredelitve KLB tudi UZ.

Ker KLB v začetnih stopnjah bolezni nima specifičnih simptomov in znakov in ker presejalna diagnostika v osnovnem zdravstvu tudi pri osebah s povečanim tveganjem ni zaznala zgodnjih stopenj KLB, je verjetno, da obstaja velik razkorak med številom oseb s KLB, ki so prepoznane in obravnavane, ter dejanskim številom oseb s KLB (9). Namen raziskave je bil oceniti delež prepoznanih bolnikov s KLB in podati predloge za izboljšanje prepoznavanja oseb s KLB v ambulantah družinske medicine v Sloveniji. Prav tako smo želeli ugotoviti značilnosti obiskovalcev, pri katerih so v ambulantah družinske medicine zabeležili diagnozo KLB, ter ugotoviti, katere diagnostične možnosti za prepoznavo te bolezni so na voljo.

METODE

Naredili smo presečno, neintervencijsko raziskavo v pogodbenih učnih ambulantah Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, kjer izvajamo praktični del pouka družinske medicine za študente šestega letnika v sklopu predmeta Primarno zdravstveno varstvo.

Sodelovalo je 38 ambulant družinske medicine iz celotne države. Zbiranje podatkov je potekalo v juniju 2023.

Preiskovanci

V raziskavi so sodelovali zaporedno razvrščeni polnoletni obiskovalci izbranih 38 ambulant družinske medicine v opazovanem obdobju do skupnega števila 30 sodelujočih obiskovalcev na posamezno ambulanto.

Primarni vzorec so predstavljali vsi v raziskavi sodelujoči obiskovalci ambulant, sekundarni vzorec pa tisti, za katere je bil na razpolago podatek o ledvičnem delovanju.

Potek dela

Zaporednim obiskovalcem učnih ambulant so študenti medicine po predhodni pisni privolitvi posredovali vprašalnik, s prošnjo, da poročajo o prisotnosti morebitnih dejavnikov tveganja za KLB in morebitni že ugotovljeni KLB. V naslednjem koraku so študenti preverili, ali se podatki izpolnjenega vprašalnika skladajo z zapisi v medicinski dokumentaciji. V razpoložljivi medicinski dokumentaciji so študenti preverili, ali je bilo pri bolniku kadar koli ocenjeno ledvično delovanje. Če je prišlo do razhajanja podatkov, so bili upoštevani podatki iz medicinske dokumentacije. Podatek o oceni ledvičnega delovanja v medicinski dokumentaciji smo upoštevali kot veljaven, če je bila podana vsaj ena vrednost

oGF in/ali podatek analize urina z oceno prisotnosti proteinurije oz. albuminurije.

Podatke so študenti vnašali v odprtokodno orodje za spletno anketiranje 1ka.

Analiza podatkov

Za statistično analizo podatkov smo uporabili programski paket IBM® SPSS® Statistics 29.0 (IBM®, Armonk, New York, ZDA). Analizo dejavnikov tveganja za KLB smo lahko izvedli na vzorcu oseb, ki je imel izpolnjen vsaj eno merilo za določitev KLB glede na znižano oGF, albuminurijo ali proteinurijo. Primerjali smo obiskovalce ambulant z ugotovljeno KLB, obiskovalce z opredeljenim ledvičnim delovanjem in tiste, ki jim ledvično delovanje ni bilo nikoli določeno. Preverili smo pogostost sledenja smernicam, v katerih je določanje ledvičnega delovanja, vključno z določanjem albuminurije, priporočeno pri vseh bolnikih s povišanim krvnim tlakom, sladkorno boleznijo in aterosklerotično boleznijo.

Pri analizi smo uporabili metode opisne statistike. Glede na vrsto podatkov smo predstavili povprečne vrednosti in standardne odklone (angl. *standard deviation*, SD) oz. mediano (Me) in modus ter interkvartilni razmik (angl. *interquartile range*, IQR), če je šlo za nenormalno porazdelitev podatkov. Za analizo številskih spremenljivk smo uporabili t-test za dva neodvisna vzorca, za analizo binarnih spremenljivk pa test χ^2 . Povezavo med dvema številskima spremenljivkama smo ugotavljali s Pearsonovo korelacijo. Meja statistične značilnosti je bila postavljena pri $p < 0,05$.

Etični vidiki raziskovanja

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje dne 20. 6. 2023, številka odločbe 0120-168/2023/7.

REZULTATI

Opis populacije

V raziskavi je sodelovalo 38 ambulant družinske medicine in 1.146 preiskovancev. V tabeli 4 je prikazano število vključenih preiskovancev po posameznih regijah. V vzorcu je bilo 47,5 % moških in 52,5 % žensk, starih 18–98 let. Povprečna starost je znašala $61,2 \pm 17,4$ leta, 834 (72,8 %) preiskovancev je bilo starih 50 let ali več.

Prisotnost dejavnikov tveganja za kronično ledvično bolezen

V tabeli 5 so prikazani deleži obiskovalcev ambulant, ki imajo prisotne posamezne dejavnike tveganja za KLB. Brez dejavnikov tveganja za KLB je bilo 14,5 % preiskovancev.

Tabela 4. Število vključenih preiskovancev po regijah.

Regija glede na poštno številko	Število vključenih preiskovancev	Delež (%)
Ljubljana z okolico	867	75,7
Celje z okolico	33	2,9
Kranj z okolico	151	13,2
Koper z okolico	30	2,6
Novo mesto z okolico	65	5,7
Skupaj	1.146	100,0

Tabela 5. Dejavniki tveganja za kronično ledvično bolezen (KLB) in delež preiskovancev, pri katerih je dejavnik tveganja prisoten.

Dejavniki tveganja	Delež preiskovancev (%)
Starost nad 50 let	72,6
Povišan krvni tlak	53,8
Bolezni srca in ožilja	38,6
Prekomerna telesna masa	35,7
Sladkorna bolezen	25,6
Kajenje	22,9
Sorodniki z ledvično boleznijo	14,6
Znana ledvična bolezen (npr. odpovedovanje ledvic, ledvični kamni, ciste itd.)	11,0

Ocenjevanje ledvičnega delovanja

Ledvično delovanje je bilo določeno pri 896 (78,2 %) obiskovalcih ambulate; oGF je imelo določeno 896 (78,2 %) preiskovancev, prisotnost proteinurije pa 758 (66,1 %) preiskovancev. Preiskovance, ki jim je bilo določeno ledvično delovanje, opisuje tabela 6.

Proteinurija je bila statistično značilno pogostejša ($p < 0,001$) pri bolnikih s sladkorno

boleznijo, povišanim krvnim tlakom, boleznimi srca in ožilja ter pri starejših bolnikih.

V tabeli 7 so predstavljeni deleži preiskovancev glede na stopnjo ohranjenosti oGF.

Povezava med prisotno znižano oGF in proteinurijo je statistično značilna ($\chi^2 = 159,171$; $p < 0,001$). Pearsonova korelacija pokaže zmerno močno povezavo med znižano oGF in proteinurijo ($r = 0,422$; $p < 0,001$).

Tabela 6. Preiskovanci z opredeljenim ledvičnim delovanjem. N – število preiskovancev, oGF – ocenjena hitrost glomerulne filtracije, KLB – kronična ledvična bolezen.

Spremenljivka	
Starost (N = 896)	64,6 ± 15,4 leta
Moški spol	52,4 %
Ženski spol	47,6 %
oGF < 60 ml/min (N = 896)	17,4 %
Prisotnost proteinurije (N = 758)	10,7 %
KLB – prisotnost proteinurije in/ali oGF < 60 ml/min (N = 896)	23,3 %
Zabeležen podatek o KLB (N = 896)	13,4 %

Tabela 7. Deleži preiskovancev glede na stopnjo ohranjenosti ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (oGF). N – število preiskovancev.

oGF (ml/1,73 m ²)	Število (N = 896)	Delež (%)	Kumulativni delež (%)
< 15	4	0,4	0,4
15–29	13	1,5	1,9
30–44	49	5,5	7,4
45–59	90	10,0	17,4
60–89	415	46,3	63,7
> 90	325	36,3	100,0

Prisotnost kronične ledvične bolezni ob prisotnosti glavnih dejavnikov tveganja

Preiskovanci, ki so imeli prisotno KLB, so bili statistično značilno starejši od preiskovancev brez KLB ($75 \pm 12,1$ leta proti $61,5 \pm 15,0$ leta) ($t = 13,060$; $p < 0,001$). Pogostnost KLB ni bila statistično značilno povezana s spolom ($\chi^2 = 3,254$; $p = 0,076$). Bolniki s KLB so imeli pogostejše sladkorno bolezen, povišan krvni tlak, bolezen srca in ožilja ter sorodnike s KLB. Pogostost KLB ni bila statistično značilno povezana s povišano telesno maso ali kajenjem (tabela 8).

V tabeli 9 je predstavljen delež KLB pri osebah z glavnimi dejavniki tveganja (sladkorno boleznijo, povišanim krvnim tlakom ter boleznimi srca in ožilja).

Možnost določanja albuminurije v učnih ambulantah družinske medicine

Za 428 (37,5 %) bolnikov v 14 ambulantah je bilo mogoče določiti albuminurijo. Rezultate prikazuje tabela 10.

Tabela 8. Rezultati statistične analize primerjav prisotnosti dejavnikov tveganja med preiskovanci, ki so imeli prisotno kronično ledvično bolezen (KLB), in preiskovanci z normalnim ledvičnim delovanjem.

Dejavnik tveganja	χ^2	p
Sladkorna bolezen	41,060	< 0,001
Povišan krvni tlak	53,413	< 0,001
Bolezni srca in ožilja	70,802	< 0,001
Sorodniki s KLB	19,870	< 0,001
Prekomerna telesna masa	1,641	0,200
Kajenje	0,057	0,811

Tabela 9. Prisotnost kronične ledvične bolezni (KLB) pri preiskovancih s sladkorno boleznijo, povišanim krvnim tlakom in boleznimi srca in ožilja. N – število preiskovancev.

Bolezen	Število preiskovancev s KLB	Delež (%)
Sladkorna bolezen (N = 252)	94	37,3
Povišan krvni tlak (N = 550)	174	31,6
Bolezen srca in ožilja (N = 393)	143	36,4

Tabela 10. Regijska razporeditev učnih ambulant (UA) družinske medicine Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani z možnostjo določanja albuminurije.

Regija	Število UA	Število UA z možnostjo določanja albuminurije	Delež UA z možnostjo določanja albuminurije (%)
Ljubljana z okolico	29	10	34,5
Celje z okolico	1	1	100,0
Kranj z okolico	5	2	40,0
Koper z okolico	1	0	0,0
Novo mesto z okolico	2	1	50,0
Skupaj	38	14	37,5

RAZPRAVA

Raziskava je pokazala, da ima KLB skoraj četrтина obiskovalcev učnih ambulant družinske medicine Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, kar je dvakrat več od zabeleženih prevalenc te bolezni v medicinski dokumentaciji. Prevalenca KLB je še višja pri starejših, bolnikih s sladkorno boleznijo, povišanim krvnim tlakom, boleznimi srca in ožilja ter bolniki s sorodniki s KLB. Kljub pomembnosti zgodnje diagnoze KLB je diagnostika albuminurije možna v manj kot polovici ambulant družinske medicine, kar pomeni, da je del bolnikov s KLB še neprepoznan.

Prevalenca KLB med obiskovalci učnih ambulant je višja od prevalenc KLB v splošni populaciji, saj ambulate družinske medicine pogosteje obiskujejo bolniki s kroničnimi boleznimi. Možno je tudi, da učne ambulate v večji meri opredeljujejo zahtevnejše bolnike z več sočasnimi boleznimi. Ocena prevalenc KLB v naši raziskavi je skladna s prejšnjimi raziskavami prevalenc v skupinah bolnikov s pridruženimi boleznimi (10, 16).

Pomembna ugotovitev raziskave je, da je bila diagnoza KLB zabeležena pri manj kot polovici oseb, ki imajo glede na oGF in/ali albuminurijo verjetno KLB. Nedvomno je treba povečati ozaveščenost zdravstvenih delavcev o pomenu zgodnje diagnoze KLB in spodbujati presejanje v skupini ogroženih za razvoj KLB. Ker v Sloveniji še vedno nimamo enotnega elektronskega zdravstvenega kartona in je beleženje podatkov o kroničnih boleznih neenotno in nepregledno, je nizek delež zabeleženih KLB bolj verjetno posledica pomanjkljivega dokumentiranja. Sočasna uporaba papirnatih, lokalno digitaliziranih dokumentacij in dokumentacije v oblaku ne omogoča enostavnega dostopa do ključnih informacij o kroničnih boleznih.

Z razvojem na državni ravni poenotenega digitalnega zdravstvenega kartona bi lahko uporabljali digitalna orodja, ki na podlagi podatkov o albuminuriji, oGF, pri-

druženih boleznih in stanjih samodejno prepoznajo bolnike, ki imajo večje tveganje za razvoj KLB (17). Pomembno pa je opozoriti, da je KLB prisotna tudi pri ljudeh, ki nimajo običajnih dejavnikov tveganja. Z obdobjimi pregledi krvi in urina v t. i. referenčnih ambulantah družinske medicine lahko tudi pri teh bolnikih odkrijemo KLB v zgodnji fazi.

Rezultati naše raziskave o prepoznavi in beleženju KLB so ugodnejši, kot so jih zaznali v veliki opazovalni raziskavi, narejeni na Švedskem, ki je vključevala več kot 65.000 bolnikov z dejavniki tveganja za KLB ali z že prisotno KLB. Ugotovili so, da je bila diagnoza KLB zabeležena le pri 18 % posameznikov s KLB. Delež zabeleženih diagnoz je bil višji pri višji stopnji KLB; pri stopnji 3a v 9 %, stopnji 3b pri 26 %, stopnji 4 pri 65 % in stopnji 5 v 97 % (bolniki s stopnjo 4 in 5 so praviloma napoteni na nadaljnjo obravnavo k nefrologu). oGF je bila v vseh skupinah oseb z dejavniki tveganja ali z že prisotno KLB določena pri vsaj dveh tretjinah bolnikov, kar se sklada z rezultati naše raziskave (18).

Zgodnja diagnoza KLB lahko klinično pomembno vpliva na izboljšanje kakovosti življenja bolnikov ter zmanjša tveganje za razvoj zapletov. Ko opredelimo ledvično delovanje, mora biti naslednji korak beleženje diagnoze KLB. Iz literature namreč vemo, da je zabeležena diagnoza KLB statistično značilno povezana s pogostejšim predpisom ustreznega zdravljenja v skladu s smernicami, kar upočasni napredovanje bolezni (19).

Rezultati raziskave nakazujejo potrebo po izboljšanju klinične poti prepoznavanja bolnikov s KLB v ambulantah družinske medicine. Ker je določanje oGF že ustaljena in enostavno dostopna preiskava v ambulantah družinske medicine, je trenutno glavna omejitev v diagnostiki KLB na primarni ravni določanje albuminurije. Ambulantam družinske medicine je široko dostopna preiskava proteinurije s testnimi lističi, ki pa

v primerjavi z oceno albuminurije slabo sovпада s 24-urno izgubo beljakovin in kasneje zazna okvaro ledvic (20). To poveča verjetnost za zakasnelo diagnostiko KLB.

Omejitve raziskave so povezane predvsem z zbiranjem podatkov. Podatke so zbrali študenti v ambulantah družinske medicine, ki jih vodijo klinični mentorji, za katere menimo, da je kakovost njihovega kliničnega dela nadpovprečna. Prav tako niso bile zastopane vse regije oz. je bila regijska razpršenost neenakomerna. Rezultatov zato ne moremo posplošiti na vse ambulate družinske medicine v Sloveniji. Raziskava je temeljila na informacijah, zabeleženih v medicinski dokumentaciji, ki morda ni vedno popolna ali točna. Zbiranje podatkov o oGF in proteinuriji/albuminuriji je bilo povsem priložnostno in zavedamo se, da je prevalenca KLB med obiskovalci ambulant družinske medicine najverjetneje še podcenjena.

Za nenačrtovano pozitivno intervencijo raziskave se je izkazalo dejstvo, da so študenti medicine in njihovi klinični mentorji postali pozornejši na prepoznavanje, diagnostiko in beleženje KLB.

Raziskava o KLB med obiskovalci ambulant družinske medicine je pokazala, da je prevalenca KLB najvišja pri osebah z znanimi dejavniki tveganja (višja starost, povišan krvni tlak, sladkorna bolezen in

aterosklerotična bolezen). Prevalenca KLB med obiskovalci ambulant družinske medicine je dvakrat višja od tiste, ki je zabeležena v medicinski dokumentaciji. Nujno je izboljšanje ozaveščenosti zdravstvenih delavcev o pogostosti in pomenu KLB, izboljšanje diagnostičnega postopka KLB z razširitvijo dostopnosti določanja albuminurije ter dokumentiranje bolezni v bolnikovi dokumentaciji.

IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

VIRI FINANCIRANJA

Administrativne stroške raziskave (npr. licence za programe) je krila Katedra za družinsko medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Avtorji, raziskovalci, mentorji in bolniki za raziskovalno delo niso prejeli nobenega finančnega nadomestila.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujemo študentom in mentorjem četrte rotacije predmeta Primarno zdravstveno varstvo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani v študijskem letu 2022/2023, ki so v ambulantah zbrali podatke o bolnikih, ki bi lahko imeli KLB.

LITERATURA

1. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024; 105 (4S): S117–S14. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018
2. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017; 389 (10075): 1238–52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
3. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63 (5): 713–35. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416
4. Palmer BF. Proteinuria as a therapeutic target in patients with chronic renal disease. *Am J Nephrol.* 2007; 27 (3): 287–93. doi: 10.1159/000101958
5. Pasternak M, Liu P, Quinn R, et al. Association of albuminuria and regression of chronic kidney disease in adults with newly diagnosed moderate to severe chronic kidney disease. *JAMA Netw Open.* 2022; 5 (8): e2225821. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25821
6. Boersma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Albuminuria as a marker of systemic congestion in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2023; 44 (5): 368–80. doi: 10.1093/eurheartj/ehac528
7. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2020; 395 (10225): 709–33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
8. Luyckx VA, Al-Aly Z, Bello AK, et al. Sustainable development goals relevant to kidney health: An update on progress [published correction appears in *Nat Rev Nephrol.* 2021 Oct;17(10):704. doi: 10.1038/s41581-021-00473-9]. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17 (1): 15–32. doi: 10.1038/s41581-020-00363-6
9. Jakopin E, Bevc S. Preprečevanje in zdravljenje kronične ledvične bolezni - pogled internista nefrologa = Prevention and treatment of chronic kidney disease in adults. In: Marčun Varda N, ed. IV. pediatrična nefrološka šola: Preventiva in zdravljenje kronične ledvične bolezni: zbornik predavanj; 2. september 2022, Višja strokovna šola za gostinstvo in turizem Maribor; 2022 Sep 2; Maribor, Slovenija: Univerzitetni klinični center; 2022. p. 29–33.
10. Penko M, Bevc S, Kanič V, et al. Prevalenca kronične ledvične bolezni pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom. *Zdrav Vestn.* 2007; 76 (3): 151–7.
11. NIJZ: Zunajbolnišnična zdravstvena dejavnost (ZUBSTAT) [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2021 [citirano 2024 Jan 4]. Dosegljivo na: <https://nizj.si/podatki/podatkovne-zbirke-in-raziskave/zunajbolnisnicna-zdravstvena-dejavnost-zubstat/>
12. Whaley-Connell A, Nistala R, Chaudhary K. The importance of early identification of chronic kidney disease. *Mo Med.* 2011; 108 (1): 25–8.
13. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: Conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021; 99 (1): 34–47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012
14. Lindič J, Kovač D, Kveder R, et al, eds. Bolezni ledvic. 3rd ed. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo; Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika; 2014.
15. Jardine MJ, Kasiske B, Adu D, et al. Closing the gap between evidence and practice in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017; 7 (2): 114–21. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.006
16. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011; 305 (15): 1553–9. doi: 10.1001/jama.2011.451
17. Shang N, Khan A, Polubriaginof F, et al. Medical records-based chronic kidney disease phenotype for clinical care and »big data« observational and genetic studies. *NPJ Digit Med.* 2021; 4 (1): 70. doi: 10.1038/s41746-021-00428-1
18. Agvall B, Ashfaq A, Bjurström K, et al. Characteristics, management and outcomes in patients with CKD in a healthcare region in Sweden: A population-based, observational study. *BMJ Open.* 2023; 13 (7): e069313. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069313
19. Tangri N, Peach EJ, Franzén S, et al. Patient management and clinical outcomes associated with a recorded diagnosis of stage 3 chronic kidney disease: The REVEAL-CKD Study. *Adv Ther.* 2023; 40 (6): 2869–85. doi: 10.1007/s12325-023-02482-5
20. Guh JY. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15 (Suppl 2): S3–6. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01314.x

Ema Novinec¹, Janja Jan²

Znanje o ustnem zdravju in vedenje pri študentih medicine in dentalne medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani

Oral Health Knowledge and Behaviour among Medical and Dental Students at the Medical Faculty of the University of Ljubljana

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ustno zdravje, študenti, znanje, vedenje, medicina, dentalna medicina

IZHODIŠČA. Povezanost ustnega in sistemskega zdravja je obojesmerna. Namen naše raziskave je bil preveriti hipotezo, da obstajajo razlike med študenti medicine in dentalne medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani v splošnem znanju o ustnem zdravju in vedenju, povezanim z ustnim zdravjem. **METODE.** V presečni raziskavi smo s pomočjo vprašalnikov pridobili demografske podatke, podatke o vzdrževanju ustnega zdravja, znanju o ustnem zdravju ter o poznavanju povezave med ustnim in sistemskim zdravjem. Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili t-test, test χ^2 in metodo linearne regresije. **REZULTATI.** Sodelovalo je 239 študentov splošne medicine in 153 študentov dentalne medicine. Test χ^2 je pokazal statistično značilne razlike ($p \leq 0,05$) med skupinama študentov pri vprašanih glede vedenja, povezanega z ustnim zdravjem, splošnega znanja o vzdrževanju ustnega zdravja, dejavnikih tveganja za slabše ustno zdravje ter poznavanju povezav med ustnim in sistemskim zdravjem. Študenti dentalne medicine so imeli boljše znanje o ustnem zdravju (13,2 točk od 20) v primerjavi s študenti medicine (11,4 točk od 20; $p < 0,001$; t-test). Rezultati linearne regresije so pokazali, da se za vsako dodatno leto študijskega programa znanje poveča za 0,83 enote pri smeri Medicina in 1,36 enot pri smeri Dentalna medicina. **RAZPRAVA.** Rezultati potrjujejo hipotezo o razlikah v znanju o ustnem zdravju in vedenju med študenti obeh smeri. Z napredovanjem v višje letnike se izboljšuje razumevanje študentov obeh smeri o ustnem zdravju. Področje ustnega zdravja je treba bolj vključiti v učne načrte ter krepiti povezanost med študenti obeh smeri.

¹ Ema Novinec, štud. dent. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; novinec.ema@gmail.com

² Prof. dr. Janja Jan, dr. dent. med., Katedra za zobne bolezni in normalno morfolologijo zobnega organa, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: oral health, students, knowledge, behaviour, medicine, dental medicine

BACKGROUNDS. The relationship between oral and general health is two-way. The aim of our study was to test the hypothesis on the existence of differences between medical and dental students at the Medical Faculty of the University of Ljubljana regarding oral health-related behaviours and knowledge. **METHODS.** Questionnaires were used to collect demographic data, data on oral health knowledge, and maintenance habits as well as the relationship between oral and general health. The t-test, χ^2 test and linear regression method were used for statistical analysis. **RESULTS.** The study involved 239 medical and 153 dental students. The χ^2 test showed statistically significant differences ($p \leq 0.05$) between the student groups for the questions on oral health-related behaviour, general knowledge of oral health maintenance, risk factors for poor oral health, and knowledge of the links between oral and systemic health. Dental students had a better knowledge of oral health (13.2 out of 20 points) than medical students (11.4 out of 20 points; $p < 0.001$; t-test). The results of linear regression showed that for each additional year of study, knowledge increased by 0.83 units in medicine and 1.36 units in dentistry. **CONCLUSIONS.** Our study confirms the hypothesis on the differences in oral health knowledge and behaviour among students. Over the years of study, students' understanding of oral health improves in both groups. There is a need to further integrate oral health into the curriculum and strengthen the link between students of both disciplines.

IZHODIŠČA

Ustna votlina je stičišče medicine in dentalne medicine ter okno v sistemsko zdravje bolnika. Na stanje ustne votline vplivajo številne bolezni in jemanje zdravil. Po drugi strani pa bolezenska stanja v ustih vplivajo na sistemsko zdravje (1–3). Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) zagovarja vključitev promocije ustnega zdravja v splošno zdravstveno varstvo (4). Pogosto namreč bolniki obiščejo zdravnika tako z ustnimi kot s sistemskimi težavami. Pri skrbi za sistemsko zdravje bolnikov je vloga zdravnikov tudi skrb za njihovo ustno zdravje (5–7). Odnos študentov medicine in dentalne medicine do ustnega zdravja lahko pomembno vpliva na kasnejšo zdravstveno obravnavo bolnikov (8). Sodelovanje zdravnikov in zobozdravnikov omogoča izmenjavo informacij in tudi vzpostavljanje medpoklicnih odnosov. S tem oskrba ne bo le lažja, temveč tudi bolj kakovostna in dosežen

bo skupni cilj – izboljšanje zdravja bolnikov v njihovem celotnem življenjskem obdobju (9).

Med študijem študenti na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (UL MF) pridobivajo splošne in predmetno specifične kompetence za izvajanje strokovnih del in nalog na področju medicine oz. dentalne medicine. Študija Medicina in Dentalna medicina sta tesno povezana, študenti pridobivajo tudi znanje o medsebojnem sodelovanju in celostni obravnavi svojih bolnikov, s poudarkom na preventivi (10, 11). Namen naše raziskave je bil preveriti hipotezo, da obstajajo določene razlike med študenti medicine in dentalne medicine na UL MF glede splošnega znanja o ustnem zdravju in vedenja, povezanega z ustnim zdravjem. Te razlike bi se lahko pojasnilo z dvema dejavnikoma: razlike med izobraževalnima programoma in napredovanjem v višje letnike študija. Študenti dentalne medicine med študijem pridobijo specifična

znanja in veščine, ki so neposredno povezani s stomatološko klinično prakso ter razumevanjem medsebojnih vplivov med ustnim in sistemskim zdravjem. Poleg spoznavanja delovanja telesa kot celote prejmejo predvsem specifična znanja s področja ustne votline (10). Študenti Medicine so med izobraževanjem bolj usmerjeni k poglobljenemu poznavanju delovanja telesa kot celote. Njihovo znanje o delovanju telesa je temeljito, vendar je zaradi širine programa nekoliko manj podrobno na področju ustnega zdravja in med študijem ne dobijo praktičnega vpogleda v delo zobozdravnika (11–13). Med študijem študenti nadgrajujejo svoja znanja in veščine.

V dosedanjih raziskavah o znanju in vedenju v povezavi z ustnim zdravjem so raziskovalci večinoma uporabljali standardizirani vprašalnik HU-DBI (Hiroshima University – Dental Behavioural Inventory), s katerim so preučevali odnos do ustnega zdravja in z njim povezano vedenje med zdravstvenimi strokovnjaki in študenti v zdravstvu na Hrvaškem, Japonskem, Kitajskem, Češkem, Slovaškem, v Veliki Britaniji, Savdski Arabiji, Litvi, Turčiji, Grčiji, Združenih arabskih emiratih, Libanonu in Peruju (14–25). V Sloveniji podobne raziskave še ni bilo. Le v manjšem delu raziskav je bil uporabljen lastno strukturiran vprašalnik (4, 19, 20, 26, 27). V naši raziskavi smo sestavili vprašalnik (tabela 1), ki smo ga oblikovali glede na namen in hipoteze raziskave. Večina dosedanjih raziskav je primerjala le študente enega letnika ali smeri. V svojo raziskavo smo vključili študente vseh letnikov in obeh smeri. Tako smo lahko opazovali, kako se njihovo znanje in vedenje razvijata skozi leta študija.

METODE

Po pregledu dostopne literature smo sestavili vprašalnik (tabela 1). S pomočjo vprašalnika smo pridobili demografske podatke, podatke o navadah za vzdrževanje ustnega zdravja, o splošnem znanju o vzdrževanju

ustnega zdravja in dejavnikih tveganja za slabše ustno zdravje ter o poznavanju povezav med ustnim in sistemskim zdravjem. Vprašalnik je obsegal tri vprašanja, s katerimi smo posameznega študenta razvrstili v pripadajoči letnik, smer na UL MF ter spol. Odgovorili so na 13 vprašanj za oceno vedenja, povezanega z ustnim zdravjem, in 1 vprašanje z 20 podvprašanji za oceno znanja, povezanega z ustnim zdravjem.

V študijskem letu 2022/23 smo k sodelovanju povabili vse študente smeri Medicina in Dentalna medicina na UL MF. Anketirancem smo razložili potek raziskave in ga tudi pisno predložili. Ob tem so podpisali soglasje za sodelovanje v raziskavi. Študentom smo s pomočjo predstavnika letnika in na spletnih omrežjih večkrat posredovali povezavo do anonimnega vprašalnika, ki je bil dostopen na spletni platformi lka od 31. 12. 2022 do 30. 4. 2023. Etično soglasje za izvedbo naloge je dala Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, dne 13. 12. 2022 (št. 0120-454/2022/3). Raziskava je trajala približno dve leti. Rezultati raziskave so dostopni vsem anketirancem.

Statistična analiza je bila narejena s programom RStudio® (integrirano razvojno okolje (angl. *integrated development environment*, IDE) za programski jezik R, različica R 4.2.1) (Posit™, PBC, Boston, Massachusetts, ZDA). Številčne spremenljivke smo predstavili kot srednje vrednosti s standardnimi odkloni (angl. *standard deviation*, SD) in deleže. Za izračun spremenljivke »znanje« smo pravilni odgovor ovrednotili z 1 točko, odgovor »Ne vem.« z 0 točkami in napačen odgovor z -0,5 točke. Za testiranje statističnih značilnosti razlik v spremenljivkah med skupino študentov medicine in dentalne medicine smo uporabili t-test in test χ^2 . Za izražanje stopnje povezanosti med smerjo in letnikom študija ter znanjem smo uporabili metodo linearne regresije, kjer je bil letnik zvezna spremenljivka. Meja statistične značilnosti je bila postavljena pri $p \leq 0,05$.

Tabela 1. Lastno strukturiran vprašalnik naše raziskave. Pri spremenljivkah o znanju smo pravilni odgovor označili z *. UL MF – Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani.

Vprašanje	Odgovor
1. Katero smer na UL MF obiskujete?	Medicina. Dentalna medicina.
2. Kateri letnik na UL MF obiskujete?	1. 2. 3. 4. 5. 6.
3. Spol:	Moški. Ženski.
4. Kako pogosto obiskujete zobozdravnika?	Pogosteje kot na 6 mesecev. Na 6–12 mesecev. Na 1–2 leti. Na 2–5 let. Redkeje kot na 5 let.
5. Ali kadite?	Da. Ne, sem nehal/-a. Ne, nikoli nisem.
6. Ali pijete alkohol?	Da, pijem dnevno. Da, pijem priložnostno. Ne, nikoli ne pijem.
7. Kolikokrat dnevno si umijete zobe?	Več kot dvakrat/dan. Dvakrat/dan. Enkrat/dan.
8. Ali uporabljate zobno pasto s fluoridi?	Da. Ne.
9. Ali uporabljate medzobno ščetko ali nitko?	Ne. Da, ko se mi hrana zatakne med zobe. Da, enkrat/teden. Da, vsak dan.
10. Ali vam krvavijo dlesni po ščetkanju ali nitkanju?	Ne. Občasno. Da.
11. Kako pogosto uživate prigrizke med obroki (sadje, smutiji, energijske ploščice, sokovi itd.)?	Več kot petkrat/dan. Od dva- do štirikrat/dan. Manj kot enkrat/dan.

12. Zakaj si umivate zobe? (možnih je več odgovorov)	Za svež dah.
	Za čiste zobe.
	Da ne nastane zobni karies.
	Da ne pride do krvavitev iz dlesni.
13. Kako ocenjujete svoje ustno zdravje?	Dobro.
	Zadovoljivo.
	Slabo.
	Ne vem.
14. Ali menite, da imate dovolj znanja o bolezenskih stanjih v ustni votlini in veste, kako vplivajo na sistemsko zdravje pacientov?	Ne, želim se naučiti več.
	Da, menim, da vem dovolj.
15. Ali menite, da ste sposobni narediti pregled ustne votline?	Da.
	Ne.
	Ne vem.
16. Ali ste del katerega od prostovoljnih obštudijskih projektov na fakulteti, ki skrbi za promocijo zdravja in preventive?	Ne.
	Da, vendar bi rad/-a sodeloval/-a še v kakšnem.
	Da.
17. Ali se strinjate s spodnjimi trditvami?	
• Prvi obisk zobozdravnika je priporočen ob vstopu v osnovno šolo (6 let star otrok).	Se strinjam.
	Se NE strinjam.*
	Ne vem.
• Prvi mlečni zob izraste med 6. in 12. mesecem starosti.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Prvi stalni zob izraste pri 6. letu starosti.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Glavni vzrok za nastanek kariesa in parodontalne bolezni je zobni plak.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Pri starejši populaciji je tveganje za nastanek zobnega kariesa zelo visoko.	Se strinjam.
	Se NE strinjam.*
	Ne vem.
• Antidepresivi, analgetiki in antihipertenzivna zdravila znižajo tveganje za nastanek zobnega kariesa.	Se strinjam.
	Se NE strinjam.*
	Ne vem.
• Starost predstavlja tveganje za nastanek parodontalne bolezni.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.

• Pogostost uživanja sladkorja je za nastanek zobnega kariesa bolj škodljiva kot količina zaužitega sladkorja.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Fluorid razkuži vodo, da je varna za pitje.	Se strinjam.
	Se NE strinjam.*
	Ne vem.
• Fluorid deluje zaščitno pred nastankom zobnega kariesa brez neželenih sistemskih stranskih učinkov.	Se strinjam.
	Se NE strinjam.*
	Ne vem.
• Alkohol predstavlja tveganje za nastanek raka ustne votline.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Kajenje predstavlja tveganje za nastanek parodontalne bolezni.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Kajenje predstavlja tveganje za nastanek raka ustne votline.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Nizka porodna teža je povezana z okužbami v ustni votlini matere.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Pri pacientih z zmanjšanim izločanjem sline je tveganje za nastanek zobnega kariesa nižje.	Se strinjam.
	Se NE strinjam.*
	Ne vem.
• Bolniki s sladkorno boleznijo so bolj dovzetni za nastanek hujše oblike parodontalne bolezni.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Parodontalna bolezen lahko povzroči težave pri uravnavanju sladkorne bolezni.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Srčno-žilni zapleti niso povezani s parodontalno boleznijo.	Se strinjam.
	Se NE strinjam.*
	Ne vem.
• Radioterapija na predelu glave in vratu poviša tveganje za nastanek zobnega kariesa.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.
• Okužbe respiratornega trakta pri hospitaliziranih pacientih so povezane s parodontalno boleznijo.	Se strinjam.*
	Se NE strinjam.
	Ne vem.

REZULTATI

V raziskavi je sodelovalo 392 študentov, od tega 153 študentov dentalne medicine (40 %) in 239 študentov splošne medicine (60 %). Ugotovili smo statistično značilne razlike ($p \leq 0,05$) med skupinama študentov v znanju in navadah, povezanih z ustnim zdravjem, pri vprašanih glede vedenja, povezanega z ustnim zdravjem (pogostost obiskovanja zobozdravnika, pogostost umivanja zob, uporaba zobne paste s fluoridi, medzobne ščetke in nitke), splošnega znanja o vzdrževanju ustnega zdravja (pregled ustne votline, samoocena ustnega zdravja, čas prvega obiska zobozdravnika, izrasti prvega zoba), splošnega znanja o dejavnikih tveganja za slabše ustno zdravje (vloga zobnega plaka, fluorida, sline, staranja, jemanja zdravil, kajenja) ter poznavanja povezav

med ustnim in sistemskim zdravjem (poveza ustnega zdravja in porodne teže, srčno-žilnih zapletov ter okužb dihal in samoocena znanja o povezavah) (tabela 2). Rezultati so pokazali, da so imeli študenti dentalne medicine statistično značilno ($p < 0,001$) boljše splošno znanje o ustnem zdravju (13,18 točk od 20) v primerjavi s študenti medicine (11,38 točk od 20) (tabela 3). Statistično značilne razlike ($p \leq 0,05$) med skupinama smo ugotovili pri odgovorih o znanju in vedenju študentov medicine in dentalne medicine v 2., 4., 5. in 6. letniku študijskega programa (tabela 3). Rezultati linearne regresije so pokazali, da ima letnik študija pozitiven vpliv na znanje – za vsako dodatno leto študijskega programa se znanje poveča za 0,826 enote pri smeri Medicina in 1,359 enot pri smeri Dentalna medicina.

Tabela 2. Število in delež študentov medicine (Medicina) in dentalne medicine (Dentalna medicina) s posameznimi odgovori iz vprašalnika. Pri spremenljivkah o znanju smo pravilni odgovor označili z *. Statistično značilne razlike so pisane odebeljeno.

Vprašanje	Odgovor	Medicina (n) (delež)	Dentalna medicina (n) (delež)	χ^2	p
Kako pogosto obiskujete zobozdravnika?	Pogostejše kot na 6 mesecev.	9 (3,77 %)	0 (0,00 %)	9,5080	0,0496
	Na 6–12 mesecev.	66 (27,62 %)	58 (37,91 %)		
	Na 1–2 leti.	146 (61,09 %)	85 (55,56 %)		
	Na 2–5 let.	16 (6,69 %)	9 (5,88 %)		
	Redkeje kot na 5 let.	2 (0,84 %)	1 (0,65 %)		
Ali kadite?	Da.	18 (7,53 %)	9 (5,88 %)	0,8778	0,6448
	Ne, sem nehal/-a.	30 (12,55 %)	16 (10,46 %)		
	Ne, nikoli nisem.	191 (79,92 %)	128 (83,66 %)		
Ali pijete alkohol?	Da, pijem dnevno.	5 (2,09 %)	1 (0,65 %)	4,7210	0,0944
	Da, prijem priložnostno.	205 (85,77 %)	142 (92,81 %)		
	Ne, nikoli ne pijem.	29 (12,13 %)	10 (6,54 %)		

Vprašanje	Odgovor	Medicina (n) (delež)	Dentalna medicina (n) (delež)	χ ²	p
Kolikokrat dnevno si umijete zobe?	Več kot dvakrat/dan.	14 (5,86 %)	13 (8,50 %)	11,5063	0,0032
	Dvakrat/dan.	196 (82,01 %)	136 (88,89 %)		
	Enkrat/dan.	29 (12,13 %)	4 (2,61 %)		
Ali uporabljate zobno pasto s fluoridi?	Da.	195 (81,59 %)	145 (94,77 %)	12,9643	0,0003
	Ne.	44 (18,41 %)	8 (5,23 %)		
Ali uporabljate medzobno ščetko ali nitko?	Ne.	92 (38,49 %)	26 (16,99 %)	45,0632	< 0,001
	Da, ko se mi hrana zatakne med zobe.	46 (19,25 %)	13 (8,50 %)		
	Da, enkrat/teden.	58 (24,27 %)	47 (30,72 %)		
	Da, vsak dan.	43 (17,99 %)	67 (43,79 %)		
Ali vam krvavijo dlesni po ščetkanju ali nitkanju?	Ne.	55 (23,01%)	62 (40,52%)	17,9462	< 0,001
	Občasno.	155 (64,85 %)	85 (55,56 %)		
	Da.	29 (12,13 %)	6 (3,92 %)		
Kako pogosto uživate prigrizke med obroki (sadje, smoothiji, energijske ploščice, sokovi ...)?	Več kot petkrat/dan.	63 (26,36 %)	40 (26,14 %)	0,3994	0,8190
	Od dva- do štirikrat/dan.	138 (57,74 %)	85 (55,56 %)		
	Manj kot 1x/dan.	38 (15,90 %)	28 (18,30 %)		
Zakaj si umivate zobe? (možnih je več odgovorov)					
• Za svež dah,	0	80 (33,47 %)	42 (27,45 %)	1,3096	0,2525
	1	159 (66,53 %)	111 (72,55 %)		
• Za čiste zobe,	0	45 (18,83 %)	20 (13,07 %)	1,8380	0,1752
	1	194 (81,17 %)	133 (86,93 %)		
• Da ne nastane zobni karies,	0	3 (1,26 %)	3 (1,96 %)	0,0178	0,8939
	1	236 (98,74 %)	150 (98,04 %)		

Vprašanje	Odgovor	Medicina (n) (delež)	Dentalna medicina (n) (delež)	χ^2	p
• Da ne pride do krvavitve iz dlesni,	0	176 (73,64 %)	41 (26,80 %)	80,9407	< 0,001
	1	63 (26,36 %)	112 (73,20 %)		
Kako ocenjujete svoje ustno zdravje?	Dobro.	41 (17,15 %)	51 (33,33 %)	27,8846	< 0,001
	Zadovoljivo.	134 (56,07 %)	90 (58,82 %)		
	Slabo.	1 (0,42 %)	0 (0,00 %)		
	Ne vem.	63 (26,36 %)	12 (7,84 %)		
Ali menite, da imate dovolj znanja o bolezenskih stanjih v ustni votlini in veste, kako vplivajo na sistemsko zdravje pacientov?	Ne, želim se naučiti več.	218 (91,21 %)	109 (71,24 %)	25,4747	< 0,001
	Da, menim, da vem dovolj.	21 (8,79 %)	44 (28,76 %)		
Ali menite, da ste sposobni narediti pregled ustne votline?	Da.	15 (6,28 %)	57 (37,25 %)	74,2069	< 0,001
	Ne.	150 (62,76 %)	41 (26,80 %)		
	Ne vem.	74 (30,96 %)	55 (35,95 %)		
Ali ste del katerega od prostovoljnih občudijskih projektov na fakulteti, ki skrbi za promocijo zdravja in preventive?	Ne.	55 (23,01 %)	41 (26,80 %)	0,7254	0,6958
	Da, vendar bi rad/-a sodeloval/-a še v kakšnem.	154 (64,44 %)	94 (61,44 %)		
	Da.	30 (12,55 %)	18 (11,76 %)		
Prvi obisk zobozdravnika je priporočen ob vstopu v osnovno šolo (6 let star otrok).	Se strinjam.	170 (71,13 %)	67 (43,79 %)	53,8658	< 0,001
	Se NE strinjam.*	52 (21,76 %)	86 (56,21 %)		
	Ne vem.	17 (7,11 %)	0 (0,00 %)		
Prvi mlečni zob izraste med 6. in 12. mesecem starosti.	Se strinjam.*	79 (33,05 %)	96 (62,75 %)	34,6776	< 0,001
	Se NE strinjam.	142 (59,41 %)	54 (35,29 %)		
	Ne vem.	18 (7,53 %)	3 (1,96 %)		

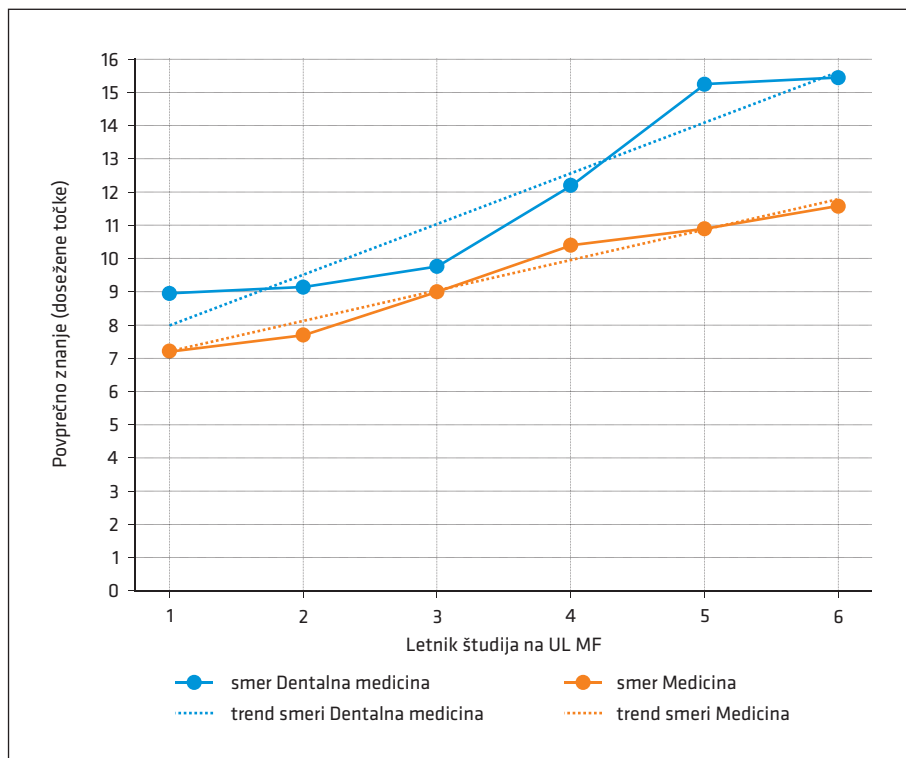
Vprašanje	Odgovor	Medicina (n) (delež)	Dentalna medicina (n) (delež)	χ^2	p
Prvi stalni zob izraste pri 6 letih starosti.	Se strinjam.*	165 (69,04 %)	117 (76,47 %)	11,0830	0,0039
	Se NE strinjam.	54 (22,59 %)	35 (22,88 %)		
	Ne vem.	20 (8,37 %)	1 (0,65 %)		
Glavni vzrok za nastanek kariesa in parodontalne bolezni je zobni plak.	Se strinjam.*	191 (79,92 %)	141 (92,16 %)	14,6904	0,0006
	Se NE strinjam.	14 (5,86 %)	8 (5,23 %)		
	Ne vem.	34 (14,23 %)	4 (2,61 %)		
Pri starejši populaciji je tveganje za nastanek zobnega kariesa zelo visoko.	Se strinjam.	57 (23,85 %)	54 (35,29 %)	7,1065	0,0286
	Se NE strinjam.*	127 (53,14 %)	75 (49,02 %)		
	Ne vem.	55 (23,01 %)	24 (15,69 %)		
Antidepresivi, analgetiki in antihipertenzivna zdravila znižajo tveganje za nastanek zobnega kariesa.	Se strinjam.	40 (16,74 %)	17 (11,11 %)	29,4697	< 0,001
	Se NE strinjam.*	49 (20,50 %)	71 (46,41 %)		
	Ne vem.	150 (62,76 %)	65 (42,48 %)		
Starost predstavlja tveganje za nastanek parodontalne bolezni.	Se strinjam.*	206 (86,19 %)	132 (86,27 %)	5,2687	0,0718
	Se NE strinjam.	13 (5,44 %)	15 (9,80 %)		
	Ne vem.	20 (8,37 %)	6 (3,92 %)		
Pogostost uživanja sladkorja je za nastanek zobnega kariesa bolj škodljiva kot količina zaužitega sladkorja.	Se strinjam.*	221 (92,47 %)	148 (96,73 %)	4,3504	0,1136
	Se NE strinjam.	5 (2,09 %)	3 (1,96 %)		
	Ne vem.	13 (5,44 %)	2 (1,31 %)		
Fluorid razkuži vodo, da je varna za pitje.	Se strinjam.	59 (24,69 %)	17 (11,11 %)	15,0479	< 0,001
	Se NE strinjam.*	79 (33,05 %)	75 (49,02 %)		
	Ne vem.	101 (42,26 %)	61 (39,87 %)		

Vprašanje	Odgovor	Medicina (n) (delež)	Dentalna medicina (n) (delež)	χ^2	p
Fluorid deluje zaščitno pred nastankom zobnega kariesa, brez neželenih sistemskih stranskih učinkov.	Se strinjam.	70 (29,29 %)	58 (37,91 %)	4,9225	0,0853
	Se NE strinjam.*	84 (35,15 %)	39 (25,49 %)		
	Ne vem.	85 (35,56 %)	56 (36,60 %)		
Alkohol predstavlja tveganje za nastanek raka ustne votline.	Se strinjam.*	215 (89,96 %)	143 (93,46 %)	2,1171	0,3470
	Se NE strinjam.	4 (1,67 %)	3 (1,96 %)		
	Ne vem.	20 (8,37 %)	7 (4,58 %)		
Kajenje predstavlja tveganje za nastanek parodontalne bolezni.	Se strinjam.*	213 (89,12 %)	151 (98,69 %)	12,9309	0,0016
	Se NE strinjam.	2 (0,84 %)	0 (0,00 %)		
	Ne vem.	24 (10,04 %)	2 (1,31 %)		
Kajenje predstavlja tveganje za nastanek raka ustne votline.	Se strinjam.*	235 (98,33 %)	151 (98,69 %)	0,6434	0,7249
	Se NE strinjam.	1 (0,42 %)	0 (0,00 %)		
	Ne vem.	3 (1,26 %)	2 (1,31 %)		
Nizka porodna teža je povezana z okužbami v ustni votlini matere.	Se strinjam.*	37 (15,48 %)	49 (32,03 %)	16,7849	0,0002
	Se NE strinjam.	47 (19,67 %)	17 (11,11 %)		
	Ne vem.	155 (64,85 %)	87 (56,86 %)		
Pri pacientih z zmanjšanim izločanjem sline je tveganje za nastanek zobnega kariesa nižje.	Se strinjam.	100 (41,84 %)	38 (24,84 %)	29,3730	< 0,001
	Se NE strinjam.*	73 (30,54 %)	89 (58,17 %)		
	Ne vem.	66 (27,62 %)	26 (16,99 %)		

Vprašanje	Odgovor	Medicina (n) (delež)	Dentalna medicina (n) (delež)	χ^2	p
Bolniki s sladkorno boleznijo so bolj dovzetni za nastanek hujše oblike parodontalne bolezni.	Se strinjam.*	205 (85,77 %)	140 (91,50 %)	3,5199	0,1721
	Se NE strinjam.	6 (2,51 %)	1 (0,65 %)		
	Ne vem.	28 (11,72 %)	12 (7,84 %)		
Parodontalna bolezen lahko povzroči težave pri uravnavanju sladkorne bolezni.	Se strinjam.*	187 (78,24 %)	131 (85,62 %)	3,7843	0,1507
	Se NE strinjam.	5 (2,09 %)	1 (0,65 %)		
	Ne vem.	47 (19,67 %)	21 (13,73 %)		
Srčno-žilni zapleti niso povezani s parodontalno boleznijo.	Se strinjam.	11 (4,60 %)	14 (9,15 %)	13,3930	0,0012
	Se NE strinjam.*	166 (69,46 %)	121 (79,08 %)		
	Ne vem.	62 (25,94 %)	18 (11,76 %)		
Radioterapija na predelu glave in vratu poveča tveganje za nastanek zobnega kariesa.	Se strinjam.*	84 (35,15 %)	72 (47,06 %)	5,5518	0,0623
	Se NE strinjam.	34 (14,23 %)	17 (11,11 %)		
	Ne vem.	121 (50,63 %)	64 (41,83 %)		
Okužbe respiratornega trakta pri hospitaliziranih pacientih so povezane s parodontalno boleznijo.	Se strinjam.*	26 (10,88 %)	40 (26,14 %)	15,6150	< 0,001
	Se NE strinjam.	44 (18,41 %)	25 (16,34 %)		
	Ne vem.	169 (70,71 %)	88 (57,52 %)		

Tabela 3. Primerjava znanja pri skupini študentov medicine (Medicina) in dentalne medicine (Dentalna medicina), skupno in po letnikih. Za izračun spremenljivke »znanje« smo pravilni odgovor ovrednotili z 1 točko, odgovor »Ne vem.« z 0 točkami in napačen odgovor z -0,5 točke. Statistično značilne razlike so pisane odebeljeno. IZ – interval zaupanja.

Skupina	Srednja vrednost [95-% IZ]	p	t-statistika
Skupno			
Medicina	9,605 [-3,36, -0,23]	< 0,001	-5,676
Dentalna medicina	11,559 [-3,36, -0,23]		
1. letnik			
Medicina	7,464 [-2,93, 0,61]	0,198	-1,313
Dentalna medicina	9,083 [-2,93, 0,61]		
2. letnik			
Medicina	7,903 [-2,56, 0,03]	0,0418	-2,076
Dentalna medicina	9,274 [-2,56, 0,03]		
3. letnik			
Medicina	9,128 [-2,48, -0,19]	0,0196	-2,400
Dentalna medicina	9,854 [-2,48, -0,19]		
4. letnik			
Medicina	10,429 [-2,65, -0,24]	0,0142	-2,531
Dentalna medicina	12,117 [-2,65, -0,24]		
5. letnik			
Medicina	10,909 [-4,64, -3,02]	< 0,001	-10,152
Dentalna medicina	14,980 [-4,64, -3,02]		
6. letnik			
Medicina	11,547 [-3,95, -2,44]	< 0,001	-9,131
Dentalna medicina	15,184 [-3,95, -2,44]		



Slika 1. Primerjava vpliva letnika in smeri študija na znanje in vedenje z linearno regresijo, pri čemer je letnik zvezna spremenljivka. Vsak napačen odgovor je prinesel odbitek 0,5 točke. UL MF – Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani.

RAZPRAVA

V raziskavi nas je zanimalo, ali obstajajo razlike med študenti medicine in dentalne medicine na UL MF glede splošnega znanja o ustnem zdravju in njihovem vedenju, povezanim z ustnim zdravjem. Ocena vedenja je pokazala statistično značilne razlike pri 8 izmed 13 vprašanj med smerema (tabela 2), kar nakazuje na drugačno vedenje študentov obeh smeri. Študenti smeri Dentalna medicina pogostejše obiskujejo zobozdravnika na 6–12 mesecev, pogostejše si umivajo zobe vsaj dvakrat na dan in uporabljajo zobno pasto s fluoridi, pogostejše vsakodnevno uporabljajo medzobno ščetko ali nitko, redkeje so opisali prisotnost krvavenja dlesni po ščetkanju ali nitkanju, pogostejše so navedli, da si zobe umivajo tudi

zato, da ne pride do krvavitve iz dlesni. Da bi preprečili zobni karies ali pravočasno zdravili težave, povezane z ustnim zdravjem, je ključnega pomena redno obiskovanje zobozdravnika vsakih 12 mesecev, umivanje zob vsaj dvakrat dnevno z zobno pasto z ustrezno vsebnostjo fluoridov in vsakodnevna uporaba medzobne ščetke ali nitke, ki izboljšata učinkovitost ustne higijene, zmanjšata vnetje dlesni ter s tem povezano krvavenje mehkih tkiv ustne votline (2, 13, 17, 28–31). Na vse naštetu morajo splošno družbo opozarjati vsi zdravstveni delavci, zato je ključno, da so s svojimi dejanji tudi zgled ostalim.

Odgovori na vprašanja, povezana s samooceno ustnega zdravja (tabela 2), so prav tako pokazali značilno razliko med študenti

obeh smeri. Študenti medicine redkeje kot študenti dentalne medicine ocenjujejo svoje ustno zdravje kot dobro, pogostejše pa so bili negotovi pri oceni svojega ustnega zdravja. Rezultati so verjetno posledica pridobljenega znanja na področju ustne higijene in preventive, ki ga študenti dentalne medicine usvojijo med študijem na UL MF pri predmetih, kot so Zobne bolezni 1–3, Ustne bolezni in parodontologija 1–3 ter Otroško in preventivno zobozdravstvo 1–3 (10). Znanje lahko še dodatno obogatijo, če so del obštudijskih projektov, kot je npr. projekt Zobek (12). Medtem študenti medicine pridobijo znanje na področju ustne higijene in preventive le v skrajšanem obsegu pri predmetu Maksilofacialna kirurgija s temelji dentalne medicine, kar jih glede na rezultate raziskave ne pripravi in motivira toliko, kot če bi imeli vaje na področju Otroškega zobozdravstva in Zobnih bolezni. Na vajah bi lahko videli, kaj pomeni neustrezna ustna higiena in njene posledice na stanje ustne votline (11). Znotraj naše raziskave so si študenti smeri Medicina pogostejše želeli pridobiti več znanja o bolezenskih stanjih v ustni votlini in o tem, kako le-ta vplivajo na sistemsko zdravje bolnikov (tabela 2). Poleg tega so dosti redkeje menili, da so sposobni narediti pregled ustne votline. Bolniki, ki obiščejo zdravnika, imajo pogosto tako ustne kot sistemske zdravstvene težave, npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 in bolniki z rakom ustne votline. Kljub temu da je rak ustne votline ob primernem pregledu ustne votline lahko prepoznaven že v zgodnji fazi, se pogosto odkrije prepozno. Zgodnja diagnoza in prepoznavanje bolnikov z visokim tveganjem omogočata učinkovitejši odziv na zdravljenje in boljše preživetje (32). Zdravniki lahko tako igrajo ključno vlogo pri skrbi za ustno zdravje in s tem tudi za sistemsko zdravje bolnikov (1, 6).

V naši raziskavi so tako študenti medicine kot dentalne medicine pokazali znanje

na področju etioloških dejavnikov raka na področju ustne votline. Manj študentov smeri Medicina pa je vedelo, da kajenje predstavlja tveganje tudi za nastanek parodontalne bolezni, da so s parodontalno boleznijo povezani srčno-žilni zapleti in okužbe dihal pri hospitaliziranih bolnikih ter da so bolniki s sladkorno boleznijo bolj dovzetni za nastanek hujše oblike parodontalne bolezni. Med študenti obeh smeri ni bilo značilnih razlik v znanju glede uravnavanja sladkorne bolezni, kjer parodontalna bolezen lahko povzroči težave. Znanje o vzroku nastanka parodontalne bolezni in zobnega kariesa je bilo pri študentih smeri Medicina slabše. Redkeje so vedeli, da starost bolnika, jemanje določenih zdravil in zmanjšano izločanje sline povišajo tveganje za karies. Med študenti obeh smeri pa ni bilo statistično značilnih razlik v znanju glede vloge radioterapije na predelu glave in vratu na povišano tveganje za nastanek zobnega kariesa.

Največje razlike v znanju med obema skupinama študentov so se v naši raziskavi pokazale po končanem tretjem letniku oz. po zaključku predkliničnega dela izobraževanja (tabela 2, slika 1). Študenti dentalne medicine v četrtem letniku namreč preidejo na bolj usmerjen strokovni del izobraževanja, ki se osredotoča na področje ustne medicine, zato na tem področju napredujejo hitreje in bolj kot študenti medicine. Ti imajo v starem programu prvi strokovni predmet s področja dentalne medicine v petem letniku – Maksilofacialna kirurgija s temelji dentalne medicine –, kjer pridobijo osnovna znanja na področju ustnega zdravja in preventive (11).

Študenti dentalne medicine so imeli sicer več znanja o ustnem zdravju ter poznavanju povezav med ustnim in sistemskim zdravjem (tabela 2, tabela 3), ugotovili pa smo tudi, da pri študentih obeh smeri znanje med študijem narašča (tabela 2, slika 1). Razlika v znanju o ustnem zdravju med študenti medicine in dentalne medicine je

pričakovana zaradi različne usmeritve študijskih programov. Kljub temu lahko ta razlika negativno vpliva na vključevanje ustnega zdravja v primarno zdravstveno varstvo, če so bodoči zdravniki manj usposobljeni za prepoznavanje in obravnavo ustno-zdravstvenih težav, kar lahko vodi do neustrezne obravnave bolnikov. Ker je ustno zdravje tesno povezano s splošnim zdravstvenim stanjem, pomanjkanje ustreznega znanja lahko povzroči spregled ali neustrezno zdravljenje stanj, ki bi jih sicer lahko učinkoviteje rešili z boljšim razumevanjem ustnega zdravja.

Odgovori na vprašanja s področja »otroškega zobozdravstva« – npr. kdaj je priporočljiv prvi obisk zobozdravnika, kdaj izraste prvi mlečni zob in kdaj prvi stalni – so imeli glede na smer statistično značilno razliko (tabela 2); študenti smeri Medicina so imeli s tega področja slabše znanje. Morda so to res podatki, ki se ne vtisnejo v spomin, a družinski zdravnik, pediater, pa tudi zdravnik druge specialnosti se večkrat tekom svojega življenja sreča z vprašanji glede prvega obiska zobozdravnika, zato je pomembno, da so vsi seznanjeni s pravilnim vrstnim redom in leti izražanja zob. Prav pediater je tisti, ki lahko opazi zapoznelo rast podočnika pri otroku in ustrezno opozori starše (33).

Manj študentov smeri Medicina je vedelo, da je nizka porodna teža povezana z okužbami v ustni votlini matere (tabela 2). Za porodničarje, ginekologe, pediatre, družinske zdravnike in zobozdravnike so podatki o povezavi nizke porodne teže z okužbami v ustni votlini matere, prenosu kariogenih bakterij z matere na plod in zgodnjem otroškem kariesu kot dejavniku tveganja za sistemsko zdravje in razvoj otroka pomembni (1, 5, 17). Izboljšanje znanja na področju ustnega zdravja med nosečnicami lahko koristi njihovi ustni higieni, kar neposredno vpliva na ustno zdravje njihovega ploda. Poznana je npr. povezava med ustno floro matere, njenim zdravstvenim stanjem in

ustnim zdravjem otroka, verjetno povezana s prenosom bakterije *Streptococcus mutans* z matere na plod (5). Materine življenjske navade, kot so ustna higienska praksa in prehranjevalne navade, lahko prav tako vplivajo na to tveganje. Zaradi možnosti preprečevanja in obvladovanja gingivitisa ter parodontalne bolezni pri materah je ključno, da zobozdravstveni in drugi zdravstveni strokovnjaki prepoznajo in podučijo ženske, ki nimajo zadostnega znanja o pomenu ustnega zdravja (5, 28).

Podobne vsebine pokrivajo tudi že objavljene raziskave. V raziskavi, ki je vključevala študente zdravstvene smeri Univerze v Kuvajtu, so Al-Hussaini in sodelavci ugotovili, da si velika večina (94,7 %) vsaj enkrat dnevno umiva zobe, a jih le 11,5 % dnevno uporabljalo nitko, le 22 % študentov pa je obiskalo zobozdravnika v zadnjih 6–12 mesecih (29). V raziskavi na Univerzi v Nišu so Bojovič in sodelavci, podobno kot v naši raziskavi, ugotovili statistično značilne razlike med študenti medicine, dentalne medicine in farmacije pri uporabi medzobne ščetke in nitke ter pri pogostosti ščetkanja zob med študenti 3. in 4. letnika študija (17). V raziskavi Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) je 68 % prebivalcev Slovenije v letu 2022 in 64 % v letu 2018 poročalo, da si umivajo zobe vsaj dvakrat dnevno (34). Glede na raziskavo NIJZ iz leta 2019 si 10 % prebivalcev Slovenije zobe umiva več kot dvakrat dnevno, 60 % dvakrat dnevno in četrtnina prebivalcev enkrat dnevno. Prav tako ugotavljajo, da med odraslimi vsak dan uporablja zobno nitko 17 % oseb, občasno 47 % oseb in nikoli 36 % oseb. Ugotovili so tudi, da kar 17 % odraslih, starih 18–74 let, ni obiskalo zobozdravnika več kot 2 leti in da je v zadnjem letu zobozdravnika obiskalo 61 % odraslih (35). Rezultati naše raziskave kažejo, da študenti UL MF glede na splošno populacijo v povprečju bolje skrbijo za svoje ustno zdravje (tabela 2).

V raziskavi Mohebbija in sodelavcev je manj kot 40 % družinskih zdravnikov pozna-

lo pomen fluoridov za vzdrževanje zdravja trdih zobnih tkiv (27). V raziskavi NIJZ iz leta 2019 ugotavljajo, da zobno pasto, ki vsebuje fluoride, uporablja 80 % oseb, brez fluoridov pa 20 % oseb v Sloveniji (35). Študenti UL MF uporabljajo zobno pasto s fluoriidi nekoliko pogosteje (tabela 2).

V raziskavi, ki so jo izvedli Gaffar in sodelavci, je manj kot 10 % pediatrov, družinskih zdravnikov, specialistov otorinolaringologije in medicinskih sester pravilno odgovorilo na vprašanja, kaj je karies in kaj parodontitis (36). V isti raziskavi se kar 72 % ni strinjalo z izjavo, da je ustno zdravje bolnikov odgovornost vseh zdravstvenih delavcev in kar 86 % jih je menilo, da ustno zdravje ni povezano s sistemskim zdravstvenim stanjem bolnika. Znanje naših študentov je na tem področju dosti boljše (tabela 2).

V raziskavi, ki so jo izvedli Al-Hussaini in sodelavci, je večina študentov (84,7 %) ocenila svoje ustno zdravje kot dobro, kljub temu da jim je primanjkovalo znanja s področja ustnega zdravja in preventive (29). V raziskavi NIJZ ugotavljajo, da med odraslimi, starimi 18–74 let, svoje ustno zdravje pozitivno ocenjuje 60 % oseb, med njimi 12 % oseb svoje ustno zdravje ocenjuje kot »zelo dobro« (35). V naši raziskavi so študenti UL MF svoje ustno zdravje ocenili kot dobro ali zadovoljivo v višjem deležu (tabela 2). V raziskavi NIJZ kot »slabo« ali »zelo slabo« svoje ustno zdravje ocenjuje 8 % oseb, kar pomeni, da določene težave v ustnem predelu doživlja več kot 117.000 odraslih v Sloveniji. Pri tretjini odraslih je kakovost življenja v povezavi z ustnim zdravjem pogosto ali občasno zmanjšana zaradi ene ali več omejitev zaradi težav z zobmi, prav tako med odraslimi kakovost življenja v povezavi z ustnim zdravjem upada s starostjo in je višja pri osebah z najmanj višješolsko izobrazbo (35).

V raziskavi med družinskimi so zdravniki Gambhir in sodelavci poročali, da 84 % anketirancev navaja, da so njihovi bolniki prihajali tako z ustinimi kot tudi s sistem-

skimi manifestacijami bolezni (7). A vendar 43 % anketirancev ni bilo naklonjenih biopsiji kronične ustne lezije, le 38 % anketirancem je bila znana povezava med anti-depresivi in večjim tveganjem za karies, in le 44 % bolnikov je upoštevalo nasvete svojega osebnega zobozdravnika (7). Študenti UL MF so izkazali večjo podkovanost na področju povezanosti sistemskega in ustnega zdravja (tabela 2), saj so programi obeh smeri prepleteni skozi vseh šest let študija – to jim zagotavlja konkurenčno prednost v primerjavi s številnimi drugimi univerzami po svetu (10, 11).

V ločeni raziskavi so Mohebbi in sodelavci ugotovili, da manj kot 75 % anketiranih družinskih zdravnikov ve, da parodontalna bolezen poslabša stanje bolnika s sladkorno boleznijo tipa 2 (27). Pri študentih UL MF je ta delež višji (tabela 2).

Raziskava Gambhir in sodelavcev med družinskimi zdravniki je pokazala, da jih kar 54 % pozna povezavo med nizko porodno težo otroka in parodontalno boleznijo matere (7). Znanje študentov na UL MF je na področju povezav med nizko porodno težo in okužbami v ustni votlini matere slabše (tabela 2). Raziskava Alshunaiber in sodelavcev med pediatri in družinskimi zdravniki je ugotovila, da jih manj kot 55 % pozna prenos kariogenih bakterij iz matere na plod in da le 41 % družinskih zdravnikov meni, da steklenični karies, ki nastane kot posledica pitja sladkih pijač iz stekleničke pri otrocih, lahko pusti resne posledice na kasnejši razvoj zobovja in sistemsko zdravje otroka (26).

Ena glavnih prednosti naše raziskave je, da je prva, ki primerja znanje o ustnem zdravju med študenti medicine in dentalne medicine skozi celoten študij na UL MF. Raziskava vključuje velik vzorec študentov vseh letnikov obeh smeri, kar povečuje zanesljivost in reprezentativnost rezultatov. Študenti vseh letnikov so sodelovali v raziskavi, kar omogoča celosten vpogled v razvoj njihovega znanja in vedenja skozi leta

študija. Rezultati naše raziskave so lahko priložnost za spremembo stanja. Na UL MF poteka prenova obeh študijskih programov. Študenti obeh prenovljenih programov že od prvih let študija aktivno sodelujejo, tako pri obveznih kot pri izbirnih vsebinah. Pri klinični praksi v drugem letniku se tako študenti dentalne medicine kot tudi študenti medicine podučijo o povezavah med splošnim in ustnim zdravjem in skrbi za ustno zdravje, v domovih starejših občanov pa študenti obeh programov skupaj in celostno obravnavajo tamkajšnje varovance. Zato s prenovo študija pričakujemo izboljšanje stanja. Kljub številnim prednostim raziskave pa obstajajo tudi nekatere slabosti. Samoocene študentov lahko vsebujejo pristranskosti, saj študenti morda ne želijo priznati pomanjkljivega znanja ali slabih navad. Poleg tega je bilo anketiranje izvedeno na spletni platformi, kar lahko vpliva na odzivnost in natančnost odgovorov. Raziskava se osredotoča le na študente UL MF, kar omejuje posplošljivost rezultatov na druge fakultete ali druge države. Zato bi bilo koristno v prihodnje vključiti več univerz za bolj reprezentativne rezultate in preučiti, kako izboljšati vključevanje ustnega zdravja v učni načrt študija splošne medicine.

Od študentov medicine in dentalne medicine se pričakuje, da znajo skrbeti za svoje ustno in sistemsko zdravje, saj bodo v svoji nadaljnji karieri predstavljali vzor in skrbeli za ozaveščanje o ustnem zdravju. Rezultati naše raziskave so pokazali vrzeli v znanju in vedenju študentov obeh smeri. Izsledki bodo omogočili oblikovanje ciljno usmerjenih ukrepov za izboljšanje ozaveščenosti o pomenu ustnega zdravja in promocijo ohranjanja ustnega zdravja, tudi

zaradi povezave s sistemskim zdravjem bolnikov. Raziskava je pokazala potrebo po bolšem meddisciplinarnem sodelovanju že med študijem, ki se nadaljuje kasneje v poklicnem okolju. Sodelovanje med zdravniki in zobozdravniki ne omogoča le izmenjave znanja in veščin, temveč tudi vzpostavljanje medpoklicnih odnosov, kar olajša kakovostno zdravstveno oskrbo in spodbuja skupna prizadevanja za izboljšanje bolnikovega zdravja skozi celotno življenje (9, 36). V šolskem letu 2021/22 je UL MF pričela s prenovljenim študijskim programom na obeh smereh, ki bo naslovil tudi zgornje izzive.

Naša raziskava potrjuje hipotezo o razlikah v znanju o ustnem zdravju in vedenju med študenti medicine in dentalne medicine. Prav tako smo ugotovili, da se med študijem izboljšuje razumevanje o ustnem zdravju pri študentih obeh smeri. Rezultati kažejo, da je treba področje ustnega zdravja obširneje vključiti v učne načrte ter krepiti povezanost med študenti obeh smeri. To bo zagotovo prispevalo k izboljšanju celostnega zdravja posameznika in družbe kot celote.

Naša raziskava je postavila nov mejnik, saj edina do sedaj omogoča poglobljeno primerjavo znanja o ustnem zdravju in vedenja med študenti smeri Medicina in Dentalna medicina na UL MF skozi celotno obdobje njihovega študija. Predstavlja temelj za nadaljnje raziskave o vplivu izobraževalnih programov na UL MF na prihodnje generacije študentov in diplomantov UL MF, odpira pa tudi nove možnosti za raziskovanje povezav med izobraževanjem in kasnejšo prakso v zdravstvenem poklicu v slovenskem in mednarodnem prostoru.

LITERATURA

1. Kane SF. The effects of oral health on systemic health. *Gen Dent*. 2017; 65 (6): 30–4.
2. Jensen O, Sköld UM, Birkhed D, et al. Self-reported changes in using fluoride toothpaste among older adults in Sweden: An intervention study. *Acta Odontol Scand*. 2015; 73 (1): 48–56. doi: 10.3109/00016357.2014.949847
3. Kumar S, Motwani K, Dak N, et al. Dental health behaviour in relation to caries status among medical and dental undergraduate students of Udaipur district, India. *Int J Dent Hyg*. 2010; 8 (2): 86–94. doi: 10.1111/j.1601-5037.2008.00346.x
4. Bojović MD, Kesić LG, Mitić AN, et al. Oral health-related risk factors among students in southeast Serbia. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e929375. doi: 10.12659/MSM.929375
5. Boggess KA, Urlaub DM, Moss M, et al. Knowledge and beliefs regarding oral health among pregnant women. *J Am Dent Assoc*. 2011; 142 (11): 1275–82. doi: 10.14219/jada.archive.2011.0113
6. HariPriya M, Kumar MPS. Knowledge, attitude and practices regarding research methodology among post-graduate dental students. *Int J Pharm Sci Rev*. 2017; 44 (2): 180–5.
7. Gambhir RS, Bathth JS, Arora G, et al. Family physicians' knowledge and awareness regarding oral health: A survey. *J Educ Health Promot*. 2019; 8: 45. doi: 10.4103/jehp.jehp_252_18
8. Bress LE, Horowitz AM, Capobianco DM, et al. Assessing dental hygiene students' and community caregivers' knowledge of strategies for caries prevention. *J Dent Educ*. 2013; 83 (1): 351–8. doi: 10.21815/JDE.019.022
9. Fisher-Owens SA. The interprofessional role in dental caries management: Ways medical providers can support oral health (Perspectives from a physician). *Dent Clin North Am*. 2019; 63 (4): 669–77. doi: 10.1016/j.cden.2019.05.004
10. UL MF: Predmetnik: Prenovljen EMŠ program Dentalna medicina [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; c2024 [citirano 2023 Avg 03]. Dosegljivo na: <https://www.mf.uni-lj.si/o-studiju/ems-program-dentalna-medicina/predmetnik>
11. UL MF: Predmetnik: Prenovljen EMŠ program Medicina [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; c2024 [citirano 2023 Avg 03]. Dosegljivo na: <https://www.mf.uni-lj.si/o-studiju/ems-program-medicina/predmetnik>
12. UL MF: Študijski programi [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; c2024 [citirano 2023 Avg 07]. Dosegljivo na: <https://www.mf.uni-lj.si/o-studiju>
13. Flaherman VJ, Epstein I, Amendola L, et al. Preventive dental care at 6-month intervals is associated with reduced caries risk. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018; 57 (2): 222–6. doi: 10.1177/0009922817691823
14. Badovinac A, Božić D, Vučinac I, et al. Oral health attitudes and behavior of dental students at university of Zagreb, Croatia. *J Dent Educ*. 2013; 77 (9): 1171–8.
15. Kawamura M, Ikeda-Nakaoka Y, Sasahara H. An assessment of oral self-care level among Japanese dental hygiene students and general nursing students using the Hiroshima University-Dental Behavioural Inventory (HU-DBI): Surveys in 1990/1999. *Eur J Dent Educ*. 2000; 4 (2): 82–8. doi: 10.1034/j.1600-0579.2000.040206.x
16. Komabayashi T, Kwan SY, Hu DY, et al. A comparative study of oral health attitudes and behaviour using the Hiroshima University-Dental Behavioural Inventory (HU-DBI) between dental students in Britain and China. *J Oral Sci*. 2005; 47 (1): 1–7. doi: 10.2334/josnusd.47.1
17. Ahmad MS, Abuzar MA, Razak IA, et al. Educating medical students in oral health care: Current curriculum and future needs of institutions in Malaysia and Australia. *Eur J Dent Educ*. 2017; 21 (4): 29–38. doi: 10.1111/eje.12211
18. Pacauskiene IM, Smailiene D, Siudikienė J, et al. Self-reported oral health behavior and attitudes of dental and technology students in Lithuania. *Stomatologija*. 2014; 16 (2): 65–71.
19. Peker K, Uysal O, Bermek G. Dental training and changes in oral health attitudes and behaviors in Istanbul dental students. *J Dent Educ*. 2010; 74 (9): 1017–23.
20. Polychronopoulou A, Kawamura M. Oral self-care behaviours: Comparing Greek and Japanese dental students. *Eur J Dent Educ*. 2005; 9 (4): 164–70. doi: 10.1111/j.1600-0579.2005.00387.x
21. Rahman B, Kawas SA. The relationship between dental health behavior, oral hygiene and gingival status of dental students in the United Arab Emirates. *Eur J Dent*. 2013; 7 (1): 22–7.
22. Riad A, Al-Khanati NM, Issa J, et al. Oral health-related knowledge, attitudes and behaviours of Arab dental students: Multi-national cross-sectional study and literature analysis 2000–2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (3): 1658. doi: 10.3390/ijerph19031658

23. Riad A, Chuchmová V, Staněk J, et al. Czech and Slovak dental students' oral health-related knowledge, attitudes, and behaviours (KAB): Multi-country cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (5): 2717. doi: 10.3390/ijerph19052717
24. Rong WS, Wang WJ, Yip HK. Attitudes of dental and medical students in their first and final years of undergraduate study to oral health behaviour. *Eur J Dent Educ*. 2006; 10 (3): 178–84. doi: 10.1111/j.1600-0579.2006.00415.x
25. Sato M, Camino J, Oyakawa HR, et al. Effect of dental education on Peruvian dental students' oral health-related attitudes and behavior. *J Dent Educ*. 2013; 77 (9): 1179–84.
26. Alshunaiber R, Alzaid H, Meaigel S, et al. Early childhood caries and infant's oral health; Pediatricians' and family physicians' practice, knowledge and attitude in Riyadh city, Saudi Arabia. *Saudi Dent J*. 2019; 31 (Suppl): S96–105. doi: 10.1016/j.sdentj.2019.01.006
27. Mohebbi SZ, Rabiei S, Yazdani R, et al. Evaluation of an educational intervention in oral health for primary care physicians: A cluster randomized controlled study. *BMC Oral Health*. 2018; 18 (1): 218. doi: 10.1186/s12903-018-0676-2
28. Lang NP, Lindhe J. *Clinical periodontology and implant dentistry*, 2 Volume Set, 6th edition. John Wiley & Sons; 2015.
29. Al-Hussaini R, Al-Kandari M, Hamadi T, et al. Dental health knowledge, attitudes and behaviour among students at Kuwait University Health Sciences Centre. *Med Princ Pract*. 2003; 12 (4): 260–5. doi: 10.1159/000072295
30. Worthington HV, MacDonald L, Poklepovic TP, et al. Home use of interdental cleaning devices, in addition to toothbrushing, for preventing and controlling periodontal diseases and dental caries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4 (4): 21–2. doi: 10.1002/14651858.CD012018.pub2
31. Gaffar B, Farooqi FA, Nazir MA, et al. Oral health-related interdisciplinary practices among healthcare professionals in Saudi Arabia: Does integrated care exist?. *BMC Oral Health*. 2022; 22 (1): 7. doi: 10.1186/s12903-022-02113-5
32. Ristaniemi J, Rajala W, Karjalainen T, et al. Eruption pattern of the maxillary canines: Features of natural eruption seen in PTG at the late mixed stage-Part I. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022; 23 (2): 223–32. doi: 10.1007/s40368-021-00650-1
33. Ahluwalia KP, Yellowitz JA, Goodman HS, et al. An assessment of oral cancer prevention curricula in U.S. medical schools. *J Cancer Educ*. 1998; 13 (2): 90–5. doi: 10.1080/08858199809528523
34. NIJZ: Umivanje zob [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje Republike Slovenije; c2022–2024 [citirano 2024 Jun 15]. Dosegljivo na: <https://obcine.nijz.si/kazalniki/K2.8/statistika/>
35. Artnik B, Ranfl M, Blatnik J, et al. *Ustno zdravje odraslih, 2019: Nacionalna raziskava o ustnem zdravju odraslih v Sloveniji leta 2019*. Ljubljana: Katedra za javno zdravje Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani in Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020.
36. Jnaneswar A, Goutham BS, Pathi J, et al. A Cross-sectional survey assessing knowledge, attitude, and practice regarding oral cancer among private medical and dental practitioners in Bhubaneswar city. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017; 38 (2): 133–9. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_107_16

Nataša Resnik¹, Mateja Erdani Kreft²

Vloga tunelskih nanocevk v medceličnem sporazumevanju in (pato)fiziologiji

The Role of Tunneling Nanotubes in Intercellular Communication and (Patho)Physiology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: citoskeletni elementi, kokultura, medcelično sporazumevanje, onkoproteini, tarčno zdravljenje, tunelske nanocevk, urothelijske celice

Medcelično sporazumevanje je osnovni proces, ki omogoča normalen razvoj, obnovo in preživetje celic ter tkiv. Med načine medceličnega sporazumevanja uvrščamo tudi nedavno odkrite tunelske nanocevk, ki so tanki cevasti membransko-citoplazemski izrastki, ki *in vitro* in *in vivo* med seboj povezujejo različne tipe celic. Tunelske nanocevk delujejo kot sporazumevalni tuneli, saj omogočajo, da se iz donorske celice v tarčno celico prenese celični tovor, kot so celični organeli, lipidi, beljakovine, nukleinske kisline in signalne molekule, kot tudi necelični material, kot so patogeni in nanodelci. Kadar pride do prenosa škodljivega tovora (poškodovani organeli, onkoproteini, patogeni), imajo tunelske nanocevk patofiziološko vlogo, saj sodelujejo tako pri nastanku bolezni kot tudi pri njenem razširjanju. Tunelske nanocevk različnih tipov celic se razlikujejo po dolžini, premeru, nastanku ter po sestavi citoskeletnih elementov. Iz strukturne heterogenosti tunelskih nanocevk najverjetneje izvirajo tudi raznolikosti v njihovi funkciji. Razumevanje strukture in funkcije tunelskih nanocevk je nujno za razumevanje nastanka bolezni in možnosti njihovega zdravljenja. Ta prispevek opisuje strukturne in molekularne lastnosti tunelskih nanocevk, njihov nastanek in njihove funkcije ter predstavlja nekatera najnovejša dognanja o uporabi tunelskih nanocevk v namene zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: cytoskeletal elements, coculture, intercellular communication, oncoproteins, targeted therapy, tunneling nanotubes, urothelial cells

Intercellular communication is a vital process that enables normal tissue development, cell renewal, and survival. The recently discovered tunneling nanotubes are one of the types of intercellular communication. They are thin tubular membrane-cytoplasmic protrusions that connect different cell types *in vitro* and *in vivo*. Tunneling nanotubes act as communication tunnels by allowing the transport of cellular cargo such as cell organelles,

¹ Doc. dr. Nataša Resnik, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Prof. dr. Mateja Erdani Kreft, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mateja.erdani@mfn.uni-lj.si

lipids, proteins, nucleic acids, as well as non-cellular material such as pathogens and nanoparticles from the donor cell to the target cell. When a deleterious cargo (damaged organelles, oncoproteins, and pathogens) is transferred, tunneling nanotubes play a pathophysiological role by participating in both the onset of disease and its spread. Tunneling nanotubes are thus highly heterogeneous in terms of function, and this is likely also the origin of their structural heterogeneity. Tunneling nanotubes of different cell types differ in length, diameter, formation, and composition of cytoskeletal elements. Understanding the structure and function of tunneling nanotubes is critical to understanding disease and treatment options. This review describes the mechanisms of formation and the role of tunneling nanotubes known to date and presents some of the latest findings on the use of tunneling nanotubes for therapeutic purposes.

UVOD

Sposobnost medsebojnega sporazumevanja celic je predpogoj za fiziološko delovanje celic, tkiv in organizmov. V patofizioloških okoljih lahko medcelično sporazumevanje kot odziv na neugoden okoljski stres prispeva k nastanku in napredovanju bolezni ter k preživetju celic, tkiv ali organizmov. Sporazumevanje poteka na dolge razdalje s stikom (kontaktno, neposredno) ali brez njega (nekontaktno, posredno). Brez stika poteka s signalnimi molekulami, ki dosežejo membranske receptorje oddaljenih celic. Primer je endokrino signaliziranje, kjer endokrine celice sproščajo hormone v krvno žilje in sprožijo odziv v tarčnih celicah v telesu. Po krvni žilji se lahko razširjajo tudi zunajcelični vezikli. To so vezikli, obdani s fosfolipidnim dvoslojem, ki nastajajo z odcepljanjem neposredno iz plazmaleme donorske celice (mikrovezikli ali ektosomi) ali pa z eksocitozo multivezikularnih teles (eksosomi). V notranjosti veziklov so sestavine donorske celice, kot so npr. beljakovine, lipidi in nukleinske kisline, in ti ob zlivanju veziklov s tarčno celico vplivajo na njeno delovanje.

Neposredno sporazumevanje oz. sporazumevanje s stikom poteka na krajše razdalje preko presledkovnih stikov. Gre za medcelične kanalčke, ki jih gradijo beljakovine koneksini in predstavljajo neposredno povezavo citoplazme dveh celic.

Kanalček je prehodni samo za ione in majhne vodotopne molekule velikosti < 1 kDa. Sporazumevanje s stikom je možno tudi na daljše razdalje s tunelskimi nanocevkami (angl. *tunneling nanotubes*, TNT), o katerih so pred 20 leti prvič poročali Rustom in sodelavci (1). Ta način sporazumevanja bomo v prispevku natančneje opisali.

TNT so prvič opazili med živimi celicami linije PC12, ki izvirajo iz tumorja nadledvične žleze podgane (feokromocitoma), in med celicami linije normalnih podganjih ledvičnih (angl. *normal rat kidney*, NRK) celic. V celicah linije PC12 in NRK so TNT s fluorescenčnim mikroskopom opazili kot drobne membransko-citoplazemske strukture po označitvi celice s fluorescenčnim označevalcem plazmaleme. 3D-rekonstrukcija slik je pokazala, da imajo TNT premer 50–200 nm, dolžino nekaj premerov celice ter da so TNT redko razvejane in brez povezave s podlago gojilne posode. Vloga TNT v medceličnem sporazumevanju je bila dokazana s snemanjem prenosa lizosomov znotraj TNT z označevalcem LysoTracker™ (Thermo Fisher Scientific Inc.®, Waltham, Massachusetts, ZDA) v živih celicah, vključenost aktivnega prenosa z aktinskimi filamentami pa z imunooznačevanjem motornega proteina miozina Va (1).

TNT so cevasti membransko-citoplazemski izrastki, ki povezujejo celice *in vitro* in *in vivo*. Znotraj TNT se prenašajo celične

sestavine, kot so organeli (mitohondriji, endosomi, ribosomi, vezikli iz Golgijevega aparata), lipidne kaplje, kratkoverižne nukleinske kisline, npr. mikro-RNA (miRNA), omogočajo pa tudi prenos neceličnih sestavin, kot so nanodelci, bakterije, virusi in beljakovinski skupki (2). Raznolikost tovora kaže na fiziološko in patofiziološko vlogo TNT v večceličnih organizmih, sodelujejo namreč tudi pri širjenju nalezljivih in nevrodegenerativnih bolezni ter imajo pomembno vlogo pri razvoju rakavih obolenj (2, 3). Medcelično sporazumevanje je v heterogenem tumorskem mikrookolju kritičnega pomena pri napredovanju bolezni, saj lahko vodi v razvoj odpornosti na kemoterapevtike. Raziskave TNT med rakavimi celicami ter med rakavimi in normalnimi (zdravimi) celicami *in vitro*, *in vivo* in na biopsijah bolnikov z rakom pripomorejo k razumevanju nastanka in napredovanja te bolezni. S tem se odpirajo tudi nove možnosti za razvoj učinkovitejšega zdravljenja raka.

Na Inštitutu za biologijo celice Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani raziskujemo medcelično sporazumevanje s TNT med rakavimi in normalnimi urotelijskimi celicami (epitelijske celice sečnega mehurja) (4–7). Raziskave potekajo na rakavih in normalnih urotelijskih celicah *in vitro* v monokulturah, kjer preučujemo TNT med celicami enega tipa, ter v kokulturah, kjer preučujemo TNT med celicami obeh tipov. Monokulture uporabljamo predvsem za ugotavljanje osnovnih značilnosti TNT, kot so frekvenca pojavljanja, dolžina, debelina, citoskeletna in lipidna sestava. Kokulture uporabljamo kot model, ki posnema sporazumevanje med normalnimi in rakavimi celicami *in vivo*. Ugotoviti namreč želimo, ali se v stresnih razmerah poveča tvorba TNT in koliko stresne razmere vplivajo na prenos tovora iz rakavih celic v normalne in obratno ter kako s tem vplivajo tudi na napredovanje ali nazadovanje bolezni. Ključni metodi za raziskovanje TNT sta svetlobna in elektronska mikroskopija.

MORFOLOŠKE IN MOLEKULARNE LASTNOSTI TUNELSKIH NANOCEVK

Morfološke in molekularne lastnosti TNT v največji meri poznamo iz raziskovanj v klasičnih dvodimenzionalnih (2D) celičnih kulturah. Od tod tudi izhajajo osnovna merila za določitev TNT.

TNT prepoznamo po tem (8):

- da povezujejo celice na razdalji, daljši od 10 μm ,
- da nimajo stika s podlago in imajo aktinske filamente kot osnovne citoskeletne gradnike ter tudi
- da omogočajo prenos različnega tovora med celicami, kot so ioni, beljakovine, RNA in organeli.

Našeta merila morajo biti izpolnjena, da TNT ločimo od celičnih izrastkov – filopodijev. Filopodiji so dinamični, kratki celični izrastki, običajno dolgi < 5 μm , pritrjeni so na podlago in ne omogočajo izmenjave snovi med celicami, saj niso medcelične povezave. Med celicami v klasični 2D-kulturi nastajajo bolj ali manj ravne TNT. Ločimo homotipične TNT, ki povezujejo celice istega tipa, ter heterotipične TNT, ki povezujejo različne tipe celic. Nekatere TNT imajo razcepišča in odebelitve, imenovane gondole (9, 10). S korelativno svetlobno-elektronsko mikroskopijo so ugotovili, da so gondole mesta nahajanja večjih veziklov in organelov (10). Z matematičnim modeliranjem so ugotovili, da je nastanek gondol posledica molekularne heterogenosti v membrani, kar se pojavi bodisi zaradi agregacije beljakovin bodisi zaradi sestave membrane (11). TNT najdemo tudi v 3D-*in vitro* modelih, kot so sferoidi in organoidi, ter *in vivo* v zdravem tkivu in tumorskih tkivih bolnikov (12–16). V slednjih so našli ravne in ukrivljene TNT ter tudi TNT z odebelitvami (gondolami) (15–17).

TNT so morfološko (glede na dolžino, premer) in molekularno (glede na citoskeletno sestavo, tovor) zelo heterogene (tabela 1). Heterogenost se pojavlja znotraj

Tabela 1. Primeri tunelskih nanocevk (angl. *tunneling nanotubes*, TNT) različnih tipov celic in njihove lastnosti. F-aktin – fibrilarni aktin, ND – ni določeno, NPU – normalne urotelijske celice (angl. *normal porcine urothelial*).

Celični tip	Dolžina TNT (μm)	Citoskeletni elementi	Tovor	Reference
Celice tumorja nadledvične žleze (feokromocitom, linija PC12)	6	F-aktin	mitohondriji, endosomi, lizosomi	(1)
Limfociti B	22	F-aktin, α-tubulin	vezikli, lizosomi, mitohondriji	(22)
Metastatske celice debelega črevesa (linija LoVo)	100	ND	onkoprotein K-Ras	(23)
Celice mikroglije (linija HMC3)	10–20	F-aktin, α-tubulin	mitohondriji, α-sinuklein	(24)
NPU	105	F-aktin, α-tubulin, citokeratin 7	mitohondriji, lizosomi, vezikli Golgijevega aparata	(6)
Neinvazivne urotelijske celice papiloma (linija RT4)	ND	F-aktin, citokeratin 7	ND	(9)
Mišično invazivne urotelijske celice (linija T24)	32	F-aktin, citokeratin 7, α-tubulin	mitohondriji, lizosomi, vezikli Golgijevega aparata	(6)

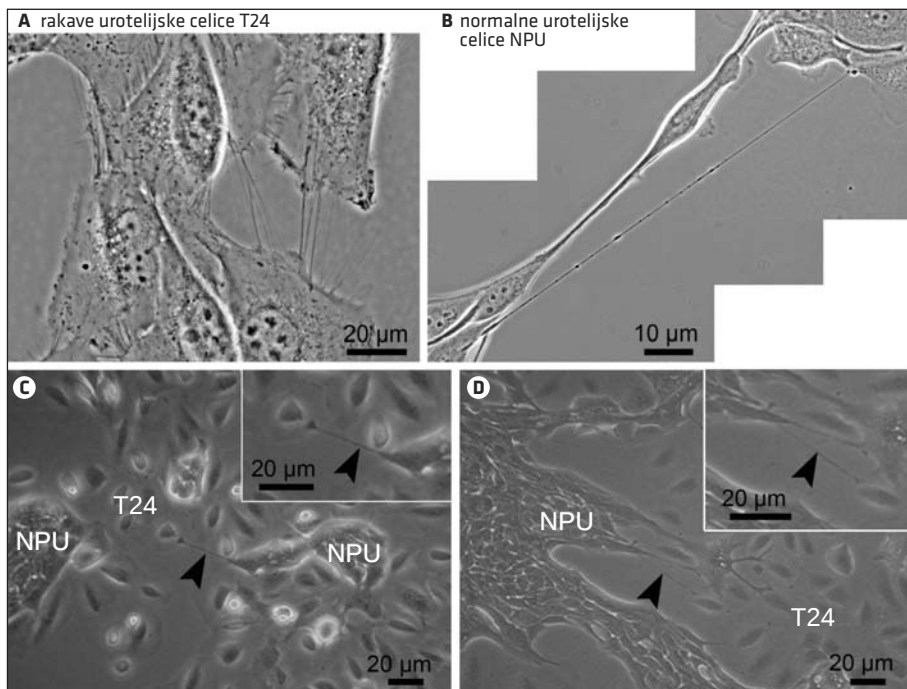
iste celične linije v danih fizioloških razmerah, dodatno pa k heterogenosti prispevajo stresne razmere, izzvane s fizikalnimi ali kemijskimi dejavniki, kot sta ultravijolično (UV) sevanje in brezserumski hranilni medij (18, 19). Tako celice PC12 tvorijo manj TNT, ki vsebujejo več mikrotubulov, kadar so obsevane z UV-sevanjem, kot kadar niso. Gojenje celic v brezserumskem hranilnem mediju je v astrocitih in nevronih sprožilo nastanek večjega števila TNT, v urotelijskih rakavih celicah pa se je število TNT zmanjšalo (19, 20).

Dolžina in premer tunelskih nanocevk

Dolžina TNT se razlikuje tako med različnimi tipi celic kot znotraj istega celičnega tipa (tabela 1). Večina TNT *in vitro* je dolgih od 10 do več 100 μm. Dolžina TNT je dinamično uravnana, saj se s premikanjem dveh celic, ki sta povezani s TNT, spreminja tudi dolžina TNT. Zanimiva je primerjava dolžine TNT normalnih in rakavih uro-

telijskih celic *in vitro* (slika 1). Normalne urotelijske celice imajo TNT dolge povprečno 105 μm, rakave pa 32 μm (6). Med normalnimi urotelijskimi celicami je bila dolžina najdaljših TNT približno 300 μm. TNT med normalnimi celicami povezujejo večje skupine celic (t. i. celične otočke), medtem ko TNT med rakavimi urotelijskimi celicami povezujejo posamične, sosednje celice (slika 1).

Tako kot dolžina se tudi premer TNT med različnimi tipi celic razlikuje. TNT celic feokromocitoma imajo premer 50–200 nm, TNT limfocitov pa 180–380 nm (1, 25). Premer TNT človeških makrofagov je lahko tudi večji od 700 nm (26). Debelina TNT je povezana tudi z vsebnostjo citoskeletnih elementov. V tanjših cevkah (premer < 700 nm) se nahajajo aktinski filament, v debelejših (premer > 700 nm) aktinski filament in mikrotubuli ter v nekaterih primerih tudi intermediarni filament (7). Z njihovo vključitvijo se poveča tudi trdnost TNT (6, 25, 26).

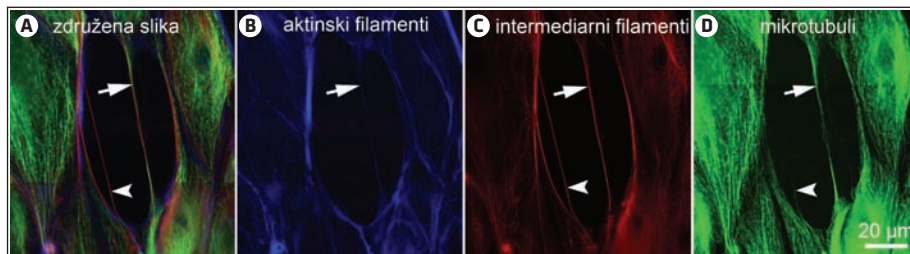


Slika 1. Tunelske nanocevkke (angl. *tunneling nanotubes*, TNT) med urotelijskimi celicami. TNT v monokulturi rakavih (A) in normalnih urotelijskih celic (B) ter kokulturi rakavih in normalnih urotelijskih celic (C, D). TNT med rakavimi celicami so krajše, številčnejše in povezujejo celice na krajših razdaljah kot TNT med normalnimi urotelijskimi celicami (A). TNT med normalnimi celicami so dolge in povezujejo večje skupine celic (t. i. celične otočke) (B) (7). V kokulturi normalnih in rakavih celic nastajajo TNT, ki povezujejo normalne in rakave urotelijske celice (glave puščic) (C, D). Slike so posnetki živih celic, posnetih z invertirnim mikroskopom. NPU – normalne urotelijske celice (angl. *normal porcine urothelial*), T24 – linija mišično invazivnih urotelijskih celic.

Citoskeletni elementi v tunelskih nanocevkah

Citoskeletni elementi sodelujejo pri izražanju TNT, so oporni elementi TNT ter skupaj z motornimi proteini omogočajo prenos tovora znotraj TNT. Zastopanost citoskeletnih elementov v TNT je odvisna od tipa celic (tabela 1). Razlikujemo TNT z enim citoskeletnim elementom (monocitoskeletne TNT), z dvema različnima citoskeletnima elementoma (bicitoskeletne TNT) in s tremi različnimi citoskeletnimi elementi (tricitoskeletne TNT) (6). Aktinski filamenti veljajo za glavne gradnike in s tem tudi označevalce TNT. Mikrotubuli se lahko v TNT nahajajo kot posamični citoskeletni

gradniki ali skupaj z aktinom oz. z intermediarnimi filamenti, npr. s citokeratini v urotelijskih celicah in s kislimi glialnimi fibrilarnimi beljakovinami (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP) v astrocitih (27). V TNT so prisotni različni α -tubulini kot osnovni gradniki mikrotubulov. Acetiliran in tiroziniran α -tubulin prispevata k stabilnejši obliki TNT (26). Tako mikrotubuli kot tudi intermediarni filamenti povečajo togost TNT in s tem podaljšajo njihovo življenjsko dobo (21, 28). Tricitoskeletno sestavo TNT smo prvič odkrili v TNT normalnih in rakavih urotelijskih celic (slika 2). V normalnih urotelijskih celicah je bilo 57 %, v rakavih urotelijskih celicah pa 53 %



Slika 2. Citoskeletni elementi v tunelskih nanocevkah (angl. *tunneling nanotubes*, TNT) normalnih urotelijskih celic. Na združeni sliki (A) sta vidni dve TNT (glava puščice in puščica). TNT z bicitoskeletno sestavo (glava puščice) vsebujejo intermediarne filamente (C) in mikrotubule (D), TNT s tricitoskeletno sestavo (puščica) pa vse tri citoskeletne elemente (B, C, D). Aktinski filamenti (fibrilarni aktin (F-aktin)) so označeni s faloidinom, intermediarni filamenti s primarnimi protitelesi proti citokeratinu 7 in mikrotubuli s primarnimi protitelesi proti α -tubulinu.

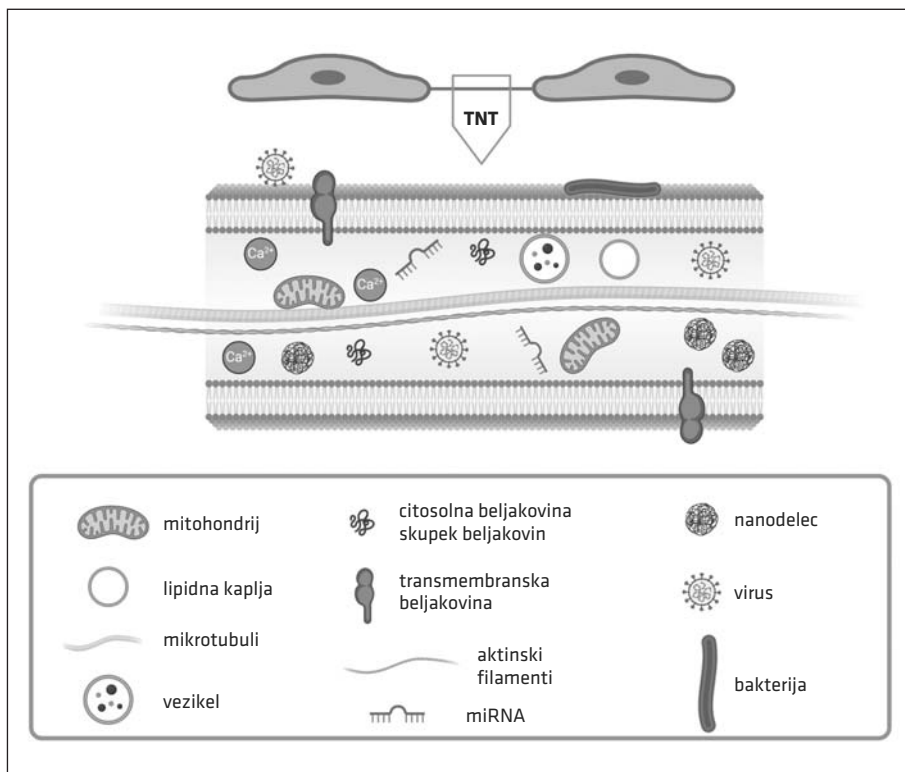
TNT s tricitoskeletno sestavo. V TNT z bicitoskeletno sestavo je v normalnih in rakavih urotelijskih celicah prevladovala kombinacija aktinskih filamentov in mikrotubulov. Monocitoskeletne TNT v normalnih urotelijskih celicah so vsebovale intermediarne filamente (citokeratin 7), v rakavih urotelijskih celicah pa aktinske filamente (6). Ugotovili smo tudi, da se v nekaterih TNT urotelijskih celic mikrotubuli razporejajo okoli intermediarnih filamentov v obliki vijačnice (4). Takšna organizacija domnevno pripomore k stabilizaciji TNT med njenim raztegovanjem ali krčenjem, ki se pojavi zaradi oddaljevanja ali približevanja celic.

Kljub pomanjkanju specifičnega označevalca lahko TNT prepoznamo tako, da fluorescenčno označimo plazmalemo ali citoskeletne elemente ter tanke povezave med celicami poiščemo s fluorescenčnim mikroskopom. Razumevanje sestave TNT na molekularni ravni je še vedno pomanjkljivo, saj se soočamo z glavno oviro – osamitvijo posameznih TNT. Za raziskovanje TNT sta trenutno poglavitni tehniki svetlobna in elektronska mikroskopija ter kombinacija obeh. Zaradi svoje tanke strukture TNT niso enostavne za raziskovanje, saj so občutljive na mehanski stres, kemijsko fiksacijo, osvetljevanje in temperaturne spremembe (25, 29).

PRENOS PO TUNELSKIH NANOCEVKAH

Tovor, ki se prenaša po TNT, zajema tako celične kot necelične sestavine, ki se prenašajo po citoplazmi TNT ali membranski zunajcelični strani TNT (slika 3). Med celičnimi sestavinami, ki se prenašajo po citoplazmi, so bili v TNT dokazani deli endoplazemskega retikuluma, vezikli Golgijevega aparata, endosomi, lizosomi, mitohondriji, lipidne kaplje in miRNA. Po plazmalemi TNT se prenašajo transmembranske beljakovine, kot so npr. transferinski receptor, dendritičnim celicam specifična transmembranska beljakovina (angl. *dendritic cell-specific transmembrane protein*, DC-STAMP) in mutirani K-Ras. Po citoplazmi TNT se prenašajo tudi necelične sestavine, kot so patogeni (virusi, prioni, bakterije), amiloidni skupki, nanodelci ter ioni (30–34). Prenos bakterij *Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin* (BCG) je prisoten na zunajcelični strani membrane TNT (26).

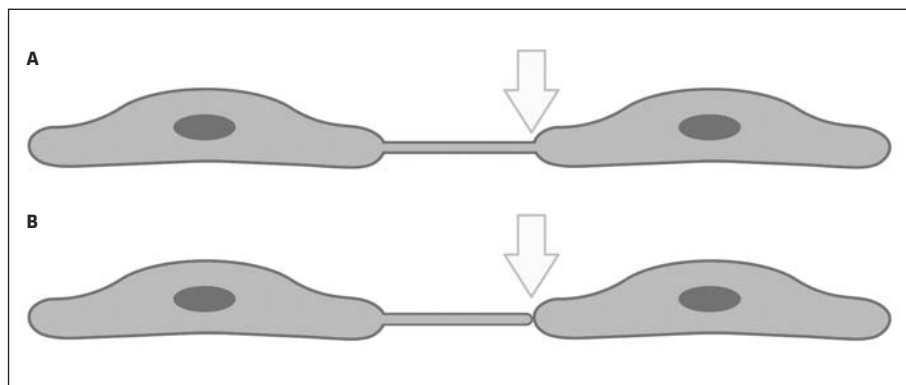
Prenos tovara po citoplazmi TNT zahteva, tako kot prenos po citoplazmi celice, citoskeletne elemente, motorne proteine in ATP. Motorni proteini so encimi ATPaze, ki hidrolizirajo ATP. Energija, ki se sprosti ob cepitvi vezi med ADP in fosfatom, omogoči konformacijsko spremembo, zaradi česar se motorni protein premakne vzdolž citoskeletnega elementa (35). Motorni proteini,



Slika 3. Shematski prikaz prereza tunelskih nanocevk (angl. *tunneling nanotubes*, TNT). Prenos po TNT poteka enosmerno ali dvosmerno, z motornimi proteini (niso prikazani) ter po aktinskih filamentih in mikrotubulih. Po citoplazemskem delu TNT se lahko prenašajo mitohondriji, različne beljakovine in mikro-RNA (miRNA), vezikli, lipidne kapljice ter nanodelec. Nekateri mikroorganizmi izkoriščajo TNT za prenos iz ene celice v drugo, in sicer po citoplazemskem delu TNT ali po zunajcelični površini membrane TNT. TNT – tunelske nanocevice (angl. *tunneling nanotubes*), miRNA – mikro-RNA.

kinezini in dineini, omogočajo prenos tovara po mikrotubulih, medtem ko miozini omogočajo prenos tovara po aktinskih filamentih. S prisotnostjo miozinov Va in X je bil dokazan prenos po aktinskih filamentih v TNT (1, 36). Tudi v TNT urotelijskih celic smo dokazali miozin Va ter dinein, ki tovor premika proti minus koncu mikrotubulov, in kinezin 5B, ki premika tovor proti plus koncu mikrotubulov. Tako smo potrdili dvosmerni prenos po mikrotubulih po TNT (37). Poleg razpoložljivih motornih proteinov je prenos tovara v tarčno celico odvisen tudi od ultrastrukture področja, kjer se TNT pripenja na tarčno celico. Znano je, da so TNT lahko odprtega tipa (angl. *open-ended*

TNT) ali zaprtega tipa (angl. *close-ended TNT*) (slika 4). Pri TNT odprtega tipa je med donorsko in tarčno celico neposredna povezava citoplazme in plazmaleme TNT ter tarčne celice, ki omogoča prehod večjim molekulam in celičnim organelom. Pri TNT zaprtega tipa pa je na meji med TNT in plazmalemo tarčne celice presledkovni stik, ki omogoča le prehod majhnih molekul velikosti < 1 kDa ter kalcijevih ionov (slika 4). Le-ti se najverjetneje širijo iz donorske v tarčno celico v smeri koncentracijskega gradienta (38). Prenos bakterij BCG po zunanji strani TNT makrofagov poteka tako, da se bakterije najprej ujamejo na površino TNT, nato pa se s konstitutivnim



Slika 4. Načina povezovanja celic s tunelskimi nanocevkami (angl. *tunneling nanotubes*, TNT). Kadar se na mestu povezave plazmalema TNT in plazmalema tarčne celice zlijeta (puščica), nastane TNT odprtega tipa (A). Kadar do zlitja ne pride in ni neposredne povezave med citoplazmama povezanih celic (puščica), nastane TNT zaprtega tipa (B).

tokom gradnikov plazmaleme pomikajo proti tarčni celici, ki jih fagocitira (26). Endocitoza je tudi eden od načinov prenosa snovi v TNT zaprtega tipa. Prehod tovora po TNT iz donorske celice v tarčno celico se sproži, pospeši ali poveča zaradi stresnih razmer (hipoksija, H_2O_2 , pomanjkanje seruma, UV-sevanje) (39).

VLOGA TUNELSKIH NANOCEVK V FIZIOLOŠKIH IN PATO(FIZIOLOŠKIH) PROCESIH

Čeprav večina raziskav prikazuje vlogo TNT pri nastanku ali razširjanju bolezni, prispevajo tudi k ohranjanju funkcij in homeostaze zdravega tkiva (slika 5). Od narave tovora je odvisno, ali bodo TNT delovale v prid zdravemu ali bolezenskemu stanju.

V nadaljevanju bomo osvetlili primere, kjer TNT prispevajo k normalnemu delovanju celic, ter njihovo vlogo pri nastanku in poteku različnih bolezni.

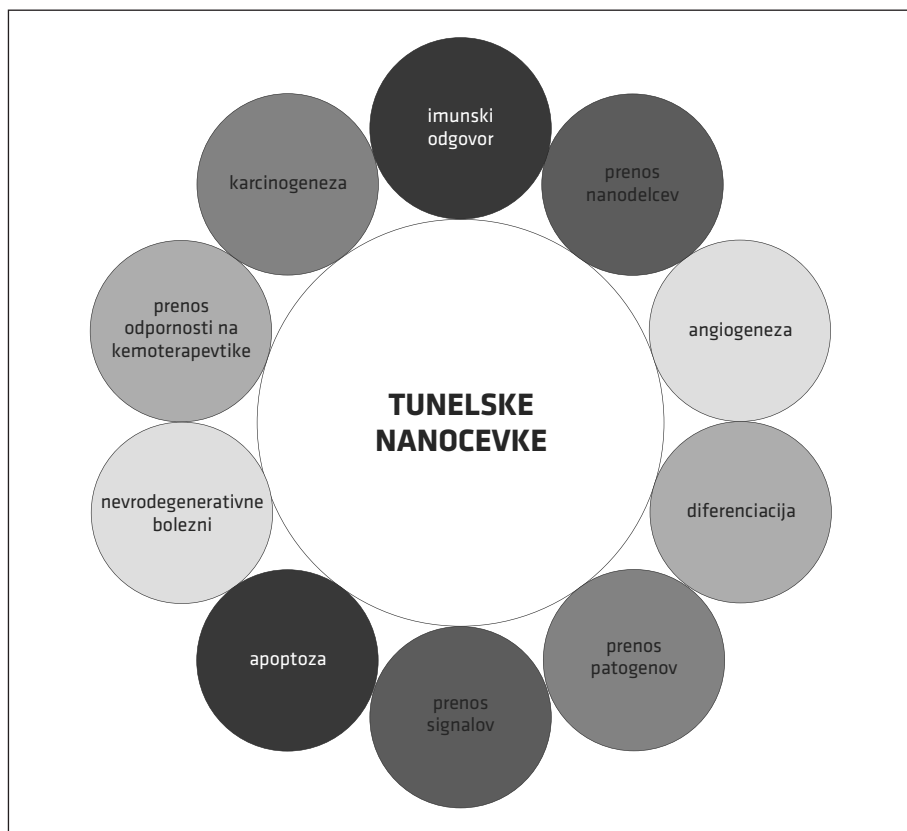
Vloga tunelskih nanocevk v fizioloških procesih

Vloga TNT je bila posredno dokazana pri angiogenezi razvijajočih se možganov človeka, in sicer na tkivnih rezinah zarodka v 22. tednu gestacije. Errede in sodelavci so

našli TNT, ki so povezovale pericite krvno-možganske pregrade s periciti oddaljenih kapilar (40). Nakazana je bila tudi vloga TNT pri hitrejši in boljši predstavitvi antigenov. V tem primeru so ugotovili, da se po membranski strani TNT celic raka materničnega vratu, imenovanih HeLa (osamitev iz tumorja bolnice Henriette Lacks), prenašajo molekule glavnega kompleksa tkivne skladnosti humanega levkocitnega antigena A2 (HLA-A2) (41). V drugem primeru pa so ugotovili, da je izražanje beljakovine LST1 (angl. *leukocyte-specific transcript 1*) spodbudilo sestavljanje molekularnega kompleksa, odgovornega za tvorbo TNT, kar je pospešilo prenos HLA-A2 med celicami (42). Tudi pri diferenciaciji osteoklastov, zlasti v procesu zlivanja predhodnikov osteoklastov *in vitro* in *in vivo*, so se pojavili številni TNT. Po TNT so opazili hiter prenos DC-STAMP, transmembranske beljakovine, ki je bistvena za zlivanje celic pri osteoklastogenezi (43, 44).

Vloga tunelskih nanocevk v (pato)fizioloških procesih

Prispevek TNT v patologiji je, da omogočajo prenos in razširjanje za celice škodljivega tovora, kot so onkoproteini, poškodno-



Slika 5. Tunelske nanocevkve so vpletene v celične procese, ki lahko vodijo v patološke spremembe, ali pa so del normalne fiziologije celic.

vani organeli, virusi, bakterije, infektivni delci (prioni, serumski amiloid A, α -sinuklein, virioni) (slika 3). Tako črevesne rakave celice LoVo z mutirano različico virusnega onkogenega homologa Kirsten podganjega sarkoma (angl. *Kirsten rat sarcoma*, KRAS) s pomočjo TNT prenesejo mutiran onkoprotein K-Ras v črevesne rakave celice divjega tipa brez mutirane različice. Med rakavimi celicami z izraženim KRAS je smer prenosa onkoproteina K-Ras iz bolj agresivnih donorskih celic v manj agresivne tarčne črevesne rakave celice (23). Pridobitev onkoproteina K-Ras poveča fosforilacijo kinaze, uravnavane z zunajceličnim signalom (angl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK), in poveča nastanek TNT

v tarčnih celicah brez K-Ras (23). Celice glioblastoma lahko preko TNT pridobijo mitohondrije iz zdravih astrocitov iz tumorskega mikrookolja, zaradi česar pride do povečane proliferacije celic in sinteze ATP rakavih celic ter ohranitve rakotvornosti (45).

Tudi toksični beljakovinski skupki, kot so prioni, amiloid β , tau, mutirani huntingtin (mHTT) in α -sinuklein, ki se kopičijo pri nevrodegenerativnih boleznih, kot so Alzheimerjeva, Parkinsonova in Huntingtonova bolezen, se prenašajo po TNT. Izpostavili bomo α -sinuklein, ki je presinaptična beljakovina, katere skupki imajo ključno vlogo pri nastanku Parkinsonove bolezni, saj se kopičijo v nevronih in povzročajo

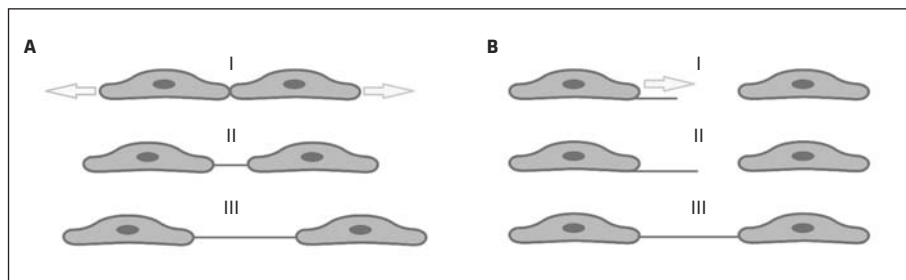
vnetje ter celično smrt. Izkazalo se je, da TNT, ki nastanejo med celicami mikroglije, in TNT med nevroni in celicami mikroglije, omogočajo prenos tako α -sinukleina kot mitohondrijev (24). Po TNT se α -sinuklein prenaša znotraj lizosomov (46). Skupki α -sinukleina se prenašajo predvsem iz nevronov v celice mikroglije, kar se predvideva kot mehanizem za razbremenitev nakopičenih skupkov in s tem zmanjšanje vnetja. Še več, v nasprotni smeri celice mikroglije prenašajo mitohondrije, prednostno v nevrone, nakopičene z α -sinukleinom, kar predstavlja morebitni reševalni mehanizem (24). Celice mikroglije, ki so jih darovali bolniki s Parkinsonovo boleznijo, so pokazale slabšo zmožnost za prenos skupkov po TNT, kar je vodilo v povečano vnetje ter celično smrt celic mikroglije (47). Tovrstne ugotovitve govorijo v prid pomenu TNT pri medsebojnih interakcijah nevronov in celic mikroglije.

Tudi HIV-1 npr. izkorišča TNT za širitev iz žariščne okužene celice v okoliške zdrave celice. Zelo verjetno lahko virusi tudi nadzorujejo nastajanje TNT med okužbo, tako da sprožijo tvorbo TNT in s tem stopnjujejo razširjanje (25, 48). Tudi koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) se lahko iz ene celice v drugo širi tako po citoplaz-

mi znotraj veziklov, obdanih z dvojno membrano, kot po zunajcelični strani membrane TNT (49). Prenos veziklov znotraj TNT posredujejo aktinski filamenti z miozinom Va (1). Za razširjanje okužbe z BCG je bilo ugotovljeno, da se prenaša po zunajcelični strani TNT in v tarčno celico vstopi s fagocitozo (26). Raziskave torej kažejo na večplastno vlogo TNT, ki je lahko povezana z različnimi bolezenskimi stanji. Navedeni primeri tako izpostavljajo njeno vlogo pri nastanku in napredovanju raka, nevrodegenerativnih boleznih ter pri širjenju virusnih in bakterijskih okužb.

NASTANEK TUNELSKIH NANOCEVK

Za ugotovitev načina nastanka TNT je potrebno snemanje živih celic, saj označevalci, ki bi TNT ločevali po načinu nastanka, niso znani. TNT nastanejo na dva načina. Pri prvem načinu nastanejo z oddaljevanjem tesno stikajočih se celic (slika 6), kar je prevladujoči način nastajanja TNT *in vitro*. Pri drugem načinu nastanejo z rastjo filopodiju podobnega izrastka proti tarčni celici oz. s povezovanjem celic (slika 6). Ta način je bolj značilen za relativno negibljive celice (npr. nevrone in epitelijske celice) (50). Za stabilno pritrnitev TNT na tarčno celico so pomembne beljakovine adherentnih stikov, N-kadherini in β -katenini (7, 9, 51, 52).



Slika 6. Dva načina nastanka tunelskih nanocevk (angl. *tunneling nanotubes*, TNT). Nastajanje TNT z oddaljevanjem celic (angl. *keeping contact TNT*) (A). Pritrjeni celici (I) se ločita (II), z oddaljevanjem pa med njima nastane TNT (III). Nastajanje TNT z rastjo filopodiju podobnega izrastka (angl. *making contact TNT*) (B). Filopodiju podoben izrastek (I) se izteza proti sosednji celici po podlagi (II). Ko s celico vzpostavi stik, nastane TNT, ki nima več stika s podlago (III).

TNT se spontano tvorijo v fizioloških razmerah, vendar jih celice pod vplivom stresnih dejavnikov tvorijo več. Nastajanje TNT pospešujejo vnetje, oksidativni stres, hiperglikemični medij, pomanjkanje seruma, nizek pH in UV-sevanje (53, 54). Ko so naredili kokulturo s stresiranimi astrociti (celice so predhodno izpostavili brezserumskemu hranilnemu mediju ali hranilnemu mediju z dodanim H_2O_2) in nestresiranimi astrociti, so TNT vedno tvorile stresirane celice proti nestresiranim celicam in ne obratno (19). Po TNT so se prenesli nepoškodovani mitohondriji iz nestresiranih celic v stresirane celice feokromocitoma PC12 in ledvične tubularne celice, s čimer so se stresirane celice izognile apoptozi (43, 44). Primer škodljivega TNT-sporazumevanja pa so odkrili med celicami glioblastoma in netumorskimi astrociti, kjer je zaradi TNT-povezav prišlo do prilagoditve netumorskih astrocitov na hipoksijo in na tumorsko presnovo (55). V naših raziskavah na kokulturah rakavih in normalnih urotelijskih celic smo ugotovili, da celice, ki jih je številčno manj, tvorijo TNT do celic, ki jih je številčno več. Torej, ko smo nasadili rakave in normalne urotelijske celice v razmerju 1:40, so rakave celice tvorile približno osemkrat več TNT do normalnih celic kot normalne celice TNT do rakavih celic (37).

Kljub poznavanju nekaterih molekul pri nastanku TNT pri posameznih tipih celic so splošni spodbujevalci nastanka TNT in signalne poti, vključene v nastanek TNT, še slabo poznani. Zelo verjetno je, da različni mehanizmi prevladujejo v različnih vrstah celic. Pri začetku nastanka TNT ima pomembno vlogo polimerizacija aktina (56). V astrocitih se TNT oblikujejo med stresiranimi in nestresiranimi celicami. Njihovo tvorbo v glavnem nadzira transkripcijski dejavnik p53. V nevronih in astrocitih oksidativni stres povzroči aktivacijo p53, ki posledično poveča izražanje receptorja epidermalnega rastnega dejav-

nika (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), aktivira signalno pot PI3K/Akt/mTOR in sproži nastanek TNT (19). V makrofagih in podocitih pa je nastanek TNT sprožen z izražanjem citosolne beljakovine M-Sec, preko katerega se proži polimerizacija globularnega aktina (G-aktin) in ki sproži začetek izvihavanja plazmaleme za tvorbo TNT (57, 58).

TUNELSKÉ NANOCEVKE *IN VIVO*

Pomembna prelomnica pri raziskovanju TNT je bilo odkritje TNT med celicami imunskega sistema *in vivo*, in sicer med mieloidnimi celicami v roženici zdrave miši (15). TNT so odkrili tudi med makrofagi v mišičnem tkivu miši, med osteoklasti pri podganah ter med periciti v krvno-možganski pregradi človeškega zarodka (17, 40, 59). V rakavem tkivu so TNT odkrili v vzorcih tumorjev humanega pljučnega karcinoma in mezotelioma, tumorjih jajčnika in karcinoma grla (16, 60). Funkcionalne raziskave na TNT so bile narejene na miših z gliomi in miših z intrakranialno injekcijo fluorescenčno označenega α -sinukleina (47, 61).

Skupna lastnost TNT v tkivih je, da so pogosto ukrivljene, saj druge celice in gost preplet molekul v medcelični preprečujejo, da bi se celice povezale z ravnimi TNT na najkrajši razdalji (15, 16).

Raziskovanje TNT v tkivih je pomembno tako za razumevanje njihove fiziološke vloge kot tudi vloge TNT pri nastanku in razvoju bolezni, vendar je raziskav o TNT v tkivih neprimerljivo manj kot o TNT *in vitro*. Velik izziv je namreč prepoznavanje TNT v zapletenem večceličnem okolju z veliko medceličnine, kot so živalski modeli ali tumorske resekcije. Prav tako še ne poznamo značilnega označevalca TNT, ločljivost svetlobne mikroskopije pa ne omogoča morfološke opredelitve teh povezav v tkivnem okolju. Naslednji korak pri določanju patofiziološke vloge TNT v boleznih bo tudi povezati nove izsledke z etiologijo,

napredovanjem in odzivom teh bolezni na trenutne načine zdravljenja.

MOŽNOSTI UPORABE TUNELSKIH NANOCEVK V KLINIČNE NAMENE

Kljub temu da so raziskave o TNT še vedno zelo bazične, rezultati kažejo na njihov morebiten pomen pri zdravljenju. V raziskavah so TNT predstavljene predvsem kot strukture, ki jih pri zdravljenju tarčimo, ali kot strukture za tarčno dostavo učinkovin. V prvem primeru TNT predstavljajo možno tarčo za zdravila, ki bi s prekinitvijo TNT prekinila medcelični prenos signalov, onkogenih beljakovin, miRNA in spodbujevalcev celičnih delitev ter s tem ustavila rast in širitev tumorja (62). Namreč, TNT med rakavimi celicami ter rakavimi in stromalnimi celicami, ki tvorijo tumorsko mikrookolje, zelo verjetno pripomorejo k razvoju in napredovanju tumorja ter k pripravi na invazijo tumorja in nastanek zasevkov (63, 64). Ker se iz endotelijskih celic v rakave celice po TNT prenašajo mitohondriji in z njimi povezana odpornost na kemoterapevtike, bi tako s tarčenjem TNT lahko preprečili odpornost rakavih celic na kemoterapevtike (63). Tarčna zdravila, ki bi porušila TNT, bi bila zlasti koristna kot pomožno zdravljenje v pooperativnem procesu, ko se ostanek posamičnih rakavih celic s pomočjo TNT lahko ponovno poveže med sabo v maligni tumor (6). Čeprav specifični zaviralci nastajanja TNT še niso bili opisani, se nastajanje TNT *in vitro* lahko prekine z uporabo toksinov, ki depolarizirajo aktinske filamente, kot sta npr. citohalazin D ali latrunkulin A (39).

Po drugi strani bi TNT-povezave lahko uporabili za izboljšanje prenosa med celicami in spodbujanje dostave terapevtikov do težko dostopnih populacij celic. Ker se po TNT prenašajo tudi liposomi, nano- in mikrodelci, bi lahko v prihodnosti s konjugacijo le-teh s terapevtiki lahko izkoristili tarčno dostavo po TNT (17, 31, 32, 65). *In vitro* so to pokazali s prenašanjem več-

funkcijskih liposomov po TNT med celicami glioblastoma (32). Zasnovali so terapevtske liposome, funkcionalizirane s protirakavim zdravilom doksorubicinom, ter s peptidom apolipoprotein E (apoE) in klorotoksinom kot ligandoma za celice glioblastoma. S tem so pokazali, da so TNT morebitno uporabne kot kanali za dostavo zdravil pri zdravljenju raka, saj omogočajo medcelično prerazporeditev tega zdravila v bližnje in oddaljene celice ter tako dosežejo izolirane tumorske niše, ki so s preprosto difuzijo zdravil v možganskem parenhimu težko dosegljive (32).

Predvsem je bilo odkritje prenosa mitohondrijev po TNT v različnih celičnih modelih monokultur in kokultur tisto, kjer so se TNT pokazali kot osnova za celično zdravljenje, s katerim bi se lahko nadomestili poškodovani mitohondriji. S prenosom zdravih mitohondrijev po TNT bi tako lahko nadomestili mitohondrije v poškodovanih celicah in podprli preživetje celic, kot smo to opisali pri prenosu zdravih mitohondrijev iz celic mikroglije po TNT v nevrone, nakopičene s skupki α -sinukleina (47).

TNT imajo zanimivo dvojno vlogo, saj lahko blažijo ali spodbujajo neko bolezensko stanje. Povečanje ali zaviranje nastajanja TNT se kaže kot učinkovita strategija zdravljenja več bolezni, pri čemer je potreben razvoj učinkovitih in varnih zdravil, usmerjenih proti TNT.

ZAKLJUČEK

V preglednem članku smo povzeli ključne lastnosti TNT, njihovo vlogo v zdravih in patološko spremenjenih celicah ter možnost uporabe v klinične namene. V dvajsetih letih raziskav predvsem na *in vitro* modelih je poznavanje strukture, delovanja in vloge TNT v različnih patoloških stanjih napredovalo, še vedno pa ostajajo neznanka specifični označevalci TNT ter signalne poti nastajanja TNT. Ne vemo tudi, ali so TNT lastnost vseh vrst rakavih celic, kakšne

spremembe lahko tovor, ki ga celice prejmejo po TNT, povzroči in ali strukturna raznolikost TNT ustreza različnim vlogam v medceličnem sporazumevanju. V nadaljnjem raziskovanju je zato potreben razvoj 3D-*in vitro* modelov, ki bi bili bolj reprezentativni pokazatelj bolezenskega okolja (tumorsko, nevrodegenerativno) kot klasični 2D-*in vitro* modeli. Izziv v raz-

skovanju TNT predstavljajo tudi napredne mikroskopske tehnike za opazovanje TNT v zapletenejšem 3D-okolju. TNT so pomembna celična struktura, ki jo je treba nadalje raziskovati na celično-biološki in molekularno-genetski ravni, da bi te raziskave v prihodnosti omogočile nova in učinkovitejša zdravljenja.

LITERATURA

1. Rustom A, Saffrich R, Markovic I, et al. Nanotubular highways for intercellular organelle transport. *Science*. 2004; 303 (5660): 1007–10. doi: 10.1126/science.1093133
2. Lagalwar S. Mechanisms of tunneling nanotube-based propagation of neurodegenerative disease proteins. *Front Mol Neurosci*. 2022; 15: 957067. doi: 10.3389/fnmol.2022.957067
3. Matejka N, Reindl J. Perspectives of cellular communication through tunneling nanotubes in cancer cells and the connection to radiation effects. *Radiat Oncol*. 2019; 14 (1): 218. doi: 10.1186/s13014-019-1416-8
4. Resnik N, Prezelj T, De Luca GMR, et al. Helical organization of microtubules occurs in a minority of tunneling membrane nanotubes in normal and cancer urothelial cells. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 17133. doi: 10.1038/s41598-018-35370-y
5. Resnik N, Erman A, Veranič P, et al. Triple labelling of actin filaments, intermediate filaments and microtubules for broad application in cell biology: Uncovering the cytoskeletal composition in tunneling nanotubes. *Histochem Cell Biol*. 2019; 152 (4): 311–7. doi: 10.1007/s00418-019-01806-3
6. Resnik N, Baraga D, Glažar P, et al. Molecular, morphological and functional properties of tunnelling nanotubes between normal and cancer urothelial cells: New insights from the *in vitro* model mimicking the situation after surgical removal of the urothelial tumor. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 934684. doi: 10.3389/fcell.2022.934684
7. Baraga D. Ugotavljanje prisotnosti membranskih nanocevk med rakavimi in normalnimi urotelijskimi celicami [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2015.
8. Pinto G, Brou C, Zurzolo C. Tunneling nanotubes: The fuel of tumor progression?. *Trends Cancer*. 2020; 6 (10): 874–88. doi: 10.1016/j.trecan.2020.04.012
9. Veranič P, Lokar M, Schütz GJ, et al. Different types of cell-to-cell connections mediated by nanotubular structures. *Biophys J*. 2008; 95 (9): 4416–25. doi: 10.1529/biophysj.108.131375
10. Sartori-Rupp A, Cordero Cervantes D, Pepe A, et al. Correlative cryo-electron microscopy reveals the structure of tnts in neuronal cells. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 342. doi: 10.1038/s41467-018-08178-7
11. Alimohamadi H, Ovrzyn B, Rangamani P. Modeling membrane nanotube morphology: The role of heterogeneity in composition and material properties. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 2527. doi: 10.1038/s41598-020-59221-x
12. Pulze L, Congiu T, Brevini TAL, et al. MCF7 spheroid development: New insight about spatio/temporal arrangements of TNTs, amyloid fibrils, cell connections, and cellular bridges. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5400. doi: 10.3390/ijms21155400
13. Whitehead J, Zhang J, Harvestine JN, et al. Tunneling nanotubes mediate the expression of senescence markers in mesenchymal stem/stromal cell spheroids. *Stem Cells*. 2020; 38 (1): 80–9. doi: 10.1002/stem.3056
14. Pinto G, Saenz-de-Santa-Maria I, Chastagner P, et al. Patient-derived glioblastoma stem cells transfer mitochondria through tunneling nanotubes in tumor organoids. *Biochem J*. 2021; 478 (1): 21–39. doi: 10.1042/BCJ20200710
15. Chinnery HR, Pearlman E, McMenamin PG. Cutting edge: Membrane nanotubes in vivo: A feature of MHC class II+ in the mouse cornea. *J Immunol*. 2008; 180 (9): 5779–83. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.5779

16. Lou E, Fujisawa S, Morozov A, et al. Tunneling nanotubes provide a unique conduit for intercellular transfer of cellular contents in human malignant pleural mesothelioma. *PLoS One*. 2012; 7 (3): e33093. doi: 10.1371/journal.pone.0033093
17. Rehberg M, Nekolla K, Sellner S, et al. Intercellular transport of nanomaterials is mediated by membrane nanotubes in vivo. *Small*. 2016; 12 (14): 1882–90. doi: 10.1002/smll.201503606
18. Wang X, Gerdes HH. Transfer of mitochondria via tunneling nanotubes rescues apoptotic PC12 cells. *Cell Death Differ*. 2015; 22 (7): 1181–91. doi: 10.1038/cdd.2014.211
19. Wang Y, Cui J, Sun X, et al. Tunneling-nanotube development in astrocytes depends on p53 activation. *Cell Death Differ*. 2011; 18 (4): 732–42. doi: 10.1038/cdd.2010.147
20. Lokar M, Kabaso D, Resnik N, et al. The role of cholesterol-sphingomyelin membrane nanodomains in the stability of intercellular membrane nanotubes. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7: 1891–902. doi: 10.2147/IJN.S28723
21. Veranič P, Lokar M, Schütz GJ, et al. Different types of cell-to-cell connections mediated by nanotubular structures. *Biophys J*. 2008; 95 (9): 4416–25. doi: 10.1529/biophysj.108.131375
22. Osteikoetxea-Molnár A, Szabó-Meleg E, Tóth EA, et al. The growth determinants and transport properties of tunneling nanotube networks between B lymphocytes. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73 (23): 4531–45. doi: 10.1007/s00018-016-2233-y
23. Desir S, Wong P, Turbyville T, et al. Intercellular transfer of oncogenic KRAS via tunneling nanotubes introduces intracellular mutational heterogeneity in colon cancer cells. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (7): 892. doi: 10.3390/cancers11070892
24. Chakraborty R, Nonaka T, Hasegawa M, et al. Tunneling nanotubes between neuronal and microglial cells allow bi-directional transfer of α -synuclein and mitochondria. *Cell Death Dis*. 2023; 14 (5): 329. doi: 10.1038/s41419-023-05835-8
25. Sowinski S, Jolly C, Berninghausen O, et al. Membrane nanotubes physically connect T cells over long distances presenting a novel route for HIV-1 transmission. *Nat Cell Biol*. 2008; 10 (2): 211–9. doi: 10.1038/ncb1682
26. Onfelt B, Nedvetzki S, Benninger RK, et al. Structurally distinct membrane nanotubes between human macrophages support long-distance vesicular traffic or surfing of bacteria. *J Immunol*. 2006; 177 (12): 8476–83. doi: 10.4049/jimmunol.177.12.8476
27. Lee HJ, Suk JE, Patrick C, et al. Direct transfer of alpha-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies. *J Biol Chem*. 2010; 285 (12): 9262–72. doi: 10.1074/jbc.M109.081125
28. Gittes F, Mickey B, Nettleton J, et al. Flexural rigidity of microtubules and actin filaments measured from thermal fluctuations in shape. *J Cell Biol*. 1993; 120 (4): 923–34. doi: 10.1083/jcb.120.4.923
29. Kabaso D, Lokar M, Kralj-Iglič V, et al. Temperature and cholera toxin B are factors that influence formation of membrane nanotubes in RT4 and T24 urothelial cancer cell lines. *Int J Nanomedicine*. 2011; 6: 495–509. doi: 10.2147/IJN.S16982
30. Astanina K, Koch M, Jüngst C, et al. Lipid droplets as a novel cargo of tunnelling nanotubes in endothelial cells. *Sci Rep*. 2015; 5: 11453. doi: 10.1038/srep11453
31. Kristl J, Plajnšek KT, Kreft ME, et al. Intracellular trafficking of solid lipid nanoparticles and their distribution between cells through tunneling nanotubes. *Eur J Pharm Sci*. 2013; 50 (1): 139–48. doi: 10.1016/j.ejps.2013.04.013
32. Formicola B, D'Aloia A, Dal Magro R, et al. Differential exchange of multifunctional liposomes between glioblastoma cells and healthy astrocytes via tunneling nanotubes. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019; 7: 403. doi: 10.3389/fbioe.2019.00403
33. Panasiuk M, Rychłowski M, Derewińko N, et al. Tunneling nanotubes as a novel route of cell-to-cell spread of herpesviruses. *J Virol*. 2018; 92 (10): e00090–18. doi: 10.1128/JVI.00090-18
34. Gerdes HH, Bukoreshtliev NV, Barroso JF. Tunneling nanotubes: A new route for the exchange of components between animal cells. *FEBS Lett*. 2007; 581 (11): 2194–201. doi: 10.1016/j.febslet.2007.03.071
35. Alberts B. *Molecular biology of the cell*. 6th ed. New York: Garland Science; 2014.
36. Uhl J, Gujarathi S, Waheed AA, et al. Myosin-X? is essential to the intercellular spread of HIV-1 Nef through tunneling nanotubes. *J Cell Commun Signal*. 2019; 13 (2): 209–24. doi: 10.1007/s12079-018-0493-z
37. Resnik N, Baraga D, Glažar P, et al. Molecular, morphological and functional properties of tunnelling nanotubes between normal and cancer urothelial cells: New insights from the *in vitro* model mimicking the situation after surgical removal of the urothelial tumor. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 934684. doi: 10.3389/fcell.2022.934684
38. Wang X, Bukoreshtliev NV, Gerdes HH. Developing neurons form transient nanotubes facilitating electrical coupling and calcium signaling with distant astrocytes. *PLoS One*. 2012; 7 (10): e47429. doi: 10.1371/journal.pone.0047429

39. Kretschmer A, Zhang F, Somasekharan SP, et al. Stress-induced tunneling nanotubes support treatment adaptation in prostate cancer. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 7826. doi: 10.1038/s41598-019-44346-5
40. Errede M, Mangieri D, Longo G, et al. Tunneling nanotubes evoke pericyte/endothelial communication during normal and tumoral angiogenesis. *Fluids Barriers CNS.* 2018; 15 (1): 28. doi: 10.1186/s12987-018-0114-5
41. Schiller C, Huber JE, Diakopoulos KN, et al. Tunneling nanotubes enable intercellular transfer of MHC class I molecules. *Hum Immunol.* 2013; 74 (4): 412–6. doi: 10.1016/j.humimm.2012.11.026
42. Schiller C, Diakopoulos KN, Rohwedder I, et al. LST1 promotes the assembly of a molecular machinery responsible for tunneling nanotube formation. *J Cell Sci.* 2013; 126 (3): 767–77. doi: 10.1242/jcs.114033
43. Zhang L, Zhang Y. Tunneling nanotubes between rat primary astrocytes and C6 glioma cells alter proliferation potential of glioma cells. *Neurosci Bull.* 2015; 31 (3): 371–8. doi: 10.1007/s12264-014-1522-4
44. Takahashi A, Kukita A, Li YJ, et al. Tunneling nanotube formation is essential for the regulation of osteoclastogenesis. *J Cell Biochem.* 2013; 114 (6): 1238–47. doi: 10.1002/jcb.24433
45. Watson DC, Bayik D, Storevik S, et al. GAP43-dependent mitochondria transfer from astrocytes enhances glioblastoma tumorigenicity. *Nat Cancer.* 2023; 4 (5): 648–64. doi: 10.1038/s43018-023-00556-5
46. Abounit S, Bousset L, Loria F, et al. Tunneling nanotubes spread fibrillar α -synuclein by intercellular trafficking of lysosomes. *EMBO J.* 2016; 35 (19): 2120–38. doi: 10.15252/embj.201593411
47. Scheiblich H, Dansokho C, Mercan D, et al. Microglia jointly degrade fibrillar α -synuclein cargo by distribution through tunneling nanotubes. *Cell.* 2021; 184 (20): 5089–106.e21. doi: 10.1016/j.cell.2021.09.007
48. Hurtig J, Chiu DT, Onfelt B. Intercellular nanotubes: Insights from imaging studies and beyond. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2010; 2 (3): 260–76. doi: 10.1002/wnan.80
49. Pepe A, Pietropaoli S, Vos M, et al. Tunneling nanotubes provide a route for SARS-CoV-2 spreading. *Sci Adv.* 2022; 8 (29): eabo0171. doi: 10.1126/sciadv.abo0171
50. Gousset K, Marzo L, Commere PH, et al. Myo10 is a key regulator of TNT formation in neuronal cells. *J Cell Sci.* 2013; 126 (19): 4424–35. doi: 10.1242/jcs.129239
51. Kimura S, Hase K, Ohno H. Tunneling nanotubes: Emerging view of their molecular components and formation mechanisms. *Exp Cell Res.* 2012; 318 (14): 1699–706. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.05.013
52. Jansens RJJ, Van den Broeck W, De Pelsmaeker S, et al. Pseudorabies virus US3-induced tunneling nanotubes contain stabilized microtubules, interact with neighbouring cells via cadherins and allow intercellular molecular communication. *J Virol.* 2017; 91 (19): e00749–17. doi: 10.1128/JVI.00749-17
53. Kimura S, Hase K, Ohno H. The molecular basis of induction and formation of tunneling nanotubes. *Cell Tissue Res.* 2013; 352 (1): 67–76. doi: 10.1007/s00441-012-1518-1
54. Zhu D, Tan KS, Zhang X, et al. Hydrogen peroxide alters membrane and cytoskeleton properties and increases intercellular connections in astrocytes. *J Cell Sci.* 2005; 118 (16): 3695–703. doi: 10.1242/jcs.02507
55. Valdebenito S, Malik S, Luu R, et al. Tunneling nanotubes, TNT, communicate glioblastoma with surrounding non-tumor astrocytes to adapt them to hypoxic and metabolic tumor conditions. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 14556. doi: 10.1038/s41598-021-93775-8
56. Zhang J, Zhang Y. Membrane nanotubes: Novel communication between distant cells. *Sci China Life Sci.* 2013; 56 (11): 994–9. doi: 10.1007/s11427-013-4548-3
57. Hase K, Kimura S, Takatsu H, et al. M-Sec promotes membrane nanotube formation by interacting with Ral and the exocyst complex. *Nat Cell Biol.* 2009; 11 (12): 1427–32. doi: 10.1038/ncb1990
58. Barutta F, Kimura S, Hase K, et al. Protective role of the M-Sec-tunneling nanotube system in podocytes. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32 (5): 1114–30. doi: 10.1681/ASN.2020071076
59. Zhang JQ, Takahashi A, Gu JY, et al. In vitro and in vivo detection of tunneling nanotubes in normal and pathological osteoclastogenesis involving osteoclast fusion. *Lab Invest.* 2021; 101 (12): 1571–84. doi: 10.1038/s41374-021-00656-9
60. Lou E, O'Hare P, Subramanian S, et al. Lost in translation: Applying 2D intercellular communication via tunneling nanotubes in cell culture to physiologically relevant 3D microenvironments. *FEBS J.* 2017; 284 (5): 699–707. doi: 10.1111/febs.13946
61. Osswald M, Jung E, Sahn F, et al. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature.* 2015; 528 (7580): 93–8. doi: 10.1038/nature16071
62. Thayanithy V, Dickson EL, Steer C, et al. Tumor-stromal cross talk: Direct cell-to-cell transfer of oncogenic microRNAs via tunneling nanotubes. *Transl Res.* 2014; 164 (5): 359–65. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.011
63. Lou E, Fujisawa S, Barlas A, et al. Tunneling nanotubes: A new paradigm for studying intercellular communication and therapeutics in cancer. *Commun Integr Biol.* 2012; 5 (4): 399–403. doi: 10.4161/cib.20569

64. Roehlecke C, Schmidt MHH. Tunneling nanotubes and tumor microtubes in cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (4): 857. doi: 10.3390/cancers12040857
65. Ferrati S, Shamsudeen S, Summers HD, et al. Inter-endothelial transport of microvectors using cellular shuttles and tunneling nanotubes. *Small*. 2012; 8 (20): 3151–60. doi: 10.1002/smll.201200472

Prispelo 15. 9. 2023

Anže Jarc¹, Simona Gaberšček², Katja Zaletel³

Ultrazvok ščitnice

Ultrasonography of the Thyroid Gland

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: UZ, doplerski UZ, elastografija, ščitnica, ščitnični nodus, tiroiditis

UZ ščitnice je dostopna in neinvazivna metoda, ki nudi koristne informacije za opredelitev ščitničnih bolezni. Omogoča meritev dimenzij ter izračun prostornine ščitnice in ščitničnih nodusov, pa tudi oceno ehogenosti, strukture, prekrvitve in elastičnosti tkiva. Zdrava ščitnica je izoehogena in homogena zgradbe. Ščitnični nodusi so pogosta patologija ščitnice, pri kateri nam UZ pomaga oceniti njihovo morebitno sumljivost – maligni nodusi imajo v primerjavi z benignimi pogosteje solidno in hipoehogeno zgradbo, višjo kot širšo obliko na prečni projekciji, nepravilne robove, mikrokalcinacije in so čvrstješi. V diagnostično opredelitev nodusa je nujno vključiti tudi scintigrafijo ščitnice; pri scintigrafsko hladnih nodusih je namreč indicirana UZ-vodena tankoigelnna biopsija, medtem ko pri hiperfunkcijskih (avtonomnih) nodusih ni utemeljena. Z UZ ščitnice ne moremo zanesljivo razlikovati med različnimi ščitničnimi boleznimi, ki prizadenejo celotno ščitnico, od katerih so najpogostejše Hashimotov tiroiditis, bazedovka, poporodni tiroiditis in subakutni tiroiditis. Pri razlikovanju naštetih bolezni nam pomaga ocena prekrvljenosti tkiva ščitnice, ki je pri bazedovki izrazitejša, obetavne dodatne diagnostične možnosti pa nudi tudi elastografija. Opredelitev ščitnične bolezni in odločitev o nadaljnji obravnavi je pogosto zahtevna, saj imajo številni posamezniki sočasno dve ali celo več ščitničnih bolezni, zato lahko zanesljiva ocena temelji le na celostni tirološki obravnavi, ki mora vključevati anamnezo, klinični pregled, laboratorijsko diagnostiko in UZ, v izbranih primerih pa še scintigrafijo ščitnice ter UZ-vodeno tankoigelnno biopsijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: ultrasonography, Doppler ultrasonography, elasticity imaging techniques, thyroid gland, thyroid nodule, thyroiditis

An ultrasonography (US) of the thyroid gland is an accessible and non-invasive method that provides valuable information for characterizing thyroid diseases. It enables the measurement of dimensions and the calculation of thyroid gland and thyroid nodule volume, as well as the assessment of echogenicity, structure, vascularization, and elasticity of the tissue. A healthy thyroid gland typically exhibits an isoechoic and homogeneous

¹ Anže Jarc, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; anze.jarc19@gmail.com

² Prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Izr. prof. dr. Katja Zaletel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

structure. Thyroid nodules are a common pathology and a US aids in assessing their potential suspiciousness. Compared to benign nodules, malignant ones often exhibit a solid and hypoechoic structure, a higher width-to-height ratio on transverse projection, irregular edges, microcalcifications, and have a higher elasticity index. A scintigraphy of the gland is also essential for the diagnostic characterization of the nodule, as a US-guided fine-needle biopsy is specifically recommended for scintigraphically cold nodules but not for hyperfunctional (autonomous) nodules. By using a thyroid US, we cannot reliably distinguish between different thyroid diseases that affect the entire thyroid gland, the most common of which are Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, postpartum thyroiditis, and subacute thyroiditis. Valuable information for defining the listed diseases can be obtained by assessing the vascularization of the thyroid tissue, which is more pronounced in Graves' disease, with elastography as a promising additional diagnostic option. Defining thyroid disease and deciding on further treatment is often challenging, as many individuals concurrently have two or even more thyroid diseases, a reliable assessment can thus only be based on a comprehensive thyroidological approach, which includes history, clinical examination, laboratory diagnostics, thyroid US, and in selected cases, thyroid scintigraphy, and US-guided fine needle biopsy.

UVOD

UZ-preiskava ščitnice je dostopna in neinvazivna metoda. Z njo lahko pridobimo koristne informacije o morfologiji ščitnice, kar pomembno prispeva k odločitvi o obravnavi bolnika. Tehnologija UZ-naprav je v zadnjih desetletjih močno napredovala; zaradi bistvenega izboljšanja kakovosti slike lahko danes odkrivamo tudi nekaj mm velike spremembe v žlezi. Ob UZ-preiskavah vratu in vratnih žil so pogoste naključne najdbe morfoloških sprememb v ščitnici, ki so pogost vzrok napotitve bolnika k tirologu. Z dodatnimi možnostmi, kot sta elastografija in doplerski UZ, je UZ ščitnice danes zanesljiva in dostopna metoda, ki skupaj s klinično oceno, laboratorijsko diagnostiko, scintigrafijo ščitnice in tankoigelnno biopsijo omogoča kakovostno obravnavo ščitničnih bolezni. Vseeno pa je pomembno poudariti, da je kakovost UZ-preiskave zelo odvisna od strokovnosti in izkušenj zdravnika izvajalca, saj so njegove veščine ključnega pomena za pravilno interpretacijo rezultatov.

V našem prispevku smo se poglobili v različne vidike UZ ščitnice, od tehničnih

izhodišč do morfoloških značilnosti zdrave in bolne ščitnice (1, 2). Osredotočili smo se na morfološke značilnosti, ki pripomorejo k razlikovanju med benignimi in malignimi nodusi, in k prepoznavanju difuznih ščitničnih bolezni. Poleg tega smo se posvetili tudi oceni prednosti in omejitev UZ-pregleda ščitnice ter oceni dodatnih možnosti, kot sta elastografija ščitnice in doplerski UZ. Naš cilj je bil opredeliti pomen teh preiskovalnih metod v sklopu celovitega pristopa k diagnostiki ščitničnih bolezni.

OSNOVE ULTRAZVOKA ŠČITNICE

Tehnične osnove ultrazvoka ščitnice

UZ-preiskavo ščitnice izvedemo po opravljeni anamnezi in kliničnem pregledu bolnika. Z njo skušamo pridobiti dodatne informacije o morfologiji ščitnice, ki nas lahko usmerijo pri nadaljnjih diagnostičnih postopkih, kamor spadajo laboratorijska diagnostika, scintigrafija ščitnice ter UZ-vodena tankoigelnna biopsija (3). Med izvedbo UZ ščitnice leži bolnik na preiskovalni mizi na hrbtu, spodnji del vratu mu položimo, tako da je vrat blago hipereksten-

diran. Za pregled ščitnice uporabljamo linearno sondo s frekvenco do 16 MHz, pri čemer moramo upoštevati, da ima UZ-slika ščitnice ob uporabi sonde z višjo frekvenco večjo ločljivost, vendar manjšo globino. Zato so za bolnike z več podkožnega maščevja ali z globljo lego ciljnih struktur na vratu primernejše frekvence 7,5–10 MHz. Tkivo ščitnice pregledamo v vzdolžni in prečni projekciji (4).

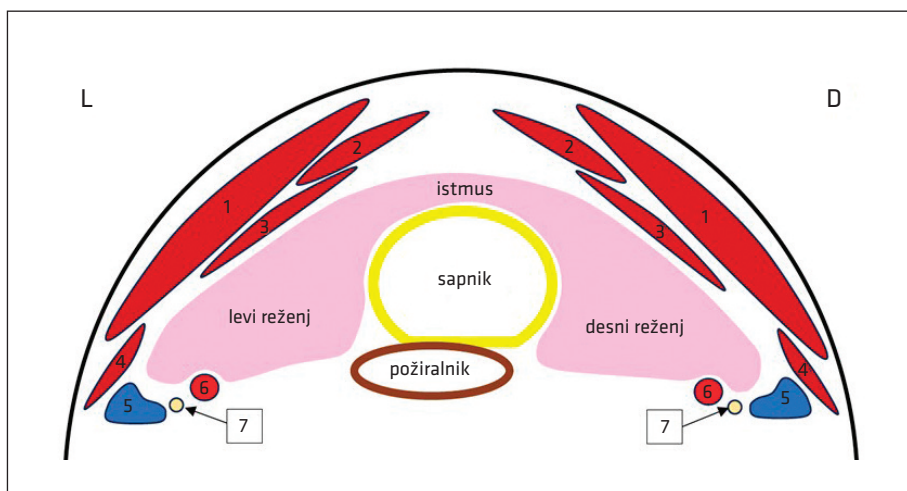
Anatomija ščitnice

Ščitnica ima levi in desni reženj ter istmus (preček). Normalen (zdrav) ščitnični reženj je v prečnem preseku hruškaste oblike in ima videz mlečnega stekla. Anteriorno ga omejujejo sternohioidna, sternotiroidna in omohioidna mišica, na lateralni strani pa sternokleidomastoidna mišica, karo tidna arterija in notranja jugularna vena. Posteriorno od ščitničnega režnja leži dolga mišica vratu (lat. *m. longus colli*), medialno pa sapnik (slika 1). Posteriorno za ščitnico običajno ležijo tudi obščitnice, vendar jih vidimo le, če so povečane, posteromedialno od levega ščitničnega režnja pa lahko včasih vidimo tudi požiralnik (5).

Po vratu navzgor v žlebu med sapnikom in požiralnikom potuje povratni grlni živec (lat. *n. laryngeus recurrens*), ki se v prsnem košu odcepi od vagalnega živca (lat. *n. vagus*) in senzorično oživčuje grlo pod ravno glasilk ter nekatere mišice glasilk. Z UZ ga ne vidimo, njegovo okvaro zaradi poškodbe ob operaciji ščitnice ali zaradi pritiska večjega nodusa v ščitnici pa prepoznamo klinično (6).

Vsak reženj ščitnice prehranjujeta zgornja in spodnja ščitnična arterija. Zgornja odda anteriorno vejo, ki anastomozira z vejo nasprotne strani, posteriorno vejo, ki anastomozira z vejo spodnje ščitnične arterije, in lateralno vejo. Spodnja ščitnična arterija se deli v dve veji. Ascendentna anastomozira s posteriorno vejo zgornje ščitnične arterije, descendentna pa z vejo nasprotne strani. Zgornja ščitnična vena in srednje ščitnične vene zbirajo kri iz zgornjega dela ščitnice. Vene, ki zbirajo kri iz spodnjega dela, pa tvorijo pred sapnikom preplet, iz katerega izhaja spodnja ščitnična vena (6).

Med UZ-pregledom ščitnice lahko naletimo tudi na anatomske nepravilnosti, ki so običajno povezane z motnjami v razvoju.



Slika 1. Anatomija vratu v ravnini istmusa ščitnice. 1 – sternokleidomastoidna mišica, 2 – sternohioidna mišica, 3 – sternotiroidna mišica, 4 – omohioidna mišica, 5 – notranja jugularna vena, 6 – skupna karotidna arterija, 7 – vagalni živec (lat. *n. vagus*). L – levo, D – desno.

Agenezija ali hipoplazija tkiva ščitnice navadno pomeni odsotnost ali manjrazvitost enega od režnjev, praviloma levega. O aberantnem tkivu ščitnice govorimo, kadar žleza ne leži na običajnem mestu; lahko je kjer koli na vratu. Če se nahaja na korenu jezika, govorimo o lingvalni ščitnici (lat. *struma linguae*). Ščitnica namreč v embrionalnem razvoju nastane na korenu jezika, nato vzdolž tiroglosalnega voda potuje po vratu navzdol do običajnega mesta, kjer se razvoj zaključi – če se žleza na poti ustavi nad grlom, razvoj režnjev lahko izostane, tkivo ščitnice pa najdemo nad grlnimi hrustanci. Aberantna ščitnica se lahko nahaja tudi v zgornjem medpljučju, kjer je nedostopna UZ-preiskavi. Ob istmusu lahko najdemo tudi tkivo ostanka tiroglosalnega voda, ki ga imenujemo piramidni reženj (5).

Ultrazvočne značilnosti ščitnice

Z UZ izmerimo dimenzije obeh ščitničnih režnjev in izračunamo prostornino žleze, opišemo ehogenost in strukturo, lahko pa tudi prekrvljenost in elastografske značilnosti tkiva. UZ-značilnosti ščitnice, ki jih opredelimo ob preiskavi, so predstavljene v tabeli 1.

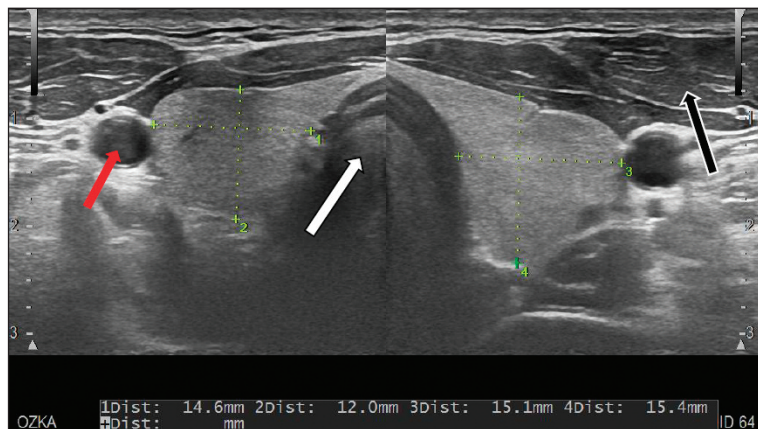
Dimenzije ščitničnih režnjev in prostornina žleze

Če žleza ni povečana, je za oceno velikosti ščitnice običajno primerna sonda dolžine 4 cm. Kadar je ščitnica povečana, je ocena prostornine enostavnejša z uporabo sonde dolžine 6 cm. Širino in globino režnja merimo v prečni projekciji, dolžino pa v vzdolžni projekciji (sliki 2 in 3). Prostornino ščitnice izračunamo po enačbi za prostornino ovoida, ki jo prikazuje enačba 1:

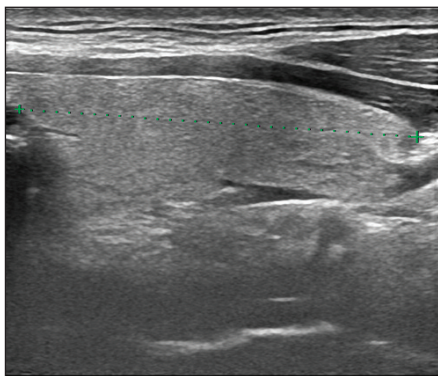
$$V_{\text{ščitnice}} = \frac{a_d \times b_d \times c_d}{\frac{\pi}{6}} + \frac{a_l \times b_l \times c_l}{\frac{\pi}{6}} \quad (1).$$

Pri tem a predstavlja dolžino, b širino, c globino, d desni reženj, l levi reženj, V pa prostornino (angl. *volume*). Prostornino istmusa pri tem zanemarimo oz. ga upoštevamo le, če je v njem večji nodus (5).

Na geografskih področjih z zadostno preskrbo z jodom, ki pomembno prispeva k uravnavanju prostornine žleze, širina in globina režnja zdrave ščitnice praviloma ne presegata 2 cm, dolžina pa je običajno manjša od 4,5 cm. Povprečna prostornina ščitnice pri zdravih odraslih je na področjih zadostne preskrbe z jodom 7–13 ml, pri moških pa je lahko tudi nekoliko večja (7, 8). Ob zadostni preskrbi



Slika 2. Prečni prerez in meritev širine in globine ščitnice. 1Dist – širina desnega režnja, 2Dist – globina desnega režnja, 3Dist – širina levega režnja, 4Dist – globina levega režnja, rdeča puščica – karotidna arterija, bela puščica – sapnik, črna puščica – mišica.



Slika 3. Vzдолžni prerez in meritev dolžine ščitnice. Dolžina reznja na sliki je 34,5 mm.

z jodom je bila v Sloveniji povprečna prostornina ščitnice pri otrocih, starih 13 let, 5,8 ml, pri ženskah v rodni dobi pa 7,3 ml (9, 10).

Ehogenost in struktura ščitnice

Ehogenost je odvisna od spremembe v akustični impedanci, ki je specifična za vsako snov in jo določata gostota snovi ter hitrost potovanja zvoka skozi snov, ki je odvisna še od stisljivosti snovi. Če je tkivo nehomogeno, se bo zaradi razlik v akustični impedanci med posameznimi deli tkiva odbilo več valov nazaj proti sondi. Zdrava ščitnica je izoehogena, mišice, ki jo obdajajo, so glede na ščitnico hipoehogene, hrustančni obročki v steni sapnika so hiperehogeni zaradi večje odbojnosti UZ, medtem ko zrak v sapniku ne odbija UZ-signalov (slika 2) (2, 4). Znotraj zdrave ščitnice lahko vidimo tudi 1–2 mm velike hipoehogene predele; to so žile, ki jih od cist lahko ločimo z barvnim doplerskim UZ (11, 12). Primer zdrave izoehogene in homogene ščitnice je prikazan na slikah 2 in 3. Hipoehogena in nehomogena struktura ščitnice je običajno patološka in jo obravnavamo v poglavju o boleznih ščitnice, ki prizadenejo celotno ščitnico.

Prekrvljenost ščitnice

Prekrvljenost ščitnice ocenjujemo z doplerskim UZ, pri katerem slikovni prikaz teme-

lji na spremembi frekvence UZ-valov pri premikajočih se objektih, kar je v našem primeru kri. Ločimo več tipov doplerskega UZ. Barvni doplerski UZ na običajno črno-belo sliko projicira hitrost in smer toka krvi – z modro je obarvana kri, ki teče stran od sonde, z rdečo pa kri, ki teče proti sondi, pri čemer velja, da svetlejši odtenki predstavljajo večjo hitrost. Energijski (angl. *power*) doplerski UZ je občutljivejši pri zaznavanju toka krvi, vendar ne omogoča meritve hitrosti toka. Spektralni doplerski UZ (slika 4) pa je najbolj uporaben za natančne meritve pretokov, saj lahko z njim izmerimo parametre, kot so največja hitrost pretoka v sistoli (angl. *peak systolic velocity*, PSV), hitrost ob koncu diastole (angl. *end-diastolic velocity*, EDV) ter rezistenčni indeks (RI) (12, 13).

Oceno prekrvljenosti parenhima ščitnice lahko delimo v štiri doplerske vzorce (14):

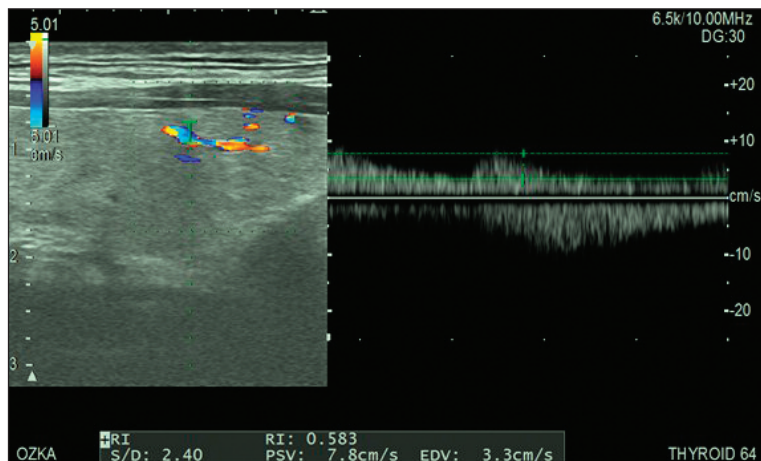
- vzorec 0: ni pretoka krvi v parenhimu, omejen na periferne arterije,
- vzorec 1: pretok v parenhimu, neenakomerno razporejen,
- vzorec 2: zmerno povečan pretok v parenhimu, razporejen v obliki krp, in
- vzorec 3: znatno povečan pretok v parenhimu, razporejen difuzno in homogeno.

Elastografske lastnosti ščitničnega tkiva

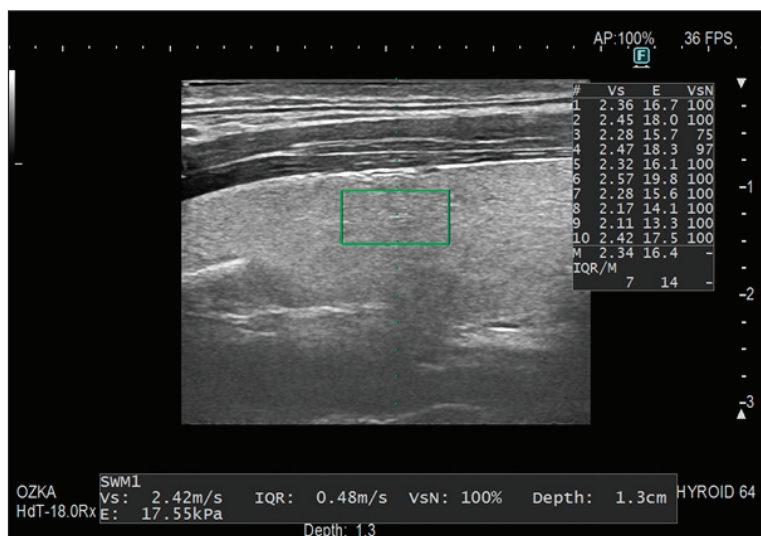
Meritev čvrstosti ščitničnega tkiva ali nodusa omogoča UZ-elastografija, tj. metoda, s katero izmerimo čvrstost tkiva s stopnjo deformacije, ki jo povzroči zunanja sila. Glede na izvor sile ločimo dve metodi elastografije. Pri obremenitveni elastografiji (angl. *strain elastography*, SE) mehanična obremenitev izvira iz operaterjevega pritiska sonde na tkivo ali iz notranjih mehaničnih sil, kot so npr. pulzacije karotidne arterije. Čvrstost je v tem primeru podana v obliki deformacijskega razmerja med merjenim tkivom in tkivom z znano čvrstostjo. Druga metoda, ki je novejša in natančnejša, pa je elastografija strižnih valov (angl. *shear wave elastography*, SWE), pri kateri deformacijo povzroči UZ-naprava

z oddajanjem mehaničnih zvočnih valov z nižjo frekvenco, čemur sledi meritev hitrosti strižnih valov, ki nastanejo med deformacijo tkiva. Hitrost strižnih valov je sorazmerna s čvrstostjo, ki jo po izvedeni meritvi programsko orodje UZ-naprave

preračuna v elastični indeks, podan v kPa (slika 5) (15). Elastografija v realnem času pa je zgolj kvalitativna metoda, ki prikaže barvno dvodimenzionalno (2D) sliko, na kateri so različno čvrsta tkiva obarvana drugače (16).



Slika 4. Spektralni doplerski UZ in meritve hitrosti pretoka. RI – rezistenčni indeks, PSV – največja hitrost pretoka v sistoli (angl. *peak systolic velocity*), EDV – hitrost ob koncu diastole (angl. *end-diastolic velocity*).



Slika 5. Elastografska meritev, opravljena z elastografijo strižnih valov. Vs – hitrost strižnih valov, E – elastični indeks.

Tabela 1. UZ-značilnosti, ki jih opredelimo ob preiskavi ščitnice.

LASTNOSTI	KATEGORIJE
Dimenzije obeh režnjev in prostornina	
Ehogenost	• izoehogena, • hipoehogena in • hiperehogena
Struktura	• homogena in • nehomogena
Prekrvljenost	• doplerski vzorec 0 (zmanjšana), • doplerski vzorec 1 (fiziološka), • doplerski vzorec 2 (povečana) in • doplerski vzorec 3 (izrazito povečana)
Elastografija	• primerna čvrstost in • povečana čvrstost

ULTRAZVOČNE ZNAČILNOSTI
PRI ŠČITNIČNIH BOLEZNIH
Nodusi

Ščitnični nodusi so zelo pogosti; ocenjujejo, da je njihova prevalenca do 67 %, pri tem je približno 10 % nodusov avtonomnih, 5–10 % pa malignih (17). Raziskave kažejo, da incidenca raka ščitnice narašča, med letoma 2000 in 2013 se je npr. v ZDA povečala s 7,1/100.000 prebivalcev na 17,6/100.000 prebivalcev (18). Ob visoki prevalenci nodusov je prepoznavanje bolnikov z rakom ščitnice velik izziv; želimo namreč pravočasno prepoznati in obravnavati bolnike, ki zdravljenje potrebujejo, ne da bi pri tem obremenili zdravstveni sistem s tistimi, ki ga ne.

Z UZ ocenimo prisotnost, število, velikost in lego nodusov, dodatne UZ-značilnosti pa lahko pripomorejo k oceni narave nodusa (tabela 2).

Ehogenost nodusa

Ehogenost nodusa praviloma ocenjujemo glede na zdravo izoehogeno okolno ščitnično tkivo. Takšna ocena je lahko težavna, če ima bolnik sočasno avtoimunsko bolezen ščitnice, kar ni redek pojav. V Sloveniji npr. vsako leto odkrijemo približno 2.000 bolnikov z avtoimunsko boleznijo ščitnice na 100.000 prebivalcev; ti bolniki imajo obi-

čajno hipoehogeno ščitnico s hipoehogenimi lisami, ki predstavljajo limfocitne infiltrate in jih moramo razlikovati od nodusov (9). Maligni nodusi so običajno hipoehogeni in le izjemoma hiperhogeni, vendar so pogosto hipoehogeni tudi benigni nodusi, ki so bistveno pogostejši od malignih (2).

Struktura nodusa

Pogosto so nodusi delno cistični, cistična komponenta pa je na UZ anehogena, v tem primeru ocenjujemo ehogenost solidnega dela nodusa. Včasih ima bolnik eno ali več cist brez solidnega tkiva, ki pa so običajno manjše od 2 cm. Z UZ-preiskavo ne moremo ločiti ciste ščitnice od drugih anehogenih sprememb v ščitnici, kot je npr. krvavitev (19, 20).

Ostale oblike nodusa

Pogosta najdba na UZ ščitnice so tudi manjše cistične formacije s svetlejšim hiperehogenim odbojem v notranjosti, ki ga imenujemo kometov rep – takšno benigno najdbo, ki nastane zaradi odboja UZ-valov od koloida znotraj ciste, moramo razlikovati od mikrokalcinacij, ki so znak malignosti (19, 20). Nekateri nodusi imajo spužvast vzorec, ker so v solidnem delu nodusa pregrade, ki ločujejo več manjših cist. Večinoma so

benigni (21). Tudi takšni nodusi imajo lahko hiperehogene odboje, ki nastanejo zaradi odboja od sept in ne predstavljajo mikrokalcinacij. Spužvast nodus je treba razlikovati od solidnega nodusa s cističnim delom, ki je povezan z večjim tveganjem za raka ščitnice (20, 22).

Kalcinacije nodusa

Mikrokalcinacije so opredeljene kot hiperehogena žarišča brez akustične sence, manjša od 1 mm. So sicer dokaj specifične (95 %) za raka ščitnice, vendar je občutljivost (59 %) nizka (23). Hiperehogen odboj naj bi ustvarjala psamomska telesca, ki so značilna za papilarni rak ščitnice (24). Makrokalcinacije so večje od 2 mm in povzročajo akustično senco; običajno jih vidimo na mestih nekroze ali fibroze. Pojavljajo

pa se lahko tako v benignih kot v malignih nodusih; pri tem je verjetnost za malignom večja, kadar se makrokalcinacije nahajajo v središču hipoehogenega nodusa (21). Makrokalcinacije so pogostejše povezane z medularnim rakom ščitnice (25). Najdemo lahko tudi periferne kalcinacije, ki obdajajo nodus kot jajčna lupina, njihov pomen v literaturi pa ni povsem pojasnjen, a ocenjujejo, da so v primerjavi z makrokalcinacijami pogostejše povezane z rakom ščitnice (20). UZ-najdba na enem mestu predrtih kalciniranih ovojnic lahko nakazuje invazivno rast (26).

Robovi nodusa

Robovi nodusa so jasno definirani in ravni ali pa zabrisani in nepravilni, kar je lahko povezano z invazivno rastjo malignoma (22).

Tabela 2. UZ-značilnosti, ki jih opredelimo ob opisu nodusa.

LASTNOSTI	KATEGORIJE
Velikost in lega	
Ehogenost	• izoehogen, • hipoehogen in • hiperehogen
Struktura	• soliden, • cističen in • mešan
Ostale oblike	• spužvast in • kometovi repi
Kalcinacije	• mikrokalcinacije, • makrokalcinacije in • periferne kalcinacije
Robovi	• jasni in • slabo definirani
Učinek »halo«	• neprekinjen in • prekinjen
Prekrvljenost	• povečana, • zmanjšana, • periferna in • centralna
Oblika	• okrogel, • nepravilen in • sferičen
Elastografija	• primerna čvrstost in • povečana čvrstost

Učinek »halo«

Učinek »halo« je opis hipoehogenega obroča, ki obdaja nodus in je najbolj značilen za benigne noduse, ki ob počasni neinvazivni rasti stiskajo okolno žilje. Druga vrsta učinka »halo« je debelejši, nepravilno oblikovan obroč na mestu fibrozne kapsule, ki lahko obdaja folikularni rak ali rak Hürthlovih celic (22). Pri meritvi velikosti nodusa upoštevamo tudi »halo« (20).

Prekrvljenost nodusa

Prekrvljenost nodusa ocenjujemo z barvnim doplerskim UZ in jo umestimo v eno od štirih kategorij (27):

- žile so odsotne,
- žile se nahajajo na obrobju nodusa (perinodalno),
- majhna prekrvljenost znotraj nodusa, s perinodalnim žiljem ali brez, ali
- očitna intranodalna prekrvljenost, s perinodalnim žiljem ali brez.

Izsledki raziskav kažejo, da lahko z energijskim doplerskim UZ razlikujemo med benignimi in malignimi nodusi z občutljivostjo 80–86 %, medtem ko je specifičnost 85–89 % (28). Ocena prekrvljenosti nodusa je koristna tudi ob izvedbi UZ-vodene tankoigelné biopsije, saj želimo pridobiti solidno tkivo nodusa brez večje primesi krvi.

Oblika nodusa

Tudi razmerje med širino in višino nodusa je pomembno. Za raka je značilna sferična oblika, ki poveča razmerje med površino in prostornino; ta značilnost je sicer specifična, a nizko občutljiva za malignome (29, 30).

Elastografija nodusa

V primerjavi z zdravim ščitničnim tkivom so maligni nodusi praviloma bolj čvrsti kot benigni. Čeprav je palpacija pomembno orodje izkušenega tirologa, objektivnejšo meritev čvrstosti omogoča UZ-elastografija. Dokazali so, da ima metoda SWE pri razlikovanju med malignimi in benignimi nodu-

si občutljivost 86 % in specifičnost 84 %, elastografija v realnem času pa ima primerljivo občutljivost in celo večjo specifičnost (90 %) (31, 32).

Razlikovanje med malignimi in benignimi nodusi

Izsledki raziskav torej kažejo, da z nobeno od naštetih posameznih značilnosti nodusa ne moremo razlikovati med malignimi in benignimi nodusi z dovolj veliko specifičnostjo in občutljivostjo, zato je treba upoštevati kombinacijo različnih značilnosti. Smernice za slikovno diagnostiko ščitnice, poročanje in podatkovni sistem (Thyroid Imaging, Reporting and Data System, TIRADS), ki so jih oblikovala različna strokovna združenja, predstavljajo pomoč pri opredelitvi tveganja za malignost ščitničnega nodusa. Med novejša priporočila sodijo smernice Evropskega tirološkega združenja (European Thyroid Association, ETA), EU-TIRADS, ki tveganje za malignen proces v ščitnici delijo v pet kategorij glede na prisotnost in videz nodusa (tabela 3). V kategorijo 1 se uvrščajo ščitnice brez nodusov, v kategorijo 5 pa tiste, ki vsebujejo nodus z vsaj eno od štirih UZ-značilnosti, ki so najbolj povezane z malignostjo. To so nepravilna oblika, slabo definirani robovi, mikrokalcinacije in hipoehogen videz nodusa. V kategorije 2, 3 in 4 sodijo nodusi, ki imajo majhno do zmerno verjetnost malignosti. Tankoigelnó biopsijo priporočajo pri nodusih kategorije 5, večjih od 10 mm, pri nodusih kategorije 4, večjih od 15 mm, ter pri nodusih kategorije 3, večjih od 20 mm (33, 34).

Usmeritve priporočil TIRADS glede spremljanja in tankoigelné biopsije nodusa niso povsem skladne s priporočili obravnave ščitničnih nodusov Evropskega združenja za nuklearno medicino (European Association of Nuclear Medicine, EANM) (35). Pomembna preiskava, ki jo je treba vključiti v diagnostično opredelitev nodusa, je namreč scintigrafija ščitnice, saj je tankoigelnó biopsija indicirana le pri

Tabela 3. Kategorije EU-TIRADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System) pri opredelitvi tveganja za malignost ščitničnega nodusa, ki jih je oblikovalo Evropsko tirolsko združenje (European Thyroid Association, ETA) (33, 34).

Kategorija EU-TIRADS	1	2	3	4	5
UZ-značilnosti	brez nodusa	cističen, spongiformen	ovoiden, jasni robovi, izo-/hiperehogen	ovoiden, jasni robovi, blago hipoehogen	nepravilna oblika, nepravilni robovi, mikrokalcinacije, hipoehogen ^a
Verjetnost malignosti (%)	/	≅ 0	2–4	6–17	26–87

^a Že ena od teh značilnosti je zadostna za uvrstitev v to skupino.

scintigrafsko hladnih nodusih in ni utemeljena pri benignih scintigrafsko hiperfunkcijskih avtonomnih nodusih. Pomemben delež avtonomnih nodusov se namreč glede na UZ-značilnosti uvršča v višje kategorije TIRADS, po aplikaciji radioaktivnega joda, ki je prva linija zdravljenja avtonomnih nodusov, pa se delež tistih, ki sodijo v višjo kategorijo TIRADS, še poveča (36).

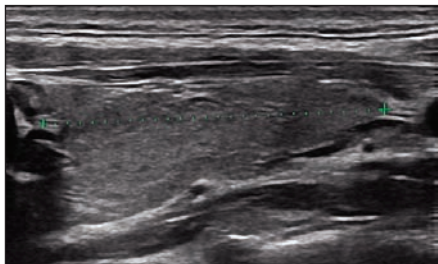
Tudi usmeritve in priporočila smernic na področju UZ-opredelitve nodusov različnih združenj se razlikujejo. Merila smernic Ameriškega združenja radiologov (American College of Radiology, ACR) ACR-TIRADS imajo npr. nekoliko večjo občutljivost in specifičnost v primerjavi s priporočili EU-TIRADS, ki so uveljavljena v Evropi (37). Merila smernic Ameriškega tirolskega združenja pa imajo večjo občutljivost, vendar manjšo specifičnost v primerjavi s smernicami ACR-TIRADS, kar bi lahko prispevalo k večjemu deležu nepotrebnih biopsij (38). Po drugi strani uvrstitev nodusa v skupino, kjer se priporoča spremljanje, lahko pomeni neustrezno obravnavo bolnika, ki ima raka ščitnice (39).

Z UZ lahko ocenimo tudi invazivno rast nekaterih rakov ščitnice preko vraščanja tumorja v okolna tkiva zunaj ščitnice, najpogosteje v mišice ob ščitnici, redko v sapnik. Pri bolnikih z rakom ščitnice je treba opraviti tudi UZ vratu za oceno področnih bezgavk, v katere lahko zaseva (22).

ŠČITNIČNE BOLEZNI, KI DIFUZNO PRIZADENEJO CELOTNO ŠČITNICO

Med difuzne ščitnične bolezni sodijo bolezni, ki so povezane s spremembami parenhima celotne ščitnice.

Hashimotov tiroiditis je najpogostejša avtoimunska bolezen ščitnice, za katero zboli skoraj petina odrasle populacije, predvsem žensk. Zanj je značilna limfocitna infiltracija žleze in postopno propadanje ščitničnega parenhima z razraščanjem vezivnega tkiva. Ena od oblik avtoimunske bolezni je tudi poporodni tiroiditis, ki se pojavi v poporodnem obdobju pri skoraj desetini žensk. UZ-videz ščitnice je pri Hashimotovem in poporodnem tiroiditisu raznolik in ne omogoča prepoznavanja ali jasne opredelitve bolezni. Žleza je lahko normalno velika, manjša ali difuzno povečana, pogosto je hipoehogene in nehomogene strukture (slika 6), lahko pa je izoehogene zgradbe in se ne razlikuje od zdrave ščitnice. Hipoehogena področja so lahko omejena le na del žleze ali pa so v celotnem parenhimu številne hipoehogene lise, razraščanje veziva pa se lahko odraža z drobnimi hiper ehogenimi trakastimi odboji. Morfološke spremembe pogosto zaznamo že ob kliničnem pregledu, saj je žleza čvrstejša in jo zlahka zatipamo (40, 41). Prekrvljenost je lahko blago povečana, predvsem pri hipotirotičnih bolnikih, saj tiotropin (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) spodbuja



Slika 6. Hipoehogena in nehomogena struktura z drobnimi hipoehogenimi lisami pri Hashimotovem tiroiditisu.

angiogenezo. UZ-videz pri Hashimotovem ali poporodnem tiroiditisu ni povezan z delovanjem žleze, saj imajo tudi evtirotični bolniki pogosto hipoehogeno in nehomogeno zgradbo ščitnice (42). Včasih vidimo UZ-omejeno lezijo, ki je lahko celo tipna, pri takšnih spremembah je treba skrbno oceniti morfološko spremembo v žlezi in razlikovati med nodusom ter limfocitnim infiltratom z okolno fibrozo (43, 44).

Pri bazedovki je UZ-videz ščitnice podoben kot pri Hashimotovem tiroiditisu in ne pripomore k razlikovanju med njima. Ščitnica je prav tako hipoehogena, k čemur prispevajo limfocitna infiltracija, povečana prekrvljenost ter stimulacija ščitničnih foliklov, ki so večji in vsebujejo več koloida manjše odbojnosti (45). Žleza je izraziteje prekrvljena, kar lahko potrdimo z barvnim ali spektralnim doplerskim UZ (46). Doplerski UZ nam tudi omogoča razlikovanje bazedovke od drugih oblik avtoimunskih bolezni, saj je prekrvljenost pri bazedovki zaradi stimulacije receptorja za TSH in angiogeneze značilno večja (47). Dodatne diagnostične možnosti nudi elastografija, s katero bi morda lahko razlikovali med Hashimotovim tiroiditisom in bazedovko, saj je žleza pri Hashimotovem tiroiditisu zaradi razraščanja veziva glede na podatke iz literature čvrstješa (48).

Pri subakutnem tiroiditisu so v ščitnici slabo razmejena hipoehogena področja, ki zvezno prehajajo v zdravo tkivo. Vnetje

je lahko prisotno v enem ali obeh režnjih, lahko se tudi seli, prizadeto področje pa je običajno na otip precej občutljivo (49, 50). Ščitnica je lahko v delih, ki jih vnetje ni zajelo, izoehogena. Če ne upoštevamo klinične ocene, samo UZ-značilnosti ne omogočajo zanesljivega razlikovanja med subakutnim in Hashimotovim tiroiditisom, z uporabo doplerskega UZ pa lahko razlikujemo subakutni tiroiditis od bazedovke, saj je prekrvljenost v prizadetih področjih vnetja zmanjšana ali odsotna (51). Remisija subakutnega tiroiditisa je povezana z izboljšanjem morfološkega videza žleze, ki je po prebolelem vnetju ponovno izoehogena in homogene zgradbe, te spremembe pa se zgodijo z zamikom po izboljšanju klinične slike (52).

VLOGA ULTRAZVOKA V CELOSTNI DIAGNOSTIKI ŠČITNIČNIH BOLEZNI

UZ je priročna metoda slikovne diagnostike, ki odlično prikaže lego, velikost in strukturo ščitnice. Z visoko občutljivostjo pripomore k odkrivanju morfoloških sprememb v žlezi, vendar je specifičnost nizka. Zavedati se moramo, da zgolj z uporabo UZ ne moremo zanesljivo opredeliti ščitnične bolezni ali delovanja ščitnice, prav tako UZ ne omogoča zanesljivega razlikovanja med malignimi in benignimi lezijami. Omogoča pa nadzor nad izvedbo tankoigelné biopsije v realnem času, kar poveča varnost in uspešnost posega (2).

UZ je le ena od metod celostne obravnave ščitničnih bolezni, ki vključuje anamnezo, klinični pregled, laboratorijsko diagnostiko, UZ in scintigrafijo ščitnice ter UZ-vodeno tankoigelnó biopsijo. Usmerjena anamneza nudi pomembne informacije o možnih vzrokih in simptomih ščitnične bolezni. S kliničnim pregledom skušamo opredeliti morfološke in funkcijske spremembe žleze ter morebitno prizadetost drugih organov. Z laboratorijskimi preiskavami ugotavljamo serumsko koncentracijo TSH in prostih ščitničnih hormonov,

merimo koncentracije protiteles proti tiroglobulinu, ščitnični peroksidazi in receptorju za TSH, ki pripomorejo k opredelitvi avtoimunskih bolezni, in merimo koncentracije tiroglobulina in kalcitonina, ki pridejo v poštev ob opredelitvi nodusov v ščitnici. Scintigrafska ocena funkcije nodusa je ključna za opredelitev vseh nodusov, večjih od 1 cm. Koristna pa je lahko tudi za opredelitev destruktivnih tiroiditisov, obremenitve z jodom ali za oceno hipertirozičnih bolnikov, kjer vzroka za hipertirozo ne moremo pojasniti z drugimi metodami (2). UZ-vodena tankoigelnna biopsija ščitnice je invazivna preiskovalna metoda, za katero se odločimo le pri nekaterih bolnikih; to so običajno bolniki s scintigrafsko hladnimi nodusi, ki imajo anamnestične, klinične ali UZ-značilnosti, povezane z večjim tveganjem za raka ščitnice, ali bolniki z visoko serumsko koncentracijo tiroglobulina ali kalcitonina.

Med UZ-metodami se je, predvsem pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo ščitnice, za koristnega izkazal doplerski UZ, saj jih s črno-belimi UZ ne moremo razlikovati. Delovanje ščitnice pri različnih avtoimunskih boleznih je lahko raznoliko, z laboratorijsko diagnostiko pa ne moremo vedno zanesljivo opredeliti vrste bolezni – pri 10 % bolnikov s Hashimotovim tiroiditisom ne potrdimo prisotnosti ščitničnih protiteles, zanesljivost metode za prepoznavanje protiteles proti receptorju za TSH pa je 90-% (53, 54). V takšnih primerih barvni in spektralni doplerski UZ nudita uporabne informacije za razlikovanje hipertiroze zaradi destrukcije ob Hashimotovem tiroiditisu in hipertiroze zaradi bazedovke, saj sta doplerski vzorec prekrvitve in PSV namreč značilno večja pri bazedovki kot pri Hashimotovem tiroiditisu (47).

Doslej je napredek na področju slikovne diagnostike sledil predvsem razvoju tehnologije UZ-naprav, ki se je odražal v vedno boljši ločljivosti in kakovosti slikovnega prikaza. V prihodnosti pa lahko pričakujemo

vse boljše dostopnost in zmožljivost programske opreme, ki je namenjena obdelavi teh slik. Umetna inteligenca (UI) je zmožna učenja slikovnih značilnosti benignih in malignih nodusov, poleg tega pa nudi možnosti pri odkrivanju novih vzorcev, ki bi lahko imeli uporabno diagnostično vrednost. Nujen vmesni korak pri uporabi UI je t. i. obogatena inteligenca, ki zgolj predlaga možno diagnozo, zdravnik pa sprejme končno odločitev. Trenutno raziskujejo, kako bi UI lahko pripomogla k izboljšanju obstoječih smernic obravnave nodusov, predvsem s spremembo vrednotenja kategorij na način, ki bi prispeval k večji specifičnosti in/ali občutljivosti v primerjavi s sedanjim pristopom (55). Uporabo UI raziskujejo tudi pri difuznih boleznih ščitnice, kjer je UZ-videz ščitnice zelo nespecifičen, pripomogla bi lahko tudi k prepoznavanju seronegativnih oblik bolezni (56). Za opredelitev možne uporabe UI v klinični praksi pa bo potrebnih še veliko raziskav.

ZAKLJUČEK

UZ-značilnosti, na katere se osredotočamo pri pregledu ščitnice, vključujejo velikost žleze, ehogenost in strukturo ščitničnega parenhima, v izbranih primerih pa tudi prekrvljenost in elastografske značilnosti. Ščitnični nodusi so zelo pogosta najdba, pri njihovi oceni moramo poleg velikosti, ehogenosti in strukture upoštevati tudi prisotnost mikrokalcinacij, značilnosti robov in obliko nodusa, v pomoč pa so lahko še druge UZ-značilnosti, kot so prekrvljenost ali elastografske značilnosti. Razlikovanje med malignimi in benignimi nodusi je pogosto težavno in samo z UZ nemogoče. Maligni nodusi so pogostejše solidni, hipoehogeni, višji kot širši, nepravilnih robov in imajo mikrokalcinacije. V pomoč pri opredelitvi tveganja za malignost so priporočila TIRADS, ki s pomočjo točkovanja različnih značilnosti nodus umestijo v eno od petih kategorij, zanesljiva ocena nodusa pa lahko temelji le na celostnem pristopu,

ki poleg UZ vključuje anamnezo, klinični pregled, laboratorijsko oceno, scintigrafijo ščitnice ter pri izbranih nodusih UZ-vodenno tankoigelnno biopsijo. Čeprav je občutljivost UZ ščitnice pri odkrivanju morfoloških sprememb visoka, pa ne omogoča razlikovanja med difuznimi boleznimi ščitnice, med katerimi so najpogostejše avtoimunske bolezni, ki imajo raznolike pojavnne oblike. Na UZ je ščitnica ne glede na pojavno obliko, potek bolezni ali delovanje žleze večinoma hipoehogena in nehomogena, lahko pa je tudi izoehogena in homogena ter podobna zdravi ščitnici. Za opre-

delitev difuznih ščitničnih bolezni je zato nujen celovit pristop s klinično oceno in laboratorijskimi preiskavami, v izbranih primerih pa so za opredelitev ščitnične bolezni potrebni scintigrafija, doplerski UZ in elastografija. Z novjšimi raziskavami, ki sledijo svetovnemu napredku informacijske tehnologije, želijo opredeliti uporabnost UI v diagnostiki ščitničnih bolezni. Rezultati so obetavni, saj je UI izkazala sposobnost odkrivanja in prepoznavanja diagnostičnih vzorcev, kar lahko pripomore k opredelitvi ščitnične bolezni.

LITERATURA

1. Baskin HJ, Duick DS, Levine RA. Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA. 2nd ed. New York: Springer; 2008.
2. Blum M. Ultrasonography of the Thyroid. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; April 11, 2020.
3. Van Herle AJ, Rich P, Ljung BME et al. The thyroid nodule. *Ann Intern Med*. 1982; 96 (2): 221. doi: 10.7326/0003-4819-96-2-221
4. Levine RA. Thyroid ultrasound physics. In: Baskin HJ, Duick DS, Levine RA. Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA. 2nd ed. New York: Springer; 2008. p. 9–26.
5. Levine RA. Anatomy and anomalies. In: Baskin HJ, Duick DS, Levine RA. Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA. 2nd ed. New York: Springer; 2008. p. 45–61.
6. Kobe V, Dekleva A, Lenart IF, et al. Glandula thyroidea - ščitnica. In: *Anatomska skripta za študente medicine 3. Obtočila žleze z notranjim izločanjem*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2015. p. 134–15.
7. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, et al. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987; 26 (3): 273–280. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00784.x
8. Maravall FJ, Gómez-Arnáiz N, Gumá A, et al. Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient spanish population. *Horm Metab Res*. 2004; 36 (9): 645–9. doi: 10.1055/s-2004-825901
9. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E, et al. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J*. 2011; 52 (5): 615–21. doi: 10.3325/cmj.2011.52.615
10. Gaberšček S, Oblak A, Bajuk Studen K, et al. EANM 2018: Incidence of Hashimoto's thyroiditis in women of reproductive age. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45 (S1): 421.
11. Clark KJ, Cronan JJ, Scola FH. Color Doppler sonography: Anatomic and physiologic assessment of the thyroid. *J Clin Ultrasound*. 1995; 23 (4): 215–23.
12. Levine RA. Doppler ultrasound. In: Baskin HJ, Duick DS, Levine RA. Thyroid ultrasound ultrasound-guided FNA. 2nd ed. New York: Springer; 2008. p. 27–43.
13. Moorthy R. Doppler ultrasound. *Med J Armed Forces India*. 2002; 58 (1): 1–2. doi: 10.1016/S0377-1237(02)80001-6
14. Schulz SL, Seeberger U, Hengstmann JH. Color Doppler sonography in hypothyroidism. *Eur J Ultrasound*. 2003; 16 (3): 183–9. doi: 10.1016/s0929-8266(02)00072-1
15. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, et al. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; 43 (4): 773–85. doi: 10.1007/s00261-018-1475-6
16. Liu B-X, Xie X-Y, Liang J-Y, et al. Shear wave elastography versus real-time elastography on evaluation thyroid nodules: A preliminary study. *Eur J Radiol*. 2014; 83 (7): 1135–43. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.02.024
17. Dean DS, Charib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; 22 (6): 901–11. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019
18. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, et al. Epidemiology of thyroid cancer: A review of the national cancer database, 2000–2013. *Cureus*. 2019; 11 (2): e4127. doi: 10.7759/cureus.4127
19. Ahuja A, Chick W, King W, et al. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 1996; 24 (3): 129–33. doi: 10.1002/(SICI)1097-0096(199603)24:3<129::AID-JCU4>3.0.CO;2-J
20. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol*. 2017; 14 (5): 587–95. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046
21. Reading CC, Charboneau JW, Hay ID, et al. Sonography of thyroid nodules: A 'classic pattern' diagnostic approach. *Ultrasound Q*. 2005; 21 (3): 157–65. doi: 10.1097/01.ruq.0000174750.27010.68
22. Mandel SJ, Langer JE, Duick DS. Ultrasound of thyroid nodules. In: Baskin HJ, Duick DS, Levine RA, eds. Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA. 2nd ed. New York: Springer; 2008. p. 77–95.
23. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E. Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am*. 1992; 30 (5): 941–54.
24. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2005; 237 (3): 794–800. doi: 10.1148/radiol.2373050220
25. Gorman B, Charboneau JW, James EM, et al. Medullary thyroid carcinoma: Role of high-resolution US. *Radiology*. 1987; 162 (1 Pt 1): 147–50. doi: 10.1148/radiology.162.1.3538147
26. Taki S, Terahata S, Yamashita R, et al. Thyroid calcifications: Sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging*. 2004; 28 (5): 368–71. doi: 10.1016/S0899-7071(03)00190-6

27. Chung J, Lee YJ, Choi YJ, et al. Clinical applications of Doppler ultrasonography for thyroid disease: Consensus statement by the Korean society of thyroid radiology. *Ultrasonography*. 2020; 39 (4): 315–30. doi: 10.14366/usg.20072
28. Levine RA. Value of Doppler ultrasonography in management of patients with follicular thyroid biopsy specimens. *Endocr Pract*. 2006; 12 (3): 270–4. doi: 10.4158/EP.12.3.270
29. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid*. 2004; 14 (11): 953–8. doi: 10.1089/thy.2004.14.953
30. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: A step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011; 260 (3): 892–9. doi: 10.1148/radiol.11110206
31. Shi M, Nong D, Xin M, et al. Accuracy of ultrasound diagnosis of benign and malignant thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2022; 2022: 5056082. doi: 10.1155/2022/5056082
32. Hu X, Liu Y, Qian L. Diagnostic potential of real-time elastography (RTE) and shear wave elastography (SWE) to differentiate benign and malignant thyroid nodules. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (43): e8282. doi: 10.1097/MD.00000000000008282
33. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017; 6 (5): 225–37. doi: 10.1159/000478927
34. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023; 12 (5): e230067.35. doi: 10.1530/ETJ-23-0067
35. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, et al. Why the European association of nuclear medicine has declined to endorse the 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43 (6): 1001–5. doi: 10.1007/s00259-016-3327-3
36. Schenke SA, Wuestemann J, Zimny M, et al. Ultrasound assessment of autonomous thyroid nodules before and after radioiodine therapy using thyroid imaging reporting and data system (TIRADS). *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10 (12): 1038. doi: 10.3390/diagnostics10121038
37. Eidt LB, Nunes de Oliveira C, Lagos YBBD, et al. A prospective comparison of ACR-TIRADS and EU-TIRADS in thyroid nodule assessment for FNA-US. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023; 98 (3): 415–25. doi: 10.1111/cen.14799
38. Castellana M, Castellana C, Treglia G, et al. Performance of five ultrasound risk stratification systems in selecting thyroid nodules for FNA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (5): dgz170. doi: 10.1210/clinem/dgz170
39. Hoang JK, Middleton WD, Tessler FN. Update on ACR TI-RADS: Successes, challenges, and future directions, from the AJR special series on radiology reporting and data systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2021; 216 (3): 570–8. doi: 10.2214/AJR.20.24608
40. Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: Ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med*. 1996; 15 (12): 813–9. doi: 10.7863/jum.1996.15.12.813
41. Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T, et al. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989; 121 (1): 129–35. doi: 10.1530/acta.0.1210129
42. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, et al. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000; 10 (3): 251–9. doi: 10.1089/thy.2000.10.251
43. Langer JE, Khan A, Nisenbaum HL, et al. Sonographic appearance of focal thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176 (3): 751–4. doi: 10.2214/ajr.176.3.1760751
44. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, et al. Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195 (1): 208–15. doi: 10.2214/AJR.09.2459
45. Zingrillo M, D'Aloiso L, Ghiggi MR, et al. Thyroid hypoechogenicity after methimazole withdrawal in Graves' disease: A useful index for predicting recurrence?. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996; 45 (2): 201–6. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.d01-1563.x
46. Baldini M, Orsatti A, Bonfanti MT, et al. Relationship between the sonographic appearance of the thyroid and the clinical course and autoimmune activity of Graves' disease. *J Clin Ultrasound*. 2005; 33 (8): 381–5. doi: 10.1002/jcu.20157
47. Donkol RH, Nada AM, Boughattas S. Role of color Doppler in differentiation of Graves' disease and thyroiditis in thyrotoxicosis. *World J Radiol*. 2013; 5 (4): 178–83. doi: 10.4329/wjr.v5.i4.178
48. Hefeda MM. Value of the new elastography technique using acoustic radiation force impulse in differentiation between Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *J Clin Imaging Sci*. 2019; 9: 17. doi: 10.25259/JCIS-22-2019
49. Frates MC, Marqusee E, Benson CB, et al. Subacute granulomatous (de Quervain) thyroiditis: Grayscale and color Doppler sonographic characteristics. *J Ultrasound Med*. 2013; 32 (3): 505–11. doi: 10.7863/jum.2013.32.3.505

50. Schiefer R, Dean DS. Thyroiditis. In: Baskin HJ, Duick DS, Levine RA, eds. *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA*. 2nd ed. New York: Springer; 2008. p. 63–75.
51. Blum M, Passalacqua AM, Sackler JP, et al. Thyroid echography of subacute thyroiditis. *Radiology*. 1977; 125 (3): 795–8. doi: 10.1148/125.3.795
52. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I, et al. Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid*. 1999; 9 (12): 1189–93. doi: 10.1089/thy.1999.9.1189
53. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [citarano 2023 Dec 22]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>
54. Hu Y, Ni J, Cen Y, et al. Evaluation of analytic and clinical performance of two immunoassays for detecting thyroid-stimulating receptor antibody in the diagnosis of Graves' disease. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35 (12): e23950. doi: 10.1002/jcla.23950
55. Burgos N, Ospina NS, Sipos JA. The future of thyroid nodule risk stratification. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022; 51 (2): 305–21. doi: 10.1016/j.ecl.2021.12.002
56. Yao S, Zhang B, Fei X, et al. AI-assisted ultrasound for the early diagnosis of antibody-negative autoimmune thyroiditis. *J Multidiscip Healthc*. 2023; 16: 1801–10. doi: 10.2147/JMDH.S408117

Prispelo 7. 1. 2024

Aljaž Prijon¹, Aleš Grošelj²

Manifestacije dolgega COVID-19 v otorinolaringologiji

Manifestations of Long COVID-19 in Otorhinolaryngology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dolgi COVID-19, anozmija, disgevzija, tinitus, hiposalivacija

Koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) se lahko nadaljuje v sindrom dolgega COVID-19. O dolgem COVID-19 govorimo, ko je prebolevnik simptomatski in so od okužbe minili vsaj štirje tedni. Lahko gre za vztrajanje simptomov iz akutne faze ali pojav novih. COVID-19 lahko prizadene vse organske sisteme; omejili smo se le na otorinolaringološko področje, na katerem najpogosteje pride do motenj voha in okusa. Večinoma se čut spontano povrne, vendar imajo prizadeti več mesecev znižano kakovost življenja. Predlaganih je več možnih zdravilnih učinkovin, ki bi lahko izboljšale okrevanje, najbolj obetavni pa so nefarmakološki pristopi, kot sta olfaktorna vadba za motnje voha in gustatorna vadba za motnje okusa. Povezava med motnjami sluha in ravnotežja ter prebolelim COVID-19 ni povsem jasna. Med motnjami sluha je dokazana vzročna povezava prebolelega COVID-19 zgolj s tinitusom; zanj je predlagano zdravljenje enako kot pri idiopatski obliki tinitusa. Možne oblike zdravljenja so zvočno zdravljenje, psihološka podpora ter kognitivno-vedenjska terapija. Motnje salivacije prizadenejo posameznika zaradi subjektivnega občutka suhih ust, hkrati pa predstavljajo podlago za razvoj sekundarnih patoloških procesov na področju ustne votline. Predlagano je simptomatsko zdravljenje s spodbujevalci izločanja sline.

ABSTRACT

KEY WORDS: long COVID-19, anosmia, dysgeusia, tinnitus, hyposalivation

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can progress to the condition known as long COVID-19. Long COVID-19 is defined as persisting symptoms at least four weeks after the infection. These symptoms may either continue from the acute phase or manifest anew. While COVID-19 can affect multiple organ systems, this article focuses solely on the otorhinolaryngological domain, wherein the most prevalent are disturbances in smell and taste. In most cases, spontaneous recovery of these senses occurs. However, affected individuals may experience diminished quality of life for several months. Various pharmacological agents have been proposed to facilitate recovery, but non-pharmacological approaches such as olfactory training for smell disturbances and gustatory training for

¹ Aljaž Prijon, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; aljaz.prijon@gmail.com

² Doc. dr. Aleš Grošelj, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

taste disturbances show the most promise. The link between hearing and balance disorders and prior COVID-19 infection remains unclear. Among hearing disorders, a causal relationship has only been established with tinnitus, for which treatment recommendations are similar to those for idiopathic tinnitus. Common approaches are sound therapy, psychological support, and cognitive-behavioral therapy. Salivary gland dysfunction affects individuals both by causing a subjective sensation of a dry mouth and predisposing them to secondary pathological processes in the oral cavity. Symptomatic treatment with saliva stimulants is suggested.

UVOD

S pandemijo koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19), ki ga povzroča koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), se je sodobna medicina soočila z novo boleznijo, ki je hitro prizadela večino svetovnega prebivalstva. Sprva se je zdravstvena stroka osredotočala zgolj na akutne in neposredne zaplete COVID-19, šele preboleniki pa so na družabnih omrežjih prvi opozorili na pozne posledice. S poročili o poznih in vztrajajočih simptomih se je pojavila potreba po ustrezni definiciji poznih simptomov in razmejitvi med akutnim in poznejšim simptomatskim obdobjem.

Predlaganih je bilo več delitev glede na časovni interval pojavljanja simptomov (1):

- trajajoči simptomatski COVID-19,
- post-COVID-19,
- postakutni COVID-19,
- kronični COVID-19 ipd.

Danes je uveljavljen izraz dolgi COVID-19 (angl. *long COVID-19*). Večinoma se uporablja za oznako simptomov, ki vztrajajo še štiri tedne po akutni fazi bolezni, hkrati pa niso nujno prisotni že ob okužbi. Dolgi COVID-19 prizadene 10–30 % nehospitaliziranih prebolenikov (2). Najpogostejši simptomi dolgega COVID-19 so utrujenost, glavobol, motnje pozornosti, izpadanje las in dispneja, medtem ko so z otorinolaringološkega (ORL) področja najpogostejše motnje voha in okusa, redkeje pa še motnje sluha in salivacije (3).

Patofiziologija dolgega COVID-19 še ni natančno opredeljena. Etiologijo lahko v grobem delimo na neposredne zaplete virusne okužbe, zaplete zdravljenja in poslabšanje pridruženih stanj. Preboleniki asimptomatske in blage oblike nosijo predvsem neposredne posledice virusne okužbe, preboleniki hujših oblik pa pogosteje nosijo posledice intenzivnega zdravljenja in poslabšanja pridruženih stanj. Omenjene skupine so zato slabo primerljive. V prispevku smo se osredotočili na nehospitalizirane prebolenike (asimptomatska in blaga oblika). Predstavili smo simptome z ORL-področja, hipoteze in dognanja o patofizioloških mehanizmih ter povzeli predlagane načine zdravljenja.

MOTNJE VOHA

Vonj zaznavamo na olfaktorni sluznici; gre za obliko specializiranega epitelijskega tkiva, ki prekriva vrhni del srednje nosne školjke, celotno zgornjo školjko, zgornji del površine nosnega pretina ter nebo nosne votline. Tvorijo jo bipolarne nevronske, podporne in bazalne celice. Posebnost olfaktornega sistema je, da nima specializiranih receptorjev, saj receptorsko funkcijo opravljajo sami nevroni. Dendriti nevronov prvega reda se razraščajo po sluznici in služijo kot neposredni receptorji. Njihova jedra se nahajajo v bazalnem sloju, aksoni pa potujejo proksimalno, prehajajo dno sitke in se v olfaktornem bulbusu prekopijo na nevrone drugega reda (slika 1). Tako je vzpostavljena neposredna poveza-

va med zunanjim okoljem in osrednjim živčnim sistemom (OŽS) (4). Druga posebnost olfaktornih nevronov je dobra sposobnost samoobnove, ki poteka na 30–120 dni (5). Nevroni drugega reda tvorijo povezave s številnimi višjimi centri velikih možganov. Najmočnejše projekcije vodijo v piriformno skorjo in amigdalno, sekundarne projekcije pa v orbitofrontalno skorjo, talamus in inzulo (4, 6).

Na družabnih omrežjih zasledimo številne objave, ki kažejo, da motnje voaha pri dolgem COVID-19 predstavljajo resno težavo in močno okrnijo kakovost življenja, vendar tovrstnih podatkov ne moremo znanstveno ovrednotiti. Motnje voaha pri dolgem COVID-19 so tako kvantitativne (anozmija, hipozmija) kot kvalitativne, kamor sodijo nepravilna zaznava (parozmija) ali zaznava ob odsotnosti vonja (olfaktorne halucinacije, fantozmija) (7). Najpogostejše je motena zaznava zapletenih vonjev, kot so npr. vonj limone, jagode in mila (8). Pri opredelitvi motenj se pogosto omeji na kvantitativne, zato nekateri avtorji opozarjajo, da so kvalitativne pogosto spregledane, čeprav spremljajo anozmijo (9). Parozmija je npr. lahko povezana z anozmijo, če se med procesom reinervacije vzpostavijo nepravilne povezave ali če pride do prevlade nezrelih olfaktornih nevronov. Poenostavljeno, zgodi se, da stari nevroni propadejo, novi pa se ne povežejo pravilno s sekundarnimi. Tako je signal višjim centrom ob znanem odorantu spremenjen (10). Prizadeti posamezniki tožijo nad slabšo kakovostjo življenja, dodatno stisko pa jim povzroča nerazumevajoč odnos bližnjih in tudi zdravstvenega osebja, ki so do omenjenih težav pogosto omalovažujoči. Nekateri prizadeti posamezniki spremenijo prehranjevalne navade; pogosto za ojačitev gustatornega dražljaja povečajo vnos sladke in slane hrane ali pa zaradi izgube teka zmanjšajo celokupen vnos (7).

Prevalenco je težko oceniti zaradi heterogenosti raziskav in neznanega števila nepotrjenih asimptomatskih posameznikov.

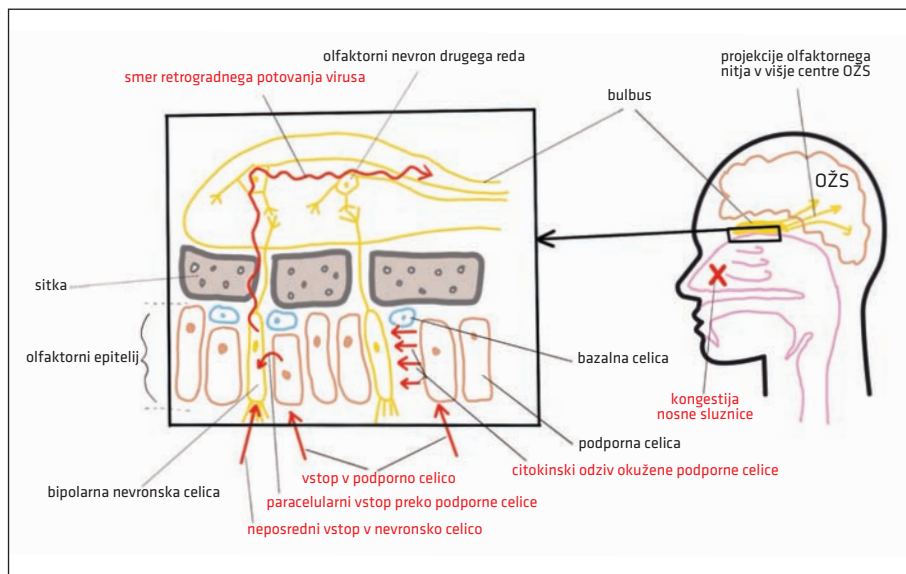
V akutni fazi je prevalenca motenj voaha ocenjena na 38,2 % (11). Vsaj dva tedna po okrevanju ima motnje voaha 21 % prebolevalnikov, vendar pa to obdobje še ni uvrščeno v dolgi COVID-19 (3). Po dobrih dveh mesecih ima anozmijo 18,8 % prebolevalnikov, kar kaže na določeno stopnjo okrevanja (12). Lechien in sodelavci so 24 mesecev sledili prebolevalnikom in ugotovili vztrajanje motenj voaha po šestih mesecih pri 24,2 %, po 12 mesecih pri 17,9 %, po 18 mesecih pri 5,8 % in po 24 mesecih pri 2,9 % (13). Motnje voaha so pogostejše pri prebolevalnikih, ki so imeli blažjo klinično sliko, in pri ženskah (14–16).

Patofiziološko motnje voaha delimo na prevodne in zaznavne. Prevodna anozmija je akuten simptom številnih virusnih okužb zgornjih dihal in običajno izzveni skupaj z ostalimi znaki okužbe. Nastane zaradi kongestije nosne sluznice ob vnetju in posledično slabše prehodnosti nosu, kar ovira stik vonja z vohalno sluznico (17). Takšen mehanizem lahko pojasni anozmijo v akutni fazi okužbe s COVID-19, pri dolgem COVID-19 pa verjetno pride do zaznavne anozmije (na ravni nevronov) (11). V celice SARS-CoV-2 vstopa z vezavo na membranski encim angiotenzinska konvertaza 2 (angl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2). Nato interagira z več membranskimi molekulami, med katerimi sta prepoznani predvsem membranski proteazi furin in transmembranska proteaza, serin 2 (angl. *transmembrane serine protease 2*, TMPRSS2). Ob tem se virusna beljakovina bodice konformacijsko spreminja, kar omogoča izlitje virusne RNA v gostiteljsko celico. Predlagana je tudi alternativna pot, po kateri SARS-CoV-2 za vstop v celico ne potrebuje omenjenih membranskih proteaz, ampak le ACE2 (18). Izražanje teh receptorjev je pri posameznikih različno, kar bi lahko pojasnilo razlike v motnjah voaha pri prebolevalnikih (19).

ACE2 in TMPRSS2 izražajo podporne celice, ne pa tudi senzorični olfaktorni nevroni. Podporne celice imajo pomembno

vlogo pri zaznavi vonjev. Njihovo odmrtnje lahko povzroči anozmijo, vendar pa samo z njihovo okvaro težko pojasnimo dolgotrajno izgubo vonja, saj se običajno obnovijo v manj kot treh tednih (11). Okvara olfaktornih nevronov veliko bolje sovpadla s časovnim potekom anozmij, saj njihova obnova poteka več mesecev (20). Več raziskav je z MRI potrdilo atrofijo olfaktornega bulbusa po okužbi s COVID-19. Virusna RNA je bila izolirana iz olfaktornega živca, bulbusa in višjih živčnih struktur (21–23). Nevrotropni potencial SARS-CoV-2 je bil dokazan, pot vstopa pa ni dokončno pojasnjena (24). Neposreden vstop v nevrone se zdi malo verjeten, saj ti ne izražajo ACE2. Možen bi bil paracelularni prenos iz okuženih podpornih celic (slika 1), vendar tudi

takšen mehanizem ni dokončno pojasnjen (18). Predlagana je tudi hipoteza nevroprotektivni vlogi anozmije (25). Po olfaktornem živcu lahko potuje retrogradno in okuži strukture OŽS, saj živec predstavlja neposredno povezavo z zunanjim okoljem. Varovalni mehanizem imajo podporne celice, ki ob okužbi, torej ob grožnji, s citokini sprožijo apoptozo nevronov in tako prekinjejo povezavo z OŽS (slika 1). Hipoteza se zdi prepričljiva, vendar pa ni pojasnjeno, kaj je posebnost COVID-19, saj prihaja do anozmije veliko pogostejše kot pri ostalih virusnih okužbah zgornjih dihal (25). S hipotezo lahko pojasnimo tudi pogostejše in hujše motnje vonja pri prebolevalnikih, ki so sicer imeli blažji potek COVID-19, torej tistih, pri katerih se imunski sistem bolje odziva (14).



Slika 1. Shematični prikaz olfaktornega sistema in predlaganih patofizioloških mehanizmov okvare. Z rdečo barvo so označeni možni mehanizmi okvare kot posledice virusnega delovanja, s črno barvo pa anatomske strukture. Levi del slike prikazuje povečavo olfaktornega epitela in prehod živčnega nitja skozi sitko v bulbus. Koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) lahko vstopi v celice, ki izražajo membranski encim angiotenzinska konvertaza 2 (angl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2). Podporne celice izražajo bistveno več ACE2 kot bipolarne nevrone, zato se zdi verjetneje, da SARS-CoV-2 v nevronsko celico vstopi po paracelularni poti skozi podporno celico, vendar točen mehanizem ni pojasnjen. Okužene podporne celice lahko s citokini sprožijo apoptozo nevronov in tako zamejijo retrogradno širjenje SARS-CoV-2. Kongestija nosne sluznice ovira stik odorantov z olfaktornim epitelijem, vendar gre za mehanizem, značilen za akutno fazo okužbe. OŽS – osrednji živčni sistem.

Možnosti zdravljenja

Znanje o zdravljenju motenj voha pri dolgem COVID-19 je omejeno, zato se priporoča enako zdravljenje kot pri drugih anozmijah po okužbi (26). Kot temeljno zdravljenje je predlagana olfaktorna vadba, ki edina statistično značilno izboljša voh. Drugi načini zdravljenja so farmakološki, vendar so rezultati manj prepričljivi (27). Olfaktorna vadba temelji na obnovi nevronov, ki re-inervirajo olfaktorno sluznico, močne in jasne vonjave pa jih pri tem dražijo in pomagajo pri mapiranju. Opisani so različni tipi olfaktornih vadb; najpogostejše se svetuje vsaj dvakrat dnevno vdihavanje štirih izrazitih vonjev (npr. sadnega, smolnatega, pekočega in cvetličnega vonja). Sama vadba naj bi trajala več mesecev oz. do povrnitve voha (26). V eni izmed kliničnih raziskav pri dolgem COVID-19 so olfaktorno vadbo kombinirali z oralnim vnosom mešanice luteolina in palmitoiletanolamida. Ti učinkovini vplivata na celice mikroglije in imata protivnetne, nevroprotektivne ter antioksidantne lastnosti. Pri testni skupini je prišlo do statistično značilnega izboljšane voha v primerjavi s kontrolno skupino (28). Nekateri avtorji predlagajo združitev olfaktorne vadbe s pitjem kave ali uživanjem kofeina. Kofein antagonistično deluje na adenoziński receptor. Ta se nahaja tudi v olfaktornem bulbusu in sodeluje pri zaznavi in obdelavi vonja (29). Opisano je bilo tudi izboljšanje vohalne funkcije ob združevanju olfaktorne vadbe z oralnimi kortikosteroidi. Z zaviranjem vnetja so kortikosteroidi učinkoviti predvsem v zgodnji fazi (30). Drugi avtorji priporočajo lokalno uporabo kortikosteroidov, ki se nanesejo na nosno sluznico (29). Predlagana je tudi združitev olfaktorne vadbe z lokalnim nanosom vitamina A, ki naj bi spodbujal obnovo (31). V literaturi se omenja še več morebitnih farmakoloških učinkov, vendar njihova korist ni potrjena. Tako se zdi najbolj smiselno, da bi zdravljenje temeljilo na olfaktorni vadbi s pridružen

uporabo farmakoloških učinkovin. Tako kot kortikosteroidi tudi maščobne kisline Ω -3 delujejo protivnetno, zavirajo propad nevronov in izboljšajo njihovo obnovo. Podobno izboljšuje obnovo α -lipoična kislina (29). Natrijev citrat, lokalno nanesen na predel vohalne sluznice, veže proste kalcijeve ione na sluznici. Kalcij je vključen v signalne poti predvsem v negativnih povratnih zankah. Znižanje koncentracije kalcija z natrijevim citratom tako poveča vzdražnost olfaktornih nevronov (32). Tudi teofilin, sestavni del kave, čokolade in čaja, izboljšuje obnovo nevronov. Zaradi majhnega terapevtskega okna pri oralnem vnosu se priporoča intranazalni vnos (29). Cink sodeluje pri zaznavi vonja in okusa z od cinka odvisno karbonsko anhidrazo, uravnava pa tudi nastajanje interferona- α , ki deluje protivirusno. Pomanjkanje cinka v tkivih je dokazano v akutni fazi bolezni, manj jasno pa je, če bi nadomeščanje pomagalo pri dolgem COVID-19 (33).

MOTNJE OKUSA

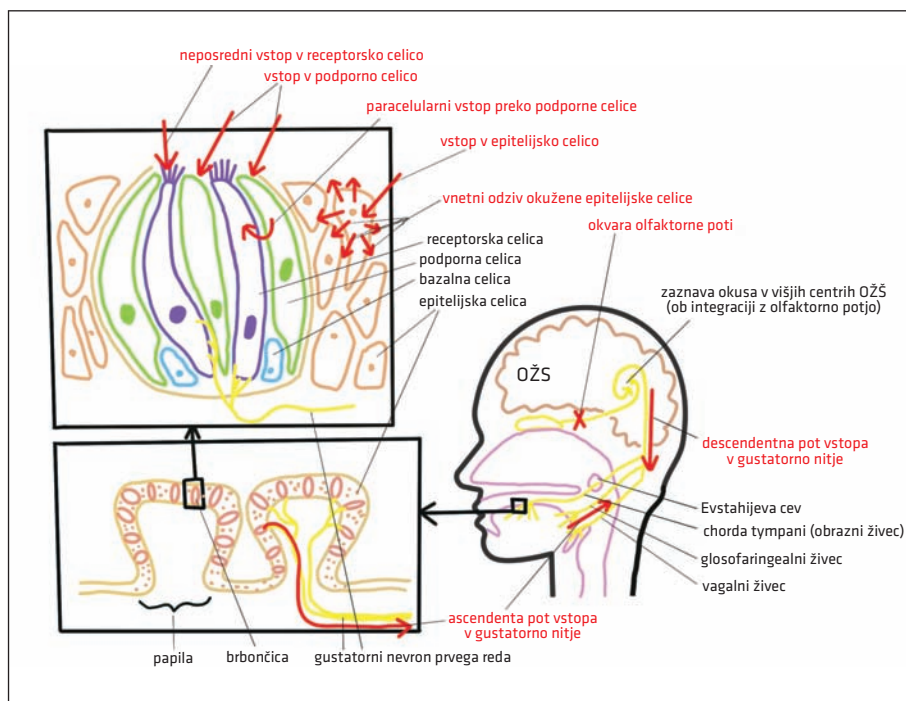
Osnovne strukture, ki so odgovorne za zaznavo okusa, so brbončice. Nahajajo se na otočkastih papilah jezika, deloma tudi mehkega neba in poklopca. Brbončico tvorijo bazalne, podporne in receptorske celice. Slednje proksimalno tvorijo sinapse z aferentnimi okušalnimi nevroni treh možganskih živcev; obraznega (lat. *n. facialis*), glosofaringealnega (lat. *n. glosso-pharyngeus*) in vagalnega živca (lat. *n. vagus*) (34). V višjih možganskih središčih se informacije gustatornih, olfaktornih in trigeminalnih nevronov integrirajo – nastane subjektivna zaznava okusa (slika 2) (35).

Motnje okusa (disgevizija ali agevizija – pogosto enakovredno uporabljana izraza) naj bi v skoraj 95 % spremljale anozmijo pri dolgem COVID-19, domnevno prav zaradi integracije informacij v višjih možganskih središčih (9). Prevalenca motenj okusa v akutni fazi COVID-19 je relativno visoka,

36,3-% (11). Moraschini in sodelavci so ugotovili, da je po dveh mesecih poročalo o disgeviziji 14,1 % prebolewnikov (12). V nekaterih raziskavah, ki so vključevale daljše obdobje sledenja, je po šestih mesecih poročalo o disgeviziji 2,8–8 % prebolewnikov (9, 36). Lopez-Leon in sodelavci, ki so primerjali 50 simptomov, so ugotovili, da je disgevizija rahlo pogostejša od anozmije (23 % proti 21 %) (3). Kljub vsaj enaki pojavnosti motenj okusa in voaha je na področju motenj okusa narejenih veliko manj raziskav kot na področju motenj voaha. Največjo omejitev predstavlja zapleteno objektivno testiranje. Disgevizija ima družbene in psihološke posledice. Pogosto je prisoten odpor do hrane, nekateri bolniki celo poročajo o bruhanju. Spremenijo se pre-

hranjevalne navade; poveča se lahko vnos sladke, slane, pekoče in hrustljave hrane (7). Disgevizija je pogostejša in hujša pri ženskah (15, 16).

ACE2 je manj izražen na receptorskih kot na ostalih celicah ustne votline (18). Poškodba in okvara podpornih celic sicer lahko povzročita disgevizijo, a tako lahko pojasnimo le mehanizem akutne faze (37). Podporne celice se namreč obnovijo v 5–20 dneh (38). Zaradi slabega izražanja ACE2 se zdi neposreden vstop v receptorske celice manj verjeten, lahko pa so prizadete posredno, npr. če okužene epitelijske celice sprožijo lokalni vnetni odgovor. S citokini je tako med drugim sprožena apoptoza receptorskih celic (37). Po obsežni poškodbi bi lahko prišlo do nepopolne obnove in s tem



Slika 2. Shematični prikaz anatomije gustatornega sistema ter predlaganih patofizioloških mehanizmov okvare. Z rdečo barvo so označeni patološki procesi; smeri vstopa koronavirusa hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), vnetni odziv epitelijskih celic, smer širitve SARS-CoV-2 po živčnih strukturah ter okvara olfaktorne poti. S črno barvo so označene anatomske strukture oz. fiziološki proces. Shema levo spodaj prikazuje dve papili na površini jezika, shema levo zgoraj pa brbončico, osnovno gustatorno enoto. OŽS – osrednji živčni sistem.

vztrajajoče disgevizije. Po alternativni hipotezi bi lahko prišlo do uničenja receptorskih celic zaradi paracelularnega prenosa skozi podporne celice (slika 2) (18). Disgevizijo bi lahko pojasnili tudi z nevrotropnim potencialom SARS-CoV-2 in okvaro gustatornih nevronov. Nevrotropni potencial je bil dokazan in tudi gustatorni nevroni so lahko prizadeti (24). Ni pojasnjeno, po kateri poti SARS-CoV-2 doseže gustatorno nitje. Najverjetnejši se zdi bodisi ascendentna pot skozi okužene celice v brbončicah bodisi pot skozi Evstahijevo cev, ki se nahaja v bližini *chorda tympani*, ta pa predstavlja gustatorno nitje obraznega živca (37). Možna bi bila tudi descendentna pot iz OŽS (slika 2), vendar je manj verjetna, saj pride do agevizije veliko pogostejše kot do manifestacij okužbe OŽS (39).

Možnosti zdravljenja

Uradnih smernic za zdravljenje disgevizije pri dolgem COVID-19 ni. Patofiziološki mehanizmi so podobni kot pri izgubi voha, zato veljajo podobna priporočila. Poročano je o možnostih simptomatskega zdravljenja z vitaminom A, maščobnimi kislinami Ω -3, α -lipoično kislino in teofilinom (29). Tudi pri okusu ima pomembno vlogo cink, vendar je znižanje njegove koncentracije v tkivih značilno za akutno fazo, zato je pomen njegovega nadomeščanja pri dolgem COVID-19 vprašljiv (33).

Tudi pri disgevizijah pride v poštev nefarmakološko zdravljenje, tj. gustatorna vadba. Načelo gustatorne vadbe je enako kot pri olfaktorni, vendar je redkeje uporabljana, manj raziskana in manj dodelana kot slednja. Za izvedbo bi potrebovali žvečljive snovi močnih osnovnih okusov (40). Pri zdravljenju je treba upoštevati tudi so pojavnost anozmije in disgevizije ter zapletenost zaznave okusa, zato bi lahko pričakovali izboljšanje disgevizije že samo ob olfaktorni vadbi. Prav tako bi lahko izboljšali izid olfaktorne vadbe s hkratnim izvajanjem gustatorne vadbe (41).

AVDIOVESTIBULARNE MOTNJE

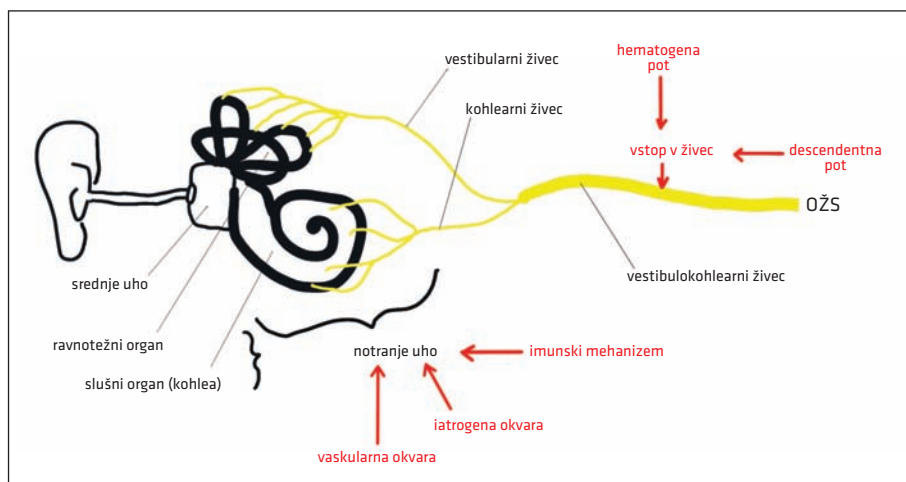
Podatkov o avdiovestibularnih motnjah pri dolgem COVID-19 je manj. Najpogostejši simptom je tinitus, sledita mu zaznavna izguba sluha in motnje ravnotežja (2). Medtem ko so si raziskave enotne glede tinitusa, so pri izgubi sluha izsledki mešani, iz motenj ravnotežja pa je objavljenih premalo raziskav, da bi iz njih izpeljali zaključke (42). Tinitus je simptom subjektivne zaznave zvoka ob odsotnosti zunanjega dražljaja. Doživetje je izrazito neprijetno. Patofiziološki mehanizem ni pojasnjen; šlo naj bi za vznik dražljaja znotraj slušne proge, vzrok pa je bodisi spontano proženje bodisi povečanje sinhronizacijske sposobnosti nevronov in s tem reorganizacija tonotopičnih map (43, 44). Znan sprožilec je stres, ki ga prebolevanje COVID-19 lahko znatno poveča (15). Prevalenca tinitusa je visoka že v zdravi populaciji, po nekaterih ocenah 10–15% (43, 44). Od simptomov dolgega COVID-19 se tinitus pojavlja z največjo latenco, incidenca pa narašča še več mesecev po okužbi, kar bi lahko pojasnila patofiziološka hipoteza okvare na višji nevronski ravni in reorganizacije tonotopičnih map (45). Glede na metaanalize je povečana pojavnost tinitusa pri prebolevalnikih ocenjena na 4,5–8%, vendar te metaanalize niso razločevale bolnikov v akutni fazi ter tistih, pri katerih se je tinitus pojavil kasneje in bi ga lahko pripisali dolgemu COVID-19 (42, 46).

Povezava med prebolelim COVID-19 in senzorinevralno izgubo sluha ni jasna. Večina raziskav sicer ugotavlja, da povezava ni statistično značilna, nekateri pa poročajo o slabšem sluhu pri 4% prebolevalnikov deset tednov po okužbi (15, 47–49). To potrjujejo tudi znižani rezultati meritev izzvanih otoakustičnih emisij (OAE) pri sicer asimptomatskih prebolevalnikih, kar kaže na okvaro zunanjih dlačnih celic v Cortijevem organu (50). V drugih raziskavah merjenja OAE niso ugotovili statistično značilne razlike s kontrolno skupino (47). Več raziskav iz motenj sluha je

narejenih na hospitaliziranih pacientih. Pri njih je ugotovljena pogostejša in manj dvoumna povezava s prebolelostjo COVID-19, vendar pa ne gre za enake patofiziološke mehanizme (42, 51). Zaradi zapletenosti ravnotežnega sistema je težko razlikovati med vzroki motenj ravnotežja pri dolgem COVID-19 – lahko gre za okvaro OŽS, ravnotežnega organa ali proprioceptivne zaznave. Večjih raziskav o perifernih vzrokih motenj ravnotežja pri dolgem COVID-19 ni. Obstajajo posamezna poročila o primerih labirintitisa in vestibularnega nevritisa, vendar brez jasne povezave s COVID-19.

Možni mehanizmi okvare avdiovestibularnega organa bi lahko bili prizadetost živčnih struktur zaradi vnetja, sistemskega imunskega odgovora, žilne ali iatrogene okvare. SARS-CoV-2 ima nevrotropni potencial. OŽS in vestibulokohlearni živec (lat. *n. vestibulocochlearis*) bi virus lahko dosegel po krvi ali descendentno (iz OŽS z okužbo olfaktornega živca) (slika 3) (24). Dlačne celice v polžu izražajo ACE2 in nji-

hova neposredna okvara bi lahko pojasnila tinitus in slabši sluh, čeprav pot vstopa SARS-CoV-2 v notranje uho ni pojasnjena (52). Ob imunskem odzivu bi lahko prišlo do navzkrižne reaktivnosti med virusnimi antigeni in antigeni struktur notranjega ušesa. Pretiran vnetni odgovor lahko vodi v citokinsko nevihto in oksidativni stres v akutni fazi bolezni, kar trajno okvari strukture notranjega ušesa. Pri COVID-19 je znana nagnjenost h koagulopatijam. Mikrotromboze notranjega ušesa bi lahko vodile v nepopravljivo hipoksično okvaro (53). Kohlearne strukture oskrbujejo končne kohlearne arteriole, ki ne tvorijo kolateral, zato je področje zelo občutljivo na ishemijsko (52). Okvara je lahko tudi iatrogena zaradi ototoksičnih zdravil, npr. antimalarikov klorokina in hidroksiklorokina, ki povzročita krč kohlearnih arterij (slika 3) (54). Citokinska nevihta, hipoksična okvara in ototoksična zdravila pridejo v poštev zlasti pri hospitaliziranih prebolevalnikih in prebolevalnikih hujše oblike bolezni.



Slika 3. Shematični prikaz anatomije avdiovestibularnega sistema ter predlaganih patofizioloških mehanizmov okvare. S črno barvo so označene anatomske strukture, z rdečo pa patofiziološki mehanizmi. Strukture notranjega ušesa, torej slušni in ravnotežni organ, so lahko poškodovane zaradi navzkrižne reaktivnosti antigenov, mikrotromboz ali uporabe ototoksičnih zdravil. Koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) ima nevrotropni potencial, v vestibulokohlearni živec (lat. *n. vestibulocochlearis*) pa bi lahko vstopal s krvjo ali iz osrednjega živčnega sistema (OŽS).

Možnosti zdravljenja

Zdravljenje tinitusa pri dolgem COVID-19 je enako kot pri idiopatskem tinitusu (42). Psihološko zdravljenje in duševna podpora lahko do izboljšanja privedeta že samo z zmanjšanjem stresa; kljub nizkemu obetu ozdravitve je vredno poskusiti, saj ni neželenih učinkov ali nevarnosti poslabšanja stanja zaradi zdravljenja (55). Svetuje se tudi zvočna vadba, ki temelji na predpostavki, da je tinitus povzročen zaradi okvare čutnic v polžu in posledično zmanjšane priliva signala iz nevronov prvega reda. Osnovno načelo zvočne vadbe je, da je kakršen koli signal boljši kot odsotnost signala. Nadgradnja te metode je prilagoditev glede na posameznikovo frekvenco tinitusa in izpade v zaznavi frekvenc (43).

Za najučinkovitejšo metodo se je izkazala kombinacija kognitivno-vedenjske terapije in zvočne vadbe, pri katerih je cilj posameznikovo sprejemanje in navajanje na tinitus (angl. *tinnitus retraining therapy*, TRT). TRT je dolgotrajna, vendar uspešna metoda. Do 80 % bolnikov se na tinitus privadi hitreje in pogosteje (56). V Sloveniji se TRT izvaja na ravni terciarnih centrov.

Prepoznava izgube sluha in motenj ravnotežja je pomembna predvsem v akutni fazi, saj gre lahko za nenadno senzori-nevralno izgubo sluha ali labirintitis, kjer je potrebno hitro ukrepanje in zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (57).

MOTNJE SALIVACIJE

Slina se proizvaja v treh velikih parnih žlezah slinavkah (obušesna, podčeljustna in podjezična) ter več malih žlezah, ki so razporejene po sluznici celotne ustne votline. Izločanje in nastajanje sline sta pod vplivom avtonomnega živčevja (slika 4) (58). Slina ima številne funkcije in zmanjšano izločanje ali sprememba sestave sline povzročita povečano dovzetnost ustne sluznice za okužbe, slabšo mineralizacijo zob, slabšo prebavo zaradi pomanjkljive encimske razgradnje, slabšo obnovo sluznice ter slabše oz. spre-

menjeno zaznavanje okusa (59). COVID-19 se širi kapljično; vsak kašelj proizvede 3.000 in vsako kihanje 40.000 kapljic sline. COVID-19 torej mora priti v slino. Vanjo je lahko izločen bodisi neposredno skozi okužene žleze slinavke ali posredno skozi okužene ostale strukture ustne votline, žrela in dihalnega sistema (60).

Od poznih manifestacij COVID-19 s področja salivacije se opisuje zmanjšano izločanje sline (hiposalivacija), občutek goste sline in občutek suhih ust (kserostomija). Raziskav je malo in se razlikujejo po vzorcih in časovnih intervalih spremljanja, vendar so enotne v tem, da je pojavnost motenj salivacije večja od avdiovestibularnih motenj in manjša od motenj voha in okusa (49, 61, 62). Biadsee in sodelavci so po osmih mesecih ugotavljali kserostomijo pri 14,4 % nehospitaliziranih prebolevalnikov, Verma in sodelavci pa so po mesecu in pol beležili kserostomijo pri 11,5 % in občutek goste sline pri 5,1 % (49, 62).

Predlagani patofiziološki mehanizmi vztrajajočih motenj salivacije po COVID-19 so dolgotrajna regeneracija in fibroza žleznega tkiva po vnetju ter okvara avtonomnega živčevja (slika 4). V acinarnih celicah žlez slinavk je bilo dokazano izražanje ACE2 in TMPRSS2, ki sta ključni molekuli za vstop SARS-CoV-2 v celico (63). Za obnovo acinarnih celic je potrebnih 2–6 mesecev, kar bi lahko pojasnilo primere izboljšanja (64). Okužba in okvara žlez vodita v lokalno vnetje, ki se lahko nadaljuje v kronični sialadenitis. Zanj je značilna fibroza in posledično nepovratno okrnjena funkcija žleze (65). Kronični sialadenitis je lahko tudi posledica Sjögrenovega sindroma. Med pandemijo so v letu 2020 v Braziliji za beležili za 50,7 % povišano letno incidenco Sjögrenovega sindroma (66).

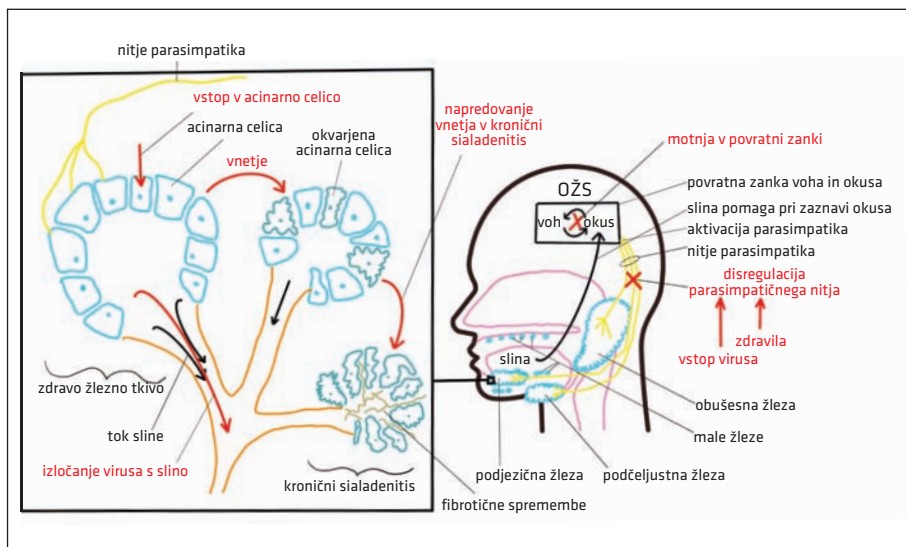
Dokazano je bilo nevrotropno delovanje SARS-CoV-2 na avtonomni živčni sistem, kar bi lahko povzročilo moteno uravnavanje izločanja sline (67, 68). Tudi cink z delovanjem na od cinka odvisno karbonsko

anhidraza igra pomembno vlogo pri žlez-nem delovanju, vendar je njegovo pomanjkanje značilno predvsem za akutno fazo bolezni (33). Izločanje sline je uravnavano s pozitivno zanko med olfaktornim in gustatornim dražljajem, zato anozmija in disgevzija dodatno prispevata k zmanjšanemu izločanju sline. Obenem zmanjšana količina sline vpliva na slabšo zaznavo okusa, saj se molekule težje vežejo na gustatorne receptorje. Do motenj salivacije lahko pride tudi posredno, tj. zaradi zdravil, ki jih prebolewniki prejemaajo ob poslabšanju pridruženih stanj (68). Motnje salivacije sodijo med neželene učinke zdravil, kot so npr. antidepressivi, antiholinergiki, simpatikomimetiki in antihipertenzivi (69). Zlasti se lahko v sklopu dolgega COVID-19 pojavi ali poslabša hipertenzija, neredko pa se pojavi tudi depresija (3). Omenjena zdravila povzročajo motnje salivacije z različnimi mehanizmi, najpogosteje z motenim urav-

navanjem avtonomnega živčnega sistema (slika 4) (70).

Možnosti zdravljenja

Trenutno ni objavljenih smernic za zdravljenje motenj salivacije pri dolgem COVID-19. Ni znano, kako bi lahko preprečili lokalno vnetje in moteno uravnavanje avtonomnega živčevja, zato je na voljo zgolj simptomatsko zdravljenje (68). Cilj zdravljenja je doseči ustrezno vlažnost ustne votline in s tem izboljšanje subjektivnega občutka suhih ust ter okusa. Uporabljamo umetne nadomestke sline in sialogoge. Slednji delujejo tako, da dražijo žleze, katerih funkcija mora biti vsaj delno ohranjena. Periferni dražljaji (askorbat, malat) dražijo gustatorno nitje, kar pozitivno uravnava izločanje sline. Dolgotrajno jemanje privede do znižanja pH sline in posledične okvare sklenine. Mehanični dražljaji v obliki žvečilnih gumijev spodbujajo izločanje sline tako posredno z delo-



Slika 4. Shematični prikaz anatomije sistema slinavk ter predlaganih patofizioloških mehanizmov okvare. S črno so označene anatomske strukture, z rdečo pa patološki procesi ter potencialna mesta okvare. Shema levo prikazuje žlezne mešičke ter njihovo spremembo ob procesu vnetja. Vnetje privede do kroničnega sialadenitisa, spremenjeno žlezno tkivo pa je fibrozirano in njegova funkcija je okrnjena. Do motenj salivacije lahko pride tudi na ravni uravnave izločanja sline s parasimpatikom. Virus lahko vstopi ter posledično okvari samo nitje parasimpatika, lahko pa vpliva nanj posredno, z uravnavanjem na ravni osrednjega živčnega sistema (OŽS). Na avtonomni živčni sistem vplivajo tudi številna zdravila.

vanjem na gustatorno nitje kot tudi s krčanjem žvekalnih mišic. Ob žvečenju pride do mehaničnega iztisa slinane predvsem iz obušne žleze slinavke. Parasimpatikomimetiki (pilocarpin) spodbujajo izločanje sline neposredno, z delovanjem na muskarinske receptorje. Težava pri njihovi uporabi so sistemski stranski učinki (68, 71). Pri motnjah salivacije se priporoča nadomeščanje cinka, lahko *per os* ali v obliki spiranja ust s cinkovo raztopino (72). Pri dolgem COVID-19 se zdi nadomeščanje cinka manj obetavno, saj ga primanjkuje predvsem v akutni fazi (68).

ZAKLJUČEK

Kljub cepljenju in prebolečnosti ostaja COVID-19, in s tem njegove pozne posledice, del naše vsakdanjosti. Pozne manifestacije so še vedno premalo poznane in lahko prebolečnikom občutno poslabšajo kakovost življenja. Prizadeti posamezniki se običajno najprej obrnejo na družinskega zdravnika, zato je pomembno, da so ti opremljeni s potrebnim znanjem, ki jim omogoča, da motnje z ORL-področja povežejo z anamnezo prebolele okužbe. Po presoji lahko pacienta obravnavajo sami ali napotijo k otorinolaringologu. V mnogih primerih je najboljši pristop zgolj čakanje na spontano izboljšanje – pri tem bi pri vodenju in poduku pacienta zadoščal družinski zdravnik. Prav bi prišle smernice obravnave že na primarni ravni. V prispevku smo omenili številne možne zdravilne učinkovine, vendar dogovora o njihovi uporabi še ni. Druga težava je, da je obravnavna usmerjena v simptome, ne pa v vzroke za njihov nastanek, zato bi bilo treba poglobiti razumevanje patofiziološkega

dogajanja pri COVID-19. Le z razumevanjem patofizioloških procesov si lahko obetamo razvoj vzročnega zdravljenja. V članku smo navedli številne statistične klinične podatke, vendar naj opozorimo, da so ti uporabni zgolj za orientacijo, sicer pa potrebujejo dodatno razlago. Raziskave so izrazito heterogene in se razlikujejo v vzorcih in časovnih intervalih sledenja, zato pa tudi metaanalize ne dajejo zanesljivih odgovorov. Vendar pa ima statistika omejen klinični pomen. Pomembno je izpostaviti predvsem patofiziologijo, razpon manifestacij ter predlagano zdravljenje. Medtem ko raziskave ne zadostujejo, da bi poznali natančno incidenco, pa jasno kažejo na trend spontanega okrevanja. Dodatno pozornost velja nameniti asimptomatskim prebolečnikom. Težko jih je prepoznati in vključiti v raziskave, obenem pa gre za pomembno skupino, saj je možno, da dolgi COVID-19 predstavlja velik delež ORL-motenj nepojasnjene etiologije. Tako bi bilo treba pri zdravem posamezniku brez anamneze prebolele okužbe, ki razvije, denimo, motnjo voha ali okusa, v diferencialno diagnozo vključiti tudi dolgi COVID-19. SARS-CoV-2 je prizadel večino svetovne populacije in ne gre pričakovati, da bo spontano izumrl ali drugače izginil; prihaja le do razvoja novih sevov. Med našim imunskim sistemom in SARS-CoV-2 poteka proces koevolucije in sevi se spreminjajo, s tem pa tudi klinična slika (73). Po enakem načelu lahko pričakujemo tudi spreminjanje kliničnih manifestacij v sklopu sindroma dolgega COVID-19. Tako bodo raziskave, pa najsi bodo še tako podrobne, sčasoma zastarele, zato potrebujemo nadaljnje raziskave.

LITERATURA

1. Garg M, Maralakunte M, Garg S, et al. The conundrum of 'long-COVID-19': A narrative review. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 2491–506. doi: 10.2147/IJGM.S316708
2. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21 (3): 133–46. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
4. Yousem DM, Oguz KK, Li C. Imaging of the olfactory system. *Semin Ultrasound CT MR*. 2001; 22 (6): 456–72. doi: 10.1016/s0887-2171(01)90001-0
5. Oboti L, Peretto P, Marchis SD, et al. From chemical neuroanatomy to an understanding of the olfactory system. *Eur J Histochem*. 2011; 55 (4): e35. doi: 10.4081/ejh.2011.e35
6. Moran DT, Rowley JC, Jafek BW, et al. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol*. 1982; 11 (5): 721–46. doi: 10.1007/BF01153516
7. Burges Watson DL, Campbell M, Hopkins C, et al. Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PLoS One*. 2021; 16 (9): e0256998. doi: 10.1371/journal.pone.0256998
8. Rebholz H, Pfaffeneder-Mantai F, Knoll W, et al. Olfactory dysfunction in SARS-CoV-2 infection: Focus on odorant specificity and chronic persistence. *Am J Otolaryngol*. 2021; 42 (5): 103014. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103014
9. Hopkins C, Surda P, Vaira LA, et al. Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinology*. 2021; 59 (1): 26–31. doi: 10.4193/Rhin20.544
10. Saussez S, Lechien JR, Hopkins C. Anosmia: An evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278 (7): 2187–91. doi: 10.1007/s00405-020-06285-0
11. Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, et al. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: Incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - A systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021; 10: 40. doi: 10.12688/f1000research.28393.1
12. Moraschini V, Reis D, Sacco R, et al. Prevalence of anosmia and ageusia symptoms among long-term effects of COVID-19. *Oral Dis*. 2022; 28 (Suppl 2): 2533–7. doi: 10.1111/odi.13919
13. Lechien JR, Vaira LA, Saussez S. Prevalence and 24-month recovery of olfactory dysfunction in COVID-19 patients: A multicentre prospective study. *J Intern Med*. 2023; 293 (1): 82–90. doi: 10.1111/joim.13564.
14. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: A multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med*. 2021; 290 (2): 451–61. doi: 10.1111/joim.13209
15. Ludwig S, Schell A, Berkemann M, et al. Post-COVID-19 impairment of the senses of smell, taste, hearing, and balance. *Viruses*. 2022; 14 (5): 849. doi: 10.3390/v14050849
16. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277 (8): 2251–61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
17. Goncalves S, Goldstein BJ. Pathophysiology of olfactory disorders and potential treatment strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2016; 4 (2): 115–21. doi: 10.1007/s40136-016-0113-5
18. Okada Y, Yoshimura K, Toya S, et al. Pathogenesis of taste impairment and salivary dysfunction in COVID-19 patients. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021; 57: 111–22. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.07.001
19. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020; 6: 11. doi: 10.1038/s41421-020-0147-1
20. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec*. 2002; 269 (1): 33–49. doi: 10.1002/ar.10047
21. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021; 24 (2): 168–75. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5
22. Yildirim D, Kandemirli SG, Tekcan Sanli DE, et al. Comparative olfactory MRI, DTI and fMRI study of COVID-19 related anosmia and post viral olfactory dysfunction. *Acad Radiol*. 2022; 29 (1): 31–41. doi: 10.1016/j.acra.2021.10.019
23. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, et al. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol*. 2021; 28 (1): 28–35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006
24. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: Understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020; 41 (10): 2657–69. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3

25. Le Bon SD, Horoi M. Is anosmia the price to pay in an immune-induced scorched-earth policy against COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109881. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109881
26. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, et al. Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*. 2017; 55 (1): 17–26. doi: 10.4193/Rhino16.195
27. Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, et al. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020; 38 (2): 69–77. doi: 10.12932/AP-030520-0826
28. Di Stadio A, Gallina S, Cocuzza S, et al. Treatment of COVID-19 olfactory dysfunction with olfactory training, palmitoylethanolamide with luteolin, or combined therapy: A blinded controlled multicenter randomized trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023; 280 (11): 4949–61. doi: 10.1007/s00405-023-08085-8
29. Neta FI, Fernandes ACL, Vale AJM, et al. Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021; 2: 100035. doi: 10.1016/j.crphar.2021.100035
30. Le Bon SD, Konopnicki D, Pisarski N, et al. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278 (8): 3113–7. doi: 10.1007/s00405-020-06520-8
31. Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, et al. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274 (7): 2819–25. doi: 10.1007/s00405-017-4576-x
32. Kim S, Kang H, Jin HJ, et al. Can sodium citrate effectively improve olfactory function in non-conductive olfactory dysfunction? *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*. 2019; 62 (2): 75–81. doi: 10.3342/kjorl-hns.2018.00766
33. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med*. 2020; 46 (1): 17–26. doi: 10.3892/ijmm.2020.4575
34. Witt M. Anatomy and development of the human taste system. *Handb Clin Neurol*. 2019; 164: 147–71. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00010-1
35. Small DM, Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res*. 2005; 166 (3–4): 345–57. doi: 10.1007/s00221-005-2376-9
36. Klein H, Asseo K, Karni N, et al. Onset, duration and unresolved symptoms, including smell and taste changes, in mild COVID-19 infection: A cohort study in Israeli patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (5): 769–74. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.008
37. Lozada-Nur F, Chainani-Wu N, Fortuna G, et al. Dysgeusia in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020; 130 (3): 344–6. doi: 10.1016/j.oooo.2020.06.016
38. Lee H, Macpherson LJ, Parada CA, et al. Rewiring the taste system. *Nature*. 2017; 548 (7667): 330–3. doi: 10.1038/nature23299
39. Meunier N, Briand L, Jacquin-Piques A, et al. COVID 19-Induced smell and taste impairments: Putative impact on physiology. *Front Physiol*. 2021; 11: 625110. doi: 10.3389/fphys.2020.625110
40. Koyama S, Kondo K, Ueha R, et al. Possible use of phytochemicals for recovery from COVID-19-induced anosmia and ageusia. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (16): 8912. doi: 10.3390/ijms22168912
41. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: A systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6 (3): 299–307. doi: 10.1002/alr.21669
42. Beukes E, Ulep AJ, Eubank T, et al. The impact of COVID-19 and the pandemic on tinnitus: A systematic review. *J Clin Med*. 2021; 10 (13): 2763. doi: 10.3390/jcm10132763
43. Cobo P, Cuesta M. Special issue »New insights into pathophysiology, diagnosis and treatment of tinnitus«. *Brain Sci*. 2022; 12 (10): 1330. doi: 10.3390/brainsci12101330
44. Eggermont JJ, Tass PA. Maladaptive neural synchrony in tinnitus: Origin and restoration. *Front Neurol*. 2015; 6: 29. doi: 10.3389/fneur.2015.00029
45. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
46. Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Hearing loss, tinnitus, and dizziness in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2022; 49 (2): 184–95. doi: 10.1017/cjn.2021.63
47. Degen CV, Mikuteit M, Niewollik J, et al. Audiological profile of adult Long COVID patients. *Am J Otolaryngol*. 2022; 43 (5): 103579. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103579
48. Taitelbaum-Swead R, Pinhas A, Cohen Tsemah S, et al. Is COVID-19 to blame for sensorineural hearing deterioration? A pre/post COVID-19 hearing evaluation study. *Laryngoscope*. 2023; 133 (8): 1976–81. doi: 10.1002/lary.30400

49. Verma H, Shah J, Akhilesh K, et al. Patients' perspective about speech, swallowing and hearing status post-SARS-CoV-2 (COVID-19) recovery: E-survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022; 279 (5): 2523–32. doi: 10.1007/s00405-021-07217-2
50. Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41 (3): 102483. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102483
51. Munro KJ, Uus K, Almufarrij I, et al. Persistent self-reported changes in hearing and tinnitus in post-hospitalisation COVID-19 cases. *Int J Audiol.* 2020; 59 (12): 889–90. doi: 10.1080/14992027.2020.1798519
52. Fancello V, Fancello G, Hatzopoulos S, et al. Sensorineural hearing loss post-COVID-19 infection: An update. *Audiol Res.* 2022; 12 (3): 307–15. doi: 10.3390/audiolres12030032
53. Almufarrij I, Munro KJ. One year on: An updated systematic review of SARS-CoV-2, COVID-19 and audio-vestibular symptoms. *Int J Audiol.* 2021; 60 (12): 935–45. doi: 10.1080/14992027.2021.1896793
54. Prayuenyong P, Kasbekar AV, Baguley DM. Clinical implications of chloroquine and hydroxychloroquine ototoxicity for COVID-19 treatment: A mini-review. *Front Public Health.* 2020; 8: 252. doi: 10.3389/fpubh.2020.00252
55. Saeed S, Khan QU. The pathological mechanisms and treatments of tinnitus. *Discoveries (Craiova).* 2021; 9 (3): e137. doi: 10.15190/d.2021.16
56. Hribar M. Glasba Možganov – Tinitus. eSinapsa [internet]. 2013 [citirano 2023 Dec 20]; 11 (6). Dosegljivo na: <https://www.sinapsa.org/eSinapsa/stevilke/2013-6/70/Glasba-Mo%C5%BEGanov-Tinitus>
57. Ismaiel WF, Abdelazim MH, Wahba AA, et al. Intratympanic injection of dexamethasone for management of labyrinthitis associated with COVID-19 disease resistant cases. *Ann Med Surg (Lond).* 2022; 81: 104429. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104429
58. Alhaji M, Babos M. Physiology, salivation. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
59. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, et al. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil.* 2018; 45 (9): 730–46. doi: 10.1111/joor.12664
60. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol.* 2020; 108: 104821. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104821
61. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021; 20 (11): 102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947
62. Biadsee A, Dagan O, Ormianer Z, et al. Eight-month follow-up of olfactory and gustatory dysfunctions in recovered COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol.* 2021; 42 (4): 103065. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103065
63. Zhu F, Zhong Y, Ji H, et al. ACE2 and TMPRSS2 in human saliva can adsorb to the oral mucosal epithelium. *J Anat.* 2022; 240 (2): 398–409. doi: 10.1111/joa.13560
64. Aure MH, Konieczny SF, Ovitt CE. Salivary gland homeostasis is maintained through acinar cell self-duplication. *Dev Cell.* 2015; 33 (2): 231–7. doi: 10.1016/j.devcel.2015.02.013
65. Wang C, Wu H, Ding X, et al. Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis?. *Med Hypotheses.* 2020; 140: 109789. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109789
66. Martelli Júnior H, Gueiros LA, de Lucena EG, et al. Increase in the number of Sjögren's syndrome cases in Brazil in the COVID-19 Era. *Oral Dis.* 2022; 28 (Suppl 2): 2588–90. doi: 10.1111/odi.13925
67. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, et al. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in the early phase of infection with SARS-CoV-2 virus. *Front Neurosci.* 2021; 15: 640835. doi: 10.3389/fnins.2021.640835
68. Tsuchiya H. Characterization and pathogenic speculation of xerostomia associated with COVID-19: A narrative review. *Dent J (Basel).* 2021; 9 (11): 130. doi: 10.3390/dj9110130
69. Han P, Suarez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: A critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res.* 2015; 59 (1): 6–19. doi: 10.1016/j.jpor.2014.11.001
70. Einhorn OM, Georgiou K, Tompa A. Salivary dysfunction caused by medication usage. *Physiol Int.* 2020; 107 (2): 195–208. doi: 10.1556/2060.2020.00019
71. Chainani-Wu N, Gorsky M, Mayer P, et al. Assessment of the use of sialogogues in the clinical management of patients with xerostomia. *Spec Care Dentist.* 2006; 26 (4): 164–70. doi: 10.1111/j.1754-4505.2006.tb01719.x
72. Kim YJ, Jo Y, Lee YH, et al. Zn²⁺ stimulates salivary secretions via metabotropic zinc receptor ZnR/GPR39 in human salivary gland cells. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 17648. doi: 10.1038/s41598-019-54173-3
73. Imani-Saber Z, Vaseghi H, Mahdian M, et al. Variable clinical manifestations of COVID-19: Viral and human genomes talk. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020; 19 (5): 456–70. doi: 10.18502/ijaai.v19i5.4461

Anja Kokalj Palandačič¹, Rok Tavčar², Polona Rus Prelog³

Obsesivno-kompulzivni simptomi pri bolnikih s shizofrenijo

Obsessive-Compulsive Symptoms in Patients with Schizophrenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: shizofrenija, obsesivno-kompulzivna motnja, antipsihotiki, obsesija, kompulzija

Obsesije in kompulzije so značilne za obsesivno-kompulzivno motnjo, a se pojavljajo tudi pri bolnikih s psihozo v shizofrenskem spektru psihotičnih motenj. Približno ena tretjina bolnikov s shizofrenijo trpi zaradi obsesivno-kompulzivnih simptomov, ki so pogosto klinično spregledani ali pa jih zamenjamo za pozitivne simptome. Ločimo tri skupine obsesivno-kompulzivnih simptomov, ki so povezani s shizofrenijo: obsesivno-kompulzivni simptomi v prodromu shizofrenije, sočasno pojavljanje obsesivno-kompulzivne motnje in shizofrenije ter z antipsihotiki povzročeni obsesivno-kompulzivni simptomi. Prisotnost obsesivno-kompulzivnih simptomov je povezana s slabšo prognozo in negativnimi izidi zdravljenja shizofrenije. Njihova obravnava zahteva pravilno oceno nastanka simptomov, šele nato lahko načrtujemo zdravljenje. Pri obsesivno-kompulzivnih simptomih, nastalih zaradi uporabe antipsihotikov, je treba odmerek antipsihotika znižati, ga zamenjati in/ali v skrajnem primeru dodati antidepresiv iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina. V preglednem članku bomo prikazali klinične značilnosti obsesivno-kompulzivnih simptomov pri bolnikih s shizofrenijo, povezanost teh simptomov z antipsihotiki in njihovo obravnavo.

ABSTRACT

KEY WORDS: schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, antipsychotics, obsession, compulsion

Obsessions and compulsions are characteristic of obsessive-compulsive disorder, but similar phenomena also occur in patients with psychosis in the schizophrenic spectrum of psychotic disorders. Approximately one third of patients with schizophrenia suffer from obsessive-compulsive symptoms, which are often clinically overlooked or mistaken for positive symptoms. Three groups of obsessive-compulsive symptoms are associated with schizophrenia: obsessive-compulsive symptoms in the prodrome of schizophrenia, co-occurrence of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia, and obsessive-compulsive symptoms induced by antipsychotics. The presence of obsessive-compulsive symptoms is

¹ Dr. Anja Kokalj Palandačič, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1000 Ljubljana; anja.kokalj@psih-klinika.si

² Prof. dr. Rok Tavčar, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1000 Ljubljana; Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Chengdujska cesta 45, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Polona Rus Prelog, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska cesta 45, 1000 Ljubljana; Katedra za psihiatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Chengdujska cesta 45, 1000 Ljubljana

associated with a worse prognosis and negative outcomes of schizophrenia treatment. Proper treatment requires a detailed assessment of symptoms. In the case of obsessive-compulsive symptoms caused by the use of antipsychotics, it is necessary to reduce or change the antipsychotic or, in extreme cases, add an antidepressant from the group of selective serotonin reuptake inhibitors. In this review article, we present the clinical features of obsessive-compulsive symptoms in patients with schizophrenia, obsessive-compulsive symptoms induced by antipsychotics, and their treatment.

UVOD

Shizofrenija je duševna motnja, ki se kaže z zapleteno klinično sliko. Za boleznijo zbolijo približno 1 % prebivalstva (1). Klinična slika lahko vključuje pozitivne (halucinacije, blodnje) in negativne psihotične simptome (izguba volje, otopel afekt oz. nezmožnost izražanja čustev in socialni umik), simptome dezorganizacije (formalne motnje mišljenja, dezorganizirano vedenje, neustrezen afekt) in kognitivne simptome (motnje na področju izvršilnih funkcij in dolgoročnega spomina ter slabše vzdrževanje pozornosti) (2–4). Negativne simptome lahko delimo v dve skupini: primarni simptomi, ki so sestavni del shizofrenije, in sekundarni simptomi, ki nastanejo kot posledica pozitivnih simptomov, pridružene depresije ali kot neželen učinek antipsihotikov (2). Obsesije in kompulzije so simptomi, značilni za obsesivno-kompulzivno motnjo (OKM). Obsesije so neprijetne misli (impulzi ali podobe), ki jih bolniki doživljajo kot neželene in neprimerne ter ki v njih zbuja hudo tesnobo. Posledično poskušajo bolniki te misli zatreti ali odpraviti z drugo mislijo ali dejanjem (kompulzijo). Kompulzivne misli so najpogostejše povezane s čistočo, urejenostjo oz. simetrijo (zlaganje stvari v ravne vrste, kupe, na enaki razdalji itd.) in s strahom, da bo prišlo do poškodbe itd. Kompulzivna dejanja so stereotipna, ponavljajoča se vedenja (umivanje rok, preverjanje ključavnic itd.) ali miselni rituali (štetje, recitiranje itd.), ki jih človek počne, ne da bi to hotel ali da bi bilo potrebno, vendar se temu dejanju ne

more upreti. Obsesivne misli bolnik prepozna kot svoje, a so zanj moteče (ego-distone), medtem ko so kompulzivna dejanja pretirana, niso namenjena zadovoljitvi in niso povezana z realnostjo (4–6). Podobni pojavi so lahko prisotni tudi pri shizofreniji. Konec 18. in v začetku 19. stoletja so avtorji Westphal (1878), Janet (1903) in Bleuler (1911) začeli pisati o obsesivno-kompulzivnih simptomih (OKS) pri shizofreniji (7, 8). V sklopu motenj hotenja, ki so pogost simptom shizofrenije, poznamo vsiljevanje misli, kjer ima bolnik občutek, da misli niso njegove, temveč so pod nadzorom zunanje sile, oz. jih doživlja kot sebi tuje, na podlagi česar jih lahko ločujemo od obsesivnih misli pri OKM (6).

Prevalenca shizofrenije pri splošnem prebivalstvu je približno 1 %, medtem ko je prevalenca OKM 2–3 %. Približno 26 % bolnikov s shizofrenijo poroča o OKS, medtem ko ima približno 15 % bolnikov s shizofrenijo sočasno tudi OKM (9–11). To kaže na veliko večjo razširjenost OKM/OKS pri bolnikih s shizofrenijo kot pri splošnem prebivalstvu (11–14). OKS so bili opisani pri mladostnikih in starejših ljudeh, v vseh obdobjih shizofrenije, pri bolnikih, ki še niso prejeli zdravljenja, in tudi pri tistih, ki so se odzvali na zdravljenje z antipsihotiki (11–17). V povprečju se OKS pojavijo tri leta pred nastopom psihotičnih simptomov, kar nakazuje, da so OKS neodvisni od psihoze in niso posledica shizofrenije (9, 11, 18). Poleg tega so empirične raziskave pokazale veliko verjetnost, da se kasneje diagnoza OKM zamenja s shizofrenijo (9).

Razlikovanje med OKM in shizofrenijo oz. psihozo na shizofrenskem spektru je zahtevno, predvsem pri bolnikih, ki jih prvič spoznamo. Kljub temu je prepoznavna motnje na shizofrenskem spektru nujna, saj so zgodnji terapevtski ukrepi in zdravljenje psihotičnih simptomov drugačni kot zdravljenje OKM ali osebnostne motnje (npr. sočasna shizotipska osebnostna motnja pri bolniku z OKM napoveduje slabši odziv na standardne farmakološke in vedenjske ukrepe pri OKM) (9). Diferencialno diagnostično moramo pri bolniku, ki ima psihozo in OKS, pomisliti na sočasen pojav shizofrenije in OKM, na OKM s slabim uvidom ali na shizofrenijo z OKS, povzročenimi z antipsihotiki (19). Po peti izdaji Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition, DSM-5) je komorbidnost mogoče navesti šele, ko bolniki dosežejo diagnostični prag za obe motnji (5).

Pogosto pa se OKS/OKM lahko pojavi jo ali poslabšajo zaradi zdravljenja z antipsihotiki druge in tretje generacije, ki delujejo antagonistično ali pa so delni agonisti serotoninskih in dopaminskih receptorjev (19–22). Poročila o OKS/OKM, povezanih z antipsihotiki, večinoma govorijo o aripirazolu (23–25). V preglednem članku smo naredili pregled razlik med OKS pri shizofreniji in OKM, osredotočili pa smo se tudi na morebitne mehanizme antipsihotikov pri nastanku oz. poslabšanju OKS.

OBSESIVNO-KOMPULZIVNI SIMPTOMI, SHIZOFRENIJA IN OBSESIVNO-KOMPULZIVNA MOTNJA

Pri shizofreniji so OKS neodvisni od psihotičnih simptomov, pri čemer se pojavlja vprašanje, kako razlikovati med obsesijami in blodnjami ter kompulzijami in stereotipnim vedenjem pri shizofreniji (26). Puyorovski in Koran sta podrobneje preučevala spekter motenj med OKM in shizo-

frenijo ter razlikovala med OKM, OKM s slabim uvidom, OKM s komorbidno shizotipsko osebnostno motnjo, OKS pri shizofreniji, shizofrenijo s komorbidnim OKM in shizofrenijo (27).

Leta 1999 je Zohar predlagal izraz shizo-obsesivni za bolnike s shizofrenijo in klinično pomembnimi OKS z namenom, da bi bili na OKS bolj pozorni (28). Shizo-obsesivni bolniki imajo več simptomov depresije in večkrat poskusijo storiti samomor, zbolijo prej, so pogostejše hospitalizirani in imajo slabšo kakovost življenja s slabšim socialnim in poklicnim delovanjem (7, 11, 29). Posledično so bila predlagana bolj specifična diagnostična merila za shizo-obsesivno podskupino: obsesije in/ali kompulzije morajo biti prisotne vsaj eno uro dnevno, ne smejo biti posledica vsebine trenutnih blodenj in/ali halucinacij ali zdravil in povzročati morajo stisko, neodvisno od psihoze (15, 17). Zaradi slabe prognoze shizo-obsesivnih bolnikov je izjemno pomembno postaviti pravo diagnozo, a se lahko razlikovanje simptomov izkaže za zahtevno, predvsem če bolnika ne poznamo.

Starost in začetek bolezni

Čas začetka bolezni oz. pojava prvih simptomov je pri OKM in shizofreniji podoben. Približno 50 % primerov OKM/OKS se začne v starosti 19 let, simptomi shizofrenije pa se pri 20–40 % bolnikov pojavijo pri starosti 20 let. Pri obeh motnjah se lahko subsindromski simptomi začnejo že v adolescenci (1, 10). Tako bi lahko sklepali, da se pri polovici bolnikov, ki imajo diagnozo shizofrenija, OKS pojavijo približno tri leta pred prvimi psihotičnimi simptomi. Pri četrtini bolnikov se simptomi pojavijo sočasno, pri četrtini pa kasneje v poteku bolezni shizofrenije (10). Vse to kaže, da so OKS neodvisni od psihotične simptomatike, a je treba pri zadnji skupini dodatno upoštevati, da lahko tudi zdravljenje z antipsihotiki druge generacije povzroči OKS (19, 20, 22). V eni izmed zadnjih metaanaliz so

ugotavljali 9-% prevalenco OKM in 22-% prevalenco OKS pri mladih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj psihoze. V tej skupini je bila prisotnost OKS povezana s težjo klinično sliko, predvsem z bolj izrazitimi pozitivnimi psihotičnimi simptomi (10).

Da bi klinično lažje razlikovali med obsesijami v prisotnosti psihotičnih simptomov, so Bottas in sodelavci predlagali naslednja navodila (8, 30):

- Obsesije in kompulzije morajo biti podobne kot pri OKM.
- OKS so prisotni tudi v odsotnosti psihotičnih simptomov ali motenj mišljenja.
- Kompulzije so odgovor na obsesivne ideje in ne na motnje mišljenja.
- Prisotnost obsesivnih misli je treba ponovno oceniti po akutni psihotični epizodi.
- Lahko poskusimo z empiričnim zdravljenjem OKS s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI).

Družinska anamneza

Podatki o družinski anamnezi nam lahko pomagajo pri postavitvi diagnoze. Tako OKM kot shizofrenija sta bolezni, pri katerih ima genetika pomembno vlogo. Družinski člani bolnika s shizofrenijo pogosto razvijejo motnje s shizofrenskega spektra, tj. shizoafektivno motnjo ali shizotipsko osebnostno motnjo (19). Družinski člani bolnika z OKM pa imajo pogosto motnje s spektra OKM (prisotnost tikov, Tourettov sindrom, praskanje kože (eksoricijska motnja oz. dermatilomanija)) in hkrati prisotno motnjo razpoloženja ali druge anksiozne motnje (17, 19). Najnovejši podatki so pokazali, da imajo shizo-obsesivni bolniki drugačen vzorec komorbidnosti kot bolniki s shizofrenijo. Najpogosteje se pojavijo motnje s spektra OKM, tj. telesna dismorfna motnja, motnje hranjenja in tiki, medtem ko imajo bolniki s shizofrenijo pogosto pridruženo zlorabo psihoaktivnih snovi, anksiozne in depresivne motnje (17, 23). Sorodniki shizo-obsesivnih bolnikov pa imajo znatno višje

obolevno tveganje za shizo-obsesivno motnjo in OKM (17).

Kognitivne sposobnosti

Trenutna literatura in klasifikacije kažejo, da je upad kognitivnih sposobnosti pomembna značilnost shizofrenije. Najpogostejši kognitivni primanjkljaji pri shizofreniji so motnje pozornosti in izvršilnih funkcij, jezikovne motnje in motnje vidnoprstorskih funkcij, spomina ter učenja (31–33). V podskupini bolnikov s shizofrenijo in s pridruženim OKM ali OKS so pogosto prisotni t. i. mehki znaki motenj delovanja živčevja in nevrokognitivni primanjkljaji na področju abstraktnega mišljenja in izvršilnih funkcij (11, 16, 34). Shizo-obsesivni bolniki naj bi tako imeli večje motnje abstraktnega mišljenja, kar je povezano s slabšo kakovostjo življenja in psihosocialno vključenostjo (11). Slabša psihosocialna vključenost je bistvena značilnost shizofrenije in je navedena v DSM-5 kot merilo za postavitev diagnoze (18). Značilnost prodromalnega obdobja pri shizofreniji in OKM je aktivni socialni umik, kar vodi v socialno osamitev in slabšo kakovost življenja (7, 19, 35). Shizo-obsesivni bolniki imajo zaradi izrazitejših psihopatoloških simptomov manjšo verjetnost za zaposlitev ali poroko ter večjo verjetnost za slabšo kakovost življenja in invalidnost (7, 16, 17).

Diagnostične lestvice

Yale-Brownova obsesivno-kompulzivna lestvica (The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, YBOCS) je polstrukturirani intervju in standard za ocenjevanje resnosti simptomov OKM. Vprašalnik so Goodman in sodelavci razvili leta 1989. Uporablja se v klinične in raziskovalne namene (36, 37). Ločeno meri obsesije in kompulzije. Bolnik mora opredeliti prisotnost 54 simptomov, ki so prisotni sedaj ali pa so bili prisotni v preteklosti. Nadalje mora za izbrane obsesije in kompulzije

oceniti resnost in pogostost simptomov prek dneva, prizadetost ali stisko ob simptomih in določiti, koliko nadzora ter upora ima nad obema simptomoma. Resnost in pogostost se ocenjujeta s pomočjo pet-stopenjske Likertove lestvice. Vprašalnik je dosegel dobre psihometrične lastnosti in ima dobro občutljivost, povezano s terapevtskimi ukrepi in zdravili (36). Stopnja resnosti OKS se razlaga na naslednji način: 0–7 je subklinična, 8–15 je blaga, 16–23 je zmerena, 24–31 je huda in 32–40 zelo huda (37).

V letu 2010 so izdali drugo različico YBOCS, tj. YBOCS-II, zaradi pomanjkljivosti, opaženih v prvi različici. To so predvsem nedosledni dejavniki, povezani z vprašanjem, ki ocenjuje, koliko moči potrebuje bolnik, da se upre obsesijam, tj. nizka občutljivost za spremembe v hudih primerih ter nizka divergentna veljavnost v povezavi s simptomi depresije. YBOCS-II se je izkazal za koristnega zaradi odličnih psihometričnih lastnosti, močne notranje skladnosti, visoke ponovljivosti rezultatov in dobre povezanosti z drugimi kliničnimi vprašalniki, ki ocenjujejo OKS (36). Prenovljeni vprašalnik je bil že preveden in validiran v več tujih jezikov (36–40).

OBSESIVNO-KOMPULZIVNI SIMPTOMI IN ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotiki so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje shizofrenije, psihotičnih motenj, bipolarni motnje in depresije. Delimo jih v tri skupine, pri čemer je glavna razlika njihovo delovanje na posamezne skupine receptorjev. Antipsihotiki prve generacije v večji meri delujejo kot antagonisti na dopaminske receptorje D2 in tako zmanjšujejo pozitivne simptome shizofrenije. Antipsihotiki druge generacije imajo višjo afiniteto do serotoninskih oz. receptorjev za 5-hidroksitriptamin (5-HT) in manj do receptorjev D2 ter jih zaradi njihovega antagonizma do receptorjev 5-HT_{2A}/D2 imenujemo tudi dopaminsko-serotoninski antagonisti. Novejši antipsihotiki ali t. i.

tretja generacija antipsihotikov pa deluje kot delni agonist serotoninskih (5-HT_{1A}) in dopaminskih receptorjev (D2 in D3) (24, 41).

Z začetkom klinične uporabe klopapina v ZDA v 70. in 80. letih prejšnjega stoletja se je povečala incidenca novo nastalih OKS pri shizofreniji (42). Zaradi svojih farmakodinamičnih lastnosti (močan serotonergični antagonist) se je razlikoval od antipsihotikov prve generacije (npr. haloperidol, klorpromazin, levomepromazin, zukloperitksol). Prevalenca OKS pri bolnikih, zdravljenih s klopapinom, se je po raziskavah gibala med 70 in 75 %, pri čemer so retrospektivno določili, da je kar 38 % OKS novo nastalih (43–45). Poročali so tudi o nekaj primerih OKS, povzročenih z olanzapinom in kvetiapiinom (46–47). Do pred kratkim je bila največja incidenca novonastalih OKS/OKM pripisana klopapinu, a je zadnja farmakovigilancijska raziskava Ameriškega vladnega urada za zdravila in prehrano (Food And Drug Administration, FDA) dokazala, da je največ objavljenih neželenih OKS/OKM povezanih z zdravljenjem z aripiprazolom (23, 25, 41–46).

Med najpogostejšimi neželenimi učinki aripiprazola so zabeležene motnje nadzora impulzov. Motnje nadzora impulzov so opredeljene kot nezmožnost upreti se vzgibu ali skušnjavi, ki vodi k dejanju, ki povzroči škodo bolniku ali drugim (41). Sem se uvrščajo različna, slabo opredeljena vedenja, kot so npr. patološko hazarderstvo, hiperseksualnost, kompulzivno nakupovanje in hranjenje (41, 48, 49). Pogosto gre pri teh vedenjih za impulzivno-kompulzivno nadgradnjo navad, ki so bile že predhodno prisotne. Ti simptomi pa imajo lahko hude posledice na zmanjšanje kakovosti življenja posameznika in drugih (npr. družinska nesoglasja, ločitev, izguba službe in denarja itd.) (41). Motnje nadzora impulzov in OKS se zaradi podobnega izvora bolezni in simptomatike pogosto pojavljajo skupaj, zaradi česar lahko prihaja tudi do napačnega tolmačenja simptomov ali napačne

diagnoze. V skupino OKM in drugih povezanih motenj so vključene različne bolezni, ki imajo podobne simptome. Sem spadajo motnje nadzora impulzov, motnje hranjenja, somatoformne motnje in motnje delovanja živčevja (Tourettov sindrom) (23). Ena izmed glavnih razlik med motnjo nadzora impulzov, tiki in OKM je egodistono ali egosintono impulzivno/kompulzivno vedenje. Kompulzije pri OKM so prostovoljni odgovor na egodistone negativne obsesivne ideje, medtem ko so pri motnji nadzora impulzov kompulzije lahko povezane tudi z zadovoljitvijo vzgiba/skušnje (egosintono) (23). Fusaroli in sodelavci so v svoji farmakovigilanci raziskavi opisali, da je v več kot 23 % primerov motnje nadzora impulzov razlog delni agonizem na receptorje D2, pri čemer je bil aripiprazol uporabljen v kar 94 % primerov. Indikacija za uporabo aripiprazola so bile večinoma motnje razpoloženja in ne psihotične motnje (25).

Mehanizem delovanja

Patofiziologija OKM je zelo zapletena in še ne povsem pojasnjena. Raziskave opisujejo spremembe v dopaminergičnem, serotonergičnem in glutamatnem sistemu, najverjetneje v orbitofrontalni in prefrontalni skorji, kortiko-striato-talamo-kortikalnih poteh, limbičnem sistemu in v nagrajevalnem sistemu (23). S slikovnimi preiskavami so ugotovili hiperaktivnost v prefrontalni in anteriorni cingulatni skorji ter v kavdatnem jedru. Motnje v delovanju opisanih sistemov bi lahko povzročile nastanek vsiljivih misli z motnjo nadzora impulzov (23). OKS naj bi se tako pojavili zaradi dopaminske hiperaktivnosti ali serotoninske hipoaktivnosti. Delni agonisti dopaminskih receptorjev naj bi spodbudili aktivnost dopamina v kavdatnem jedru in putamnu, medtem ko naj bi antagonist receptorjev 5-HT_{2A} in 5-HT_{2C} posredno povišali raven dopamina v možganski skorji in striatumu. Zaradi svojega delovanja

imajo antipsihotiki druge generacije višjo afiniteto do receptorjev 5-HT_{2A} kot do receptorjev D2 in tako večje tveganje za razvoj OKS/OKM (razen risperidon in paliperidon, ki imata višjo afiniteto do receptorjev D2). Prva generacija antipsihotikov pa ima višjo afiniteto do receptorjev D2 in posledično manjše tveganje za razvoj OKS/OKM (23–25).

Drugi mehanizem nastanka OKS/OKM bi bil lahko povezan z receptorji D₃. Zdravila, ki jih uporabljajo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, dopaminski agonisti, pogosto povzročijo motnje nadzora impulzov. Ta zdravila imajo višjo afiniteto do receptorjev D₃. Agonisti D₃ spodbujajo gibanje in vedenje z zaviranjem posredne poti v ventralnem striatumu (25). A z razvojem novejših antipsihotikov (lurazidon, breksipiprazol), ki ne delujejo na receptorje D₃, se je pojavila nova hipoteza nastanka OKS/OKM. Tako za aripiprazol kot za novejše antipsihotike je značilno močno agonistično delovanje na receptorje 5-HT_{1A}. To so zaviralni avtoreceptorji v dorzalnem jedru rafe, ki zavirajo serotonergični sistem, odgovoren za zaviranje dopaminergičnih živčnih celic v ventralnem striatumu. Posledično se lahko razvije motnja nadzora impulzov (25, 41).

ZDRAVLJENJE

Rasmussen in Raballo sta v svojem pregledu literature navedla, da do zdaj z raziskavami še ni opisanih priporočil glede zdravljenja OKS/OKM pri bolnikih s shizofrenijo, ki bi temeljila na dokazih. Predlagata, da se bolnike obravnava posamezno in da se OKS naslovi kot del prisotne psihiopatologije in ne kot osamljen simptom. Posledično se sicer pri zdravljenju z zdravili poveča tveganje za polifarmacijo (10).

Ameriška psihiatrična organizacija (American Psychiatric Association, APA) predlaga za zdravljenje OKS pri shizofreniji SSRI. Tudi za zdravljenje OKM so SSRI prva izbira, ki pa delujejo le v visokih odmerkih. Kot učinkovit SSRI se je izkazal escitalopram

v dnevnem odmerku 20 mg. Pri tem je treba opozoriti, da je kar 40–60 % bolnikov z OKM slabo odzivnih na SSRI, kar nakazuje, da so v patofiziologijo OKM/OKS poleg serotoninergičnega sistema vključeni tudi drugi živčni prenašalci (8). Dokazi o učinkovitosti zdravljenja OKS pri shizofreniji so mešani. Predvsem moramo biti pozorni, ko predpisujemo bolnikom s shizofrenijo anti-depresive. Zaradi psihotičnih simptomov moramo sočasno predpisati tudi anti-psihotik, sicer tvegamo poslabšanje psihotičnih simptomov (8, 50).

Vedenjsko-kognitivna terapija se je izkazala kot učinkovit psihoterapevtski ukrep tako pri zdravljenju OKM kot tudi pri shizofreniji. Vedenjsko-kognitivna terapija pri obravnavi psihotičnih simptomov shizofrenije naslavlja izvor halucinacij, preoblikuje vedenje, povezano s psihotičnimi simptomi, spodbuja uporabo boljših nači-

nov spoprijemanja s težavami, zmanjšuje stres in izboljšuje zadovoljstvo (51). Kljub temu pa so rezultati raziskav učinkovitosti vedenjsko-kognitivne terapije pri bolnikih z OKS in shizofrenijo mešani (50). Smiselno je uporabiti prilagodljive psihoterapevtske ukrepe, s katerimi lahko naslovimo več med seboj povezanih simptomov.

ZAKLJUČEK

Pri več kot četrtini bolnikov s shizofrenijo najdemo OKS/OKM. Ti bolniki imajo po navadi težjo klinično sliko. Klinični izziv je pravilno oceniti oz. ločiti OKS od pozitivnih simptomov shizofrenije. Rezultati raziskav, ki naslavlajo izvor bolezni in zdravljenje, so si še vedno dokaj nasprotujoči, hkrati pa manjkajo raziskave na večjih vzorcih, ki vključujejo psihopatologijo, psihofarmakologijo in genetiko.

LITERATURA

1. Terzić T, Dolžan V, Kastelic M, et al. Treatment resistant schizophrenia in Slovenian population. *Zdrav Vestn.* 2014; 83 (9): 573–80.
2. Demyttenaere K, Anthonis E, Acsai K, et al. Depressive symptoms and PANSS symptom dimensions in patients with predominant negative symptom schizophrenia: A network analysis. *Front Psychiatry.* 2022; 13: 795866. doi: 10.3389/fpsyt.2022.795866
3. Mosolov SN, Yaltonskaya PA. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2022; 12: 766692. doi: 10.3389/fpsyt.2021.766692
4. WHO: ICD-11 [internet]. Geneva: World Health Organization; c2024 [citirano 2024 Feb 18]. Dosegljivo na: <https://icd.who.int/en>
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
6. Ziherl S. Obsesivno-kompulzivna motnja. In: Pregelj P, Kores Plesničar B, Tomori M, et al., eds. *Psihijatrija.* Ljubljana: Psihijatrična klinika Ljubljana; 2013. p. 235–7.
7. Lysaker PH, Whitney KA. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Prevalence, correlates and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9 (1): 99–107. doi: 10.1586/14737175.9.1.99
8. Tezenas du Montcel C, Pelissolo A, Schürhoff F, et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: An up-to-date review of literature. *Curr Psychiatry Rep.* 2019; 21 (8): 64. doi: 10.1007/s11920-019-1051-y
9. Rasmussen AR, Parnas J. What is obsession? Differentiating obsessive-compulsive disorder and the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res.* 2022; 243: 1–8. doi: 10.1016/j.schres.2022.02.014
10. Rasmussen AR, Raballo A. Obsessive-compulsive symptoms in the schizophrenia-spectrum: Current developments in psychopathology research. *Curr Opin Psychiatry.* 2023; 36 (3): 166–71. doi: 10.1097/YCO.0000000000000853
11. Cunill R, Huerta-Ramos E, Castells X. The effect of obsessive-compulsive symptomatology on executive functions in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2013; 210 (1): 21–8. doi: 10.1016/j.psychres.2013.05.029
12. Achim AM, Maziade M, Raymond E, et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull.* 2011; 37 (4): 811–21. doi: 10.1093/schbul/sbp148
13. Docherty AR, Coleman MJ, Tu X, et al. Comparison of putative intermediate phenotypes in schizophrenia patients with and without obsessive-compulsive disorder: Examining evidence for the schizo-obsessive subtype. *Schizophr Res.* 2012; 140 (1–3): 83–6. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.033
14. Leon T, Garcia MJ, Danke I, et al. Resting state in obsessive-compulsive disorder. A review of the literature. *Actas Esp Psiquiatr.* 2014; 42 (5): 250–8.
15. Andrade C. Serotonin reuptake inhibitor treatment of obsessive-compulsive symptoms in clozapine-medicated schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73 (11): e1362–4. doi: 10.4088/JCP.12f08200
16. Cunill R, Castells X, Simeon D. Relationships between obsessive-compulsive symptomatology and severity of psychosis in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70 (1): 70–82. doi: 10.4088/jcp.07r03618
17. Poyurovsky M, Zohar J, Glick I, et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: Implications for future psychiatric classifications. *Compr Psychiatry.* 2011; 53 (5): 480–3. doi: 10.1016/j.comppsy.2011.08.009
18. Faragian S, Fuchs C, Pashinian A, et al. Age-of-onset of schizophrenic and obsessive-compulsive symptoms in patients with schizo-obsessive disorder. *Psychiatry Res.* 2012; 197 (1–2): 19–22. doi: 10.1016/j.psychres.2012.02.024
19. Rodriguez CI, Corcoran C, Simpson HB. Diagnosis and treatment of a patient with both psychotic and obsessive-compulsive symptoms. *Am J Psychiatry.* 2010; 167 (7): 754–61. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09070997
20. Schirmbeck F, Esslinger C, Rausch F, et al. Antiserotonergic antipsychotics are associated with obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Psychol Med.* 2011; 41 (11): 2361–73. doi: 10.1017/S0033291711000419
21. Ke CL, Yen CF, Chen CC, et al. Obsessive-compulsive symptoms associated with clozapine and risperidone treatment: Three case reports and review of the literature. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004; 20 (6): 295–301. doi: 10.1016/S1607-551X(09)70121-4
22. Schirmbeck F, Zink M. Clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A critical review. *Curr Neuropharmacol.* 2012; 10 (1): 88–95. doi: 10.2174/157015912799362724
23. Burk BG, DiGiacomo T, Polancich S, et al. Antipsychotics and obsessive-compulsive disorder/obsessive-compulsive symptoms: A pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system. *Acta Psychiatrica Scand.* 2023; 148 (1): 32–46. doi: 10.1111/acps.13567

24. Akbari M, Jamshidi S, Sheikhi S, et al. Aripiprazole and its adverse effects in the form of impulsive-compulsive behaviors: A systematic review of case reports. *Psychopharmacology (Berl)*. 2024; 241 (2): 209–23. doi: 10.1007/s00213-024-06529-5
25. Fusaroli M, Giunchi V, Battini V, et al. Exploring the underlying mechanisms of drug-induced impulse control disorders: A pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023; 77 (3): 160–7. doi: 10.1111/pcn.13511
26. Cavaco TB, Ribeiro JS. Drawing the line between obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Cureus*. 2023; 15 (3): e36227. doi: 10.7759/cureus.36227
27. Poyurovsky M, Koran LM. Obsessive-compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD: Diagnostic dilemmas and therapeutic implications. *J Psychiatr Res*. 2005; 39 (4): 399–408. doi: 10.1016/j.jpsychires.2004.09.004
28. Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype – The schizo-obsessive subtype? *CNS Spectr*. 1997; 2 (3): 49–50. doi: 10.1017/S1092852900004612
29. Achim AM, Maziade M, Raymond E, et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull*. 2011; 37 (4): 811–21. doi: 10.1093/schbul/sbp148
30. Bottas A, Cooke RG, Richter MA. Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Is there evidence for a schizo-obsessive subtype of schizophrenia?. *J Psychiatry Neurosci*. 2005; 30 (3): 187–93.
31. Rangel A, Muñoz C, Ocampo MV, et al. Neurocognitive subtypes of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2015; 43 (3): 80–90.
32. Tumkaya S, Karadag F, Oguzhanoglu NK, et al. Schizophrenia with obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive disorder with poor insight: A neuropsychological comparison. *Psychiatry Res*. 2009; 165 (1–2): 38–46. doi: 10.1016/j.psychres.2007.07.031
33. Zou J, Yuan B, Hu M, et al. A comparative study of cognitive functions between schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Heliyon*. 2023; 9 (3): e14330. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14330
34. Poyurovsky M, Hramenkov S, Isakov V, et al. Obsessive-compulsive disorder in hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2001; 102 (1): 49–57. doi: 10.1016/S0165-1781(01)00238-4
35. Tumkaya S, Karadag F, Oguzhanoglu NK. Neurological soft signs in schizophrenia and obsessive compulsive disorder spectrum. *Eur Psychiatry*. 2012; 27 (3): 192–9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.03.005
36. Castro-Rodríguez P, Camacho M, Almeida S, et al. Criterion validity of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Second Edition for diagnosis of obsessive-compulsive disorder in adults. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 431. doi: 10.3389/fpsy.2018.00431
37. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46 (11): 1006–11. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810110048007
38. Storch EA, Rasmussen SA, Price LH, et al. Development and psychometric evaluation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale-Second Edition. *Psychol Assess*. 2010; 22 (2): 223–32. doi: 10.1037/a0018492
39. Rapp AM, Bergman RL, Piacentini J, et al. Evidence-based assessment of obsessive-compulsive disorder. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2016; 8: 13–29. doi: 10.4137/JCNSD.538359
40. Melli G, Avallone E, Moulding R, et al. Validation of the Italian version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale-Second Edition (Y-BOCS-II) in a clinical sample. *Compr Psychiatry*. 2015; 60: 86–92. doi: 10.1016/j.comppsy.2015.03.005
41. Fusaroli M, Raschi E, Giunchi V, et al. Impulse control disorders by dopamine partial agonists: A pharmacovigilance-pharmacodynamic assessment through the FDA adverse event reporting system. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022; 25 (9): 727–36. doi: 10.1093/ijnp/pyac031
42. Kang X, Simpson GM. Clozapine: More side effects but still the best antipsychotic. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (8): 982–3. doi: 10.4088/JCP.09com05497yel
43. Ertugrul A, Yagcioglu AEA, Eni N, et al. Obsessive-compulsive symptoms in clozapine-treated schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 59 (2): 219–22. doi: 10.1111/j.1440-1819.2005.01362.x
44. de Haan L, Linszen DH, Gorsira R. Clozapine and obsessions in patients with recent-onset schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 (6): 364–5. doi: 10.4088/jcp.v60n0603
45. Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: Clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs*. 2004; 18 (14): 989–1010. doi: 10.2165/00023210-200418140-00004
46. Baker RW, Ames D, Umbricht DS, et al. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: A comparison of olanzapine and placebo. *Psychopharmacol Bull*. 1996; 32 (1): 89–93.

47. Khullar A, Chue P, Tibbo P. Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): Case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS. *J Psychiatry Neurosci*. 2001; 26 (1): 55–9.
48. Zazu L, Morera-Herreras T, Garcia M, et al. Do cariprazine and brexpiprazole cause impulse control symptoms? A case/non-case study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021; 50: 107–11. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.05.001
49. Rus Prelog P, Kokalj Palandacic A. Hypersexuality during treatment with cariprazine in a patient with schizophrenia?. A case report. *BMC Psychiatry*. 2023; 23 (1): 935. doi: 10.1186/s12888-023-05432-1
50. Grillault Laroche D, Gaillard A. Induced obsessive compulsive symptoms (OCS) in schizophrenia patients under atypical 2 antipsychotics (AAPs): Review and hypotheses. *Psychiatry Res*. 2016; 246: 119–28. doi: 10.1016/j.psychres.2016.09.031
51. Hudak R, Rasmussen A. Obsessive-compulsive disorder and schizophrenia: Conceptualization, assessment and cognitive behavioral treatment. *J Cogn Psychother*. 2022; 36 (3): 247–67. doi: 10.1891/JCP-2021-0008

Prispelo 16. 3. 2024

Krištof Fortuna¹, Ana Plesničar², Klemen Lovšin³

Kladivasti prst

Mallet Finger

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: distalna falanga, avulzija tetive, tetiva iztezalke prsta, mehko tkivni kladivasti prst, kostni kladivasti prst, distalni interfalangealni sklep, opornica

Kladivasti prst je deformacija vrška prsta, pri kateri je distalni interfalangealni sklep upognjen, hkrati pa popolni aktivni izteg distalne falange ni mogoč. Navadno nastane kot posledica travmatske prekinitev terminalne tetive iztezalke prsta na roki na njenem prirastišču na proksimalni del distalne falange oz. nekoliko bolj proksimalno na ravni distalnega interfalangealnega sklepa. Razlikujemo mehko tkivni in kostni kladivasti prst. Slednji je posledica avulzije tetive z distalne falange skupaj z majhnim kostnim odlomkom, ki je pripet na izpuljeno tetivo. Glede na poškodbo kože nad tetivo kladivasti prst razvrstimo v zaprti oz. odprti tip poškodbe. Najpogostejši mehanizem nastanka kladivastega prsta je prisiljen upogib v distalnem interfalangealnem sklepu ob aktivnem krčenju tetive iztezalke prsta. Poškodovanci običajno opisujejo bolečino v prizadetem sklepu, prisotni sta tudi deformacija in funkcionalna motnja. Za natančnejšo opredelitev vrste poškodbe naredimo RTG-posnetek poškodovanega prsta v dveh projekcijah. Večinoma kladivasti prst zdravimo konzervativno z opornicami, pri čemer je distalni interfalangealni sklep v iztegu. Operativno zdravljenje je navadno indicirano pri kladivastih prstih, kjer gre za zlome, ki vključujejo več kot 1/3 sklepne površine, in pri poškodovancih, pri katerih pride do volarnega nepopolnega izpaha distalne falange. Raziskave sicer niso dokazale pomembne prednosti kirurškega zdravljenja pred konzervativnim – ključno je, da zdravljenje prilagodimo vsakemu poškodovancu posebej. Če kladivastega prsta ne prepoznamo in ne zdravimo, lahko pride do kroničnih deformacij, ki dodatno poslabšajo funkcijo prsta in roke.

ABSTRACT

KEY WORDS: distal phalanx, tendon avulsion, extensor tendon, soft tissue mallet finger, bony mallet finger, distal interphalangeal joint, splinting

A mallet finger is a deformity of the fingertip in which the distal interphalangeal joint is flexed, and full active extension of the distal phalanx is not possible. It typically results from a traumatic disruption of the terminal extensor tendon at its insertion at the proximal part of the distal phalanx or slightly proximally at the level of the distal interphalangeal

¹ Krištof Fortuna, dr. med., Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; fortuna.kristof@gmail.com

² Ana Plesničar, dr. med., Zdravstveni dom Domžale, Mestni trg 2, 1230 Domžale

³ Asist. Klemen Lovšin, dr. med., Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

joint. There are two types: soft tissue mallet finger and bony mallet finger. The bony type results from an avulsion of the tendon from the distal phalanx along with a small bony fragment attached to the avulsed tendon. Depending on the condition of the overlying skin, a mallet finger is classified as open or closed. The most common mechanism of mallet finger injury is forced flexion at the distal interphalangeal joint during active contraction of the finger's extensor tendon. Patients typically describe pain at the affected joint, accompanied by deformity and functional impairment. To precisely define the type of injury, X-ray imaging of the injured finger in two projections is performed. Most mallet fingers are treated conservatively with splints, with the distal interphalangeal joint in extension. Surgical treatment is usually indicated for mallet fingers involving more than one-third of the joint surface and in patients with a volar subluxation of the distal phalanx. Research has not conclusively demonstrated significant advantages of surgical treatment over conservative; the key is to tailor treatment to each patient individually. Failure to recognize and treat a mallet finger can lead to chronic deformities that further impair finger and hand function.

UVOD

Kladivasti prst je deformacija vrška prsta, pri kateri gre za položaj distalnega interfalangealnega (angl. *distal interphalangeal*, DIP) sklepa v upogibu s pridruženo nezmožnostjo popolnega aktivnega iztega distalne falange. Navadno kladivasti prst nastane kot posledica travmatske prekinitev terminalne tetive iztezalke prsta na roki na njenem prirastišču na proksimalni del distalne falange oz. nekoliko bolj proksimalno na ravni DIP-sklepa. Distalna falanga je zaradi svojega položaja in funkcije še posebej dovzetna za poškodbe pri športu (1, 2). Izraz kladivasti prst je bil prvič uporabljen v 19. stoletju za opis deformacije prsta, ki spominja na kladivo in je bila navadno povezana s športnimi poškodbami (3–5).

Mehkotivni kladivasti prst je posledica prekinitev tetive iztezalke prsta na roki v področju distalne falange, kostni kladivasti prst pa je posledica izpulitve (avulzije) tetive z distalne falange skupaj z majhnim kostnim odlomkom, ki je pripet na izpuljeno tetivo (6).

Poškodbo lahko nadalje razvrstimo v odprti ali zaprti kladivasti prst. Pri odprtem je koža nad tetivo prekinjena, pri zaprtem pa ni poškodovana (3).

Incidenca kladivastega prsta je 9,89/100.000 prebivalcev (7, 8). Kladivasti prst je najpogostejši pri mladih in moških srednjih let. Povprečna starost poškodovancev je 34 let, poškodovank pa 41 let. V 74 % primerov kostni kladivasti prst nastane na dominantni roki, več kot 90 % poškodb pa najdemo na tretjem, četrtem in petem prstu roke (3, 6, 9, 10).

Kadar kladivasti prst ni zdravljen, se lahko kot pozna posledica poškodbe razvije osteoartritis na ravni DIP-sklepa ali pa nastane hiperekstenzijska deformacija labodjega vratu (angl. *swan-neck deformity*) na ravni proksimalnega interfalangealnega (angl. *proximal interphalangeal*, PIP) sklepa kot posledica proksimalne skrčitve osrednjega snopa tetive (4).

V tem prispevku obravnavamo mehanizme nastanka kladivastega prsta, za kar je potrebno dobro poznavanje anatomije tetive iztezalke prsta na roki, ki jo opisujemo v članku. Nato se osredotočamo na diagnostične postopke v prepoznavanju poškodbe in predstavljamo tako konzervativne kot operativne možnosti zdravljenja. Na koncu opredelimo zaplete zdravljenja kladivastega prsta.

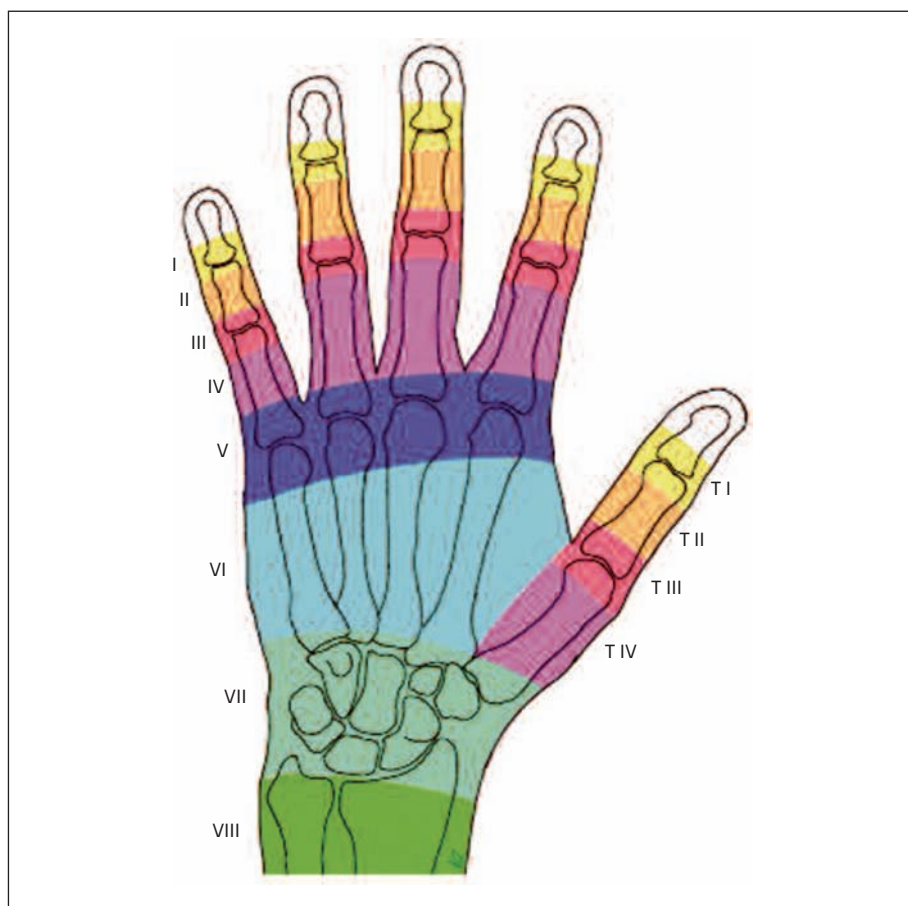
ANATOMIJA TETIVE IZTEZALKE PRSTA NA ROKI

Distalna falanga na roki ima specifično in zapleteno anatomijo. Normalen obseg giba v DIP-sklepu je 0–85°, funkcionalni upogibalni položaj pa je 39°. Stabilnost DIP-sklepa zagotavljajo kombinacija tetiv iztezalke in upogibalk prsta, debela volarna plošča in čvrsti kolateralni ligamenti. Dorzalni deli kolateralnih ligamentov imajo pomembno funkcijo v iztegu upognjenega DIP-sklepa, saj ščitijo sklep pred volarnim nepopolnim izpahom, večjim od 45°, če pride do popolne prekinitve tetive iztezalke. Kratka ročica DIP-sklepa prav tako prispeva k stabilnosti sklepa, zato so enostavni izpahi v tem sklepu redki (1).

peva k stabilnosti sklepa, zato so enostavni izpahi v tem sklepu redki (1).

Topografska klasifikacija tetiv iztezalke prstov roke po Kleinertu in Verdanu določa območja tetiv iztezalke. Parna območja se nahajajo nad falangami in metakarpalnimi kostmi, medtem ko neparna območja predstavljajo področja sklepov rok (slika 1) (11, 12).

Iztezni mehanizem prstov roke sestavljajo ekstrinzične (skupna iztezalca prsta (lat. *m. extensor digitorum communis*, EDC)) in intrinzične mišice (lumbrikalne mišice (lat. *mm. lumbricales manus*) in dorzalne interosalne mišice (lat. *mm. interossei manus*))



Slika 1. Območja tetiv iztezalke prstov roke po Kleinertu in Verdanu. Območja so oštevilčena od distalne do proksimalne. Oznake T predstavljajo območja na palcu.

(slika 2). EDC se ob prehodu preko dorzalne proksimalne falange deli na tri dele: osrednji snop in dva lateralna tračka (radialni in ulnarni). Osrednji snop se pripenja na dorzalno stran baze srednje falange in zagotavlja izteg PIP-sklepa. Lateralna tračka se združita z lumbrikalnimi in dorzalnimi interosalnimi mišicami. Skupaj potekajo distalno ulnarno in radialno in se pripenjajo na dorzalni del baze distalne falange kot terminalna tetiva, ki zagotavlja izteg DIP-sklepa (13).

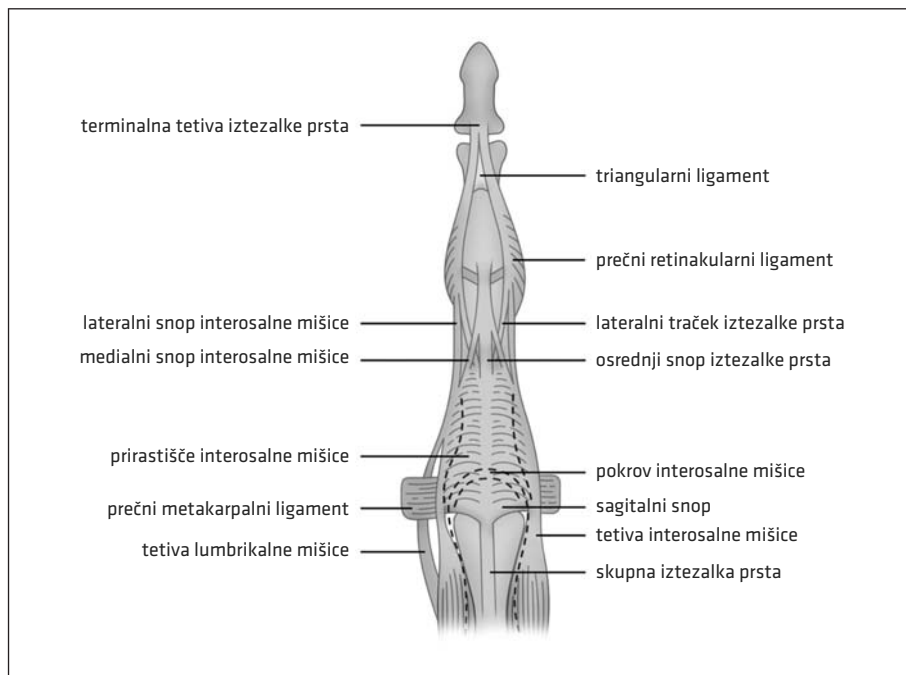
Terminalna tetiva se nahaja v območju I. Schweitzer in Rayan sta dokazala, da se njen proksimalni del nahaja v območju II in se razteza od distalne tretjine srednje falange do proksimalne meje distalne falange. Ugotovljeno je bilo, da je terminalna tetiva ploska in tanka, a relativno močna struktura z gostimi, longitudinalno usmerjenimi vlakni (11). Terminalna tetiva je v povprečju dolga 10 mm in široka 5,6 mm. Njena longitudinalna vlakna se pripenjajo v povprečju 1,2–1,4 mm proksimalno od

zarodnega matriksa (14, 15). Zato moramo biti med prikazom prirastišča tetive iztezalke prsta na dorzalni strani distalne falange med operacijo še posebej pozorni, da ga ne poškodujemo. Prav tako moramo biti pozorni v primeru izreza nohtnega ležišča, da si prikažemo prirastišče tetive iztezalke prsta, saj nam to nakazuje, da nadaljnja proksimalna disekcija ni potrebna (15).

Prekinitev katerega koli sestavnega dela iztegovalnega mehanizma prstov roke lahko vodi v patološke upogibalne ali iztegovalne deformacije na ravni interfalangealnih sklepov (13).

MEHANIZEM NASTANKA KLADIVASTEGA PRSTA

Najpogostejši mehanizem nastanka poškodbe kladivastega prsta je prisiljen upogib v DIP-sklepu ob aktivnem krčenju tetive iztezalke prsta (16). To vodi v raztrganje ali izpulitev tetive skupaj s kostnim odlomkom. Pri športnikih gre najpogosteje za iztegnjen



Slika 2. Anatomski prikaz izteznega mehanizma prsta roke.

prst, ki se na hitro skrči pod preveliko silo, ki deluje na vršek prsta (6, 14). Če delovanju osne sile na vršek prsta sledi skrajna pasivna hiperekstenzija DIP-sklepa, navadno pride do kostnega kladivastega prsta, če pa ji sledi skrajna pasivna hiperfleksija DIP-sklepa, navadno pride do mehko-tkivnega kladivastega prsta (17, 18).

Kladivasti prst lahko nastane pri katerem koli kontaktnem športu (npr. bejzbolu, ameriškem nogometu, košarki, nogometu), kjer na roko lahko deluje sila žoge, padca ali drugega igralca (1). Prav tako lahko kladivasti prst nastane tudi pri ostalih športnih aktivnostih in dnevnih opravilih, kot sta postiljanje postelje ali tlačenje srajce v hlače. Preostali mehanizmi nastanka poškodbe so še travmatska raztrganina, udarci in raztrganine, pri katerih pride do odprte poškod-

be kladivastega prsta s pridruženo poškodbo kožnega pokrova (3).

O akutnem kladivastem prstu govorimo, kadar je od poškodbe minilo manj kot štiri tedne, kronični kladivasti prst pa nastane, ko od poškodbe mine več kot štiri tedne. Nadaljnjo razvrstitev kladivastega prsta je predlagalo več avtorjev. Klasifikacija po Doyleu deli poškodbe glede na mehanizem nastanka, in sicer od delne raztrganine do popolne prekinitev tetive (tabela 1) (5, 18, 19).

Wehbe in Schneider sta predlagala klasifikacijski sistem za kladivasti prst s pridruženo poškodbo kosti. Zlome pri kladivastem prstu sta razdelila v tri tipe, vsakemu pa lahko določimo še podtip glede na prizadetost sklepne površine (tabela 2). Avtorja predlagata operativno zdravljenje za poškodbe tipa 2, podtipov b in c (6, 9).

Tabela 1. Klasifikacija po Doyleu za poškodbe kladivastega prsta. DIP – distalni interfalangealni (angl. *distal interphalangeal*).

Tip	Značilnosti
I	zaprta poškodba z avulzijskim zlomom ali brez
II	odprta poškodba s prekinitvijo tetive iztezalke (raztrganina na ravni ali blizu DIP-sklepa)
III	odprta poškodba z izgubo kože, podkožnega tkiva in dela tetive iztezalke
IV	A: zlom rastne plošče (pri otrocih) B: kostni odlomek zajema 20–50 % sklepne površine C: kostni odlomek zajema več kot 50 % sklepne površine

Tabela 2. Klasifikacija po Wehbeju in Schneiderju za kladivasti prst s pridruženo poškodbo kosti. DIP – distalni interfalangealni (angl. *distal interphalangeal*).

Značilnosti	
Tip ^a	
1	zlom brez nepopolnega izpaha DIP-sklepa
2	zlom z nepopolnim izpahom DIP-sklepa
3	poškodba epifize
Podtip	
a	kostni odlomek zajema manj kot 1/3 sklepne površine
b	kostni odlomek zajema 1/3–2/3 sklepne površine
c	kostni odlomek zajema več kot 2/3 sklepne površine

^a Vsak tip poškodbe (1, 2 ali 3) lahko delimo v podtip (a, b ali c).

DIAGNOSTIKA KLADIVASTEGA PRSTA

Klinična ocena

Ob natančnem pregledu poškodovanca je postavitev diagnoze dokaj enostavna. Poškodovanci običajno opisujejo bolečino v prizadetem sklepu, prisotna je tudi deformacija in funkcionalna motnja. Iz anamneze ugotovimo, da je prišlo do značilnega mehanizma poškodbe – prisiljen upogib ali hiperfleksija DIP-sklepa (4, 20).

V kliničnem pregledu ugotovimo nezmožnost aktivnega iztega v DIP-sklepu, prav tako je distalna falanga nekoliko upognjena (slika 3). Pri odprtem tipu poškodbe kladivastega prsta je prisotna tudi poškodba kože in spodaj ležečih mehkih tkiv na dorzalni strani prsta v bližini DIP-sklepa. Da lahko natančno in pravilno postavimo diagnozo, je med kliničnim pregledom nujno treba osamiti DIP-sklep (3). Natančno je treba oceniti tetive iztezalke in upogibalke ter preveriti živčno-žilno funkcijo (16).

Kadar gre za kronično poškodbo, se kot posledica porušene biomehanike izteznega aparata razvije hiperekstenzija na ravni PIP-sklepa ob upogibu DIP-sklepa. Ko na

ravni PIP-sklepa iztezna sila osrednjega in lateralnih snopov preseže silo upogiba povrhnjih in globokih tetiv upogibalk prstov, se razvije deformacija labodjega vratu (4).

Diferencialne diagnoze pri poškodbi kladivastega prsta so osteoartritis, zlom falange, Seymourjev zlom, deformacija labodjega vratu, metakarpofalangealne poškodbe ter odprte poškodbe tetive iztezalke prsta (3).

Slikovne diagnostične metode

Da lahko razlikujemo med kostnim in mehko tkivnim kladivastim prstom, moramo narediti RTG-posnetek poškodovanega prsta. V lateralni projekciji lahko ugotovimo, ali gre za avulzijski zlom na ravni DIP-sklepa, ter ocenimo prizadetost sklepne površine oz. nepopolni izpah sklepa (slika 4) (3, 18, 21).

Mehkotkivni kladivasti prst opredelimo z avulzijo terminalne tetive iztezalke prsta – gre za izpulitev tetive z njenega prirastišča na dorzalnem delu baze distalne falange brez kostnega odlomka. Na RTG najdemo upogibalno deformacijo DIP-sklepa brez drugih posebnosti.



Slika 3. Kladivasti prst mezinca leve roke z zaostankom iztega v distalnem interfalangealnem (angl. *distal interphalangeal*, DIP) sklepu.

Sicer glede na RTG-posnetek razlikujemo tri vrste avulzije kosti:

- avulzija majhnega kostnega odlomka z baze distalne falange,
- avulzija večjega kostnega odlomka, ki lahko predstavlja tretjino ali več sklepne površine, in

- avulzija velikega kostnega odlomka, ki je povezana s palmarnim nepopolnim izpahom preostalega dela distalne falange.

Stopnja upogibalne deformacije ob prekinitvi tetive iztezalke prsta nakazuje na prisotnost avulzije kostnega odlomka. Na raziskavah na truplih je bilo ugotovljeno, da do avulzije kosti pride, ko je distalna falanga prisiljeno upognjena prek 90°, PIP-sklep pa je medtem iztegnjen (16).

Več raziskovalnih skupin je predlagalo uporabo UZ-diaagnostike, saj lahko z njo natančno prikažemo poškodbo tetive prsta in kostni odlomek. Kljub temu pa je njena uporaba za to indikacijo v primerjavi z RTG omejena, predvsem zaradi slabše dostopnosti UZ-preiskave v času dežurstev (3).

Posebej pozorni moramo biti pri pediatrični populaciji, da kot mehanizem poškodbe izključimo Seymourjev zlom, ki se akutno kaže enako kot kladivasti prst (4, 22, 23).

NAČINI ZDRAVLJENJA

Ključni cilj zdravljenja kladivastega prsta je povrnitev funkcionalne sklepne anatomije, da se tetiva lahko zaceli z minimalnim zaostankom iztega. Z zdravljenjem hkrati preprečujemo kronične zaplete oz. deformacijo labodjega vratu (4, 24).

Funkcionalni primankljaj tetive iztezalke, ki je povezan z deformacijo, se ne izboljša spontano brez zdravljenja. Neustrezno ukrepanje lahko vodi v izgubo funkcije in otrdelost prsta (3).

Zdravljenje tako mehkoaktivnih kot kostnih kladivastih prstov navadno začnemo z opornicami (2, 18). Ne glede na vrsto zdravljenja po navadi pri poškodovancih ostane manjši zaostanek iztega. Poškodovancu na začetku zdravljenja povemo, da bomo poskusili povrniti funkcijo, a bo najverjetneje prst vsaj malo zaostajal v aktivnem iztegu DIP-sklepa (6).

Crawford je predlagal klasifikacijski sistem za izid zdravljenja po poškodbi kladivastega prsta. Ta sistem je v praksi tudi najpogostejše uporabljen (tabela 3) (6).



Slika 4. RTG-posnetek poškodbe kladivastega prsta v lateralni projekciji. Viden je avulzijski zlom distalne falange, distalni interfalangealni (angl. *distal interphalangeal*, DIP) sklep pa je v blagem upogibu.

Tabela 3. Klasifikacija po Crawfordu za izid zdravljenja po poškodbi kladivastega prsta. DIP – distalni interfalangealni (angl. *distal interphalangeal*).

Ocena	Značilnosti v DIP-sklepu
Odlično	• popolni izteg, • popolni upogib in • brez bolečine
Dobro	• zaostanek iztega 0–10°, • popolni upogib in • brez bolečine
Zadovoljivo	• zaostanek iztega 10–25°, • kakršen koli zaostanek upogiba in • brez bolečine
Slabo	• zaostanek iztega več kot 25° in • vztrajajoča bolečina

Akutni kladivasti prst

Večina avtorjev se strinja, da je konzervativno zdravljenje primerno pri vseh primerih mehko tkivnih kladivastih prstov in pri tistih kostnih kladivastih prstih, pri katerih z opornico dosežemo primeren položaj kostnega odlomka brez nepopolnega izpaha DIP-sklepa oz. kjer je prizadeta manj kot tretjina sklepne površine (4, 6, 25).

Konzervativno zdravljenje z opornico

Opornice za kladivasti prst so oblikovane tako, da vzdržujejo polni izteg oz. blago hiper-ekstenzijo v DIP-sklepu (6, 20).

V uporabi so opornice iz različnih materialov. Na našem oddelku navadno uporabljamo aluminijasto statično opornico, ki jo namestimo na volarno stran prsta in omogočimo blago hiper-ekstenzijo v DIP-sklepu (slika 5). Prav tako je v uporabi plastičen Linkov naprstnik. Protokol zdravljenja določa, da mora poškodovanec nositi opornico šest tednov neprekinjeno podnevi in ponoči. Nato nosi opornico še dodatnih dva do šest tednov samo preko noči. DIP-sklep mora biti v popolnem iztegu tudi med vsakodnevno higieno, zato poškodovance naučimo, kako snamejo opornico za redno čiščenje in pregled kože, med tem pa ne upogibajo DIP-sklepa (6).

Enostaven način, kako vzdrževati DIP-sklep v iztegu, je, da med menjavo opornice poškodovanec položi konico prsta na rob mize. Na Kliničnem oddelku za plastično, rekonstrukcijsko estetsko kirurgijo in opeklino Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med konzervativnim zdravljenjem vodimo poškodovance ambulantno. Enkrat na teden preverimo stanje kože in namestimo novo opornico. Prilagoditev



Slika 5. Prikaz različnih tehnik konzervativnega zdravljenja kladivastega prsta. Od zgoraj navzdol si po vrsti sledijo Linkov naprstnik, statična podložena aluminijasta opornica, nameščena na volarno stran prsta, in statična podložena aluminijasta opornica, nameščena na dorzalno stran prsta.

opornice je potrebna, saj navadno zaradi zmanjšanja otekline prsta opornica postane ohlapna, hkrati pa to storimo tudi zaradi higiene. Če pride do maceracije kože na volarni strani prsta, je treba opornico namestiti na dorzalno stran, da se koža na poškodovani strani zaceli (16).

Neprepoznava kladivastega prsta oz. nepravilno zdravljenje lahko vodi v disfunkcijo DIP-sklepa. Podaljšanje končne tetive za 1 mm vodi v 25-% zaostanek iztega, skrajšanje terminalne tetive za 1 mm pa bo pomembno omejilo upogib DIP-sklepa (6).

Kljub temu da je na tržišču na voljo več različnih tipov opornic za zdravljenje kladivastega prsta, za zdaj z raziskavami niso dokazali, da bi zdravljenje s katero dalo boljše rezultate. Katera koli opornica, ki bo DIP-sklep ohranjala v iztegu, posledično pa poškodovano tetivo iztezalke prsta v primernem položaju, je ustrezna. Prav tako z raziskavami niso dokazali razlik med tem, ali je opornica nameščena na volarno ali dorzalno stran prsta (4).

Včasih je veljalo prepričanje, da moramo skupaj z DIP-sklepom imobilizirati tudi PIP-sklep. Kasneje je bilo ugotovljeno, da upogib v PIP-sklepu ne privede do skrčenja proksimalnega dela tetive iztezalke in ne vpliva na proces celjenja tetive (4).

Pomemben cilj med imobilizacijo in rehabilitacijo je ohranitev obsega gibanja in preprečevanje zatrdelosti v ostalih sklepih na roki, še posebej v PIP-sklepu na istem prstu (3).

Kljub temu je v določenih primerih imobilizacija PIP-sklepa skupaj z DIP-sklepom priporočljiva. Kadar je poškodovan večji del sklepne površine s izrazitim nepopolnim izpahom DIP-sklepa, sta lahko pridružena tudi poškodba kolateralnih ligamentov na ravni DIP-sklepa ter poškodba volarne plošče na ravni PIP-sklepa (1).

V sistematičnem pregledu literature sta avtorja Lin in Samora poročala o 12,8 % zapletov pri konzervativnem zdravljenju kladivastega prsta. Od tega jih je bilo večina



Slika 6. Mezinček desne roke po šestih tednih konzervativnega zdravljenja kladivastega prsta z opornico. Prst je brez zaostanka iztega, prisotna je blaga maceracija kože.

blažjih in prehodne narave, npr. občutljivost na mraz (4,6 %) ali pa blage težave s kožo (4,2 %), kot so draženje kože, preobčutljivostna reakcija na imobilizacijski material, maceracija, raztrganina in razjeda. Poročali so o le enem primeru resne razjede celotne debeline kože, ki je nastala ob uporabi dorzalne podložene aluminijaste opornice in pri kateri je bilo potrebno zdravljenje z antibiotikom. Poročali so tudi o drugih zapletih, med njimi o deformaciji opornice, o nezadovoljstvu z opornico in vztrajajoči bolečini (5).

Po zaključku zdravljenja lahko pri poškodovancu najdemo zmanjšanje upogiba v DIP-sklepu ali pa ostajajoč zaostanek iztega. Pri kostnih kladivastih prstih lahko na dorzalni strani prsta ostane izboklina. Poškodovanci navadno ne navajajo bolečine v prstu po zaključku zdravljenja (slika 6) (3).

Operativno zdravljenje

Pri akutnem zaprtem kladivastem prstu operativno zdravljenje najpogosteje ni predvideno, medtem ko je priporočeno pri vseh odprtih poškodbah in pri poškodbah, kjer gre za večji kostni odlomek z nepopolnim izpahom DIP-sklepa. Zlomi, ki zajemajo 30–50 % sklepne površine, so obravnavani kot nestabilni in jih moramo zdraviti operativno. Pri izbiri zdravljenja moramo vedno

pomisliti tudi na sodelovanje poškodovanca pri zdravljenju (6, 12, 26, 27).

V literaturi je bilo opisanih več kirurških tehnik: fiksacija s Kirschnerjevimi žicami (K-žicami), ekstenzijski blok, žične zanke, uporaba majhnih vijakov, uporaba kljukaste plošče (angl. *hook plate*), kovinski šivi in številne različice prejšnjih tehnik (6, 28, 29).

Nepremaknjene zlome (< 1 mm) z manjšim kostnim odlomkom lahko zdravimo z zaprto naravno in perkutano fiksacijo s K-žicami (slika 7).



Slika 7. Pooperativni RTG-posnetek kladivastega prsta, ki je bil zdravljen z zaprto naravno in perkutano fiksacijo s Kirschnerjevimi žicami (K-žicami).

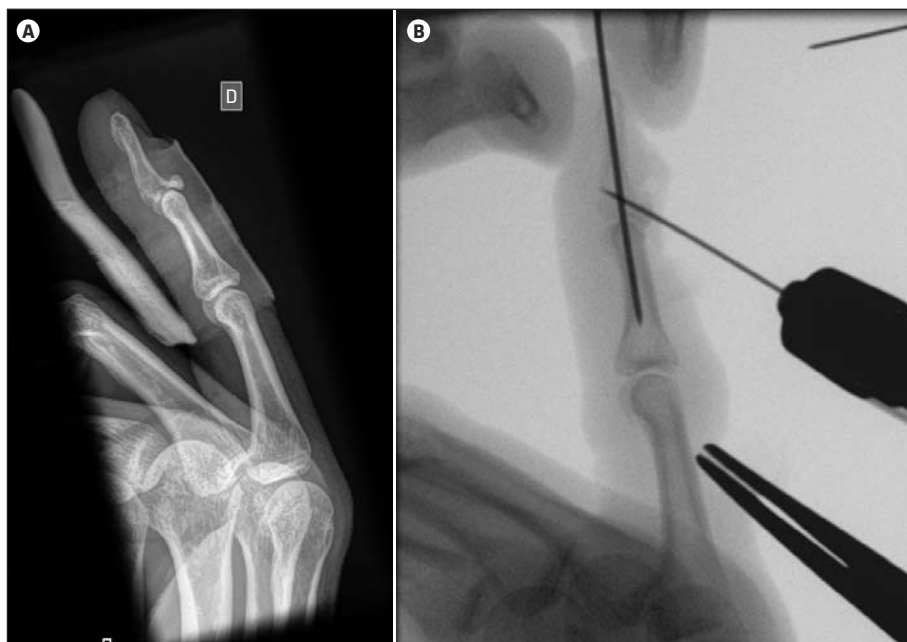
Tehniko ekstenzijskega bloka (slika 8) je prvi opisal Ishiguro. Pri tej tehniki najprej perkutano namestimo K-žico pod kotom 45° skozi terminalno tetivo v glavico srednje falange proksimalno od kostnega odlomka. Pri tem prst držimo v upogibu v DIP-sklepu. Ko iztegnemo distalno falango, dosežemo primeren položaj kostnega odlomka, ki ga potem učvrstimo z drugo K-žico, ki jo vstavimo longitudinalno skozi distalno falango in DIP-sklep. Pri tej tehniki moramo paziti, da ne poškodujemo zarodnega matriksa nohta. Hofmeister in sodelavci so v 92 % opisali dober oz. odličen rezultat s to tehniko (14, 30).

Zlomi s premikom zahtevajo naravno, ki jo moramo v nekaterih primerih opraviti z odprto tehniko (slika 9). Veliki dorzalni kostni odlomki navadno vključujejo tudi pomemben del kolateralnega ligamenta, kar vodi v palmaren nepopolni zlom distalne falange, posledično pa poslabšano biomehaniko DIP-sklepa (t. i. *drop-finger* deformacija). Odlomki sklepa morajo biti med operacijo natančno naravnani, saj se v nasprotnem primeru znatno poveča verjetnost za nastanek degenerativnih sprememb sklepa (16).

Pri odprtih poškodbah kladivastega prsta moramo najprej rano temeljito izpirati in narediti nekrektomijo, šele nato začnemo z rekonstrukcijo tetive. Navadno poškodovano tetivo zašijemo kot samostojno enoto.



Slika 8. Prikaz položaja Kirschnerjevih žic (K-žic) s tehniko ekstenzijskega bloka.



Slika 9. RTG-posnetek kostnega kladivastega prsta s premikom odlomka s približno 2 mm diastaze sklepne površine distalne falange (A). Poškodba je bila v drugi ustanovi najprej zdravljena konzervativno z Linkovim naprtnikom. Zaradi prevelike diastaze smo se odločili za operativni poseg – opravljena je bila odprta naravnava in notranja fiksacija s Kirschnerjevimi žicami (K-žicami) (B).

V praksi manj uporabljena metoda je tenodermodeza, pri kateri se naredi šiv, ki zajema tetivo in kožo. Kadar gre za zelo umazano rano, lahko rekonstrukcijo odložimo. V takih primerih do kirurškega posega DIP-sklep imobiliziramo z opornico (6).

Kljub temu da je pri zaprtih poškodbah, ki zajemajo le tetivo iztezalke prsta, temeljno zdravljenje konzervativno, se za operacijo vseeno lahko odločimo pri poškodbah s slabim sodelovanjem pri nošenju opornice in pri določenih poklicnih profilih (npr. glasbenikih in kirurgih). V teh primerih DIP-sklep fiksiramo v iztegu s K-žico, ki jo odstranimo po šestih do osmih tednih. Zatem sledita še dva tedna zdravljenja z zunanjo opornico, ki jo nosijo ponoči (4).

Handoll in Voghela sta v metaanalizi pokazala, da ni zadostnih dokazov, s katerimi bi lahko natančno določili indikacije za operacijo. Prav tako sta poudarila pomembnost trdnosti opornice, ki mora prenesti

vsakdanjo obrabo, in sodelovanje poškodovanca pri konzervativnem zdravljenju (6).

Khera in sodelavci pregled literature zaključujejo z ugotovitvijo, da med kirurškim in konzervativnim zdravljenjem kladivastega prsta ne obstaja statistično značilna razlika, zdravljenje pa prilagodimo vsakemu poškodovancu posebej (3).

Zapleti zdravljenja

Najpogostejši zapleti zdravljenja se pojavijo na koži prsta, npr. razjeda, maceracija in deformacija nohta. Pogoste so tudi ponavljajoče se upogibalne deformacije. Tako po kirurškem kot konzervativnem zdravljenju lahko pričakujemo nekaj zaostanka iztega, kar pa ne vpliva na funkcionalnost prsta in poškodovančevo zadovoljstvo (6, 14, 18).

Lin in Samora sta v pregledu literature ugotovila, da je po kirurškem zdravljenju povprečen zaostanek iztega v DIP-sklepu 5,7°, po konzervativnem zdravljenju pa 7,6°.

Zapleti po kirurškem zdravljenju (14,5 %) so primerljivi zapletom po konzervativnem zdravljenju (12,8 %) (5).

Raziskave se v ugotovitvah o zapletih zdravljenja razlikujejo. Lamaris in Matthew sta ugotovila, da je kirurško zdravljenje kladivastega prsta povezano z visoko stopnjo zapletov. K temu prispevajo tanka tkiva, ki obdajajo DIP-sklep, in bližina zarodnega matriksa nohta, ki se hitro poškodujejo. Tako odprte kot zaprte naravnave se lahko zapletejo z okužbo, okvaro osteosintetskega materiala, deformacijami nohta ali vztrajajočim zaostankom iztega, ter tako zahtevajo dodatne posege. V retrospektivni raziskavi so ugotovili, da pri zdravljenju kladivastega prsta z opornico pride do zapletov v 45 % primerov, v primerjavi s 53 % zapletov pri zdravljenju kladivastega prsta z operacijo. Pomemben podatek je tudi ta, da so bili zapleti, povezani s konzervativnim zdravljenjem, večinoma prehodni in v povezavi s kožo, medtem ko so operativni zapleti vztrajali tudi do 38 mesecev po poškodbi (4).

V drugi raziskavi so poročali o zapletih, povezanih s fiksacijo s K-žicami, v 52 % primerov. Od tega je šlo za okužbe, deformacijo nohta, sklepno nestabilnost in vztrajajočo bolečino (6).

Zaradi neravnovesja med upogibnimi in izteznimi mehanizmi v kombinaciji z biomehaniko volarne plošče se lahko razvije tudi deformacija na ravni PIP-sklepa, in sicer sekundarna hiperekstenzija. To se navadno pojavi pri nezdravljenih poškodbah kladivastega prsta. Gre za deformacijo labodjega vratu, ki še dodatno povzroči poslabšanje v funkciji roke (slika 10) (3, 16).

Kronični kladivasti prst

O kroničnem kladivastem prstu govorimo, ko je od poškodbe preteklo več kot štiri tedne. V teh primerih začnemo zdravljenje z opornico. O kirurškem zdravljenju razmišljamo, kadar ne dosežemo izboljšanja z opornico in če je prisoten zaostanek iztega 40° ali pomemben funkcijski primanj-



Slika 10. Deformacija labodjega vratu z upogibom v distalnem interfalangealnem (angl. *distal interphalangeal*, DIP) sklepu in hiperekstenzijo v proksimalnem interfalangealnem (angl. *proximal interphalangeal*, PIP) sklepu na mezincu.

klaj. Operativno zdravljenje je odsvetovano, če gre za nepremično deformacijo v DIP-sklepu (6).

Najpogostejše opisane metode za zdravljenje kroničnega kladivastega prsta sta tenodermodeza in tenotomija osrednjega snopa (Fowlerjeva metoda sprostitve osrednjega snopa). Pri tenodermodezi naredimo izrez dela tetive in kože nad DIP-sklepom, nato pa z neresorbilnimi šivi zašijemo defekt celotne debeline kože. S fiksacijo nato učvrstimo DIP-sklep v iztegu. S Fowlerjevo metodo želimo povrniti ravnovesje v izteznem mehanizmu prsta s tem, da sprostimo vlek na srednjo falango in prenesemo povečano silo tetive iztezalke na terminalno tetivo ter s tem raztegnemo distalno falango (1, 3, 4, 28, 31).

Kronični kladivasti prst lahko zdravimo tudi z rekonstrukcijo spiralnega retinakularnega ligamenta z uporabo tetivnega presadka (12, 31, 32). Z rekonstrukcijo ponovno vzpostavimo upogib v PIP-sklepu in izteg v DIP-sklepu. Za rekonstrukcijo navadno uporabimo lateralni traček tetive iztezalke ali pa tetivni presadek. Kot tetivni presadek sta največkrat uporabljeni *m. palmaris longus* ali *m. plantaris longus*. Novi ligament namestimo volarno od PIP-skle-

pa in dorzalno od DIP-sklepa. Presadek distalno pritrdimo na distalno falango, nato pa ga speljemo med upogibalno tetivno ovojnico in živčno-žilnim snopom, volarno od PIP-sklepa, pritrdimo pa ga na proksimalno falango. Da se vzdržuje upogib v PIP-sklepu 10–15° in izteg v DIP-sklepu, uporabimo K-žice ali opornico. Z vajami za aktivno gibljivost poškodovanci začnejo v treh do sedmih dneh po rekonstrukciji (13, 14).

Če po zdravljenju z opornico oz. po kirurškem zdravljenju simptomi še vztrajajo in če sta prisotna deformacija ali funkcionalni primanjkljaj, se lahko končno odločimo za artrodezo. V tem primeru opravimo fiksacijo DIP-sklepa s K-žicami ali z intra-medularnimi žebli, sklep pa navadno zatrdimo v rahlem upogibu ter s tem izboljšamo funkcijo. Rezultati zdravljenja klavivastega prsta z artrodezo so dobri, prav tako s to metodo uspešno zdravimo kronično bolečino, ki lahko spremlja klavivasti prst (4, 29).

ZAKLJUČEK

Poškodbe klavivastega prsta so pogoste poškodbe tetiv iztežalk prsta na roki. Večina jih zdravimo konzervativno z opor-

nicami, kjer je DIP-sklep v iztegu. Operativno zdravljenje je navadno priporočeno pri klavivastih prstih, kjer gre za zlome, ki vključujejo več kot tretjino sklepne površine, in pri poškodovancih, pri katerih pride do volarnega nepopolnega izpaha distalne falange. Raziskave sicer niso dokazale pomembne prednosti kirurškega zdravljenja pred konzervativnim.

Da preprečimo neravnovesje v izteznem mehanizmu prsta in posledično deformacijo labodjega vratu, sta ključna zgodnja prepoznavna in zdravljenje klavivastega prsta. Če pride do kroničnih deformacij, je navadno potrebno dolgotrajno zdravljenje z opornicami, redkeje pa tudi kirurški poseg.

Rezultati po tako konzervativnem kot operativnem zdravljenju akutnega klavivastega prsta so večinoma odlični. Nadaljnje raziskave bodo ugotavljale indikacije za operativno zdravljenje oz. predlagale najprimernejše zdravljenje za zapletene poškodbe klavivastega prsta.

Po pregledu literature avtorji ugotavljamo, da so konzervativne in operativne metode zdravljenja klavivastega prsta enakovredne, zdravljenje pa mora biti prilagojeno vsakemu poškodovancu posebej.

LITERATURA

1. Bachoura A, Ferikes AJ, Lubahn JD. A review of mallet finger and jersey finger injuries in the athlete. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2017; 10 (1): 1–9. doi: 10.1007/s12178-017-9395-6
2. Kastenberger T, Kaiser P, Benedikt S, et. al. Surgical treatment of the bony mallet thumb: A case series and literature review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2022; 142 (5): 887–900. doi: 10.1007/s00402-021-04333-w
3. Khera B, Chang C, Bhat W. An overview of mallet finger injuries. *Acta Biomed*. 2021; 92 (5): e2021246. doi: 10.23750/abm.v92i5.11731
4. Lamarinis GA, Matthew MK. The diagnosis and management of mallet finger injuries. *Hand (N Y)*. 2017; 12 (3): 223–8. doi: 10.1177/1558944716642763
5. Lin JS, Samora JB. Surgical and nonsurgical management of mallet finger: A systematic review. *J Hand Surg Am*. 2018; 43 (2): 146–63. doi: 10.1016/j.jhsa.2017.10.004
6. Alla SR, Deal ND, Dempsey IJ. Current concepts: Mallet finger. *Hand (N Y)*. 2014; 9 (2): 138–44. doi: 10.1007/s11552-014-9609-y
7. Clayton RA, Court-Brown CM. The epidemiology of musculoskeletal tendinous and ligamentous injuries. *Injury*. 2008; 39 (12): 1338–44. doi: 10.1016/j.injury.2008.06.021
8. Bloom JMP, Khouri JS, Hammert WC. Current concepts in the evaluation and treatment of mallet finger injury. *Plast Reconstr Surg*. 2013; 132 (4): 560e–6e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a0148c
9. Wada T, Oda T. Mallet fingers with bone avulsion and DIP joint subluxation. *J Hand Surg Eur Vol*. 2015; 40 (1): 8–15. doi: 10.1177/1753193414554772
10. Moradi A, Kachooei AR, Mudgal CS. Mallet fracture. *J Hand Surg Am*. 2014; 39 (10): 2067–9. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.06.022
11. Schweitzer TP, Rayan GM. The terminal tendon of the digital extensor mechanism: Part I, anatomic study. *J Hand Surg Am*. 2004; 29 (5): 898–902. doi: 10.1016/j.jhsa.2004.04.022
12. Skinner S, Isaacs J. Extensor tendon injuries in the athlete. *Clin Sports Med*. 2020; 39 (2): 259–77. doi: 10.1016/j.csm.2019.12.005
13. Elzinga K, Chung KC. Managing swan neck and boutonniere deformities. *Clin Plast Surg*. 2019; 46 (3): 329–37. doi: 10.1016/j.cps.2019.02.006
14. Tuttle HG, Olvey SP, Stern PJ. Tendon avulsion injuries of the distal phalanx. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 445: 157–68. doi: 10.1097/01.blo.0000205903.51727.62
15. Shum C, Bruno RJ, Ristic S, et. al. Examination of the anatomic relationship of the proximal germinal nail matrix to the extensor tendon insertion. *J Hand Surg Am*. 2000; 25 (6): 1114–7. doi: 10.1053/j.jhsu.2000.17865
16. Yeh PC, Shin SS. Tendon ruptures: Mallet, flexor digitorum profundus. *Hand Clin*. 2012; 28 (3): 425–30. xi. doi: 10.1016/j.hcl.2012.05.040
17. Salazar Botero S, Hidalgo Diaz JJ, Benaida A, et. al. Review of acute traumatic closed mallet finger injuries in adults. *Arch Plast Surg*. 2016; 43 (2): 134–44. doi: 10.5999/aps.2016.43.2.134
18. McGhee S, Gonzalez J, Nadeau C, et. al. Mallet finger injuries: The signs, symptoms, diagnosis and management. *Emerg Nurse*. 2020; 28 (3): 36–41. doi: 10.7748/en.2020.e1996
19. Zhao L. The treatment of Doyle types II and III mallet finger with the encircling fixation of a transplanted palmaris longus tendon. *Asian J Surg*. 2022; 45 (11): 2203–7. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.11.017
20. Ramponi DR, Hellier SD. Mallet finger. *Adv Emerg Nurs J*. 2019; 41 (3): 198–203. doi: 10.1097/TME.0000000000000251
21. Krastman P, de Schepper E, Bindels P, et. al. Incidence and management of mallet finger in Dutch primary care: A cohort study. *BJGP Open*. 2024; 8 (1): BJGPO.2023.0040. doi: 10.3399/BJGPO.2023.0040
22. Bandi S, Drone E, Vera A, et. al. Seymour fracture in a pediatric patient: A case report. *Cureus*. 2020; 12 (9): e10687. doi: 10.7759/cureus.10687
23. Khairnar TS, Patwardhan SA, Sodhai VM, et. al. Seymour's fracture in a 13-years-old child: A case report. *J Orthop Case Rep*. 2021; 11 (5): 45–7. doi: 10.13107/jocr.2021.v11.i05.2200
24. Lim SJM, Qadeer MA, Kelly M, et. al. Management for bony mallet thumb with a single extension blocking Kirschner wire. *J Orthop Case Rep*. 2021; 11 (5): 76–9. doi: 10.13107/jocr.2021.v11.i05.2214
25. Valdes K, Naughton N, Algar L. Conservative treatment of mallet finger: A systematic review. *J Hand Ther*. 2015; 28 (3): 237–45; quiz 246. doi: 10.1016/j.jht.2015.03.001
26. Giddins G. The nonoperative management of hand fractures in United Kingdom. *Hand Clin*. 2017; 33 (3): 473–87. doi: 10.1016/j.hcl.2017.04.006

27. Renfree KJ. Acute, closed tendinous mallet injuries. *J Hand Surg Am.* 2014; 39 (12): 2502–5; quiz 2505. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.08.045
28. McMurtry JT, Isaacs J. Extensor tendons injuries. *Clin Sports Med.* 2015; 34 (1): 167–80. doi: 10.1016/j.csm.2014.09.005
29. Smit JM, Beets MR, Zeebregts CJ, et. al. Treatment options for mallet finger: A review. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 126 (5):1624–9. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181ef8ec8
30. Stumpfe MC, Suffa N, Merkel P, et. al. Quick and safe: Why a k-wire-extension-block-fixation of a bony mallet finger is the favoured treatment. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2024; 144 (3): 1437–42. doi: 10.1007/s00402-023-05119-y
31. Suroto H, Aprilya D, Prajasari T, et. al. Treatment of chronic mallet finger with swan neck deformity using a modified spiral oblique retinacular ligament (SORL) reconstruction procedure: A case series and technical note. *Int J Surg Case Rep.* 2023; 104: 107925. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.107925
32. Suzuki T, Iwamoto T, Sato K. Surgical treatment for chronic tendon mallet injury. *J Hand Surg Am.* 2018; 43 (8): 780.e1–e5. doi: 10.1016/j.jhsa.2018.03.020

Prispelo 20. 4. 2024.

Noah Emil Glisik¹

Zrcalni nevronski sistem in njegova vloga pri klinični prezentaciji motnje avtističnega spektra: pregled temeljnih in sodobnih ugotovitev

The Mirror Neuron System and its Role in the Clinical Presentation of Autism Spectrum Disorder: A Review of Foundational and Contemporary Findings

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zrcalni nevroni, motnja avtističnega spektra, funkcionalno magnetnoresonančno slikanje, elektroencefalografija

Zrcalni nevroni so nevroni, ki sprožijo akcijski potencial tako med opravljanjem dejanja kot med opazovanjem enakega ali podobnega dejanja. Prvotno so bili odkriti v opicah *Macaca nemestrina*, kasneje pa so jih določili tudi v človeških možganih, in sicer na inferiorni frontalni vijugi, dorzalni premotorični skorji, inferiornih parietalnih režnjičih in v malih možganih. Glede na lokacijo se sklepa, da je njihova funkcija povezana z razvojem jezika, učenjem in posnemanjem čustev ter gibov. Ker simptomatika motnje avtističnega spektra vključuje motnje v razvoju jezika, razumevanju čustev in ponavljanju motoričnih gibov, se raziskovanje nevroloških značilnosti avtizma ukvarja tudi s povezavo med njeno simptomatiko in aktivnostjo zrcalnega nevronskega sistema. Sodobne raziskave vključujejo poleg opazovanja vedenja tudi funkcionalno magnetnoresonančno slikanje in elektroencefalografijo ter so odkrile pozitivno povezavo med spremenjeno aktivnostjo zrcalnih nevronov in simptomi avtizma. Namen tega preglednega članka je zaobjeti tako temeljne kot noveše ugotovitve o zrcalnih nevronih pri avtizmu in opredeliti možnosti za nadaljnje raziskave.

ABSTRACT

KEY WORDS: mirror neurons, autism spectrum disorder, functional magnetic resonance imaging, electroencephalography

Mirror neurons are neurons that trigger an action potential both while performing an action and while observing the same or similar action. Originally discovered in *Macaca nemestrina* monkeys, they were later also located in the human brain, specifically in the inferior frontal gyrus, dorsal premotor cortex, inferior parietal lobules, and in the cerebellum.

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

Based on their location, it is inferred that their function is associated with the development of language, learning, imitation of emotions, and movements. Since the symptoms of autism spectrum disorder include language development disorders, difficulty understanding emotions, and repetitive motor movements, research on the neurological characteristics of autism also deals with the correlation between its symptoms and the activity of the mirror neuron system. Modern research includes functional magnetic resonance imaging and electroencephalography in addition to behavioral observation, and has discovered a positive correlation between altered mirror neuron activity and symptoms of autism. The aim of this review is to encompass both fundamental and contemporary findings on mirror neurons in autism and to identify possibilities for further research.

UVOD

Motnja avtističnega spektra je v peti izdaji Diagnostičnega in statističnega priročnika za duševne motnje (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition, DSM-5) opisana kot nevrološka razvojna motnja, za katero so značilni ovirana sporazumevanje in sklenitev medosebnih odnosov, omejena in specifična področja zanimanja ter ponavljajoče se in tudi obsesivno vedenje, ki lahko ovira funkcioniranje v izobraževalnih ustanovah, pri delu in v medosebnem sporazumevanju (1). Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) ocenjuje, da je povprečna svetovna prevalenca motnje avtističnega spektra 1 %. V ZDA prevalenca znaša 2,8 % pri otrocih in 2,2 % pri odraslih (2, 3). Simptomatika in njen vpliv na posamezna življenjska področja se od posameznika do posameznika bistveno razlikujeta, zaradi česar je motnja opisana s prispodobno spektra (4). Veliko raznolikost v simptomatiki opazimo pri razvoju govora, zaradi česar poleg motnje avtističnega spektra obstaja tudi diagnoza Aspergerjevega sindroma; pod to diagnozo sodijo posamezniki, ki kljub drugim simptomom avtističnega spektra kažejo neoviran razvoj govora, tj. izgovarjavo besed do drugega leta starosti in razumljive besedne zveze do tretjega leta starosti (5). Ker imajo ljudje z avtizmom, posebej tisti z bolj izraženo simptomatiko, bistvene težave pri vključevanju v družbo,

je zanimanje za ugotavljanje morebitnih vzrokov veliko (6). Po odkritju zrcalnih nevronov leta 1992 so se strokovnjaki na področju razvojne nevroznanosti usmerili v raziskovanje zrcalnih nevronov, v enega izmed pomembnih endogenih dejavnikov pri razvoju znakov avtizma (7).

Vpliv avtizma na empatijo

Empatija je opredeljena kot razumevanje in posredno doživljanje občutkov in čustev drugih ljudi, ne da bi bili ti občutki eksplicitno prikazani. Gre za kognitivni in čustveni proces nezavednega posnemanja občutkov drugih posameznikov oz. za eno izmed oblik nezavednega posnemanja (8). Do zadnjega desetletja so se strokovnjaki strinjali, da je razumevanje čustev drugih pri motnji avtističnega spektra znatno ovirano oz. da so ljudje z avtizmom bistveno manj uspešni tako pri sporazumevanju na podlagi implicitnih sredstev za sporazumevanje, npr. razumevanja obrazne mimike in telesne drže sogovorca, kot pri uporabi eksplicitnih oblik sporazumevanja, npr. besednega razumevanja (9). Razvoj razumevanja empatije je spremenil tudi razumevanje empatije pri osebah z avtizmom. Empatijo namreč delimo na kognitivno (sposobnost prepoznavanja duševnega stanja drugih ljudi) in čustveno (sposobnost doživljanja čustev drugih) (10). Shalev in sodelavci so opisali pojav neravnotežja med kognitivno in čustveno empatijo ter jo

tudi dokazali z raziskavo 1.905 avtističnih in 3.009 nevrotipičnih sodelujočih. Preverili so za avtizem značilne lastnosti ter doživljanje empatije z vprašalniki in ugotovili, da je bilo neravnotežje med oblikama empatije linearno povezano z izraženostjo simptomov avtizma. Sodelujoči s prevladujočo kognitivno empatijo nad čustveno so kazali t. i. simptome avtizma na družabnem področju (nezavedanje čustev drugih, nerazumevanje prikritih sporočil, težave pri vzpostavitvi novih znanstev), sodelujoči s prevladujočo čustveno empatijo pa so kazali simptome avtizma na ostalih področjih (ponavljajoče se vedenje in rutine, manj razvite motorične spretnosti, učne težave) (11).

Vpliv avtizma na motorične spretnosti

Oviran razvoj motoričnih spretnosti sicer ne spada pod glavna merila za postavitev diagnoze avtizma, a je pri večini primerov prisoten. Liu in sodelavci so z uporabo testa motoričnega razvoja (angl. *test of gross motor development 2*, TGMD-2) ugotovili, da je kar 80 % avtističnih otrok, sodelujočih v raziskavi, imelo oviran motorični razvoj (12). Eden izmed pokazateljev motoričnega razvoja in tudi druga oblika posnemanja, ki je pri motnji avtističnega spektra ovirana, je posnemanje motoričnih dejanj; z uporabo obrazne elektromiografije (EMG) je bilo pokazano, da avtistični posamezniki ne posnemajo obraznih izrazov nezavedno (spontano) kot nevrotipični preiskovanci, hkrati pa ljudje z avtizmom, četudi lahko zavedno posnemajo dejanja, težje razjasnijo možne motive za posamezna dejanja, torej težje odgovorijo na vprašanje, zakaj je opazovan subjekt opravil neko motorično dejanje (13).

ZRCALNI NEVRONI

Evolucijski izvor – teorija asociacij

Zrcalne nevrone so prvič opisali Rizzolatti in sodelavci leta 1992, in sicer pri opicah

(*Macaca nemestrina*); opazili so aktivnost določenih nevronov ne le takrat, ko je opica opravila neko dejanje, npr. prijetanje predmeta, temveč tudi med pasivnim opazovanjem druge opice pri opravljanju istega dejanja (7). Zrcalne nevrone so opredelili kot nevrone, ki sprožijo akcijski potencial (tj. spremembo membranskega potenciala na nevronu, ki se prenese na nadaljnje nevrone) med opravljanjem dejanja in tudi med opazovanjem enakega dejanja, ter opisali tri specifične tipe (7, 14):

- strogo skladni zrcalni nevroni sprožijo signal med opravljanjem dejanja in opazovanjem identičnega dejanja,
- splošno skladni zrcalni nevroni sprožijo signal med opravljanjem dejanja in opazovanjem podobnega dejanja in
- logično povezani zrcalni nevroni sprožijo signal med opravljanjem dejanja in opazovanjem različnih, a vendar logično oz. tematsko povezanih dejanj.

Glavna teorija o izvoru zrcalnih nevronov temelji na razvoju jezika, saj naj bi razvoj zrcalnih nevronov omogočil vzpostavljane asociacij med dejanjem in motivom za to dejanje oz. za usklajevanje sporočila s tako sporočevalčevega kot prejemnikovega zornega kota (15). Na celični ravni se nastanek zrcalnih nevronov razlaga z vzpostavljanjem asociacij med senzoričnimi in motoričnimi nevroni v superiornem temporalnem žlebu ter parietalni skorji. Ta proces se odvija pri asociativnem učenju, kadar se večkrat povezano sprožijo tako senzorični kot motorični nevroni, ki kodirajo podobna dejanja. To povezano sprožanje senzoričnega in motoričnega nevrona utrdi povezavo med njima; posledično lahko akcijski potencial potuje s senzoričnega na motorični nevron (7).

Lokalizacija zrcalnih nevronov

V prej omenjenih opažanjih zrcalnih nevronov pri opicah *Macaca nemestrina* so Rizzolatti in sodelavci tudi uspešno določili področja opičjih možganov, v katerih so

se nahajali, in sicer na prefrontalni skorji (področje F5) in v anteriornem intraparietalnem žlebu (16). Caggiano in sodelavci so prav tako uspeli določiti mesto nahajanja zrcalnih nevronov pri opicah, in sicer na ventralni premotorični skorji, prikazani z modro obarvanim področjem F5 na sliki 1.

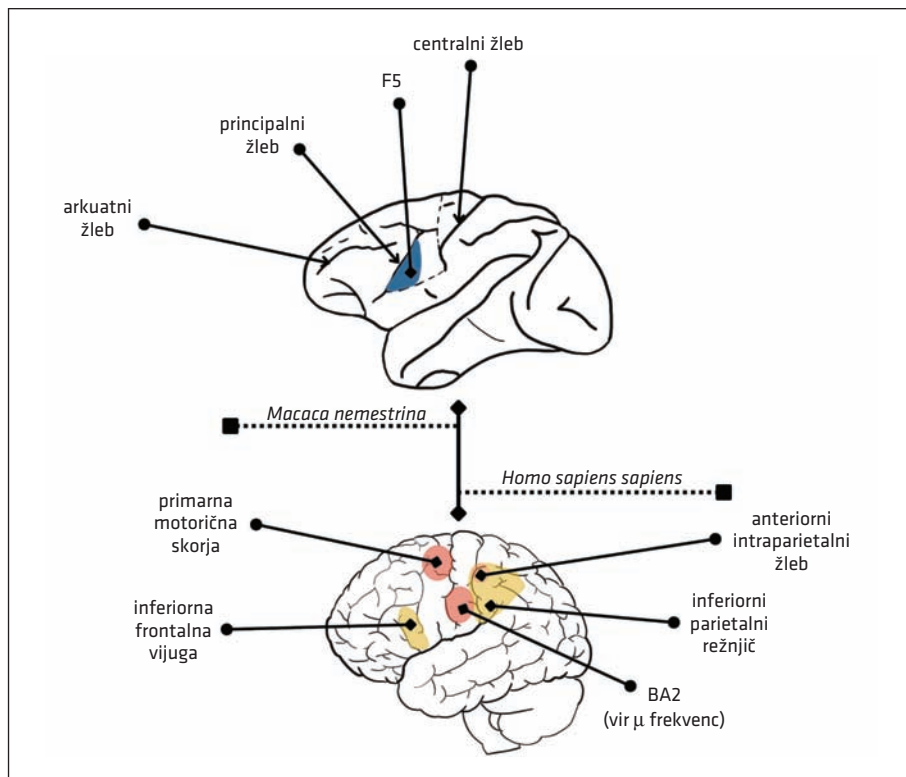
Pri človeku je aktivnost zrcalnih nevronov širše porazdeljena (slika 1). Zrcalni nevroni se nahajajo na inferiorni frontalni vijugi (homologna področju F5 v opičjih možganih) in na primarni motorični skorji, anteriornem intraparietalnem žlebu, somatosenzorični skorji in inferiornem parietalnem režnjiču. Aktivnost anteriornega intraparietalnega žleba se posebej okrepi pri vedenju, povezanem s predhodno določenim ciljem, na področju BA2 pa lahko z elektroencefalografijo (EEG) zazna-

mo frekvence μ , ki so značilne za motorične dejavnosti (17).

Funkcija zrcalnih nevronov

Odkrivanje funkcije zrcalnih nevronov temelji na spoznavanju posameznih delov skorje, na katerih se ti nevroni nahajajo. Mednje spadajo inferiorna frontalna vijuga, parietalna skorja in premotorična skorja (17).

Inferiorna frontalna vijuga je del Brocovega področja; med njene funkcije spadajo razumevanje pomena besed in stavkov, tolmačenje razlogov za dejanja in povezovanje gest z besednimi pomeni. Poškodba Brocovega področja povzroča t. i. Brocovo afazijo, ki vključuje zatikanje govora in slovnično nepovezanost med stavki (18). Zaradi povečane aktivnosti zrcalnih nevronov na Brocovem področju med posnemanjem



Slika 1. Lateralni pogled možganov *Macacae nemestrine* in človeških možganov z označenimi področji odkritih zrcalnih nevronov (7, 17).

dejanja z vnaprej določenim ciljem lahko sklepamo na znaten pomen zrcalnih nevronov pri vzpostavljanju povezav med dejanjem in ciljem oz. med ravnanjem človeka in možnimi motivi za takšno ravnanje (16).

Parietalna skorja je nujna za predelovanje senzoričnih informacij iz čutil, tolmačenje besednih pomenov in usklajevanje pozornosti. Inferiorna parietalna skorja je še posebej pomembna pri tolmačenju čustev in senzoričnih informacij, motnje v njenem delovanju pa se izražajo v posnemalni apraksiji, tj. motenem posnemanju motoričnih dejanj (18). Iz tega sledi sklep, da so zrcalni nevroni na tem področju tako kot na Brocovem področju pomembni pri tolmačenju dejanj in ponavljanju opaženega vedenja (16).

Premotorična skorja skrbi za nadzor in načrtovanje motoričnih gibov ter orientiranje v prostoru. Okvara na tem področju povzroča t. i. ideomotorično apraksijo, za katero je značilno moteno usklajeno gibanje (še posebej so prizadeti gibi, ki zahtevajo ekstenzijo in fleksijo več sklepov

hkrati) in motnje v ponavljanju motoričnih gibov (primer na sliki 2) (18). Ta lokacija še dodatno podpira sklep o pomenu zrcalnih nevronov pri vzpostavljanju asociacij med vnosom senzorične informacije in motorično aktivnostjo (16).

Metode raziskovanja

Metod za proučevanje zrcalnih nevronov je več, za vse pa velja, da so posredne. Z uporabo samo ene raziskovalne metode se namreč ne more s popolno verjetnostjo sklepati na prisotnost zrcalnih nevronov, lahko pa se s kombinacijo metod sklepa na njihovo vlogo v nevroloških procesih (17).

Prve raziskave na človeku s tega področja so temeljile na proučevanju samodejnega posnemanja, tj. procesa, pri katerem opazovanje dejanja sproži samodejno ponavljanje topografsko podobnega dejanja. Opazovanje motoričnih gibov ne le prispeva k ponavljanju podobnih gibov, temveč tudi preprečuje opravljanje gibov, ki opaženemu gibu nasprotujejo, npr. odpiranje in zapiranje pesti (7).



Slika 2. Primer motenega posnemanja giba meta kovanca pri ideomotorični apraksiji kot posledica okvare možganov na področju premotorične skorje (19).

Druga metoda za proučevanje zrcalnih nevronov vključuje funkcionalno magnetno-rezonančno slikanje (angl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI) možganov, s katero lahko opazujemo stopnjo aktivnosti posameznih delov skorje v različnih pogojih. S to metodo je bilo ugotovljeno, da so področja skorje, prikazana na sliki 1, aktivna tako med opazovanjem kot pri opravljanju določenih dejanj in da se aktivnost teh delov še poveča, kadar se dejanje opravlja v kontekstu posnemanja (17).

Najbolj zapletena metoda proučevanja zrcalnih nevronov je EEG, ki je metoda beleženja možganske aktivnosti z meritvijo električnih signalov, ki jih možgani proizvajajo. S to metodo se lahko zazna t. i. frekvenco μ , ki se nahaja med 8 in 13 Hz in je tesno povezana z motoriko (20). Izhaja iz premotorične skorje in se znatno zmanjša ob pripravi na opravljanje motoričnih gibov, kar nakazuje, da premotorična skorja upravlja motorične signale. Zmanjšanje frekvence μ tudi med opazovanjem motoričnih gibov, ki jih opravlja druga oseba, je eden izmed pokazateljev delovanja zrcalnega mehanizma (21).

SPREMEMBE ZRCALNIH NEVRONOV PRI AVTIZMU

Zaradi vloge zrcalnih nevronov pri razvoju jezika, posnemanja, empatije in drugih medosebnih spretnosti so postali pomemben predmet raziskav na področju nevroloških značilnosti motnje avtističnega spektra. Raziskovalce je še posebej zanimalo, ali bi se moten razvoj medosebnih spretnosti lahko pripisal morfologiji zrcalnega nevronskega sistema (21).

Chan in Han sta v metaanalizi fMRI proučevali razlike v aktivaciji zrcalnega nevronskega sistema med preiskovanci z motnjo avtističnega spektra in nevrotipičnimi posamezniki. Analizirali sta podatke iz 20 raziskav, ki so skupaj predstavljale 284 posameznikov z motnjo avtističnega spektra in 290 nevrotipičnih (kontrolnih)

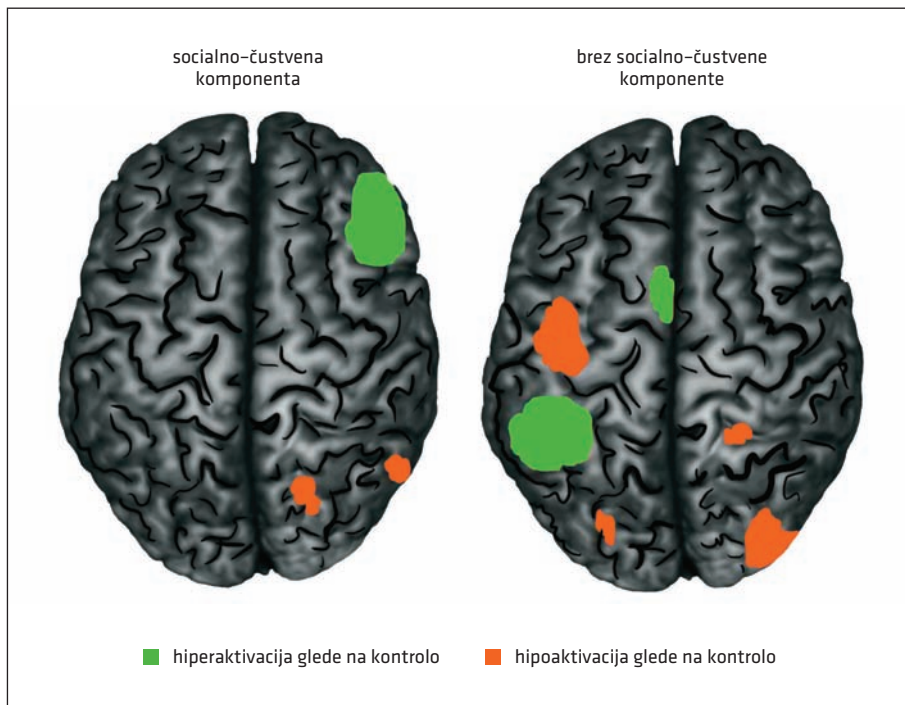
preiskovancev. Preiskovanci so opazovali določeno dejanje, pri katerem so nekatera dejanja vsebovala socialno-čustveno komponento (npr. nasmeh), druga pa so bila brez čustvene komponente (npr. prijem kozarca). Med opazovanjem so preiskovančeve možgane slikali s fMRI in ustvarili povprečje slike iz 20 raziskav (slika 3) (22).

Kombinirana slika z opazovanja dejanj brez socialno-čustvene komponente je pokazala hiperaktivacijo levega inferiornega parietalnega režnjiča in premotorične skorje pri avtizmu v primerjavi z nevrotipično kontrolo ter hipoaktivacijo srednje okcipitalne vijuge in leve postcentralne vijuge pri avtizmu v primerjavi s kontrolo (22).

Ker je hiperaktivacija povezana s povečanim duševnim naporom med koncentracijo, sta Chan in Han sklepali, da bi se hiperaktivirane predele pri avtizmu lahko pojasnilo z večjo težavnostjo opazovanja dejavnosti, če dejavnosti ne vsebujejo čustvene komponente (18, 22).

Kombinirana slika z opazovanja dejanj s socialno-čustveno komponento je pokazala hiperaktivacijo desne inferiorne frontalne vijuge pri avtizmu v primerjavi z nevrotipično kontrolo. Ker je bila v tem delu zabeležena koncentrirana prisotnost zrcalnih nevronov, sta avtorici sklepali na oteženo predelovanje socialno-čustvenih dejavnikov, kar je značilno za motnjo avtističnega spektra (1, 17).

Tudi Knaus in sodelavci so raziskovali aktivacijo zrcalnega nevronskega sistema s fMRI, in sicer s primerjavo 23 preiskovancev z avtizmom in 20 nevrotipičnih preiskovancev, starih 11–17 let. Preiskovanci so morali pozorno opazovati predvajanje dejanja z znanim ciljem (npr. prelivanje vode iz ene posode v drugo) med fMRI. Rezultati so pokazali večinsko skladnost možganske aktivacije med avtistično skupino in kontrolo, razen na ventralni premotorični skorji, kjer je bila aktivnost avtističnih preiskovancev nižja (23). Raziskovalci so v naslednjem koraku razdelili avtistične



Slika 3. Možganska aktivnost avtističnih preiskovancev pri opazovanju dejanja s socialno-čustveno komponento in brez nje (22).

preiskovance na tiste s prizadetimi in tiste z ohranjenimi jezikovnimi spretnostmi. Ugotovili so, da so otroci s prizadetimi jezikovnimi spretnostmi kazali manj aktivnosti na rostralnem inferiornem parietalnem režnjiču (23). Razlike, izpostavljene v tej raziskavi, so bile majhne, a statistično značilne; avtorji so posebej poudarili, da je zaradi heterogenosti motnje avtističnega spektra treba proučevati nevrološke parametre glede na posameznike ali kognitivno-vedenjske podskupine in ne le glede na splošne razlike v populaciji (23, 24).

Simptomatika avtizma bi se lahko odražala v spremembah EEG. Aktualna tema raziskav je povezava med avtizmom in spremembami v frekvenci μ , znani tudi kot senzomotorični ritem μ (20). To so sinhronizirani vzorci električne aktivnosti piramidnih celic senzomotorične skorje možganov, ki nadzoruje prostovoljno gibanje, in

se kažejo kot nihanje valov α (8–13 Hz). V stanju mirovanja je frekvenca μ izrazitejša, med izvajanjem motoričnih dejanj in haptičnim zaznavanjem pa zavrta. Prav tako je zavrta med načrtovanjem, predstavljanjem in opazovanjem motoričnega dejanja (25). Iz tega je mogoče sklepati, da zmanjševanje frekvence μ med opazovanjem motoričnih gibov nakazuje na aktivnost zrcalnega nevronskega sistema (17).

Ikeda in sodelavci so se najprej poglobili v tematiko z manjšo raziskavo, v kateri so skupini 23 nevrotipičnih študentov pokazali videoposnetek različnih motoričnih dejanj in jim hkrati merili EEG. Študente so razdelili v tri skupine: prva skupina je posnetek opazovala s ciljem razumeti namen motoričnega dejanja, druga skupina z namenom ponoviti dejanje, tretja skupina pa je posnetek opazovala brez posebnih navodil. Rezultati so pokazali, da je bila

frekvenca μ najbolj zavrtla pri skupini, ki je posnetek opazovala s ciljem razumeti namen motoričnega dejanja (26).

De Vega in sodelavci so proučevali enako tematiko z uporabo EEG in analizo frekvence μ , a je bila raziskava osredotočena na preiskovance z avtizmom, saj so v njej sodelovali posamezniki z močnejše in šibkeje izraženo motnjo avtističnega spektra. Raziskovalci so preiskovancem pokazali posnetke motoričnih gibov in upravljanja s prijemljivimi predmeti in jim hkrati merili spreminjanje frekvenc μ (27). Ugotovili so, da je bila pri preiskovancih z močnejše izraženo motnjo avtističnega spektra frekvenca μ manj zavtra v primerjavi s preiskovanci s šibkeje izraženo motnjo. Ta raziskava sicer ni vključevala primerjave z nevrotipičnimi (kontrolnimi) posamezniki, a je vendar nakazala na povezavo med jakostjo simptomatike motnje avtističnega spektra in aktivacijo zrcalnega nevronskega sistema (27).

Te najdbe pa niso homogene, kar je razvidno iz raziskave, ki so jo izvedli Sotoodeh in sodelavci na skupini 32 otrok (16 nevrotipičnih in 16 avtističnih), starih 8–17 let. Otrokom so pokazali ponavljajoče se posnetke motoričnih gibov (hoja, prosti met, kolo) po naključnem vrstnem redu in jim hkrati merili EEG ter premike oči. Nato so jim ponovno pokazali naključno serijo gibov, pri čemer so morali otroci s pritiskom na računalniško tipko čim hitreje določiti, za kateri gib gre (28). Rezultati drugega poskusa so sicer pokazali, da so avtistični otroci počasneje in manj natančno določili vrsto gibanja, rezultati prvega poskusa pa niso pokazali statistično značilnih razlik v zavrtju frekvenc μ med avtističnimi in nevrotipičnimi otroki. So pa vzpostavili povezavo med aktivno pozornostjo (pogled, usmerjen točno v predmet opazovanja, ne v ozadje ali okolico) in zavrtjem frekvenc μ . Avtorji so poudarili, da bi bilo v prihodnje treba posebej nadzorovati pozornost preiskovancev med meritvijo frekvenc μ , da se

razlike v pozornosti ne bi napačno pripisale patologiji zrcalnega nevronskega sistema (28).

ZAKLJUČEK

Zrcalne nevrone, prvotno opisane pri opicah, lahko z različnimi raziskovalnimi metodami opazujemo pri človeku in na podlagi lokacij na skorji sklepamo o njihovem pomenu na področju razvoja jezika, opazovanja in učenja motoričnih gibov iz okolice (17). Zaradi teh funkcij se je kmalu po njihovem odkritju začelo raziskovati povezavo med morfologijo zrcalnega nevronskega sistema in motnjo avtističnega spektra. Podrobno nevrološko delovanje pri avtizmu je še večinoma neznano, a sodobne raziskave so z naprednimi analitskimi metodami pokazale, da obstaja povezava med delovanjem zrcalnih nevronov in simptomatiko avtizma (22, 27).

Možne usmeritve za nadaljnje raziskovanje vključujejo fMRI- in EEG-preiskave s čim večjimi vzorci (tako iz avtistične kot iz nevrotipične populacije) ter nadaljnje izpostavljanje povezave med najdbami preiskovalnih metod in simptomatiko preiskovancev. Za nadaljnje raziskovanje je priporočljivo, da se čim bolj upoštevajo tudi drugi interni dejavniki, ki lahko vplivajo na aktivnost nevronov (pozornost, čustva, oblika senzorične stimulacije), saj je drugače težko sklepati, ali lahko najdbe povežemo z delovanjem zrcalnega nevronskega sistema ali z drugim neupoštevanim vplivom. Pri tem je treba upoštevati ključno dejstvo, da simptomatika avtizma ni le linearna dimenzija od manj izrazitega k bolj izrazitemu, temveč zapleten preplet izražanja na čustveni, socialni, motorični in kognitivni ravni, z močno stopnjo raznolikosti med posamezniki z diagnozo motnje avtističnega spektra (29). Ker je zrcalni nevronski sistem novejše področje nevroloških raziskav, ni mogoče z absolutno verjetnostjo opredeliti vseh možnih funkcij in povezav z avtizmom, a bo z vsako prihodnjo razi-

skavo in pridobljenimi informacijami povezuje med nevrološkimi procesi in avtizmom postala bolj jasna (17).

IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtor ne navaja navzkrižnih interesov.

LITERATURA

1. American Psychiatric Association. Autism Spectrum Disorder. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. p. 51–5.
2. WHO: Autism [internet]. Geneva: World Health Organization; c2024 [citirano 2024 Mar 26]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
3. CDC: Data and statistics on ASD [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2023 [citirano 2024 Mar 26]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
4. Genovese A, Butler MG. Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD). *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (13): 4726. doi: 10.3390/ijms21134726
5. Perkins T, Stokes M, McGillivray J, et al. Mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *J Clin Neurosci.* 2010; 17 (10): 1239–43. doi: 10.1016/j.jocn.2010.01.026
6. Sato M, Nakai N, Fujima S, et al. Social circuits and their dysfunction in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 2023; 28 (8): 3194–206. doi: 10.1038/s41380-023-02201-0
7. Cook R, Bird G, Catmur C, et al. Mirror neurons: From origin to function. *Behav Brain Sci.* 2014; 37 (2): 177–92. doi: 10.1017/S0140525X13000903
8. Stevens F, Taber K. The neuroscience of empathy and compassion in pro-social behavior. *Neuropsychologia.* 2021; 159: 107925. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2021.107925
9. Vivanti G, Rogers SJ. Autism and the mirror neuron system: Insights from learning and teaching. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014; 369 (1644): 20130184. doi: 10.1098/rstb.2013.0184
10. Bons D, van den Broek E, Scheepers F, et al. Motor, emotional, and cognitive empathy in children and adolescents with autism spectrum disorder and conduct disorder. *J Abnorm Child Psychol.* 2013; 41 (3): 425–43. doi: 10.1007/s10802-012-9689-5
11. Shalev I, Warrier V, Greenberg DM, et al. Reexamining empathy in autism: Empathic disequilibrium as a novel predictor of autism diagnosis and autistic traits. *Autism Res.* 2022; 15 (10): 1917–28. doi: 10.1002/aur.2794
12. Liu T, Hamilton ML, Davis L, et al. Gross motor performance by children with autism spectrum disorder and typically developing children on TGMD-2. *J Child Adolesc Behav.* 2014; 2 (1): 123. doi: 10.4172/2375-4494.1000123
13. Khalil R, Tindle R, Boraud T, et al. Social decision making in autism: On the impact of mirror neurons, motor control, and imitative behaviors. *CNS Neurosci Ther.* 2018; 24 (8): 669–76. doi: 10.1111/cns.13001
14. Eshed-Eisenbach Y, Brophy PJ, Peles E. Nodes of Ranvier in health and disease. *J Peripher Nerv Syst.* 2023; 28 (Suppl 3): S3–11. doi: 10.1111/jns.12568
15. Acharya S, Shukla S. Mirror neurons: Enigma of the metaphysical modular brain. *J Nat Sci Biol Med.* 2012; 3 (2): 118–24. doi: 10.4103/0976-9668.101878
16. Williams JHG. Self-other relations in social development and autism: Multiple roles for mirror neurons and other brain bases. *Autism Res.* 2008; 1 (2): 73–90. doi: 10.1002/aur.15
17. Hamilton AF. Reflecting on the mirror neuron system in autism: A systematic review of current theories. *Dev Cog Neurosci.* 2013; 3: 91–105. doi: 10.1016/j.dcn.2012.09.008
18. Moreno RA, Holodny AI. Functional brain anatomy. *Neuroimaging Clin N Am.* 2021; 31 (1): 33–51. doi: 10.1016/j.nic.2020.09.008
19. Haaland KY, Harrington DL, Knight RT. Neural representations of skilled movement. *Brain.* 2000; 123 (11): 2306–13. doi: 10.1093/brain/123.11.2306
20. Strang CC, Harris A, Moody EJ, et al. Peak frequency of the sensorimotor mu rhythm varies with autism-spectrum traits. *Front Neurosci.* 2022; 16: 950539. doi: 10.3389/fnins.2022.950539

21. Andreou M, Skrimpa V. Theory of mind deficits and neurophysiological operations in autism spectrum disorders: A review. *Brain Sci.* 2020; 10 (6): 393. doi: 10.3390/brainsci10060393
22. Chan MMY, Han YMY. Differential mirror neuron system (MNS) activation during action observation with and without social-emotional components in autism: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Mol Autism.* 2020; 11 (1): 72. doi: 10.1186/s13229-020-00374-x
23. Knaus TA, Burns CO, Kamps J, et al. Action viewing and language in adolescents with autism spectrum disorder. *Exp Brain Res.* 2023; 241 (2): 559–70. doi: 10.1007/s00221-022-06540-2
24. Lombardo MV, Lai MC, Baron-Cohen S. Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. *Mol Psychiatry.* 2019; 24 (10): 1435–50. doi: 10.1038/s41380-018-0321-0
25. Ikeda Y, Nishimura Y, Shin N, et al. A study of EEG mu neurofeedback during action observation. *Exp Brain Res.* 2020; 238 (5): 1277–84. doi: 10.1007/s00221-020-05808-9
26. Ikeda Y, Nishimura Y, Higuchi S. Effects of the differences in mental states on the mirror system activities when observing hand actions. *J Physiol Anthropol.* 2019; 38 (1): 1. doi: 10.1186/s40101-018-0192-8
27. de Vega M, Padrón I, Moreno IZ, et al. Both the mirror and the affordance systems might be impaired in adults with high autistic traits. Evidence from EEG mu and beta rhythms. *Autism Res.* 2019; 12 (7): 1032–42. doi: 10.1002/aur.2121
28. Sotoodeh MS, Taheri-Torbati H, Hadjikhani N, et al. Preserved action recognition in children with autism spectrum disorders: Evidence from an EEG and eye-tracking study. *Psychophysiology.* 2020; 58 (3): e13740. doi: 10.1111/psyp.13740
29. Singhi P, Malhi P. Early diagnosis of autism spectrum disorder: What the pediatricians should know. *Indian J Pediatr.* 2023; 90 (4): 364–8. doi: 10.1007/s12098-022-04363-1

Nuša Lukinovič¹

Sodobna obravnava bolnikov z rozaceo

Current Management of Patients with Rosacea

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rozacea, eritem, teleangiektazija, rinofima, diagnoza, zdravljenje, fenotipski pristop

Rozacea je pogosta kronična vnetna dermatoza, za katero so značilne ponavljajoče se epizode zardevanja, vztrajajoč eritem, vnetne papule, pustule, teleangiektazije in fimatozne spremembe. Prizadene predvsem kožo osrednjega dela obraza (lica, nos, brado in čelo), lahko pa tudi oči. Simptomi so prisotni v različnih kombinacijah in se razlikujejo po resnosti, pogosta so nihanja med obdobji poslabšanj in izboljšanj. Ker rozacea prizadene kožo obraza, močno vpliva na posameznikovo samopodobo, počutje in kakovost življenja. Točna etiopatogeneza bolezni ni jasna. Vpleteni naj bi bili genetika, imunski sistem, motnja v živčno-žilnem nadzoru, kožni mikroorganizmi in različni okoljski dejavniki. V zadnjih letih je prišlo do spremembe v klasifikaciji rozacee. Namesto uporabe kliničnih podtipov se sedaj priporoča fenotipski pristop, ki se osredotoča na posameznega bolnika. Diagnoza se postavi klinično, na podlagi prisotnosti diagnostičnih, primarnih in sekundarnih značilnosti. Sodobni pristop zdravljenja rozacee je prilagojen posameznemu bolniku in vključuje ustrezno nego kože, izogibanje sprožilnim dejavnikom, uporabo lokalnega in sistemskega zdravljenja, zdravljenje z laserji in kirurško zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: rosacea, erythema, telangiectasia, rhinophyma, diagnosis, treatment, phenotype approach

Rosacea is a common chronic inflammatory dermatosis characterised by recurrent episodes of flushing, persistent erythema, inflammatory papules, pustules, telangiectasias and phymatous lesions. It mainly affects the skin of the central part of the face (cheeks, nose, chin and forehead), but can also affect the eyes. Symptoms vary in combination and severity, often fluctuating between periods of exacerbation and remission. As rosacea affects the facial skin, it significantly impacts the individual's self-image, well-being and quality of life. The exact aetiopathogenesis of the disease is unclear; genetics, the immune system, neurovascular dysregulation, skin microorganisms and various environmental factors are thought to be involved. In recent years, there has been a change in classification from using clinical subtypes of rosacea to a phenotypic approach, which focuses on the individual patient's symptoms and signs. Diagnosis is made clinically based on the presence of diagnostic, primary and secondary features. The modern approach to treating rosacea is tailored to the individual patient and combines appropriate skin care, avoidance of triggering factors, use of local and systemic therapies, laser therapy, and surgical treatment.

¹ Nuša Lukinovič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; nusa.lukinovic@gmail.com

UVOD

Rozacea je pogosta kronična vnetna kožna bolezen (dermatoza), za katero so značilne ponavljajoče se epizode zardevanja, vztrajajoč eritem obraza, papule, pustule in teleangiektazije. Prizadene predvsem lica, nos, brado in čelo (1, 2). Pri določenih bolnikih pride do pojava gomoljastih sprememb, ki se najpogosteje pojavijo na nosu (rinofima) in so pogostejše pri moških (1). Poleg kože obraza lahko rozacea prizadene tudi oči (očesna rozacea) (3). Simptomi so lahko prisotni v različnih kombinacijah in se razlikujejo po resnosti ter pogosto niha-jo med obdobji poslabšanj in izboljšanj (4). Točna etiopatogeneza bolezni ni znana. Vpleteni naj bi bili genetika, imunski sistem, motnja v živčno-žilnem nadzoru, kožni mikroorganizmi in različni okoljski dejavniki (4, 5). Rozacea se glede na klinične značilnosti deli v štiri podtippe: eritematoteleangiektatska, papulopustularna, fimatозна in očesna rozacea (6). Posameznik ima lahko bolezen, pri kateri se izraža preplet različnih podtipov, prav tako lahko pride do napredovanja iz enega podtipa v drugega (7). Rozacea prizadene obraz, zato močno vpliva na videz bolnika ter na njegovo kakovost življenja (8). Namen preglednega članka je predstaviti pregled trenutnega znanja o bolezni, vključno z epidemiološkimi podatki, etiopatogenezo, klinično sliko, diagnostiko ter zdravljenjem.

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Rozacea je pogosta kožna bolezen, ki se lahko pojavi pri kateri koli starosti, vendar je vrh pojavnosti simptomov med 45. in 60. letom starosti (9). Podatki o prevalenci rozacee v Evropi in Severni Ameriki se močno razlikujejo in se gibljejo med manj kot 1 % in več kot 20 % odraslega prebivalstva (5, 10). Vzrok za tako različne podatke so razlike v prevalenci bolezni med različnimi populacijami in uporaba različnih statističnih metod (5). Na podlagi novejšega sistematičnega pregleda poda-

tkov se ocenjuje, da se rozacea pojavi pri 5,5 % odrasle populacije. Večina avtorjev poroča o pogostejšem pojavu rozacee pri ženskah kot pri moških, vendar novejši sistematični pregled ne ugotavlja razlik v pojavnosti med spoloma (9). Značilno pogostejša je pri posameznikih s svetlo kožo (Fitzpatrickova tipa kože I ali II) in tistih, ki so severnoevropskega ali keltskega porekla (1). Prizadetost oči je prisotna pri več kot polovici bolnikov (3). Pri približno polovici bolnikov se najprej pojavijo kožne spremembe, pri 20 % se najprej pojavi prizadetost oči. Fimatозна rozacea se običajno pojavi pri moških, starejših od 40 let (5).

ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza rozacee ni v celoti pojasnjena, vendar naj bi imeli pomembno vlogo genetika, imunski dejavniki, motnja v živčno-žilnem nadzoru, mikroorganizmi in okoljski dejavniki (11). Natančni molekularni mehanizmi, vpleteni v razvoj rozacee, niso znani. Obstajajo dokazi, da lahko različni sprožilci, kot so mikroorganizmi, ultravijolično (UV) sevanje, prehrana, skrajne temperature, motena kožna pregrada, psiho-socialni stres in hormoni, spodbudijo prirojen imunski odziv in motnjo v živčno-žilnem nadzoru v koži ter pri genetsko dovzetni osebi povzročijo razvoj klinične slike rozacee (12).

Genetika

Posamezniki s pozitivno družinsko anamnezo rozacee imajo večje tveganje, da tudi sami razvijejo rozaceo. Približno polovica bolnikov poroča o prisotnosti rozacee vsaj pri enem družinskem članu (12, 13). Da je v patogenezo bolezni vpletena genetika, potrjuje tudi kohortna raziskava dvojčkov, pri kateri so poročali o večji soodvisnosti kliničnih rezultatov med monozigotnimi dvojčki kot med heterozigotnimi (14). Asociacijska raziskava celotnega genoma populacije z izvorom v Evropi je prepoznala tri alele humanega levkocitnega antigena

(HLA) in dva polimorfizma posameznega nukleotida (angl. *single-nucleotide polymorphism*, SNP), ki naj bi bili povezani z rozaceo, kar utemeljuje predpostavko, da so v njen razvoj vpleteni določeni geni (15). Potrebne so dodatne raziskave, ki bi preučile značilne genetske dejavnike in prepoznale mehanizem povezav med genskimi razlikami in izraženim fenotipom rozacee (12).

Motnja v uravnavanju imunskega sistema

Za razvoj rozacee je pomembna motnja v uravnavanju imunskega sistema. Značilna je aktivacija prirojenega imunskega sistema, ki vodi do povečanega sproščanja citokinov in protimikrobnih peptidov (11). Pri bolnikih z rozaceo je povečano bazalno izražanje katelicidina, protimikrobnih peptidov in kalikreina 5 (angl. *kallikrein* 5, KLK5), ki je poglavitna serinska proteaza, odgovorna za cepitev katelicidina v LL-37, njegovo aktivno peptidno obliko. Tudi oblika KLK5 in LL-37, ki je v koži bolnikov z rozaceo, se razlikuje od tiste v normalni zdravi koži (16, 17). LL-37 je odgovoren za spodbujanje angiogeneze in kemotakso levkocitov ter je vpleten v tvorbo pro-vnetnih citokinov (11). Osrednjo vlogo pri razvoju vnetja imajo mastociti (tkivni bazofilci), ki so glavni vir LL-37 (18). Bolniki z rozaceo imajo tudi višjo raven toličnega receptorja 2 (angl. *toll-like receptor* 2, TLR2) in matriksnih metaloproteinaz (angl. *matrix metalloproteinases*, MMPs), kar vodi tudi do povečane izraženosti KLK5 in LL-35 (19).

Motnja v živčno-žilnem nadzoru

UV-sevanje, antigeni mikroorganizmov, poškodba, čustveni stres in endogeni hormoni lahko spodbujajo izločanje živčnih prenašalcev in prispevajo k vazodilataciji, zardevanju, povečani občutljivosti kože, zbadanju, srbežu kože in nižjemu pragu za bolečino pri bolnikih z rozaceo (12). Ionski kanali prehodnega receptorskega potenciala (angl. *transient receptor potential*, TRP)

so izraženi na živčnih celicah, keratinocitih in imunskih celicah. Odzivajo se na toplotne, kemične in mehanske dražljaje (11). Delijo se na dve skupini, in sicer na ionske kanale prehodnega receptorskega potenciala vaniloida (angl. *transient receptor potential vanilloid*, TRPV) in na ionske kanale prehodnega receptorskega potenciala ankirina (angl. *transient receptor potential ankyrin*, TRPA) (20). V primeru rozacee so TRPV- in TRPA-kanali bolj izraženi, njihova aktivacija pa povzroči izločanje mediatorjev nevrogenega vnetja in bolečine (12). Aktivacija TRPA tipa 1 naj bi vodila do nevrogene vazodilatacije in epizod zardevanja pri bolnikih z rozaceo (16).

Mikroorganizmi

V patogenezo rozacee so vpleteni tudi mikroorganizmi, vendar njihova točna vloga ni znana. Kožna mikroflora bolnikov z rozaceo se razlikuje od kožne mikroflore zdravih posameznikov (16). Značilno je, da imajo bolniki z rozaceo večje število kožnih komenzalov, kot sta pršica *Demodex folliculorum* in bakterija *Staphylococcus epidermidis*. Poleg tega imajo prisotne bakterije, kot sta *Helicobacter pylori* in *Bacillus oleronius*, ki niso del normalne kožne mikroflore (11, 16). Ni jasno, ali je neravnovesje v kožni mikroflori sprožilni dejavnik rozacee ali je posledica sprememb pri z rozaceo prizadeti koži (11). Prisotnost *Demodex folliculorum* in *Staphylococcus epidermidis* na koži lahko aktivira imunski odziv in s tem prispeva h klinični sliki rozacee (16). Naselitev pršice *Demodex* na koži naj bi bila predvsem povezana z razvojem eritemato-teleangiektatske ter papulopustularne rozacee (20).

Ultravijolično sevanje

UV-sevanje je pomemben sprožilec zardevanja in lahko poslabša simptome rozacee (20). UV-sevanje tipa A poveča izraženost MMPs in povzroči denaturacijo kolagena. UV-sevanje tipa B povzroči večjo tvorbo

fibroblastnega rastnega dejavnika 2 in žilnega endotelijskega rastnega dejavnika 2, kar prispeva k hipervaskularnosti pri bolnikih z rozaceo (16). Poleg tega UV-sevanje tipa B v koži povzroči aktivacijo vitamina D, ki poveča izražanje LL-37 v keratinocitih (21). V primerjavi z zdravimi posamezniki imajo bolniki z rozaceo v koži prisotnih več reaktivnih kisikovih spojin, ki spodbujajo tvorbo vnetnih mediatorjev (11).

KLINIČNA SLIKA

Rozacea se kaže z zelo različnimi simptomi in znaki. Običajno se bolezen začne s ponavljajočim se zardevanjem osrednjega dela obraza (nos, lica, čelo in brada), ki ga sprožijo vročina, sončni žarki, čustveni stres in drugi dejavniki. Kožne spremembe se v redkih primerih pojavijo tudi na drugih delih telesa, kot so vrat, dekolte in zgornji del hrbta (22). Koža okrog ust in oči običajno ni prizadeta (23). Pri začetni obliki bolezni sta osrednja klinična znaka eritem obraza in teleangiektazije (24). Bolniki poročajo o povečani občutljivosti kože, pekočem občutku, občutku suhe kože, zategovanju kože in zbadajoči bolečini. Redkeje poročajo o prisotnosti srbeža ali luščenja kože (23). Zaradi kroničnega vnetnega infiltrata se v osrednjem delu obraza pojavijo simetrično razporejene papule in redkeje sterilne pustule, ki so lahko v kombinaciji z občasnim ali trajnim edemom (5). V sklopu rozacee lahko pride do hipertrofije vezi-va in hiperplazije lojnic ter nastanka difuzne zadebelitve kože in gomoljastih sprememb, ki se najpogosteje pojavijo na nosu (rino-fima), redkeje na bradi (gnatofima), čelu (metofima), ušesih (otofima) in vekah (blefarofima) (23, 25). Pri določenih bolnikih, običajno mlajših ženskah, lahko bolezen poteka z akutno močno vnetno reakcijo in nastankom velikih nodulov in pustul na obrazu (rosacea fulminans) (23). Bolniki z rozaceo imajo lahko prizadete tudi oči, in sicer lahko razvijejo teleangiektazije roba veke, blefaritis, keratitis, konjunktivitis in

sklerokeratitis (26). Prizadetost oči se klinično kaže kot pordelost, luščenje ali kruste na robu veke, pekoč občutek, zbadanje, srbež očesa, občutljivost na svetlobo, občutek tujka v očesu, suhost oči, motnje vida itd. (3, 16). Resnost očesnih simptomov ni povezana z resnostjo kožnih simptomov (23). Če očesna rozacea ni primerno zdravljena, lahko pride do trajne izgube vida (3).

Dejavniki, ki lahko poslabšajo klinično sliko rozacee, so alkohol, vroče pijače, čokolada, oreščki, pekoča hrana, sir, določena zdravila, izpostavljanje soncu, vroče ali hladno vreme, veter, vlaga, določena kozmetika, fizični in čustveni stres, menstruacija in hormonske spremembe v času nosečnosti (5).

Ker rozacea prizadene obraz in vpliva na videz, ima pomemben psihosocialni vpliv na bolnike (27). Ti imajo večjo pojavnost socialne anksioznosti, depresije in občutkov osramočenosti ter imajo nižjo kakovost življenja (8).

Številne raziskave ugotavljajo povezo-vo rozacee z različnimi sistemskimi pridruženimi obolenji, vključno s srčno-žilnimi, prebavnimi, presnovnimi, nevrološkimi, psihiatričnimi, avtoimunskimi in malignimi obolenji, vendar mehanizem povezave ni jasen. Pomembno vlogo naj bi imela aktivacija prirojenega in pridobljenega imunskega sistema, vendar so za natančnejšo opredelitev povezave med rozaceo in njenimi sistemskimi pridruženimi obolenji potrebne dodatne raziskave (28–30).

DIAGNOZA

Diagnoza rozacee se postavi klinično in temelji na prisotnosti specifičnih značilnosti (31). V preteklosti se je za postavitev diagnoze uporabljala klasifikacija rozacee v štiri klinične podtipе (eritematoteleangiektatska, papulopustularna, fimatозна in očesna rozacea). Predpostavljala je napredovanje iz enega podtipa v drugega in s tem ni podpirala odstopajočih izražanj bolezni in prekrivanj med podtipi (24). Novejša klasifikacija rozacee temelji na fenotipu in za

Tabela 1. Nova klasifikacija rozacee na podlagi diagnostičnih, primarnih in sekundarnih značilnosti (24, 32).

Diagnostične značilnosti	Primarne značilnosti	Sekundarne značilnosti
vztrajajoč eritem osrednjega dela obraza, povezan s sprožilnimi dejavniki	zardevanje /prehoden eritem	pekoč občutek na koži
fimatozne spremembe	vnetne papule in pustule	zbadanje kože
	teleangiektazije	edem
	očesna rozacea (teleangiektazije roba veke, blefaritis, keratitis, konjunktivitis, sklerokeratitis)	občutek suhe kože

postavitve diagnoze uporablja prisotnost diagnostičnih značilnosti (znakov) ter primarnih in sekundarnih značilnosti (simptomov) (24, 26). Pristop s fenotipom natančneje obravnava značilnosti bolnika in olajša izbiro za bolnika specifičnega zdravljenja (26). Diagnostični sta le dve značilnosti, in sicer vztrajajoč eritem osrednjega dela obraza in prisotnost fimatoznih sprememb (tabela 1) (24, 31). Ostale značilnosti se delijo na primarne in sekundarne značilnosti. V primeru, da diagnostične značilnosti niso prisotne, je za postavitev diagnoze potrebna prisotnost dveh ali več primarnih značilnosti. Sekundarne značilnosti so lahko pridružene diagnostičnim in/ali sekundarnim značilnostim, same po sebi pa niso dovolj za postavitev diagnoze rozacee (1).

Za postavitev diagnoze rozacee biopsija kože ni potrebna. Histopatološki izvid je običajno nespecifičen, zato je biopsija kože priporočena le v nejasnih primerih ali kadar je treba izključiti druge diagnoze (16). Za izključitev okužbe s *Staphylococcus aureus* in dokaz povečane naselitve pršice *Demodex* na koži se lahko dodatno opravi še bris kože na patogene bakterije in nativni mikroskopski pregled ostružkov kože. Bris kože na patogene bakterije ni nujen za postavitev diagnoze rozacee (33).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Več kožnih bolezni ima skupne značilnosti z rozaceo in jih je treba upoštevati pri

postavljanju diagnoze. Bolniki z navadnimi aknamami so običajno mlajši, imajo komedone, nodule in ciste ter so nagnjeni k brazgotinjenju. Eritem kože obraza je pri navadnih aknah običajno manj izrazit. Pri perioralnem dermatitisu se pustule in vezikule pojavljajo okrog ust in oči po uporabi topikalnih kortikosteroidov, okluzivnih krem ali drugih kozmetičnih izdelkov. Za seboroični dermatitis sta značilna luščenje in eritem lasišča, obrvi, zunanega sluhovoda in gube za ušesom. Podobno klinično sliko kot rozacea ima tudi povečana gostota naselitve kože s pršico *Demodex* (demodikoza), vendar pri teh bolnikih ni prisotnega zardevanja in teleangientazij (5). Fimatoznim spremembam so podobni nemelanomski kožni raki, granulomatozne infiltracije v sklopu okužbe ali sarkoidoze ter limfomi (34). Druge bolezni, ki se lahko kažejo s podobno klinično sliko kot rozacea, so karcinoidni sindrom, sistemski eritematozni lupus, kontaktni dermatitis, fotodermatitis, fotokontaktni dermatitis, dermatomiozitis, po Gramu negativni folikulitis, fotopoškodbe kože (5, 33, 34).

ZDRAVLJENJE

Rozacea je kronična bolezen, pri kateri popolna ozdravitev ni možna in je zdravljenje usmerjeno v nadzorovanje simptomov in znakov (36). Sodoben pristop zdravljenja rozacee je prilagojen posameznemu bolniku in njegovi klinični sliki (fenotipski pristop) (32). Pogosto so za učinkovit nadzor

nad boleznijo potrebni ustrezna nega kože, izogibanje sprožilnim dejavnikom, lokalno zdravljenje, sistemsko zdravljenje, zdravljenje z laserjem in kirurško zdravljenje (37).

Splošni ukrepi

Pomembno je, da se bolnika ustrezno izobrazijo o njegovi kožni bolezni (23). Ker je UV-sevanje pomemben sprožilni dejavnik rozacee, je pomembno izogibanje soncu in redna uporaba krem za zaščito pred UV-žarki (2). Svetuje se mu tudi, da se izogiba zelo vročemu ali hladnemu okolju, vetru, vlagi, kozmetiki z dražječimi sestavinami, psihološkemu stresu, pekoči hrani, alkoholu, vročim pijačam, čokoladi, oreščkom, siru, topikalnim kortikosteroidom in zdravilom, ki povzročajo vazodilatacijo (36). Koža pri bolnikih z rozaceo je nagnjena k izgubi vode skozi povrhnjico, zato se priporoča uporaba vlažilnih krem (38).

Zdravljenje zardevanja, eritema in teleangiektazij

Za zdravljenje vztrajajočega eritema se uporabljata dve lokalni učinkovini: brimonidin (0,33 % in 0,5 %), ki je agonist α_2 -adrenergičnih receptorjev, in oksimetazolin hidroklorid (1 %), ki je agonist α_{1A} - in delno α_2 -adrenergičnih receptorjev (2, 24). Raziskave poročajo tudi o izboljšanju simptomov rozacee, predvsem eritema, po uporabi topikalne traneksamične kisline, vendar trenutno priporočil glede uporabe le-te ni (39). V primeru, da je bolnikova glavna težava zardevanje, se mu lahko predpiše sistemsko zdravljenje z neselektivnim zaviralcem β -adrenergičnih receptorjev, kot sta propranolol ali karvedilol, ali agonistom α_2 -adrenergičnih receptorjev, kot je klonidin (33, 39). V klinični praksi se za izboljšanje eritema in odstranitev teleangiektazij uporabljajo pulzni barvilni laser (angl. *pulsed dye laser*, PDL), kalijev titanil-fosfatni laser (angl. *potassium titanyl phosphate laser*, KTP) in laser Nd:YAG (angl. *neodymium-doped yttrium aluminum garnet*, Nd:YAG) (40–42).

Varno in učinkovito zdravljenje je tudi intenzivna pulzna svetloba (43). Če nobeno drugo zdravljenje ne izboljša zardevanja in vztrajajočega eritema, je možen tudi intra-dermalni vnos botulinum-toksina (44–46).

Zdravljenje papul in pustul

Pri bolnikih z blagimi do zmernimi papulami in pustulami je zdravljenje prvega izbora topikalno zdravljenje z ivermektinom (1 %), metronidazolom (0,75 ali 1 %) in azelainsko kislino (15 %). Druga možnost je 10-% natrijev sulfacetamid v kombinaciji s 5-% žveplom (2, 24). Novejše raziskave so potrdile, da je za zdravljenje papulopustularne rozacee učinkovit tudi topikalni minociklin (47). Pri bolnikih, pri katerih ni odgovora na zdravljenje prvega izbora ali ki imajo hudo obliko rozacee, se topikalno zdravljenje združuje s sistemskim zdravljenjem. Priporoča se zdravljenje s 40-mg doksiciklinom s prilagojenim sproščanjem. V Sloveniji se uporabljajo 100-mg tablete doksiciklina, in sicer ena tableta dnevno. Za zdravljenje izven odobrenih indikacij (angl. *off-label*) se uporabljajo še drugi antibiotiki (npr. tetraciklin, azitromicin, minociklin itd.) in nizka doza izotretinoina (37). Raziskave poročajo tudi o možnosti zdravljenja z antimalarikom hidroksiklorokinom, vendar so za potrditev učinkovitosti in varnosti potrebne dodatne analize (48). Obstaja zelo močna povezava med gostoto poselitve kože s pršico *Demodex* in papulopustularno rozaceo (49). Uporaba topikalnega benzil benzoata, permetrina in ivermektina ter sistemskega ivermektina vpliva na količino pršice *Demodex* in izboljša simptome bolezni (24, 50). Kot možno zdravilo za zdravljenje hude oblike rozacee, neodzivne na druge oblike zdravljenja, se raziskujejo tudi zaviralci interleukina-17 (51).

Zdravljenje fimatoznih sprememb

Za zdravljenje vnetnih fimatoznih sprememb se uporablja sistemsko zdravljenje z doksiciklinom ali izotretinoinom (52). Pri

napredovalih oblikah brez aktivnega vnetja se za odstranitev odvečnega tkiva uporabljajo ablativni laserji, kot sta ogljikov-dioksidni laser in laser Nd:YAG, ali kirurška odstranitev (37).

Zdravljenje očesne rozacee

Kanadske smernice za zdravljenje očesne rozacee priporočajo napotitev k oftalmologu za izključitev drugih bolezni in okužbe pred začetkom zdravljenja s ciklosporinom (34). Bolniku se svetujeta umivanje veznice s toplo vodo in uporaba umetnih solz (2). Uživanje maščobnih kislin ω -3 izboljša simptome suhih oči in delovanje solznih žlez (53). Pri hujših oblikah očesne rozacee je potrebno zdravljenje s kapljicami ciklosporina (0,05 %) in sistemsko zdravljenje z doksiciklinom (24).

Vzdrževalno zdravljenje

Za preprečevanje poslabšanja vnetja in ponovnega pojava simptomov je treba zdravljenje nadaljevati tudi v primeru popolnega izboljšanja (23). Priporoča se nadaljevanje topikalnega zdravljenja z metronizadolom, azelainsko kislino ali ivermektinom. Prav tako se pri očesni rozacei priporoča nadaljnja nega veznic in uporaba umetnih solz (2).

ZAKLJUČEK

Rozacea je kronična kožna bolezen, ki sicer bolnika življenjsko ne ogroža, prizadene pa kožo obraza in močno vpliva na bolnikovo samopodobo in kakovost življenja. Ker lahko vodi do nepopravljivih sprememb obraza in izgube vida, sta potrebna zgodnja prepoznavna in zdravljenje. V zadnjih letih je prišlo do izboljšanja razumevanja etiopatogeneze bolezni ter možnih načinov zdravljenja, vendar so za celovito obravnavo vseh bolnikov z rozaceo potrebne nadaljnje raziskave. V prihodnje bi bile potrebne dodatne raziskave predvsem glede zdravljenja očesne rozacee in fimatoznih sprememb. Dodatno bi bile potrebne kontrolne in prospektivne raziskave, ki bi proučile povezavo rozacee s sistemskimi pridruženimi obolenji.

IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Avtorica nima navzkrižja interesov.

VIRI FINANCIRANJA

Avtorica ni prejela finančnih sredstev.

LITERATURA

1. Van Zuuren EJ, Arents BWM, Van Der Linden MMD, et al. Rosacea: New concepts in classification and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021; 22 (4): 457–65. doi: 10.1007/s40257-021-00595-7
2. Van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017; 377 (18): 1754–64. doi: 10.1056/NEJMcp1506630
3. Redd TK, Seitzman GD. Ocular rosacea. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020; 31 (6): 503–7. doi: 10.1097/ICU.0000000000000706
4. Lavers I. Rosacea: Clinical features and treatment. *Nurs Stand*. 2016; 30 (31): 52–60. doi: 10.7748/ns.30.31.52.s46
5. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, et al. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol*. 2014; 32 (1): 35–46. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.024
6. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46 (4): 584–7. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
7. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011; 15 (1): 2–11. doi: 10.1038/jidsymp.2011.7
8. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (5): 973–80. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.036
9. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, et al. Incidence and prevalence of rosacea: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018; 179 (2): 282–9. doi: 10.1111/bjd.16481
10. Tan J, Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (6 Suppl 1): S27–35. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.043
11. Ahn CS, Huang WW. Rosacea pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018; 36 (2): 81–6. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001
12. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017; 9 (1): e1361574. doi: 10.1080/19381980.2017.1361574
13. Abram K, Silm H, Maarros H, et al. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24 (5): 565–71. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x
14. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, et al. Genetic vs environmental factors that correlate with rosacea: A cohort-based survey of twins. *JAMA Dermatol*. 2015; 151 (11): 1213. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.2230
15. Chang ALS, Rabe R, Xu J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015; 135 (6): 1548–55. doi: 10.1038/jid.2015.53
16. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72 (5): 749–58. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.028
17. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007; 13 (8): 975–80. doi: 10.1038/nm1616
18. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, et al. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2014; 134 (11): 2728–36. doi: 10.1038/jid.2014.222
19. Margalit A, Kowalczyk MJ, Žaba R, et al. The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. *J Dermatol Sci*. 2016; 82 (1): 3–8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.12.006
20. Steinhoff M, Schaubert J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69 (6): S15–26. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.045
21. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: An antimicrobial peptide with a role in inflammatory skin disease. *Ann Dermatol*. 2012; 24 (2): 126. doi: 10.5021/ad.2012.24.2.126
22. Trčko K. Bolezni lojnic. In: Kanský A, Miličković J, Dolenc-Voljč M, eds. *Kožne in spolne bolezni*. 3rd ed. Maribor: Medicinska fakulteta; Ljubljana: Medicinska fakulteta: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2017. p. 371–9.
23. Reinholz M, Ruzicka T, Steinhoff M, et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14 (S6): 4–15. doi: 10.1111/ddg.13139
24. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Research*. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1885. doi: 10.12688/f1000research.16537.1
25. Mikkelsen CS, Holmgren HR, Kjellman P, et al. Rosacea: A clinical review. *Dermatol Reports*. 2016; 8 (1): 6387. doi: 10.4081/dr.2016.6387
26. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: Recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017; 176 (2): 431–8. doi: 10.1111/bjd.15122
27. Heisig M, Reich A. Psychosocial aspects of rosacea with a focus on anxiety and depression. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2018; 11: 103–7. doi: 10.2147/CCID.S126850

28. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (4): 786–92.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.016
29. Vera N, Patel NU, Seminario-Vidal L. Rosacea comorbidities. *Dermatol Clin.* 2018; 36 (2): 115–22. doi: 10.1016/j.det.2017.11.006
30. Holmes AD, Spoenclin J, Chien AL, et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78 (1): 156–66. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.055
31. Kang CNY, Shah M, Tan J. Rosacea: An update in diagnosis, classification and management. *Skin Ther Lett.* 2021; 26 (4): 1–8.
32. Tan J, Berg M, Gallo RL, et al. Applying the phenotype approach for rosacea to practice and research. *Br J Dermatol.* 2018; 179 (3): 741–6. doi: 10.1111/bjd.16815
33. Rivero AL, Whitfeld M. An update on the treatment of rosacea. *Aust Prescr.* 2018; 41 (1): 20–4. doi: 10.18773/Žaustprescr.2018.004
34. Asai Y, Tan J, Baibergenova A, et al. Canadian clinical practice guidelines for rosacea. *J Cutan Med Surg.* 2016; 20 (5): 432–45. doi: 10.1177/1203475416650427
35. Faad SMJ, Pa AB, Mpas CB. Recognizing rosacea: Tips on differential diagnosis. *J Drugs Dermatol.* 2019; 18 (9): 888–94.
36. Geng R, Bourkas AN, Sibbald RG. Rosacea: Clinical aspects and treatments. *Adv Skin Wound Care.* 2023; 36 (12): 626–34. doi: 10.1097/ASW.0000000000000065
37. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82 (6): 1501–10. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.077
38. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea management. *Skin Appendage Disord.* 2016; 2 (1–2): 26–34. doi: 10.1159/000446215
39. Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, et al. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution in treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol.* 2019; 18 (2): 563–7. doi: 10.1111/jocd.12724
40. Alam M, Voravutinin N, Warycha M, et al. Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595-nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: A double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69 (3): 438–43. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.015
41. Seo HM, Kim JI, Kim HS, et al. Prospective comparison of dual wavelength long-pulsed 755-nm alexandrite/1,064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser versus 585-nm pulsed dye laser treatment for rosacea. *Ann Dermatol.* 2016; 28 (5): 607–14. doi: 10.5021/ad.2016.28.5.607
42. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: Update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020; 182 (5): 1269–76. doi: 10.1111/bjd.18420
43. Nymann P, Hedelund L, Haedersdal M. Long-pulsed dye laser vs. intense pulsed light for the treatment of facial telangiectasias: A randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2010; 24 (2): 143–6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03357.x
44. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, et al. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology.* 2015; 230 (4): 299–301. doi: 10.1159/000368773
45. Friedman O, Koren A, Niv R, et al. The toxic edge—A novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea. *Lasers Surg Med.* 2019; 51 (4): 325–31. doi: 10.1002/lsm.23023
46. He G, Yang Q, Wu J, et al. Treating rosacea with botulinum toxin: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2024; 23 (1): 44–61. doi: 10.1111/jocd.15962
47. Webster G, Draelos ZD, Graber E, et al. A multicentre, randomized, double-masked, parallel group, vehicle-controlled phase IIb study to evaluate the safety and efficacy of 1% and 3% topical minocycline gel in patients with papulopustular rosacea. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (3): 471–9. doi: 10.1111/bjd.18857
48. Wang B, Yuan X, Huang X, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of patients with rosacea: A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 84 (2): 543–5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.050
49. Zhao YE, Wu LP, Peng Y, et al. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. *Arch Dermatol.* 2010; 146 (8): 896–902. doi: 10.1001/archdermatol.2010.196
50. Forton FMN, De Maertelaer V. Effectiveness of benzyl benzoate treatment on clinical symptoms and Demodex density over time in patients with rosacea and demodicosis: A real life retrospective follow-up study comparing low- and high-dose regimens. *J Dermatol Treat.* 2022; 33 (1): 456–65. doi: 10.1080/09546634.2020.1770168

51. Kumar AM, Chiou AS, Shih YH, et al. An exploratory, open-label, investigator-initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate-to-severe papulopustular rosacea. *Br J Dermatol*. 2020; 183 (5): 942–3. doi: 10.1111/bjd.19172
52. Zhang H, Tang K, Wang Y, et al. Rosacea treatment: Review and update. *Dermatol Ther*. 2021; 11 (1): 13–24. doi: 10.1007/s13555-020-00461-0
53. Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: An updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019; 181 (1): 65–79. doi: 10.1111/bjd.17590

Prispelo 1. 5. 2024

Leonie Vrtačnik Horvat¹

Epizode dušenja

V urgentno ambulantno zaradi nedavne epizode dušenja prihaja zaskrbljen 51-letni moški skupaj z ženo. Nujno pomoč je zaradi ponavljajočih se težav poiskal že večkrat – v zadnjem tednu trikrat – nazadnje pred dvema dnevoma.

Gospod pove, da ima še vedno težave z dihanjem. Pojavljajo se epizode dušenja, ki trajajo približno minuto in so pogostejše, ko se odpravi k počitku – večkrat se zgodijo tudi med spanjem. Žena pove, da ponoči pogosto sliši možovo dihanje kot visok, piskajoči zvok. Včasih se pojavi več zaporednih epizod. Po epizodi gospod še nekaj sekund diha oteženo in opiše občutek nabiranja sluzi v grlu. Pogosto ima tudi kisel občutek v ustih. Sicer gospod navaja tudi kroničen, suh kašelj in bolečino za prsnico – skrbi ga, da gre za srčni infarkt. Ob prejšnjem obisku urgentne ambulante je gospod prejel Apaurin®, ki pa ga ni zaužil, saj je razumel, da zdravilo blaži anksioznost, in dobil občutek, da zdravnik stanja ne jemlje resno. Bolnika je pred tremi tedni pregledal tudi otorinolaringolog, ki meni, da je do dušenja prišlo zaradi refluksa želodčne kisline, saj so bile ob pregledu glasilke vidno vnete, z znaki erozije. Bolniku se zdi, da bi lahko težave izvirale drugje, saj zgaga ne čuti pogosto, tudi drugi znaki se z diagnozo ne ujemajo najbolje. Bolnik pove, da se nikakor ne more odvaditi kave in da dnevno še vedno spije 2–3. Kajenje zanika. Dela kot računovodja in navaja bolj sedeč slog življenja.

Krvni tlak na rednem zdravljenju z lizinoprilom (10 mg dnevno) znaša 130/80 mmHg. Srčni utrip 76/min, saturacija hemoglobina s kisikom je 97%. Telesna temperatura 37°C. Indeks telesne mase (ITM) je okoli 30 (debelost). Sluznica žrela je blago pordela, otekla, vendar lezij ni. Glas je rahlo hripav. Vratne bezgavke niso tipne, ščitnica je normalne velikosti. Pri osluškovanju nad pljuči slišno normalno dihanje; piskov ali pokov ni. Frekvenca dihanja je 14 dihov/min, globina dihanja je normalna, diha brez pomožne muskulature. Kapilarni povratek je ustrezen, cianoze ni. Pri palpaciji je trebuh mehak, neboleč, brez povečanih organov ali tipnih mas. Anemije ni. Troponin je negativen. Po opravljenem EKG ugotovite normalen sinusni ritem.

Vprašanja

1. Kaj bi bila vaša delovna diagnoza?
2. Katere bi bile vaše diferencialne diagnoze?
3. Kaj povzroči gastroezofagealno refluksno bolezen (GERB)?
4. Katere nadaljnje teste bi priporočili z vidika urgentne obravnave?
5. Kakšno akutno zdravljenje bi ponudili za simptome GERB in laringealne krče?
6. Kako bi obravnavali bolnikovo anksioznost, povezano z laringealnimi krči in oteženim dihanjem?
7. Kakšni so možni zapleti, če bolnik ostane nezdravljen?
8. Zakaj lahko pri GERB pride do laringealnih krčev?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Leonie Vrtačnik Horvat, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; leonie.vrtacnikhorvat@medrazgl.si

Odgovori

1. GERB je stanje, pri katerem želodčna kislina in vsebina uhajata nazaj v požiralnik. To povzroča simptome, kot so zgaga, kisel okus v ustih, bolečine v prsih in težave pri požiranju (1, 2). Povzroči lahko tudi draženje grla, kašelj, hripavost in včasih celo laringealne krče, kar se kaže kot občutek dušenja ali oteženega dihanja. Ker je želodčna kislina pri bolniku v opisanem kliničnem primeru dosegla grlo, lahko govorimo tudi o laringo-faringealnem refluksu, znanem kot tihi refluks (angl. *silent reflux*), saj lahko ne povzroča običajnih simptomov refluksa. Pogosto se simptomi poslabšajo po jedi ali med ležanjem. Za zdravljenje GERB se uporabljajo predvsem zaviralci protonske črpalke in antacidi ter se svetuje sprememba življenjskega sloga (1–3).
2. Pri diferencialni diagnozi je treba zaradi nespecifičnosti simptomov pomisliti na več drugih možnih stanj, ki lahko povzročajo podobne težave. Najpogostejše diferencialne diagnoze za GERB z laringealnimi krči so (4–16):
 - Astma, kronični bronhitis, alergija in okužbe zgornjih dihalnih poti: povzročajo težave z dihanjem, kašelj, občutek tujka v grlu, draženje in dušenje, kar spominja na GERB z laringealnimi krči. Naštete bolezni lahko tudi soobstajajo z GERB, astma in kronični bronhitis pa sta lahko tudi povzročena z GERB.
 - Pljučni rak: bolnik ima kroničen, suh, nepojasnen kašelj; lahko tudi oteži dihanje, posebej ob obstrukciji dihalnih poti ali vnetju. Tveganje za razvoj pljučnega raka predstavlja bolnikova starost in višji ITM (debelost), zmanjšuje pa ga dejstvo, da ne kadi. Sistemski znaki raka, kot so nepojasnjeno hujšanje, utrujenost in potenje, so odsotni; tudi pri telesnem pregledu ni običajnih pokazateljev pljučnega raka – dihanje nad pljuči je normalno, nasičenost hemoglobina s kisikom in frekvenca dihanja sta normalni – ti podatki zmanjšajo sum na pljučnega raka, vendar lahko manj obsežni raki ali raki v zgodnjih stadijih povzročajo minimalne simptome in znake.
 - Disfunkcija glasilk: vključuje neustrezno zapiranje glasilk med vdihom, kar vodi do epizod težkega dihanja ali dušenja.
 - Kronični rinosinuzitis s postnazalnim izcedkom: lahko povzroči vztrajen suh kašelj, draženje grla in občutek nabiranja sluzi.
 - Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB): čeprav bolnik ni kadilec, se lahko KOPB pojavi tudi zaradi drugih dejavnikov tveganja, kot so okoljski dražilci ali debelost.
 - Obstruktivna spalna apneja (OSA): pogostejša je pri ljudeh s prekomerno telesno težo in sedečim življenjskim slogom. OSA lahko povzroča nočne epizode dušenja in suh kašelj. Pogost simptom je utrujenost, ki pa je bolnik ne navaja.
 - Intersticijska bolezen pljuči: čeprav bolnikova trenutna klinična slika ne nakazuje močno na intersticijsko pljučno bolezen, pa je suh kašelj lahko njen zgodnji pokazatelj.
 - Angina pectoris ali infarkt srčne mišice: bolečina v prsih zaradi srčne bolezni lahko spominja na bolečino zaradi zgage in refluksa, zato je treba izključiti srčno-žilne vzroke.
 - Ezofagealna striktura: zoženje požiralnika zaradi brazgotinjenja lahko povzroča težave pri požiranju in bolečine, podobno kot GERB.
 - Hiatalna hernija: del želodca zdrсне v prsno votlino skozi prepono; lahko povzroča podobne simptome kot GERB.
 - Peptična razjeda in okužba s *Helicobacter pylori*: okužba lahko povzroči vnetje želodčne sluznice, kar lahko privede do razjed. Pojavljajo se lahko tudi bolečine v zgornjem delu trebuha in zgaga.

- Ahalazija požiralnika: pojavljajo se težave pri požiranju zaradi okvare gibljivosti požiralnika, kar povzroči zastoje hrane. Tako kot GERB lahko povzroči občutek polnosti, bolečine in težave pri požiranju, čeprav pri ahalaziji ni refluksa želodčne kisline kot pri GERB. Simptoma ahalazije, kot sta zgaga in bolečina v prsih, lahko spominjata na GERB.
 - Eozinofilni ezofagitis: eozinofilno vnetje požiralnika pogosto povzroča simptome, podobne GERB, kot so težave pri požiranju, bolečine v prsih in zgaga. Vzrok za eozinofilni ezofagitis je imunsko vnetje, medtem ko gre pri GERB za refluks želodčne kisline.
 - Ruminacijski sindrom: pomeni vračanje neprebavljene hrane v ustno votlino. Povzroči lahko podobne simptome kot GERB, kot so pekoča bolečina v prsih, napihnjenost in občutek, da hrana ne prehaja normalno skozi požiralnik, vendar pri ruminacijskem sindromu ni prisoten refluks želodčne kisline.
 - Motilitetne motnje prebavil, vključujoč gastroparezo: lahko povzročijo simptome, kot so napihnjenost, slabost, bruhanje in občutek polnosti, kar je podobno nekaterim simptomom GERB. Obe stanji lahko povzročita prebavne težave in nelagodje v zgornjem delu trebuha.
 - Sindrom razdražljivega črevesa: motnje v črevesju, ki povzročajo bolečine v trebuhu, napihnjenost, drisko ali zaprtje. Podobno kot pri GERB lahko stres ali prehranske navade poslabšajo simptome, vendar se pri sindromu razdražljivega črevesa običajno ne pojavi refluks želodčne kisline v požiralnik.
3. Dejavniki tveganja za GERB so (1, 13, 17–20):
- Prekomerna telesna masa: povečuje pritisk na želodec, kar lahko povzroči refluks želodčne kisline v požiralnik.
 - Nosečnost: hormonske spremembe in povečanje pritiska na želodec lahko sprožijo ali poslabšajo GERB.
 - Nezdrava prehrana: začinjena hrana, bogata z maščobami, kisle pijače in kofein povečajo tveganje za GERB.
 - Kajenje: sprošča zgornji ezofagealni sfinkter, kar omogoči lažji prehod želodčne kisline v požiralnik. Kajenje tudi spodbuja kašelj, ki lahko poslabša simptome.
 - Prekomerno uživanje alkohola: alkohol povečuje izločanje želodčne kisline in oslabi funkcijo spodnjega ezofagealnega sfinktra, kar omogoči refluks.
 - Jemanje določenih zdravil: nekatera zdravila, kot so nesteroidna protivnetna zdravila, zdravila za krvni tlak (npr. zaviralci kalcijevih kanalov) ali pomirjevala, lahko sprostijo spodnji ezofagealni sfinkter in povečajo tveganje za refluks.
 - Hiatalna kila: pri tej bolezni se del želodca premakne v prsni koš, kar lahko oteži normalno delovanje spodnjega ezofagealnega sfinktra in poveča tveganje za refluks.
 - Stres in anksioznost: stres lahko povzroči povečanje količine želodčne kisline in poveča občutljivost požiralnika, kar poslabša simptome GERB.
 - Počivanje ali spanje takoj po jedi: ležanje po obroku poveča verjetnost, da želodčna kislina preide v požiralnik.
 - Starost: s starostjo oslabi delovanje spodnjega ezofagealnega sfinktra, kar povečuje tveganje za razvoj GERB.
 - Uživanje velikih obrokov: obroki z veliko količino hrane povečajo količino želodčne kisline in pritisk na spodnji ezofagealni sfinkter, kar povzroči refluks.

4. Za nadaljnjo oceno bolnika z laringealnimi krči in GERB bi priporočili naslednje preiskave (3, 15–17, 21, 22):

- 24-urno merjenje pH za oceno stopnje refluksa.
- Ezofagealno manometrijo za oceno funkcije požiralnika in mišičnih kontrakcij.
- Ezofagogastroduodenoskopijo (EGD) za preverjanje morebitnih poškodb sluznice požiralnika.
- Radiološke preiskave, kot je RTG-pregled požiralnika z barijem. S to preiskavo je mogoče zaznati ezofagitis, ezofagealno strikturo, hiatalno hernijo in tumorje, vendar ni primeren kot diagnostični test za GERB. Test se uporabi za ugotovitev posledic GERB pri osebi in možnih razlogov za razvoj GERB: ta namreč lahko vodi v ezofagitis, zoženje požiralnika in rakaste tvorbe; hiatalna hernija pa lahko povzroča GERB.
- Bilimetrijo; 24-urna bilimetrija omogoča spektrofotometrično merjenje koncentracije bilirubina v svetlini požiralnika.
- Intraluminalno ezofagealno električno impedanco; temelji na merjenju sprememb upornosti (impedance) med dvema kovinskima elektrodama na katetru, ki jo povzroči prisotnost bolusa v svetlini požiralnika. Električna prevodnost je povezana z ionsko koncentracijo vsebine v požiralniku – večja kot je ionska koncentracija, nižja je upornost. Vsebina z visoko ionsko koncentracijo (npr. refluks, hrana) ima relativno nizko upornost v primerjavi s steno požiralnika ali zrakom. Ob prihodu bolusa se impedanca najprej poveča zaradi prisotnosti zraka pred bolusom, nato pa hitro pade, ko bolus z visoko ionsko koncentracijo poveča prevodnost. Dokler je bolus med elektrodama, ostaja impedanca nizka. Krčenje požiralnika odstranjuje bolus, zato se upornost kratkotrajno poveča. Več merilnih segmentov v požiralniku omogoča zaznavanje smeri gibanja bolusa; anterogradno gibanje (požiranje) se kaže s spremembami upornosti od proksimalnega k distalnemu delu, medtem ko retrogradno gibanje (refluks) kaže spremembe v obratni smeri.

5. Pri zdravljenju GERB in laringealnih krčev pridejo v poštev (3, 13, 17, 21, 23):

- Zdravila:
 - Antacidi: ublažijo simptome z nevtralizacijo želodčne kisline, saj vsebujejo bazične učinkovine, kot so magnezijev hidroksid, aluminijev hidroksid, kalcijev karbonat in natrijev bikarbonat. Učinek je v primerjavi z drugimi zdravili za lajšanje simptomov GERB relativno hiter, vendar kratkotrajen, saj ne odpravi vzroka. Antacidi so primerni za lajšanje blažje in občasne zgage, vendar niso primerni za dolgoročno zdravljenje kroničnih težav.
 - Zaviralci histaminskega receptorja H₂: zmanjšujejo proizvodnjo želodčne kisline in lahko pomagajo pri lajšanju simptomov že v nekaj urah.
 - Zaviralci protonske črpalke (angl. *proton pump inhibitors*, PPI): se kovalentno vežejo na protonsko črpalko H⁺/K⁺-ATP-azo. Ireverzibilna vezava črpalke zavira in posledično je proizvedene manj želodčne kisline. PPI so pri GERB učinkoviti na daljši rok.
 - Zdravila na osnovi alginatov: ustvarijo zaščitni sloj na vrhu želodčne vsebine, kar pomaga preprečiti, da bi dosegla požiralnik.
 - Kalij kompetitivni zaviralci kisline (angl. *potassium-competitive acid blockers*, P-CAB): s kompetitivnim zaviranjem kalijevih ionov na protonski črpalki H⁺/K⁺-ATPaza v želodcu preprečujejo sproščanje kisline v želodčno votlino.

- Baklofen: agonist GABA-B-receptorjev z zaviranjem vagalnega živca zmanjšuje spontano sproščanje spodnjega ezofagealnega sfinktra.
 - Sukralfat: prekriva sluznico požiralnika in želodca ter jo ščiti pred kislinami in encimi, kar omogoča celjenje poškodb.
 - Prokinetična zdravila: spodbujajo gibanje hrane skozi želodec.
 - Napotitev k specialistom:
 - gastroenterolog in
 - otorinolaringolog.
 - Izobraževanje o spremembah življenjskega sloga:
 - izogibanje hrani in pijačam, ki sprožajo refluks (mastna in začinjena hrana, citrusi, kofein, alkohol itd.),
 - vzdrževanje ali izguba telesne teže,
 - zgodnji obroki,
 - prenehanje kajenja,
 - dvignjeno vzglavje postelje med spanjem oz. počitkom in ležanje na levi strani in
 - spodbujanje rednih obrokov in izogibanje prenažanju.
 - Nadaljnja obravnava:
 - Pomembno je spremljanje simptomov in ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja.
 - Kirurško zdravljenje:
 - Fundoplikacija po Nissnu je kirurški poseg, pri katerem se zgornji del želodca (fundus) ovije okoli spodnjega dela požiralnika z namenom, da se okrepi spodnji ezofagealni sfinkter.
 - Kirurški poseg LINX, pri katerem se okoli spodnjega ezofagealnega sfinktra namesti majhen prilagodljiv obroč iz magnetnih titanovih kroglic.
 - Transoralna incizijska fundoplikacija (TIF®) je postopek, pri katerem se skozi usta namesti polipropilenski vstavek, ki izboljša funkcijo spodnjega ezofagealnega sfinktra. V primeru večje hiatalne hernije je najprej treba operirati hernijo oz. združiti operaciji.
6. Pomembno je, da se opravi ustrezna diagnostika in izključi življenje ogrožajoča stanja. Od tu naprej je ključnega pomena sporazumevanje z bolnikom, ki potrebuje oceno resnosti stanja in občutek, da je slišan. V opisanem kliničnem primeru je razvidno, da je prišlo do šuma v sporazumevanju.
- Bolniku pojasnite, da laringealni krči ne ogrožajo življenja, čeprav lahko povzročijo občutek dušenja in vzbudijo strah pred zadušitvijo. Izobraževanje bolnika o GERB in povezavi s krči lahko zmanjša strah pred resnejšimi stanji. Vprašajte bolnika, če ga zanima še kar koli o bolezni. Če ima bolnik neznatne simptome, jih lahko obrazložite na bolniku razumljiv način.
- Učenje sprostitvenih tehnik in nadzorovanega dihanja (npr. diafragmatično dihanje) pomaga preprečiti hiperventilacijo. Za kratkotrajno lajšanje anksioznosti med akutnimi krči se lahko predpišejo anksiolitiki ali blaga uspavalna. Vendar so nekatera od teh zdravil tudi miorelaksanti, ki lahko oslabijo funkcijo spodnjega in zgornjega ezofagealnega sfinktra ter posledično poslabšajo refluks.
- Svetujte tudi izogibanje sprožilcem, kot so obroki pred spanjem, kajenje in stresne situacije, da zmanjšate simptome GERB in anksioznosti. Po potrebi vzpostavite sodelovanje s psihologi za bolnike s trajno ali močno izraženo anksioznostjo. Kognitivno-vedenjska terapija lahko spremeni negativne misli, povezane s strahom pred zadušitvijo ali težavami z dihanjem.

7. Če se GERB ne zdravi, lahko pride do zapletov, kot so (1, 2, 13, 17, 23–25):
- Ezofagitis: vnetje požiralnika lahko povzroči bolečino in težave pri požiranju.
 - Stenoza požiralnika: kronično draženje lahko povzroči tvorbo brazgotin, kar zoži požiralnik in poveča tveganje za raka požiralnika.
 - Barrettov požiralnik: gre za metaplazijo epitelnih celic požiralnika, ki oblagajo požiralnik. Zaradi stalnega draženja požiralnika z želodčno kislino se celice, ki običajno obdajajo požiralnik, postopoma spremenijo v celice, ki so bolj odporne na želodčno kislino, podobne tistim v črevesju. Barrettov požiralnik povečuje tveganje za razvoj adenokarcinoma požiralnika.
 - Težave z dihanjem: refluks želodčne kisline lahko povzroči kronični kašelj, astmo ali aspiracijsko pljučnico zaradi vdihavanja želodčne vsebine v pljuča.
 - Zobne težave: kislina lahko razjeda zobno sklenino, kar lahko pripomore k nastanku kariesa in boleznim dlesni.
 - Težave z grlom in glasilkami: kronično draženje lahko povzroči hripavost, vneto grlo ali laringitis.
 - Pomanjkanje hranil: težave pri požiranju lahko privedejo do zmanjšane vnosa hrane in podhranjenosti.
 - Ponavljajoča se vnetja ušes.
 - Krvavitve.
8. Natančna patofiziologija laringealnih krčev ni dokončno prepoznana. Verjetno gre za zaščitni refleks pred aspiracijo želodčne kisline. Kemoreceptorji, ki jih oživčujeta zgornji (lat. *n. laryngeus superior*) in povratni grlni živec (lat. *n. laryngeus recurrens*), tako sprožijo refleks pri nizkem pH. Lokalno vnetje, ki je prisotno pri bolnikih z GERB, še dodatno poveča občutljivost refleksa (25–27).

LITERATURA

1. Bojan T. Gastroezofagealna refluksna bolezen. Med razgl. 2004; 43: 261–77.
2. Gastroezofagealni refluks, hiatalna kila, zgaga [internet]. Ljubljana: 24 ur [citirano 2024 Sep 19]. Dosegljivo na: <https://vizita.si/leksikon/gastroezofagealni-refluks-hiatalna-kila-zgaga.html>
3. Frazzoni L, Fuccio L, Zagari RM. Management of gastro-esophageal reflux disease: Practice-oriented answers to clinical questions. World J Gastroenterol. 2023; 29 (5): 773–9. doi: 10.3748/wjg.v29.i5.773
4. Watson S. Laryngospasm [internet]. New York: WebMD; c2024 [citirano 2024 Sep 19]. Dosegljivo na: <https://www.webmd.com/heartburn-gerd/laryngospasm-causes-symptoms-and-treatments>
5. Amarnath S, Starr A, Chukkalore D, et al. The association between gastroesophageal reflux disease and non-small cell lung cancer: A retrospective case-control study. Gastroenterology Res. 2022; 15 (4): 173–9. doi: 10.14740/gr1537
6. Siddiqui F, Vaqar S, Siddiqui AH. Lung Cancer [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>
7. Vocal chord dysfunction [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17623-vocal-cord-dysfunction>
8. O'Hara J, Jones NS. Post-nasal drip syndrome: Most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. Rhinology. 2006; 44 (4): 270–3.
9. Chronic obstructive pulmonary disease [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/8709-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>
10. CDC: About COPD [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/copd/about/index.html>
11. Obstructive sleep apnea [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2024 [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24443-obstructive-sleep-apnea-osa>
12. NIH: What are interstitial lung diseases? [internet]. Bethesda: National heart, lung and blood institute; c2024 [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/interstitial-lung-diseases/symptoms>
13. Mayo Clinic: Gastroesophageal reflux disease (GERD) [internet]. Rochester: Mayo Clinic; c2024 [citirano 2024 Sep 15]. Dosegljivo na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/gerd/symptoms-causes/syc-20361940>
14. Esophageal strictures [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2024 [citirano 2024 Nov 23]. Dosegljivo na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21456-esophageal-strictures>
15. Patti MG. Gastroesophageal reflux disease differential diagnoses [internet]. New York: Medscape; c2024 [citirano 2024 Nov 23]. Dostopno na: <https://emedicine.medscape.com/article/176595-differential?form=fpf>
16. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal reflux disease. [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [citirano 2024 Nov 23] Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/>
17. Acid reflux & GERD [internet]. Cleveland: Cleveland Clinic; c2024 [citirano 2024 Sep 19]. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17019-acid-reflux-gerd>
18. Wickramasinghe N, Thuraisingham A, Jayalath A, et al. The association between symptoms of gastroesophageal reflux disease and perceived stress: A countrywide study of Sri Lanka. PLoS One. 2023; 18 (11): e0294135. doi: 10.1371/journal.pone.0294135
19. Yamasaki T, Tomita T, Takimoto M, et al. Intravenous corticotropin-releasing hormone administration increases esophageal electrical sensitivity in healthy individuals. J Neurogastroenterol Motil. 2017; 23 (4): 526–32. doi: 10.5056/jnm17067
20. Links between age and heartburn [internet]. Flowood: GI Associates & Endoscopy Center; c2024 [citirano 2024 Sep 19]. Dosegljivo na: <https://gi.md/resources/articles/links-between-age-and-heartburn>
21. Cesario S, Scida S, Miraglia C, et al. Diagnosis of GERD in typical and atypical manifestations. Acta Biomed. 2018; 89 (8-5): 33–9. doi: 10.23750/abm.v89i8-5.7963
22. Tutuian R, Vela MF, Steven SS, et al. Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. J Clin Gastroenterol. 2003; 37 (3): 206–15. doi: 10.1097/00004836-200309000-00004
23. Stuart A. Laryngopharyngeal reflux (silent reflux) [internet]. New York: WebMD; c2024 [citirano 2024 Sep 19]. Dosegljivo na: <https://www.webmd.com/heartburn-gerd/laryngopharyngeal-reflux-silent-reflux>
24. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Mo Med. 2018; 115 (3): 214–8.
25. Chakraborty A, Anjankar AP. Association of gastroesophageal reflux disease with dental erosion. Cureus. 2022; 14 (10): e30381. doi: 10.7759/cureus.30381

26. Budde RB, Arafat MA, Pederson DJ, et al. Acid reflux induced laryngospasm as a potential mechanism of sudden death in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018; 148: 23–31. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.10.003
27. Vela MF, Richter JE, Pandolfino JE. Laryngopharyngeal reflux, practical manual of gastroesophageal reflux disease. 1st ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2013. pp. 154–60.

Zahvala recenzentom

Acknowledgement to Reviewers

Zahvaljujemo se vsem recenzentom, ki so letos 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 nadvse cenjen.

prof. dr. Janez Demšar, dipl. inž. rač. in inf.

dr. Jana Bremec, dr. med.

prof. dr. Mojca Kržan, dr. med

doc. dr. Marija Menih, dr. med.

doc. dr. Lučka Boltežar, dr. med.

doc. dr. Mitja Ruprecht, dr. med.

Tina Kamhi Trop, dr. med.

dr. Jana Ložar Krivec, dr. med.

izr. prof. dr. Rok Gašperšič, dr. dent. med.

prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med.

dr. Marija Anderluh, dr. med.

doc. dr. Milena Treiber, dr. med.

dr. Katarina Trčko, dr. med.

prof. dr. Marko Hočevvar, dr. med.

dr. Anja Radšel, dr. med.

dr. Marko Milojević, dr. med.

prim. Mitja Topalović, dr. med.

dr. Eva Jakopin, dr.med.

mag. Alenka Kravos, dr. med.

izr. prof. dr. Igor Štirn, prof. šp. vzg.

Jure Kropivšek, dr. med.

dr. Rok Kosem, dr. dent. med.

prim. Janez Pšenica, dr. med.

prof. dr. Mateja Dolenc-Voljč, dr. med.

prof. dr. Mitja Košnik, dr. med.

Zahvaljujemo se tudi zaposlenim na Katedri za nevrologijo in vsem drugim, ki so pomagali pri izdaji tematske številke Možganskožilne bolezni.

Najlepša hvala vsem!

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

Diplomanti medicine

Peterlin Lara	12.8.2024	Osojnik Maja	26.9.2024
Stojanov Konda Jakob Timotej	23.8.2024	Hrovat Ingrid	27.9.2024
Otorepec Jakob	27.8.2024	Vodlan Iza	1.10.2024
Bacicchi Dejan	29.8.2024	Jarc Lana	7.10.2024
Dolšak Katarina	29.8.2024	Verčič Nina	7.10.2024
Jerala Alenka	29.8.2024	Gregorčič Matic	17.10.2024
Mencin Katrina	29.8.2024	Inhof Teodora	22.10.2024
Sraka Marjetka	29.8.2024	Jakoš Patricija	30.10.2024
Tavčar Miha	29.8.2024	Žugelj Nina	30.10.2024
Terčon Igor	29.8.2024	Basar Ivana	4.11.2024
Wallas Nik	29.8.2024	Čuk Ana	4.11.2024
Želčeski Nikola	29.8.2024	Jaklič Tim	4.11.2024
Petrović Maja	30.8.2024	Rutar Alenka	4.11.2024
Vöröš Katja	2.9.2024	Toromanović Edina	4.11.2024
Škrjanc Lea Loti	5.9.2024	Filipič Maja	6.11.2024
Marinko Luka	10.9.2024	Rajačič Ana	6.11.2024
Kosmač Blaž	11.9.2024	Zajec Anastazija	6.11.2024
Galič Ajda	12.9.2024	Šmid Tanja	7.11.2024
Jadrič Nina	17.9.2024	Vrabec Maja	7.11.2024
Bernard Rebeka	26.9.2024	Klemen Katja	11.11.2024

Diplomanti dentalne medicine

Perič Poljanec Jerca	27.8.2024	Kovač Lara	19.9.2024
Pečnik Laura	28.8.2024	Valentić Lejla	24.9.2024
Dolšak Rok Filip	30.8.2024	Šuštar Petra	4.10.2024
Zemljič Vesna	11.9.2024	Rudolf Nastja	16.10.2024
Drejta Era	13.9.2024	Tavčar Janja	28.10.2024
Kambič Sara	13.9.2024	Zorman Mina	28.10.2024

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Sever Maja	12.08.2024	Brus Sabina	2.10.2024
Vigini Lara	12.08.2024	Đorđević Anđelija Lara	11.10.2024
Hošpel Sanja	19.08.2024	Bojanić Iva	10.10.2024
Ivančič Ana	20.08.2024	Štern Ema	16.10.2024
Gričar Monika	30.08.2024	Padežnik Tjaša	17.10.2024
Lončarič Škorjanec Janez	4.09.2024	Vrtovec Mina	22.10.2024
Strmčnik Neža	4.09.2024	Kolanovič Vanja	23.10.2024
Leskovar Ema	25.09.2024	Ambrož Miha	7.11.2024
Porčič Alma	26.09.2024	Podlogar Pija	7.11.2024

Navodila avtorjem

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

PRIPRAVA PRISPEVKA

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

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

Jezik besedila

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

Avtorstvo

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

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

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

Etična načela in navzkrižje interesov

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

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

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

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

Struktura prispevka

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

Naslovna stran

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

Izvleček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

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

Slike

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

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

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

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

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

Knjiga na internetu

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

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

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

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

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

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

Guidelines for Authors

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

Language

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

Authorship

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

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

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

Ethical considerations and conflicts of interest

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

the approval of an appropriate ethical review board which states that the research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and other important documents pertaining to the ethics of biomedical research. Clinical trials should be registered in one of ICMJE-approved public trials registries in accordance with the World Health Organization standards; more information regarding clinical trial registration is available at <http://www.who.int/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 12pt, with line spacing of 1.5 and margins of 2.5cm. The length of the manuscript should not exceed 30 pages, including the first (title) page and references. The manuscript must contain a first page, abstracts and key words in Slovenian and English as well as a list of references. Research articles should have the following structure: introduction, methods, results and discussion. Review articles and case reports can be structured differently, but have to include an introduction and conclusions.

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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

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

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

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

EDITORIAL WORK

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

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

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

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

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

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

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

EDITOR-IN-CHIEF

Manca Bregar

MANAGING EDITOR

Hana Rakuša

PRODUCTION EDITORS

Niko Farič, Julija Kalcher, Gaj Kušar,
Eva Pušnik, Živa Šubic

EDITORIAL BOARD

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

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FRONT COVER

Vinko Lukač

SUPPORTED BY

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

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1.350 copies per issue.
Regular price per copy: for students **6 €**, for individuals **8 €**, for institutions **12 €**.
The annual subscription is **30 €**, for students **15 €**, for institutions **65 €**

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2024

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



- 287** Editorial – *Manca Bregar*
- 289** Chronic Kidney Disease in Family Medicine Practices – *Vesna Homar, Danica Rotar Pavlič, Marija Petek Šter*
- 301** Oral Health Knowledge and Behaviour among Medical and Dental Students at the Medical Faculty of the University of Ljubljana – *Ema Novinec, Janja Jan*
- 321** The Role of Tunneling Nanotubes in Intercellular Communication and (Patho)Physiology – *Nataša Resnik, Mateja Erdani Kreft*
- 337** Ultrasonography of the Thyroid Gland – *Anže Jarc, Simona Gaberšček, Katja Zaletel*
- 353** Manifestations of Long COVID-19 in Otorhinolaryngology – *Aljaž Prijon, Aleš Grošelj*
- 367** Obsessive-Compulsive Symptoms in Patients with Schizophrenia – *Anja Kokalj Palandačič, Rok Tavčar, Polona Rus Prelog*
- 377** Mallet Finger – *Krištof Fortuna, Ana Plesničar, Klemen Lovšin*
- 393** The Mirror Neuron System and its Role in the Clinical Presentation of Autism Spectrum Disorder: A Review of Foundational and Contemporary Findings – *Noah Emil Glisik*
- 403** Current Management of Patients with Rosacea – *Nuša Lukinovič*
- 413** Diagnostic challenge
- 421** Acknowledgement to Reviewers
- 423** List of Graduated Students
- 431** Guidelines for Authors