

- 403** Dejavniki, ki pri študentih medicine vplivajo na izbiro specializacije – poudarek na družinski medicini – *Veronika Slemenšek, Polona Selič-Zupančič, Marija Petek Šter*
- 415** Ignac Filip Semmelweis in puerperalna sepsa. Ob 200-letnici rojstva – *Božo Kralj, Marko Lavrič*
- 429** Mikrobiom ženskega reproduktivnega trakta – pregledni prispevek – *Nika Troha, Eda Bokal Vrtačnik*
- 453** Obprotezni zlomi v predelu kolena – *Marta Hojker, Anže Kristan*
- 463** Kombinirano znotrajvensko zdravljenje venske golenske razjede z lasersko ablacijo in ultrazvočno vodeno sklerozacijo s polidokanol peno – prikaz primera – *Eva Rauh, Andrej Šikovec*
- 473** Razlikovanje med Kawasakijsko boleznijo in večorganskim vnetnim sindromom pri otrocih v povezavi s SARS-CoV-2 okužbo – *Evita Pšeničny, Neža Sofija Pristov*
- 485** Histopatološke značilnosti lopusnega nefritisa – *Luka Pušnik, Nika Kojc*
- 497** Trihobezoar – predstavitev kliničnega primera – *Evita Pšeničny, Neža Sofija Pristov, Domen Plut*
- 503** Začetna diagnostična obravnava bolnika s kroničnim koronarnim sindromom – *Domen Kulovec, Kaja Kobale, Lucija Marzel Djuranovič, Tomaž Podlesnikar, Marta Cvijič*
- 517** Diagnostični izziv
- 525** Zahvala recenzentom
- 527** Seznam diplomantov
- 529** Navodila avtorjem
- 535** Guidelines for Authors

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedicinski raziskovalni, strokovni in pregledni članki

UREDNIŠTVO

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

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

E info@medrazgl.si

S www.medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

GLAVNI UREDNIK

Gašper Tonin

ODGOVORNA UREDNICA

Gaja Markovič

TEHNIČNI UREDNIKI

Anžej Hladnik, Anamarija Hribar,
Filip Korošec, Jurij Martinčič,
Anita Meglič, Hana Rakuša

UREDNIŠKI ODBOR

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

LEKTORJA

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

Nonparel d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Živa Šubic

PODPORNIKI

Medicinska fakulteta UL

Javna agencija za raziskovalno
dejavnost RS

Revija izhaja štirikrat letno v 1.500 izvodih.

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

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2021

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

- 403** Dejavniki, ki pri študentih medicine vplivajo na izbiro specializacije – poudarek na družinski medicini – *Veronika Slemenšek, Polona Selič-Zupančič, Marija Petek Šter*
- 415** Ignac Filip Semmelweis in puerperalna sepsa. Ob 200-letnici rojstva – *Božo Kralj, Marko Lavrič*
- 429** Mikrobiom ženskega reproduktivnega trakta – pregledni prispevek – *Nika Troha, Eda Bokal Vrtačnik*
- 453** Obprotezni zlomi v predelu kolena – *Marta Hojker, Anže Kristan*
- 463** Kombinirano znotrajvensko zdravljenje venske golenske razjede z lasersko ablacijo in ultrazvočno vodeno sklerozacijo s polidokanol peno – prikaz primera – *Eva Rauh, Andrej Šikovec*
- 473** Razlikovanje med Kawasakijevo boleznijo in večorganskim vnetnim sindromom pri otrocih v povezavi s SARS-CoV-2 okužbo – *Evita Pšeničny, Neža Sofija Pristov*
- 485** Histopatološke značilnosti lupusnega nefritisa – *Luka Pušnik, Nika Kojc*
- 497** Trihobezoar – predstavitev kliničnega primera – *Evita Pšeničny, Neža Sofija Pristov, Domen Plut*
- 503** Začetna diagnostična obravnava bolnika s kroničnim koronarnim sindromom – *Domen Kulovec, Kaja Kobale, Lucija Marzel Djuranovič, Tomaž Podlesnikar, Marta Cvijič*
- 517** Diagnostični izziv
- 525** Zahvala recenzentom
- 527** Seznam diplomantov
- 529** Navodila avtorjem
- 535** Guidelines for Authors

Veronika Slemenšek¹, Polona Selič-Zupančič², Marija Petek Šter³

Dejavniki, ki pri študentih medicine vplivajo na izbiro specializacije – poudarek na družinski medicini

The Factors Influencing Medical Students' Choice of Specialty – An Emphasis on Family Medicine

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: študenti medicine, družinska medicina, klinični mentor, izbira specializacije

IZHODIŠČA. Podobno kot odločitev za študij medicine je tudi izbira specializacije osnovana na podlagi številnih dejavnikov, ki vključujejo profesionalne in zasebne vidike življenja. V zadnjih letih opazimo pomanjkanje interesa mladih za družinsko medicino. Namen raziskave je bil prepoznati dejavnike, povezane z izbiro specializacije iz družinske medicine pri študentih zaključnega letnika obeh medicinskih fakultet. **METODE.** Za potrebe raziskave je bil izdelan vprašalnik o dejavnikih, ki so vplivali na odločitev za študij medicine, o trenutnem interesu za družinsko medicino, vprašanje o najbolj zaželeni specializaciji in dejavnikih, ki vplivajo na to izbiro. Vprašalnik je bil razdeljen 237 študentom šestega letnika Medicinskih fakultet Univerze v Mariboru in Univerze v Ljubljani, sodelovalo je 210 študentov. **REZULTATI.** Stopnja odziva je bila 88,6 %, 64,8 % sodelujočih z ljubljanske medicinske fakultete, 70,3 % sodelujočih je bilo študentk. Interes za specializacijo družinske medicine je izkazalo 27 % študentov, 10 % bi jo izbralo kot prvo željo. **ZAKLJUČKI.** Študenti, ki imajo interes za specializacijo družinske medicine, se pomembno razlikujejo od drugih študentov. Zainteresirani za družinsko medicino so manj profesionalno ambiciozni, več jim pomeni družina, poistovetijo se s temeljnimi značilnostmi stroke. Pomembno vlogo pri odločitvi za specializacijo družinske medicine ima mentor na kliničnih vajah. Krepitev mentorstva v družinski medicini na dodiplomskem nivoju smo prepoznali kot enega ključnih zunanjih dejavnikov, ki bi lahko vplival na večji interes študentov za kasnejšo odločitev za specializacijo iz družinske medicine.

ABSTRACT

KEY WORDS: medical students, family medicine, clinical mentor, specialty choice

BACKGROUND. As the decision to study medicine, the choice of medical specialty is based on several factors, including aspects of professional and private life. In recent years,

¹ Veronika Slemenšek, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; v.slemensek@gmail.com

² Prof. dr. Polona Selič-Zupančič, univ. dipl. psih., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

³ Prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Zdravstveni dom Trebnje, Goliev trg 3, 8210 Trebnje

a lack of interest in family medicine has been noted. The purpose of the research was to identify the factors affecting the choice of specialty among final year students of both medical schools in Slovenia. **METHODS.** For the purposes of our research, a questionnaire was developed, with questions about the factors influencing the decision to study medicine, current interest in family medicine, the question on the most preferable specialty, and factors that influence this choice. **RESULTS.** The questionnaire was distributed among 237 sixth year students of the Faculties of Medicine at the University of Maribor and University of Ljubljana, 210 of whom participated in the survey. The response rate was 88.6%, with 64.8% of respondents coming from the Faculty of Medicine in Ljubljana and 70.3% of participants being female. Interest in the family medicine specialty was shown by 27% of students, with 10% having listed it as their first option. **CONCLUSIONS.** There is a significant difference between students with an interest in family medicine and those without. Those interested in family medicine are less career ambitious, more family oriented, they identify with the core competencies and value a supportive clinical mentor. Establishing a strong family medicine mentorship at the undergraduate level was identified as one of the key external factors that could increase the interest of students in family medicine as a career choice.

IZHODIŠČA

Kariera v zdravniškem poklicu in izbira specializacije je več let trajajoč proces, ki zaznamuje posameznikovo življenje. Večina študentov prične študij medicine z oblikovano idejo o svoji poklicni poti, te ideje pa mnogokrat temeljijo na predpostavkah in nejasnih predstavah o zdravniškem poklicu. Med študijem se učimo na dokazih temelječe medicine, pri odločitvi za specializacijo pa velikokrat prevlada tradicija, seznanjenost s specializacijo in »šesti čut« oz. izbira »po občutku« (1). Posledica tega je razhajanje potreb družbe po določenih zdravstvenih panogah in velikosti kadra v le-teh. Boljše razumevanje procesa izbire specializacije bi tako lahko privedlo do boljšega ujemanja potreb družbe in zdravstvenega sistema.

Dejavnike, ki vplivajo na izbiro specializacije pri študentih medicine, so preučevali številni raziskovalci. Ugotovitve bi lahko strnili v trditev, da je izbira specializacije iskanje ravnovesja med kariernimi potrebami posameznika in značilnostmi specialnosti (2). Na osnovi rezultatov raziskav bi bilo mogoče uvesti različne strate-

gije, ki bi v času študija študentom medicine dale boljši vpogled v posamezne specializacije in delo v njih. Tako bi študenti ob zaključku študija imeli več informacij, kar bi olajšalo izbiro specializacije in doprineslo k bolj enakomernemu in racionalnemu razporejanju kadra v zdravstveni oskrbi.

Podatki iz Eurostata kažejo, da imamo v Sloveniji 3,2 zdravnika na 1.000 prebivalcev, v Avstriji 5,2, povprečje med državami EU je 3,8. Prav tako je pod evropskim povprečjem naš delež družinskih zdravnikov, ki je v EU 21 %, v Sloveniji pa 19 % (3). Temelj vsakega zdravstvenega sistema je primarna oskrba in zaskrbljujoče je dejstvo, da se za specializacijo družinske medicine odloča premalo mladih zdravnikov, kar je globalni problem, pristopi k reševanju pa so različni, saj univerzalne rešitve žal ni. V ZDA so metode za povečanje zanimanja med drugim brezplačno članstvo v Združenju ameriške akademije za družinske zdravnike (The American Academy of Family Physicians, AAFP), podpora interesnim skupinam za družinsko medicino na medicinskih šolah in vsakoletna konferenca za študente in specializante družinske medicine (4).

Družinska medicina je temelj obravnave obolelih ljudi in ima specifično odgovornost do zdravja v skupnosti. Nekatere glavne značilnosti stroke družinske medicine so v bolnika usmerjena zdravstvena oskrba, celovit pristop s sočasnimi obvladovanjem kroničnih in akutnih stanj ter promocijo zdravja, usmerjenost v skupnost in celostni oz. holistični pristop, ki pomeni uporabo bio-psiho-socialnega modela ob upoštevanju kulturnih in bivanjskih razsežnosti (5).

Študenti zaključnih letnikov medicine fakultete nekatere značilnosti stroke dobro poznajo in razumejo že pred opravljanjem vaj iz družinske medicine, ne zavedajo pa se nekaterih drugih pomembnih kompetenc specialistov družinske medicine. Študenti poznajo in razumejo kompetence, kot sta vodenje primarne oskrbe in v bolnika usmerjen pristop. Slabše pa poznajo uporabo specifičnega načina odločanja, ne zavedajo se pomena ravnotežja med potrebami posameznika in potrebami skupnosti ter ne poznajo koncepta holizma, kar so pomembni dejavniki, ki jih mora poznati in pri delu upoštevati družinski zdravnik (6). S pregledom dejavnikov, ki so študentom pomembni pri izbiri specializacije iz družinske medicine, smo želeli ustvariti podlago za nadaljnjo razpravo in razvoj strategij za povečanje zanimanja za to specialnost med študenti medicine in mladimi zdravniki v Sloveniji.

METODE

Preiskovanci

K sodelovanju smo povabili vse študente šestega letnika medicine, ki so v študijskem letu 2018/2019 obiskovali predmet Primarno zdravstveno varstvo na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (MFUL) in predmet Družinska medicina II na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru (MFUM). Oba predmeta se izvajata v šestem letniku študija medicine pod okriljem Kateder družinske medicine MFUL in MFUM. Razdeljenih

je bilo 237 anket, pridobili smo 210 rešenih anket, stopnja odziva je bila 88,6 %, od tega je bilo 64,8 % študentov z ljubljanske fakultete. 70,3 % sodelujočih je bilo študentk.

Potek dela

Anketo so študenti izpolnili prostovoljno in anonimno ob začetku pouka pri predmetu Primarno preventivno zdravstvo oz. Družinska medicina II.

Uporabljena orodja

Anketa je bila sestavljena iz dveh delov. Začetni del je bil namenjen zbiranju informacij o demografskih podatkih. Drugi del vprašalnika je študentom ponujal 15 dejavnikov za izbiro študija medicine, vprašanja so bila oblikovana na osnovi pregleda literature in soglasja raziskovalcev. Sledilo je vprašanje o najbolj zaželeni specializaciji, če bi lahko študent izbral brez omejitev. Študenti so lahko napisali dve izbiri in nato odgovorili na odprto vprašanje o razlogu za izbiro. Naslednje vprašanje je bilo o trenutnem interesu za družinsko medicino, izraženim z Likertovo lestvico. Z Likertovo lestvico merimo stališča od skrajno slabih do skrajno dobrih. Pri tem ne merimo lastnosti posameznika, ampak njegov odnos do določenega pojava, v našem primeru interesa za specializacijo družinske medicine, za katero je lahko posameznik popolnoma nezainteresiran ali zelo zainteresiran, ter nekaj stopenj interesa med skrajnostma. Zadnje vprašanje je poizvedovalo po ključnih dejavnikih, ki so študentom pomembni pri izbiri specializacije. Študenti so lahko izbrali izmed 21 ponujenih odgovorov zaprtega tipa ali dodali lastne razloge za odločitve v obliki prostega besedila. Pri oblikovanju vprašalnika sta sodelovali zdravnica in psihologinja. Dokončno obliko vprašalnika sta soglasno potrdili. Vprašalnik je bil že uporabljen pri analizi dejavnikov odločitve za študij medicine med študenti prvega letnika MFUL (7).

Statistična analiza podatkov

Vprašalnik smo analizirali s statističnim programom IBM SPSS® Statistics Data Editor, različica 27. Uporabili smo metode opisne statistike za opis vzorca, prikazali smo deleže, povprečne vrednosti in standardne odklone (angl. *standard deviation*, SD). Razlike med dvema skupinama študentov smo ugotavljali s pomočjo testa χ^2 . Kot mejo statistične značilnosti smo postavili $p < 0,05$.

Etična odobritev

Raziskavo je odobrila komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje, dne 31. 1. 2011, pod številko 143/02/11.

REZULTATI

Opis sodelujočih študentov

Sodelujoči so bili stari med 20 in 38 let, srednja starost je $24,5 \pm 1,5$ let. Tabela 1 prikazuje osnovne značilnosti sodelujočih študentov, in sicer spol in fakulteto.

Dejavniki, ki vplivajo na odločitev za študij medicine

Dejavniki, ki so vplivali na odločitev za študij medicine, so podani v tabeli 2. V tabeli so podatki študentov obeh fakultet prikazani ločeno. Največ študentov je kot razlog za vpis na medicinsko fakulteto navedlo željo pomagati ljudem (81 %). Pogosti so bili tudi odgovori, da je študij intelektualni izziv (65,2 %), želja za delo z ljudmi (63,3 %) in dejstvo, da medicina ponuja povezovanje teorije in prakse (53,8 %). Razlike med podatki obeh fakultet smo ugotavljali

s testom χ^2 in med podatki nismo ugotovili statistično pomembnih razlik pri nobeni od trditev. Razlogi za študij medicine so torej podobni v celotni populaciji študentov medicine v Sloveniji.

Specializacije, ki bi jih izbral največji delež študentov

Na odprto vprašanje: »Katero specializacijo bi izbrali, če bi lahko izbrali brez kakršnih koli omejitev?« je odgovorilo 201 vprašanih (96 %). Kot prikazuje slika 1, je kot prvo željo največ študentov navedlo:

- družinsko medicino (10,0 %),
- ginekologijo (9,5 %),
- interno medicino (7,0 %) in
- pediatrijo (5,5 %).

Druge želje ni napisalo 23 anketiranih (11 %), med navedenimi pa najpogostejšo drugo željo predstavljajo:

- družinska medicina (8,6 %),
- pediatrija (8,0 %) in
- interna medicina (7,5 %).

Zanimalo nas je tudi, katero specializacijo bi kot prvo izbrali tisti študenti, ki so družinsko medicino postavili na drugo mesto. To so bile po dvakrat specializacije:

- pediatrije,
- gastroenterologije,
- dermatologije in
- nevrokirurgije

ter po enkrat specializacije:

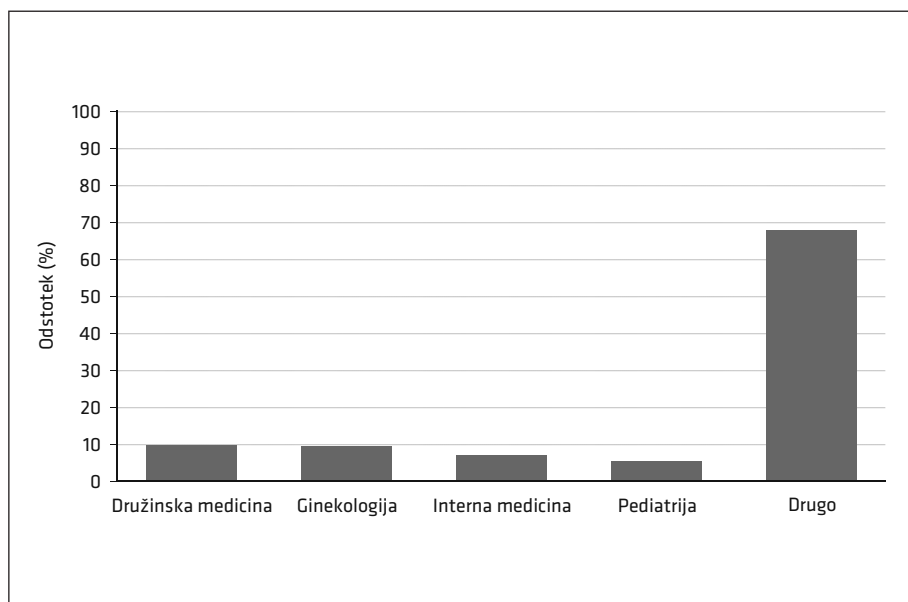
- medicine dela,
- rehabilitacijske medicine,
- onkologije,

Tabela 1. Osnovni podatki o sodelujočih. MFUL – Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, MFUM – Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

Opazovani dejavnik	Podskupina opazovanega dejavnika	Število (delež (%))
Spol	ženski	147 (70,3)
	moški	62 (29,7)
Fakulteta	MFUL	136 (64,8)
	MFUM	74 (35,2)

Tabela 2. Razlogi za odločitev za študij medicine in podatki, ločeni po fakulteti. MFUL – Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, MFUM – Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

Ponujena trditev	Delež (%) študentov, ki so na trditev odgovorili z DA, obe fakulteti, N = 210	Delež (%) študentov, ki so na trditev odgovorili z DA, MFUL, N = 136	Delež (%) študentov, ki so na trditev odgovorili z DA, MFUM, N = 74
Ker želim pomagati ljudem.	81,0	82,4	78,4
Ker je ta študij poseben intelektualni izziv.	65,2	64,7	66,2
Ker si želim delati z ljudmi.	63,3	67,6	55,4
Ker želim s preprečevanjem in zdravljenjem bolezni izboljšati zdravje ljudi.	61,9	61,8	62,2
Ker medicina ponuja povezovanje teorije in prakse.	53,8	58,1	45,9
Ker je služba zagotovljena.	32,9	28,7	40,5
Ker sem imel lastne izkušnje (kot pacient/dijak), ki so me spodbudile k odločitvi za študij medicine.	25,2	25,7	23,0
Ker poklic zdravnika omogoča profesionalno neodvisnost.	24,9	25,0	37,8
Ker me zanima raziskovanje.	24,8	25,7	23,0
Ker se dobro zasluži.	13,3	10,3	18,9

**Slika 1.** Specializacije, ki bi jih izbral največji delež študentov.

- anesteziologije,
- urgentne medicine,
- interne medicine,
- ginekologije in
- nevrologije.

Ti študenti predstavljajo skupino z interesom za družinsko medicino, s katero bi lahko povečali delež zdravnikov, ki na razpisu izberejo specializacijo družinske medicine.

Trenutno zanimanje za specializacijo družinske medicine

Anketirani so svoj trenutni interes za specializacijo družinske medicine izrazili s pomočjo Likertove lestvice:

- 1 in 2 pomenita odsotnost interesa,
- 3 pomeni nevtralnost,
- 4 in 5 pomenita velik interes.

Odgovorili so 204 (97,1 %) anketiranci. Od vprašanih jih 110 (53,9 %) za specializacijo družinske medicine ni zainteresiranih, 55 (27,0 %) izkazuje interes za specializacijo iz družinske medicine, 39 (19,1 %) pa se je opredelilo kot nevtralnih do omenjene specializacije.

Predstavitev ključnih dejavnikov pri bodoči izbiri specializacije

Dejavniki, ki so najbolj vplivali na bodočo izbiro specializacije, so prikazani v tabeli 3. Na to vprašanje je odgovorilo 204 študentov (97,1 %). Podatki so prikazani posebej za skupino, ki je za specializacijo družinske medicine trenutno zainteresirana (Likert 4 in 5), in za skupino, ki nima interesa (Likert 1 in 2). Podane so tudi razlike med skupinama.

Dejavniki, ki jim je največ študentov pripisovalo velik pomen pri izbiri specializacije, so prikazani v tabeli 3. Dejavniki so bili:

- možnost profesionalnega razvoja (63,7 %),
- izkušnje z delom v specialnosti (počitniška praksa ipd., 50,7 %),
- delo v bolnišničnem okolju (49,5 %),

- združljivost želene specializacije z družinskim življenjem (45,1 %),
- možnost razvoja kliničnih veščin (41,7 %) in
- enako pomembni želja po znanstvenoraziskovalnem delu in možnost za pridobitev specializacije.

Iz prikazanih analiz podatkov (tabela 3), pridobljenih v anketah, je razvidno, da so se študenti z interesom za specializacijo družinske medicine pomembno razlikovali od študentov, ki tega interesa nimajo. Prva razlika je bila v profesionalni ambicioznosti, ki je bila pri študentih, zainteresiranih za družinsko medicino, manjša, kar se kaže s trditvijo, da jim je bil manj pomemben profesionalni razvoj, raziskovalno delo, zaslužek in ugled v stroki. Na drugi strani pa jim je več pomenila družina, prav tako so si želeli delati v ambulantnem okolju, pogosto v domačem kraju, nekateri so imeli tudi interes ostati na podeželju.

Pomembna razlika je tudi ugotovitev, da so študenti z interesom za družinsko medicino cenili in se poistovetili s temeljnimi značilnostmi stroke, v kateri bodo delali. Pomembni značilnosti, ki so ju cenili, sta dolgotrajen odnos z bolnikom in celostna obravnava. Eden najpomembnejših, če ne najpomembnejši rezultat za našo raziskavo pa je ugotovitev, da ima pri odločitvi za specializacijo pomembno vlogo zgled mentorja.

RAZPRAVA

Študenti, ki jih družinska medicina zanima kot poklicna kariera, se v več dejavnikih razlikujejo od študentov, ki nimajo interesa za specializacijo družinske medicine. Najpomembnejši dejavniki, ki govorijo v prid specializaciji družinske medicine in so prikazani v tabeli 3, so:

- združljivost dela z družinskim življenjem,
- delo v ambulantnem okolju,
- možnost pridobitve specializacije,
- interes za celostno obravnavo bolnika,

- dolgotrajen odnos,
- delo v domačem okolju in na podeželju ter
- zgled mentorja oz. zdravnika, ki ga študenti poznajo in spoštujejo.

Razlogi za študij medicine

Razlogi za študij medicine so altruistične narave, kar smo za študente MFUL ugotovili že v prejšnjih raziskavah, z našo raziskavo

Tabela 3. Dejavniki, povezani z izbiro specializacije iz družinske medicine.

Ponujena trditev	Delež (%) študentov, ki so na trditev odgovorili z DA, obe fakulteti, N = 204	Delež (%) študentov, zainteresiranih za družinsko medicino, ki so na trditev odgovorili z DA, N = 55	Delež študentov, ki niso izkazali interesa za družinsko medicino, N = 110	Razlike med študenti z interesom za družinsko medicino in brez interesa za družinsko medicino (χ^2 , p-vrednost)
Možnost profesionalnega razvoja	63,7	38,3	75,5	< 0,001
Izkušnje z delom v specialnosti (počitniška praksa ipd.)	50,7	48,1	53,3	0,509
Želena specializacija se mi zdi najbolj združljiva z družinskim življenjem.	45,1	74,5	28,2	< 0,001
Možnost za razvoj kliničnih veščin	41,7	40,0	39,1	0,742
Delo v ambulantnem okolju	35,8	58,2	25,5	< 0,001
Želja po znanstveno-raziskovalnem delu	37,3	14,5	45,5	< 0,001
Možnost za pridobitev specializacije	37,3	56,4	29,1	< 0,001
Želena specializacija nudi možnost mobilnosti v mednarodnem okolju (zaposlitev v tujini)	36,5	18,1	46,4	0,001
Interes za celostno obravnavo bolnika	36,3	60,0	22,7	< 0,001
Želim biti kot zdravnik/zdravnica, ki ga/jo poznam, spoštujem in se po njem/njej zgledujem.	31,5	54,5	25,7	< 0,001
Delo v domačem kraju	26,5	45,5	16,4	< 0,001
Dolgotrajen odnos	19,1	43,6	8,2	< 0,001
Zasluzek	16,7	7,3	22,7	0,014
Vpliv partnerja	13,2	18,2	11,8	0,266
Ugled v stroki	9,0	3,6	13,6	0,046
Vpliv sorodnikov/staršev	8,8	9,1	9,1	0,945
Delo na podeželju	6,4	21,8	0	< 0,001
Ugled v družbi	6,2	5,5	8,2	0,525

pa smo potrdili veljavnost trditve na nacionalnem nivoju (7). Glavni razlog, ki mlade vodi k odločitvi za študij medicine, je želja pomagati ljudem, kar se odraža tudi v tem, da večina diplomantov nadaljuje šolanje za pridobitev zdravniške licence. Študentov, ki v vprašalniku niso navedli nobene specializacije, je bilo 4 %. Zanje predpostavljamo, da se po zaključku študija ne bodo odločili za poklic zdravnika, odstotek pa je primerljiv z obstoječo literaturo (8).

Dejavniki, ki vplivajo na izbiro specializacije

Področje izbire specializacije je dobro raziskano in kaže se, da je izbira specializacije iskanje ravnovesja med kariernimi potrebami posameznika in značilnostmi specialnosti. Blandov model izbire specializacije dejavnike deli v tri glavne kategorije (2):

- značilnosti študenta,
- karierne potrebe in
- dojemanje značilnosti posamezne specialnosti.

V novejših raziskavah je bila veljavnost modela potrjena, obstoječim kategorijam pa so bili dodani še trije dejavniki (9):

- dejavniki, ki izhajajo iz študentovega proaktivnega zbiranja informacij o določeni specializaciji s spremljanjem specialistov in udeležbo na dogodkih za karierno usmeritev,
- značilnosti populacije pacientov v določeni stroki in
- značilnosti sodelavcev, kolegov in ekip določene stroke.

Z našo raziskavo smo potrdili pomembnost zgoraj naštetih dejavnikov tudi za slovenske študente. Skupen zaključek novejših raziskav je, da se kot zelo pomemben dejavnik za izbiro specializacije kaže ravnovesje med delom in prostim časom. Tako mladi zdravniki izbirajo tiste specializacije, ki naj bi omogočile doseg tega ravnovesja. Mladi zdravniki in specializanti

prihajajočih let so predstavniki generacije Y, ki jo zaznamujejo močni družbeni pritiski in zahteva po aktivni vlogi v družini. Motivacija za to generacijo je izpolnjeno in dobro uravnoteženo življenje, kar se vedno bolj kaže tudi pri izbiri specializacij in načrtovanju kariere v zdravniškem poklicu (10).

Izbira specializacije družinske medicine

Specializacija družinske medicine se je v naši raziskavi po pričakovanjih izkazala kot specializacija z največjim deležem izbire, vendar pa je delež zainteresiranih študentov za to specializacijo vseeno znatno premajhen glede na potrebe po kadru v primarnem zdravstvu v Sloveniji. Podatki Zdravniške zbornice Slovenije za prejšnja leta kažejo, da se na razpisih zapolni manj kot tretjina razpisanih mest za specializante družinske medicine (11). Področje identifikacije dejavnikov, ki so povezani z nadaljevanjem kariere v družinski medicini, je bilo raziskano med različnimi populacijami študentov medicine in rezultati so primerljivi naši raziskavi. Značilnosti študentov, ki so bolj naklonjeni delu v primarnem zdravstvu, so:

- ženski spol,
- višja starost,
- življenje v zakonski zvezi,
- široko predklinično znanje,
- zanimanje za delo z raznoliko populacijo in patologijo in
- manj zanimanja za prestiž, napredno tehnologijo in kirurgijo.

Skupna lastnost študentov, ki se odločajo za specializacijo iz družinske medicine, je usmerjenost v človeka (2, 12). Slovenski študenti so kot pomemben dejavnik izbire specializacije navedli združljivost želene specializacije z družinskim življenjem, kar je bil tudi v tujih študijah pomemben pozitivni dejavnik za izbiro specializacije iz družinske medicine (1, 13).

Pregled literature je pokazal, da imajo študenti ob vpisu na medicinsko fakulteto večji interes za delo v primarnem zdravstvu kot študenti medicine ob zaključku šolanja. Zanimanje za delo v primarnem zdravstvu tako z leti študija upada. V času študija ima vpliv na izbiro kariere v primarnem zdravstvu sama kultura izobraževalne ustanove, zato se poraja vprašanje, ali ima pri upadu zanimanja vlogo tudi izobraževalna ustanova, ki primarnega zdravstva ne prepozna in ga ne predstavlja kot pomembnega. Za ohranitev ali povečanje zanimanja za delo na primarnem nivoju je tako na fakulteti pomemben obstoj katedre družinske medicine, ki je enakovredna ostalim kliničnim katedram, akademsko kredibilna in vpletena v ustanovo in njeno delo.

Na izbiro specializacije ima močan vpliv tudi predstava specializacije, ki si jo ustvarijo študenti v času študija. Med študijem, ki je usmerjen predvsem v izobraževanje posameznih specialnosti, si tako ustvarijo popačeno sliko o delu na primarnem zdravstvenem nivoju (2). Dejavniki, ki bi lahko pozitivno vplivali na večje zanimanje za družinsko medicino, so konstanten stik s primarnim zdravstvom med študijem, število tednov obveznih praktičnih vaj v ambulanti družinskega zdravnika in podpora pri zanimanju študentov za družinsko medicino s strani mentorjev družinske medicine in še posebej s strani zdravnikov drugih specialnosti. Podpora drugih specialnosti družinski medicini je zelo pomembna pri razvijanju kulture podpore primarni zdravstveni oskrbi (4).

V letu 2008 je bila narejena analiza pouka družinske medicine v desetih letih od ustanovitve Katedre za družinsko medicino na MFUL. Anketa je pokazala visoko zadovoljstvo študentov s poukom ter da katedra izpolnjuje objektivne učne cilje in z zgledom navdušuje študente za izbiro te specializacije. Kljub objektivno dobremu delu Katedre za družinsko medicino na področju povečanja zanimanja se kaže, da

ta s svojim delom ne uspe vplivati na dejansko karierno izbiro študentov (14). Opazen je razkorak med zanimanjem študentov za specialnost v času šolanja in kasnejšo izbiro specializacije. Anketa iz leta 2019 med študenti medicine je pokazala majhno zanimanje za specializacijo iz družinske medicine, predvsem zaradi nezanimanja za področje in negotovosti dela v primarnem zdravstvu. Prav tako so študenti izpostavili preobremenjenost zdravnikov družinske medicine in slabše pogoje dela v družinski medicini v primerjavi z drugimi specialnostmi (15). Z bolonjsko reformo študija v letu 2009 se je zmanjšalo število kliničnih vaj iz družinske medicine, kar je lahko negativen dejavnik pri delu s študenti, ki nasprotuje naporom za povečanje zanimanja. Med spremembami v študijskem programu je tudi povečanje obsega kliničnih vaj in stika z bolnikom že v nižjih letnikih, kar je pomembno, vendar pa bi moral biti stik s specialnostjo pravilno in predvsem dovolj intenzivno predstavljen v zadnjih letnikih študija (16).

Pri izbiri specializacije se kot pomemben dejavnik kaže tudi zgled mentorja – zdravnika, ki ga študent pozna in spoštuje. V zadnjih letih se ključna vloga mentorja izkazuje kot nuja v vseh vejah medicine. Mentorstvo ima pozitiven vpliv na načrtovanje karierne poti, na osebno rast, profesionalni razvoj, samozavest in razvoj komunikacijskih sposobnosti. Mentor je izkušen in strokovno podkovan posameznik, ki ima s svetovanjem sposobnost mentoriranja usmeriti na pravilno in zadovoljujočo karierno pot. Med glavnimi cilji mentorja je mentoriranja usmeriti v določeno specializacijo ob nenehnem razvoju njegovih osebnih kvalitete, s čimer bo ta pridobil dovolj znanja za pravilno samostojno odločitev za specializacijo (17). Zgled mentorja je že bil opazovan kot pozitivni dejavnik pri odločitvi za delo na primarnem nivoju (18). Pomena mentorstva se zavedamo tudi pri nas. Skrb za usposabljanje in razvoj dobrih

mentorjev je eno pomembnih poslanstev Katedre družinske medicine, saj predstavlja potencialno dobro orodje za povečanje zanimanja za specializacijo družinske medicine.

Prednosti in omejitve raziskave

Sodelovali so študenti obeh medicinskih fakultet, s čimer smo pridobili podatke na nacionalnem nivoju. Vprašalnik je bil pripravljen za potrebe raziskave, pri pripravi sta sodelovali zdravnica in psihologinja, vprašanja so bila oblikovana na osnovi pregleda literature in lastnega strokovnega znanja ter potrjena s soglasjem, kar mu daje zdravorazumsko veljavnost (angl. *face validity*). Odziv je bil visok, kar smo zagotovili s posredovanjem ankete med izvedbo pouka in anonimnostjo ankete.

Raziskava ima tudi številne omejitve:

- Vprašalnik predhodno ni bil potrjen po ostalih kriterijih zagotavljanja veljavnosti (notranja skladnost, zunanja skladnost, časovna stabilnost ipd.).
- Raziskava je bila na obeh fakultetah narejena pri predmetih, ki ju izvajata Katedri za družinsko medicino MFUL in MFUM, zato ne moremo izključiti možnosti, da so študenti odgovarjali vsečno izvajalcem ankete in tako med ponujenimi odgovori v večjem deležu izbrali specializacijo družinske medicine.
- Populaciji sodelujočih študentov nismo sledili, zato nimamo podatkov, katere specializacije so sodelujoči kasneje izbrali na razpisu specializacij.

Nadaljnje raziskovanje in delo ter uporabnost rezultatov

Raziskava med slovenskimi študenti je prepoznala nekaj dejavnikov, povezanih z izbiro specializacije. Na podlagi teh dejavnikov bi bilo mogoče pripraviti strategije, s katerimi bi povečali zanimanje za specializacijo v družinski medicini med mladimi zdravniki, saj so številni prepoznani dejavniki združljivi s kariero zdravnika

družinske medicine. Ker je zgled dobrega kliničnega mentorja na vajah zelo pomemben dejavnik, je treba vzdrževati visok nivo mentorstva študentom in z objektivnimi raziskavami sproti preverjati kvaliteto izvajanja kliničnih vaj.

V nadaljnjih raziskavah bi bilo smiselno preveriti, kakšen delež zainteresiranih študentov za družinsko medicino dejansko izbere specializacijo na razpisu in zakaj si nekateri kandidati v vmesnem obdobju do izbire specializacije premislijo. Smiselno bi bilo raziskati, kakšen vpliv ima na izbiro specializacije obdobje pripravništva in izbirnega dela sekundariata, ki mladim zdravnikom daje vpogled v resnično delo izbranih specialnosti. Izkušnje, ki jih to obdobje dela prinaša, lahko imajo negativen ali pozitiven vpliv na kasnejšo izbiro specializacije.

Zanimivo bi bilo raziskati, ali bi dobra izkušnja opravljanja izbirnega dela sekundariata v družinski medicini povečala število kandidatov, ki bi izbrali to specializacijo. Zanimivo bi bilo preveriti tudi dejavnike, ki so vplivali na izbiro specializacije pri tistih zdravnikih, ki prvotno niso načrtovali specializacije iz družinske medicine. Raziskavo bi bilo smiselno narediti v več zaporednih generacijah študentov in tako pridobiti podatke o trendu zanimanja za družinsko medicino. Pridobljeni podatki bi bili tudi v pomoč pri ocenjevanju učinkovitosti strategij za povečanje zanimanja za specializacijo družinske medicine.

ZAKLJUČEK

Pri izbiri specializacije ima pomembno vlogo zgled, torej mentor na kliničnih vajah. To pomeni, da je krepitev mentorstva v družinski medicini na dodiplomskem nivoju eden ključnih zunanjih dejavnikov, ki bi lahko vplival na večji interes študentov za kasnejšo odločitev za specializacijo iz družinske medicine.

ZAHVALA

Hvala vsem študentom, ki so izpolnili vprašalnik. Hvala prim. doc. dr. Eriki Zelko za pomoč pri izvedbi ankete na Medicinski

fakulteti Univerze v Mariboru in tajnici Katedre za družinsko medicino Lei Vilman za administrativno koordinacijo analize vprašalnikov.

LITERATURA

1. Gutiérrez-Cirlos C, Naveja JJ, García-Minjares M, et al. Specialty choice determinants among mexican medical students: A cross-sectional study. *BMC Med Educ.* 2019; 19 (1): 420.
2. Bland CJ, Meurer LN, Maldonado G. Determinants of primary care specialty choice: A non-statistical meta-analysis of the literature. *Acad Med.* 1995; 70 (7): 620–41.
3. OECD/European Union, Health at a glance: Europe 2020: State of health in the EU cycle. Paris: OECD Publishing. 2020. 213.
4. Kost A, Bentley A, Phillips J, et al. Graduating medical student perspectives on factors influencing specialty choice: An AAFP national survey. *Fam Med.* 2019; 51 (2): 129–36.
5. Kersnik J, Švab I. Evropska definicija družinske medicine. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine – SZD, 2004.
6. Petek Šter M., Švab I., Šter B. Final year medical students' understanding of family medicine. *Acta Med Acad.* 2014; 43 (1): 40–9.
7. Omejec J, Stepišnik A, Selič P, et al. Razlogi za študij medicine in dentalne medicine pri študentih prvega letnika Medicinske fakultete v Ljubljani. *Zdrav Vestn.* 2017; 86: 286–94.
8. Torre D, Schreiber-Gregory D, Boulet JR, et al. Specialty choices, practice characteristics, and long-term outcomes of two cohorts of USUHS medical school graduates compared with national data. *Mil Med.* 2019; 184 (1-2): 65–70.
9. Querido S, van den Broek S, de Rond M, et al. Factors affecting senior medical students' career choice. *Int J Med Educ.* 2018; 9: 332–9.
10. Cleland JA, Johnston PW, Anthony M, et al. A survey of factors influencing career preference in new-entrant and exiting medical students from four UK medical schools. *BMC Med Educ.* 2014; 14: 151.
11. Arhiv razpisov specializacij za zdravnike. Zdravniška zbornica [internet]. [citirano 2021 Feb 25]. Dosegljivo na: <https://www.zdravniskazbornica.si/karierni-razvoj/specializacije/razpisi-specializacij/arhiv-razpisov-specializacij-za-zdravnike>
12. Gorenflo DW, Ruffin MT 4th, Sheets KJ. A multivariate model for specialty preference by medical students. *J Fam Pract.* 1994; 39 (6): 570–6.
13. Kawamoto R, Ninomiya D, Kasai Y, et al. Factors associated with the choice of general medicine as a career among Japanese medical students. *Med Educ Online.* 2016; 21: 2944–8.
14. Švab I., Petek Šter M. Long-term evaluation of undergraduate family medicine curriculum in Slovenia. *Srp Arh Celok Lek.* 2008; 136 (5-6): 274–9.
15. Pelicon K, Pavlin T, Pšeničny E, et al. Poročilo o anketi študentov medicine o slovenskem zdravstvenem sistemu in družinski medicini. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Študentski svet, 2019.
16. Zupanič Slavec Z. 100 years – Faculty of medicine, University of Ljubljana (1919–2019). *Zdrav Vestn.* 2019; 88 (11-12): 554–75.
17. Asuka E, Halari C, Halari M. Mentoring in medicine: A retrospective study. *Asrjetsjournal.org.* 2016 [internet] [citirano 2021 Nov 10]. Dosegljivo na: https://asrjetsjournal.org/index.php/American_Scientific_Journal/article/view/162542-52
18. Bhatnagar V, Diaz S, Bucur PA. The need for more mentorship in medical school. *Cureus.* 2020; 12 (5): 79–84.

Božo Kralj¹, Marko Lavrič²

Ignac Filip Semmelweis in puerperalna sepsa. Ob 200-letnici rojstva

Ignaz Philipp Semmelweis and Puerperal Sepsis. At the 200th Anniversary of His Birth

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Ignac Filip Semmelweis, smrtnost mater, dezinfekcija, avtoinfekcija, Alojz Valenta, slovensko porodništvo

Ob 200-letnici rojstva skušamo obuditi spomin na Ignaca Filipa Semmelweisa, začetnika antiseptike v porodništvu, ki je pri svojih 30 letih na znanstveni način dokazal, da lahko z dezinfekcijo rok, instrumentov idr. zmanjšamo smrtnost porodnic zaradi puerperalne sepse. Zahteval je umivanje rok z raztopino klorovega apna ob prihodu v porodno sobo in pred vsakim notranjim porodniškim pregledom. Prikazujemo najpomembnejše rezultate njegovih raziskav. Na prvi porodniški kliniki na Dunaju je znižal smrtnost mater z 12,07 na 1,87 %. Zavedal se je, da njegovo odkritje ne pojasni vseh primerov puerperalne sepse, in je dopuščal možnost avtoinfekcije bolnice. Njegova napoved, da bo prišel čas, ko bo pri porodu umrla ena na 400 porodnic, je bila za tisti čas pogumna. Dokler je bil živ, ni bil splošno priznan. Bil je tragična osebnost. Umrli je leta 1865 v psihiatrični ustanovi, star 47 let. Šele po odkritju Pasteurja, ki je leta 1879 izoliral bakterijo *Streptococcus pyogenes* iz krvi in organov ženske, umrle za puerperalno sepso, so priznali njegovo odkritje in ga začeli slaviti. V slovenskem prostoru je že leta 1886 Alojz Valenta svojo Učno knjigo za babice posvetil Semmelweisu v spomin. Semmelweis je imel velik vpliv na slovensko porodništvo naslednjih 100 let.

ABSTRACT

KEY WORDS: Ignac Filip Semmelweis, maternal mortality, disinfection, autoinfection, Alojz Valenta, Slovenian obstetrics

At the 200th anniversary of his birth, we try to revive the memory of Ignaz Philipp Semmelweis, the originator of antiseptics in obstetrics, who at the age of 30 proved with a scientific method that the disinfection of hands, instruments and others can reduce maternal mortality due to puerperal fever. He ordered staff to wash their hands in a solution of chlorinated lime on arrival to the maternity ward and before each examination. The most important results of his research are presented here. At the first maternity clinic

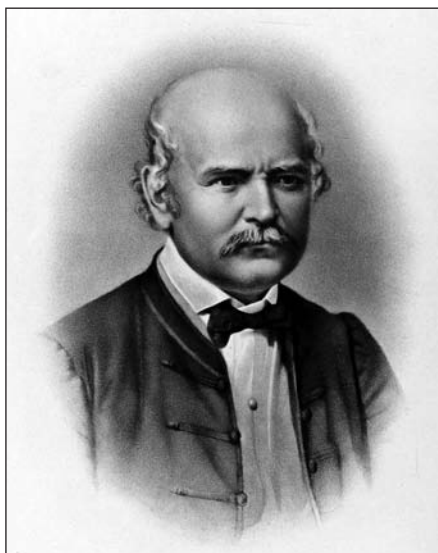
¹ Prof. dr. Božo Kralj, dr. med., Zdravstvena fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zdravstvena pot 5, 1000 Ljubljana; Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

² Prof. dr. Marko Lavrič, dr. med., Fakulteta za zdravstvene vede, Univerza v Novem mestu, Na loku 2, 8000 Novo mesto; Visoka zdravstvena šola v Celju, Mariborska cesta 7, 3000 Celje; Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj, Kidričeva cesta 38a, 4000 Kranj; marko.lavric@guest.arnes.si

in Vienna, he decreased maternal mortality from 12.07% to 1.87%. He was aware that his discoveries do not explain all cases of puerperal sepsis and allowed the possibility of patient autoinfection. His prediction that someday only one out of 400 mothers will die at birth was brave for that time. In his time, he was not widely acknowledged. He was a tragic personality. He died in 1865 in a mental institution at the age of 47. His discovery was acknowledged and he began to receive praise only after the discovery made by Pasteur, who in 1879 isolated the bacteria *Streptococcus pyogenes* from the blood and uterus of women who died for puerperal fever. On Slovenian land, Alojz Valenta dedicated his Learning book for midwives to Semmelweis's memory as early as in 1886. Semmelweis had a large impact on Slovenian obstetrics for the next 100 years.

UVOD

Od rojstva Semmelweisa, ki je prikazan na sliki 1, je 18. julija 2018 minilo 200 let. Namen tega prispevka je, da osvežimo spomin nanj in da skozi sedanje znanje o porodnih okužbah razmišljamo o njegovem delu. Z branjem njegovega glavnega dela Etiologija, pojem in profilaksa porodnega prisada (nem. *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*) poskušamo z očmi sodobnega porodničarja ugotoviti, kako je razmišljal, in poudariti pomen njegovih odkritij za sedanji čas (1). Prikazati



Slika 1. Ignac Filip Semmelweis v starosti 43 let (leta 1861) (2).

želimo, kako je skozi stoletje po svoji smrti vplival na slovensko porodništvo, predvsem skozi učbenike porodništva za babice. Naš namen ni, da bi v večjem obsegu navedli literaturo o Semmelweisu, ki je izjemno obsežna, ampak smo se omejili le na, po našem mnenju, ključne citate, ki osvetljujejo njegov doprinos k modernemu porodništvu.

Puerperalna sepsa (poporodna sepsa, porodni prisad, nem. *Kindbettfieber*, angl. *puerperal fever/childbed fever*) je bila v preteklosti najpomembnejši vzrok smrti mater po porodu. Pri porodih na domu je bila relativno redka, ko pa so začeli v 17. stoletju v večjih mestih ustanavljati porodnišnice, je njena pojavnost strmo narasla. Puerperalna sepsa je od 17. do 18. stoletja divjala kot pandemija po vseh evropskih porodnišnicah (3, 4).

Vse do sredine 19. stoletja si zdravniki niso znali razložiti puerperalne sepse. Pojav so pripisovali, kot navaja Semmelweis, različnim dejavnikom: vremenskim pogojem, prenapolnjenosti oddelka, miazmi (slab zrak, strupeni hlapi iz zemlje), pritisku raztegnjene maternice, preveč krvi, mleku v dojkah, slabemu zračenju itd. (1). Puerperalno sepso so imeli za zlo, ki ga ni mogoče preprečiti. Redki so mislili drugače.

Že v renesansi je Girolama Fracastora ovrgel Hipokratov nauk o širjenju bolezni z miazmo in postavil teorijo, da povzroča jo kužne bolezni majhna, očem nevidna živa

bitja (lat. *contagium vivum*). Slovenski znanstvenik in zdravnik Marko Anton Plenčič (rojen 1705 v Solkanu pri Gorici, umrl 1788 na Dunaju), profesor na medicinski fakulteti na Dunaju, je v svoji knjigi O bolezenskem kužilu (lat. *De contagii morborum*), objavljeni leta 1762, prevedeni tudi v slovenščino, napisal, da ima vsaka bolezen svojega specifičnega povzročitelja. Glavni vzrok, da sodobniki niso doumeli njegove teorije, je bil, da je bila objavljena stoletje prezgodaj (5, 6).

Semmelweis je s skrbno statistiko dokazal, da se z umivanjem rok z raztopino klorovega apna pred obravnavo porodnice bistveno zmanjša smrtnost mater. Zato ga štejemo za začetnika antiseptike v porodništvu. Ni pa bil prvi, ki je ugotovil, da puerperalno sepso lahko prenašajo zdravniki in babice med porodnicami. Pred Semmelweisom so o tem pisali že drugi, npr. Alexander Gordon leta 1795, Thomas Watson leta 1842, Oliver Wendell Holmes starejši leta 1843 idr. (4, 7, 8). Zahtevali so umivanje rok in druge higienske ukrepe.

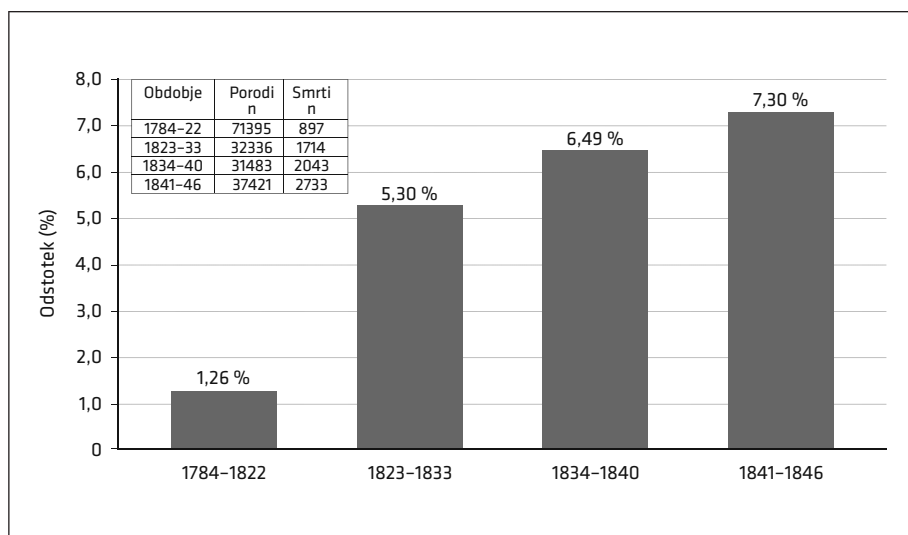
Velika večina sodobnikov je temu nasprotovala. Med njimi je gotovo najbolj slaven ameriški porodničar Charles Delucena Meigs (9). V učbenikih tistega časa teorija o nalezljivosti puerperalne septe ni bila nikjer omenjena.

PORODNIŠNICA NA DUNAJU

Porodnišnica na Dunaju je bila odprta 16. avgusta 1784. Do leta 1822 je bila smrtnost mater v povprečju 1,26 % ter primerljiva s smrtnostjo v Dublinu (1).

Leta 1823 so na Dunaju uvedli učenje patološke anatomije (anatomska orientacija). Zahtevali so, da porodničarji in študenti medicine sodelujejo pri obdukcijah otročnic, ki so umrle prejšnji dan. Takrat rokavic pri obdukcijah niso uporabljali. Zdravniki in študenti so si po jutranjih obdukcijah umili roke z vodo in milom, kar takrat sicer ni bilo obvezno, in nato na porodnem oddelku pregledovali porodnice (1). Smrtnost mater se je naenkrat izjemno povečala (slika 2).

Dunajska porodnišnica je bila daleč največja porodnišnica v tistem času (9). Leta



Slika 2. Porodnišnica na Dunaju. Skupno število porodov, število smrti mater in smrtnost mater v odstotkih porodov v posameznih obdobjih. Od leta 1823 dalje so bili porodničarji prisotni pri obdukcijah. Na sliki so prikazani podatki, ki jih je zbral Semmelweis in predstavil v svojem delu Etiologija, pojem in profilaksa porodnega prisada na strani 62 (1). n – število zabeleženih dogodkov.

1834 so dunajsko brezplačno porodnišnico zaradi velikega števila porodov razdelili na dve kliniki, prvo in drugo, vendar so na obeh klinikah še vedno delali porodničarji in študenti medicine ter tudi babice in učenske babiške šole (1).

Oktobra leta 1840 so po cesarjevem dekretu zahtevali, da porodničarji in študenti medicine delajo na prvi kliniki, ki so jo preimenovali v zdravniška klinika, babice in učenske babiške šole pa so delovale na drugi kliniki, preimenovani v babiška klinika (1).

Semmelweisovo odkritje

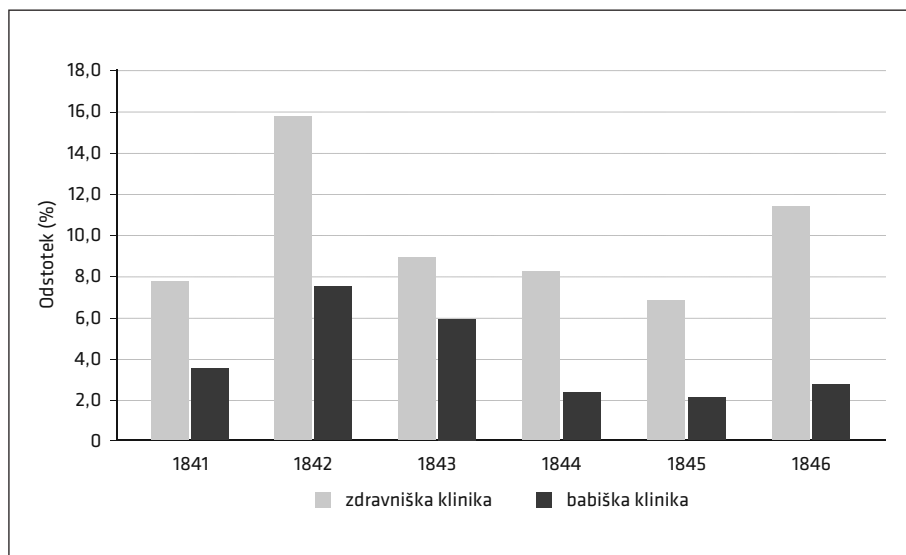
Semmelweis je bil Madžar nemških korenin, rojen 1. julija 1818 v Pešti, ki je danes del Budimpešte. Na dunajski univerzi je doktoriral iz medicine leta 1844, še isto leto magistriral iz porodništva in naslednje leto iz kirurgije (1, 11–13). Zaposlil se je kot pripravnik na zdravniški porodniški kliniki na Dunaju pri prof. dr. Johannu Kleinu in postal februarja 1846 začasni asistent. Julija istega leta je postal asistent, vendar je moral

že oktobra mesto odstopiti dr. Breitu. Mesto asistenta je nato ponovno dobil 20. marca 1847 z dvoletno pogodbo in s tem dobil tudi možnost odločanja o postopkih (1).

Ko je leta 1844 prišel na zdravniško kliniko, so že nosečnice na Dunaju vedele, da je veliko varneje roditi na babiški kliniki kot na zdravniški. Seveda so to vedeli tudi porodničarji, vendar tega nihče ni povezal s sodelovanjem pri obdukciyah. Semmelweisu takratne razlage o vzrokih za puerperalno sepsa niso zadostovale, saj bi morali biti ti dejavniki enako prisotni tudi na babiški kliniki. Razdelitev na zdravniško in babiško kliniko pa mu je dala kontrolno skupino, da je lahko na znanstveni način, s takrat znanimi statističnimi metodami, analiziral smrtnost mater na obeh klinikah in raziskal vzroke za razlike (1).

Smrtnost mater je bila za obdobje 1841–1846 na zdravniški kliniki 9,92 % pri 20.042 porodih, na babiški kliniki pa 3,38 % pri 17.791 porodih (slika 3) (1).

Razlika v smrtnosti mater med obema klinikama je bila trikratna, dejansko pa še



Slika 3. Smrtnost mater, izražena v odstotkih porodov na zdravniški in babiški porodniški kliniki. Na sliki so prikazani podatki, ki jih je zbral Semmelweis in predstavil v svojem delu Etiologija, pojem in profilaksa porodnega prisada na strani 3 (1).

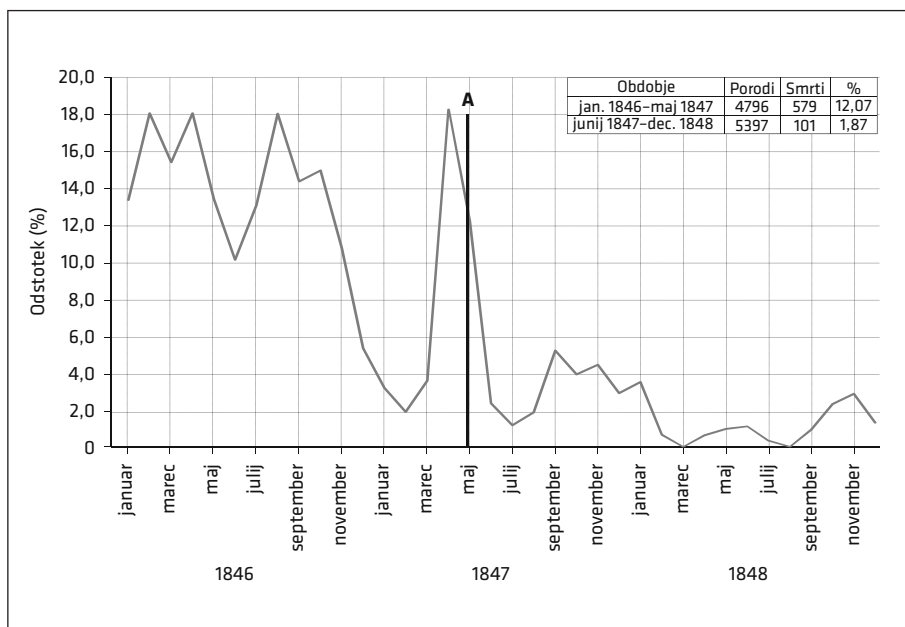
precej večja, saj so številne obolele otročnice z zdravniške klinike premestili v dunajsko splošno bolnišnico. V najslabših mesecih je na zdravniški kliniki umrla skoraj tretjina otročnic (1).

Edina razlika med obema klinikama, ki jo je ugotovil Semmelweis, je bila ta, da delajo na zdravniški kliniki moški, ki so sodelovali pri obdukcijah umrlih, na babiški kliniki pa ženske, ki pri obdukcijah niso sodelovale. Marca leta 1847 je za sepso umrl profesor sodne medicine, prijatelj Jakob Kolletschka, potem ko ga je študent na vajah zbedel v prst z obdukcijskim nožem. Pri njegovi obdukciji so bile najdene enake spremembe, kot jih je Semmelweis mnogokrat videl pri bolnicah, umrlih po porodu. Tako je prišel do prepričanja, da se z rokami prenašajo »delci trupel« (nem. *Die Leichenteilchen*) v porodno sobo in povzroči jo puerperalno sepso in smrt mater. Kasneje je spremenil izraz v »razkrojena

organska snov« (nem. *Der zersetzte thierisch-organische Stoff*) in dodal, da je vseeno, od kod izhaja in kako se prenaša: s prsti pri pregledovanju, z rokami pri operiranju, z instrumenti, posteljnimi perilom, po zraku itd. (1).

Sredi maja 1847 je Semmelweis zahteval od vseh zaposlenih na zdravniški kliniki umivanje rok z raztopino klorovega apna. Najprej so dezinficirali roke pred vstopom v porodno sobo, kasneje pa še pred vsakim pregledom. Zahteval je tudi dezinfekcijo instrumentov. Smrtnost mater se je takoj zmanjšala in postala enaka kot na babiški kliniki (slika 4) (1).

Retrospektivna statistična analiza Semmelweisovih podatkov je ugotovila, da tudi po modernih kriterijih lahko potrdimo njegovo hipotezo, da je bila velika smrtnost mater na zdravniški kliniki posledica prenosa infektivnega agensa z rokami zdravnikov in študentov od umrlih mater na tiste, ki rojevajo (15).



Slika 4. Smrtnost mater, izražena v odstotkih porodov, na zdravniški kliniki pred začetkom dezinficiranja rok s klorovim apnom in po njem. Črta, označena z A, prikazuje začetek dezinficiranja rok s klorovim apnom. Na sliki so prikazani podatki, ki jih je zbral Semmelweis in predstavil v svojem delu *Etiologija*, pojem in profilaksa puerperalne prisada na straneh 49, 50, 56 in 57 (1).

Proti koncu leta 1847 so se poročila o Semmelweisovem delu začela širiti po Evropi. Njegovi zagovorniki so bili npr. patološki anatom Carl Rokitsky, po katerem je poimenovan sindrom Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, katerega glavna značilnost je prirojena odsotnost maternice in nožnice (16), dermatolog Ferdinand Hebra, ki je ostal Semmelweisov prijatelj do njegove smrti (17), in Joseph Skoda, ki je učil splošno medicino in statistiko ter razvil fizikalno preiskavo s perkusijo (trkanje prsta na prst, s katero se ugotavlja gostota tkiv in organov v globini) (18). Gustav Adolf Michaelis, ki je delal v Kielu in je poznan predvsem po pelvimetriji (znan je Michaelisov romb ali križni lik pri pregledovanju hrbta nosečnice), je takoj sprejel Semmelweisovo teorijo in zahteval umivanje rok z raztopino klorovega apna. Kasneje je prof. Michaelis zapadel v depresijo, saj si je očital smrt številnih mater (vključno ljube nečakinje), ki so umrle zaradi puerperalne sepse. Avgusta leta 1848 je naredil samomor (1). Poleg teh je bilo še kar nekaj drugih podpornikov Semmelweisove teorije, a so bili maloštevilni v primerjavi z nasprotniki. Med nasprotniki je bil tudi Semmelweisov nadrejeni, prof. Klein (13). Teorijo je odklanjal tudi Rudolf Virchow (19).

Marca 1849 je Semmelweisu potekla dvoletna pogodba. Prof. Klein, njegov nadrejeni, je ni hotel podaljšati in ministrstvo je Kleinovo odločitev potrdilo (13). Menimo, da je bilo za tako odločitev več vzrokov:

- Po marčni revoluciji marca 1848, v kateri naj bi Semmelweis aktivno sodeloval, se je politično okolje spremenilo (11, 13).
- Bil je priseljenec z Madžarske in po starših Jud (12, 20).
- Njegova teorija ni bila sprejeta s strani vodilnih strokovnih avtoritet, ker je bila v popolnem nasprotju s tistim, kar se je tedaj razmišljalo o vzrokih za puerperalno sepsa.
- Svojo teorijo je zagovarjal agresivno, ni si dovoljeval nobenih kompromisov in

tudi ni znal psihološko pristopiti k predstavitvi svojega odkritja.

- Nepopolno znanje nemščine, saj je govoril v narečju, ni obvladal slovnice in pravopisa. Verjetno je to vzrok, da ni veliko pisal in javno govoril (14).

Semmelweis je imel 15. maja 1850 predavanje v predavalnici dunajskega medicinskega združenja. Diskusija se je nadaljevala 18. junija in 15. julija, kjer je Semmelweis uspešno branil svoje stališče. Mnenja so ostala razdvojena, tako da pravega zadoščenja ni dobil. Veliko napako je naredil, da svojega predavanja in diskusije ni objavil (1, 12, 13, 20).

Razočaran se je Semmelweis oktobra 1850 nenadoma vrnil v Pešto. Spomladi naslednjega leta je postal neplačani direktor majhne porodnišnice v bolnišnici St. Rochus. S svojimi postopki je takoj dosegel presenetljive rezultate. Leta 1855 je bil imenovan za profesorja teoretičnega in praktičnega porodništva na univerzi v Pešti (13, 19). Bil je tudi operater. Naredil je prvo operacijo jajčnika in drugi carski rez na Madžarskem (11).

Najpomembnejše Semmelweisovo delo je leta 1861 objavljena knjiga *Etiologija, pojem in profilaksa porodnega prisada* (slika 5). Po mnenju nekaterih zgodovinarjev je knjiga pretirano dolga in tako slabo napisana, da je skoraj neberljiva (21, 22). Obsega 556 strani in je dokaj nepregledna in nesistematična. Ob tem moramo upoštevati dejstvo, da je bila napisana pred več kot 150 leti. Pri branju knjige z očmi sodobnega porodničarja smo spoznali, kako bister je bil Semmelweis in kako dobro je znal razmišljati in zaznavati. Knjiga je napisana na osnovi avtorjevih zelo natančnih opazovanj in lastnih izkušenj ob uporabi statistike, ki je bila tedaj nova metoda (2). Semmelweis je ugotovil, da puerperalna sepsa ni epidemična, ampak posledica okužbe, odkril je njen vzrok (vse razpadle organske snovi), vstopna vrata (ranjena

površina) in prenašalce okužbe (roke, instrumenti in vse drugo, kar pride v stik z rano). Če nadomestimo izraz razpadle organske snovi z besedo bakterije, ki so bile odkrite šele 30 let kasneje, lahko Semmelweisovo delo sprejmemo brez večjih zadržkov (13, 23).

Ker njegova teorija od večine strokovnjakov tistega časa ni bila sprejeta, se je Semmelweis na kritiko odzval z vrsto odprtih pisem profesorjem porodništva, ki so bila polna zagrenjenosti, obupa in besa. To je stanje le poslabšalo. Profesorje je označil za ignorante, neodgovorne morilce in zdravniške Nerone (13, 24). Mislimo, da je tudi Semmelweisov značaj pripomogel k temu, da nekateri niso hoteli sprejeti njegovih jasnih rezultatov in so mu bili sovražniki. Odgovore svojim nasprotnikom je objavil leta 1862 v knjigi Odprto pismo vsem profesor-

jem porodništva (nem. *Offener Brief an sämtliche Professoren der Geburtshilfe*) (25).

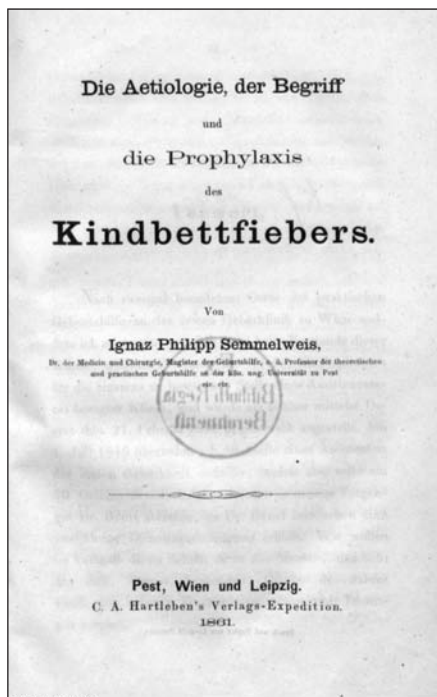
Sredi leta 1865 je postalo njegovo obnašanje razdražljivo in neprijetno za okolico. Zgodovinarji ne morejo jasno ugotoviti, za kakšno duševno motnjo je šlo. Sumijo na terciarni stadij sifilisa, s katerim naj bi se okužil pri neštetih pregledih žensk, na zgodnjo obliko Alzheimerjeve bolezni ali na čustveno izčrpanost zaradi preveč dela in stresa (10, 19, 26). Glede na močan čustveni odziv do tistih, ki njegovih odkritij niso sprejemali, menimo, da je v sebi nosil globok občutek krivde zaradi številnih smrti mater, ki jih je sam povzročil. To priznava tudi sam v svoji knjigi (1). Prav lahko je šlo samo za psihično izgorelost in začetno aterosklerozo (13).

Bil je hospitaliziran na psihiatrični ustanovi na Dunaju, kjer je po dveh tednih (13. avgusta 1865) umrl zaradi gangrene rane na prstu in sepse, torej zaradi bolezni, proti kateri se je boril vse življenje. Tudi o njegovi smrti je veliko hipotez, od ran, ki so mu jih prizadeli čuvaji pri mučenju, do tega, da se je poškodoval sam.

Semmelweisovo odkritje je bilo pre-zgodnje, da bi ga sodobniki razumeli. Luis Pasteur je teorijo bolezenskih klic postavil 12 let kasneje. Šele 30 let po Semmelweisovem odkritju je Pasteur leta 1879 izoliral bakterijo *Streptococcus pyogenes* iz maternice in krvi ženske, ki je umrla za puerperalno sepsu (13). To so torej bili Semmelweisovi delci trupel oz. razpadla organska snov.

AVTOINFEKCIJA KOT VZROK PUERPERALNE SEPSE

Semmelweis se je zavedal, da njegova teorija prenosa delcev trupel oz. razpadlih organskih snovi ne pojasni vseh primerov puerperalne sepse, ampak le tiste, ki so bili v njegovem času na njegovi kliniki najpogostejši, namreč vnos razpadlih organskih stvari v genitalni trak pri notranjem pregledu porodnice, z inštrumenti in na druge načine. V manjšem številu primerov lahko razpadle organske snovi nastanejo tudi



Slika 5. Naslovnica glavnega Semmelweisovega dela Etiologija, pojem in profilaksa porodnega prisada (nem. *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*), objavljenega leta 1861 (1).

v telesu bolnice in Semmelweis je za takšne primere v svoji knjigi velikokrat, kar 71-krat v različnem kontekstu, uporabil izraz avtoinfekcija (nem. *Selbstinfection*) (1).

Semmelweis našteva primere, ko lahko razpadle organske snovi nastanejo v telesu matere: zastajanje čišče, ostanki posteljice in jajčnih ovojev, krvni strdki v maternični votlini, zmečkanine porodne poti zaradi podaljšane dobe iztisa ploda oz. druge porodne dobe ali kot posledica porodniških operacij (npr. težak kleščni porod) idr. Vendar lahko podaljšano dobo iztisa ploda skrajšamo s pravočasnim operativnim posegom. Operacija mora biti čim bolj nežna, opravljena z občutkom. Izogibati se je treba težkim kleščnim porodom (npr. z rotacijo glavice), skratka vsemu, kar povečuje tveganje za zmečkanine porodne poti. Posteljico in plodove ovoje je treba v celoti odstraniti iz telesa itd. (1).

Hegar in sodelavci so imeli pomisleke glede Semmelweisovega izraza avtoinfekcija, vendar so ugotovili, da je izraz dober in da ga nima smisla spreminjati (2).

Primerov avtoinfekcije se ne da vedno preprečiti. Vendar je bil Semmelweis prepričan, da zaradi avtoinfekcije umre manj kot 1/100 otročnic. Prepričan je bil tudi, da bo morda v prihodnosti umrla 1/400 porodnic, nikakor pa ne 1/100, in da bodo to primeri avtoinfekcije (1).

Danes vemo, da so razpadle organske snovi v telesu pravzaprav bakterije, ki jih v Semmelweisovem času še niso poznali. Primeri, kdaj se razmnožijo, so pravzaprav dejavniki tveganja za nastanek okužbe. Pojem avtoinfekcija je še sedaj razložen v Slovenskem medicinskem slovarju in pomeni okužbo organizma z mikroorganizmi, ki so v ali na telesu (27).

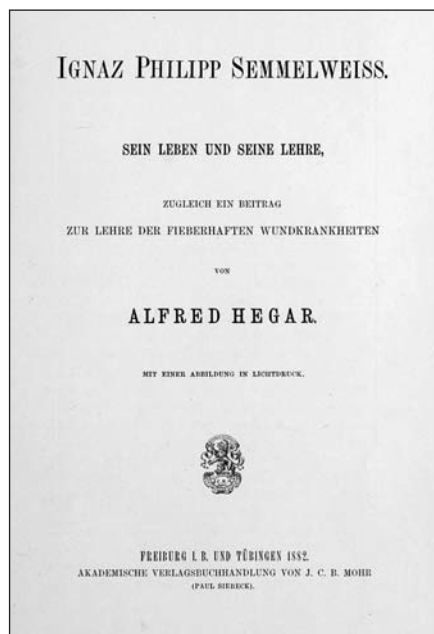
PRIZNANJE SEMMELWEISOVEGA ODKRITJA

Po smrti je bil Semmelweis do 80. let 19. stoletja skoraj pozabljen, tudi na Dunaju in na Madžarskem (21). Njegovo odkritje in

metoda dezinfekcije v porodništvu ni imela večjega vpliva niti na samo porodništvo.

Šest let po izidu Semmelweisove knjige Etiologija, pojem in profilaksa porodnega prisada in skoraj 20 let po Semmelweisovem odkritju je začel angleški kirurg Joseph Lister (1827–1912) pisati članke o uspešni uporabi karbolne kisline, poznane tudi po izrazu fenol za dezinfekcijo v kirurgiji (22, 28). Hitro je postal znan. Metoda se je razširila v porodništvo in tudi v slovenske učbenike za babice (29).

Lister v samih začetkih ni poznal Semmelweisa in je bilo odkritje samostojno, navdahnjeno s Pasteurjevimi odkritji. Mislimo, da je razlika v sprejetju Semmelweisa in Listerja predvsem v tem, da Semmelweis ni veliko pisal. Lister pa je objavljajal od leta 1867 dalje v svetovno znanih revijah British Medical Journal in The Lancet (22, 28).



Slika 6. Naslovnica knjige Alfreda Hegarja: Ignac Filip Semmelweis. Njegovo življenje in njegov nauk (nem. *Ignaz Phillip Semmelweis. Sein Leben und seine Lehre, zugleich ein Beitrag zur Lehre der fieberhaften Wundkreinkeiten*), objavljena leta 1882 (2).

Semmelweisa, ki je znanstveno dokazal učinkovitost antiseptičnih metod, so ponovno odkrili v 80. letih 19. stoletja. Takrat so pozabili na njegove karakterne pomanjkljivosti in ga začeli slaviti. Predstavili so ga kot krivično spregledanega junaka in mučenika (13, 21, 22). Hegar, vsem ginekologom znan po dilatatorjih, je 17 let po Semmelweisovi smrti (1882) izdal knjigo o njegovem življenju in nauku (slika 6) (2).

Kot da bi se Semmelweisu hoteli oddolžiti za dolga leta brezbržnosti, so mu začeli postavljati spomenike (leta 2018 tudi v Mariboru) in spominske plošče, po njem so poimenovali univerzo v Budimpešti, kliniko na Dunaju, bolnišnico v madžarskem mestu Miskolc, muzej v njegovi rojstni hiši, izdali so spominske zlatnike (madžarskega leta 1968 in avstrijskega leta 2008) in številne priložnostne znamke. Njegova tragična usoda nepriznanega odkritelja je navdihovala pisanje znanstvenih monografij, člankov, knjig in dram ter snemanje filmov. Po njem so poimenovali asteroid. Verjetno je malo oseb, o katerih bi lahko toliko prebrali na internetu.

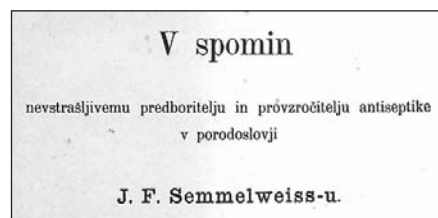
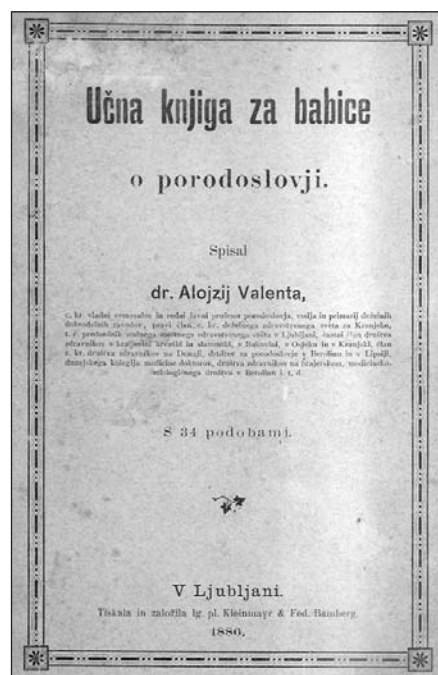
Po Semmelweisu imenujemo tudi refleks, da nasprotujemo novim dokazom in novemu znanju samo zato, ker so v nasprotju z uveljavljenimi normami, prepričanjem in ustaljenimi vzorci (30).

SEMMELEWEIS IN SLOVENSKO PORODNIŠTVO

Semmelweisova odkritja glede vzrokov in preprečevanja puerperalne sepse so imela velik vpliv na slovensko porodništvo v naslednjih 100 letih po njegovi smrti. To vidimo iz babiških učbenikov v slovenskem jeziku. Ti so bili zelo pomembni za izobraževanje babic, prenos znanja iz babiške šole v prakso, kakor tudi za usklajevanje znanja med babicami in zdravniki in celo za prenos porodniškega znanja na zdravnike (31).

Alojzij Valenta (1830–1918) je bil od leta 1857 do 1898 profesor na ljubljanski babiški šoli. Doktoriral je na Dunaju leta 1854, torej štiri leta po Semmelweisovem odho-

du (3). Prepričani smo, da je že tedaj slišal za Semmelweisa, vendar ga v svojem prvem učbeniku Porodoslovje za babice leta 1860 še ne upošteva. Navodila za babice pri porodniških preiskavah so med drugim ta, naj bodo kolikor mogoče čiste in da naj si pred preiskovanjem in po njem skrbno umijejo roke. Puerperalno sepo je imenoval »poporodna vročica« in piše, da skoraj vsaka otročnica, ki zboli zanj, umre (32). Svoj drugi učbenik Učna knjiga za babice v porodoslovji je leta 1886 posvetil »V spomin nevstrašljivemu predboritelju in provzročitelju antiseptike v porodoslovji J. F. Semmelweiss-u« (slika 7). Pri navodilih



Slika 7. Učbenik porodništva za babice Alojzija Valente (1886) in posvetilo Semmelweisu (29).

babicam je zelo natančen: po umivanju si mora babica dezinficirati roke z raztopino karbolne kisline (tako kot pri Listerju) ali raztopino hipermangana, kazalec in sredinec pa še s 4 % karbolnim oljem. Svoje inštrumente mora po uporabi umiti z vodo in karbolno kislino, pred ponovno uporabo pa še namazati s karbolnim oljem. Puerperalno sepsa je preimenoval v »pravo fibro otročnic«, ki je ena najhujših bolezni, zaradi katere skoraj vsaka otročnica, ki zboli, tudi umre. Največkrat je vzrok te bolezni okuženje po onesnaženih prstih ali inštrumentih babice. Otročnica se lahko tudi sama okuži, npr. zaradi gnijočih ostankov posteljice (29).

Alfred Valenta (1860–1926) je nasledil očeta kot profesor na ljubljanski babiški šoli leta 1898 in deloval do leta 1918. Napisal je učbenika Učna knjiga za babice. Prva izdaja je izšla leta 1903, druga pa leta 1911. Po umivanju rok z vročo vodo, milom in ščetko zahteva še dezinfekcijo rok z 2 % lizolovo raztopino in tako očisti roke »nalezljivih glivinih troskov«. Pri boleznih poporodnega obdobja uporablja za puerperalno sepsa v prvi izdaji izraz »otročica«, v drugi pa »otročniška vročica«, ki jo deli na krvno otrovanje, vgnojenje krvi in splošni prisad trebušnice. Če otročnica zboli zaradi kršenja pravil glede čistoče in razkuževanja, babica zapade sodni kazni. Semmelweisa v učbenikih ne omenja (33, 34).

Prim. dr. Alojz Zalokar (1887–1944) je vodil babiško šolo od leta 1918 do svoje smrti. V svojih zapiskih Predavanja o babištvu za učenke državne babiške šole v Ljubljani (1921) zahteva dezinfekcijo spolovila in okolice z 2 % lizolovo raztopino ter umivanje in razkuževanje rok strogo po predpisih. Vendar roke po dezinfekciji niso sterilne. Tudi pri notranji porodniški preiskavi se lahko prenesejo bakterije z zunanjega spolovila do materničnega ustja. Priznava, da se v prav redkih slučajih porodnice okužijo, ne da bi krivda zadela babice, in takšnih slučajev ne moremo preprečiti.

Za puerperalno sepsa uporablja izraz »splošna otročnica vročica« (35). Semmelweisa ne omenja, pač pa priznava v svojem poročilu iz leta 1925 za obdobje 1920–1924 Semmelweisu pomen odkritja izvora puerperalne sepse in da so si ta odkritja naglo utrla pot do nas. Obenem priznava, da se kljub vsem ukrepom asepsa in antisepsa ta bolezen ni še mogla iztrebiti. V tem obdobju je bila smrtnost mater 1,1 % vseh porodov in v 47 % je bil vzrok smrti puerperalna sepsa (36). V naslednjih letih se je smrtnost mater zmanjševala in je bila v letih 1931–1936 le še 0,43 %. Slab rezultat naveden za leto 1928, ko je umrlo 1,77 % porodnic in v več kot polovici primerov je bila vzrok sepse nepojasnjenega izvora (37).

Po drugi svetovni vojni je o Semmelweisovemu odkritju pisal tudi Vito Lavrič (1906–1997) v vseh treh izdajah učbenika Porodništvo za babice (leta 1949, 1959 in 1966). Bil je prepričan, da se v večini primerov bolezenske klice vnašajo od zunaj z nerazkuženimi ali nezadostno razkuženimi rokami in instrumenti pri porodniški preiskavi in pri porodniških operacijah. V redkih primerih je mogoča tudi avtoinfekcija, ko so mikrobi že v telesu porodnice ali otročnice in se iz prvotnega mesta (npr. nožnice) razširijo po telesu. Babicam priporoča sterilne guméne rokavice, ki jih ta sterilizira tako, da jih kuha pet minut in nato obleče mokre na razkužene roke (23, 38, 39). Za puerperalno sepsa uporablja izraz »porodni prisad«. V začetku 60-ih let prejšnjega stoletja je bilo porodov na domu v Sloveniji še približno 15 % in nekateri zdravstveni domovi so imeli za terenske babice že pripravljene sterilne komplete (tudi suho sterilizirane rokavice) za te porode (39). Babiško šolo v Ljubljani je Vito Lavrič vodil od leta 1944 do 1977 (31).

ZAKLJUČEK

Še dolgo po Semmelweisu je bil vnos bakterij s strani zdravstvenega osebja najpomembnejši vzrok puerperalne sepse. Splošno

je znano, da sedaj bakterije v razvitem svetu praviloma ne vnašamo v materino telo zdravstveni delavci, ampak so povzročitelji vnetij spolovil bakterije, ki so že naseljene (kolonizirane) v materinem telesu, v nožnici ali kanalu materničnega vratu. Ob določenih pogojih, največkrat po porodu, lahko prodrejo v maternično votlino in povzročijo vnetje (endometritis), ki se lahko razširi v notranjost (40). Torej gre za avtoinfekcijo in pravilno je bilo Semmelweisovo razmišljanje, da bo ta v prihodnosti glavni vzrok puerperalne sepse. Za puerperalni sepso ni kriv samo *S. pyogenes*, ampak tudi številne druge bakterije (41). Zdravstveni delavci lahko te bakterije prenašamo z enega na drugo mesto npr. pri notranjih porodniških preiskavah in operacijah, kot je carski rez.

Z odkritjem sulfonamidov sredi tridesetih let prejšnjega stoletja in antibiotikov

se je smrtnost mater zaradi puerperalne sepse v primerjavi s Semmelweisovim časom zelo zmanjšala. Steriliziramo vse, kar se da sterilizirati. Ostalo dezinficiramo (kožo, aparate, prostore idr). Vendar matere še vedno umirajo v povezavi z nosečnostjo in porodom in več ko 60 % smrti je v poporodnem obdobju (41). Če gledamo svet kot celoto, je bila leta 2015 smrtnost mater še vedno 216/100.000 živorojenih otrok in sepsa je bila v 11 % vzrok smrti. Skoraj vse matere (99 %) umrejo v deželah v razvoju. Na svetu so ogromne razlike med razvitiimi deželami in deželami v razvoju, kjer je smrtnost mater tudi do 100-krat večja (42). Ob takih razlikah bi se vsi morali zamisliti, tako kot se je zamislil Semmelweis, ko je videl razliko v smrtnosti mater med zdravniško in babiško porodniško kliniko na Dunaju.

LITERATURA

1. Semmelweis IP. Die Ätiologie, der Begriff und die Prophylaxe des Kindbettfiebers. Pest, Wien, Leipzig: CA Hartleben's Verlags-Expedition; 1861. p. I–VI, 1–554.
2. Hegar A. Ignaz Philipp Semmelweis. Sein Leben und seine Lehre. Zugleich ein Beitrag zur Lehre der fieberhaften Wundkrankheiten. Freiburg-Tübingen: Mohl; 1882. p. 1–52.
3. Borisov P. Ginekologija na Slovenskem od nastanka do 80. let 20. stoletja. Ljubljana: Slovenska akademija znanosti in umetnosti; 1995. p. 126, 353.
4. De Costa CM. »The contagiousness of childbed fever«: A short history of puerperal sepsis and its treatment. *Med J Aust.* 2002; 177 (11): 668–71.
5. Plenčič MA. . O bolezenskem kontagiju. Ljubljana: Inštitut za zgodovino medicine; 1998. p. 1–159.
6. Furlan Hrbar D. Dr. Marko Anton Plenčič, predhodnik mikrobiologije. *ISIS.* 2015; (12): 70–1.
7. Dunn PM. Dr Alexander Gordon (1752–99) and contagious puerperal fever. *Arch Dis Child Neonatal Ed.* 1998; 97 (3): F232–33.
8. Holmes OW. Contagiousness of puerperal fever. *The New England Quarterly Journal of Medicine and Surgery.* 1843; 1: 503–29.
9. Meigs CD. On the nature, signs, and treatment of childbed fevers; in a series of letters. Letter VI. Philadelphia: Blanchard and Lea; 1854. p. 83–118.
10. Dunn PM. Ignac Semmelweis (1818–1865) of Budapest and the prevention of puerperal fever. *Arch Dis Child Neonatal Ed.* 2005; 90 (4): F345–8.
11. Semmelweis University, History. Ignác Semmelweis [internet]. Budapest: Semmelweis University; c2018. [citirano 2018 Apr 10]. Dosegljivo na: <http://semmelweis.hu/english/the-university/history/ignac-semmelweis/>
12. Shaikh S, Caudle D. Ignaz Philipp Semmelweis (1818–1865) [internet]. Tempe (AZ): Arizona State University; c2018 [citirano 2019 Jan 31]. Dosegljivo na: <http://embryo.asu.edu/handle/10776/11467>
13. Kásler M. Ignaz Semmelweis, the saviour of mothers. *Civic Review.* 2018; 14 (Special Issue): 385–410.
14. Wright-Mendoza J. The man who invented modern infection control [internet]. *JSTOR Daily*; c2019 [citirano 2019 Mar 11]. Dosegljivo na: <https://daily.jstor.org/the-man-who-invented-modern-infection-control/>
15. Noakes TD, Borresen J, Hew-Butler T, et al. Semmelweis and the aetiology of puerperal sepsis 160 years on: An historical review. *Epidemiol Infect.* 2008; 136 (1): 1–9.
16. Kirsch A J. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome [internet]. *Medscape*; 2020 [citirano 2021 Nov 4]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/953492-overview>
17. Škoda J. Abhandlung über Perkussion und Auskultation. Wien: J.G. Ritter; 1839.
18. Johnson J. L. Inferring and explaining. Portland: Portland State University Library; 2019, p. 70–71.
19. Zoltán I. Ignaz Semmelweis, German–Hungarian physician [internet]. *Encyclopaedia Britannica*; c2019 [citirano 2019 Jan 20]. Dosegljivo na: <https://www.britannica.com/biography/Ignaz-Semmelweis>
20. Markel H. In 1850, Ignaz Semmelweis saved lives with three words: Wash your hands. [internet]. *NewsHour Productions LLC*; c1996–2019 [citirano 2018 October 16]. Dosegljivo na: <https://www.pbs.org/newshour/health/ignaz-semmelweis-doctor-prescribed-hand-washing>
21. Loudon I. Semmelweis and his thesis. *J R Soc Med.* 2005; 98 (12): 555.
22. Loudon I. Ignaz Phillip Semmelweis' studies of death in childbirth. *J R Soc Med.* 2013; 106 (11): 461–3.
23. Lavrič, V. Porodništvo. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1959. p. 109–11, 434–6.
24. Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Qual Saf Health Care.* 2004; 13 (3): 223–4.
25. Semmelweis IP. Offener Brief an sämtliche Professoren der Geburtshilfe. Ofen: König. ungar. Universitäts Buchdruckerei; 1862. p. 1–92.
26. Obenchain T.G. Genius Belabored: Childbed Fever and the Tragic Life of Ignaz Semmelweis. Tuscaloosa: University of Alabama Press; 2016. p. 204.
27. Sodelavci medicinske fakultete idr. Semmelweis. V: Legan M, Petrovič D, Sket D eds. *Slovenski medicinski slovar.* 2012. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. p. 101.
28. Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Br Med J.* 1867; 2 (351): 246–8.
29. Valenta A. Učna knjiga za babice o porodnoslovji: s 34 podobami. Ljubljana: Ig. pl. Kleinmayr in Fed. Bamberg; 1886. p. 50–1, 242–5.
30. Lavrič M. Semmelweisov refleks. *Dr. Pincus.* 2018; 6: 3.

31. Kralj B. Zgodovinski oris babištva na slovenskem. In: Kralj B, Novinšek S. Babištvo skozi čas: zbornik ob 250-letnici ustanovitve Babiške šole v Ljubljani. Ljubljana: Visoka zdravstvena šola; 2003. p. 9–18.
32. Valenta A. Porodoslovje za babice. Ljubljana: Jožef Blaznik; 1860. p. 54, 259–60.
33. Valenta A. Učna knjiga za babice: z 51 slikami. Ljubljana: Oton Fischer; 1903. p. 47–9, 199–202.
34. Valenta A. Učna knjiga za babice s 60 slikami. Druga, pomnožena izdaja. Ljubljana: Rihard Drischel; 1911. p. 51, 200–2.
35. Zalokar A. Predavanja za učenke državne babiške šole v Ljubljani. Ljubljana; 1921. p. 54–7, 262.
36. Zalokar A. Pet let ginekologije in porodništva. Ljubljana: Tiskovna zadruga; 1925. p. 35–40.
37. Zalokar A. Poročilo o ginekološkem in porodniškem delu v l. 1920–1936. Ljubljana: Tiskovna zadruga; 1937. p. 48–9.
38. Lavrič V. Porodništvo. Ljubljana: Mariborska tiskarna; 1949. p. 114, 398–400.
39. Lavrič V. Porodništvo. Tretja izdaja. Ljubljana: Šola za zdravstvene delavce za ginekološki in porodniško smer; 1966. I. del p. 93, 144, II. del p. 213–4.
40. Wong A W. Postpartum Infections [internet]. WebMD LLC; c1994–2019 [citirano 2019 Jan 20]. Dosegljivo na: <https://emedicine.medscape.com/article/796892-overview>
41. Lavrič M. Porodništvo. Tretja izdaja. Celje: Visoka zdravstvena šola; 2018. p. 210, 214.
42. UNICEF DATA. Maternal mortality fell by almost half between 1990 and 2015 [internet]. Unicef; 2017 [citirano 2019 Jan 20]. Dosegljivo na: <https://data.unicef.org/topic/maternal-health/maternal-mortality/>

Prispelo 19. 2. 2019

Nika Troha¹, Eda Bokal Vrtačnik²

Mikrobiom ženskega reproduktivnega trakta – pregledni prispevek

The Microbiome of the Female Reproductive Tract – A Review Article

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikrobiom/mikrobiota, reproduktivni trakt, disbioza, *Lactobacillus*, neplodnost, nosečnost, ginekološki rak

S preučevanjem mikroorganizmov človeškega telesa, njihove fiziološke in patofiziološke vloge se v zadnjih letih ukvarjajo tako rekoč vsa področja medicine. V tem prispevku se bomo glede na podatke iz literature posvetili mikrobiomu na področju reproduktivne medicine. Bakterijska kolonizacija reproduktivnega trakta je pogosta tudi pri zdravih, asimptomatskih ženskah in ni vedno patološka. Dosedanjim raziskavam je skupna ugotovitev pomembnosti zaščitne vloge *Lactobacillus* spp. v vseh anatomskih delih reproduktivnega trakta. Prevlada *Lactobacillus* spp. je dokazano povezana z ugodnim reproduktivnim in perinatološkim izidom. Tehnologije naslednje generacije analize DNK nam omogočajo vse bolj podrobno razumevanje vpliva mikrobioma na reproduktivno zdravje, spreminjanje njegove sestave glede na endogene in eksogene dejavnike, njegovo vlogo v zanositvi, vzdrževanju nosečnosti ter pojavnosti zapletov v nosečnosti. Novi dokazi kažejo tudi na morebitno vlogo disbioze v razvoju in napredovanju ginekoloških malignomov. Z raziskovanjem mikrobioma se tako odpirajo možnosti izboljšanja zdravljenja in preprečevanja ginekoloških obolenj, vključno z neplodnostjo.

ABSTRACT

KEY WORDS: microbiota/microbiome, reproductive tract, dysbiosis, *Lactobacillus*, infertility, pregnancy, gynaecological malignancies

In recent years there has been extensive research regarding the microbial composition of the human body and its physiological and pathophysiological functions in almost every field of medicine. In the following review, we will focus on the microbiome of the reproductive tract based on the findings in the current literature. According to research, bacterial colonisation of the reproductive tract is common even in a population of healthy asymptomatic women and is not always regarded as pathological. *Lactobacillus*-dominance throughout the reproductive tract is considered the ultimate protective factor as it is consistently associated with reproductive success and positive obstetrical outcomes. Next generation DNA technologies have revealed a better understanding of the microbial influence

¹ Nika Troha, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; nika0troha@gmail.com

² Prof. dr. Eda Bokal Vrtačnik, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

on reproductive health, their role in the implantation and maintenance of pregnancy, and shifts in bacterial composition due to various endogenous and exogenous factors. Emerging evidence shows a possible role of dysbiosis in the development and progress of gynaecological malignancies. These advances have enabled us to improve the current treatment options for many gynaecological conditions, including the treatment of infertility.

UVOD

Mikroorganizme – bakterije, viruse, kvasovke, glive, arheje in praživali –, ki kolonizirajo človeško telo ali določen anatomske predel, imenujemo mikrobiota. Izraz mikrobiom opredeljuje genom mikroorganizmov in okolja, ki ga le-ti naseljujejo (1, 2). Večja raziskovanja mikrobioma so se začela hkrati z začetkom projekta Človeški mikrobiom (pod okriljem National Institute of Health) v ZDA leta 2007 (3, 4). Sprva so prisotnost mikroorganizmov določali s pomočjo mikrobioloških kultur, vendar imajo te številne omejitve, saj se pogoji za rast med mikroorganizmi močno razlikujejo (5). Kljub temu pa so mikrobiološke kulture dokazale prisotnost mikroorganizmov v anatomske predelih, ki so do tedaj veljali za sterilne (6, 7). Danes so osrednje metode raziskovanja mikrobioma tehnologije naslednje generacije sekvencioniranja DNK, ki uporabljajo gen 16S rRNK, edinstven za bakterijski genom. Ta gen vsebuje mnoge hipervariabilne regije, ki služijo kot prepoznavne sekvence različnih rodov bakterij (2). Bakterije, katerih genomi so si v tej sekvenci podobni nad 97 %, združujemo v operative taksonomske enote (angl. *operational taxonomic units*, OTU) (8). Raznolikost mikroorganizmov določenega anatomskega področja je opredeljena s številom različnih mikroorganizmov. Raznolikost mikroorganizmov znotraj enega anatomskega področja je imenovana alfaraznolikost, beta-rznolikost pa primerja raznolikost mikroorganizmov med dvema anatomskima področjema (2, 3, 8).

SESTAVA MIKROBIOMA ŽENSKEGA REPRODUKTIVNEGA TRAKTA

V zadnjih desetletjih so številne raziskovalne skupine preučevale sestavo mikrobiote v različnih anatomske predelih v ženskem reprodukativnem traktu. Najbolj raziskana je sluznica nožnice, vendar izsledki nedavnih raziskav kažejo, da so tudi druga področja, ki so do sedaj veljala za sterilna (npr. maternična votlina in zgornji del reprodukativnega trakta), poseljena s številnimi mikroorganizmi (6, 7, 9). Bakterije so namreč dokazali v jajcevodih in folikularni tekočini tudi pri ženskah brez predhodno znane patologije jajcevodov, sterilna pa naj ne bi bila niti posteljica (9–12). Določene bakterije so ključne za homeostazo posameznega področja. Prekinitev normalnega ravnovesja mikroorganizmov oziroma razrast patogenih bakterij na nekem področju imenujemo disbioza (13). Najpogostejša družina mikroorganizmov ženskega reprodukativnega trakta so rod *Lactobacillus* spp. (4). V prispevku Koedooder R. in sodelavci je iz 51 člankov povzeta sestava mikrobiomov posameznih anatomske predelov ženskega reprodukativnega trakta, ki je razdeljen na štiri anatomske predele: nožnica, kanal materničnega vratu, maternična votlina in zgornji reprodukativni trakt (ZRT). V nožnici se pri zdravih asimptomatskih ženskah poleg *Lactobacillus* spp. najpogosteje nahaja red *Bifidobacteriaceae*, bakterije družine *Prevotellaceae* in *Veillonellaceae*. Mikrobiom materničnega vratu je podoben kot v nožnici; tu so poleg

Lactobacillus spp. v večini družina *Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae* in *Streptococcaceae*. Maternično votlino poleg *Lactobacillus* spp. najpogosteje naseljuje družina *Streptococcaceae*. Družini *Peptostreptococcaceae* in *Propionibacteriaceae* pa sta bili dokazani le v ZRT (2).

Mikrobiom nožnice

Vloga *Lactobacillus* spp.

V sluznici nožnice prevladujejo *Lactobacillus* spp., ki s proizvodnjem H_2O_2 in presnavljanjem glikogena v glukozo ter maltozo do mlečne kisline vzdržujejo nožnični pH med 3,5 in 4,5 (4). Nizek pH je glavni omejujoči dejavnik rasti patogenih bakterij (9). *Lactobacillus* spp. proizvajajo D-izomer mlečne kisline, medtem ko je človeško telo samo sposobno proizvodnje le njene L-izomerne oblike. D-izomerna oblika z nadziranjem matriksne metaloproteinaze ohranja integriteto čepa materničnega vratu, s tem omeji vertikalni prenos bakterij iz nožnice v maternico in tako deluje bolj zaščitno kot njena L-izomerna oblika (14). Nekatere vrste *Lactobacillus* spp. so sposobne poleg že omenjenih protimikrobnih presnovkov sintetizirati tudi specifične beljakovine, imenovane bakteriocini, ki imajo bakteriostatično in bakteriocidno delovanje (15, 16). Za sluznico nožnice so pogoji preprečevanja vdora škodljivih mikroorganizmov tako najbolj ugodni, kadar v njej prevladujejo *Lactobacillus* spp. Za mikrobioto nožnice je v primerjavi z oralno ali gastrointestinalno mikrobioto zaradi prevladovanja *Lactobacillus* spp. značilna nižja alfa- in betaraznolikost (4). Najpogostejše vrste *Lactobacillus* spp. v nožnici so *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, in *L. jensenii*. *L. crispatus* sprošča najvišjo koncentracijo D-mlečne kisline in tako najbolj ščiti pred urogenitalnimi okužbami in slabimi reproduktivnimi izidi (14, 17). Mikrobiom nožnice lahko glede na prisotnost identificiranih bakterij delimo v pet razredov bakterij oz. bakterijskih stanj (angl. *community state*

types, CST), ki jih označujemo z rimskimi številkami. V skupini CST I prevladuje *L. crispatus*, v CST II *L. gasseri*, CST III *L. iners*, CST V *L. jensenii*, skupina IV pa vsebuje več anaerobov, kot so *Prevotella* spp., *Megasphaera* spp., *Atoponium* spp. in *Dialister* spp., ki porastejo na račun *Lactobacillus* spp. (18). Prisotnost skupine IV v nožnici je pogostejše povezana s prezgodnjim porodom (PP) (18, 19). Omenjene bakterijske skupine lahko prehajajo iz enega stanja v drugega, prehodi pa so odvisni od starosti ženske, menstruacijskega cikla, spolne aktivnosti, nosečnosti, dojenja, sladkorne bolezni, kajenja, stresa, eksogenih hormonov in rase (20). Znižanje koncentracije *Lactobacillus* spp. v nožnici se pogosto kaže kot simptomatsko obolenje, imenovano bakterijska vaginoza (BV), ki ga podrobneje obravnavamo v nadaljevanju članka.

Vpliv starostnih sprememb in menstruacijskega cikla na mikrobiom nožnice

Mikrobiota nožnice je v življenju ženske pod vplivom fizioloških, lahko pa tudi eksogenih spolnih hormonov. Pred menarho mikrobioto nožnice sestavljajo mikroorganizmi, podobni kožni in črevesni mikrobioti. Pojavljata se tako aerobna in anaerobna flora, najpogostejše *Prevotella* spp., *Enterobacteriaceae* (predvsem *Escherichia coli*), *Streptococcus* spp. in *Staphylococcus* spp. (6). Prevlada *Lactobacillus* spp. nastopi po puberteti, ko se lokalne razmere zaradi delovanja estrogena in progesterona spremenijo (21). Estrogeni spodbujajo proliferacijo nožničnega epitelija, tvorbo intraepitelijskega glikogena, progesteron pa podpira citolizo epiteljskih celic, ki izločajo glikogen. Povišana koncentracija glikogena ustreza mikroorganizmom, ki fermentirajo glukozo, kot je *Lactobacillus* spp. (14, 22). Med menstruacijo je mikrobiom bolj raznolik, stabilizira se predvsem ob naraščanju serumskega estrogena (23). V menopavznem obdobju je upad estrogena

dokazano povezan z upadom *Lactobacillus* spp. v nožnici (24). Nadomestno hormonsko zdravljenje v tem obdobju povrne kolonizacijo *Lactobacillus* spp. in tako zniža možnost razrasta patogenih bakterij (25).

Mikrobiom maternične votline

Novejše raziskave se iz raziskovanja vaginalnega mikrobioma usmerjajo v preučevanje mikroorganizmov v znotrajmaterničnem prostoru in ZRT. Preučevanje endometrijskega mikrobioma je zaradi nizke biomase pridobljenih vzorcev in s tem velike verjetnosti njihove kontaminacije zelo težavno. Raziskovalne skupine za pridobitev vzorcev endometrija uporabljajo različne pristope. Med neinvazivne pristope štejemo transcervikalni pristop, v nekaterih raziskavah pa so se poslužili invazivnih kirurških načinov s pomočjo laparoskopije in histeroskopije (9, 12, 26–28). Mitchell in sodelavci so vzorce endometrija pridobili s histološko resekcijo preparatov maternice po laparoskopsko asistiranih vaginalnih histerektomijah (29). Chen in sodelavci, ki so primerjali zanesljivost transcervikalnega s kirurškim pristopom, so pokazali, da je neinvazivni transcervikalni pristop ob skrbnem upoštevanju zaščitnih ukrepov pred kontaminacijo enako zanesljiv kot invazivni pristopi (9). Maternična votlina je dolgo veljala za sterilno okolje, mnoge raziskave pa so pokazale, da so tudi v endometriju prisotni raznovrstni mikroorganizmi (6, 29). Izvor bakterij v maternici skuša pojasniti več hipotez. Najpogostejša razlaga prisotnosti mikroorganizmov v maternici je njihova ascendentna selitev iz nožnice (7). Zervomanolakis in sodelavci so s pomočjo histerosalpingoscintigrafije, merjenja znotrajmaterničnega pritiska, elektromiografije in doplerskega UZ uspeli dokazati ascendentno pot z radionuklidi označenih delcev humanega serumskega albumina. Maternica in jajcevod tako delujejo kot peristaltična črpalka, ki omogoča prenos seme-

na do jajčnika, v katerem se nahaja dominantni folikel. Predvideva se, da je omenjeni transport prisoten tudi pri prenosu bakterij v maternico. Število radionuklidno označenih delcev v jajcevodu se je povečalo ob vnosu oksitocina, kar nakazuje na njegovo pomembno vlogo v peristaltični aktivnosti maternice in jajcevodov (30). Več materničnih kontrakcij se pojavlja med folikularno fazo menstruacijskega cikla (31, 32). Poleg predpostavke o širjenju mikroorganizmov iz nožnice obstajajo tudi domneve o hematogenem prenosu iz oralnega in gastrointestinalnega trakta (10, 33, 34). Aagaard in sodelavci, ki so dokazali prisotnost bakterij v posteljici, so največje ujemanje mikrobioma posteljice našli prav z mikrobiomom ustne votline (10). Možen vir širjenja mikroorganizmov do zgornjega reprodukativnega trakta je tudi retrogradni prenos preko jajcevodov in kontaminacija preko predhodnih postopkov zunajtelesne oploditve, drugih znotrajmaterničnih posegov ter spolnih odnosov (35–40, 46). Mikrobiom endometrija se po izsledkih raziskav precej razlikuje od nožničnega mikrobioma. V obeh anatomskih predelih je ključna prevlada *Lactobacillus* spp. (26). Prevlada drugih bakterij vodi v disbiotično stanje, kar je dejavnik tveganja za mnoga ginekološka obolenja, vključno z neplodnostjo. Za mikrobiom maternične votline je značilna večja alfaraznolikost in manjša količina najdenih bakterij v primerjavi z nožnico (29). Sluznica materničnega vratu namreč vsebuje protimikrobne peptide, vnetne citokine in imunoglobuline, ki preprečujejo vnos mikroorganizmov v maternico (41, 42).

Vplivi na mikrobiom maternične votline

Glede hormonskega uravnavanja endometrijske mikrobiote še ni enotnega mnenja, saj so si izsledki raziskav pogosto nasprotujoči. Zato še ni povsem znano, ali imajo spolni hormoni enak vpliv na maternično mikrobioto, kot ga imajo na mikrobioto v nožnici (35). Moreno in sodelavci so pre-

učevali hormonsko regulacijo endometrijskega mikrobioma v postopku zunajtelesne oploditve (ZTO). Endometrijske vzorce so analizirali v prereceptivni fazi – dva dni po vrhu luteinizirajočega hormona (LH) in v receptivni fazi – sedem dni po LH-vrhu istega menstruacijskega cikla. Dokazali so, da je endometrijski mikrobiom v obeh fazah izredno stabilen, bakterijska raznolikost endometrijske tekočine se namreč pri 81,8 % žensk med fazama ni spreminjala. Zaključili so, da endometrijski mikrobiom kljub znanemu vplivu hormonov na celice endometrija najverjetneje ni hormonsko nadzorovan znotraj menstruacijskega cikla oziroma v času endometrijske receptivnosti (28). Po drugi strani pa so Chen in sodelavci dokazali večji porast bakterij v nožnici in v maternični votlini v proliferativni fazi menstruacijskega cikla, saj je tedaj več substrata za pirimidinsko in purinsko sintezo. V sekretorni fazi naj bi prevladoval metabolizem porfirina, arginina in prolina ter razgradnja benzoata. Omenjeni rezultati pričajo o morebitnih cikličnih spremembah materničnega mikrobioma (9). To ugotovitev podpirajo tudi rezultati raziskave Khan in sodelavcev, ki so pokazali povečano število bakterijskih kolonij ob uporabi agonistov gonadoliberina (angl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), ki spremenijo hormonsko stanje endometrija (43, 44). V drugi raziskavi Moreno in sodelavcev je bil preučevan tudi pH endometrijske tekočine, ki je bil glede na rezultate neodvisen od prisotnosti bakterij in deleža *Lactobacillus* spp. v maternici, zato se ni izkazal za dobrega pokazatelja sestave endometrijskega mikrobioma. To nakazuje na morebitno drugačno vlogo *Lactobacillus* spp. v maternici od nožnice, kjer so ti ključni predvsem za ohranjanje nizkega pH (45). Kot že omenjeno, tako na vaginalni kot na endometrijski mikrobiom vplivajo tudi invazivni posegi na maternici in postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) (37, 46). O tem priča raziskava Hyman in sodelav-

cev, ki je pokazala vpliv postopkov OBMP na mikrobiom nožnice. Pri tretjini od 30 žensk v raziskavi so se med postopkom pojavile bakterije, ki pred punkcijo foliklov in prenosom zarodkov niso bile prisotne (46). Kyon in sodelavci so v populaciji japonskih žensk dokazali razlike v mikrobiomu endometrija žensk, ki se obravnavajo zaradi neplodnosti (zajete so bile tako bolnice, ki so že vključene v postopke OBMP, kot tiste, ki še niso bile v OBMP-postopkih), in zdravo populacijo žensk. Izkazalo se je, da ima endometrijska sluznica pri ženskah v postopkih OBMP statistično pomembno nižji delež *Lactobacillus* spp. kot sluznica žensk, ki se niso zdravile zaradi neplodnosti ali pa niso bile vključene v postopke OBMP (37).

Obstaja tudi nekaj drugačnih teorij o vplivu na endometrijsko mikrobioto, ena od njih ugotavlja pomembnost vpliva črevesnih bakterij na hormonsko stanje ženske. Mikroorganizmi v črevesju naj bi preko izločanja β -glukuronidaze, ki dekonjugira estrogen do njegovega aktivnega presnodka, vplivali na delež prostih estrogenov v telesu ženske (47). Za dokaz povezav med omenjenima mikrobiomoma pa so potrebne nadaljnje podrobnejše raziskave.

Mikrobiom zgornjega reprodukativnega trakta

V zadnjih letih so se pojavile raziskave, ki so preučevale mikrobiom zgornjega reprodukativnega trakta – vsebine jajcevodov, folikularne tekočine, Douglasovega prostora in peritonealne tekočine. Zbiranje vzorcev ZRT je zahtevnejše in invazivnejše kot v primeru maternične sluznice in nožnice. Prva tovrstnih raziskav je bila Cottell in sodelavci, v kateri so leta 1996 poročali o porastu bakterij v vzorcih folikularne tekočine, pridobljene v času punkcije foliklov znotraj postopka ZTO. Tovrstna najdba je bila tedaj ocenjena kot kontaminacija in ne prava kolonizacija (48). Pelzer in sodelavci pa so leta 2013 dokazali prisotnost mikroorganizmov v folikularni

tekočini, ki so jih ločili na prave kolonizatorje in kontaminante. Pravi kolonizatorji so bile bakterije, najdene v folikularni tekočini ob punkciji foliklov, ne pa tudi v vzorcih nožnice. V omenjeni raziskavi je bila prisotnost *Lactobacillus* spp. v foliklih jajčnika povezana z ugodnim izidom postopka OBMP, s primernim zorenjem in uspešnim prenosom zarodkov (11). Miles in sodelavci so poleg vzorcev nožnice, materničnega vratu in endometrija pridobili tudi vzorce miometrija, jajcevodov in peritonealne tekočine. Dokazali so, da so mikroorganizmi v teh anatomskih regijah bolj raznoliki kot v nožnici (49). Chen in sodelavci pa so, pričakovano glede na značilnosti mikrobioma endometrija, ugotovili veliko kvantitativno razliko bakterij v ZRT. Dokazali so tudi, da se vrste bakterij v ZRT razlikujejo med pred- in pomenopavzalnimi ženskami, kar je znak njegovega morebitnega hormonskega uravnavanja (9).

MIKROBIOM REPRODUKTIVNEGA TRAKTA ŽENSKE IN NEPLODNOST

Bakterijska vaginoza (BV) je obolenje nožnice, ki prizadene do 30 % žensk v reprodukativnem obdobju (50). Zanj je značilna vaginalna disbioza, sprememba nožnične sluznice iz okolja s prevlado zaščitnih *Lactobacillus* spp. v stanje večje raznolikosti mikroorganizmov. Pri BV gre najpogosteje za polimikrobno okužbo, pri kateri prevladujejo anaerobi (13). Ti se lahko organizirajo v skupke ali biofilme, s katerimi povzročajo slabšo učinkovitost antibiotičnega zdravljenja (51). Biofilme so v nedavnih raziskavah našli tudi v endometrijski votlini in celo jajcevodih (52). Bakterijsko vaginozo najpogosteje povzročajo *Gardnerella* spp., *Atopobium* spp., *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Streptococcus* spp., *Sneathia* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Megasphaera* spp. in drugi (20, 53). BV je dokazano povezana s PP in poznimi spontanimi ter ponavljajočimi se splavi (19, 54–58). Pri ženskah z BV je bila

ugotovljena tudi večja dovzetnost za okužbo s povzročitelji spolno prenosljivih okužb (SPO), njena povezava z medenično vnetno boleznijo, endometritisom in posledično neplodnostjo (59). Van Ostrum in sodelavci so v svoji metaanalizi dokazali, da je BV statistično pogostejša pri ženskah, ki se zdravijo zaradi neplodnosti. Pri neplodnih ženskah je pojavnost BV višja predvsem pri ženskah s tubarno neplodnostjo (60).

Zdrav endometrij je osnova za uspešno ugnezditev zarodka. Maternična okužba lahko vodi v vnetje in aktivacijo imunskega sistema endometrija, kar lahko ovira ugnezditev zarodka. Znani dejavniki tveganja so okužbe s SPO, povzročene predvsem s *Chlamydia trachomatis* in *Neisseria gonorrhoeae*. Vloga *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* in drugih mikroorganizmov v neplodnosti pa še ni povsem potrjena (35, 59). Bakterijske okužbe, ki jih povzročajo SPO, so lahko simptomatske ali asimptomatske. S svojim vnetnim delovanjem in z možnostjo tvorbe zarastlin so pomemben vzrok tubarne neplodnosti (59). Ker ima okolje maternične votline in ZRT drugačne značilnosti kot nožnica (45), še ni povsem znano, kakšna je vloga *Lactobacillus* spp. pri homeostazi endometrija in morebitnem pozitivnem vplivu na ugnezditev zarodkov (35, 37).

Mikrobiom in postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo

Raziskovanju mikrobioma reprodukativnega trakta žensk so sledile številne raziskave o njegovem vplivu na izide postopkov OBMP. Ugnezditev zarodka omogoča interakcija med blastocisto in sluznico maternice, ki je v postopku ZTO odvisna od starosti ženske, kvalitete zarodkov, njihovega potenciala za ugnezditev, tehnike prenosa zarodka, moškega dejavnika neplodnosti in dovzetnosti endometrija (61). Dovzetnost endometrija v času ugnezditvenega okna je predpogoj za uspešen prenos zarodkov (angl. *embryo transfer*, ET) in posledično

nosečnost (62, 63). Med izvajanjem ET je možna kontaminacija maternične votline s transcervikalnim katetrom. Pri preučevanju mikrobioma v postopkih OBMP se vzorce pridobiva z mest možne kontaminacije, najpogosteje s konice katetra ob prenosu zarodkov. Raziskave so nakazale možnost slabših izidov postopkov OBMP v primeru vaginalne, cervikalne ali endometrijske disbioze in pokazale dobre izide v primeru prevlade *Lactobacillus* spp. (28, 36, 61, 64). Okužba s SPO je prav tako povezana z manjšo možnostjo ugnezditev in nižjim deležem zanositve (65). Glede na Egbas in sodelavce je bila možnost zanositve skoraj 50 % nižja v primeru izolacije bakterij s konice katetra ob ET (64). Bakterije, kot so patogeni *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* in gramnegativne bakterije, so bile najpogosteje povezane s slabim izidom ZTO v primerjavi z negativnimi kulturami (61, 64, 66). Izolacija prevladujočega *Lactobacillus* spp. je bila po drugi strani povezana z uspešnim ET in manjšim deležem spontanih splavov (31–33). Moor in sodelavci so ugotovili najnižjo stopnjo živorojenosti pri izolaciji *Streptococcus viridans* s konice katetra za ET (66). Selman in sodelavci so pri 152 bolnicah vzeli vzorce tekočine iz svoda nožnice, materničnega vratu, iz transportnega gojišča zarodka pred prenosom zarodkov in po njem ter s konice in zunanjega ovoja katetra med ET. Pri 87,5 % bolnic so v mikrobioloških kulturah katerega koli dela katetra ali transportnega gojišča porastle bakterije, ki so porastle tudi v vzorcih nožnice ali materničnega vratu. Pri ženskah, kjer je bila tako dokazana kontaminacija, je bil delež ugnezditev zarodkov statistično značilno nižji (12,4 %) kot pri ženskah, ki so imele vzorce popolnoma negativne (14 %). Pri bolnicah, ki so imele izolirane *Enterobacteriaceae* in *Staphylococcus* spp., je bil odstotek nosečnosti statistično pomembno nižji kot pri negativnih kulturah. Pri ostalih izoliranih mikroorganizmih

ni bilo pomembnejših razlik (61). Salim in sodelavci so prav tako dokazali nižji odstotek zanositve pri pozitivnih bakterijskih kulturah iz vzorcev materničnega vratu žensk v času ET. Izsledki te raziskave so bili še bolj prepričljivi; pri pozitivnih kulturah je prišlo do zanositve pri 16,3 %, pri negativnih pa pri 36,8 % žensk. Pri porastu gramnegativnih bakterij ni prišlo do zanositve pri nobeni od vključenih žensk (62). Hyman in sodelavci, ki je namesto mikrobioloških kultur uporabljala tehnologijo sekvencioniranja 16S RNA, je v skladu z zgornjimi izsledki dokazala, da manj, kot je mikrobiota nožnične sluznice v času prenosa zarodkov postopka raznolika (oz. nižji, kot je indeks raznolikosti mikrobioma), višji je odstotek živorojenih otrok (46). Že omenjena raziskovalna skupina Pelzer in sodelavcev pa je leta 2013 kot ena prvih preučevala bakterijsko kolonizacijo folikularne tekočine v času punkcije foliklov in njen vpliv na izid nosečnosti. Dokaz *Lactobacillus* spp. v ovarijski folikularni tekočini je bil povezan z večjo uspešnostjo prenosa zarodkov, prisotnost bakterij *Actinomyces* spp., *Bifidobacterium* spp., *Propionibacterium* spp. in *Streptococcus* spp. pa je pokazala negativni vpliv na zanositev (11).

Več raziskovalnih skupin je mikrobioto nožnice in maternice raziskovalo v povezavi s ponavljajočo se neuspelo ugnezditevijo (angl. *recurrent implantation failure*, RIF). RIF je opredeljen kot neuspela zanositev po treh ali več prenosih kvalitetnih zarodkov znotraj postopkov OBMP. Nizka koncentracija *Lactobacillus* spp. v endometrijski tekočini je povezana s slabšim reproduktivnim izidom bolnic z RIF (7). Moreno in sodelavci so obravnavali ženske z diagnozo nedovzetnega endometrija, pri katerih so stanje endometrija sledili s testom endometrijske receptivnosti (angl. *endometrial receptivity array*, ERA), dokler te niso dosegle receptivnega okna. Zanosile so le ženske, pri katerih je bila z omenjenim testom dokazana endometrijska receptivnost

in prevlada *Lactobacillus* spp. v mikrobioti endometrija v istem ciklu. Ženske brez prevlade *Lactobacillus* spp. pa kljub primerni endometrijski receptivnosti niso zanosile. Dokazali so tudi povezavo okužbe z *Gardnerella* spp. in *Streptococcus* spp. z manjšo uspešnostjo zanositve ter večjo možnostjo spontanega splava. Zaključili so, da je prav prevlada *Lactobacillus* spp. nad 90 % edini zanesljiv napovedni dejavnik za reprodukativni uspeh. Prevlada drugih bakterij pa je bila povezana s pomembno nižjo ugnezditevno verjetnostjo, nosečnostjo in živorojenostjo (28). Verstrahlen in sodelavci so preučevali endometrijski mikrobiom 19 bolnic s ponavljajočimi se neuspešnimi ugnezditevami in ponavljajočimi se splavi. Bakterije iz družin *Firmicutes*, *Bacteroides* in *Proteobacteria* so bile v tej raziskavi najpogostejše najdene v maternici žensk z RIF, le pri eni od bolnic so bili prevladujoč mikroorganizem v maternici *Lactobacillus* spp. (12). Kitaya in sodelavci so primerjali vzorce znotrajmaternične tekočine in izločkov nožnice pri dveh skupinah žensk; tistih z diagnozo RIF in kontrolni skupini žensk v prvem ciklu ZTO. Pri kar četrtini bolnic z RIF (in pri nobeni od bolnic v kontrolni skupini) so izolirali bakterije *Burkholderia* spp., ki spada v družino *Proteobacteria* in je pogost kontaminant znotrajmaterničnih vložkov, povzroča tuboovarijske abscese in je značilno izredno odporna proti delovanju antibiotikov (67).

Predpostavljene več patofizioloških mehanizmov, s katerimi bi mikroorganizmi, najdeni v vzorcih pri prenosu zarodkov, lahko vplivali na njihovo ugnezditve. Vzrok slabši receptivnosti endometrija je po eni od hipotez subklinični endometritis, ki ga povzroča znotrajmaternična bakterijska kolonizacija. Bakterije lahko zanesemo tudi s samim prenosom zarodkov, s tem pa se spremenijo biokemične lastnosti maternične sluznice, optimalne za ugnezditve. V postopkih ET je možna tudi kontaminacija samih zarodkov, ki lahko spremeni nji-

hovo zmožnost in potencial ugnezditve (64, 68). V prihodnosti bo imela pri zdravljenju neplodnosti pomembno vlogo analiza endometrijskega mikrobioma, kot izhodišče za oceno sposobnosti ugnezditve zarodka in optimizacije endometrijskega mikrobioma z namenom izboljšanja perinatalnega izida.

Mikrobiom in kronični endometritis

Kronični endometritis je vztrajajoče vnetje maternične sluznice, ki jo najpogostejše povzročajo *Enterococcus faecalis*, *Enterobacteriae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *G. vaginalis*, *Chlamidia* spp., *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp. in glive (69). Bolezen je pogosto asimptomatska ali blago simptomatska (kaže se z bolečino v medenici, disfunkcijskimi krvavitvami, levkorejo, disparevnijo) in ostaja zaradi invazivne diagnostike z biopsijo endometrijskega tkiva pogosto neodkrita. Predpostavlja se, da bodo kot novo diagnostično orodje uporabne tehnike sekvencioniranja genetskega materiala oz. t. i. molekularna diagnostika (70). Tudi v asimptomatski obliki naj bi bila bolezen povezana z reprodukativnimi in perinatološkimi zapleti, tako spontane zanositve kot pri postopkih OBMP (71, 72). Pojavnost kroničnega endometritisa v splošni populaciji variira do 19 %, v populaciji bolnic z rekurentnimi splavi in RIF pa se bolezen pojavlja v 60–66 % (70, 73, 74). Kitaya in sodelavci je ugotavljala prevalenco kroničnega endometritisa med ženskami s predhodno anamnezo RIF. Kar 33,7 % bolnic z diagnozo RIF je imelo z endometrijsko biopsijo dokazan tudi kronični endometritis. V tej raziskavi so ugotavljali tudi učinek antibiotičnega zdravljenja z doksiciklinom in metronidazolom ter ciprofloksacinom (v primeru odpornosti na doksiciklin) na uspešnost ET in živorojenost po ET. Stopnja zanositve po prvem ET, ki je sledil uspešnemu antibiotičnemu zdravljenju, je bila

statistično nepomembno višja v primerjavi z ET pri bolnicah z RIF, brez kroničnega endometritisa in zato brez antibiotičnega zdravljenja (37,1 proti 27,0 %). Odstotek zanositve pa je bil statistično značilno višji po nadaljnjih treh prenosih zarodkov po antibiotičnem zdravljenju v primerjavi s skupino z RIF, a brez kroničnega endometritisa (45,7 proti 34,1 %) (75).

Vloga mikrobioma v endometriozii in adenomiozi

Endometrijoza je estrogensko odvisna bolezen, kjer se endometrijske žleze in stroma pojavljajo izven maternice (76, 77). Patogeneza endometrijoze je najverjetneje multifaktorska. V literaturi se uveljavlja t.i. hipoteza bakterijske kontaminacije, ki med možne vzročne dejavnike za endometrijozo šteje mikroorganizme, ki kolonizirajo ženski reproduktivni trakt (67, 78). V menstruacijski krvi bolnic z endometrijozo je bila dokazana višja vsebnost *E. coli* in endotoksina v primerjavi s kontrolami (43). Lipopolisaharid (LPS) ali endotoksin, ki se nahaja v membrani gramnegativnih bakterij z vezavo na tolične receptorje (angl. *toll-like receptors*, TLRs) povzroča aktivacijo celic prirojenega in pridobljenega imunskega sistema in s tem prispeva h kroničnemu vnetju (43, 79). Spremenjena mikrobiota, ki povzroča kronično vnetje reproduktivnega trakta, lahko po domnevah Takabayashi in sodelavcev sproži patološke maternične kontrakcije in tako retrogradno razsejanje endometrijskega tkiva v peritonealno votlino (80). Pri bolnicah z endometrijozo je bila namreč ugotovljena večja prevalenca disbioze različnih mest reproduktivnega trakta (9). Nedavni sistematični pregledni članek je pri bolnicah z endometrijozo ugotavljal povečano prisotnost *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp. in *E. coli* na različnih anatomskih mestih v primerjavi z zdravimi kontrolami (81). Khan in sodelavci so v tekočini endometriomov izolirali statistično značilno povišan delež bakterij

družin *Streptococcus* spp. in *Staphylococcus* spp. ter nižji delež *Lactobacillus* spp. v primerjavi z vsebino neendometriotičnih cist (44). Kot že omenjeno, so raziskave pokazale, da je disbioza gastrointestinalnega trakta povezana s povišano vsebnostjo cirkulirajočega estrogena (47). Glede na estrogensko odvisnost te bolezni se predpostavlja morebitna vloga mikrobioma gastrointestinalnega trakta v njeni patogenezi (82). Hkrati pa je estrogen pomemben imunomodulator, zato je njegovo pomanjkanje povezano z nižjo vsebnostjo antimikrobnih peptidov (83). V že navedeni Khan in sodelavci so poleg klinične pomembnosti bakterijske kolonizacije v sklopu endometrijoze ugotavljali tudi vpliv zdravljenja z agonisti gonadotropin sproščajoči hormona (angl. *gonadotropin-releasing hormone agonists*, GnRHa), ki povzročajo hipoestrogeno stanje (44). V raziskavo so vključili 32 žensk z endometrijozo, ki so bile predvidene za laparoskopsko zdravljenje neplodnosti, in 32 žensk, ki so predstavljale kontrolno skupino brez endometrijoze, predvidene za elektivne laparoskopske posege zaradi miomov maternice ali adneksalnih cist. Polovica žensk iz skupine žensk z endometrijozo in polovica žensk iz kontrolne skupine z miomi maternice se je predhodnih 4–6 mesecev zdravila z GnRHa. S pomočjo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) 16S rRNA so mikroorganizme našli v vseh pridobljenih vzorcih. Ne glede na zdravljenje z GnRHa je bilo pri ženskah z endometrijozo v brisih endometrija prisotnih več bakterij iz družin *Streptococcus* spp. in *Moraxella* spp. kot pri ženskah brez endometrijoze. Pri ženskah z endometrijozo, zdravljenih z GnRHa so v endometriju ugotavljali pomembno znižan delež *Lacto-bacillus* spp. in zvišan delež *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. in *Enterobacteria-ceae*. Tudi pri ženskah po terapiji z GnRHa, ki niso imele endometrijoze, je bila opazna povečana kolonizacija s *Staphylococcus* spp. Zdravljenje z GnRHa

je po teh ugotovitvah dejavnik tveganja za subklinično bakterijsko okužbo, za katero pa so bolj dovzetne bolnice z endometriozo.

Adenomioza je bolezen, za katero je značilna benigna invazija endometrija v mio-metrij, ki tako kot endometriza kaže odvisnost od estrogena. Povezana je s povečanim izločanjem vnetnih citokinov, okvaro celične imunosti in neoangiogeneze (84). Zaradi podobne patogeneze z endometriozo se tudi tu predpostavlja vlogo mikroorganizmov pri razvoju in napredovanju bolezni. V že omenjeni raziskavi Chen in sodelavcev so ugotovili specifično sestavo bakterij reproduktivnega trakta pri bolnicah z adenomiozo. Mikrobiom bolnic z adenomiozo se je ujemal z mikrobiomom bolnic z anemijo, kar je bila ena od spremenljivk, obravnavanih v raziskavi. Preiskovali so tudi biokemijske funkcijske skupine, ki so pokazale, da je mikrobiom bolnic z adenomiozo obogaten z aromatskimi aminokisljinami. Sledila je predpostavka, da morda ostajajo biokemijski ali mikrobní markerji bolezni, kot sta endometriza in adenomioza (9). Za dokaz povezave z adenomiozo in morebitne vloge mikroorganizmov v njeni patogenezi pa so potrebne nadaljnje raziskave.

MIKROBIOM IN ZAPLETI V NOSEČNOSTI

Mikrobiom nožnice v nosečnosti

Za uspešno ugnezditev zarodka je potrebna strogo nadzorovana interakcija med zarodkom in maternično sluznico. Stanje disbioze oziroma spremenjen mikrobiom nožnice, maternice ali posteljice lahko preko delovanja citokinov in kemokinov vpliva na proces ugnezditev in na potek nosečnosti (2, 85). Pri nosečih, tako kot pri nenosečih, ženskah v mikrobiomu nožnice prevladujejo *Lactobacillus* spp. S trajanjem nosečnosti postaja mikrobná sestava nožnice vedno stabilnejša, tako da je ob terminu poroda raznolikost mikroorganizmov najnižja. Nožnični mikrobiom se v nosečnosti

spreminja predvsem s premiki med bakterijskimi skupinami (CST-ji), kjer prevladujejo *L. vaginalis*, *L. jensenii*, *L. crispatus* in *L. gasseri* (45, 86). Premiki se dogajajo med bakterijskimi skupinami CST I, II in III, le redko se ob terminu v nosečnosti pojavljata CST IV-A in IV-B, ki sta skupini, kjer se nahajajo bakterije, povezane z bakterijsko vaginozo (86). Povečana stabilnost mikrobioma nožnice v nosečnosti deluje zaščitno pred bakterijsko vaginozo in ascendentno okužbo genitalnega trakta, ki sta dejavnik tveganja za PP, insuficienco cerviksa, horioamnionitis ter prezgodnji razpok plodovih ovojev (45, 57, 58, 86–93).

Vloga pri prezgodnjem porodu

PP je definiran kot porod pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti, je najpogostejši vzrok umrljivosti novorojenčkov (94). Poleg materinih in plodovih genetskih dovzetnosti ter interakcij med genetiko in okoljem je po nekaterih podatkih 25–40 % PP povezanih z okužbo z mikroorganizmi. Ti lahko izvirajo iz okužbe genitourinarnega trakta, spolno prenosljivih okužb in bakterijske vaginoze (58, 95). Bakterijska vaginoza in okužba sečil v nosečnosti zahtevata ustrezno obravnavo in antibiotično zdravljenje. Poleg najpogostejše omenjenega prehoda mikroorganizmov do plodovih ovojev, posteljice in maternične votline preko spodnjega reproduktivnega trakta je bil dokazan tudi njihov hematogeni prenos, pogosto povezan s periodontalnimi patogeni (95–97). Bakterije ustne votline, najpogostejše povezane s PP, so *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* in *Fusobacterium nucleatum* (96–98).

Patogeneza vpliva mikroorganizmov, predvsem bakterij, na prezgodnji porod je bila v raziskavah pojasnjena z več mehanizmi (100–103). Z vezavo na TLRs, ki so izraženi na amnijski in horijski membrani, materničnem vratu ter posteljici, bakterijski ligandi povzročajo prepisovanje jedrnega

dejavnika κB (angl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*, NF- κB), aktivacijo nevtrofilcev in makrofagov ter drugih posrednikov vnetja – interlevkin (IL) 1, IL-6, in IL-8, dejavnika tumorske nekroze (angl. *tumor necrosis factor*, TNF), spodbujevalnega dejavnika granulocitnih kolonij (angl. *granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF), spodbujevalnega dejavnika kolonij 2 (angl. *colony stimulating factor*, CSF-2) in matriksne metaloproteinaze (MMP) ter s tem sprožijo materin in plodov vnetni odgovor. IL-1 in TNF pri tem spodbujata tvorbo prostaglandinov in pospešujeta izražanje MMP, ki povzročajo razgradnjo izvenseličnega matriksa plodovih ovojev in materničnega vratu (100, 101). Bakterije, kot so *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp. in *Enterobacter* spp., s pomočjo proteaz, kolagenaz in elastaz razgrajujejo plodove ovoje, kar povzroča prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev. Bakterijska fosfolipaza A2 in endotoksin delujeta neposredno uterotonično (103). Povišani vnetni dejavniki so bili v skladu s predhodnimi ugotovitvami dokazani v amnijski tekočini nosečnic s prezgodnjim porodom z intaktnimi plodovnimi ovoji (101).

S pomočjo tehnik naslednje generacije sekvencioniranja DNK so raziskovalci dokazali najpogostejše bakterijske skupine, ki se pojavljajo v nožnici žensk s PP. Rezultati nedavne metaanalize so pokazali različne stopnje raznolikosti mikroorganizmov v nožnicah nosečnic v prvem trimesečju v populaciji žensk, ki so rodile ob terminu, v primerjavi s tistimi, ki so rodile prezgodaj. V raziskavi je bilo ugotovljeno, da se v primeru PP raznolikost nožnice zniža v prvem trimesečju nosečnosti, medtem ko pri terminskih porodih mikrobiom nožnice ostaja stabilen. Pri tem je omenjena raziskava predpostavila spremembo nožničnega mikrobioma v prvem trimesečju za potencialni diagnostični biološki označevalec PP (104). Nedavna longitudinalna

metaanaliza vaginalnega mikrobioma in prezgodnjega poroda je obravnavala pet neodvisnih raziskav 3.201 vzorcev 415 nosečnic, ki so rodile ob terminu ali prezgodaj. Raziskava je potrdila povezanost že znanih bakterij s PP (*Dialister* spp., *Prevotella* spp., *Megasphaera* spp., *Gardnerella* spp., *Aerococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Atopobium* spp. itd.) in identificirala dve novi bakteriji *Olsenella* spp. in *Clostridium sensu stricto*, ki v literaturi še nista bili povezani s PP (105). Mikrobiom nožnice, kjer prevladuje CST IV, predvsem *Gardnerella* spp. in *Ureaplasma* spp., po nedavnih izsledkih tudi *Klebsiella pneumoniae* in bakterija, povezana z bakterijsko vaginozo (angl. *bacterial vaginosis associated bacteria 1*, BVAB1), označuje povišano tveganje za prezgodnji porod (106, 107). Visoka vsebnost *L. Crispatusa* pa je po izsledkih nekaterih raziskav pozitivni napovedni dejavnik za porod ob terminu. Po drugi strani pa je prevlada *L. inersa* ali izolacija izključno *L. inersa* od družine *Lactobacillus* spp. v nožnici dejavnik tveganja za PP pred 34. tednom (88, 108). *L. inersa* je namreč glede na nedavne ugotovitve lahko označevalec spremenjenega mikrobioma, ki je pogosto povezan z bakterijsko vaginozo in okužbo s SPO (109, 110).

Mikrobiom posteljice in plodovih ovojev

Nedavne raziskave so pokazale, da posteljica vsebuje edinstvene mikroorganizme, ki so prisotni tudi pri zdravih, terminskih nosečnostih in niso nujno povezani z neugodnimi izidi nosečnosti (10, 111–113). Ravnavesje mikrobioma mame, ploda in posteljice ter njihova medsebojna interakcija do sedaj še niso bile v celoti pojasnjene. Ker se kolonizacija z mikroorganizmi posteljice pojavlja v tudi fizioloških pogojih, se poraja vprašanje o koristni vlogi tamkajšnjih bakterij za potek nosečnosti in razvoj ploda. Aagaard in sodelavci ter Stout in sodelavci sta namreč dokazali, da so v večini posteljic ob terminu kot tudi v posteljici PP prisotne bakterije,

ne glede na način poroda (10, 113). Mikrobnna sestava posteljice je bolj podobna ustnemu kot vaginalnemu mikrobiomu (88). Glede na novejšje raziskave je mikrobiom posteljice najpogostejše sestavljen iz *Proteo-bacterium* spp., *Actinobacteria*, bakterij družine *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Tenericutes* in *Fusobacterium* spp. (10, 114). Mikrobiom posteljic nosečnic, ki so rodile prezgodaj, je bolj raznovrsten, tu so bile dokazane bakterije družine *Burkholderia* spp., *Actinomycetales* in *Alphaproteobacteriae*, v plodovih ovojih prezgodaj rojenih otrok pa so skladno s predhodnimi ugotovitvami najpogostejše dokazali *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Aerococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* in *Fusobacteriae* (111, 113, 114).

Horioamnionitis je vnetje plodovih ovojev, ki ga povzroča bakterijska okužba, ki lahko, kot že omenjeno, izvira iz bakterijske vaginoze (115). Intraamnijska okužba je najpogostejše povezana s polimikrobno okužbo s *S. agalactiae*, *Fusobacterium nucleatum* in *Ureaplasma parvum*, medtem ko je zmanjšana bakterijska raznolikost na plodovi strani posteljice značilna za hud horioamnionitis s kolonizacijo *Corynebacterium* spp., *E. coli*, *Peptostreptococcus magnus*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus* spp. in genitalnimi *Mycoplasma* spp. (45, 116, 117). Vnetni odgovor na okužbo lahko povzroči klinične znake horioamnionitisa (povišana telesna temperatura, tonizirana maternica, tahikardija mame ali ploda) ali pa sproščanje prostaglandinov, zorenje materničnega vratu, razpok plodovih ovojev in prezgodnji porod. Bistvenega pomena za preprečevanje zapletov pri mami in plodu (npr. plodov sistemski vnetni odgovor, (angl. *fetal inflammatory response syndrome*, FIRS)) je čimprejšnja širokospektralna antibiotična terapija (118).

Vloga pri preeklampsiji

Z intenzivnim raziskovanjem mikrobioma ženskega reproduktivnega trakta se pojavljajo hipoteze o vpletenosti mikrobioma tudi v hipertenzivnih boleznih v nosečno-

sti. Preeklampsija je bolezen nosečnosti, katere patogenetska osnova je nenormalni razvoj posteljice, endotelna disfunkcija in neprimeren imunski odgovor na tkivo posteljice. V eni od nedavnih raziskav so v tkivu posteljice pri porodnicah s preeklampsijo dokazali bakterije ustne votline; *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* in *Treponema denticolo*, v drugi raziskavi so v amnijski tekočini pri preeklampsiji identificirali *L. iners* in bakterije rodov *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Streptococcus* spp. in *Ureaplasma* spp. (119, 120). V tkivu posteljice žensk s preeklampsijo so bile izolirane tudi bakterije, ki so običajno povezane z gastrointestinalnimi okužbami (*Bacillus* spp., *Escherichia* spp., *Listeria* spp. in *Salmonella* spp.), okužbami dihalnih poti (*Anoxybacillus* spp. in *K. pneumoniae*) in, kot že omenjeno, peridontalnih okužb (*Dialister* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Variovorax* spp.) (121). Raziskovalci pri tem postavljajo več hipotez, ki potrjujejo multifaktorsko patogenezo preeklampsije, ki naj bi jo sprožilo vnetno dogajanje s sproščanjem pro-vnetnih citokinov in aktivacijo komplementnega sistema ter delovanja velikega bremena infekcijskih agensov, ki vodijo v sproščanje antiangiogenih dejavnikov in posledično patološko placenciacijo (122).

MIKROBIOM IN GINEKOLOŠKI RAK

Mikrobiom in telo gostitelja sta v odsotnosti bolezni uravnotežena in simbiotsko povezana. Porušenje tega ravnovesja lahko povzroči spremenjeno imunsko stanje gostitelja, kar vodi k nastanku kroničnega vnetja, posledično sprememb v prehodnosti epitelijske pregrade, angiogenezi in stabilnosti genoma gostitelja, kar lahko prispeva k nastanku raka (123). Že dolgo obstaja sum, da imajo mikroorganizmi, predvsem virusi in bakterije, vlogo v karcinogenezi. *Helicobacter pylori*, edini uradno klasificiran

bakterijski karcinogen, povzroča karcinom in ektranodalni limfom limfocitov B (angl. *mucosa associated lymphogenic tissue*, MALT) želodca (124). Dokazano rakotvorni so tudi Epstein-Barr virus (EBV), humani papiloma virus (HPV) in hepatitis C virus (HCV) (125). Karcinogenezo lahko spodbuja en mikroorganizem, kot je to znano pri *H. pylori*, pri večini rakavih boleznih pa naj bi imele pri tem vlogo patološke spremembe v mikrobiomu in posledično spremenjena obrambna sposobnost gostitelja (123). Predpostavljeno je bilo, da mikroorganizmi karcinogenezo spodbujajo na štiri načine, s spodbujanjem celične proliferacije in/ali celične smrti, preko aktivacije različnih dejavnikov imunskega odziva (npr. NF- κ B preko TLRs ali povečanega proizvodjanja IL), z vplivom na presnovo v celicah gostitelja ali pa preko prispevanja k nestabilnosti in poškodbi DNK (126, 127). Po zgledu mnogih raziskav, ki so preučevale vlogo gastrointestinalnega mikrobioma v vlogi razvoja raka, se pojavlja vedno več dokazov o v mikrobiomu reproduktivnega trakta kot dejavniku karcinogeneze ginekoloških rakov.

Mikrobiom in rak materničnega vratu

Rak materničnega vratu (RMV) je malignom, ki nastane pri ženskah, okuženih z enim ali več visokorizičnimi genotipi virusa HPV, najpogostejše s HPV-16 in HPV-18. Le manjši del RMV (5,5–11 %), v večini adenokarcinomov, ni povezan s HPV (128). V zadnjem desetletju se pojavljajo dokazi o vpletenosti vaginalne mikrobiote v karcinogenezi RMV. HPV-okužba je po izsledkih raziskav pogostejša in pogostejše vztraja pri bolj raznoliki vaginalni mikrobioti, v kateri ne prevladujejo *Lactobacillus* spp. (123, 129–132). Po podatkih ene od metaanaliz je zmanjšana vsebnost *Lactobacillus* spp. in prevlada *L. iners* v nožnični mikrobioti povezana z dva- do trikrat večjim tveganjem za vztrajajočo okužbo z visokorizi-

čnimi serotipi HPV in tri- do petkrat večjim tveganjem za katero koli HPV-okužbo v primerjavi z ženskami, pri katerih v nožnici prevladuje zaščitni *L. crispatus* (133). Ženske z bakterijsko vaginozo imajo tako višje tveganje za okužbo s HPV, za vztrajajočo HPV-okužbo in napredovanje okužbe v predrakave spremembe materničnega vratu ter RMV (134). Nedavne raziskave so se trudile dokazati povezavo med displazijo materničnega vratu oziroma HPV-okužbo in specifičnimi rodovi bakterij v nožnici. Izmed bakterij, povezanih z bakterijsko vaginozo (*Gardnerella* spp., *Atopobium* spp., *Prevotella* spp., *Megasphaera* spp. itd.), je v povezavi s spremembami materničnega vratu izstopala *Snaethia* spp. Ta se je pogostejše pojavljala med mikroorganizmi v nožnicah žensk z displazijami materničnega vratu višje stopnje v primerjavi z ženskami s spremembami nižje stopnje. *Snaethia* spp. in z BV povezan povišan pH nožnice se v raziskavah omenjata kot potencialna markerja displazije materničnega vratu (129–131).

Mikrobiom in rak materničnega telesa

Rak endometrija je najpogostejši ginekološki rak. Poznamo tip I in tip II endometrijskega raka, prvi je povezan z okoljskimi dejavniki, debelostjo, vnetjem, metabolizmom estrogena, drugi je od teh dejavnikov neodvisen. Znana je predpostavka, da interakcija med črevesno mikrobioto, debelostjo in estrogenskim stanjem bolnice preko hiperplazije maternične sluznice prispeva k nastanku endometrijskega raka (135–137). Walter-Antonio in sodelavci so ugotavljali, kakšne so spremembe sestave mikroorganizmov endometrija pri bolnicah s hiperplazijo in rakom endometrija. Izolacija *Atopobium vaginae* in *Porphyromonas* spp. v kombinaciji s povišanim pH nožnice (pH nad 4,5) sta bila statistično pomembno povezana s pojavom endometrijskega raka (138). Nadaljnje raziskave so potrdile potencial

Porphyromonas spp. in visokega pH kot biomarkerja endometrijskega raka (139, 140). Walsh in sodelavci so mikrobiom spodnjega reprodukativnega trakta bolnic z endometrijskim karcinomom in brez endometrijskega karcinoma primerjali z mikrobiomom maternice obeh skupin bolnic. Rezultati so pokazali, da sta mikrobioma bolnic z rakom v primerjavi z zdravimi statistično pomembno različna. Znotraj skupine bolnic z rakom endometrija, ne pa tudi pri zdravih bolnicah, sta bila mikrobioma spodnjega in ZRT povezana, kar pomeni, da bi lahko stanje mikroorganizmov v nožnici uporabili kot približek stanja endometrijskega mikrobioma (140).

Mikrobiom in rak jajčnikov

Rak jajčnikov se ob postavitvi diagnoze pogosto pojavi že v razširjeni obliki bolezni, saj je klinična slika neznačilna in lahko asimptomatska. V nedavnih raziskavah se je pojavila domneva o povezavi bolezni z mikrobiomom ženskega reprodukativnega trakta. Kronična okužba, npr. medenična vnetna bolezen, je dokazan dejavnik tveganja za nastanek epitelijskega raka jajčnikov (141). Zhou in sodelavci so v svoji raziskavi primerjali mikrobiom karcinomskega tkiva jajčnika s preostalim zdravim tkivom bolnic z rakom jajčnikov. Pri tem so v tkivu tumorjev ugotavljali znižano raznolikost in pestrost mikroorganizmov ter pogostejše pojavljanje *Proteobacterium* spp. in bakterij rodu *Firmicutes* (142). V nekaterih drugih raziskavah, ki so iskale morebitni biološki označevalec raka jajčnikov, so se v karcinomskem tkivu najpogosteje pojavljale *Brucella* spp., *Mycoplasma* spp. in *Chlamydia* spp. (143). Rezultati raziskav, ki so preučevale okužbo s HPV in patogenezo raka jajčnika, so si nasprotujoči. Epitelijski rak jajčnikov je domnevno povezan z okužbo z visokorizičnimi tipi HPV, v eni od raziskav so genotipe HPV-18, HPV-33 in HPV-16 dokazali v 7,76–18 % bolnic z ovarijskim malignomom, pri 9,09–16 % benignih spre-

membah jajčnikov in pri le 1–1,5 % zdravih oseb (144, 145). Za opredelitev specifičnih bakterijskih označevalcev karcinoma jajčnika in vlogo mikrobioma kot možnega sinergističnega dejavnika za razvoj raka jajčnika so potrebne nadaljnje raziskave.

ANTIBIOTIČNO IN PROBIOTIČNO ZDRAVLJENJE

Raziskovanju vpliva spremenjene mikrobiote reprodukativnega trakta na reprodukativne in perinatološke izide so sledila preučevanja njenega preprečevanja in zdravljenja. Izboljšanje reprodukativnih izidov pri ženskah z nenormalno mikrobioto bi lahko dosegli z zmanjšanjem patogenih bakterij in/ali s povečanjem deleža koristnih *Lactobacillus* spp. v reprodukativnem traktu (146).

Antibiotično zdravljenje je uveljavljeno pri zdravljenju BV in preprečevanju prezgodnjega poroda (147, 148). Trenutno zdravljenje izbora za BV sta peroralni ali intravaginalni metronidazol ali intravaginalni klindamicin (50). Ker je stopnja ponovitve BV po prenehanju zdravljenja zelo visoka (do 50 % možnost ponovitve v 6–12 mesecih), je na voljo tudi profilaktično zdravljenje, običajno z metronidazolom (149). Ker je BV povezana s pomembnimi reprodukativnimi in perinatološkimi posledicami, se priporoča dosledna uporaba antibiotikov. Z antibiotičnim zdravljenjem lahko tako omejimo pojavnost preprečljivih vzrokov neplodnosti (150). Rezultati raziskav na področju postopkov ZTO pa so manj prepričljivi. Egbase in sodelavci so v prvi tovrstni raziskavi primerjali uspešnost ET v postopku ZTO ob uporabi profilaktičnega antibiotika. V tej raziskavi so pred pravo aspiracijo foliklov opravili poskusno vstavitve katetra za prenos zarodkov in konico katetra poslali na analizo mikrobioloških kultur. V času dejanske aspiracije foliklov so vsem bolnicam intravenozno aplicirali antibiotika ceftriakson in metronidazol, 48 ur po aspiraciji pa so konice katetrov ob pre-

nosu zarodkov ponovno poslali na mikrobiološke preiskave. Glede na rezultate mikrobioloških kultur konic katetrov so bolnice razporedili v tri skupine. V prvi skupini so bile ženske, kjer so bile ob obeh postopkih mikrobiološke kulture negativne, v drugi skupini so bile pozitivne kulture ob poskusnem prenosu zarodkov, kontrolna mikrobiološka kultura konice ob prenosu zarodkov po antibiotičnem zdravljenju pa je bila negativna. V tretji skupini so bile ženske, ki so imele pozitivne kulture tudi po antibiotičnem zdravljenju. Stopnja zanositve je bila v prvi in drugi skupini statistično pomembno višja kot v tretji skupini (41,3 in 38,1 proti 18,7 %) (151). Sledile so raziskave, katerih rezultati so si bili glede koristnosti antibiotičnega zdravljenja nasprotujoči (62, 66, 152). V nedavnem sistematičnem preglednem članku antibiotično zdravljenje pred prenosom zarodkom ni pokazalo vpliva na uspeh ZTO, prav tako raziskave še niso pokazale dokazov o pozitivnem vplivu antibiotičnega zdravljenja na izid same nosečnosti (153, 154). Nekoliko več dokazov je o vplivu antibiotičnega zdravljenja v zdravljenju žensk s ponavljajočimi se neuspešnimi ugnezditevami in kroničnim endometritisom. Že omenjeni Kitaya in sodelavci na področju kroničnega endometritisa je sledil sistematični pregled in metaanaliza Vitaglian in sodelavcev, ki je pokazala višjo stopnjo zanositve, višjo stopnjo potekajoče nosečnosti in živorojenosti ter višjo stopnjo ugnezditve pri ženskah s histološko potrjenim antibiotično ozdravljenim kroničnim endometritisom (67, 155). Antibiotično zdravljenje bi torej lahko imelo mesto v postopku ZTO pred prenosom zarodkov pri bolnicah z RIF, katerega vzrok je najverjetneje kronični endometritis. Snovalci omenjene raziskave predlagajo, da se pri tovrstnih bolnicah pred nadaljevanjem postopkov OBMP vedno opravi kontrolna biopsija endometrija.

Antibiotično zdravljenje kaže obetajoče rezultate v zdravljenju endometrioz.

V nedavni raziskavi na poskusnih miših, ki so bile zdravljene s širokospektralnimi antibiotiki (vankomicinom, neomicinom, metronidazolom in ampicilinom), so se po zdravljenju endometriotične lezije zmanjšale na petkrat manjšo velikost kot pred zdravljenjem. V tej raziskavi so merili tudi parametre vnetja (v endometričnih lezijah makrofagni označevalec Iba1, v peritonealni tekočini pa IL-1 α , TNF β , IL-6 in TGF), ki so se izrazito zmanjšali pri miših po opravljenem antibiotičnem zdravljenju. Z zmanjšanjem ektopičnih lezij pri poskusnih miših se je za učinkovito monoterapijo je izkazal metronidazol (156).

Ob predpostavki, da je prevlada *Lactobacillus* spp. v sluznici reproduktivnega trakta pozitiven pokazatelj zdravja, se v raziskovanju in klinični praksi povečuje uporaba probiotikov, ki vsebujejo različne seve koristnih *Lactobacillus* spp. Ti preprečujejo razrast patogenih bakterij, v sluznici gastrointestinalnega trakta pa se je izkazalo, da tudi uravnavajo imunski sistem (157). Njihova učinkovitost in dejanski vpliv na reproduktivne izide sta glede na dosedanja dogajanja še nejasna (158). Najpogosteje se uporabljajo sevi *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. plantarum*. In vitro raziskave so pokazale, da *L. rhamnosus* Lcr 35 pospešuje metabolizem glikogena in s tvorbo mlečne kisline zavira rast *G. vaginalis* in *Candida albicans*. Pritrja se na epitelne celice nožnice in materničnega vratu in tako zavira delovanje bakterij, ki so povezane z BV (159). Peroralno jemanje *L. rhamnosus* in *L. reuteri* se je izkazalo za uspešno pri povečanju števila *Lactobacillus* spp. v sluznici nožnice pri kar 82 % žensk s predhodno BV (160). V raziskavi Macklaim in sodelavcev, kjer so uporabljali tehnologijo 16S rRNA sekvencioniranja, so s kombinacijo enkratne doze antimikotika tinidazola in 28 dnevni probiotičnega zdravljenja (*L. reuteri* in *L. rhamnosus*) dokazali povečano rast zaščitnih *Lactobacillus* spp. v sluznici nožnice (161). V uporabi so tudi metaboliti probiotikov,

imenovani prebiotiki; npr. inulin in glikogen, ki podpirajo presnovo probiotikov in se jih lahko dodaja probiotičnim zdravilom. Dokazov o njihovi koristnosti v področju ginekologije in kliničnih raziskav do sedaj še ni (157, 158). Pri uravnavanju reproduktivne mikrobiote bi tako po dosedanjih spoznanjih lahko uporabljali dvostopenjsko zdravljenje. Po opravljenem antibiotičnem zdravljenju bi uporaba probiotikov omogočala ponovno kolonizacijo koristnih *Lactobacillus* spp. po uničenju patogenih bakterij. Pri postopkih OBMP bi bila morda uporabna predkonceptijska priprava sluznic z *Lactobacillus* spp., za kar pa so potrebne še nadaljnje raziskave.

Sodobne raziskave ugotavljajo tudi korist antibiotičnega in probiotičnega zdravljenja v preprečevanju ali zdravljenju malignih obolenj. Pojavljajo se dokazi raziskav o pozitivnem učinku zdravljenja bakterijske vaginoze in uporabe *Lactobacillus* spp. in na prebolevnost HPV-okužbe (162). Po nekaterih podatkih naj bi imeli *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. crispatus* in *L. jensenii* vlogo v regulaciji HPV-onkogeneze in po navedbah nekaterih raziskav celo inhibitorni citotoksični učinek na karcinomske celice (163, 164).

Učinkovitost monoterapije probiotikov v vaginalni sluznici in drugih delih reprodukativnega trakta še ni dokazana. Tudi antibiotično zdravljenje, ki je sicer pokazalo obetajoče rezultate v nekaterih raziskavah, ima svoje omejitve. Treba je presoditi, ali je uporaba antibiotika v teh primerih upravičena glede na razvijajočo se odpornost mikroorganizmov na pogosto uporabljene antibiotike. Ti delujejo pri uničenju patogenih bakterij manj selektivno in s svojim delovanjem uničijo tudi za sluznico zaščitne *Lactobacillus* spp.

ZAKLJUČEK

Raziskovanje mikrobioma ženskega reprodukativnega trakta v sklopu perinatologije in obravnave neplodnosti je kljub mnogim

že opravljenim raziskavam izredno perspektivno. Namen raziskovanj mikrobioma je določitev optimalne mikrobne sestave reprodukativnega trakta, s tem pa odkriti napovedne dejavnike ugodnih in neugodnih reprodukativnih izidov. Treba je upoštevati dinamiko mikrobiote, ki jo preučujemo, na katero vpliva npr. faza mensturacijskega cikla, fiziološke spremembe v nosečnosti ali izbira protokola v postopku OBMP. Glede na zgoraj predstavljene ugotovitve, je izolacija patogenih bakterij in odstopanje mikrobioma od prevladujočih *Lactobacillus* spp. povezana s perinatološkimi zapleti in slabšim izidom postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo. Preučevanje mikrobioma reprodukativnega trakta ima morebitno mesto v diagnostiki in zdravljenju neplodnosti pri bolnicah z nepojasnjanim vzrokom neplodnosti in s ponavljajočo se neuspelo ugnezditevijo v ZTO, kjer je mikrobiota pogostejše patološka kot med ženskami, ki niso bile udeležene v postopku ZTO. Večjo dostopnost tovrstnega preučevanja omogoča dejstvo, da je pridobivanje vzorcev iz znotrajmaterničnega prostora enako zanesljivo z uporabo manj invazivnega transcervikalnega pristopa kot uporaba invazivnejših tehnik. Mikrobiom maternega reprodukativnega trakta, posteljice in plodovih ovojev ima vlogo v vzdrževanju optimalnega okolja za zanositev, ohranjanje nosečnosti, razvoj ploda in kasneje novorojenčka. V nosečnosti prevlada *Lactobacillus* spp. omogoča stabilno mikrookolje, ki varuje pred okužbo reprodukativnega trakta. Disbioza je glede na navedene raziskave eden od sinergističnih dejavnikov razvoja in napredovanja malignih bolezni ter tako dejavnik tveganja za dolgotrajno HPV-okužbo, raka materničnega vratu in raka endometrija. Spremembe mikrobioma reprodukativnega trakta in dokaz specifičnih bakterij v predelu obolelega tkiva kažejo potencial kot morebitni mikrobni označevalec malignih ginekoloških obolenj. Za umestitev protimikrobnih učinkovin in probiotikov v pro-

tokol zdravljenja neplodnosti in preventivi in rakavih sprememb so potrebne nadaljnje ter zdravljenja ginekoloških predrakavih analize in prospektivne raziskave.

LITERATURA

1. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015; 3 (31).
2. Koedooder R, Mackens S, Budding A, et al. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. *Human Reproduction Update*. 2018; 25 (3): 298–325.
3. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486 (7402): 207–14.
4. Turnbaugh P, Ley R, Hamady M, et al. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007; 449 (7164): 804–10.
5. Ward D, Weller R, Bateson M. 16S rRNA sequences reveal numerous uncultured microorganisms in a natural community. *Nature*. 1990; 345 (6270): 63–5.
6. Franasia JM, Scott, RT. Endometrial microbiome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017; 29 (3): 146–52.
7. Franasia JM, Scott RT. Introduction: Microbiome in human reproduction. *Fertil Steril*. 2015; 104 (6): 1341–3.
8. Edgar RC. Updating the 97% identity threshold for 16S ribosomal RNA OTUs. *Bioinformatics*. 2018; 34 (14): 2371–5.
9. Chen C, Song X, Wei W, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2018; 8 (1): 875.
10. Aagaard K, Ma J, Antony K, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014; 6 (237): 237ra65.
11. Pelzer ES, Allan JA, Waterhouse MA, et al. Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e59062.
12. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*. 2016; 4: e1602.
13. Ling XZ, Kong MJ, Liu F, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genomics*. 2010; 11 (1): 488.
14. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, et al. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid. *mBio*. 2013; 4 (4): e00460-13.
15. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, et al. Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185 (2): 375–9.
16. Gaspar C, Donders GG, Palmeira-De-Oliveira R, et al. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. *AMB Express*. 2018; 8 (1): 153.
17. Van de Wijgert J, Borgdorff H, Verhelst R, et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One*. 2014; 9 (8): e105998.
18. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 108 (Suppl 1): 4680–7.
19. DiGiulio D, Callahan B, McMurdie P, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112 (35): 11060–5.
20. Amabebe E, Anumba D. The Vaginal Microenvironment: The physiologic role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 181.
21. Huang B. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med*. 2014; 34 (4): 747–61.

22. Cribby S, Taylor M, Reid G. Vaginal microbiota and the use of probiotics. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2008; 2008: 256490.
23. Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012; 4 (132): 132ra52.
24. Fettweis JM, Serrano MG, Girerd PH, et al. A new era of the vaginal microbiome: advances using next-generation sequencing. *Chem Biodivers*. 2012; 9 (5): 965–76.
25. Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol*. 2005; 51 (9): 777–81.
26. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril*. 2018; 110 (3): 337–43.
27. Franasia JM, Werner MD, Juneau CR, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015; 33 (1): 129–36.
28. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215 (6): 684–703.
29. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212 (5): 611.E1–E9.
30. Zervomanolakis I, Ott H, Hadziomerovic D, et al. Physiology of upward transport in the human female genital tract. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1101 (1): 1–20.
31. Kunz G, Beil D, Deiniger H, et al. The uterine peristaltic pump – normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exp Med Biol*. 1997; 424: 267–77.
32. Kunz G, Leyendecker G. Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: Characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online*. 2002; 4 (1): 5–9.
33. Fardini Y, Chung P, Dumm R, et al. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: Evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection. *Infect and Immun*. 2010; 78 (4): 1789–96.
34. Donnet-Hughes A, Perez PF, Dore J, et al. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proc Nutr Soc*. 2010; 69 (3): 407–15.
35. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: 208.
36. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, et al. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol*. 2018; 18 (1): 72–82.
37. Kyono K, Hashimoto T, Nagai Y, et al. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study. *Reprod Med Biol*. 2018; 17 (3): 297–306.
38. Altmäe S. Uterine Microbiota: A Role Beyond Infection. *EMJ Reprod. Heal*. 2018; 6: 70–5.
39. Altmäe, S. Commentary: Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immun*. 2018; 9: 1874.
40. Molina N, Sola-Leyva A, Saez-Lara M, et al. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: present or future? *Biomolecules*. 2018; 10 (4): 593.
41. Hein M, Valore EV, Helmig RB, et al. Antimicrobial factors in the cervical mucus plug. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002; 187 (1): 137–144.
42. Hein M, Petersen AC, Helmig RB, et al. Immunoglobulin levels and phagocytes in the cervical mucus plug at term of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84 (8): 734–42.
43. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. *Escherichia coli* contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril*. 2010; 94 (7): 2860–3.E3.
44. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 199: 69–75.
45. Moreno I, Franasia JM. Endometrial microbiota—new player in town. *Fertil Steril*. 2017; 108 (1): 32–9.
46. Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29 (2): 105–15.
47. Flores R, Shi J, Fuhrman B, et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: A cross-sectional study. *J Trans Med*. 2012; 10 (1): 253.
48. Cottell E, McMorow J, Lennon B, et al. Microbial contamination in an in vitro fertilization-embryo transfer system. *Fertil Steril*. 1996; 66: 776–80.
49. Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil. Steril*. 2017; 107: 813–20.E1.

50. Workowski K, Bolan G. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *Ann Emerg Med.* 2015; 66 (5): 526–8.
51. Sirota I, Zarek S, Segars J. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med.* 2014; 32 (1): 35–42.
52. Swidsinski A, Verstraeten H, Loening-Baucke V, et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e53997.
53. Onderdonk A, Delaney M, Fichorova R. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29 (2): 223–38.
54. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med.* 1995; 333 (26): 1737–42.
55. Onderdonk A, Delaney M, Fichorova R. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29 (2): 223–38.
56. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: The value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998; 88 (2): 233–8.
57. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161 (3): 817–24.
58. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med* 2019; 25 (6): 1012–21.
59. Tsevat D, Wiesenfeld H, Parks C, et al. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (1): 1–9.
60. Oostrum NV, Sutter PD, Meys J, et al. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013; 28 (7): 1809–15.
61. Selman H, Mariani M, Barnocchi N, et al. Examination of bacterial contamination at the time of embryo transfer, and its impact on the IVF/pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24 (9): 395–9.
62. Salim R, Ben-Shlomo I, Colodner R, et al. Bacterial colonization of the uterine cervix and success rate in assisted reproduction: Results of a prospective survey. *Hum Reprod.* 2002; 17 (2): 337–40.
63. Opinion - Endometrial Receptivity [Internet]. Middle East Fertil Soc J. 2004 [citirano 2020 Jul 28]; 9 (1): 10–24. Dostopno na: <http://www.bioline.org.br/pdf/mf04003>
64. Egbase PE, Al-Sharhan M, Al-Othman S, et al. Fertilization and early embryology: Incidence of microbial growth from the tip of the embryo transfer catheter after embryo transfer in relation to clinical pregnancy rate following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1996; 11 (8): 1687–9.
65. Witkin SS, Kligman I, Grifo JA, et al. Chlamydia trachomatis detected by polymerase chain reaction in cervixes of culture-negative women correlates with adverse in vitro fertilization outcome. *J Infect Dis.* 1995; 171 (6): 1657–9.
66. Moore DE, Soules MR, Klein NA, et al. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2000; 74: 1118–24.
67. Kitaya K, Nagai Y, Arai W, et al. Characterization of microbiota in endometrial fluid and vaginal secretions in infertile women with repeated implantation failure. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 4893437.
68. Fanchin R, Harmas A, Benaoudia F, et al. Microbial flora of the cervix assessed at the time of embryo transfer adversely affects in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 1998; 70 (5): 866–70.
69. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril.* 2008; 89 (3): 677–84.
70. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218 (6): 602.E1–E16.
71. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, et al. Chronic endometritis: Potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol.* 2015; 75 (1): 13–22.
72. Liu Y, Ko EY-L, Wong KK-W, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril.* 2019; 112 (4): 707–17.E1.
73. Farooki MA. Epidemiology and pathology of chronic endometritis. *Int Surg* 1967; 48 (6): 566–73.
74. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015; 30 (2): 323–30.

75. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2017; 78 (5): e12719.
76. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997; 24 (2): 235–58.
77. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012; 98 (3): 511–9.
78. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, et al. Bacterial contamination hypothesis: A new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol*. 2018; 17 (2): 125–33.
79. Rosadini CV, Kagan JC. Early innate immune responses to bacterial LPS. *Curr Opin Immunol*. 2017; 44: 14–9.
80. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e88354.
81. Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, et al. Endometriosis and the microbiome: A systematic review. *BJOG*. 2019; 127 (2): 239–49.
82. Laschke MW, Menger MD. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215 (1): 68.e1–4.
83. Medina-Estrada I, Alva-Murillo N, López-Meza JE, et al. Immunomodulatory effects of 17 β -estradiol on epithelial cells during bacterial infections. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 6098961.
84. May KE, et al. Peripheral biomarkers of endometriosis: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010; 16 (6): 651–74.
85. Bardos J, Fiorentino D, Longman RE, et al. Immunological role of the maternal uterine microbiome in pregnancy: pregnancies pathologies and altered microbiota. *Front Immunol*. 2010; 10: 2823.
86. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014; 2 (1): 4.
87. Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, et al. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001; 15 (Suppl 2): 41–56.
88. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep*. 2014; 4: 5136.
89. Juliana NCA, Suijters MJM, Al-Nasiry S, et al. The association between vaginal microbiota dysbiosis, bacterial vaginosis, and aerobic vaginitis, and adverse pregnancy outcomes of women living in sub-saharan Africa: a systematic review. *Front Public Health*. 2010; 8: 567885.
90. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: A new frontier in maternal–fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29 (2): 165–75.
91. Peelen MJ, Luef BM, Lamont RF, et al. (PREBIC Biomarker Working Group 2014–2018) The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: A systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. *Placenta*. 2019; 79: 30–9.
92. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, et al. Maternal microbiome – A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21 (2): 94–9.
93. Witkin SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG*. 2015; 122 (2): 213–8.
94. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345 (6198): 760–5.
95. Hočvar K, Maver A, Vidmar Šimic M, et al. Vaginal microbiome signature is associated with spontaneous preterm delivery. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6: 201.
96. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis-associated pregnancy complications. *Ann Periodontol*. 1998; 3 (1): 233–50.
97. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG*. 2006; 113 (2): 135–43.
98. Han YW, Redline RW, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: Implication of oral bacteria in preterm birth. *Infection Immun*. 2004; 72 (4): 2272–9.
99. Lyon D, Cheng CY, Howland L, et al. Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood. Part I. Associations with preterm birth. *Biol Res Nurs*. 2010; 11 (4): 371–6.
100. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Role of tumor necrosis factor- α in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187 (5): 1159–62.
101. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, et al. Amniotic fluid interleukin-6: Correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173 (2): 606–12.
102. Challis J, Lye S, Gibb W, et al. Understanding preterm labor. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 943 (1): 225–34.

103. Oner C, Schatz F, Kizilay G, et al. Progesterin-inflammatory cytokine interactions affect matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in term decidua cells: implications for treatment of chorioamnionitis-induced preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (1): 252–9.
104. Haque MM, Merchant M, Kumar PN, et al. First-trimester vaginal microbiome diversity: A potential indicator of preterm delivery risk. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 16145.
105. Kosti I, Lyalina S, Pollard KS, et al. Meta-Analysis of vaginal microbiome data provides new insights into preterm birth. *Front Microbiol.* 2020; 11: 476.
106. Serrano MG, Parikh HI, Brooks JP, et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy. *Nat Med.* 2019; 25: 1001–11.
107. Son KA, Kim M, Kim YM, et al. Prevalence of vaginal microorganisms among pregnant women according to trimester and association with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci.* 2018; 61 (1): 38–47.
108. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome.* 2017; 5 (1): 6.
109. Jakobsson T, Forsum U. *Lactobacillus iners*: A marker of changes in the vaginal flora? *Journal of Clinical Microbiology.* 2007; 45 (9): 3145.
110. Petrova MI, Reid G, Vaneechoutte M, et al. *Lactobacillus iners*: Friend or foe? *Trends Microbiol.* 2017; 25 (3), 182–91.
111. Prince AL, Antony KM, Chu DM, et al. The microbiome, parturition, and timing of birth: More questions than answers. *J Reprod Immunol.* 2014; 104–105: 12–9.
112. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, et al. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166 (5): 1515e28.
113. Stout MJ, Zhou Y, Wylie KM, et al. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 217 (3): 356.e1–e18.
114. Staude B, Oehmke F, Lauer T, et al. The microbiome and preterm birth: A change in paradigm with profound implications for pathophysiologic concepts and novel therapeutic strategies. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 7218187.
115. Silver HM, Sperling RS, St Clair PJ, et al. Evidence relating bacterial vaginosis to intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161 (3): 808–12.
116. DiGiulio DB, Gervasi MT, Romero R, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med.* 2010; 38 (5): 495–502.
117. Hecht JL, Onderdonk A, Delaney M, et al. Characterization of chorioamnionitis in 2nd-trimester C-section placentas and correlation with microorganism recovery from subamniotic tissues. *Pediatr Dev Pathol.* 2008; 11 (1): 15–22.
118. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010; 37 (2): 339–54.
119. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, et al. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *J Periodontol.* 2007; 78 (4): 670–6.
120. DiGiulio DB, Gervasi M, Romero R, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in preeclampsia as assessed by cultivation and sequence-based methods. *J Perinat Med.* 2010; 38 (5): 503–13.
121. Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, et al. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41 (5): 662–9.
122. Beckers KF, Sones JL. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 318 (1): H1–H10.
123. Łaniewski P, İlhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol.* 2020; 17 (4): 232–50.
124. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr. Eval Carcinog Risks Hum.* 1994; 61: 1–241.
125. Akram N, Imran M, Noreen M, et al. Oncogenic role of tumor viruses in humans. *Viral Immunol.* 2017; 30 (1): 20–7.
126. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science.* 2015; 348 (6230): 80–6.
127. Alizadehmohajer N, Shojaeifar S, Nedaeinia R, et al. Association between the microbiota and women's cancers – Cause or consequences? *Biomed Pharmacother.* 2020; 127: 110203.
128. Xing B, Guo J, Sheng Y, et al. Human Papillomavirus-negative cervical cancer: A comprehensive review. *Front Oncol.* 2021; 10: 606335.
129. Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci Rep.* 2019; 8 (1): 7593.

130. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015; 5: 16865.
131. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman K, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0153274.
132. Ilhan ZE, Laniewski P, Thomas N, et al. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. *EBioMedicine*. 2019; 44, 675–90.
133. Norenhag J, Du J, Olovsson M, et al. The vaginal microbiota, HPV and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2020; 127 (2): 171–80.
134. Brusselsaers N, Shrestha S, Van De Wijgert J, et al. Vaginal dysbiosis, and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 221 (1): 9–18.e8.
135. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017; 103: 45–53.
136. Chase D, Goulder A, Zenhausern F, et al. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*. 2015; 138 (1): 190–200.
137. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11 (12): 1531–43.
138. Walther-Antonio MR, Chen J, Multinu F, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016; 8 (1): 122.
139. Hokenstad A, Mariani A, Walther-Antonio M. Vaginal detection of *Porphyromonas somerae* is indicative of endometrial cancer diagnosis. *Gynecol Oncol*. 2017; 145 Suppl 1: 76.
140. Walsh DM, Hokenstad AN, Chen J, et al. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome (ECbiome). *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 19213.
141. Zhou Z, Zeng F, Yuan J, et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2017; 28 (5): 415–28.
142. Zhou B, Sun C, Huang J, et al. The biodiversity composition of microbiome in ovarian carcinoma patients. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 1691.
143. Banerjee S, Tian T, Wei Z, et al. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget*. 2017; 8 (22): 36225–45.
144. Zhang PP, Zhou L, Cao JS, et al. Possible epithelial ovarian cancer association with HPV18 or HPV33 infection. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17: 2959–64.
145. Hassan ZK, Hafez MM, Kamel MM, et al. Human papillomavirus genotypes and methylation of *CADM1*, *PAX1*, *MAL* and *ADCYAP1* genes in epithelial ovarian cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17 (6): 2959–64.
146. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol*. 2018; 18 (1): 40–50.
147. Kroon B, Hart RJ, Wong BM, et al. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012; (3): CD008995.
148. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, et al. Cervicovaginal microbiota and reproductive health: The virtue of simplicity. *Cell Host Microbe*. 2018; 23 (2): 159–168.
149. Sobel JD, Ferris D, Schwabke J, et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194 (5): 1283–9.
150. Balkus JE, Manhart LE, Lee J, et al. Periodic presumptive treatment for vaginal infections may reduce the incidence of sexually transmitted bacterial infections. *J. Infect. Dis*. 2016; 213 (12): 1932–7.
151. Egbase P, Udo EE, Al-Sharhan M, et al. Prophylactic antibiotics and endocervical microbial inoculation of the endometrium at embryo transfer. *Lancet*. 1999; 354 (9179): 651–2.
152. Brook N, Khalaf Y, Coomarasamy A, et al. A randomized controlled trial of prophylactic antibiotics (co-amoxiclav) prior to embryo transfer. *Hum Reprod*. 2006; 21 (11): 2911–5.
153. Kroon B, Hart RJ, Wong BM, et al. Antibiotics prior to embryo transfer in ART. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2012; (3): CD008995.
154. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2018; 110 (3): 327–36.
155. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018; 110 (1): 103–12.e1.
156. Chadchan S, Cheng M, Pernell L, et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod*. 2019; 34 (6): 1106–16.

157. Bodera P, Chcialowski A. Immunomodulatory effect of probiotic bacteria. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2009; 3 (1): 58–64.
158. Mendling W. Vaginal microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 902: 83–93.
159. Coudeyras S, et al. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2008; 2008: 549640.
160. Reid G, Bruce AW, Frase N, et al. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001; 30 (1): 49–52.
161. Macklaim JM, Clemente JC, Knight R, et al. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26: 27799.
162. Curty G, de Carvalho PS, Soares MA. The role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Int J Mol Sci.* 2019; 21 (1): 222.
163. Wang KD, Xu DJ, Wang BY, et al. Inhibitory effect of vaginal *Lactobacillus* supernatants on cervical cancer cells. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018; 10 (2): 236–42.
164. Motevaseli E, Shirzad M, Akrami SM, et al. Normal and tumour cervical cells respond differently to vaginal lactobacilli, independent of pH and lactate. *J Med Microbiol.* 2013; 62 (Pt 7): 1065–72.

Prispelo 28. 7. 2020

Marta Hojker¹, Anže Kristan²

Obprotezni zlomi v predelu kolena

Periprosthetic Fractures Around the Knee

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obprotezni zlom, kolenska endoproteza, stegnenica, golenica, pogačica, notranja učvrstitev, menjava proteze

Število endoprotez kolen zaradi staranja in aktivnosti populacije z leti raste, z njimi pa tudi pojavnost med- in pooperativnih obprotezni zlomov. Pri nastanku le-teh sta poleg splošnega stanja bolnika pomembna dejavnika operativna tehnika in stabilnost proteze. Obprotezni zlomi najpogosteje nastanejo ob stegnjeničnem delu endoproteze, redkeje pa tudi ob pogačici in golenici. Glede na mesto in vrsto zloma so oblikovane klasifikacije, ki pomagajo pri odločitvi o terapevtskem pristopu. Poleg splošne delitve obprotezni zlomov, ki se uporablja ne glede na prizadeti sklep – poenoten sistem delitve obprotezni zlomov – se pri zlomih v predelu kolenske proteze uporabljajo delitve, ki opisujejo zlome za vsako kost kolena posebej. To so: delitev po Rorabecku in Taylorju za spodnji del stegenice, delitev po Felixu za zgornji del golenice in delitev po Ortigueri in Berryju za pogačico. Zdravljenje teh zlomov je lahko neoperativno ali operativno. Pogosto neoperativno zdravimo zlome pogačice, včasih pa tudi zlome v predelu stegenice ali golenice. Pri operativnem zdravljenju se odločamo med notranjo učvrstitvijo in menjavo proteze. Za menjavo se odločamo ob omajani protezi in slabi kakovosti kosti. Notranjo učvrstitev na spodnjem delu stegenice napravimo bodisi s ploščo ali intramedularnim žebeljem, na golenici s ploščo ali posameznimi vijaki, pri pogačici pa poleg notranje učvrstitve pridejo v poštev tudi druge metode. Zaradi zahtevnosti zdravljenja obprotezni zlomov je potrebno široko znanje operativnih tehnik. V prihodnosti bo treba razviti materiale in endoprotetske tehnike, ki bodo zmanjšale pogostnosti teh poškodb.

ABSTRACT

KEY WORDS: periprosthetic fracture, knee endoprosthesis, femur, tibia, patella, internal fixation, endoprosthesis revision

In the past years, the number of knee endoprostheses has been on the increase and so has the number of inter- and postoperative periprosthetic fractures. In addition to the patient's general condition, operative techniques and prosthesis stability are two important contributing factors in these types of fractures. The most common are fractures of the distal femur, followed by fractures of the patella and tibia. To facilitate the decision of how a certain fracture should be treated, different classifications have been made according to the location

¹ Marta Hojker, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; hojker.marta@gmail.com

² Doc. dr. Anže Kristan, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

and type of fractures. A unified classification system for periprosthetic fractures is widely used and can be applied to any joint, while other classifications are made for a specific bone (Rorabeck and Tylor classification for distal femur, Felix classification for proximal tibia and Ortiguera and Berry classification for patella). The treatment of periprosthetic fractures can be non-operative or operative. The non-operative approach is usually used for fractures of the patella and less commonly for fractures of the femur or tibia. Operative treatment can be either internal fixation or revision of prosthesis. Revision surgery is indicated when prosthesis is loose or the bone stock is insufficient. An internal fixation of the distal femur can be done by a locking plate or intramedullary nail, while plates or individual screws are used to manage fractures of the proximal tibia. Fractures of the patella can be treated with internal fixation as well as with other techniques. The complexity of managing periprosthetic fractures requires the mastery of a wide range of surgical techniques. In order to decrease the incidence of this type of injuries in the future, new materials and techniques should be developed.

UVOD

Obprotezni zlomi so zaradi vedno večje razširjenosti in uporabe endoprotez pri zdravljenju degenerativnih bolezni in poškodb vse bolj pomembno področje kostne kirurgije (travmatologije in ortopedije). Bolniki, ki najpogosteje utrpijo obprotezni zlom spadajo v populacijo aktivnih starejših s pridruženimi boleznimi, pri katerih je potrebna še dodatna pazljivost pri izbiri pravilnega terapevtskega pristopa.

Način zdravljenja je odvisen od mesta in tipa poškodbe, ob tem je treba upoštevati stopnjo aktivnosti poškodovancev pred poškodbo in njihovo splošno zdravje. Veliko število dejavnikov, ki lahko pomembno vplivajo na potek zdravljenja, otežuje oblikovanje enotne delitve z jasnimi načeli terapije in enotnim pristopom k oskrbi obprotezni zlomov. Prisotnost vsadka v kosti oteži dostop in učvrstitev zloma, povečuje možnost zapletov in zaradi različnih mehanskih lastnosti na mestu stika kosti in kosti z vsadkom ustvarja mesta s povečano obremenitvijo, ki lahko povzročajo nove zlome.

Cilj oskrbe teh zlomov je enak kot pri zdravljenju ostalih poškodb, to je vrnitev poškodovanca k aktivnostim, ki jih je zmogetel pred poškodbo. Za doseg dobrega rezul-

tata je treba doseči ustrezno naravno odlomkov in stabilno učvrstitev, kar zagotavlja hitro mobilizacijo poškodovanca in zacelitev kosti v dobrem položaju.

V sklopu obprotezni zlomov v predelu kolena govorimo o zlomih spodnjega dela stegenice, zgornjega dela golenice in pogačice, ob prisotnosti popolne ali delne proteze kolena. Mednje spadajo tako pooperativni zlomi, do katerih pride lahko več let po vstavitvi proteze, kot tudi medoperativni, do katerih pride med samo operacijo vstavitve proteze.

V članku sva opisala epidemiologijo in dejavnike tveganja, razložila najpogostejše delitve zlomov v predelu kolenske endoproteze in nakazala možne načine zdravljenja.

EPIDEMIOLOGIJA

Število operacij vstavljanja protez kolena z leti narašča in z njimi tudi incidenca obprotezni zlomov, ki se giblje okoli 2,5 % (1). V ZDA letno beležijo približno 300.000 primerov obprotezni zlomov (2).

Zlomi v predelu kolenske proteze so najpogostejši ob stegnicičnem delu endoproteze, torej gre za zlome spodnjega dela stegenice. Po primarnih operacijah pride do teh poškodb med 0,5 in 2,5 %, pojavnost

po revizijskih operacijah, kjer protezo zamenjamo, pa je veliko višja, vse do 38 % (3, 4). Vzroki za obprotezne zlome stegenice so največkrat nizkoenergijske poškodbe, kamor uvrščamo padce s stojne višine.

Obproteznim zlomom stegenice po pojavnosti sledijo zlomi pogačice. Pogostost le-teh je med 0,2 in 21 % (5). Večinoma gre za zlome, ki niso posledica poškodb in so ugotovljeni ob rednih pregledih po operaciji največkrat v prvih dveh letih po posegu (6). Poškodbe, ki so klinično pomembne, se pojavljajo v manj kot 1 % (1). Zlomi pogačice se v večini primerov pojavljajo po operacijah, pri katerih je bil vstavljen del endoproteze, ki se namesti na pogačico, le izjemoma se pogačica zlomi pri kolenskih protezah, pri katerih sklepna površina pogačice ni bila operirana (6).

Obprotezni zlomi golenice se pojavljajo najredkeje. Po primarnih operacijah kolenskih protez do zloma pride v približno 0,5 %, po revizijskih posegih pa do 1,5 % (5). Vzrok za zlom golenice z vstavljenjo protezo je največkrat, enako kot pri zlomih stegenice, nizkoenergijska poškodba.

Do obproteznih zlomov lahko pride tudi med operacijo. Pojavljajo se v 0,5 do 3,1 % (7), vendar incidenca ni zanesljiva, saj veliko zlomov ostane prikritih, ker ne pride do premikov odlomkov in so ugotovljeni šele na pooperativnih RTG slikah ali pa šele ob kontrolnem slikanju. Taki zlomi so lahko ugotovljeni tudi več mesecev po operaciji, ko je viden že zaceljen zlom (8, 9).

DEJAVNIKI TVEGANJA

Dejavnike tveganja za obprotezne zlome lahko delimo v dve skupini. Prva skupina je povezana s splošnim stanjem bolnika, druga skupina dejavnikov pa je vezana na operativni poseg in prisotnost proteze v kosti.

V prvi skupini sta osnovna dejavnika tveganja za pojavnost obproteznih zlomov starost in spol. V drugi skupini lahko dejavnike tveganja delimo na tiste, ki so povezani z operativnim posegom, in tiste, na katere

vplivajo spremenjene mehanske lastnosti kosti po vstavljeni endoprotezi.

Starost in spol

Ženske od dva- do trikrat pogosteje doživijo obprotezni zlom stegenice in golenice po protezi v predelu kolena (4), medtem ko je zlom pogačice pogostejši pri moških (10). Zaradi hormonskih sprememb, ki se pojavijo v obdobju po menopavzi, je pojavnost starostne osteoporoze pri ženskah večja, kar lahko poleg dolgotrajne terapije s kortikosteroidi, pomembno vpliva na kakovost kostnine in s tem tudi na pogostost zlomov. Osteoporoza je skupaj z revmatoidnim artritisom ključen dejavnik tveganja pri treh četrtinah bolnikov z obproteznim zlomom spodnjega dela stegenice (11).

Povprečna starost poškodovancev z obproteznimi zlomi je danes okoli 78 let, v prihodnosti se bo starost bolnikov še višala. Z višjo starostjo narašča tudi pogostost pridruženih kroničnih obolenj. Najpogostejše pridružene bolezni so srčne (srčno popuščanje, motnje srčnega ritma), nevrološke (vrtoглаvice, demenca) in endokrine (sladkorna bolezen). Te bolezni pripomorejo k večji pojavnosti padcev, poslabšajo pa tudi izid zdravljenja zaradi mikrovaskularnih in nevroloških motenj (5).

Dejavniki, povezani z operativnim posegom in lastnostjo endoproteze

Dejavniki tveganja, ki so povezani z operacijo, so posledica oslabitve kosti in tkiv. Med operativnim posegom, ko vstavljamo endoprotezo, sta v fazi odpiranja medularnega kanala in pripravljanja kostnega ležišča proteze najbolj izpostavljena in zato najbolj ranljiva spodnji del stegenice in zgornji del golenice. Po operaciji je zaradi slabše prekrvavitve kosti na mestu operacije, ki je posledica poškodbe pokostnice in zmanjšanja znotrajkostne prekrvavitve, zavrto celjenje in kostno pregrajevanje. Tveganje za medoperativni zlom pa predstavljata tudi vstavljanje proteznih

delov in postopki ponovne naravnave sklepa (10, 12, 13).

Operativna tehnika prav tako pomembno vpliva na obprotezne zlome pogačice. Pomemben je način sproščanja pogačice med operacijo, ki lahko poruši ravnovesje sil. Asimetrični položaj pogačice povzroči neenakomerno mehansko obremenitev, nezadostna sprostitev pa vodi v preveliko napetost izteznega aparata kolena in s tem preveliko obremenitev sklepa med pogačico in stegnenico (6, 10).

Eden izmed najpomembnejših dejavnikov tveganja za obprotezne zlome, tako med operacijo kot po njej, je menjava proteze. Ponovne operacije namreč pomembno dodatno zmanjšajo kakovost in količino kostnine ter zvišajo verjetnost okužb. Poleg revizije so napovedni dejavniki zlomov še predhodno nezaraščeni zlomi in pretekla odstranjevanja delov proteze (14, 15).

Naslednja skupina dejavnikov tveganja za zlom izhaja iz lastnosti vstavljene proteze. Zaradi razlike v čvrstosti in elastičnosti med normalno kostnino in predelom z vstavljenim vsadkom se, še posebej v osteoporotični kostnini, poveča tveganje za obprotezni zlom. Prisotnost vsadka v kosti zmanjša potrebno silo, ki povzroči zlom, za približno tretjino (16). Pojavnost zlomov je zelo visoka predvsem pri omajanih implanatih in več kot polovica pacientov ima ob nastanku obproteznega zloma nestabilno protezo (17). Tveganje za obprotezni zlom poveča tudi proteza brez cementa. Verjetnost za zlom kosti ob protezah, kjer cement ni bil uporabljen, je namreč kar 14-krat večja med operacijo in trikrat večja po njej, kot pri protezah, ki so v kost učvrščene s cementom (18).

Do obproteznega zloma lahko pride tudi zaradi prekomerne obremenitve v metafiznem delu kosti, kar je posledica prevelikega stegnjeničnega dela endoproteze in neujemanja kovinskega vsadka ter stegnjenične skorje. Pojavlja se lahko kar v dobri tretjini primerov in v veliki meri

vpliva na odpornost kosti spodnjega dela stegenice na torzijske in upognitvene obremenitve (19).

DELITEV

Dobra delitev bolezni ali poškodb mora natančno opisati stanje, omogočati odločitve o načinu zdravljenja, podati napoved izida bolezni, poleg tega pa omogočati primerjavo izsledkov med različnimi načini zdravljenja in olajšati raziskovanje.

Na področju obproteznih zlomov je delitev več, kar dokazuje, da popolne delitve ne poznamo. Pomemben del delitve teh zlomov mora biti, poleg opisa mesta in oblike zloma, tudi opis stabilnosti vsadka in kakovosti kosti (20). Pri opisovanju z endoprotezo povezanih zlomov v predelu kolena uporabljamo splošno delitev, ki se uporablja, ne glede na prizadeti sklep, poleg te pa še delitve, ki opisujejo obprotezne zlome ob posameznih delih kolenske proteze (na spodnjem delu stegenice, pogačice in zgornjem delu golenice).

Od splošnih delitev obproteznih zlomov se najpogosteje uporablja iz Vancouverse delitve izpeljan poenoten sistem delitve obproteznih zlomov (angl. *unified classification system for periprosthetic fractures*, UCS). Delitev upošteva stabilnost proteze in kakovost kosti. Z UCS-delitvijo lahko opišemo vse obprotezne zlome, ne glede na prizadeti sklep, in nam nudi pomembno oporo pri klinični odločitvi o načinu zdravljenja (21–23).

UCS zlome deli v šest glavnih skupin in posamezne podskupine (24):

- Tip A – zlom apofize ali kostne izbokline, kamor se pripenjajo vezi in tetive (slika 1A).
- Tip B – zlom sega v predel kosti, ki pritrdjuje protezo. Glede na stabilnost vsadka se deli na zlom s stabilno protezo (tip B1), zlom z nestabilno protezo (tip B2), prikazan na sliki 1, in zlom z nestabilno protezo s slabim sidriščem zaradi pomanjkanja kostnine (tip B3).

- Tip C – zlom distalno ali proksimalno od vsadka (slika 1B).
- Tip D – zlom kosti, ki podpira dva različna vsadka (npr. stegnenica s protezo kolka in kolena), prikazano na sliki 1C.
- Tip E – zlom dveh kosti, ki podpirata isto protezo (npr. zlom stegnenice in golenice ob protezi kolena, zlom stegnenice in medenice ob protezi kolka), prikazano na sliki 1D.
- Tip F – zlom dela površine sklepa, ki nima vstavljenega umetnega materiala in se stika z vsadkom (pri delnih protezah sklepov).

Najbolj razširjena delitev obproteznih zlomov v spodnjem delu stegnenice je Rorabeck-Taylorjeva delitev, ki upošteva premik odlomkov in stabilnost proteze. Slabost te delitve je, da ne upošteva kakovosti kostnine in prisotnosti kolčne proteze na isti spodnji okončini (1, 25). Zlome deli na tri skupine (20):

- Tip 1 – nepremaknjen zlom s stabilno protezo.
- Tip 2 – premaknjen zlom s stabilno protezo (slika 1B, slika 1C).

- Tip 3 – premaknjen ali nepremaknjen zlom z omajano ali poškodovano protezo (slika 1).

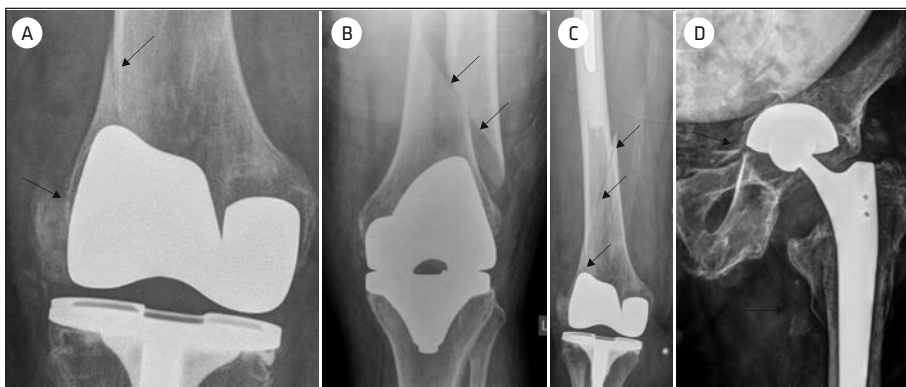
Obprotezne zlome golenice najpogosteje delimo po Felixu. Zlomi so razdeljeni na štiri skupine glede na lokacijo zloma, prikazano na sliki 2 (26):

- Tip 1 – zlom goleničnega platoja.
- Tip 2 – zlom ob deblu proteze.
- Tip 3 – zlom distalno od debla.
- Tip 4 – zlom goleničnega odrastka.

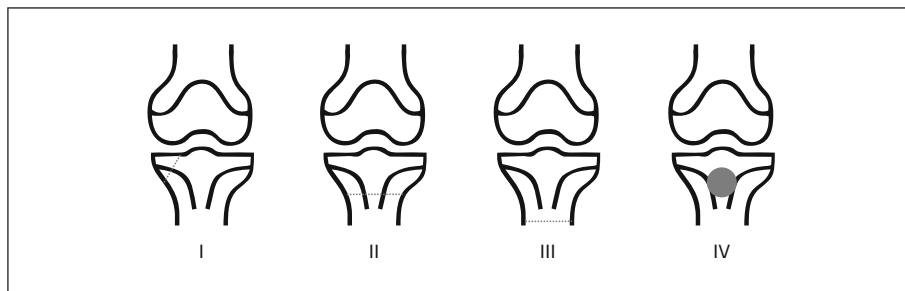
Vsaka od teh skupin pa se glede na stabilnost proteze loči še v tri podskupine. Pri podskupini, označeni s črko A, je proteza stabilna, s črko B označujemo omajano protezo, pri skupini C pa se proteza omaje med operacijo (26).

Najbolj uveljavljena delitev za obprotezne zlome pogačice je po Ortigueri in Berryju. S to razdelitvijo opisujemo stanje izteznega aparata kolena, stanje pogačičnega vsadka in kakovosti preostale kostnine. Zlome deli na tri skupine (27):

- Tip 1 – zlom pogačice s stabilnim implanatom in brez okvare izteznega aparata kolena.



Slika 1. Primeri razdelitev obproteznih zlomov. Del A prikazuje premaknjen zlom spodnjega dela stegnenice ob kolenski protezi z nestabilnim delom in odlomljenim narastiščem lateralnega kolateralnega ligamenta: UCS tip A in hkrati UCS tip B2, tip III po Rorabeck-Taylorju. Del B prikazuje premaknjen zlom nad kolensko protezo: UCS tip C in tip II po Rorabeck-Taylorju. Del C prikazuje premaknjen zlom med dvema protezama (kolčno in kolensko): UCS tip D in tip II po Rorabeck-Taylorju. Del D prikazuje obprotezni zlom v predelu popolne proteze kolka. Zlomljena je medenica in zgornji del stegnenice. UCS tip E. UCS – poenoten sistem delitve obproteznih zlomov (angl. *unified classification system for periprosthetic fractures*)



Slika 2. Delitev obprotezni zlomov golenice po Felixu. I – tip 1, zlom goleničnega platoja, II – tip 2, zlom ob deblu proteze, III – tip 3, zlom distalno od debla, IV – tip 4, zlom goleničnega odrastka.

- Tip 2 – zlom z okvaro izteznega aparata kolena.
- Tip 3 – zlom z nestabilno pogačično komponento.

Manj razširjene delitve obprotezni zlomov v predelu kolena so še po Golbergu (28) Neeru (29), DiGioia-Rubashu (30), Chenu (31) in Kimu (3).

ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja obprotezni zlomov v predelu kolena je neboleče in stabilno koleno s ponovno vzpostavitev dolžine spodnje okončine in osne poravnave, ohranitev funkcije izteznega aparata kolena ter zgodnja mobilizacija. Pri tem upoštevamo bolnikovo splošno stanje, pridružene bolezni, zmožnost rehabilitacije in predhodno funkcionalnost kolena (14).

Zdravljenje obprotezni zlomov v predelu kolena delimo na neoperativno in operativno. Operativno zdravimo bodisi z menjavo proteze bodisi z notranjo učvrstitvijo zloma ob ohranitvi prvotnega vsadka. O vrsti zdravljenja se odločamo glede na tip zloma, kakovost kosti, omajenost proteze, splošno stanje poškodovanca in pričakovanja glede končne funkcionalnosti sklepa.

UCS-delitev, ki loči zlome tipa A, B, C, D, E in F, predstavlja splošna vodila za oskrbo obprotezni zlomov, ne glede na prizaleti sklep. Zlomi tipa A se večinoma zdravijo neoperativno. Operativna oskrba je

potrebna le, če pride do premaknjenih zlomov narastišč vezi in tetiv. V primeru kolena je govora predvsem o pogačičnem ligamentu pri zlomih pogačice in golenične grčice ter narastiščih kolateralnih vezi kolena. Neoperativna obravnava je možna tudi pri zlomih tipa F, torej pri stabilnih in nepremaknjenih zlomih sklepne površine brez vsadka (24).

Oskrba B-tipov zloma je večinoma operativna. Pri stabilni protezi (tip B1) ohranimo originalni vsadek, zlom pa naravnamo in notranje učvrstimo. Pri omajanem vsadku (tip B2) in slabi kakovosti kostnine (tip B3) je protezo treba zamenjati (24).

Tip C se lahko zaradi svoje oddaljenosti od implantata zdravi kot neobprotezni zlom (24).

V primeru zloma kosti z dvema protezama (tip D) in zloma dveh kosti, ki podpirata isto protezo (tip E), se odločamo za zdravljenje glede na tip zloma posamezne kosti in na ta način rešujemo vsak del proteze ločeno s ciljem dobrega končnega delovanja umetnega sklepa (24).

Neoperativno zdravljenje

Obprotezne zlome spodnjega dela stegnenice le redko uspešno zdravimo brez operacije. Tak pristop se uporablja v redkih primerih, ko gre za nepremaknjen zlom (tip I po Rorabeck-Taylorju), oziroma če bolnik ni zmožen prejeti operacije zaradi splošnega slabega stanja. Pregledni članek iz leta

1994 poroča, da je neoperativno zdravljenje stabilnega zloma spodnjega dela stegenice uspešno v 83 %, novejši prispevek iz leta 2015 pa poroča o 60 % uspešnosti (25, 31). Ohranitev dobrega položaja zloma je kljub imobilizaciji težavna, poleg tega pa je imobilizacija spodnje okončine z nadkolenskim mavcem dolgotrajna, kar za starejše in šibke poškodovance pomeni tudi dolgotrajno ležanje, ki lahko vodi v zaplete, kot na primer nastanek preležanin ter pljučnice, ali celo smrt. Za sprejemljiv položaj zaceljenega zloma spodnjega dela stegenice mora nastati manj kot 5 mm premika stegenice, manj kot 10° nagiba in rotacijske deformacije ter skrajšanje spodnje okončine za manj kot 1 cm (30). Bolnike je treba skozi zdravljenje spremljati z rednimi RTG pregledi in v primeru, da pride do premaknitve zloma, preiti na operativno zdravljenje (32).

Zlome zgornjega dela golenice lahko zdravimo neoperativno z imobilizacijo, če gre za nepremaknjene zlome s stabilno protezo (tip 1A in 2A po Felixu) oziroma je iztezni aparat kolena kljub poškodbi še vedno funkcionalen (tip 4A po Felixu). Vendar tudi v teh primerih, tako kot pri zlomih spodnjega dela stegenice, obstaja možnost sekundarnega premika zloma in je pogostost zapletov, pogojenih z dolgotrajno imobilizacijo bolnika, velika.

Največkrat se za neoperativno zdravljenje odločamo pri obroteznih zlomih pogačice, saj gre večinoma za zlome s stabilno protezo, prav tako so to večinoma zlomi majhnih premikov med odlomki in nepoškodovanim izteznim aparatom kolena. Ob minimalnem premiku odlomkov je neoperativno zdravljenje uspešno v več kot 90 % (27).

Operativno zdravljenje

Osnovno vprašanje, ko izbiramo operativno zdravljenje, je, ali je proteza stabilna. Ob stabilni protezi napravimo notranjo učvrstitev zloma, pri nestabilnem vsadku pa se pra-

viloma odločimo za menjavo proteze in lahko ob tem zlom še dodatno uvrstimo.

Pri zlomih spodnjega dela stegenice za učvrstitev zlomov uporabljamo bodisi zaklepno ploščo (slika 3A) ali intramedularni žebelj (slika 3B). Rezultati zdravljenja z eno ali drugo metodo so primerljivi v smislu zacelitve, ki je verjetna v 80 do 90 %, in tudi zapletov, ki se pojavljajo med 20 in 30 %. Vrste zapletov se med metodama razlikujejo. Pri ploščah večkrat pride do zakasnelega celjenja, pri žeblih pa je več nepravilnega celjenja. Razlog za to razliko je, da pri vstavitvah plošče, ki je odprta metoda, vedno vsaj delno poškodujemo prekrvitev odlomkov, ki se zato slabše celijo. Na drugi strani pa je vstavitve žblja odvisna od postavitve stegeničnega dela proteze, ki občasno onemogoča najprimernejšo vstopno mesto za žebelj. Poleg tega je v metafiznem delu stegenice zaradi neujemanja premera žblja in medularnega kanala težko zagotoviti dobro učvrstitev do zacelitve. Stopnja okužbe je pri obeh metodah nizka (25, 33–38).

Menjavo proteze na stegenici večinoma izberemo pri nestabilnih protezah in



Slika 3. Primera notranje učvrstitve obroteznega zloma spodnjega dela stegenice z zaklepno ploščo (del A) in z intramedularnim žebeljem (del B).

tam, kjer je uspešnost notranje učvrstitve majhna (1, 10). Pri tipu 3 po Rorabeck-Taylorju je zdravljenje z menjavo proteze uspešno v 80 % (25). Pri zelo distalnih ali zdrobljenih zlomih ob stabilni protezi (neka-teri zlomi tipa 2 po Rorabeck-Taylorju), kjer učvrstitev ni mogoča, proteza z dolgim deblom omogoča stabilno učvrstitev, zgodnjo mobilizacijo in obremenjevanje noge (32). Menjava proteze sicer uniči več kosti kot notranja učvrstitev, vendar zmanjša število operacij pri tistih bolnikih, kjer je visoka možnost zapletov (39).

Pri zlomih zgornjega dela golenice pod protezo in v predelu proteze se odločamo za učvrstitev s ploščo in vijaki, če je proteza stabilna (tip 2A in 3A po Felixu), in za učvrstitev samo z vijaki pri premaknjenih zlomih goleničnega tuberkla, pri katerih je poškodovan tudi iztezni aparat kolena (40, 41).

Ko je zlomu v predelu platoja golenice (tip 1B po Felixu) in debla (tip 2B po Felixu) pridružena nestabilna proteza, je potrebna menjava goleničnega dela proteze; pri večjih premikih je ob tem treba napraviti še naravno in notranjo učvrstitev (13, 26, 39).

Zdravljenje obprotezni zlomov pogačice je zaradi pogostih pooperativnih okužb, katerih pojavnost je do 20 %, večinoma neoperativno s kratkotrajno imobilizacijo, ki ji sledi nadzorovano razgibavanje. V pri-

meru, da je zaradi zloma pogačice moten iztezni aparat kolena, se odločamo za operacijo, ki je lahko odprta naravna z učvrstitvijo ali delna oziroma popolna odstranitev pogačice (6, 27, 42).

ZAKLJUČEK

Obprotezni zlom v predelu kolena je patologija, ki je v zadnjih letih vse pogostejša. Razlog za to je večanje števila vstavljenih protez na eni strani in vse bolj aktivna starejša populacija na drugi.

Poleg mesta in vrste zloma je zelo pomembna tudi ocena stanja proteze in kostnine ter pridružene bolezni bolnika. Le tako lahko izberemo zdravljenje, ki bo imelo najmanjše možnosti zapletov in dalo najboljše izide. Pomemben korak k sistematiziranju področja so delitve zlomov in njihova povezava z načinom zdravljenja.

Ker operativno zdravljenje vključuje tako notranjo učvrstitev kot tudi revizijsko protetiko, je dobro poznavanje obeh tehnik nujno.

V prihodnosti bo, če se bomo želeli izogniti večanju števila obprotezni zlomov, treba razvijati nove materiale in tehnike na področju protetike, ki bodo zmanjševali pogostost teh poškodb, saj bo ob staranju populacije število protetičnih posegov še naraščalo.

LITERATURA

1. Konan S, Sandiford N, Unno F, et al. Periprosthetic fractures associated with total knee arthroplasty: An update. *Bone Jt J*. 2016; 98-B (11): 1489–96.
2. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89 (4): 780–5.
3. Meek RMD, Norwood T, Smith R, et al. The risk of peri-prosthetic fracture after primary and revision total hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93 (1): 96–101.
4. Kim KI, Egol KA, Hozack WJ, et al. Periprosthetic Fractures after Total Knee Arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res*. 2006; 446: 167–75.
5. Canton G, Ratti C, Fattori R, et al. Periprosthetic knee fractures. A review of epidemiology, risk factors, diagnosis, management and outcome. *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2017; 88 (Suppl 2): 118–28.
6. Chaidis BE, Tsiroidis E, Tragas AA, et al. Management of periprosthetic patellar fractures. A systematic review of literature. *Injury*. 2007; 38 (6): 714–24.
7. Delasotta LA, Orozco F, Miller AG, et al. Distal femoral fracture during primary total knee arthroplasty. *J Orthop Surg Hong Kong*. 2015; 23 (2): 202–4.
8. Engh GA, Ammeen DJ. Periprosthetic Fractures Adjacent to Total Knee Implants. Treatment and Clinical Results. *Bone Joint Surg Am*. 1997; 79 (7): 1100–13.
9. Della Rocca GJ. Periprosthetic fractures about the knee – an overview. *J Knee Surg*. 2013; 26 (1): 3–7.
10. Yoo JD, Kim NK. Periprosthetic fractures following total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2015; 27 (1): 1–9.
11. Platzer P, Schuster R, Aldrian S, et al. Management and outcome of periprosthetic fractures after total knee arthroplasty. *J Trauma*. 2010; 68 (6): 1464–70.
12. Li CH, Chen TH, Su YP, et al. Periprosthetic femoral supracondylar fracture after total knee arthroplasty with navigation system. *J Arthroplasty*. 2008; 23 (2): 304–7.
13. Schuetz M, Carsten P. Periprosthetic fracture management. Davos: Thieme Verlag; 2013.
14. Merkel KD, Johnson EW. Supracondylar fracture of the femur after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1986; 68 (1): 29–43.
15. Singh JA, Jensen M, Lewallen D. Predictors of periprosthetic fracture after total knee replacement: An analysis of 21,723 cases. *Acta Orthop*. 2013; 84 (2): 170–7.
16. Bottlang M, Doornink J, Byrd GD, et al. A nonlocking end screw can decrease fracture risk caused by locked plating in the osteoporotic diaphysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91 (3): 620–7.
17. Lindahl H, Garellick G, Regnér H, et al. Three hundred and twenty-one periprosthetic femoral fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88 (6): 1215–22.
18. Abdel MP, Watts CD, Houdek MT, et al. Epidemiology of periprosthetic fracture of the femur in 32 644 primary total hip arthroplasties: A 40-year experience. *Bone Jt J*. 2016; 98-B (4): 461–7.
19. Benkovich V, Klassov Y, Mazilis B, et al. Periprosthetic fractures of the knee: A comprehensive review. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020; 30 (3): 387–99.
20. Rorabeck CH, Taylor JW. Classification of periprosthetic fractures complicating total knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 1999; 30 (2): 209–14.
21. Naqvi GA, Baig SA, Awan N. Interobserver and intraobserver reliability and validity of the Vancouver classification system of periprosthetic femoral fractures after hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012; 27 (6): 1047–50.
22. Gaski GE, Scully SP. In Brief: Classifications in brief: Vancouver classification of postoperative periprosthetic femur fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469 (5): 1507–10.
23. Masri BA, Meek RMD, Duncan CP. Periprosthetic fractures evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; (420): 80–95.
24. Duncan CP, Haddad FS. The unified classification system (UCS): Improving our understanding of periprosthetic fractures. *Bone Joint J*. 2014; 96-B (6): 713–6.
25. Ebraheim NA, Kelley LH, Liu X, et al. Periprosthetic distal femur fracture after total knee arthroplasty: A systematic review. *Orthop Surg*. 2015; 7 (4): 297–305.
26. Felix NA, Stuart MJ, Hanssen AD. Periprosthetic fractures of the tibia associated with total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; (345): 113–24.
27. Ortiguera CJ, Berry DJ. Patellar fracture after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2002; 84 (4): 532–40.

28. Goldberg VM, Figgie HE, Inglis AE, et al. Patellar fracture type and prognosis in condylar total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; (236): 115–22.
29. Neer CS, Grantham SA, Shelton ML. Supracondylar fracture of the adult femur. A study of one hundred and ten cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1967; 49 (4): 591–613.
30. DiGioia AM, Rubash HE. Periprosthetic fractures of the femur after total knee arthroplasty. A literature review and treatment algorithm. *Clin Orthop Relat Res.* 1991; (271): 135–42.
31. Chen F, Mont MA, Bachner RS. Management of ipsilateral supracondylar femur fractures following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1994; 9 (5):521–6.
32. McGraw P, Kumar A. Periprosthetic fractures of the femur after total knee arthroplasty. *J Orthop Traumatol.* 2010; 11 (3): 135–41.
33. Herrera DA, Kregor PJ, Cole PA, et al. Treatment of acute distal femur fractures above a total knee arthroplasty: Systematic review of 415 cases (1981–2006). *Acta Orthop.* 2008; 79 (1): 22–7.
34. Horneff JG, Scolari JA, Jafari SM, et al. Intramedullary nailing versus locked plate for treating supracondylar periprosthetic femur fractures. *Orthopedics.* 2013; 36 (5): 561–6.
35. Risteovski B, Nauth A, Williams DS, et al. Systematic review of the treatment of periprosthetic distal femur fractures. *J Orthop Trauma.* 2014; 28 (5): 307–12.
36. Shin YS, Kim HJ, Lee DH. Similar outcomes of locking compression plating and retrograde intramedullary nailing for periprosthetic supracondylar femoral fractures following total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017; 25 (9): 2921–8.
37. Mäkinen T, Dhotar H, Fichman S, et al. Periprosthetic supracondylar femoral fractures following knee arthroplasty: A biomechanical comparison of four methods of fixation. *Int Orthop.* 2015; 39 (9): 1737–42.
38. Wallace SS, Bechtold D, Sassoon A. Periprosthetic fractures of the distal femur after total knee arthroplasty: Plate versus nail fixation. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017; 103 (2): 257–62.
39. Chen AF, Choi LE, Colman MW, et al. Primary versus secondary distal femoral arthroplasty for treatment of total knee arthroplasty periprosthetic femur fractures. *J Arthroplasty.* 2013; 28 (9): 1580–4.
40. Alden KJ, Duncan WH, Trousdale RT, et al. Intraoperative fracture during primary total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468 (1): 90–5.
41. Hanssen AD, Stuart MJ. Treatment of periprosthetic tibial fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2000; (380): 91–8.
42. Roth A, Ghanem M, Fakler J. Patella fractures in knee arthroplasty. *Orthopade.* 2016; 45 (5): 416–24.

Eva Rauh¹, Andrej Šikovec²

Kombinirano znotrajvensko zdravljenje venske golenske razjede z lasersko ablacijo in ultrazvočno vodeno sklerozacijo s polidokanol peno – prikaz primera

Endovenous Laser Ablation Combined with Ultrasound-guided Polidocanol Foam Sclerotherapy for the Treatment of Venous Leg Ulcer – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronična venska golenska razjeda, UZ-vodena sklerozacija s polidokanol peno, kirurško zdravljenje, znotrajvenska laserska ablacija

Kronična venska razjeda predstavlja hujšo in napredovalo obliko kroničnega venskega popuščanja. Pojavlja se na tipičnih mestih največjega venskega pritiska distalno na goleni in okrog gležnjev. Po nekaterih podatkih ima aktivno vensko razjedo okrog 0,7 % prebivalstva. Bolnikom povzroča bolečino, fizične ter psihične obremenitve, zmanjšuje pa tudi kakovost življenja. Obstajajo različni načini zdravljenja kroničnih venskih razjed, ki imajo različno dobre uspehe. Vse oblike zdravljenja obvezno vključujejo kompresijsko terapijo. Lahko se poslužujemo uporabe različnih oblog za razjede in lokalne terapije. Poročajo tudi o ugodnih učinkih nekaterih zdravil. Zdravljenje se lahko dopolnjuje z UZ-vodeno sklerozacijo ven v okolici razjede s polidokanol peno. Do nedavnega je veljalo, da k operativnemu zdravljenju pristopimo šele po zacetitvi razjede. Danes pa se pogosto odločamo za agresivnejši pristop. Če imamo možnost zgodnje kirurške odstranitve povrnjenega refluksa, čim prej operiramo. Namen članka je predstaviti patofiziologijo, klinično sliko in diagnostiko kronične venske razjede, pri možnostih zdravljenja pa je poudarek zlasti na novjšem znotrajvenskem laserskem zdravljenju. Opisane so indikacije in potek takšnega posega. Predstavljen je tudi klinični primer iz naše prakse, pri katerem smo z omejenim postopkom uspešno pozdravili več let trajajočo vensko golensko razjedo.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic venous leg ulcer, ultrasound-guided foam sclerotherapy with polidocanol, surgical therapy, endovenous laser ablation

The chronic venous ulcer is a more severe and advanced form of chronic venous insufficiency. It forms in typical locations with increased venous pressure in the distal aspects of the leg (distal third of the tibia and around the ankles). According to some data, about

¹ Eva Rauh, dr. med., Kirurški center Avelana Otočec, Šolska cesta 12, 8222 Otočec; eva@rauh.si

² Prim. mag. Andrej Šikovec, dr. med., Kirurški center Avelana Otočec, Šolska cesta 12, 8222 Otočec

0.7% of the population has an active venous leg ulcer. It causes pain, physical limitations and emotional stress for patients, and reduces their quality of life. There are different treatment methods for chronic venous ulcers, which have varying degrees of success. All forms of treatment must include compression therapy. The treatment may include various wound dressings and the use of local therapy. There is evidence of positive effects of various drugs. Additionally, an ultrasound-guided foam sclerotherapy injection with polydocanol into the veins around the ulcer can be performed. Until recently, surgical therapy was only applied after the wound had healed. Nowadays we use a more aggressive approach based on the findings from literature and our own experience. If we have the possibility of early surgical removal of the superficial reflux, we instead operate as soon as possible. The purpose of the following article is to present the patophysiology, clinical presentation and diagnosis of the chronic venous ulcer. Regarding treatment options, the focus lies especially on a new minimally invasive endovascular laser treatment, its indications and technique. We present a case report from our practice, in which the method of endovenous laser ablation was used to successfully treat a patient's venous ulcer that had existed for several years.

UVOD

Venske golenske razjede predstavljajo najresnejšo obliko kroničnega venskega popuščanja in so posledica dolgotrajne venske hipertenzije spodnjih udov. Od vseh kroničnih razjed spodnje okončine je kar 70 % razjed venskega izvora (1, 2). Raziskave poročajo, da ima v razvitih državah aktivno vensko razjedo okrog 0,7 % prebivalstva, prevalenca pa še narašča s starostjo (3). Kronično vensko popuščanje običajno ni življenje ogrožajoča bolezen, a venske razjede občutno zmanjšujejo kakovost življenja. Prav tako predstavljajo veliko finančno breme za zdravstveni sistem. Po nekaterih podatkih se za zdravljenje venskih golenjskih razjed porabi letno 3 % finančnih sredstev, namenjenih zdravstvenim storitvam (4). Cilj kirurškega zdravljenja je zmanjšati vensko hipertenzijo z odstranitvijo odseka povrhnjega venskega obtoka, v katerem je prisoten refluks (4–6).

KRONIČNA VENSKA RAZJEDA Definicija in patofiziologija

Kronična razjeda je po definiciji razjeda, ki se ne zaceli v štirih tednih od svojega nastanka. Kronična venska razjeda pa je posledica

ca venske hipertenzije ob kroničnem venskem popuščanju. Pojavi se na mestih največjega venskega pritiska, najpogosteje v distalni tretjini goleni in v okolici gležnjev. Običajno je izcedna, bolj ali manj plitva in različnih velikosti ter nepravilnih robov. Dno razjede je odvisno od faze celjenja. Sprva ima pretežno fibrinske obloge, v zaključnih fazah celjenja pa so prisotne granulacije in epitelizacija. Može so tudi maceracija in vnetne spremembe okolnega tkiva (1, 5).

Glavni vzrok kronične venske razjede je kronična venska hipertenzija, ki privede do vnetnih sprememb mikrocirkulacije. To v končni fazi povzroči nezadostno preskrbo tkiva s kisikom (hipoksijo). Hemodinamske motnje pri bolniku s kronično vensko razjedo se lahko nahajajo v povrhnjem ali globokem venskem sistemu, lahko pa tudi v prebodnih venah, ki povezujejo ta dva sistema. Obstajajo trije glavni vzroki venske hipertenzije, ki pa se med seboj lahko tudi prepletajo. Venska hipertenzija lahko nastane zaradi motnje v odtoku (obstrukcije), ki je klinično pomembna le v globokem venskem sistemu. Vzroka za obstrukcijo sta najpogosteje trombotska ali

netrombotska zapora (npr. May-Thurnerjev sindrom) (7). Drugi vzrok venske hipertenzije je refluks, ki predstavlja pogostejši vzrok v povrhnjem venskem sistemu. Refluks je posledica dolgotrajnega procesa, ki se konča s popuščanjem venskih zaklopk. Posledično pride do obratnega (retrogradnega) toka venske krvi, kar obremeni tako povrhnji kot globoki venski sistem. To povzroči dvig pritiska na venski strani mikrocirkulacije. Tretji vzrok venske hipertenzije je slabše delovanje golenske mišične črpalke (oslabitev ali pareza mišic) (1, 8).

Skupna posledica venske hipertenzije je zastajanje krvi v nižje ležečih predelih venskega obtoka. Pritisk prične naraščati tudi v kapilarah, to pa vodi v prehajanje (ekstravazacijo) z beljakovinami bogatega krvnega seruma in eritrocitov iz kapilar v podkožje. Zlasti fibrin povzroči slabšo kapilarno filtracijo zaradi kopičenja v njihovi okolici. Zaradi adhezije nevtrofilnih granulocitov se na teh predelih pojavi vnetni odgovor, hkrati se poveča tudi viskoznost krvi. Vnetne celice, fibrin in druge makromolekule povzročijo tudi zaporo limfnih žil in s tem edem. Opisani procesi privedejo do slabše difuzije kisika in hranil do celic in povzročijo relativno hipoksijo (4, 8). Sledita okvara in razgradnja tkiva, ki se nadomesti z vezivnim tkivom. Klinično se kaže kot otrdelost podkožja (induracija), edem, hipostatski dermatitis, hiperpigmentacija kože, brazgotinjenje kože in podkožja (lipodermatoskleroza) in nazadnje razjeda (5, 7). Pri večini kroničnih venskih razjed je glavni vzrok težav v povrhnjem venskem sistemu s pridružno motnjo v prebodnih venah ali brez (1).

Diagnoza

Ustrezna izbira zdravljenja temelji na pravilni določitvi vzroka kronične razjede. V primeru venskega izvora razjede je potrebna tudi opredelitev samega vzroka venske hipertenzije. Vsaka diagnostika se prične z anamnezo in kliničnim pregledom (1). Zanimajo

nas pričetek, trajanje in razvoj razjede ter splošno zdravstveno stanje bolnika. Pozorni smo na dejavnike tveganja za kronično vensko popuščanje. To so zgodovina prebolele globoke venske tromboze, nosečnost, debelost, artritis ter ostala stanja, ki vplivajo na delovanje golenske mišične črpalke. Pomembno je povprašati tudi o dejavniki tveganja za globoko vensko trombozo, kot npr. pretekle operacije, poškodbe na nogi in stanja s povečano nagnjenostjo za nastanek krvnih strdkov.

Pri kliničnem pregledu opazujemo prisotnost sprememb, ki so tipične za kronično vensko popuščanje. To so metličaste vene (lat. *corona phlebectatica*), predvsem v področju notranjega gležnja, mrežaste in varikozne vene, edem, kožne spremembe, kot npr. hipostatski dermatitis, lipodermatoskleroza, bela atrofija in aktivne razjede. Pri razjedah opisujemo lokacijo, velikost, globino, prisotnost gnojnih ali fibrinskih oblog ter količino in barvo izcedka. Omenjene kožne spremembe se pojavljajo na mestih, kjer se nahajajo prebodne vene. Noga pri razjedi venskega izvora je topla, periferni pulzi so dobro tipni (5).

Temelj pravilne diagnostike je natančen UZ-pregled globokega in povrhnjega venskega sistema, ki potrdi klinično diagnozo, prikaže veno z refluksom in omogoči ustrezno načrtovanje kirurškega zdravljenja. Včasih UZ ugotovimo celo povečan pretok v povrhnjih venah, kar je posledica vnetja (1).

Diferencialna diagnoza

Diferencialno diagnostično moramo pri bolniku s kronično razjedo pomisliti tudi na nekatere druge vzroke, kot npr. (1, 5):

- Arterijska razjeda,
- diabetična razjeda in
- razjede zaradi pritiska.

Arterijska razjeda predstavlja 10–20 % vseh kroničnih razjed. Nastane zaradi zmanjšane prekrvavitve tkiva ob zapori arterij, ki

oskrbujejo spodnji okončini. Glavni razlog za to je ateroskleroza, ki vodi v periferno arterijsko okluzivno bolezen (PAOB) in v nekaterih primerih v kritično ishemijo. Arterijske razjede so pogostejše pri moških in prevalenca narašča s starostjo. So zelo boleče. Pri kliničnem pregledu ugotavljamo odsotne periferne pulze in znižan gleženjski indeks. Nekroze ali razjede se pogosteje nahajajo na stopalih in koncih prstov, opažamo tudi tipične kožne in nohtne spremembe. Arterijske razjede so običajno manjše, brez izcedka, blede, lahko tudi nekrotične. Nanje moramo pomisliti tudi v primeru odloženega celjenja razjede, saj motnje arterijske prekrvavitve, ki se kažejo z vrednostjo gleženjskega indeksa pod 0,8, lahko ovirajo celjenje razjed (1).

Diabetična razjeda predstavlja 15–25 % kroničnih razjed. Glavni vzrok večine diabetičnih razjed je distalna simetrična senzomotorna in avtonomna nevropatija. Nevropatskim dejavnikom pa se lahko pridružujejo tudi žilni. Nevropatske spremembe vodijo v deformacije in nepravilne obremenitve stopala. Zaradi senzoričnega primanjkljaja so taki bolniki ob ponavljajočih se pritiskih na obremenjene dele stopala zelo podvrženi nastanku razjede in okužbam. Nanjo pomislimo pri sladkornih bolnikih z značilno anamnezo in oslABLJENO občutljivostjo stopala (1).

Razjede zaradi pritiska lahko nastanejo tudi na spodnjih okončinah v primeru stalnega pritiska kostne izbokline na površino kože. Bolniki s takšnimi razjedami imajo običajno številne pridružene bolezni in hujšo omejitev gibanja. Razjede se pojavljajo na tipičnih mestih pritiska, na nogah zlasti na peti in gležnjih (1).

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti tudi na manj pogoste vzroke kronične razjede, kot so npr. kožni maligni procesi, gangrenozna piodermija, vaskulitične razjede in drugo. Pri diagnozi razjede neznanega izvora se poslužujemo tudi biopsije kože (1).

Zdravljenje

Zdravljenje venske golenske razjede je usmerjeno v dva cilja. Prvi je zmanjšanje venske hipertenzije, drugi pa je zdravljenje samega ležišča razjede.

Prvi cilj, torej zmanjšanje venske hipertenzije, lahko dosežemo na več načinov. Konzervativno zdravljenje vključuje zdravljenje s kompresijo. Ta zmanjša edem, pospešuje arterijski pretok, mikrocirkulacijo in limfno drenažo ter izboljšuje funkcijo golenske mišične črpalke (9). Poleg konzervativnega zdravljenja poznamo tudi različne invazivne načine zdravljenja venske hipertenzije. Kirurške možnosti zdravljenja venske hipertenzije kot posledice insuficientnih povrhnjih ven so različne. Cilja operacije sta odstranitev refluksa v povrhnjih debelnih venah in odstranitev vseh varikozno razširjenih pritokov, ki jih ta vena napaja (1). Raziskave dokazujejo, da operativno zdravljenje bolnikov s kronično vensko razjedo v primerjavi s konzervativnim zdravljenjem zmanjša zlasti pogostost ponovitve razjed in podaljša čas od zacelitve do ponovitve razjede (10). Operativne možnosti zdravljenja povrhnjih ven zajemajo kirurško odstranitev debelne vene (angl. *stripping*), odstranitev povrhnjih varikozno spremenjenih venskih pritokov (flebektomije), subfascialno endoskopsko podvezo prebodnih ven in znotrajvenske laserske, radioflekvenčne ali mehano-kemične posege. Izbira zdravljenja je odvisna od vzroka venske hipertenzije, bolnikovih dejavnikov in zmožnosti lečeče ustanove (1). V nekaterih primerih je zdravljenje uspešno s kemično ablacijo ven s pomočjo sklerozantnega sredstva, na primer s polidokanolom v obliki pene ali tekočine. UZ-vodene sklerozacije s polidokanol peno so se izkazale kot učinkovito zdravljenje napa-jalnih varic in prebodnih ven v okolici venske razjede (1, 9, 11).

Drugi cilj, torej zdravljenje samega ležišča razjede, pa lahko dosežemo zlasti z uporabo različnih oblog za oskrbo kroničnih razjed.

PRIKAZ PRIMERA

58-letni bolnik je bil napoten na pregled zaradi dolgoletnih težav s krčnimi žilami in 4 leta trajajočih razjed na medialni strani desne goleni. Težave so se pričele pred desetimi leti, sprva mu je noga pričela otekati, izstopile so posamezne povrhnje vene na desni goleni, z leti so se pojavile tudi kožne spremembe. Zadnja štiri leta je imel tudi razjedo, ki se kljub rednemu kompresijskemu zdravljenju stopnje kompresije 2 ni zacelila. Od pridruženih bolezni je navedel arterijsko hipertenzijo in sladkorno bolezen tipa 2 s peroralnim zdravljenjem in urejenim nivojem glukoze v krvi. Indeks telesne mase ob pregledu je bil 32. Globoko vensko trombozo v preteklosti je zanikal. Družinska anamneza za krčne žile je bila negativna.

Ob pregledu smo klinično ugotavljali oteklo golen, medialno na goleni hiperpigmentacijo s fibrozacijo podkožja, lipodermatosklerozo in razmeroma bolečo razjedo, ki je merila 3×2 cm. Razjeda je imela fibrinske obloge brez znakov granulacij, izcejal se je tudi gnojen izcedek. Posteriorno na goleni so bile obsežne povrhnje varice. Stopalni pulzi so bili dobro tipni, gleženjski indeks v mejah normale.

UZ-pregled je pokazal izrazito razširjeno malo veno safeno v celotnem poteku, premera 10,1 mm z refluksom, daljšim od 1 s. Mala vena safena je napajala tudi povrhnje varice posteriorno na goleni, ki so bile prav tako insuficientne. Velika vena safena je bila odsotna (stanje po klasični kirurški odstranitvi v preteklosti), brez neoangiogeneze v njenem kompartmentu. Insuficientnih prebodnih ven ni bilo videti. Globoke vene so bile stisljive, prehodne in brez refluksa.

Opravili smo toaleta razjede, nanjo namestili antiseptično parafinsko mrežico in svetovali preveze na 3 dni ter nadaljevanje kompresijskega zdravljenja. Bolnika smo naročili na čimprejšnje operativno zdravljenje.

Čez 12 dni smo bolnika operirali, stanje razjede je bilo na dan operacije praktično nespremenjeno, le gnojnega izcedka je bilo manj (slika 1). Opravili smo znotrajvensko lasersko zaporo male vene safene desno. Zaradi velikega premera vene smo preko katetra malo veno safeno tudi sklerozirali z 2 % polidokanol peno. Sočasno smo opravili flebektomije obsežnih varic posteriorno na goleni. Bolnika smo odpustili isti dan z navodilom o rednem nošenju kompresijske nogavice stopnje 2 ter aplikaciji Fragmina® 5000 I.E. na dan operacije in še 6 dni po operaciji na 24 ur. Redno smo ga spremljali. Po desetih dneh se je razjeda zmanjšala za polovico. Zmanjšali sta se tudi oteklina in kožna vnetna komponenta. Bolnik je navajal bistveno zmanjšanje bolečin in občutka napetosti v goleni. Po štirih tednih se je več let trajajoča razjeda povsem zacelila (slika 1). Bolnika smo spremljali še leto dni po posegu. Ob rednem nošenju kompresijske nogavice stopnje kompresije 2 ponovitve ni bilo. Bolnik je pred posegom in po njem izpolnil vprašalnik



Slika 1. Golenska venska razjeda pred operacijo (levo) in štiri tedne po operaciji (desno). Razjeda pred operacijo je merila 3×2 cm. Imela je pretežno fibrinske obloge. Štiri tedne po operaciji na mestu razjede vidimo le še belo atrofijo. Kožna vnetna komponenta in oteklina v okolici razjede sta bistveno manjši.

Civiq (angl. *chronic venous insufficiency questionnaire*). Skupna vrednost točk pred operacijo je znašala 82, po operaciji pa 93.

RAZPRAVA

Venske razjede kot najpogostejši tip kroničnih razjed predstavljajo veliko breme, tako za bolnika kot za zdravstveno službo. Običajna praksa je, da se zdravljenje venskih razjed prične konzervativno s kompresijo in lokalno terapijo, UZ-diaagnostike in invazivnejših pristopov se mnogi poslužujejo šele v primeru neuspeha konzervativnega zdravljenja, kar lahko zakasni oz. zmanjša verjetnost zacelitve razjede in podaljša čas zdravljenja (12). Naša praksa je na podlagi dolgoletnih izkušenj zdravljenja pacientov z napredujočimi oblikami kroničnega venskega popuščanja takšna, da čim prej z UZ diagnosticiramo izvor venske hipertenzije in ga odpravimo. To napravimo bodisi s sklerozacijo insuficientnih varic ali prebodnih ven v okolici venske razjede bodisi operativno, zdravljenje vedno dopolnjujemo s konzervativnimi pristopi. Če imamo možnost hitre operativne oskrbe, čim prej operiramo. Dokazano je, da po kirurški odstranitvi povrhnjega refluksa pride do manj ponovitev, ponovne razjede so manjše in njihova zacelitev je hitrejša (10). Za zmanjšanje povrhnjega refluksa in venske hipertenzije se je uveljavila modernejša minimalno invazivna znotrajvenska laserska metoda zdravljenja, ki se je izkazala za učinkovit način zdravljenja tudi hujših oblik kroničnega venskega popuščanja v primeru insuficientne debelne vene (13). Prvi je o znotrajvenski laserski zapori velike vene safene poročal Puglisi na kongresu Svetovnega združenja flebologov leta 1989 v Strassbourgu. Tehniko je izpopolnil in o njej v svetovnem merilu poročal leto kasneje Boné (14). Znotrajvenska laserska ablacija (angl. *endovenous laser ablation*, EVLA) je spremenila klasično kirurško zdravljenje refluksa povrhnjega venskega sistema. Pred uveljavitvijo te

metode je klasično kirurško zdravljenje vene safene predstavljala podveza safenskega ustja in kirurška odstranitev (angl. *stripping*) vene. Za to je bila potrebna splošna ali spinalna anestezija, bistveno daljši je bil tudi čas okrevanja. EVLA se je uveljavila kot učinkovita metoda zdravljenja venskega refluksa debelnih ven. Princip delovanja je dovajanje toplotne energije s pomočjo laserskega žarka izbrane valovne dolžine, ki ciljano deluje na specifične kromofore (hemoglobin, voda). Posledica je toplotna poškodba endotelija tarčne žile. Poškodba mora biti tako močna, da poškoduje tudi drobne prehranjevalne žile v žilni steni vene (lat. *vasa vasorum*). Temu sledi trombotska oz. fibrinska okluzija žile in kasneje v procesu avtofagije tudi njena razgradnja (15). EVLA je primerna metoda za zdravljenje insuficientnih debelnih ven. Najpogosteje so to velika in mala vena safena, sprednja in zadnja stegenska akcesorna velika vena safena, sprednja in zadnja stegenska cirkumfleksna vena, redkeje tudi druge. Standardna indikacija za zdravljenje je refluks v debelni veni, daljši od 0,5 s ob simptomatskem kroničnem venskem popuščanju. Tehnika ima tudi nekatere omejitve. Zaradi možnosti toplotne poškodbe kože se ne izvaja na epifascialno (nad podkožno fascijo) ležečih venah, težaven je tudi dostop v primeru zelo zvijugane vene ali vazospazma. Predoperativna priprava vključuje pripravo ustrezno ogretega prostora posega in UZ-gela ter premedikacijo s pomirjevalnimi sredstvi (npr. z benzodiazepini), kar zmanjša verjetnost vazospazma. Pomembna je predoperativni UZ, s katerim se načrtuje poseg in določi mesto vstopa v veno (15, 16).

Poseg opravljamo ambulantno v pogojih sterilne operacijske dvorane in asepse. Po aplikaciji 1 % Xylocaina® veno nabodemo pod UZ. Preko igle v veno vstavimo vodilno žico J-tipa debeline 0,035 palca (slika 2). Preko žice uvedemo kateter, ki ga pod UZ-nadzorom namestimo 2 cm od vto-

čišča vene v globok venski sistem. Po odstranitvi žice v kateter vstavimo optično vlakno debeline 0,6 mm tako, da konica optičnega vlakna gleda od 2 do 2,5 cm iz katetra. Po potrditvi ustreznega položaja katetra in optičnega vlakna sledi UZ-vodeno dovajanje anestetične tekočine za tumescentno anestezijo. Tekočina vsebuje fiziološko raztopino in lokalni anestetik lidokain z dodatkom adrenalina in natrijevega bikarbonata. Veno, ki jo nameravamo zdraviti z laserjem, mora tekočina oblivati po vsej dolžini. Naloga tumescentne anestezije ni zgolj anestetični učinek, temveč povzroči tudi skrčenje vene in zmanjša nevarnost toplotne poškodbe okolnih struktur. Te bi lahko povzročile opekline kože, pigmentacijo in parestezije. Nato sledi dovajanje laserske energije z laserjem Nd:YAG valovne dolžine 1.064 nm. Linearna gostota dovajane energije znaša 100 J na 1 cm dolžine vene. Prvih 5 cm ob vtočišču v globok venski sistem pa energijo povečamo za 50 %. Po laserskem zdravljenju opravimo še mini flebektomije varikoznih vej. Takoj po posegu bolniku namestimo kompresijsko nogavico stopnje kompresije 2. Pomembno je, da bolnik takoj prične s hojo. Kompresijsko nogavico nosi še tri tedne po posegu. V primeru povečanega tveganja za globoko vensko trombozo uvedemo tudi antikoagulantno zaščito s Fragminom® 5000 I.E. podkožno. Bolniki so praviloma

mesec dni po posegu naročeni na pregled (6, 16).

S tehniko EVLA debelne vene smo operirali tudi predstavljenega bolnika, pri čemer smo postopek EVLA kombinirali z UZ-vodeno sklerozacijo z 2 % polidokanol peno. Raziskave potrjujejo, da je sočasna uporaba obeh metod varna in zmanjšuje pogostost rekanalizacije z EVLA zdravljenno debelno veno, poleg tega pa tudi bistveno izboljša kakovost življenja bolnikov v primerjavi z zdravljenjem debelne vene samo s tehniko EVLA (17–19). Tudi naše izkušnje kažejo, da sta sočasna sklerozacija in EVLA izrazito razširjene in insuficientne debelne vene, zlasti v primeru napredovalih oblik kroničnega venskega popuščanja, smiselni in dajeta trajnejše rezultate. Obstajajo redka poročila o ishemičnih zapletih po sklerozaciji bolnikov z odprtim ovalnim okencem (lat. *foramen ovale*). Opisani so zelo redki primeri nevroloških izpadov in možganske kapi po posegu (20). Verjetnost za zaplete se zmanjša z dvigom zdravljenega okončine, česar se poslužujemo tudi pri nas (21). Zapletov s sklerozantno terapijo v kombinaciji z EVLA nismo beležili.

Učinkovitost zdravljenja povrhnjega refluksa lahko ugotavljamo tudi s spremljanjem izboljšanja kakovosti življenja bolnikov s kroničnim venskim popuščanjem. To je ključno za njihovo ponovno vključitev v vsakdan. Pri tem se lahko poslužujemo različnih vprašalnikov, kot so Aberdeenov vprašalnik (angl. *Aberdeen varicose vein questionnaire*, AVVQ), vprašalnik Veines-Qol (angl. *venous insufficiency epidemiological and economic study on quality of life*) in vprašalnik Civiq (22). Slednjega smo uporabili tudi pri oceni kakovosti življenja pacienta iz prikaza primera. Vprašalnik sestoji iz 20 vprašanj, ki se nanašajo na bolnikove bolečine, psihične obremenitve ter fizične in socialne omejitve. Pri vsakem vprašanju je možnih 5 odgovorov, točkovanih od vrednosti 1 do 5. Najmanjše število



Slika 2. UZ-vodeno nabadanje debelne vene (levo). Vodilna žica J-tipa je nameščena do vtočišča debelne vene v globok venski sistem (desno).

skupno zbranih točk je 20 (hude težave, močno okrnjena kakovost življenja) in največje 100 (kakovost življenja ni okrnjena) (23). Izboljšanje kakovosti življenja se je pri našem bolniku odražalo tudi s porastom točk v vprašalniku Civiq, ki so narasle z 82 na 93. Navajal je zlasti upad bolečin in boljše fizično zmogljivost. Posledično se je ponovno lahko vrnil na delovno mesto in se vključil v socialno življenje. Izboljšanje kakovosti življenja pacienta s kronično razjedo je ključno za preprečitev dodatnih zdravstvenih posledic, ki niso nujno povezane s samo razjedo, a lahko dodatno zapletejo bolnikovo zdravstveno in psihosocialno stanje (24).

ZAKLJUČEK

Opisani klinični primer prikazuje uspešno ozdravitev zelo napredovale oblike kroničnega venskega popuščanja. Primer potrjuje, da se je treba zavedati možnosti zdravljenja kroničnih venskih razjed, ki poleg začetne

konzervativne terapije vključujejo tudi invazivnejše metode, h katerim običajno pristopamo v primeru neuspeha konzervativne terapije. Naše izkušnje kažejo, da je vsakega bolnika s sumom na golensko razjedo poleg ustrezne diferencialno diagnostične obravnave smiselno čim prej napotiti k ustreznemu specialistu, ki ima možnost takojšnje UZ-diagnostike. V primeru ugotovljene povrhnje venske insuficience bolnika lahko napotil v ustrezne ustanove, ki se s tovrstnim zdravljenjem ukvarjajo in se lahko poslužujejo invazivnejših pristopov zdravljenja. V primeru debelne insuficience je smiselna čimprejšnja odstranitev povrhnjega venskega refluksa, po presoji pa tudi sočasna sklerozacija vene s polidokanol peno. Z opisanim kliničnim primerom smo tudi prikazali, da lahko ob upoštevanju pravilnega pristopa diagnostike in zdravljenja v več vidikih izboljšamo tudi bolnikovo kakovost življenja in njegovo ponovno vključitev v vsakdan.

LITERATURA

1. Bunke-Paquette N, Russell T, Broder K, et al. Medical management of the venous leg ulcer. In: Bergam JJ, Bunke-Paquette N, eds. *The Vein Book*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2014. p. 528–36.
2. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Venous leg ulcer management in clinical practice in the UK: Costs and outcomes. *Int Wound J*. 2018; 15 (1): 29–37.
3. Rabe E, Pannier-Fischer F, Broman K, et al. Bonn vein study by the German society of phlebology: Epidemiological study to investigate the prevalence and severity of chronic venous disorders in the urban and rural residential populations. *Phlebology*. 2003; 32 (1): 1–14.
4. Lal BK. Venous ulcers of the lower extremity: definition, epidemiology, and economic and social burdens. *Semin Vasc Surg*. 2015; 28 (1): 3–5.
5. McLafferty RB. Venous leg ulcers. In: Mowatt-Larssen E, Desai SS, Dua A, eds. *Phlebology. Vein surgery and ultrasonography*. Cham: Springer International Publishing; 2014. p. 341–51.
6. Sadek M, Kabnick LS. Laser ablation for venous reflux. In: Ochoa Chaar CI, ed. *Current management of venous diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 103–12.
7. Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J, et al. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg*. 2007; 46 (6 Suppl): S54–S67.
8. Šikovec A. Patogeneza kronične venske insuficience. *Med Razgl*. 2000; 39 (2): 115–22.
9. Šikovec A. Konzervativno zdravljenje kronične venske insuficience. *Med Razgl*. 2000; 39 (2): 141–9.
10. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): Randomised controlled trial. *BMJ*. 2007; 335 (7610): 83.
11. Bush RG. New technique to heal venous ulcers: Terminal interruption of the reflux source (TIRS). *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2010; 22 (3): 194–9.
12. Van Gent WB, Catarinella FS, Lam YL, et al. Conservative versus surgical treatment of venous leg ulcers: 10-year follow up of a randomized, multicenter trial. *Phlebology*. 2015; 30 (1 Suppl): 35–41.
13. Teo TK, Tay KH, Lin SE, et al. Endovenous laser therapy in the treatment of lower-limb venous ulcers. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21 (5): 657–62.
14. Caggiati A, Allegra C. Historical introduction. In: Bergan JJ, Bunke-Paquette N, eds. *The Vein Book*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2014. p. 12–3.
15. Isaacs MN. Endovenous Thermal Ablation. In: Mowatt-Larssen E, Desai SS, Dua A, eds. *Phlebology. Vein surgery and ultrasonography*. Cham: Springer International Publishing; 2014. p. 135–46.
16. Šikovec A. Endovenska laserska obliteracija velike vene safene: Nova minimalno invazivna metoda zdravljenja krčnih žil –preliminarno poročilo. *Zdrav vestn*. 2004; 73 (12): 921–4.
17. Yilmaz S, Ceken K, Alparslan A, et al. Endovenous laser ablation and concomitant foam sclerotherapy: Experience in 504 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012; 35 (6): 1403–7.
18. King T, Coulomb G, Goldman A, et al. Experience with concomitant ultrasound-guided foam sclerotherapy and endovenous laser treatment in chronic venous disorder and its influence on Health Related Quality of Life: Interim analysis of more than 1000 consecutive procedures. *Int Angiol*. 2009; 28 (4): 289–97.
19. Vasquez M, Gasparis AP, Varithena® 017 Investigator Group. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of endovenous thermal ablation with or without polidocanol endovenous microfoam treatment in patients with great saphenous vein incompetence and visible varicosities. *Phlebology*. 2017; 32 (4): 272–81.
20. Bittencourt AH, Dallanora DV, Bacega NR, et al. Cerebrovascular ischemia following ultrasound-guided foam sclerotherapy. *J Vasc Bras*. 2018; 17 (4): 333–6.
21. Hill D, Hamilton R, Fung T. Assessment of techniques to reduce sclerosant foam migration during ultrasound-guided sclerotherapy of the great saphenous vein. *J Vasc Surg*. 2008; 48 (4): 934–9.
22. Launois R. Health-related quality-of-life scales specific for chronic venous disorders of the lower limbs. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015; 3 (2): 219–27.
23. Launois R, Mansilha A, Jantet G. International psychometric validation of the Chronic Venous Disease quality of life Questionnaire (CIVIQ-20). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010; 40 (6): 783–9.
24. Mallick S, Sarkar T, Gayen T, et al. Correlation of venous clinical severity score and venous disability score with dermatology life quality index in chronic venous insufficiency. *Indian J Dermatol*. 2020; 65 (6): 489–94.

Evita Pšeničny¹, Neža Sofija Pristov²

Razlikovanje med Kawasakijevo boleznijo in večorganskim vnetnim sindromom pri otrocih v povezavi s SARS-CoV-2 okužbo

Distinguishing between Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: SARS-CoV-2, COVID-19, Kawasakijeva bolezen, večorganski vnetni sindrom pri otrocih, otroci, pretirano vnetje

Ob pandemiji koronavirusa hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) se v zadnjem letu poroča o številnih zapletih v času aktivne okužbe z virusom in tudi po njenem preboleju. Klinični potek same okužbe je pri otrocih v večini primerov veliko blažji kot pri odraslih, povečala pa se je pojavnost stanj, za katere je značilno pretirano vnetje pri otrocih. Kmalu po začetku epidemije koronavirusne bolezni 2019 v Evropi so v severni Italiji opazili porast primerov otrok s Kawasakijevo boleznijo, aprila 2020 pa je bilo v Združenem kraljestvu v povezavi s SARS-CoV-2 okužbo pri otrocih opisano tudi resno klinično obolenje, večorganski vnetni sindrom. Kljub podobni klinični sliki obstajajo razlike med obolenjema, na katere moramo biti pozorni med zdravljenjem in po končanem zdravljenju. Natančna patogeneza večorganskega vnetnega sindroma v povezavi s SARS-CoV-2 ni znana, več raziskav je potrebnih tudi na področju ustreznega zdravljenja in preprečevanja dolgoročnih zapletov. V članku podrobneje primerjamo patogenezo, klinično sliko, laboratorijske kazalnike, diagnostiko in zdravljenje Kawasakijeve bolezni in večorganskega vnetnega sindroma v povezavi s SARS-CoV-2 pri otrocih.

ABSTRACT

KEY WORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), children, hyperinflammation

Due to the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus pandemic in the last year, a number of complications have been reported during active virus infection or after recovering from the disease. The clinical presentation of the disease in children is mostly much milder than in adults, but the incidence of hyperinflammatory conditions in children has increased. Shortly after the initial peak of coronavirus

¹ Evita Pšeničny, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; evita.psenicny@gmail.com

² Neža Sofija Pristov, dr. med., Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

disease 2019 cases in Europe, an increase in the monthly incidence of Kawasaki disease was observed in northern Italy. In April 2020, a new, potentially fatal disease called multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 was described in the UK. It is important to know that despite similar clinical presentations, there are some differences between these two diseases that we should observe during and after treatment. The exact pathogenesis of MIS-C associated with SARS-CoV-2 infection is still unknown and more research should be done to discover the most appropriate and effective therapy to prevent long-term complications. The article presents and compares Kawasaki disease with MIS-C, especially their pathogenesis, clinical picture, laboratory results, diagnostics and treatments.

UVOD

Decembra 2019 je bil v Wuhanu na Kitajskem odkrit lokalni izbruh pljučnice, ki je bil sprva neznanega vzroka, kmalu zatem pa je bilo ugotovljeno, da ga povzroča nov koronavirus, ki se ga je poimenovalo kot koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2). Pandemija se je od januarja do marca 2020 iz Kitajske hitro razširila po vsem svetu (1). Klinična slika se je pri pediatrični populaciji, ki je bila s testom verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) pozitivna na prisotnost SARS-CoV-2, kazala drugače kot pri odraslih, bodisi v 40 % asimptomatsko bodisi s simptomi okužbe zgornjih dihalnih poti. Otroci so imeli velikokrat prisotno tudi pordelost žrela (2). Sprva so poročali tudi o nizki prevalenci okužbe pri otrocih (3). Spomladi so v Severni Italiji zabeležili 30-kratni mesečni porast primerov otrok s Kawasakijevo boleznijo (KB), kasneje pa je postalo jasno, da lahko pri otrocih okužba s SARS-CoV-2 pripelje do hudega življenjsko nevarnega zapleta, imenovanega večorganski vnetni sindrom pri otrocih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) oz. otroškega vnetnega večorganskega sindroma (angl. *pediatric inflammatory multisystem syndrome*, PIMS) (4, 5). Že v eni izmed prvih raziskav o sindromu, objavljeni junija 2020, so primerjali klinične značilnosti MIS-C in KB ter

ugotavljali glavne razlike v starosti obolelih otrok, nekaterih kliničnih znakov ter laboratorijskih kazalnikov. Klinična slika MIS-C je sicer podobna kot pri otrocih s KB, značilni so povišana telesna temperatura, znižan krvni tlak, vpletenost več organskih sistemov in izrazito povišani vnetni kazalci. Pogosto so prisotne tudi motnje prebavil in prizadetost srčne mišice, simptomi prizadetosti dihal pa so redki (6–8).

V članku primerjamo značilnosti patogeneze, klinične slike, diagnostike in zdravljenja KB ter MIS-C in poudarimo ključne razlike. Poznavanje obeh bolezni in hitro prepoznavanje ustreznega vnetnega sindroma pri otrocih že na začetku omogoča pravočasno uvedbo ustreznega zdravljenja in posledično boljši izid bolezni.

Treba je poudariti, da pandemija koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) še vedno traja in še zmeraj obstaja veliko neznank o virusu samem in o bolezni, ki jo povzroča. Potrebne so še nadaljnje raziskave, ki nam bodo omogočile uvid v celotno patogenezo vnetnih sindromov po okužbi in posledično tudi njihovo natančnejše razumevanje in zdravljenje.

KAWASAKIJEVA BOLEZEN Epidemiologija

Incidenca KB v državah severovzhodne Azije, vključno z Japonsko, Južno Korejo, Kitajsko in Tajvanom, je 10- do 30-krat večja kot v ZDA in Evropi (9). V celinskih zvez-

nih državah ZDA populacijske raziskave kažejo, da se letna incidenca KB giblje med približno 9 in 20 na 100.000 otrok, mlajših od pet let. V Sloveniji obravnavamo 10–15 otrok letno. Približno 85 % otrok je starejših od šest mesecev in mlajših od pet let. Najpogostejša starost, ko se bolezen pojavi, je 18–24 mesecev; bolniki, stari manj kot šest mesecev ali več kot pet let, redkeje zbolijo, njihova oblika bolezni večinoma ni popolna ali pa se kasneje lahko pojavijo resnejši zapleti (anevrizme venčnih arterij). Bolezen je pogostejša pri dečkih kot pri deklicah (razmerje je 1,5 proti 1) (9–13).

Patogeneza

KB je Tomisaku Kawasaki prvič opisal leta 1967 kot sindrom sluzničnih bezgavk (14). Etiologija te bolezni ostaja neznana (15). Predvideva se, da je sprožilec virusnega izvora (rotavirus, koronavirus, virus Epstein-Barr) ali stafilokokni antigen, ki vstopi v telo skozi sluznične površine v pljučih in povzroči prekomerno aktiviranje imunskega sistema (13, 16, 17). To hipotezo podpirajo sezonski izbruhi bolezni, ki so razporejeni po sezonah tako kot druge okužbe dihal. Na Japonskem so opazili dva sezonska vrhova, enega pozimi in drugega poleti, medtem ko sta v ZDA vrhova spomladi in pozimi (12). Najverjetneje gre za superantigenski mehanizem delovanja, saj prekomerna aktivacija imunskega sistema povzroči usmeritev proti lastnim antigenom v srednji žilni plasti (lat. *tunica media*) stene srednje velikih arterij, kar lahko posledično pripelje do nastanka anevrizem (13). Razvoj KB je pogojen s starostjo, pri čemer so otroci z največjim tveganjem stari od šest mesecev do pet let, kar kaže na zaščitno pasivno imunost, posredovano z materinimi protitelesi proti povzročiteljem od rojstva do šestega meseca starosti in na pomen zorenja imunskega sistema pri otrocih, starih več kot šest let. KB se pogosteje pojavlja pri sorodnikih otrok s KB, kar kaže na genetsko dovzetnost (13, 14, 16–18).

Klinična slika

Glavni simptomi KB so povišana telesna temperatura, ki traja pet dni ali več, obojestransko, negnojno in neboleče vnetje očesnih veznic, spremembe v ustni votlini (pordelost in razpokanost ustnic in ustne sluznice, malinast jezik), polimorfni izpuščaj (podoben škrlatniki, makulopapulozni, urtikarijski, multififormni), akutna negojna vratna limfadenopatija (s premerom bezgavk vsaj 1,5 cm, večinoma enostransko), pordelost in otekline dlani ter stopal v akutni fazi, čemur sledi luščenje kože v subakutni fazi (13, 17). KB je sistemski sindrom vaskulitisa, ki pretežno napada srednje velike arterije. Vnetje lahko zajame številne organe – osrednje živčevje v obliki seroznega meningitisa, sečila s pojavom sterilne piurije, sklepe s klinično sliko artritisa in artralgijski ter pljuča z infiltrati in izlivom. V akutni fazi je lahko vneta tudi srčna mišica (miokarditis), v subakutni fazi pa lahko pride do nastanka venčnih anevrizem. Te se lahko razpočijo ali pa delno in popolno trombozirajo, kar vodi v ishemijo srčne mišice, ki je lahko tudi smrtna.

Akutna faza bolezni traja 10–14 dni, v tem času so prisotni vročina in ostali znaki vnetja. Po dveh tednih sledi subakutna faza bolezni, ki traja od štiri do šest tednov. Takrat je možen nastanek anevrizem venčnih arterij (13, 17). Dolgoročni zapleti so tako simptomatske in asimptomatske zapore venčnih arterij v področjih predhodnih anevrizem, zožitve venčnih arterij, kalcifikacije venčnih arterij, diastolične disfunkcije srca in nenadna smrt. Japonska raziskava 566 bolnikov s KB z znanimi okvarami venčnih arterij je dokumentirala pojav novih anevrizem 2 do 19 let po začetku bolezni pri 15 bolnikih (3%). Bolniki s KB in z anevrizmami s premerom najmanj 6 mm so imeli več kot 50 % možnosti za razvoj klinično pomembne stenotične okvare v povprečnem obdobju spremljanja osem let (18–21). Zdravljenje z intravenskimi imunoglobulini (IVIG) zmanjša nastanek anevrizem na

2–3 %. Če bolnikov v akutni fazi ne zdravimo, pa se anevrizme pojavijo v 20–30 % (13).

Diagnoza

Diagnoza KB je klinična. Kljub laboratorijsko povišanim vrednostim jetrnih transaminaz, C-reaktivne beljakovine (angl. *C-reactive protein*, CRP), sedimentacije eritrocitov, trombocitoze in levkocitoze nobena izmed vrednosti teh laboratorijskih kazalnikov ni specifična.

Za postavitev diagnoze je potrebna vsaj pet dni trajajoča vročina in najmanj štirje od petih naslednjih znakov (13):

- obojestransko negnojno vnetje očesne veznice,
- pordele in razpokane ustnice, rdečina ustne sluznice, malinast jezik,
- enostransko povečana bezgavka na vratu, velika vsaj 1,5 cm,
- polimorfen izpuščaj in
- v akutni fazi rdečina ter oteklina rok in stopal, v subakutni fazi luščenje kože prstov in nog, ki se začne med nohti.

Prognostični faktorji

Nekateri napovedni dejavniki za razvoj venčne anevrizme pri bolnikih s KB, ugotovljeni v nekaterih raziskavah, ki so vključevale predvsem japonske otroke, so: moški spol, CRP > 200 mg/l, starost manj kot 12 mesecev ali več kot 8 let, albumini < 35 g/l, število trombocitov < $35 \times 10^4/\text{mm}^3$, zamuda pri uvedbi IVIG, prenizek odmerek IVIG in ponavljajoča se KB (22–24).

Zdravljenje

Zdravi se z IVIG v enkratnem odmerku (2 g/kg) in visokimi odmerki acetilsalicilne kisline (80–100 mg/kg/dan) v štirih odmerkih, čeprav je bila uporaba acetilsalicilne kisline pri zdravljenju v nekaterih raziskavah sporna. Ob zdravljenju se 90 % bolnikom v dveh dneh povišana telesna temperatura zniža, izzvenijo tudi ostali bolezenski znaki. Po stabilizaciji stanja preidemo na zaščitne odmerke acetilsali-

cilne kisline (3–5 mg/kg/dan). V primeru, da se stanje v 48 urah ne popravi, ponovimo odmerek IVIG. Če tudi po drugem odmerku IVIG ni učinka, bolnik prejme pulzni odmerek glukokortikoidov. Ob neučinkovitosti zdravljenja je naslednja stopnja biološko zdravilo infliksimab (13, 22, 25–27).

V primeru nezapletene oblike bolezni po dveh do treh tednih ponovimo UZ srca, nazadnje opravimo UZ srca še šest do osem tednov od začetka bolezni. Takrat lahko ob odsotnosti srčne patologije prenehamo z zdravljenjem (13).

Dolgotrajno spremljanje

Glede na obsežnost sprememb na venčnih arterijah po preboleli KB bolnike delimo v pet razredov (13):

- Razred I: otroci, ki na venčnih arterijah nikoli niso imeli sprememb.
- Razred II: otroci s prehodnimi majhnimi anevrizmami, ki izginejo v šestih do osmih tednih.
- Razred III: otroci, ki imajo majhne anevrizme od šest do osem tednov po začetku bolezni in potrebujejo zdravljenje z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline, dokler z UZ vidimo anevrizme.
- Razred IV: otroci, ki imajo po preboleli KB velike ali gigantske anevrizme, ki jih zdravimo z acetilsalicilno kislino in anti-koagulant, hkrati pa je potrebno stalno kardiološko sledenje.
- Razred V: otroci s trombozo ali zaporo venčne arterije, ki potrebujejo kardiološko sledenje in srčno-žilno operacijo ali presaditev srca.

Šokovni sindrom Kawasakijske bolezni

Kawasakijska bolezen lahko poteka tudi v obliki šokovnega sindroma, z značilno znižanim krvnim tlakom, zelo povišanimi vrednostmi vnetnih kazalnikov, možnimi simptomi prizadetosti prebavil ter večjim tveganjem za nepravilnosti venčnih arterij, mitralno regurgitacijo in dolgotrajno dis-

funkcijo srčne mišice. Oboleli se lahko ne odzovejo na zdravljenje z IVIG. Zaradi vztrajajočega znižanja krvnega tlaka je pogosto potrebna vazoaktivna podpora. V Evropi in ZDA se šokovno stanje KB pojavlja pri 5–6 % obolelih za KB (28, 29).

VEČORGANSKI VNETHI SINDROM PRI OTROCIH

Po začetnem vrhuncu okužb s SARS-CoV-2 so spomladi 2020 v Združenem kraljestvu poročali o življenjsko nevarnem zapletu, za katerega je značilno pretirano vnetje in ki najpogosteje prizadene zdrave šolske otroke in mladostnike ter se izraža predvsem z visoko vročino, simptomi prizadetosti prebavil, izpuščajem, znižanim krvnim tlakom ter prizadetostjo številnih organskih sistemov (30, 31). RCPCH (Royal College of Paediatrics and Child Health) je sprva to akutno stanje poimenoval otroški vnetni večorganski sindrom v povezavi s COVID-19 okužbo (angl. *pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19*, PIMS-TS), nato pa so ga z naraščanjem primerov po svetu s strani ameriškega Centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) in Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) preimenovali v večorganski vnetni sindrom pri otrocih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) (31, 32).

Epidemiologija

MIS-C so prvič opisali aprila 2020, štiri do šest tednov po vrhuncih okužb z virusom SARS-CoV-2. Akutna okužba pri otrocih večinoma poteka v blažji obliki, otroci z MIS-C pa so pogosto zelo prizadeti, potrebujejo zdravljenje v enotah intenzivnega zdravljenja, nekateri tudi vazoaktivno podporo ali priključitev na zunajtelesni krvni obtok z membransko oksigenacijo krvi (angl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) (32).

MIS-C se večinoma izrazi pri otrocih, starejših od pet let, v številnih raziskavah

je povprečna starost obolelih otrok med 7,5 in 10 let, vendar so lahko oboleli otroci stari vse od dveh do 16 let (30, 33). Večina otrok je bila do pojava MIS-C zdravih, brez pridruženih obolenj, opažen pa je bil vpliv povišane telesne mase na razvoj težjega poteka sindroma (31). V zgodnjih raziskavah so poročali o pogostejši prizadetosti otrok afriškega in latinoameriškega porekla, z le redkim pojavom sindroma v azijskih državah. Za zdaj še ni znano, ali obstaja za razvoj MIS-C povečana genetska dovzetnost določenih otrok ali pa je sindrom neposredno povezan z okužbo s SARS-CoV-2 in z neskladno prizadetostjo različnih etničnih in rasnih skupin (31). Za razliko od KB pri sindromu MIS-C ni opaziti neskladnosti med pojavnostjo sindroma pri dečkih in deklicah (30).

Patogeneza

Epidemiološki dokazi kažejo na povezavo okužbe s SARS-CoV-2 z razvojem MIS-C pri otrocih, vendar za zdaj še ni popolnoma jasno, ali je sindrom posledica neposrednega vpliva okužbe in podaljšanega virusnega razmnoževanja, prekomerne odzivnosti imunskega sistema po okužbi ali kombinacije obojega (31). Pri bolnišnično zdravljenih otrocih je v večini primerov pozitivna serologija na okužbo s SARS-CoV-2, s prevladujočimi imunoglobulini (Ig) G-protitelesi, kar nakazuje na pričetek sindroma vsaj dva tedna po začetni okužbi. Pri tretjini otrok je virus dokazan z brisom nosnožrelnega prostora in PCR-testom, kar pomeni, da lahko pride do nastopa MIS-C tudi v pozni fazi okužbe s SARS-CoV-2 (34, 35).

V sklopu sindroma so najpogosteje izraženi simptomi prizadetosti prebavil, za razliko od akutne okužbe, kjer prevladuje prizadetost dihalnih poti, kar nakazuje na predhodno razmnoževanje virusa v enterocitih in možno drugačno patogenezo sindroma od akutne okužbe (36). Na nepriemno aktivacijo imunskega odziva nakazuje tudi dobra odzivnost obolelih otrok na

imunomodulatorno in protivnetno zdravljenje, z redko potrebo po protivirusnih zdravilih (31). Nekatere raziskave govorijo o hipotetični patogenezi sindroma MIS-C, ki je razdeljena na tri faze. Prva faza je zgodnja okužba, ki je pri otrocih najpogostejše asimptomatska ali pa se izrazi z blago klinično sliko. Pljučna oz. druga faza je najpogostejše prisotna pri odraslih s težkim kliničnim potekom, pri otrocih pa je večinoma blaga ali odsotna. Zgodnja okužba pri otrocih sproži aktivacijo makrofagov, ki ji sledi spodbujanje limfocitov T pomagalk. To sproži intenzivno sproščanje citokinov, stimulacijo makrofagov, nevtrofilcev ter monocitov, hkrati pride do aktivacije limfocitov B in plazmatk, s proizvodnjo številnih protiteles, kar vodi v nastanek pretiranega imunskega odgovora (tretja faza patogeneze). Pretiran imunski odgovor in možna genetska predispozicija nato vodita do nastanka MIS-C (33).

Klinična slika

Najpogostejši simptom MIS-C je povišana telesna temperatura ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), ki traja najmanj štiri dni (30). Poleg vročine lahko v sklopu sindroma opazimo prizadetost večine organskih sistemov. Pogosto so prisotni simptomi prizadetosti prebavil, kot so bolečina v trebuhu, driska, slabost in bruhanje. Pojavi se lahko tudi prizadetost sluznic in kože, z možnim difuznim polimorfnim eritematoznim kožnim izpuščajem, pordelostjo žrela, vnetjem očesne veznice, oteklina dlani in stopal ter periorbitalno oteklino. Možne so tudi nevrološke motnje, z glavobolom, zmedenostjo, letargijo in s spremembo duševnega stanja otroka. V sklopu sindroma je pogosta tudi prizadetost srčno-žilnega sistema, ki se lahko izrazi z akutno disfunkcijo srčne mišice, zlasti sistolično disfunkcijo levega prekata, z znižanim krvnim tlakom in šokom, kot posledica perifernega širjenja žil ob pretiranem vnetnem odzivu, z mio-karditisom, aritmijami ter anevrizmami

oz. difuznimi razširitvami venčnih arterij. V sklopu motenj srčnega ritma se na EKG najpogostejše pojavljajo nespecifične spremembe spojnice ST, podaljšanje dobe QTc in prezgodnje krčenje preddvorov ali prekatov. Pri obolelih otrocih je bil dokazan tudi nastanek atrioventrikularnega (AV) bloka 1. in 2. stopnje, pri redkih pa tudi pojav atrijske fibrilacije (37).

Otroci s prizadetostjo srčno-žilnega sistema večinoma potrebujejo zdravljenje v enoti intenzivnega zdravljenja, inotropno ter neinvazivno ali invazivno dihalno podporo. Druge pogoste najdbe v sklopu sindroma MIS-C so tudi akutna ledvična okvara s hiponatriemijo, limfadenopatija, bolečine v mišicah, redkeje pa je prisotna prizadetost dihal, ki se lahko izraža s kašljem, dispnejo, plevralnim izlivom, v težkem poteku sindroma pa je možen tudi razvoj akutnega sindroma dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (30, 31, 33, 35).

Diagnoza

Zaradi podobne klinične slike sindroma MIS-C, KB, sindroma toksičnega šoka, sindroma aktivacije makrofagov (angl. *macrophage activation syndrome*, MAS) in hemofagocitne limfohistiocitoze je postavitve diagnoze lahko velik izziv (31). CDC je v pomoč zdravstvenim delavcem uveljavil naslednjo opredelitev za postavitve diagnoze MIS-C (33):

- starost < 21 let,
- klinični kriteriji:
 - vročina $\geq 38^{\circ}\text{C}$ najmanj 24 ur in
 - težji klinični potek s potrebo po bolnišničnem zdravljenju in
 - prizadetost dveh ali več organskih sistemov (kot npr. srca, ledvic, dihalnih poti, prebavil, kože, živčevja, hematološke motnje),
- laboratorijski znaki vnetja:
 - eden ali več od naslednjih: povišana vrednost CRP, pospešena hitrost sedimentacije eritrocitov, povišana koncentracija fibrinogena, prokalcitonina,

- D-dimera, feritina, laktatne dehidrogenaze (LDH) ali interleukina (IL) 6; povišana koncentracija nevtrofilcev ali znižana koncentracija limfocitov; nizka vrednost albumina,
- laboratorijski ali epidemiološki dokaz okužbe s SARS-CoV-2:
 - pozitiven bris nosnožrelnega prostora s PCR-testom, pozitivna serologija (IgM in IgG) ali dokaz antigena ali
 - izpostavitve COVID-19 znotraj štirih tednov od pričetka simptomov in
 - brez alternativne diagnoze.

Ob sprejemu stabilnega otroka s povišano telesno temperaturo, s težavami s prebavili, s simptomi prizadetosti kože, živčevja, ledvic ali dihalnih poti v bolnišnico je treba odvzeti kri za naslednje preiskave: hemogram, diferencialna krvna slika, CRP, sečnina, kreatinin, elektroliti, delovanje jeter. V primeru izpolnjevanja diagnostičnih kriterijev za MIS-C je treba opraviti nadaljnje krvne teste: plinska analiza arterijske krvi, laktat, fibrinogen, feritin, D-dimer, troponin, N-terminalni fragment pro-natriuretičnega peptida tipa B (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) in LDH. Poleg krvnih preiskav se pri otroku naredi bris nosnožrelnega prostora za dokaz SARS-CoV-2 z metodo PCR-testa ter pregled krvi na prisotnost protiteles proti SARS-CoV-2. Pri obolelih otrocih se priporoča tudi 12-kanalni EKG, RTG pljuč, UZ srca ter v primeru vztrajajoče bolečine v trebuhu tudi UZ trebuha (38).

Zdravljenje

Obravnavanje sindroma MIS-C zahteva multidisciplinaren pristop številnih pediatričnih subspecialistov. Primarna cilja zdravljenja otrok s sindromom MIS-C sta odprava življenjske ogroženosti, zlasti šokovnega stanja, in preprečevanje dolgoročnih sprememb,

kot so spremembe venčnih arterij (anevrizme/razširitve), brazgotinjenje srčne mišice ter vztrajajoče motnje delovanja srca (31, 33). Izbira zdravljenja se spreminja glede na klinično izraženo sindroma. Pri otrocih z MIS-C in značilnostmi KB so zdravilo prvega reda IVIG v odmerku 2 g/kg. Mlajši od 12 mesecev in otroci s spremembami venčnih arterij morajo čim prej prejeti tudi metilprednizolon iv. (10–30 mg/kg). V primeru, da se otrokovo stanje po 24 urah od prejetja IVIG ne izboljšuje, je zdravilo 2. reda metilprednizolon iv. (10–30 mg/kg). Ob visokih odmerkih kortikosteroidov je potrebna tudi zaščita želodca z zaviralcem protonske črpalke.

Uporaba bioloških zdravil je smiselna pri tistih bolnikih, ki se ne odzovejo na zdravljenje z IVIG in kortikosteroidi, po posvetu multidisciplinarnega tima. Možna je uporaba antagonist IL-1 (anakinra) v odmerku 2–6 mg/kg/dan iv. ter zaviralca IL-6 receptorja (tocilizumab) v odmerku 12 mg/kg iv. (pri telesni masi < 30 kg) oz. 8 mg/kg iv. (pri telesni masi > 30 kg) (33, 38). Možna je tudi uporaba zaviralca dejavnika tumorske nekroze β (angl. *tumor necrosis factor β* , TNF- β) (infliximab) (38). Pri otrocih s fenotipom, podobnim KB, je potrebna uporaba acetilsalicilne kisline 30–50 mg/kg/dan, z nižanjem odmerka na 3–5 mg/kg/dan ob izzvenetju povišane telesne temperature. Nizki odmerki acetilsalicilne kisline so potrebni vsaj šest tednov pri otrocih z MIS-C. V primeru tromboze ali strukturnih sprememb venčnih arterij je potreben posvet s hematologom za uvedbo dolgotrajnega antitrombotičnega ali anti-koagulantnega zdravljenja. Ob pozitivnem PCR-testu brisa nosnožrelnega prostora na SARS-CoV-2 je možno zdravljenje s protivirusnim zdravilom. Zdravilo prvega izbora je remdesivir (38).

PRIMERJAVA KAWASAKIJEVE BOLEZNI Z VEČORGANSKIM VNUTNIM SINDROMOM PRI OTROCIH

Epidemiologija

KB ter MIS-C sta si v številnih značilnostih zelo podobna, pa vendar se v določenih podrobnostih tudi precej razlikujeta. Temeljne epidemiološke razlike so v starosti obolelih otrok, razmerju prizadetosti med spoloma ter pojavnosti v različnih rasnih skupinah (tabela 1).

Patogeneza

V sklopu patogeneze je pri KB znano, da pride do prekomerne aktivacije imunskega sistema po virusni okužbi. Patogeneza MIS-C za zdaj še ni popolnoma jasna, pri 2/3 otrok s sindromom je prisotna pozitivna serologija, s povišanimi vrednostmi IgG, pri 1/3 otrok pa je pozitiven PCR-test brisa nosno-žrelnega prostora na virus SARS-CoV-2, kar nakazuje na možnost nastanka sindroma v pozni fazi okužbe (34, 35).

Tabela 1. Temeljne epidemiološke in klinične razlike Kawasakijske bolezni in večorganskega vnetnega sindroma pri otrocih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) (9–13, 17, 30, 31, 33, 35). CRP – C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*), NT-proBNP – N-terminalni fragment pro-natriuretičnega peptida tipa B (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*), LDH – laktatna dehidrogenaza, IL-6 – interleukin-6, IVIG – intravenski imunoglobulini.

	Kawasakijska bolezen	MIS-C
Starost otrok (povprečna starost)	6 mesecev do 5 let (2 leti)	2–16 let (7,5–10 let)
Razmerje med spoloma (dečki : deklice)	1,5 : 1	1 : 1
Pojavnost v azijskih državah	10- do 30-krat večja kot v ZDA in Evropi	redka
Značilni simptomi	vročina > 5 dni in vsaj 4/5 znakov: vnetje očesne veznice, polimorfen izpuščaj, limfadenopatija, malinast jezik, oteklina rok in stopal, s kasnim luščenjem kože	vročina ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ najmanj 24 ur), simptomi prizadetosti prebavil, raznolik eritematozen izpuščaj, vnetje očesne veznice
Simptomi prizadetosti prebavil	redki	zelo pogosti (bolečina v trebuhu, driska, slabost, bruhanje)
Nevrološka simptomatika	redka	glavobol, letargija
Akutna ledvična okvara	redka	pogosta
Prizadetost srčno-žilnega sistema	anevrizme venčnih arterij, diastolična disfunkcija srca, miokarditis	znižan krvni tlak, s šokom, anevrizme venčnih arterij, sistolična disfunkcija levega prekata, aritmije, vnetje srčne mišice
Pojav anevrizem venčnih arterij	do šest tednov po začetku bolezni	v nekaj dneh po začetku bolezni, možna spontana razrešitev
CRP, prokalcitonin, sedimentacija eritrocitov	povišani	zelo povišani
Srčni označevalci (NT-proBNP, troponin)	normalni ali blago povišani	zelo povišani
D-dimer, feritin, fibrinogen, LDH, IL-6	normalni (lahko povišani ob prizadetosti venčnih arterij ali neodzivnosti na zdravljenje z IVIG)	zelo povišani

Klinična slika in laboratorijski kazalci

KB in MIS-C se razlikujeta tudi po značilni klinični sliki in laboratorijskih kazalnikih (tabela 1). Z raziskavami je bilo ugotovljeno tudi značilno razlikovanje MIS-C in KB glede na število trombocitov. Za KB je v subakutni fazi bolezni značilna povišana vrednost trombocitov, pri MIS-C pa je večinoma prisotna trombocitopenija (39). Število trombocitov $\leq 300 \times 10^9$ pri otrocih s KB je eden izmed napovednih dejavnikov neodzivnosti na zdravljenje z IVIG po Kobayashijevem točkovniku (angl. *Kobayashi score*) (40).

Pomembna značilnost sindroma MIS-C je, da se klinično stanje otroka lahko zelo hitro poslabša, in sicer v enem dnevu lahko pride do nastanka šokovnega stanja in hude prizadetosti. Otroci s prizadetostjo srčno-žilnega sistema pogosto potrebujejo vazoaktivno in dihalno podporo, nekateri z akutno ledvično okvaro tudi hemodializo ali priključitev na ECMO. Kljub hudemu in hitremu poteku sindroma se stanje otrok lahko popravi v zelo kratkem času. Bolnišnično zdravljenje otrok na intenzivnih enotah v povprečju traja en teden, včasih tudi manj (32). Hud in hiter potek bolezni je značilen tudi za šokovni sindrom KB. Tako kot pri MIS-C so tudi v sklopu tega sindroma otroci lahko zelo prizadeti, pogosto potrebujejo vazoaktivno podporo in zdravljenje v enoti intenzivnega zdravljenja (28).

Zdravljenje

Začetno zdravljenje je pri obeh z IVIG v odmerku 2 g/kg. Le-to je pri KB večinoma učinkovito, pri MIS-C pa je pogosto potrebno nadaljevanje zdravljenja tudi z zdravili 2. in 3. reda. Zdravilo 2. reda je metilprednizolon iv. (10–30 mg/kg), ob neučinkovitem zdravljenju z IVIG in kortikosteroidom pa je možno zdravljenje z biološkimi zdravili – zdravila 3. reda (anakinra, tocilizumab, infliksimab). Pri vseh otrocih s KB je potrebno zdravljenje z acetilsalicilno kislino, za razli-

ko od MIS-C, kjer je le-to potrebno le pri otrocih s fenotipom, podobnim KB. Pri otrocih z MIS-C, ki imajo pozitiven PCR-test brisa nosnožrelnega prostora, je možno zdravljenje s protivirusnimi zdravili, najpogostejše z remdesivirjem (13, 22, 25–27, 33, 38). Dolgoročnih posledic MIS-C na zdravje otrok za zdaj še ne poznamo.

ZAKLJUČEK

Ob pojavu pandemije COVID-19 je med zdravstvenimi delavci sprva veljalo prepričanje, da okužba s tem virusom nima resnega vpliva na zdravje otrok, kasneje pa se je izkazalo, da je po vrhuncih okužb prišlo do povečanja primerov KB, kmalu zatem pa so v Združenem kraljestvu opazili pojav nekoliko drugačnega sindroma, imenovanega MIS-C, v povezavi z virusom SARS-CoV-2. Obolenji se kažeja s podobno klinično sliko, a se v mnogih lastnostih tudi razlikujeta. Pomembno je vedeti, da se klinično stanje otrok z MIS-C lahko zelo hitro poslabša in privede do šokovnega stanja, vendar se ob ustreznem zdravljenju največkrat tudi hitro popravi. Ob prizadetosti srčno-žilnega sistema teh otrok je velikokrat potrebna vazoaktivna ter dihalna podpora. Pri KB je potrebna posebna pozornost na pojavnost anevrizem venčnih arterij, ki je možna tudi več mesecev ali let po začetku bolezni. Zdravljenje z IVIG zmanjša nastanek anevrizem z 20–30 % na 2–3 % pri KB. Tako pri KB kot pri MIS-C je zdravilo 1. reda IVIG v odmerku 2 g/kg. Pri otrocih z MIS-C je pogosto potrebna tudi uporaba zdravil 2. in 3. reda – iv. kortikosteroidov in bioloških zdravil. Za zdaj MIS-C še ni dovolj raziskan, da bi lahko vedeli, kakšne so njegove dolgoročne posledice na zdravje otrok, zlasti na prizadetost delovanja srca, pojav anevrizem ter aritmij. Z nadaljnjimi raziskavami se bo odkrila natančna patogeneza sindroma, genetski vpliv na razvoj sindroma ter najučinkovitejše zdravljenje. V prihodnosti upamo, da se bo s cepljenjem proti SARS-CoV-2 zmanjšala pojavnost okužb in s tem tudi sindroma MIS-C.

LITERATURA

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (5): 533–4.
2. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): 1663–5.
3. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (6): 1088–95.
4. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10239): 1771–8.
5. CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [citirano 2021 Mar 26]. Dosegljivo na: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395 (10237): 1607–8.
7. Dionne A, Mah DY, Son MBF, et al. Atrioventricular block in children with multisystem inflammatory syndrome. *Pediatrics.* 2020; 146 (5): e2020009704.
8. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324 (3): 259–69.
9. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr.* 2019; 62 (8): 292–6.
10. CDC. About Kawasaki Disease [internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [citirano 2021 Mar 26]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/kawasaki/about.html>
11. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29 (6): 483–8.
12. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American heart association. *Circulation* [internet]. 2017 [citirano 2021 Mar]; 135 (17): e927–e99. Dosegljivo na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>
13. Pokorn M. Kawasakijska bolezen. In: Tomažič J, Strle F, eds. *Infekcijske bolezni*. 1. izdaja. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. p. 149–150.
14. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi.* 1967; 16 (3): 178–222.
15. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164 (Suppl 1): 20–2.
16. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis.* 2018; 21 (1): 20–5.
17. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: Pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (7): 391–405.
18. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, et al. Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart.* 2005; 91 (2): 177–82.
19. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (21): 1911–20.
20. Rizk SRY, El Said G, Daniels LB, et al. Acute myocardial ischemia in adults secondary to missed Kawasaki disease in childhood. *Am J Cardiol.* 2015; 115 (4): 423–7.
21. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation.* 2012; 125 (20): 2447–53.
22. Ramphul K, Mejias SG. Kawasaki disease: A comprehensive review. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2018; 3 (1): e41–e5.
23. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1991; 33 (6): 805–10.
24. Giannouli G, Tzoumaka-Bakoula C, Kopsidas I, et al. Epidemiology and risk factors for coronary artery abnormalities in children with complete and incomplete Kawasaki disease during a 10-year period. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34: 1476–81.
25. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr.* 1997; 131: 888–93.
26. Lee G, Lee SE, Hong YM, et al. Is high-dose aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease? *Korean Circ J.* 2013; 43 (3): 182–6.

27. Baumer JH, Love SJL, Gupta A, et al. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4: CD004175.
28. Suzuki J, Abe K, Matsui T, et al. Kawasaki disease shock syndrome in Japan and comparison with multisystem inflammatory syndrome in children in European countries. *Front Pediatr.* 2021; 9: 625456.
29. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics.* 2009; 123 (5): e783–e9.
30. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: Immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021; 41 (1): 19–32.
31. Soma VL, Shust GF, Ratner AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr.* 2021; 33 (1): 152–8.
32. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020; 26: 100527.
33. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: Review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel).* 2020; 7 (7): 69.
34. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (8): 413–4.
35. Bustos BR, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, et al. Pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with SARS-CoV-2: A case series quantitative systematic review. *Pediatr Emerg Care.* 2021; 37 (1): 44–7.
36. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (8): 453–4.
37. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: A comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr.* 2021; 180 (2): 307–22.
38. Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): Results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021; 5 (2): 133–41.
39. Yeo WS, Ng QX. Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110263.
40. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, et al. Critical overview of the risk scoring systems to predict non-responsiveness to intravenous immunoglobulin in Kawasaki syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (3): 278.

Prispelo 9. 4. 2021

Luka Pušnik¹, Nika Kojc²

Histopatološke značilnosti lupusnega nefritisa

Histopathological Changes in Lupus Nephritis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: lupusni nefritis, klasifikacija, histopatologija, nefropatologija

Ledvična prizadetost je najpomembnejši vzrok obolevnosti ter umrljivosti v sklopu sistemskega eritematoznega lupusa in je posledica odlaganja imunskih kompleksov v različne predele ledvičnega tkiva in imunskega odziva nanje. V glomerulih se imunski kompleksi najpogosteje odlagajo v mezangijski, subendotelni ter subepitelni prostor. Lokalizacija imunskih depozitov je povezana s klinično sliko, nekaterimi drugimi histološkimi značilnostmi (npr. prisotnost in obseg glomerulnih polmesecev), pa tudi z zdravljenjem ter z dolgoročno napovedjo izida bolezni. Ledvična biopsija je edina zanesljiva metoda, s katero lahko postavimo diagnozo lupusnega nefritisa in opredelimo obseg aktivnih in kroničnih sprememb v ledvici. Ker je zdravljenje sistemskega eritematoznega lupusa v veliki meri odvisno od prizadetosti ledvic, je potrebno nenehno posodabljanje in izboljševanje klasifikacije lupusnega nefritisa. Od leta 2018 je priporočena preglednejša klasifikacija lupusnega nefritisa z natančnimi definicijami posameznih histoloških sprememb, kar omogoča boljšo skladnost med različnimi ocenjevalci. V preglednem članku povzemamo histopatološke značilnosti posameznih razredov lupusnega nefritisa po najnovejših klasifikacijah v njihovi odvisnosti od klinične slike, predstavljamo napovedne dejavnike posameznih histoloških sprememb, pomen indeksa aktivnosti in kroničnosti ter diferencialno diagnostične bolezni, ki lahko prikrijejo in otežijo diagnozo lupusnega nefritisa.

ABSTRACT

KEY WORDS: lupus nephritis, classification, histopathology, nephropathology

Renal impairment is the most important cause of morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. It is the result of immune complex deposition in different areas of renal tissue and the activation of a immune response. The most common deposits are found in the mesangial, subendothelial and subepithelial spaces. The localization of deposits is associated with clinical presentation. Some histological features, such as the presence and extent of glomerular crescents, are associated with the long-term prognosis of the disease and its treatment response. Renal biopsy enables the precise determination of active and chronic lesions in lupus nephritis, which is important for appropriate treatment strategy. Therefore, in 2018, an international nephropathology working group proposed a modification of the valid classification system with improved clarity of definitions

¹ Luka Pušnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; luka.pusnik7@gmail.com

² Doc. dr. Nika Kojc, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; nika.kojc@mf.uni-lj.si

to improve the assessment of histologic patterns and its reproducibility. In the review article, we summarize the pathohistological characteristics of individual classes of lupus nephritis in their dependence on the clinical picture. We focus on the prognostic factors of individual histological images, the importance of the activity and chronicity indexes, and differential diagnostic patterns of injury that may obscure and complicate the diagnosis of lupus nephritis.

UVOD

Sistemski lupus eritematosus (SLE) je kronična avtoimunska bolezen, ki prizadene številne organske sisteme (1). Prizadetost ledvic je prisotna pri več kot polovici bolnikov in spada med najpomembnejše dejavnike obolevnosti in umrljivosti bolnikov s SLE (2, 3). Običajno se prizadetost ledvic pojavi zgodaj v poteku bolezni, najpogosteje v 6–36 mesecih od postavitve diagnoze SLE, lahko

pa je prisotna že ob postavitvi diagnoze SLE (4, 5). Klinični znaki ledvične prizadetosti so v začetku bolezni pogosto odsotni, zato spremembe odkrijemo šele s pregledom urina. V urinu skoraj vedno zasledimo proteinurijo, ki lahko preseže nefrotski prag, in glomerulno hematurijo z dismorfniimi eritrociti in/ali eritrocitnimi cilindri. Bolezen se lahko pokaže z različnimi sindromi glomerulnih bolezni (tabela 1), najpogosteje kot

Tabela 1. Klinični sindromi glomerulnih bolezni (10–12).

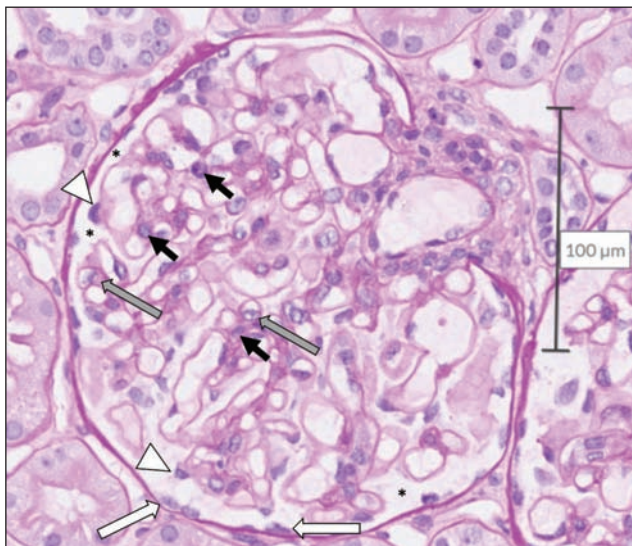
Klinični sindrom	Značilnosti
Brezsimptomne spremembe v urinu	proteinurija med 0,15–3,0 g na dan mikroskopska hematurija z dismorfniimi eritrociti v urinu
Makrohematurija	nekajdnevno neboleče izločanje rdečerrjavega urina lahko je povezana s sistemsko okužbo
Nefrotski sindrom	huda proteinurija, večja od 3,5 g na dan hipoalbuminemija z oteklinami hiperholesterolemija in lipidurija
Akutni nefritični sindrom	nenadno poslabšanje ledvične funkcije proteinurija pod nefrotskim pragom oligourija in otekline povišan krvni tlak
Hitro napredujoči glomerulonefritis	napredujoče slabšanje ledvične funkcije v obdobju nekaj dni ali tednov proteinurija pod nefrotskim pragom hematurija z eritrocitnimi cilindri običajno normalen krvni tlak lahko so prisotni sistemski znaki: povišana telesna temperatura, hujšanje, purpura, bolečine v sklepih
Kronični glomerulonefritis	počasno, napredujoče in nepovratno slabšanje ledvične funkcije z ultrazvočno vidnimi spremembami ledvičnega tkiva zvišan krvni tlak zmerna do huda proteinurija z makrohematurijo kronična anemija, sekundarni hiperparatiroidizem, metabolna acidoza

akutni nefritični sindrom ali redkeje sindrom hitro napredujočega glomerulonefritisa (1, 5, 6). Potek bolezni je pogosto nepredvidljiv in pri 10–30 % bolnikov napreduje do končne ledvične odpovedi, ki potrebuje nadomestno zdravljenje s hemodializo ali presaditev ledvice (5–7). Osrednji vzroki za prizadetost ledvic so odlaganje imunskih kompleksov znotraj različnih predelov glomerulov in aktivacija komplementa ter celic imunskega sistema, kar povzroči glomerulno poškodbo. Svetlobna mikroskopija ne zadošča za natančno opredelitev lupusnega nefritisa (LN), zato osnovni histološki pregled ledvic vključuje tudi imuno fluorescenčno ter elektronsko mikroskopijo, občasno pa je treba poseči po dodatnih imunohistokemičnih barvanjih (8, 9).

HISTOLOŠKA ZGRADBA LEDVIČNEGA TELESKA

Osnovna gradbena enota ledvice je nefron, ki je sestavljen iz ledvičnih cevk in ledvičnega telesca – glomerula (slika 1). Slednja se nahajajo le v ledvični skorji in so grajena iz klobčičev kapilar, ki jih obdaja Bowmanova kapsula, sestavljena iz zunanega lista enoskladnega ploščatega epitelija in notranje-

ga (visceralnega) lista podocitov, ki z zunanje strani obdajajo kapilarni klobčič (13). Klobčič glomerulnih kapilar predstavlja veliko površino, preko katere poteka glomerulna filtracija (GF). Fenestriran endotelij glomerulnih kapilar ima pore premera 70–100 nm, hkrati pa je obdan z negativno nabitim glikokaliksom, kar onemogoča prehod velikih molekul npr. imunoglobulinov (Ig) in imunskih kompleksov, ki imajo pomembno vlogo pri patogenezi ledvičnih bolezni. Filtracijsko pregrado poleg endotelija kapilar sestavljajo tudi podociti s svojimi nožicami ter glomerulna bazalna membrana (8, 14). Predel med endotelijem in bazalno membrano se imenuje subendotelni prostor, predel med bazalno membrano in podocitom pa subepitelni prostor (15). Osrednje podporne celice glomerula so v osrednjem predelu kapilarnega klobčiča in predstavljajo 30–40 % vseh celic ter se imenujejo mezangijske celice. Zaradi vsebnosti aktina in miozina imajo sposobnosti krčenja in tako vplivajo na GF. Mezangijske celice so sposobne fagocitirati imunske komplekse iz obtoka ter nadzorovati tvorbo in razgradnjo mezangijskega matriksa (14, 16).



Slika 1. Histološka zgradba normalnega glomerula (barvanje s periodovo kislino in Schiffovim reagentom (angl. *periodic acid Schiff*, PAS)). Podociti (konici belih puščic) z zunanje (subepitelne) strani obdajajo glomerulne kapilare. Na notranji (subendotelni) strani so endotelne celice (sivi puščici). Med podociti in enoskladnim ploščatim epitelijem zunanjega lista Bowmanove kapsule (beli puščici) je Bowmanov prostor (zvezdice). V mezangiju so mezangijske celice (črne puščice).

KLASIFIKACIJA LUPUSNEGA NEFRITISA

Perkutana ledvična biopsija je zlati standard diagnoze LN, saj omogoča opredelitev aktivnih in kroničnih sprememb, kar je pomembno za zdravljenje in napoved bolezni (3, 6). Številne raziskave opozarjajo na velik pomen biopsije tudi pri brez-simptomnih bolnikih, saj so občasno ledvice prizadete tudi pri bolnikih brez kliničnih znakov bolezni, kar terja čimprejše specifično zdravljenje (3, 4, 17). Po najnovejših priporočilih EULAR (European League Against Rheumatism) je biopsijo treba narediti v primeru proteinurije, večje od 500 mg dnevno, glomerulne hematurije, nepojasnenega padca GF ali povečanega razmerja med beljakovinami in kreatininom v urinu (18-20). Biopsija je priporočena zgodaj v poteku bolezni, saj lahko dolg interval med postavitvijo diagnoze in začetkom zdravljenja ledvične bolezni poslabša ledvično delovanje. Glede na klinično prakso ob uspešni omilitvi kliničnih znakov in ugodnih laboratorijskih izvidih po prvi biopsiji ponovna biopsija pogosto dalj časa ni potrebna (3, 6). Standardni protokoli za ponovno biopsijo niso opredeljeni, po mednarodnih priporočilih pa se jo izvede ob nenadnem poslabšanju ledvičnega delovanja, neodzivnosti na zdravljenje ali ob vztrajajoči proteinuriji ali hematuriji (6, 21).

Za patološko opredelitev LN je trenutno najpogostejše uporabljena klasifikacija Mednarodnega združenja za nefrologijo (International Society of Nephrology, ISN) in Združenja za nefropatologijo (Renal Pathology Society, RPS) iz leta 2003 z najnovejšimi posodobitvami iz leta 2018 (8, 22). Klasifikacija opredeljuje šest razredov (I–VI), ki se med seboj ne izključujejo. Uvrstitev v posamezni razred je odvisna od vzorca glomerulne okvare (mezangioproliferacijski vzorec, endokapilarna hiper-celičnost, zunajkapilarni polmeseci, prisotnost fibrinoidne nekroze, nevtrofilcev

in/ali kariorekse v glomerulih, membranski glomerulonefritis), od števila oz. deleža prizadetih glomerulov in od razsežnosti sprememb v glomerulih (segmentna, globalna) (18, 19). Kadar je prizadeta manj kot polovica glomerulnih kapilar, to imenujemo segmentna prizadetost, v primeru, da je prizadeta več kot polovica kapilar glomerula, gre za globalno prizadetost. Ta razdelitev je bila pomembna za razlikovanje med podrazredi difuznega LN, saj je razlikovala med difuznim LN s segmentnimi oz. globalnimi spremembami (20).

Zaradi kompleksnosti semikvantitativnih ocen in številnih parametrov, ki so bili vključeni v klasifikacijo, so bile ocene pogosto subjektivne in slabše ponovljive. Zato je od leta 2018 priporočena prenovljena klasifikacija z natančnimi definicijami posameznih histoloških sprememb, ki je preglednejša in omogoča boljše ponovljivost med ocenjevalci, hkrati pa so podana tudi natančna priporočila za oceno indeksa aktivnosti in kroničnosti. Posodobljena klasifikacija je poenostavljena, saj je izpustila oceno razsežnosti sprememb v glomerulih (segmentna, globalna) in uvrstitev v posamezne podrazrede (tabela 2) (22). Že pred začetkom uporabe ISN/RPS-klasifikacije je bil uveden semikvantitativni sistem točkovanja, ki ga imenujemo indeks aktivnosti in indeks kroničnosti in razlikuje med aktivno in kronično poškodbo ledvice, kar je v pomoč kliniku pri izbiri ustreznega zdravljenja (tabela 3). Aktivne in kronične spremembe ločeno ocenimo s števkami od 0 do 3, pri čemer ocena 0 predstavlja odsotnost procesa, ocena 1 prizadetost do 25 %, ocena 2 prizadetost med 25–50 % in ocena 3 prizadetost, večjo kot 50 % vseh glomerulov oz. tubulov (8). Visoka stopnja indeksa aktivnosti (> 7) ali kroničnosti (> 4) v vzorcu, ki mora vsebovati vsaj 10 glomerulov, nakazuje na slabšo napoved bolezni (8, 23).

Tabela 2. Prenovljena in izvorna klasifikacija lopusnega nefritisa ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) (22). LN – lopusni nefritis, S – segmentne spremembe A – aktivne spremembe, G – globalne spremembe, A/C – aktivne in kronične spremembe, C – kronične spremembe

Razred	Prenovljena klasifikacija iz leta 2018	Podrazred po izvorni klasifikaciji iz leta 2003
I	Minimalni mezangijski LN	
II	Mezangioproliferacijski LN	
III	Žariščni LN	
IV	Difuzni LN	IV-S (A) IV-G (A) IV-S (A/C) IV-G (A/C) IV-S (C) IV-G (C)
V	Membranski LN	
VI	Sklerozirajoči LN	

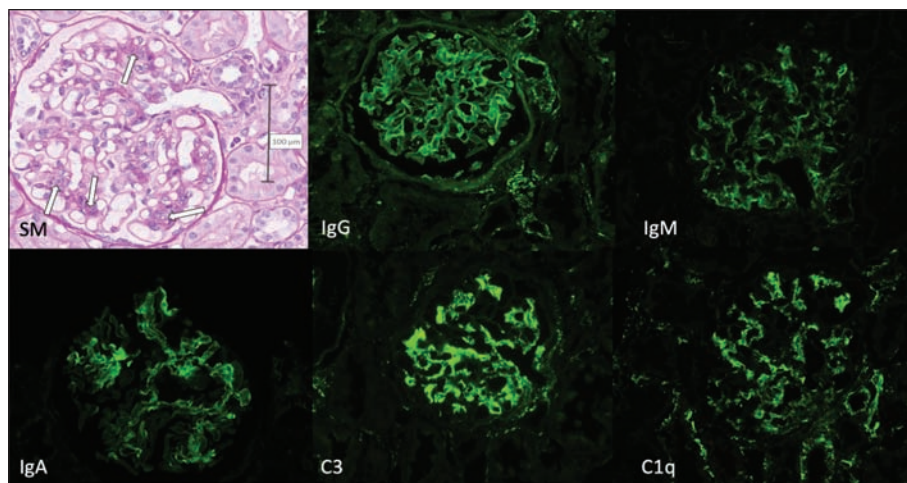
Tabela 3. Kriteriji za indeks aktivnosti in indeks kroničnosti pri lopusnem nefritisu (8, 22).

Indeks aktivnosti	Indeks kroničnosti
Endokapilarna hiperceličnost	Glomerulna skleroza
Fibrinoidna nekroza	Fibrozni polmeseci
Celični ali fibrocelični polmeseci	Intersticijska fibroza
Hialini trombi ali fenomen žičnate zanke	Atrofija tubulov (zadebeljena tubulna bazalna membrana)
Prisotnost nevtrofilcev ali kariorekse	
Prisotnost mononuklearnih vnetnih celic v intersticiju	

Minimalni mezangijski in mezangioproliferacijski lopusni nefritis (I, II)

Ob histološkem pregledu ledvičnega tkiva bolnika s SLE redko vidimo LN z minimalnimi mezangijskimi spremembami, saj so klinični simptomi, zaradi katerih bi pomislili na ledvično prizadetost, običajno odsotni (3). V svetlobno mikroskopskih preiskavah običajno ni vidnih nobenih sprememb v glomerulu, značilne spremembe pa so vidne s pomočjo imunofluorescenčnega mikroskopa, ki prikaže difuzno in globalno razporejene depozite imunoglobulinov v mezangiju, le redko pa tudi v steni glomerulnih kapilar (24). Običajno prevladujejo IgG, prisotni so pa tudi depoziti IgA, IgM, komponente komplementa C3

in C1q, kar imenujemo pester vzorec odlaganja (angl. *full house*) (slika 2). Spremembe pri mezangioproliferacijskem LN lahko zaznamo že s svetlobno mikroskopijo, saj opazimo hipercelične glomerule zaradi zvečanega števila mezangijskih celic in celičnega matriksa, kar imenujemo mezangijska proliferacija. Slednja je po klasifikaciji ISN/RPS definirana kot povečano število (4 ali več) mezangijskih celic v mezangijskem prostoru na histološki rezini, katere debelina ne presega 3 µm (22, 25). Imunofluorescenčna in elektronska mikroskopska slika mezangioproliferacijskega LN je podobna kot pri minimalnem mezangijskem LN, pogostejše so poleg mezangijskih depozitov prisotni tudi segmentni depoziti v steni glomerulnih kapilar (15, 24).



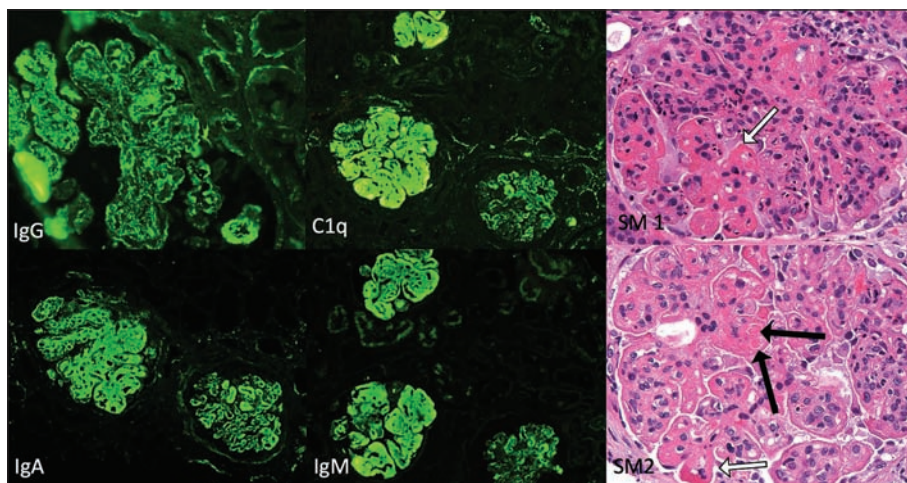
Slika 2. Mezangioproliferacijski lupusni nefritis. Slika s svetlobnim mikroskopom (SM), barvana s perjodovo kislino in Schiffovim reagentom (angl. *periodic acid Schiff*, PAS) in imunofluorescenčni prikaz. Na SM so vidne pomnožene mezangijske celice (bele puščice) in razširjen mezangijski matriks. Na imunofluorescenčnih slikah so pretežno v mezangiju prikazani depoziti imunoglobulini (Ig) G, IgM, IgA in komponente komplekta C3 in C1q, kar imenujemo pester vzorec odlaganja.

S pomočjo elektronske mikroskopije lahko natančno zaznamo lokacijo depozitov, ki so pretežno v mezangiju, lahko pa tudi subepitelno ali subendotelno. Pri približno 1 % bolnikov z mezangijsko obliko LN je mogoče zaznati zlivanje podocitnih nožic, kar imenujemo lupusna podocitopatija (26). Gre za posebno histološko sliko, za katero je poleg mezangijske proliferacije in odlaganja depozitov značilno difuzno zlitje nožic podocitov, podobno kot pri idiopatskem nefrotskem sindromu z minimalnimi spremembami, kar se klinično kaže z nefrotskim sindromom. Včasih je bila bolezen klasificirana kot SLE s pojavom idiopatskega glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami (angl. *minimal change disease*, MCD), danes pa vemo, da je lahko pridružena različnim razredom LN (26, 27).

Žariščni in difuzni lupusni nefritis (III, IV)

Spremembe pri žariščnem in difuznem LN so podobne. Razreda se razlikujeta le v obsegu prizadetosti glomerulov. Pri žariščnem LN je prizadetih manj kot polovica vseh glo-

merulov, prisotnih v ledvični biopsiji, medtem ko je pri difuznem LN prizadeta več kot polovica vseh glomerulov (28). Svetlobna mikroskopija prikaže segmentno ali globalno endokapilarno hiperceličnost, ki je posledica nabreklih endotelijskih celic, povečanega števila mezangijskih celic in levkocitov, kar daje vtis zaprtja lumna glomerulnih kapilar. Pri hujših oblikah LN svetlobno mikroskopsko vidimo intenzivne subendotelne depozite, ki prepajajo steno glomerulne kapilare, kar imenujemo fenomen žičnate zanke (angl. *wire loop*) (slika 3) (28, 29). Njihova najdba nakazuje na aktivne spremembe, vendar nekatere raziskave kažejo, da ne vpliva na napoved bolezni (29). Glomerule z endokapilarno hiperceličnostjo, ekstrakapilarnim polmesečem, fenomenom žičnate zanke, hialinimi trombi ali nekrozo uvrščamo med prizadete glomerule, kar upoštevamo pri indeksu aktivnosti, medtem ko izolirana mezangijska proliferacija ne vpliva na indeks aktivnosti. Kronična prizadetost se kaže s prisotnostjo fibroznih polmesecev, segmentne skleroze ali sinehij (povezav med glomerulnim



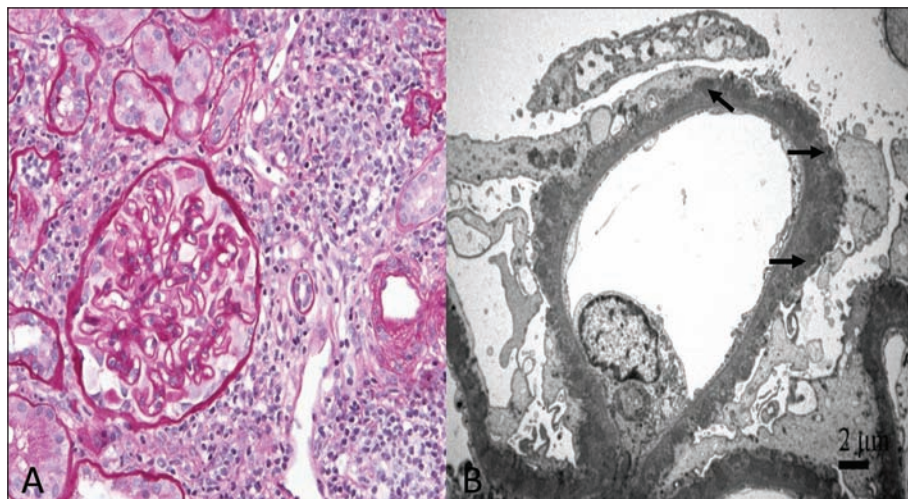
Slika 3. Difuzni lupusni nefritis (imunofluorescenčni prikaz ter slike s svetlobnim mikroskopom (SM), barvani s hematoksilinom in eozinom). Imunofluorescenčne slike prikazujejo depozite imunoglobulinov (Ig) G, IgA, IgM ter komponento komplementa C1q. SM prikazujeta glomerula z obilnimi depoziti imunskih kompleksov subendotelno, kar imenujemo fenomen žičnate zanke (beli puščici). V lumnu kapilar so vidni glomerulni kapilarni psevdotrombi (črni puščici).

kapilarnim klobčičem in Bowmanovo kapsulo) ter s kroničnimi tubulointersticijskimi spremembami (28, 30). Imunofluorescenčno pri obeh razredih zaznamo pester vzorec odlaganja IgA, IgG, IgM in komponent komplementa v glomerulih, običajno pa tudi depozite IgG v stenah žil ter v tubulni bazalni membrani (28–30). Elektronsko mikroskopsko so poleg mezangijskih, subendotelnih in subepitelnih depozitov v endotelijskih celicah glomerulov in peritubulnih kapilar prisotne tudi tubuloretikularne inkluzije premera 20–30 nm, ki so navzroč zaradi visoke koncentracije interferonov alfa (31).

Membranski lupusni nefritis (V)

Osrednja značilnost membranskega LN so imunski kompleksi pretežno v steni glomerulnih kapilar, kar se svetlobno mikroskopsko kaže kot zadebeljena stena glomerulnih kapilar (slika 4A). Tudi imunofluorescenčno so prisotni pestri imunski depoziti v steni glomerulnih kapilar, elektronsko mikroskopsko pa vidimo subepitelne depozite (slika 4B) (3). Občasno so

lahko prisotni mezangijski in segmentni subendotelni depoziti, vendar ti niso specifični za membranski razred LN. Subepitelni prostor je z glomerulno bazalno membrano ločen od lumna kapilar in vnetnih celic imunskega sistema, zato ne pride do glomerulne vnetne reakcije, temveč do zlitja nožic podocitov, kar se klinično kaže kot proteinurija oz. nefrotski sindrom. Razred membranskega LN je lahko pridružen tudi mezangioproliferacijskemu, žariščnemu ali difuznemu LN; v tem primeru je klinična slika podobna kot pri omenjenih, vendar z izrazitejšo proteinurijo in slabšo napovedjo (15, 32). Ločevanje membranskega LN od membranske nefropatije, ki ima podobno histološko in klinično sliko, je lahko težavno. Pri membranski nefropatiji ni pestrih depozitov, niti zunajglomerulnih žilnih depozitov IgG, ki so praviloma prisotni pri LN. Na drugi strani so pri 70 % bolnikov z membransko nefropatijo prisotna cirkulirajoča protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2, ki jih pri LN ne zaznamo (33).



Slika 4. Membranski lupusni nefritis. Del A prikazuje svetlobno mikroskopsko sliko zadebeljene bazalne membrane kapilar zaradi subepitelialnih depozitov (barvanje s periodovo kislino in Schiffovim reagentom (angl. *periodic acid Schiff*, PAS). Del B prikazuje elektronsko mikroskopsko sliko z obilnimi depoziti med bazalno membrano in podocitom (črne puščice).

Sklerozirajoči lupusni nefritis (VI)

Za sklerozirajočo obliko LN je značilna glomeruloskleroza, ki obsega več kot 90 % vseh zajetih glomerulov. Vzrok zanjo mora biti SLE, hkrati pa v glomerulu ne smejo biti prisotni drugi aktivni vnetni procesi (3). Histološko vedno vidimo tudi razrast vezi-va v intersticijskem prostoru, arteriosklerozo žilja, atrofijo tubulov in mononuklearnocelični vnetni infiltrat v intersticiju. Napredovana oblika lahko nastane iz žariščnega, difuznega ali membranskega LN, vendar je brez vzorcev iz prejšnjih biopsij nemogoče določiti predhodni razred LN (3, 15). Pri bolnikih s histološko sliko sklerozirajočega LN se ledvična funkcija slabša do stopnje, ko potrebujejo nadomestno zdravljenje s hemodializo, peritonealno dializo ali presaditev ledvice (6, 18). K sreči je velika večina LN diagnosticirana in uspešno zdravljena pred razvojem sklerozirajočega LN, zato je v biopsiji zelo redek.

KLINIČNO PATOLOŠKE KORELACIJE

Cilj dobrega kliničnega vodenja SLE je zgodnje odkrivanje in zdravljenje aktivnih

vnetnih sprememb v ledvičnem tkivu ter preprečevanje ponovitev bolezni (34). Doseganje dobrega odziva na zdravljenje je bistvenega pomena za dolgoročno ohranjanje ledvičnega delovanja (3).

Histološke spremembe znotraj posameznih razredov LN značilno odražajo klinično sliko, saj so simptomi odvisni predvsem od mesta odlaganja depozitov (28). Z biopsijo potrjen minimalni mezangijski nefritis (I) predstavlja manj kot 2 % biopsijskih primerov LN, saj so spremembe minimalne, klinični znaki pa posledično blagi ali povsem odsotni in posledično kriteriji za ledvično biopsijo še niso izpolnjeni (6, 24, 26). Mezangijski depoziti vodijo do mezangijske hiperceličnosti zaradi aktivacije imunskega sistema, kar se običajno pokaže kot mikroskopska hematURIja z nizko vrednostjo beljakovin v urinu. Mezangijski obliki LN (I, II), ki sta skupaj prisotni v 20 % biopsijskih vzorcev, imata običajno blago klinično sliko in tudi najboljšo dolgoročno napoved (24, 6).

Pri žariščnem LN (III) so poleg mezangijskih prisotni tudi stenski depoziti, ki se

odlagajo v subendotelni in/ali v subepitelni prostor, kar ima različne posledice: subendotelni depoziti, ki so med fenestriranim endotelijem in glomerulno bazalno membrano, so v stiku z vnetnicami in s komplementom v lumnu glomerulnih kapilar, zato povzročajo aktivacijo komplementa in dotok vnetnic, kar vodi v endokapilarno hiperceličnost, prisotnost nevtrofilcev in/ali nekrozo. Po drugi strani subepitelni depoziti, ki so z membrano ločeni od komplementa, primarno povzročijo zlitje nožic podocitov. Subendotelni depoziti so značilni za žariščni in difuzni LN (razred III in IV), kar se klinično kaže s hematurijo, levkociturijo in cilindri v urinu (3, 29). Žariščni in difuzni obliki LN (III, IV) z obilnimi subendotelnimi depoziti imata zato slabšo dolgoročno napoved, ki se z zakasnitvijo zdravljenja še poslabša (6, 28, 35). Žariščno obliko LN najdemo pri 20–35 % biopsijskih vzorcev bolnikov s SLE, difuzno pa 30–60 % biopsijskih vzorcev (28).

Pri membranski obliki LN (V) se depoziti nahajajo pretežno subepitelno in so z glomerulno bazalno membrano ločeni od lumna glomerulnih kapilar, zato ne pride do aktivacije komplementa in vnetic v lumnu glomerulnih kapilar in posledično ni glomerulne proliferacije. Vendar subepitelni depoziti poškodujejo podocite, kar se odraža z difuznim zlitjem nožic podocitov in se klinično kaže z nefrotsko proteinurijo ali celo z nefrotskim sindromom brez pomembne eritrociturije. Depoziti povzročijo tudi spremembo strukture bazalne membrane, kar dodatno vpliva na glomerulno filtracijsko sposobnost in ima dolgoročno slabo napoved (3, 6, 13). Membranski LN lahko najdemo kot izoliran vzorec, lahko pa je pridružen drugim razredom LN in je prisoten pri približno 20 % biopsijskih vzorcev bolnikov s SLE (36). Zaradi nefrotskega sindroma in drugih strukturnih sprememb v glomerulih so bolniki izpostavljeni mnogim zapletom, zato ima membranski LN slabšo napoved, še posebno, če se pro-

teinurija ne zmanjša (6, 15). Sklerozirajočo obliko LN (VI) v biopsijskem vzorcu opazimo zelo redko, saj običajno ni indikacije za opravljanje ponovne biopsije kronično spremenjene ledvice bolnika s SLE (3, 29).

Raziskave so pokazale, da so glomerulne in tubulne histološke spremembe v posameznih razredih LN povezane s kliničnimi značilnostmi ter dolgoročno napovedjo bolezni. Ugotovljeno je bilo, da so posamezni histološki vzorci, kot je npr. prisotnost polmesecev v glomerulu, povezani s hujšim potekom bolezni, vključno s hitrejšim slabšanjem ledvičnega delovanja, večjo stopnjo proteinurije in eritrociturije ter slabšim odzivom na zdravljenje (23). Tudi številni preostali parametri, ki jih zajema indeks aktivnosti in kroničnosti, vplivajo na zdravljenje bolezni in nakazujejo dolgoročno napoved (37). Številne raziskave potrjujejo klinično uporabnost klasifikacije ISN/RPS, ki glede na prisotnost in razširjenost histoloških sprememb, kot so endokapilarna hiperceličnost, fibrinoidna nekroza in ekstrakapilarni polmeseči, omogočajo najustreznejšo izbiro zdravljenja (2, 34). Zanimariti ne smemo tudi zunajglomerulnih sprememb. Hsieh in sodelavci so pokazali, da je tubulointersticijsko vnetje zelo pomemben vzrok brazgotinjenja ledvičnega tkiva in negativen napovedni dejavnik napredovanja ledvične bolezni, hkrati pa je neodvisen od sočasnih sprememb v glomerulu (38). Občasno so zraven klasičnih vzorcev prisotne tudi druge spremembe, kot so številni celični polmeseči hialini in/ali fibrinski trombi. Kadar gre za prisotnost polmesecev v več kot polovici glomerulov, je treba pomisliti na možnost sovpadajočega vaskulitisa/glomerulonefritisa, povzročenega s citoplazemskim antinevtrofilnimi protitelesi (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA). Pri hialinih glomerulnih trombih lahko gre za krioglobulinemični glomerulonefritis, pri fibrinskih trombih pa za nacepljen sekundarni antifosfolipidni sindrom, ki predstavlja

življenje ogrožajoče stanje in ga je treba nemudoma prepoznati in zdraviti. Izključiti moramo tudi trombotično mikroangiopatijo, tubulointersticijske bolezni zaradi zdravil ali hipertenzivno nefrosklerozo (6, 8, 33). Vse ostale nespecifične spremembe lahko otežijo diagnozo LN, posebej pri bolnikih, ki še nimajo postavljene diagnoze SLE – takšnih bolnikov je do 6 % (39). Pestri glomerulni depoziti in zlasti intenzivna prisotnost komponente komplekta C1q v glomerulih, prisotnost zunajglomerulnih depozitov, tubuloretikularne inkluzije v endotelnih celicah in kombinacija subendotelnih in subepitelnih depozitov so v pomoč pri postavitvi suma na LN pri bolnikih, ki še nimajo postavljene diagnoze SLE (33).

Čeprav velja, da je ledvična biopsija zlati standard diagnoze LN, je histološka ocena vzorca zelo subjektivna in je odvisna od usposobljenosti in izkušenj patologa (7, 23, 26). Ugotovili so, da imajo ocene nekaterih histoloških sprememb med razli-

čnimi patologi izredno nizko skladnost. Glavni cilj prenovljene klasifikacije je zato natančno definirati posamezne histološke spremembe, ki so pomembne za razvrstitev v določeni razred LN in oceno aktivnih ter kroničnih sprememb, kar omogoči boljše ponovljivost med ocenjevalci.

ZAKLJUČEK

Dolgoročna napoved ledvičnega delovanja pri lupusnem nefritisu je nepredvidljiva. Ledvična biopsija ostaja zlati standard v diagnostiki LN, saj omogoča razvrstitev v ustrezni razred LN ter poda oceno aktivnih in kroničnih histoloških sprememb, na podlagi česar se klinični zdravnik odloča o zdravljenju SLE. Zaradi številnih povezav med histološkimi spremembami, klinično sliko ter dolgoročno napovedjo je nujno nenehno posodabljanje in validacija obstoječe klasifikacije LN, saj opredelitev ledvične prizadetosti pri bolniku s SLE vpliva na zdravljenje in napoved bolezni.

LITERATURA

1. Jaryal A, Vikrant S. Current status of lupus nephritis. *Indian J Med Res.* 2017; 145 (2): 167–78.
2. Almaani S, Meara A, Rovin HB. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (5): 825–35.
3. Moroni G, Depetri F, Ponticelli C. Lupus nephritis: When and how often to biopsy and what does it mean? *J Autoimmun.* 2016; 74: 27–40.
4. Mahmood SN, Mukhtar KN, Deen S, et al. Renal biopsy: A much needed tool in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Pakistan J Med Sci.* 2016; 32 (1): 70–4.
5. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, et al. Update on lupus nephritis: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76 (2): 265–81.
6. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, et al. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59 (5): 39–51.
7. Dasari S, Chakraborty A, Truong L, et al. A systematic review of interpathologist agreement in histologic classification of lupus nephritis. *Kidney Int Reports.* 2019; 4 (10): 1420–5.
8. Anders HJ, Saxena R, Zhao M hui, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2020; 6 (1): 7.
9. Agarwal S, Dinda A, Sethi S. Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective. *Indian J Nephrol.* 2013; 23 (4): 243.
10. Orr P, Shank BC, Hickson S, et al. Clinical management of glomerular diseases. *Nurs Clin North Am.* 2018; 53 (4): 551–67.
11. Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases. *Arch Intern Med.* 2001; 161 (1): 25.
12. Kveder D. Prepoznavanje in zdravljenje najpogostejših glomerulnih bolezni. In: Lindič J, Kovač D, Kveder D, eds. *Bolezni ledvic. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo;* 2014. p. 203.
13. Madrazo-Ibarra A, Vaitla P. Histology, nephron. *Treasure Island (FL): StatPearls [internet].* 2020 [citirano 2021 Jan 15]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554411/>
14. Murray I, Paolini AM. Kidney and glomerulus. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [internet].* 2020 [citirano 2021 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554544/>
15. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004; 65 (2): 521–30.
16. Scindia YM, Deshmukh US, Bagavant H. Mesangial pathology in glomerular disease: Targets for therapeutic intervention. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62 (14): 1337–43.
17. Cristopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Findings of renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *Acta Reumatol Port.* 2010; 35 (3): 399–400.
18. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (2): 195–205.
19. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (11): 1771–82.
20. Haring CM, Rietveld A, Van den Brand J, et al. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23 (1): 149–54.
21. Schwartz MM, Lan S, Bernstein J, et al. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1993; 21 (4): 374–7.
22. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018; 93 (4): 789–96.
23. Chen S, Tang Z, Zhang Y, et al. Significance of histological crescent formation in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol.* 2013; 38 (6): 445–52.
24. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. AJKD Atlas of renal pathology: Minimal mesangial and mesangial proliferative lupus nephritis (ISN/RPS Class I and II). *Am J Kidney Dis.* 2017; 70 (2): e7–8.
25. Haas M, Seshan SV, Barisoni L, et al. Consensus definitions for glomerular lesions by light and electron microscopy: recommendations from a working group of the Renal Pathology Society. *Kidney Int.* 2020;98(5):1120-1134.
26. Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11 (4): 585–92.
27. Chen D, Hu W. Lupus podocytopathy: A distinct entity of lupus nephritis. *J Nephrol.* 2018; 31 (5): 629–34.

28. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. AJKD atlas of renal pathology: Focal and diffuse lupus nephritis (ISN/RPS Class III and IV). *Am J Kidney Dis.* 2017; 70 (2): e9–11.
29. Suzuki T, Matsumura R, Kitamura H, et al. Rapid and complete remission of class IV lupus nephritis with massive wire loop lesions. *Case Reports Nephrol Dial.* 2018; 8 (1): 56–61.
30. Sada K-E, Makino H. Usefulness of ISN/RPS classification of lupus nephritis. *J Korean Med Sci.* 2009; 24 (1): 57.
31. Kfoury H. Tubulo-reticular inclusions in lupus nephritis: Are they relevant? *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2014; 25 (3): 539.
32. Almaani S, Parikh S V. Membranous lupus nephritis: A Clinical Review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019; 26 (5): 393–403.
33. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. Sensitivity and specificity of pathologic findings to diagnose lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14 (11): 1605–15.
34. Chan TM, Yung S, Yap DYH. A review of advances in the understanding of lupus nephritis pathogenesis as a basis for emerging therapies. *F1000Research.* 2020; 9: 905.
35. Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus nephritis. Treasure Island (FL): StatPearls [internet]. 2020 [citirano 2021 Feb 15]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>
36. Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14(1):65–71.
37. Kiremitci S, Ensari A. Classifying lupus nephritis: An Ongoing Story. *Sci World J.* 2014; 2014: 1–10.
38. Hsieh C, Chang A, Brandt D, et al. Tubulointerstitial inflammation and scarring predict outcome in lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63 (6): 865–74.
39. Du Le Huong T, Papo T, Beauflis H, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78 (3): 148–66.

Evita Pšeničny¹, Neža Sofija Pristov², Domen Plut³

Trihobezoar – predstavitev kliničnega primera

Trichobezoar – A Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: trihobezoar, trihotilomanija, sindrom Rapunzel, otroci, bolečina v trebuhu

Trihobezoar je skupek las in neprebavljene hrane, ki se lahko pojavi v prebavni cevi pri otrocih s psihiatrično motnjo puljenja las (trihotilomanijo) in njihovega uživanja (trihofagijo). Običajno se nahaja v želodcu, v redkih primerih, predvsem pri uživanju daljših las, pa se lahko iz želodca nadaljuje skozi pilorus v dvanajstnik in tanko črevo, kar imenujemo sindrom Rapunzel. Otroci s trihobezoarjem so več let brez simptomov, ob povečanju velikosti bezoarja pa lahko nastanejo številni simptomi in znaki, kot so bolečina v trebuhu, slabost, bruhanje, občutek hitre sitosti, izguba telesne mase, pojavi se lahko tudi malabsorpcija, anemija, možen zaplet je tudi pankreatitis. Prva izbira zdravljenja je v večini primerov kirurška, ob manjših tvorbah in uspešnem drobljenju pa je možna tudi endoskopska odstranitev. Obvladovanje psihiatričnega vidika tega stanja je ključno za preprečevanje ponovitve trihobezoarja in ponovne potrebe po operativnem posegu. V kliničnem primeru opisujemo zanimiv primer devetletne deklice z vztrajajočimi bolečinami v trebuhu in palpatorno občutljivostjo v epigastričnem področju. Sum na diagnozo trihobezoarja je bil postavljen z UZ-preiskavo. Takrat so starši tudi navedli, da so pri deklenci nekaj časa opazili trihotilomanijo in trihofagijo. Diagnoza je bila potrjena z endoskopijo. Opravljen je bil kirurški poseg za njegovo popolno odstranitev.

ABSTRACT

KEY WORDS: trichobezoar, trichotillomania, Rapunzel syndrome, children, abdominal pain

Trichobezoar is a cluster of hair and undigested food that can occur in children suffering from the psychiatric disorder of hair pulling (trichotillomania) and their consumption (trichophagia). It is usually located in the stomach, but rarely, especially when eating longer hair, it can extend from the stomach through the pylorus into the duodenum and the small intestine. This is called Rapunzel syndrome. Children with trichobezoar are asymptomatic for years, but as the size of the bezoar increases, many symptoms may occur, such as abdominal pain, nausea, vomiting, a rapid satiety feeling, weight loss, malabsorption, anaemia and pancreatitis as a possible complication. In most cases, the treatment of choice is surgical removal, while endoscopic removal is possible for smaller formations after successful fragmentation. Managing the psychiatric aspect of this condition is crucial in preventing the

¹ Evita Pšeničny, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; evita.psenicny@gmail.com

² Neža Sofija Pristov, dr. med., Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Domen Plut, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

recurrence of trichobezoar and the need for another surgery. Here, we describe an interesting case of a nine-year-old girl with persistent abdominal pain and palpatory tenderness in the epigastric region. A trichobezoar was suspected by ultrasound. When asked, the parents reported observing trichotillomania and trichophagia for some time prior presentation. The diagnosis was confirmed with endoscopy and successfully surgically resolved.

UVOD

Bezoarji so skupki neprebavljene snovi v prebavnem traktu. Delimo jih glede na njihovo glavno sestavino (tabela 1). Bezoarji se večinoma pojavljajo pri mladih, zlasti najstnikih, opisani pa so primeri tudi v drugih starostnih skupinah (1). Pogosto nastanejo pri ljudeh z moteno gibljivostjo in upočasnim praznjenjem želodca, po delni resekciji želodca, po vagotomiji ali okvari tega živca, pri bolnikih z diabetično nevropatijo, miotonično distrofijo ali pri zdravljenih z antiholinergičnimi zdravili. Na nastanek bezoarja lahko vpliva tudi slabše prežvečena in neprebavljena hrana (2). Pri otrocih so najpogostejši trihobezoarji, ki nastanejo v povezavi s psihiatričnim obolenjem, za katerega je značilno puljenje lastnih las (trichotilomanija) in njihovo zaužitje (trichofagija) (3, 4). Nastanek trihobezoarjev je pogosto povezan tudi z različnimi stopnjami duševne manjrazvitosti, depresijo, obsesivno-kompulzivno motnjo, anoreksijo nervozo in drugimi psihiatričnimi motnjami. Slednje so lahko posledica čustvenih motenj, slabe samopodobe, zlo-

rab, zanemarjanja ali družinskih neskladij (5, 6). Ocenjena prevalenca trihotilomanije je 1 na 2.000 otrok, 30 % teh razvije tudi trihofagijo. Pri le 1 % otrok s trihofagijo pa se pojavi trihobezoar (5–8). Trihobezoarji predstavljajo 55 % vseh bezoarjev, 90 % se jih pojavi pri najstnicah, ki imajo dolge lase (7). Zaužiti lasje se zaradi gladke in drsljive strukture izognejo peristaltiki in se kopičijo v želodcu (9). Trihobezoarji običajno ne povzročajo težav, dokler ne dosežejo znatne velikosti in povzročijo funkcijsko zoženje prebavnega trakta. Ob izraženi klinični sliki so glavni simptomi bolečina v trebuhu, slabost, bruhanje, občutek hitre sitosti in izguba telesne mase (1, 4). Dolgoročni potek bolezni lahko zaznamujejo malabsorpcija in izrazita mikrocitna anemija zaradi pomanjkanja železa ali krvavitve v prebavnem traktu (5). Redka oblika trihobezoarja, za katero je značilno, da se tvorba nadaljuje iz želodca skozi pilorus v dvanajstnik, tanko črevo in zelo redko doseže tudi debelo črevo, se imenuje sindrom Rapunzel (Rapunzel je Zlatolaska, dolgolasa deklica iz pravljice bratov Grimm) (3, 10). Sindrom so

Tabela 1. Vrste bezoarjev glede na sestavo (1, 2, 4).

Vrsta bezoarja	Glavna sestavina
trihobezoar	lasje
fitobezoar	rastlinska vlakna, semena, listje, korenine
diospirobezoar	vlakna sadeža kaki – <i>Diospyros kaki</i>
farmakobezoar	zdravila
laktobezoar	neprebavljeno mleko in mukus (novorojenčki z majhno porodno težo, ki so hranjeni z visoko koncentrirano mlečno formulo)
ostali tipi	neprebavljena hrana, kemikalije, pesek, beton, papir, tujki

prvič opisali Vaughan in sodelavci leta 1968 (11). Zdravljenje trihobezoarja je njegova odstranitev. Zaradi čvrste zgradbe je drobljenje večinoma neuspešno. Odstranitev majhnih trihobezoarjev v želodcu je lahko minimalno invazivno, z endoskopskim posegom, kar pa se zgodi redko, saj so ob postavitvi diagnoze običajno že večji. Večje trihobezoarje je treba odstraniti kirurško, z laparoskopijo ali laparotomijo (6).

V članku predstavimo klinični primer deklice s trihobezoarjem, opišemo klinično sliko, možne diferencialne diagnoze, diagnostiko in zdravljenje. Zgodnje prepoznavanje in zdravljenje je zelo pomembno, saj so otroci s trihobezoarjem lahko več let brez težav, simptomi, ki se pojavijo ob naraščanju njegove velikosti, pa so nespecifični. Sprejeden ali nezdravljen trihobezoar lahko privede do resnih zapletov, kot so zapora prebavnega trakta, obstruktivna zlatenica, akutni pankreatitis, razjede, krvavitve iz prebavnega trakta, predrtje, peritonitis in intususcepcija (4, 5). Pomembna je tudi psihiatrična obravnava in zdravljenje teh otrok.

KLINIČNI PRIMER

Devetletna deklica, brez pridruženih obolenj, je imela nekaj tednov trajajoče bolečine v trebuhu, zlasti v spodnjem delu pod popkom, včasih tudi pod obema rebrnima lokoma in v epigastriju. Bolečine so bile prehodne narave, pojavljale so se predvsem zvečer, včasih tudi zjutraj, in so spontano izzvenele. Niso bile povezane s prehranjevanjem ali telesno aktivnostjo. Občasno ji je bilo tudi slabo, bruhalo ni. Ob kliničnem pregledu je bil trebuh mehak, palpatorno neboleč, nekoliko občutljiv v epigastriju, vendar brez tipnih rezistenc. Drugih odstopanj v kliničnem statusu ni bilo ugotovljenih. Deklica je bila napotena na UZ trebuha, kjer je bil postavljen sum na bezoar v želodcu, ostali trebušni organi pa so bili primerni. Po vprašanju so starši potrdili, da so pri deklici že dalj časa opazili trihotilomanijo, trihofagijo in izpadanje

las – postavljen je bil sum na trihobezoar, deklica pa napotena v bolnišnico. Ob sprejemu je bila odvzeta kri za osnovne laboratorijske preiskave, vse vrednosti so bile v mejah normalnega. Za potrditev diagnoze trihobezoarja je bila opravljena ezofagogastroduodenoskopija v splošni anesteziji. V lumnu želodca, zlasti v zgornjem delu, je bil videti skupek las izrazito trde konsistence, premera 6 cm in dolžine 10–15 cm. Zaradi sestave in trdnosti tvorbe endoskopska odstranitev ni bila možna, zato je bil opravljen kirurški poseg. Z gastrotomijo je bil iz želodca odstranjen rjavkast trihobezoar oblike lumna želodca. Deklica je po posegu hitro okrevala in bila odpuščena domov. Napotena je bila tudi na psihiatrično obravnavo pri pedopsihiatru.

RAZPRAVA

Trihobezoar je najpogostejša oblika bezoarja pri otrocih. Je trdna kepa las in neprebavljene hrane, ki se značilno prilagodi obliki želodca in se sčasoma večja ter začne povzročati klinične težave (1). Na trihobezoar kot diferencialno diagnozo je treba pomisliti ob sprejemu otroka z nespecifičnimi simptomi prebavil, tipno zatrdlino ali občutljivostjo v epigastriju in mikrocitno anemijo s pomanjkanjem železa, zlasti ob prisotnosti trihotilomanije (5). Za postavitve diagnoze trihobezoarja so potrebni natančna anamneza, klinični pregled, odvzem krvi za laboratorijske preiskave, slikovna diagnostika in v večini primerov tudi endoskopska preiskava, ki je včasih lahko tudi terapevtska. V sklopu anamneze izvemo o pacientovih težavah in simptomih, morebitnih psihiatričnih obolenjih, treba pa je povprašati tudi o trihotilomaniji in trihofagiji (4–6). V opisanem kliničnem primeru devetletne deklice so bili prisotni dlje časa vztrajajoča bolečina v trebuhu, občutljivost epigastrija ob palpaciji in trihotilomanija, o kateri pa starši niso poročali, dokler ni bilo postavljeno ciljano vprašanje.

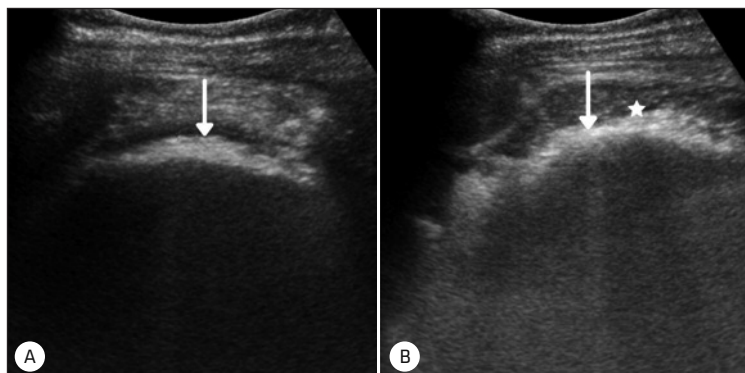
Otroci s trihobezoarjem so lahko več let brez simptomov. Simptomi nastopijo ob naraščanju njegove velikosti. Najpogostejše se pojavijo občutljivost in bolečina v trebuhu, slabost, bruhanje, občutek hitre sitosti, izguba telesne mase, izrazito slab zadah (halitoza – zaradi razgradnje maščob v laseh) in izguba las (alopecija) ob trihotilomaniji (4, 5). Veliki bezoarji lahko povzročijo resne zaplete. Nastane lahko zapora prebavnega trakta, razjeda želodca ali dvanajstnika, predrtje stene prebavnega trakta s peritonitisom, krvavitvijo in ishemičnimi ali nekrotičnimi spremembami črevesja. Možni so tudi drugi zapleti, in sicer nastanek fistul, steatoreja, akutni pankreatitis, obstruktivna zlatenica, intususcepcija, enteropatija z izgubo beljakovin in zaprtje (4, 12). Da se izognemo zapletom, je potrebna hitra in učinkovita diagnostika ter uspešno zdravljenje.

Ob kliničnem pregledu otrok s trihobezoarjem je možno zatipati premakljivo, dobro zamejeno tvorbo v epigastrični regiji. Diferencialna diagnoza zatrdline v epigastriju vključuje tumor levega jetrnega režnja, povečanje vranice (limfom, okužba), nevroblastom in redek tumor želodca (5). Sindrom trihotilomanije najpogostejše vodi v izgubo las brez jasnega področja plešavosti, zato je pri otrocih potreben natančen pregled skalpa. Izguba las se pri otrocih

lahko pojavi tudi zaradi glivične okužbe kože s *tinea capitis*, bakterijskih okužb, traktijske alopecije in alopecije areate. Možen vzrok plešavosti, ki pa je pri otrocih redek, je tudi telogeni efluvij, ki ga običajno sprožijo stresni dogodki (4).

Osnovne vrednosti laboratorijskih preiskav krvi so pogosto znotraj normalnega območja, v primeru večjega ali dlje časa prisotnega trihobezoarja pa je možen pojav mikrocitne anemije, ki nastane zaradi zmanjšane vsrkanja železa ali krvavitve iz razjede želodca ali dvanajstnika. V primeru širjenja trihobezoarja v dvanajstnik in obstrukcije papile Vateri lahko pride do zastajanja žolčne vsebine in povišanja vrednosti jetrnih encimov, bilirubina in vnetnih kazalcev (5). Ob vztrajajoči bolečini v trebuhu in sumu na trihobezoar je prva slikovna preiskava izbora UZ trebuha, pri katerem je v lumnu želodca lahko vidna ehogena tvorba (slika 1A). Po pitju tekočina tvorbo oblije tvorbo, kar potrdi, da je tvorba trde strukture in se nahaja v lumnu želodca (slika 1B).

Za potrditev diagnoze in določitev velikosti trihobezoarja se uporabljata RTG-preiskava zgornjih prebavil s pitjem barijevega kontrastnega sredstva in CT (4). Značilna najdba pri CT-preiskavi je dobro zamejena heterogena tvorba jajčaste oblike z vključki plina v lumnu želodca. V pri-



Slika 1. Ultrazvočni prikaz trihobezoarja v lumnu želodca pri devetletni deklici. V epigastriju želodca je vidna velika ehogena tvorba (puščica) (del A). Po pitju tekočina tvorbo oblije (zvezdica). Oblije tvorbo s tekočino potrdi njeno čvrsto in homogeno strukturo, prav tako pa pomeni tudi potrditev lokacije tvorbe v lumnu želodca (del B).

meru velikega trihobezoarja, ki se razteza v dvanajstnik in tanko črevo ter povzroča zaporo, je značilna razširitev črevesnih vijug, možni so tudi zračno-tekočinski nivoji (1, 5). Endoskopska preiskava zgornjih prebavil se opravi v primeru nejasne diagnoze in za ugotovitev sestave trihobezoarja. Ob endoskopiji in tudi operativni odstranitvi trihobezoarja je njegova značilna barva rjavo-črna, ne glede na osnovno barvo las. Do obarvanja pride zaradi denaturacije beljakovin v kislem želodčnem soku. Značilno je tudi lesketanje, zaradi zadrževanja muku-sa (slika 2) (1, 4).

Vrsta zdravljenja trihobezoarja je odvisna od njegove velikosti. Endoskopsko zdravljenje je možno le pri trihobezoarjih manjših premerov. Pred odstranitvijo je potrebno mehanično drobljenje in kemično raztapljanje z raznimi spojinami, kar je zaradi velikosti, gostote in trdnosti trihobezoarja mnogokrat neuspešno. Ob drobljenju in endoskopiji lahko košček trihobezoarja zdrsne skozi pilorus in povzroči distalno zaporo prebavnega trakta. Čeprav je endoskopski poseg najučinkovitejša metoda odstranjevanja tujkov iz zgornje prebavne cevi, se je endoskopska odstranitev trihobezoarjev v številnih primerih izkazala za pomanjkljivo metodo zdravljenja in je bil potreben kirurški poseg (2, 6). Še do nedav-

nega je bila operacija z laparotomijo pri odstranjevanju trihobezoarja metoda izbora, v zadnjih letih pa se vedno bolj uveljavlja laparoskopija (6, 9). Laparoskopija ima številne prednosti v primerjavi z laparotomijo, in sicer manj bolečin, manj pooperativnih zapletov (okužbe ran, pljučnice), potreben je krajši čas hospitalizacije, zelo pomemben pa je tudi kozmetični učinek. Vendarle je laparoskopska metoda zaradi redkosti trihobezoarja, manj izkušenj s tem posegom in velikosti ter razsežnosti tvorbe včasih tudi neuspešna, za razliko od laparotomije, ki je učinkovita v večini primerov (6, 9). Pri obeh metodah se med operacijo opravi gastrotomija za odstranitev trihobezoarja in eksploracija tankega črevesja.

V sklopu zdravljenja je zelo pomembna tudi psihiatrična obravnava ter razreševanje vzroka trihotilomanije in trihofagije, priporoča se pogovor s starši in nadaljnje svetovanje (4). Farmakološko zdravljenje trihotilomanije je po številnih raziskavah še nedodelano, dokazano pa je bilo, da uporaba fluoksetina in drugih selektivnih zaviralcev prevzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) učinkovito prispeva k zmanjšanju trihotilomanije pri otrocih (5, 13).

ZAKLJUČEK

Na trihobezoar je treba pomisliti pri otrocih z bolečino v trebuhu in drugimi nespecifičnimi simptomi prebavnega trakta, s tipno rezistenco ali občutljivostjo v epigastriju, hujšanjem, občutkom hitre sitosti, plešavostjo in z mikrocitno anemijo zaradi pomanjkanja železa, zlasti ob prisotnosti psihiatričnih motenj. Predstavljen klinični primer prikazuje pomembnost temeljite anamneze pri deklici s trihobezoarjem in uspešnost diagnostičnih metod in kirurškega zdravljenja. Pooperativno je pri otrocih potrebno striženje dolgih las, zelo pomembna je tudi obravnava pri pedopsihiatru za preprečitev ponovitve.



Slika 2. Trihobezoar dolžine 12 cm.

LITERATURA

1. Friedlander FC, Kushlick P. Trichobezoar. *Arch Dis Child*. 1954; 29 (148): 556–60.
2. Skok P, Ocepek A, Čeranić D, et al. Tujki v zgornji prebavni cevi in nujni endoskopski posegi - pregled desetletnega obdobja. *Zdrav vestn*. 2005; 74 (7-8): 423–7.
3. Paparoupa M, Schuppert F. Trichobezoar. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91 (2): 275–6.
4. Novak AB, Zupančič Ž, Plut D, et al. Rapunzel syndrome: A rare form of trichobezoar in the stomach with some extension into the small intestine. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2018; 27 (3): 155–7.
5. Cannalire G, Conti L, Celoni M, et al. Rapunzel syndrome: An infrequent cause of severe iron deficiency anemia and abdominal pain presenting to the pediatric emergency department. *BMC Pediatr*. 2018; 18 (1): 125.
6. Gorter RR, Kneepkens CMF, Mattens ECJL, et al. Management of trichobezoar: Case report and literature review. *Pediatr Surg Int*. 2010; 26 (5): 457–63.
7. Pace AM, Fearn C. Trichobezoar in a 13 year old Male: A case report and review of literature. *Malta Med J*. 2003; 15 (1): 39–40.
8. Bashir EA, Samiullah, Sadiq MA, et al. Rapunzel syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010; 22 (4): 218–20.
9. Jatal SN. Extremely unusual case of gastrointestinal trichobezoar. *World J Clin Cases*. 2015; 3 (5): 466–9.
10. Hassan AA, Panesar KJ. The Rapunzel syndrome: a rare presentation of trichobezoar. *Ulster Med J*. 1989; 58 (1): 94–6.
11. Vaughan EDJ, Sawyers JL, Scott HWJ. The Rapunzel syndrome. An unusual complication of intestinal bezoar. *Surgery*. 1968; 63 (2): 339–43.
12. Maini A, John J. Trichobezoar requiring surgical intervention. *JAAPA*. 2018; 31 (9): 32–4.
13. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, et al. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). *N Engl J Med*. 1989; 321 (8): 497–501.

Prispelo 14. 7. 2021

Domen Kulovec^{1*}, Kaja Kobale^{2*}, Lucija Marzel Djuranovič^{3*}, Tomaž Podlesnikar^{4*}, Marta Cvijić^{5*}

Začetna diagnostična obravnava bolnika s kroničnim koronarnim sindromom

Initial Diagnostic Management of Chronic Coronary Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronični koronarni sindrom, angina pectoris, ishemijska, funkcionalne neinvazivne preiskave, anatomske neinvazivne preiskave, invazivna koronarna angiografija, diagnostični pristopi

Koronarna arterijska bolezen je najpogostejša srčno-žilna bolezen, za katero so značilne aterosklerotične spremembe koronarnih arterij, ki povzročajo zoženje svetline žil. Bolezen je lahko asimptomatska, lahko pa se kaže kot prsna bolečina med naporom ali kot nenaden dogodek, kot sta razpok ali erozija lehe. Glede na klinični potek razlikujemo dve pojavi obliki koronarne arterijske bolezni: kronični koronarni sindrom in akutni koronarni sindrom. Začetna diagnostika bolnika s sumom na kronični koronarni sindrom poteka v več stopnjah in vključuje oceno simptomov in znakov ter splošnega stanja bolnika, oceno predtestne in klinične verjetnosti za koronarno arterijsko bolezen ter izbiro ustreznega diagnostičnega testa za njeno opredelitev. Glede na oceno klinične verjetnosti za koronarno arterijsko bolezen in stanje bolnika zdravnik izbira med preiskavami, ki ponujajo funkcijsko ali anatomsko oceno koronarne bolezni. Med funkcionalne preiskave, s katerimi dokažemo ishemijo srčne mišice ob obremenitvi, spadajo obremenitveno testiranje, obremenitveni UZ srca, perfuzijska scintigrafija miokarda in pozitronska emisijska tomografska perfuzija miokarda ter obremenitvena MR srca. Slikovni preiskavi za prikaz anatomije koronarnih arterij pa sta neinvazivna CT angiografija koronarnih arterij in invazivna angiografija koronarnih arterij. Funkcionalne preiskave za prikaz ishemije miokarda in slikovne preiskave za prikaz anatomije koronarnih arterij se med seboj dopolnjujejo, a imajo različne omejitve, diagnostično natančnost, tveganja, dostopnost in ceno. V članku predstavljamo diagnostične metode, ki so trenutno v uporabi pri diagnostiki kroničnega koronarnega sindroma, hkrati pa natančno opišemo diagnostični pristop pri bolniku s sumom nanj, kot ga predlaga Evropsko kardiološko združenje v trenutnih smernicah.

*avtorji si delijo mesto prvega avtorja

¹ Domen Kulovec, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; domen.kulovec@outlook.com

² Kaja Kobale, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; kajakobale@outlook.com

³ Lucija Marzel Djuranovič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; lucija12.md@gmail.com

⁴ Tomaž Podlesnikar, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Oddelek za kardiokirurgijo, Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; tomaz.podlesnikar@kclj.si

⁵ Doc. dr. Marta Cvijić, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; marta.cvijic@kclj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic coronary syndrome, angina pectoris, ischemia, functional non-invasive testing, anatomic non-invasive tests, invasive coronary angiography, diagnostic approach.

Coronary artery disease (CAD) is the most common cardiovascular disease characterized by a narrowing of the lumen of coronary arteries due to atherosclerotic plaque. Patients may be asymptomatic or symptomatic and may present with chest pain during physical activity. Moreover, sudden events with erosion or rupture of atherosclerotic lesions can occur. According to the clinical course, we distinguish two manifestations of CAD, chronic coronary syndrome (CCS) and acute coronary syndrome. The initial diagnostic approach for a patient with suspected CCS consists of several stages and includes the assessment of symptoms, signs and the patient's general condition, the assessment of pre-test probability and clinical likelihood of CAD, and the selection of an appropriate diagnostic test for diagnosing CAD. Based on the clinical likelihood of CAD and the patient's characteristics the initial diagnostic test is selected. Functional non-invasive tests, which evaluate myocardial ischemia during stress, include exercise ECG, stress echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy, myocardial positron emission tomography and stress cardiac magnetic resonance imaging. Non-invasive coronary computed tomography angiography and invasive coronary angiography are used to evaluate the anatomy of the coronary arteries. Either a functional non-invasive test or an anatomical test can be used to diagnose CAD, however, different limitations, diagnostic accuracy, risks, availability, and costs should be considered. This article describes the currently used diagnostic methods for CAD and summarizes in detail the diagnostic approach for a patient with suspected CAD, as proposed by the European Society of Cardiology in the current guidelines.

UVOD

Koronarna arterijska bolezen (KAB) je najpogostejša srčno-žilna bolezen in predstavlja enega izmed glavnih vzrokov smrti v razvitem svetu. Ocenjena prevalenca v razvitem svetu pri starejših nad 20 let znaša 2,3% (1). Smrtnost zaradi KAB se je v zahodni Evropi v zadnjih treh desetletjih zaradi napredka v medicini in sprememb življenjskih navad ljudi zmanjšala (2, 3). V Sloveniji je bila leta 2018 KAB vzrok smrti pri 111,2 moških in pri 75,1 ženskah na 100.000 prebivalcev (4).

S pojmom KAB označujemo aterosklerotične spremembe koronarnih arterij, ki povzročajo zoženje svetline žil. Te zožitve so lahko neobstruktivne ali obstruktivne, kar posledično povzroči moteno prekrvitev srčne mišice in sindrom angine pectoris (5–7). KAB ima lahko zelo dinamičen kli-

nični potek. Stabilnemu obdobju bolezni, ko bolnik nima težav ali ga ovirajo le med naporom, lahko sledi nenaden dogodek, kot je ruptura ali erozija aterosklerotične lehe in nastanek krvnega strdka, ki ogrozi bolnikovo življenje. Tako glede na klinični potek razlikujemo dve obliki KAB, kronični koronarni sindrom (KKS) in akutni koronarni sindrom (6). Evropske smernice iz leta 2019 opuščajo dolgo uporaben pojem stabilna koronarna bolezen in se osredotočajo na različne klinične slike KKS. Obravnava bolnikov s KKS se začne z diagnostičnimi preiskavami za potrditev diagnoze, s katerimi opredelimo tudi obseg KAB, ter nadaljuje z zdravljenjem, s katerim želimo zmanjšati simptome in preprečiti nastanek akutnega srčno-žilnega dogodka.

V prispevku želimo predstaviti zadnja dognanja, ki se nanašajo na uporabo diag-

nostičnih preiskav pri bolnikih s sumom na KKS ali z že dokazanim KKS.

KLINIČNA SLIKA BOLNIKOV S KRONIČNIM KORONARNIM SINDROMOM

KKS združuje več različnih kliničnih pojavnih oblik KAB, ki se med sabo razlikujejo tako po klinični sliki kot tudi po prognozi oz. tveganju za nenadni srčno-žilni dogodek (smrt, miokardni infarkt). Evropsko kardiološko združenje je v smernicah za diagnostiko in zdravljenje KKS opredelilo šest najpogostejših pojavnih oblik KKS (tabela 1) (6).

Najpogostejši simptom pri bolnikih s KKS je bolečina v prsnem košu (angina pectoris). Pomembno je opredeliti lokacijo, kakovost bolečine, trajanje in vpliv telesnega napora ali drugih dejavnikov, ki bolečino sprožijo ali omilijo. Običajno ishemijska srčna mišica povzroči bolečino v okolici prsnice, lahko pa tudi v epigastriju, spodnji čeljusti, zobeh, lopatici in zgornjih okončinah vse do prstov. Bolniki bolečino opisujejo kot tiščečo, pekočo,

stiskajočo ali kot občutek teže na prsih. Simptomi trajajo do 10 minut, običajno le nekaj minut. Težave se pojavijo ob telesnem ali čustvenem naporu, obilnem obroku ali v jutranjem času po prebujanju in minejo ob počitku ali ob uporabi nitratnih preparatov (6). Ločimo tipično angino pectoris, netipično angino pectoris in neanginozno prsno bolečino (tabela 2) (6, 8). Pomembno je vedeti, da tipično angino pectoris navaja le 10–15 % bolnikov s KKS (6). Dispneja ali občutek pomanjkanja zraka lahko spremlja bolečino ali pa se pojavlja kot edini simptom (ekvivalent angine). Lahko so pridruženi tudi manj značilni simptomi, kot so slabost, omotičnost, utrujenost, nemir in občutek groze.

Podobne simptome lahko srečamo tudi pri boleznih srčnih zaklopk (predvsem aortni stenozi), srčnem popuščanju, disekciji aorte, pljučni emboliji, vnetnih boleznih miokarda in perikarda. V diferencialni diagnozi moramo pomisliti tudi na kostno-mišično bolečino, respiratorne okužbe, boleznj požiralnika in psihogene vzroke.

Tabela 1. Šest najpogostejših pojavnih oblik kroničnega koronarnega sindroma (6). KAB – koronarna arterijska bolezen, AKS – akutni koronarni sindrom.

1.	bolnik s sumom na KAB in »stabilnimi« simptomi angine pectoris in/ali dispneje.
2.	bolnik z novonastalim srčnim popuščanjem ali okrnjeno funkcijo levega prekata in s sumom na KAB.
3.	asimptomatski ali simptomatski bolnik s stabilnimi simptomi manj kot 1 leto po AKS ali po nedavni revaskularizaciji miokarda.
4.	asimptomatski ali simptomatski bolnik več kot 1 leto po prvi diagnozi KAB ali revaskularizaciji miokarda.
5.	bolnik z angino pectoris in sumom na vazospastično ali mikrovaskularno KAB.
6.	asimptomatski bolnik, pri katerem smo s preiskavami naključno ugotovili KAB.

Tabela 2. Klinična razvrstitev bolečine ob sumu na angino pectoris (6).

Tipična angina pectoris	Bolnik izpolnjuje vse tri kriterije: • neprijeten stiskajoč občutek v prsih, vratu, čeljusti, rami ali zgornjem udu • bolečina se pojavi ob telesnem naporu • bolečina popusti po počitku ali uporabi nitratov (v manj kot 5 minutah)
Netipična angina pectoris	Bolnik izpolnjuje 2 izmed 3 kriterijev
Neanginozna prsna bolečina	Bolnik izpolnjuje le 1 ali nobenega izmed kriterijev

DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA KRONIČNI KORONARNI SINDROM

Obravnavanje bolnika s sumom na KKS obsega anamnezo in klinični pregled, osnovne diagnostične preiskave (laboratorijske preiskave, EKG, RTG prsnih organov, UZ srca) in specifične funkcionalne in anatomske diagnostične preiskave za opredelitev KAB.

Anamneza in klinični pregled

Anamneza je ključnega pomena, saj že na osnovi anamneze lahko opredelimo, ali gre za tipično ishemično prsno bolečino. Opredeliti moramo tudi dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni: družinska anamneza srčno-žilnih bolezni, dislipidemija, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, kajenje, prekomerna telesna teža in drugi možni dejavniki (med drugim telesna neaktivnost, stres) (6, 9). Zdravnikom na primarnem nivoju je lahko v pomoč enostaven Marburgov srčni točkovnik, ki opredeli verjetnost KAB na osnovi anamneze (9). Točkovnik upošteva starost in spol bolnika (ženske ≥ 65 , moški ≥ 55 let), predhodne srčno-žilne bolezni (znana koronarna bolezen, možganskožilna bolezen ali periferna arterijska bolezen), prisotnost bolečine ob telesnem naporu, odsotnost bolečine ob palpaciji prsnega koša in bolnikovo domnevo, da bolečina izhaja iz srca. Vsaka komponenta točkovnika prinese eno točko. S toč-

kovnikom lahko bolnike razporedimo v tri skupine glede na verjetnost za KAB na osnovi seštevka točk: nizka (0–2 točki), srednja (3 točke) in visoka (4–5 točk). Točkovnik je namenjen predvsem izključevanju koronarne bolezni, saj ima zelo dobro občutljivost (91,4 %), medtem ko je specifičnost nekoliko slabša (60,6 %) (tabela 3) (9, 10).

Klinični pregled bolnika s sumom na KKS je lahko popolnoma normalen, lahko pa nam razkrije dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni in morebitne druge vzroke za prsno bolečino (npr. kostno-mišično bolečino). Tako vozlički v kitah (tetivni ksantomi), podkožne spremembe vek (ksantelazme) ali značilen obroč na robu roženice (lat. *arcus cornealis*) nakazujejo na genetsko motnje presnove maščob. Avskultacija karotidne in femoralne arterije, palpacija perifernih pulzov in izračun gleženjskega indeksa nam pomagajo opredeliti aterosklerozo na nekoronarnih arterijah.

Osnovne diagnostične preiskave

Pri vsakem bolniku se individualno odločamo za nabor osnovnih diagnostičnih preiskav na osnovi anamneze in kliničnega pregleda. Laboratorijske preiskave opravimo z namenom opredelitve možnih vzrokov za poslabšanje ishemije (anemija, okužba), za oceno dejavnikov tveganja (dislipidemija, sladkorna bolezen) in prognoze. EKG v mirovanju ima za postavitev diagnoze

Tabela 3. Marburgov srčni točkovnik za oceno verjetnosti kronične koronarne bolezni na podlagi prsne bolečine (9, 10).

Kriterij:	Točkovna vrednost:
Spol in starost (ženske ≥ 65 let, moški ≥ 55 let)	1
Znana srčno-žilna bolezen	1
Napor bolečino poslabša	1
Odsotnost bolečine ob palpaciji prsnega koša	1
Bolnik domneva srčni izvor bolečine	1
Na podlagi vsote točk bolnike razporedimo v tri skupine glede na verjetnost za KAB: nizka (0–2 točki), srednja (3 točke) in visoka (4–5 točk).	

KKS majhno uporabno vrednost. V EKG-zapisu lahko prepoznamo neposredne spremembe, značilne za preboleli miokardni infarkt (patološki zobci Q). UZ srca opravi mo predvsem za oceno drugih stanj, ki se kažejo podobno kot KKS, kot so bolezni srčnih zaklopk in srčno popuščanje. Koristen je tudi za oceno regionalnih motenj krčenja in oceno sistolične funkcije levega prekata, kar je prognostično pomembno in usmerja nadaljnje ukrepanje (6, 11). RTG prsnega koša je pomemben predvsem v diferencialni diagnostiki neanginozne prsne bolečine.

Specifične diagnostične preiskave za opredelitev koronarne bolezni

Pri obravnavi bolnika s sumom na KKS lahko izbiramo med preiskavami, ki ponujajo anatomsko ali funkcijsko oceno koronarne bolezni. Funkcionalne preiskave za prikaz ishemije miokarda in slikovne preiskave za prikaz anatomije koronarnih arterij se med seboj dopolnjujejo, a imajo različna tveganja, omejitve, diagnostično natančnost (tabela 4), dostopnost in ceno. Vse te dejavnike moramo upoštevati, ko se odločamo o diagnostični obravnavi bolnika.

Funkcionalne preiskave za prikaz ishemije miokarda

Funkcionalne preiskave temeljijo na zaznavanju sprememb, ki se zgodijo med procesom, ko nezadostna prekrvavitev srčne mišice povzroči neravnovesje med ponudbo in potrebo po kisiku v srčni mišici, kar imenujemo ishemična kaskada. V tej kaskadi dogodkov sprva pride do presnovnih sprememb, nato do zmanjšanja perfuzije srčne mišice, temu sledijo regionalne motnje krčenja in spremembe v EKG ter kot zadnji klinični simptomi angine pectoris (12). Preiskave, ki zaznajo zgodnejše spremembe v ishemični kaskadi, so bolj občutljive kot preiskave, ki zaznajo ishemijo kasneje v poteku ishemične kaskade (13, 14). Ishemijo izzovemo z obremenitvijo bolnika bodisi s telesno vadbo bodisi s farmakološkimi učinkovinami – vazodilatatorji (adenozin, regadenazon, dipiridamol) ali inotropi (dobutamin). Obremenitev poveča srčno delo in potrebo po kisiku, medtem ko vazodilatatorji povečajo relativno nesorazmerje pretoka v zdravih in bolnih koronarnih arterijah in s tem razkrijejo koronarno insuficienco (6, 15). Funkcionalne preiskave delimo na neslikovne (obremenitveno EKG-testiranje) in slikovne. Med slednje

Tabela 4. Specifičnost in občutljivost diagnostičnih testov za odkrivanje koronarne arterijske bolezni (KAB)^a (18, 20). IZ – interval zaupanja, SPECT – enofotonska emisijska računalniška tomografija (angl. *single photon emission computed tomography*), PET – pozitronska emisijska tomografija, CT – računalniška tomografija (angl. *computed tomography*), ICA – invazivna koronarna angiografija (angl. *invasive coronary angiography*).

Diagnostični test	Občutljivost % (95 % IZ)	Specifičnost % (95 % IZ)
Obremenitveno EKG-testiranje	58 (46–69)	62 (54–69)
Obremenitveni UZ srca	85 (80–89)	82 (72–89)
SPECT	87 (83–90)	70 (63–76)
PET	90 (78–96)	85 (78–90)
Obremenitvena MR srca	90 (83–94)	80 (69–88)
CT angiografija koronarnih arterij	96 (93–98)	82 (75–87)
ICA ^b	100	100

^a Referenca je anatomska ocena pomembnosti KAB z ICA (zožitev svetline > 50 %). Obstajajo tudi referenčne metode za funkcijsko oceno pomembnosti KAB (angl. *fractional flow reserve*, FFR), vendar je zanje manj podatkov.

^b referenčna metoda

spadajo obremenitveni UZ srca, obremenitvene nuklearne slikovne metode (enofotonska emisijska računalniška tomografija (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT) in pozitronska emisijska tomografska (PET) perfuzija miokarda) in obremenitvena MR srca) (6, 16). Prednosti slikovnih preiskav so poleg zaznavanja zgodnjih sprememb v ishemični kaskadi tudi možnost uporabe farmakološke obremenitve pri bolnikih, ki niso zmožni zadostne telesne aktivnosti (telesna oviranost, kronične bolezni, prekomerna telesna masa, starost...), in določitev mesta ter obsega ishemičnih področij. Obremenitev s telesno aktivnostjo bolj realno posnema vsakdanji telesni napor kot farmakološka obremenitev (6, 13). Farmakološka obremenitev z dobutaminom ni primerna za bolnike s hudo arterijsko hipertenzijo, hemodinamsko pomembno oviro toka krvi iz levega prekata in tahikardnimi motnjami ritma, medtem ko vazodilatatorjev ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo astmo, hipertenzijo ali bradikardnimi motnjami ritma. Z neinvazivnimi funkcionalnimi preiskavami, v primerjavi z anatomskimi, ne moremo zaznati aterosklerotičnih leh, ki še ne povzročajo ishemije (13).

Obremenitveno EKG-testiranje

Pri obremenitvenem EKG-testiranju bolnik izvaja nadzorovano obremenitev na sobnem kolesu (cikloergometru) ali na tekočem traku. Ob tem spremljamo njegov krvni tlak, srčno frekvenco, EKG in simptome s strani dihal in obtočil (17). Ob dovolj visoki telesni obremenitvi, ko se poveča potreba po kisiku, se lahko razkrije koronarna nezadostnost, kar povzroči spremembe v EKG in/ali simptome angine pectoris (6, 18). Diagnostična EKG-sprememba za ishemijo je znižanje veznice ST za ≥ 1 mm (oz. ≥ 2 mm v primeru naraščajočega znižanja veznice ST) v vsaj dveh sosednjih EKG-odvodih (13, 18). Obremenitveno EKG-testiranje je bilo več let prva diagnostična

preiskava pri bolnikih s sumom na KAB, vendar je glede na zadnja priporočila zaradi nizke občutljivosti in specifičnosti (tabela 4) izgubilo mesto pred drugimi preiskavami (16, 19, 20). Kljub temu ima preiskava še vedno pomembno vlogo pri klinični oceni težav in pri prognostični oceni bolnikov (6, 19). Prognozo oz. oceno tveganja največkrat ocenjujemo z uporabo točkovnika Univerze Duke (angl. *Duke treadmill score*), ki upošteva čas obremenitve, simptome angine pectoris in znižanje veznice ST (18). Ocena tveganja je osnova za odločitev o nadaljnjih preiskavah in morebitnih intervencijskih posegih. Glavna prednost obremenitvenega EKG-testiranja je enostavnost preiskave, široka dostopnost in cenovna ugodnost ter odsotnost izpostavljenosti sevanju (13, 19). Glavne omejitve preiskave so nezmožnost izvedbe pri bolnikih z gibalno oviranostjo in nezmožnost opredelitve ishemičnih EKG-sprememb pri bolnikih s spremenjenim EKG v mirovanju (levokračni blok, prisotnost prekatnega elektrosistolnega ritma, trajni spust veznice ST in preekscitacija) (13).

Obremenitveni ultrazvok srca

Obremenitvena UZ-preiskava srca je preiskava, pri kateri med telesno ali farmakološko obremenitvijo (dobutamin, dipiridamol) opravimo morfološko in funkcijsko oceno delovanja srca. Ob zadostni obremenitvi v področju pomembno zožene koronarne arterije pride do ishemije, ki se kaže kot novonastala segmentna motnja krčenja. V primeru, da je ishemija zelo obsežna, lahko zaznamo tudi poslabšanje sistolične funkcije oz. iztisnega deleža levega prekata (14, 16, 21). Novonastala segmentna motnja krčenja ima zelo dobro pozitivno napovedno vrednost (4,67 (95 % interval zaupanja (IZ): 2,95–7,41)), medtem ko ima odsotnost motenj krčenja zelo dobro negativno napovedno vrednost (0,18 (95 % IZ: 0,13–0,25)) za pomembno KAB (20). Obremenitveni UZ srca ima v primerjavi

z obremenitvenim EKG-testiranjem boljše občutljivost in specifičnost (tabela 4), dodatno pa s preiskavo opredelimo tudi lokacijo in obseg ishemičnega področja (13, 14, 20). Preiskava je preprosta za izvedbo in ne predstavlja vira sevanja (16, 22). Slabosti preiskave so omejena kvaliteta slike pri preiskovancih z višjim indeksom telesne mase ali pljučnimi boleznimi in vpliv dihalnih gibov ter premikanja med telesno obremenitvijo, kar otežuje zanesljivo oceno segmentnih motenj krčenja (6, 14, 16, 21).

Obremenitvene nuklearne slikovne metode

Pri nuklearnih slikovnih preiskavah med telesno ali farmakološko obremenitvijo (adenozin, dipiridamol, regadenozon) ocenjujemo prekrvavitev srčne mišice s pomočjo intravensko vbrizgane radioaktivno označene snovi (radiofarmak). Radiofarmak se nakopiči v srčni mišici sorazmerno s področnim krvnim pretokom. V primeru prisotnosti hemodinamsko pomembne zožitve koronarne arterije med obremenitvijo nastopi ishemija, ki se kaže z zmanjšanjem kopičenja radiofarmaka v področju prizadete arterije (2, 13, 23–26).

Pri SPECT kot radiofarmak najpogostejše uporabljamo spojine, označene s tehnecijem (^{99m}Tc), ki oddaja fotone, kar zaznamo s tomografskim slikanjem na gamakameri. V primerjavi z obremenitvenim EKG-testiranjem ima SPECT boljše občutljivost in specifičnost, vrednosti so primerljive obremenitvenemu UZ srca (tabela 4). Preiskavo lahko zanesljivo uporabimo tudi pri bolnikih, kjer je uporaba UZ srca zaradi slabe preglednosti omejena (18, 24, 25). Interpretacijo scintigrafskih posnetkov motijo artefakti zaradi gibanja in mehkih tkiv ter kopičenje radiofarmaka v črevesju. To pomanjkljivost so nekoliko zmanjšale novejša SPECT-kamere, ki imajo izboljšano občutljivost in ločljivost pri nižjih odmerkih sevanja (18, 22, 27).

Pri PET-perfuziji miokarda uporabljamo kratkožive pozitronske sevalce (^{82}Rb , $^{15}\text{NH}_3$,

^{18}F), ki oddajajo pozitrone, kar zaznamo s tomografskim slikanjem na PET CT. Slikanje s PET ima v primerjavi s slikanjem s SPECT boljše prostorsko ločljivost ter posledično nudi boljše oceno perfuzije srčne mišice. Hkrati nam omogoča absolutno kvantifikacijo koronarnega pretoka (18, 24, 25). Slednje se izkaže za zelo koristno predvsem pri uravnovešeni prizadetosti vseh treh koronarnih arterij, ki ga s SPECT težko zaznamo (14, 22, 27). Omejitev širše uporabe PET perfuzije miokarda je visoka cena, nizka dostopnost v Sloveniji in zgolj farmakološka možnost obremenitve bolnikov (16, 22).

Pomembna slabost obeh nuklearnih metod je izpostavljenost sevanju (SPECT 9,4 mSv do 12,8 mSv, PET 10 mSv do 14 mSv) (13, 18, 28).

Obremenitvena magnetna resonanca srca

Obremenitveni MR srca izvajamo večino s farmakološko obremenitvijo, najpogostejše z vazodilatatorji (regadenazon ali adenzin). Ocenjujemo motnjo perfuzije, ki jo zaznamo kot zakasnitev obarvanja srčne mišice ob prvem prehodu kontrastnega sredstva v povirju zožene koronarne arterije. V primerjavi z nuklearnimi slikovnimi preiskavami ima MR srca boljše prostorsko in časovno ločljivost in nima sevalne obremenitve. Bolnika lahko obremenimo tudi z dobutaminom in opazujemo pojav segmentnih motenj krčenja ter morebitno poslabšanje sistolične funkcije levega prekata. V primerjavi z obremenitvenim UZ srca pri MR srca z dobutaminom nismo omejeni z akustičnim oknom. Tako kot pri ostalih slikovnih preiskavah, tudi z MR srca lahko določimo mesto in obseg ishemije. Vse to zagotavlja zelo visoko občutljivost in specifičnost metode pri odkrivanju pomembne koronarne bolezni (tabela 4) (13, 14, 16, 20, 21, 27, 29). Pomanjkljivosti metode so trajanje preiskave, visoka cena in slabša dostopnost v Sloveniji. Preiskave ne smemo izvajati pri bolnikih s kovinskimi

vsadki ali tujki, ki niso kompatibilni v visokem magnetnem polju (1,5 oz. 3 T), in pri preiskovancih z močno oslajeno ledvično funkcijo. Prav tako je diagnostični izplen slabši pri bolnikih z aritmijami (npr. atrijska fibrilacija, prezgodnji utripi) (27).

Slikovne preiskave za prikaz anatomije koronarnih arterij

Slikovne preiskave za prikaz anatomije koronarnih arterij delimo na neinvazivne (CT-angiografija koronarnih arterij) in invazivne (invazivna angiografija koronarnih arterij (angl. *invasive coronary angiography*, ICA)). Obe preiskavi sta primarno namenjeni ugotavljanju prisotnosti zožitev na koronarnih arterijah in opredelitvi stopnje zožitve (anatomski obseg zožitve). Z uporabo dodatnih novejših tehnologij lahko opravimo tudi opredelitev aterosklerotičnih plakov in funkcionalno oceno pomembnosti zožitve.

Računalniškotomografska angiografija koronarnih arterij

S CT-angiografija koronarnih arterij opredelimo prizadetost epikardialnih koronarnih arterij. Na prvi stopnji lahko opravimo nativno slikanje (brez kontrastnega sredstva), s katerim določimo prisotnost in obseg poapnelih plakov koronarnih arterij (ocena kalcijevega bremena (angl. *calcium score*)). Nato sledi CT-angiografija koronarnih arterij, kjer s pomočjo kontrastnega sredstva prikažemo epikardialne koronarne arterije in morebitne zožitve (30). S preiskavo pridobimo podatke o razširjenosti, mestu in stopnji zožitev koronarnih arterij ter o sestavi plakov (kalciniran, delno kalciniran, nekalciniran) (31).

Nativno slikanje koronarnih arterij za oceno kalcijevega bremena se uporablja za oceno srčno-žilnega tveganja. Količino kalcija kvantificiramo z uporabo Agatstonove metode; vrednosti pod 100 pomenijo nizko tveganje za srčno-žilni dogodek v naslednjih petih letih (24). CT-angiografija ima

visoko občutljivost za ugotavljanje KAB, medtem ko je specifičnost nekoliko nižja (tabela 4) (20). CT-angiografija koronarnih arterij ima izvrstno negativno napovedno vrednost (~ 99 %) in predstavlja najbolj učinkovito neinvazivno metodo za izključevanje pomembne koronarne bolezni (23, 25). V državah, kjer je CT-angiografija koronarnih arterij široko dostopna, se je bistveno zmanjšala potreba po opravljanju ICA, in to diagnostično metodo nekateri pojmujejo kot »vratarja« pred ICA (26, 32).

Glavni kontraindikaciji za CT-angiografijo sta alergija na kontrastno sredstvo in ledvična okvara. Izvedba preiskave in interpretacija (ocena pomembnosti koronarnih zožitev) sta oteženi pri bolnikih, ki slabo sledijo protokolu snemanja (npr. nezmožnost zadrževanja diha), imajo aritmije (prezgodnji utripi, atrijska fibrilacija, tahikardije), zelo kalcinirane koronarne arterije (kalcijevo breme > 1000) ali vstavljene koronarne žilne opornice (33). Pomembna omejitev je tudi obremenitev s sevanjem (CT-angiografija koronarnih arterij: 4,4 mSv–15 mSv, CT-ocena kalcijevega bremena: 1 mSv ali manj), ki pa se z naprednejšo tehnologijo in izboljšanimi protokoli snemanja pomembno zmanjšuje (33–36).

Koronarna angiografija

ICA je invazivni poseg, kjer s pomočjo diagnostičnega katetra, ki ga uvedemo skozi femoralno ali radialno arterijo, in s kontrastnim sredstvom prikažemo koronarne arterije (37). S preiskavo z visoko natančnostjo prikažemo obstruktivne zožitve na koronarnih arterijah. ICA velja za zlati standard ocene pomembnosti KAB (38). Kljub temu pa angiografska ocena stopnje stenoze ne pomeni nujno, da je lezija funkcijsko pomembna (tj., da povzroča ishemijo srčne mišice) (39). V zadnjem času so se uveljavile dodatne diagnostične metode, s katerimi na invaziven način ocenimo funkcijsko pomembnost koronarnih zožitev (angl. *frac-*

tional flow reserve, FFR in angl. *instantaneous wave-free ratio*, iFR). Ob sočasni uporabi omenjenih metod postaja ICA ne le zgolj anatomsko, ampak tudi funkcijska referenčna metoda za oceno KAB. Poleg določanja prisotnosti in obsega obstruktivne bolezni koronarnih arterij preiskava služi tudi za načrtovanje revaskularizacijskih posegov na srcu.

Ob preiskavi so možni redki (< 2 %) zapleti, ki so lahko neznatni, npr. nelagodje na vbojdem mestu, lahko pa tudi resni, npr. smrt. Z upoštevanjem relativnih kontraindikacij, kot so ledvična odpoved, febrilna stanja, pomembna anemija ter predhodna anafilaktična reakcija na kontrastno sredstvo, se tveganje za zaplete zmanjša. Kljub relativno varnemu posegu je potrebna skrbna in natančna izbira preiskovancev. Preiskava tako ni priporočljiva pri osebah, ki imajo majhno predtestno verjetnost pomembne KAB in je bolezen mogoče izključiti zgolj z anamnezo ter drugimi neinvazivnimi preiskavami (37). Med pomembne omejitve ICA spada tudi obremenitev s sevanjem (~ 7mSv) (28).

DIAGNOSTIČNI PRISTOP K BOLNIKU S KAB

Diagnostični pristop k bolniku s KAB lahko predstavimo kot sosledje 6 korakov (slika 1).

Ocena simptomov in znakov bolnika (1. korak)

Začnemo z oceno simptomov in znakov bolnika. Že sama anamneza in klinični pregled predstavljata temelj diagnosticiranja KAB.

Ocena splošnega stanja in kakovosti življenja bolnika (2. korak)

Ko izključimo nestabilno angino pectoris in ostale akutne vzroke prsne bolečine, sledi ocena splošnega stanja in kakovosti življenja preiskovanca. Upošteujemo sočasne bolezni in druge možne vzroke prsne bolečine. Nadaljnja diagnostična obravnava je

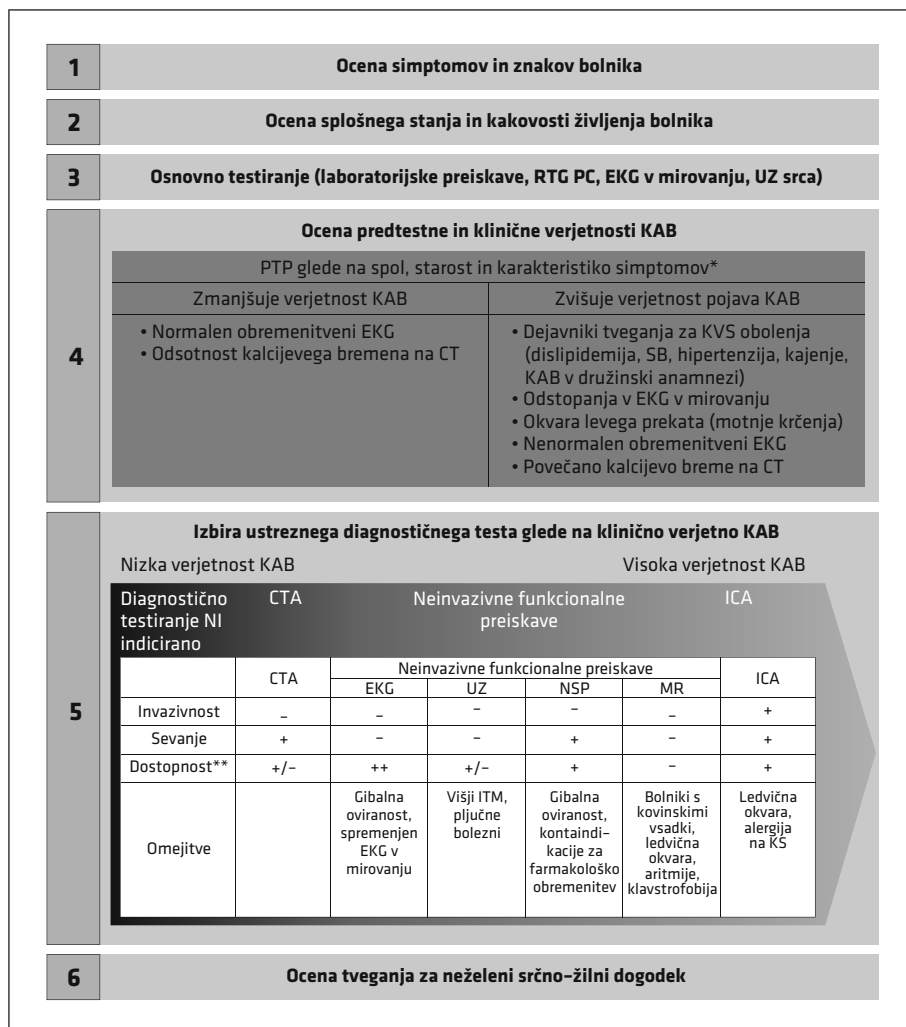
namreč odvisna od preiskovančevega splošnega stanja, pridruženih bolezni ter pričakovane dolžine in kakovosti življenja. Le tako bomo bolniku omogočili najustreznejšo obravnavo in ravnali v njegovem interesu.

Osnovno testiranje (laboratorijske preiskave, RTG prsnega koša, EKG v mirovanju, UZ srca) (3. korak)

Osnovno testiranje, ki smo ga že opisali, opravljamo v slednjem delu diagnostičnega pristopa k bolniku s KAB.

Ocena predtestne in klinične verjetnosti KAB (4. korak)

Nadalje ocenimo predtestno (angl. *pretest probability*, PTP) in klinično verjetnost KAB. Prav od slednjih je odvisna uspešnost zaznave KAB z razpoložljivimi diagnostičnimi metodami. Smernice Evropskega kardio-loškega združenja iz leta 2019 predstavljajo preprost napovedni model za oceno predtestne verjetnosti glede na spol, starost in značilnosti simptomov (tabela 5). Bolniki z nizko PTP ($\leq 5\%$) imajo majhno verjetnost pojava klinično pomembne KAB, zato diagnostično testiranje opravljamo le izjemoma. V primeru PTP med 5 in 15 % je smiselno izvajati diagnostično testiranje, zlasti če so simptomi omejujoči. Neinvazivne diagnostične preiskave so najbolj povedne, kadar je PTP > 15 % (tabela 5). Rutinskih invazivnih preiskav trenutne smernice ne priporočajo, razen v primeru visoke klinične verjetnosti KAB. Kadar ocenjujemo PTP, je pomembno, da vrednosti prilagodimo dodatnim dejavnikom, ki izboljšajo prepoznavanje bolnikov z morebitno KAB. Upošteevamo dejavnike, ki zvišajo oceno PTP: dejavniki tveganja za srčno-žilna obolenja (dislipidemija, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, kajenje, KAB v družinski anamnezi), odstopanja EKG v mirovanju, oslabiljena funkcija levega prekata, nenormalen izvid obremenitvenega EKG-testiranja ter povečano kalcijevo breme na CT.



Slika 1. Shema diagnostičnega pristopa pri bolniku s kronično arterijsko boleznijo (KAB) (6). RTG PC – rentgenska preiskava prsnega koša, PTP – predtestna verjetnost (angl. *pretest probability*), KVS – srčno-žilna (angl. *cardiovascular*), SB – sladkorna bolezen, CTA – računalniška tomografska angiografija koronarnih arterij (angl. *computer tomography angiography*), ICA – invazivna koronarna angiografija (angl. *invasive coronary angiography*), NSP – nuklearne slikovne preiskave, KS – kontrastno sredstvo, ITM – indeks telesne mase, + omejitev, - ni omejitev, * glej tabela 5, ** ocena dostopnosti v Sloveniji.

Izbira ustreznega diagnostičnega testa glede na klinično verjetnost KAB (5. korak)

V predzadnjem koraku izberemo ustrezen diagnostični test. Na voljo imamo tri diagnostične poti – neinvazivno funkcionalno testiranje, CT-angiografija in ICA. Izbira testa temelji na klinični verjetnosti pojava

KAB, uspešnosti testa pri izključitvi/potrditvi KAB, značilnostih bolnikov, omejitvah diagnostičnih postopkov ter razpoložljivosti. Koronarna CT-angiografija je npr. primerna za diagnosticiranje bolnikov z nizko klinično verjetnostjo KAB in za bolnike brez znane KAB. Je metoda izbora za izključevanje klinično pomembne KAB. Nasprotno

Tabela 5. Predtestna verjetnost obstruktivne koronarne arterijske bolezni glede na bolnikov spol, starost in simptome. Skupine s predtestno verjetnostjo > 15 % so osenčene (6).

Starost v letih	Tipična angina pektoris		Netipična angina pektoris		Neanginozna prsna bolečina		Dispneja	
	Moški	Ženske	Moški	Ženske	Moški	Ženske	Moški	Ženske
30–39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	3 %
40–49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %	12 %	3 %
50–59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %	20 %	9 %
60–69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %	27 %	14 %
≥ 70	52 %	27 %	34 %	19 %	24 %	10 %	32 %	12 %

neinvazivne funkcionalne slikovne preiskave uporabljamo pri višji predtestni verjetnosti za KAB in pri bolnikih z znano KAB. Z neinvazivnimi funkcionalnimi slikovnimi preiskavami diagnosticiramo zožitve, ki pomembno omejujejo pretok krvi v koronarnih arterijah, ne odkrijemo pa manjših aterosklerotičnih leh, ki (še) ne povzročajo ishemije. Neinvazivnih funkcionalnih slikovnih preiskav se poslužujemo tudi, kadar je izvid CT-angiografija diagnostično negotov. ICA uporabljamo kot alternativo neinvazivnim preiskavam za diagnosticiranje KAB pri bolnikih z veliko klinično verjetnostjo ter hudimi simptomi (neodzivnimi na zdravljenje) in tipično angino pektoris že pri nizki telesni aktivnosti.

Ocena tveganja za neželeni srčno-žilni dogodek (6. korak)

Ko postavimo diagnozo KAB, sledi zadnji korak. Pri slednjem ocenimo tveganje za neželen srčno-žilni dogodek (visoko tveganje je opredeljeno kot stopnja umrljivo-

sti > 3 % na leto, nizko tveganje < 1 % na leto), ki pogojuje izbiro zdravljenja – z zdravili, pri hujših oblikah pa s perkutano ali kirurško revaskularizacijo (6).

ZAKLJUČEK

KAB predstavlja diagnostični izziv zaradi različnih pojavnih oblik bolezni in izbire diagnostičnih metod pri posameznem bolniku. Diagnostične metode se med seboj razlikujejo po tveganjih, omejitvah, diagnostični natančnosti, dostopnosti in ceni. Najprimernejši diagnostični test je tisti, ki bo glede na bolnikove lastnosti in predtestno verjetnost zdravniku podal dovolj zanesljivih podatkov, s katerimi bo sum na KAB potrnil ali ovrgel, hkrati pa bo za bolnika najbolj varen in najmanj invaziven. Izbira najprimernejšega testa skrajša diagnostični postopek in bolniku prihrani nepotrebne preglede, zdravstvenemu sistemu pa omogoči smotno prerazporeditev omejenih sredstev (osebe, diagnostične naprave, finančna sredstva).

LITERATURA

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 12–85.
2. Hartley A, Marshall DC, Saliciccoli JD, et al. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016; 133 (20): 1916–26.
3. Cardiovascular diseases statistics [internet]. Eurostat Statistics Explained. 2020 [citirano 2020 Avg 28]. Dosegljivo na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics#Deaths_from_cardiovascular_diseases
4. NIJZ: Zdravstveni statistični letopis 2018 [internet]. 2018 [citirano 2020 Dec 16]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2018>
5. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016; 4 (13): 256.
6. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41 (3): 407–77.
7. Quertermous T, Ingelsson E. Coronary artery disease and its risk factors: Leveraging shared genetics to discover novel biology. *Circ Res*. 2016; 118 (1): 14–6.
8. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979; 300 (24): 1350–8.
9. Albus C, Barkhausen J, Fleck E, et al. The diagnosis of chronic coronary heart disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114 (42): 712–9.
10. Haasenritter J, Donner-Banzhoff N, Bönsler S. Chest pain for coronary heart disease in general practice: Clinical judgement and a clinical decision rule. *Br J Gen Pract*. 2015;65 (640): e748–53.
11. Daly CA, De Stavola B, Fox KM. Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro heart survey of stable angina: Prospective observational study. *BMJ*. 2006; 332 (7536): 262–7.
12. Charoenpanichkit C, Hundley W. The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010; 12 (1): 59.
13. Skelly AC, Hashimoto R, Buckley DI, et al. Noninvasive testing for coronary artery disease. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews [internet]. 2016 [citirano 2020 Dec 16]; 171. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361148/>
14. Henneman MM, Schuijff JD, van der Wall EE, et al. Non-invasive anatomical and functional imaging for the detection of coronary artery disease. *Br Med Bull*. 2006; 79–80 (1): 187–202.
15. Miller TD, Askew JW, Anavekar NS. Noninvasive stress testing for coronary artery disease. *Heart Fail Clin*. 2016;12 (1): 65–82.
16. Koskinas K. Appropriate use of non-invasive testing for diagnosis of stable coronary artery disease. *e-Journal Cardiol Pract*. 2014; 12 (19).
17. Daubert MA, Sivak J, Dunning A, et al. Implications of abnormal exercise electrocardiography with normal stress echocardiography. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (4): 494–502.
18. Nelson AJ, Ardissino M, Psaltis PJ. Current approach to the diagnosis of atherosclerotic coronary artery disease: more questions than answers. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019; 10: 1–20.
19. Singh T, Bing R, Dweck MR, et al. Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: A post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART Trial. *JAMA Cardiol*. 2020; 5 (8): 920–8.
20. Saraste A, Barbato E, Capodanno D, et al. Imaging in ESC clinical guidelines: chronic coronary syndromes. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2019; 20 (11): 1187–97.
21. Siontis GCM, Mavridis D, Greenwood JP, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: Network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ*. 2018; 360: k504.
22. Skelly AC, Hashimoto R, Buckley DI, et al. Noninvasive testing for coronary artery disease. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews [internet]. 2016 [citirano 2020 Sep 15]. Dosegljivo na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27148617>
23. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease. Results from the prospective multicenter ACCURACY (assessment by coronary computed tomographic angiography of individuals undergoing invasive coronary angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (21): 1724–32.

24. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain. A report of the american college of cardiology foundation clinical expert consensus task force (ACCF/AHA writing committee to update the 2000 expert consensus document on electron beam computed tomography). *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (3): 378–402.
25. Yin X, Wang J, Zheng W, et al. Diagnostic performance of coronary computed tomography angiography versus exercise electrocardiography for coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2016; 8 (7): 1688–96.
26. Dewey M, Rief M, Martus P, et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2016; 355: i5441.
27. Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, et al. Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17 (7): 427–50.
28. Mettler FA, Huda W, Yoshizumi TT, et al. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: A catalog. *Radiology.* 248 (1): 254–63.
29. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation.* 1999; 100 (16): 1697–702.
30. Hoffmann U, Ferencik M, Cury RC, et al. Coronary CT Angiography. *J Nucl Med.* 2006; 47 (5): 797–806.
31. Van Rosendaal AR, Smit JM, Scholte AJHA. Coronary CTA is the best approach to detect coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2017; 3 (1): 137–42.
32. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010; 362 (10): 886–95.
33. Divakaran S, Cheezum MK, Hulten EA, et al. Use of cardiac CT and calcium scoring for detecting coronary plaque: Implications on prognosis and patient management. *Br J Radiol.* 2015; 88 (1046): 104620140594.
34. Hedgire SS, Baliyan V, Ghoshhajra BB, et al. Recent advances in cardiac computed tomography dose reduction strategies: A review of scientific evidence and technical developments. *J Med Imaging (Bellingham).* 2017; 4 (3): 031211.
35. Sun G, Li M, Jiang XS, et al. 320-Detector row CT coronary angiography: Effects of heart rate and heart rate variability on image quality, diagnostic accuracy and radiation exposure. *Br J Radiol.* 2012; 85 (1016): e388–94.
36. Sun Z, Choo GH, Ng KH. Coronary CT angiography: Current status and continuing challenges. *Br J Radiol.* 2012;v. 85 (1013): 495–510.
37. Schiefer R, Rickli H, Neurauter E, et al. Non-invasive assessment prior to invasive coronary angiography in routine clinical practice in Switzerland-Is it according to the guidelines? *PLoS One.* 2019; 14 (9): e0222137.
38. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: A meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018; 39 (35): 3322–30.
39. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study. Fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (25): 2816–21.

Maja Osojnik¹

Usodni alel

V ambulantni klinične genetike obravnavamo družino Jarc, obremenjeno z diagnozo Huntingtonove bolezni (angl. Huntington's disease, HD). Pri Cirilu (roj. leta 1943), ki je pri svojih 50. letih storil samomor, diagnoza HD nikoli ni bila potrjena, na podlagi poročanja njegove družine pa lahko sklepamo, da je bolezen imel. V obdobju pred smrtjo je bil nenehno v sporu z domačimi, do katerih je bil nezaupljiv. Bil je tudi depresiven, kar je družina povezovala z nezadovoljstvom zaradi težav z gibanjem, ki ga ni več uspel nadzorovati, imel pa je tudi težave z govorom. Cirilova žena Mojca (roj. leta 1945) do sedaj ni imela kognitivnih in psihiatričnih zdravstvenih težav, njeno gibanje pa je oteženo zaradi osteoporoze in neopredeljenega artritisa. Za HD ni bila nikoli genetsko testirana. Mojca pove, da je Cirilova mati Alenka (roj. leta 1922) umrla stara 65 let. Trpela je za demenco in imela podobne gibalne težave kot Ciril. Pri Cirilovi sestri Urši (roj. leta 1946) je bila kognitivna upočasnenost zaznana pri 45. letih, od bratove smrti pa ne ohranja več stikov s preostalo družino.

Novembra leta 2018 je bila s HD diagnosticirana Cirilova hči Katarina (roj. leta 1973). Katarina je od leta 2008 vodena v psihiatrični ambulantni. Takrat je namreč začela opazovati večje spremembe v svojem razpoloženju. Postajala je bolj črnogleda in se zapirala vase. Psihiater je postavil diagnozo depresije in ji predpisal zdravila, ki jih od takrat redno jemlje. Psihiatrična simptomatika se od takrat ni stopnjevala, vendar pa je Katarina 10 let po njenem pojavu (od začetka leta 2018 pri starosti 45 let) začela opazovati spremembe v svojem gibanju – občutila je vedno večjo nesigurnost hoje, zato sta z možem Krištofom na sprehode hodila le skupaj. Opažala je tudi težave z gibanjem oči. Poleti leta 2019 so nastopile tudi težave s pisanjem in uporabo računalnika ter jedilnega pribora, saj je s težavo nadzorovala gibanje rok, podobno kot njen oče. Prav tako je začela opazovati, da ima težave pri delu, saj težko sledi delovni dinamiki in nalogam ni več kos, ter da ima težave pri načrtovanju preprostih stvari, kot je družinsko kosilo. Zaradi omenjene motorične in kognitivne simptomatike je obiskala nevrologa, ki ji je postavil diagnozo HD. Katarina je bila napotena na Klinični inštitut za genomsko medicino v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) na genetsko testiranje. Rezultati so na enem alelu v genu *HTT* ugotovili prisotnost patogene različice, s čimer je bila genetsko potrjena diagnoza HD. Katarina ima tudi brata Darka (roj. leta 1970), ki do današnjega dne ni imel simptomov, značilnih za HD, genetskega testiranja pa ne želi opraviti.

Katarina in njen mož Krištof imata tri otroke, Marka (roj. leta 1996), Zojo (roj. leta 1997) in Ino (roj. leta 2005), ki so trenutno v obravnavi na Kliničnem inštitutu za genomsko medicino v UKCL. Decembra leta 2019 se je na podlagi diagnoze svoje mame za genetski posvet odločil Mark, ki že ima otroka. Čez leto dni je na svoj prvi genetski posvet prišla Markova sestra Zoja, ki s partnerjem načrtuje družino. V začetku leta 2021 se je za posvet odločila tudi Ina, ki v času svojega prvega genetskega posveta še ni dopolnila 18 let, zato sta jo spremljala starša. Otroke je Katarinina diagnoza izredno pretresla – ne le z vidika prognoze bolezni, temveč tudi zaradi možnosti, da sami nosijo bolezenski alel in s tem možnost za prenos na svoje otroke.

¹ Maja Osojnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; maja.osojnik@medrazgl.si

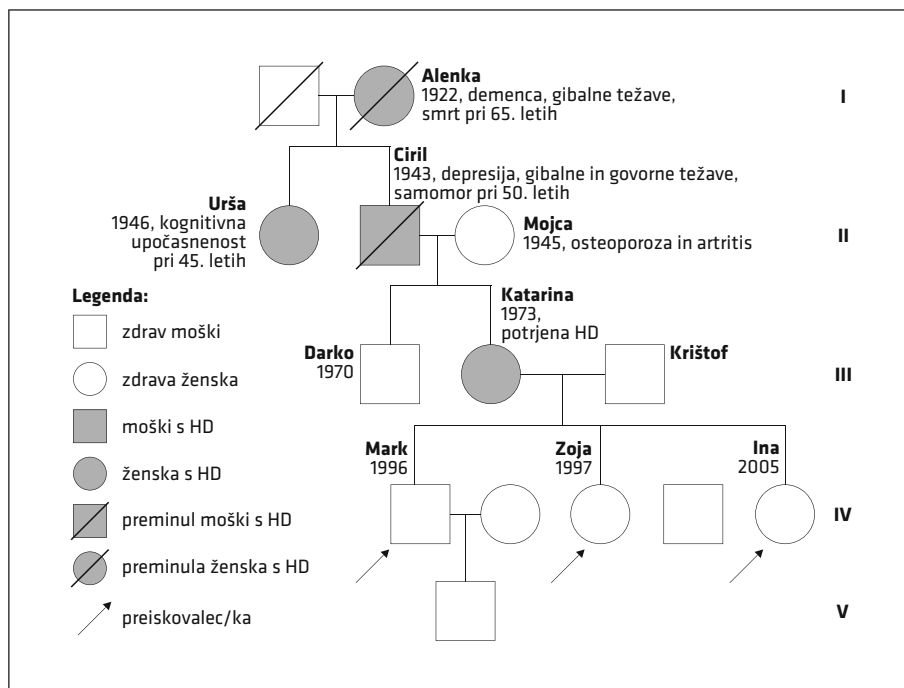
Vprašanja

1. Narišite rodovnik družine, tako da ob vsakemu družinskemu članu dopišite ime, letnico rojstva in obremenjenost s HD.
2. Kakšna bi bila vaša delovna diagnoza Katarininih otrok in zakaj?
3. Kako bi diagnosticirali bolezen?
4. Kako bi napovedali tveganje za razvoj bolezni pri asimptomatskih posameznikih?
5. Kakšne možnosti za načrtovanje družine poznamo?
6. Kakšna je etiopatogeneza bolezni?
7. Kakšne možnosti zdravljenja poznamo?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

Odgovori

1. Slika 1 prikazuje rodovnik družine Jarc.



Slika 1. Rodovnik družine Jarc. Na desni strani so z rimskimi številkami oštevilčene generacije. HD – Huntingtonova bolezen (angl. *Huntington's disease*)

2. Sum na HD. HD je napredujoča nevrodegenerativna bolezen, ki se deduje avtosomno dominantno (AD) (1, 2). V preiskovani družini se je HD najverjetneje izrazila pri babici Alenki, očetu Cirilu, teti Urši in hčerki Katarini, kar nakazuje na AD dedovanje, ki ni vezano na spol. Obenem se je bolezen izrazila v dveh zaporednih generacijah brez preskakovanja, kar je značilno za dominanten način dedovanja. Z molekularnim testiranjem je bilo ugotovljeno, da je mama Katarina heterozigot za bolezenski alel *HTT*. Glede na AD način dedovanja obstaja 50-odstotna verjetnost prenosa bolezenskega alela iz heterozigotnega obolelega starša na potomca, zato ni nujno, da so (vsi) Katarinini otroci nosilci bolezenskega alela. Če pa je starš homozigot za bolezenski alel, bo verjetnost prenosa alela 100 % in bo vsak njegov otrok podedoval alel (1, 2). Pri boleznih z AD je tako ključnega pomena dobro opisana družinska anamneza, saj lahko o načinu dedovanja bolezni učinkovito sklepamo že na podlagi prisotnosti bolezni pri drugih družinskih članih oz. iz rodovnika (slika 1).

HD se redkeje (v okoli 10 %) pojavi kot posledica *de novo* mutacije pri članu družine, v kateri se bolezen predhodno ni izrazila – starši obolelega otroka so zdravi (3). Prevalenca HD je pogostejša v družinah evropskega porekla, pri katerih prevalenca znaša 9,71–17/100.000 prebivalcev. Države z najmanjšimi prevalencami HD so Japonska, Koreja, v Evropi tudi Finska, kjer se prevalenca giba od 0,1 do 2,0/100.000 prebivalcev (2).

Na diagnozo HD najprej pomislimo pri osebah z značilnimi napredujočimi motoričnimi simptomi (najprej motnje okulomotorike in horea, kasneje rigidnost in bradikinezija), psihiatričnimi in kognitivnimi spremembami (osebnostne spremembe, depresija, upad spoznavnih sposobnosti) ter pri osebah z družinsko obremenjenostjo s HD (2). Pri osebah, kjer HD ni simptomatsko izražena, obstaja pa družinska obremenjenost z motnjami gibanja, demenco ali psihiatričnimi težavami, značilnimi za HD, ne moremo postaviti diagnoze HD, lahko pa opredelimo verjetnost razvoja HD v kasnejšem obdobju življenja. HD se najpogosteje simptomatsko izrazi med 35. in 44. letom starosti (angl. *adult-onset Huntington's disease*), v redkih primerih pa se razvije že pred 20. letom (juvenilna HD) (1, 2).

3. Za postavitev diagnoze HD na podlagi klinične slike se opravi pregled pri nevrologu in psihiatru, ki potrdita ali ovržeta prisotnost motorične simptomatike, kognitivnega upada in psihiatričnih sprememb. Diagnoza HD je običajno postavljena na podlagi prisotnosti motorične simptomatike – najbolj izrazita je napredujoča horea. HD moramo razlikovati od drugih boleznih, ki se kažejo s horeo, kot npr. benigna dedna horea (AD), pri kateri horea ni progresivna, prav tako pa je odsoten kognitivni upad. Čeprav so horea, demenca in psihiatrični simptomi del klinične slike spinocerebelarne ataksije tipa 17, je prevladujoči motorični simptom te cerebelarna ataksija, ki ni značilna za HD. Za potrditev diagnoze HD lahko opravimo genetsko testiranje za prisotnost mutacije v genu za beljakovino huntingtin (*HTT*). Klinična diagnoza HD je lahko podprta tudi s slikovno diagnostiko možganov (CT ali MRI), ki je pomembna tudi pri spremljanju napredovanja bolezni (2).
4. Pri asimptomatskih posameznikih s tveganjem za razvoj HD zaradi pozitivne družinske anamneze lahko opravimo predsimptomatsko testiranje (2). Tip mutacije v genu *HTT* uvršča HD v skupino bolezni trinukleotidnih zaporedij, pri katerih pride do ekspanzije v nestabilnem delu DNA zapisa, kjer se nahajajo ponavljajoča se trinukleotidna zaporedja (2, 4). Pri HD pride do ekspanzije v številu ponovitev zaporedja treh nukleotidov z dušikovimi bazami citozin, adenin in gvanin (zaporedje CAG) v genu *HTT*. Večje kot je število ponovitev trinukleotidnih zaporedij, večja je verjetnost razvoja bolezni in zgodnejšega nastopa prvih simptomov in znakov (tabela 1) (2). Predsimptomatsko testiranje za HD tako temelji na določanju števila ponovitev zaporedij CAG v obeh alelih gena *HTT*, ki ga lahko določimo v DNA, izolirani iz krvnega vzorca z metodo verižne reakcije s polimerazo za ugotavljanje števila trinukleotidnih zaporedij (angl. *triplet repeat primed polymerase chain reaction*, TP-PCR) (2, 5).

Glede na rezultat testiranja s TP-PCR lahko molekularno potrdimo diagnozo HD ali pa napovemo, če je oseba nagnjena k razvoju bolezni. Pri zdravih posameznikih zaporedje CAG normalno obsega 26 ali manj ponovitev. Simptomov HD prav tako ne bomo videli pri osebah, ki imajo število ponovitev zaporedij CAG med 27 in 35 (intermediarni alel), pri njihovih otrocih pa je povečana verjetnost, da bo prišlo do ekspanzije v bolezensko območje števila ponovitev zaradi fenomena anticipacije. Anticipacija je pojav, značilen za bolezni tripletov, pri katerem se z naslednjo generacijo potomcev teža simptomov bolezni poveča in starost ob pojavu prvih simptomov zniža. Do generacijskega stopnjevanja bolezni pride zaradi nestabilnosti zaporedij CAG med spermatogenezo, zato je anticipacija bolj značilna za alele, podedovane od očeta kakor od mame (2). Ta fenomen je lahko pomemben dejavnik pri napovedi poteka bolezni pri potomcih, vendar

ga pri naših preiskovancih, Marku, Zoji in Ini, ne pričakujemo, ker so morebitni bolezenski alel podedovali od mame Katarine, če pa je Mark nosilec intermediarnega alela, je verjetnost ekspanzije v področje bolezenskega alela pri njegovih otrocih večja.

Alel, ki ima med 36 in 39 ponovitvam zaporedij CAG, lahko vodi v simptomatsko izražanje HD, vendar pa bo vedno prisoten delež posameznikov, ki bodo ostali asimptomatski celo življenje (alel z znižano penetranco). Penetranca pomeni delež posameznikov z bolezenskim alelom, pri katerih se bolezen tudi simptomatsko izrazi (2, 6). Pri posameznikih z več kot 40 ponovitvam zaporedja CAG bo praktično vedno prišlo do manifestacije HD (bolezenski alel s popolno ali 100-odstotno penetranco) (2). Po opravljenem testiranju s TP-PCR pri mami Katarini je rezultat v enem alelu *HTT* potrdil normalno število ponovitev zaporedja CAG (16 ± 3), v drugem alelu pa bolezensko ekspanzijo (40 ± 3). Katarina je tako heterozigot za bolezenski alel s popolno penetranco, zato so se pri njej izrazili znaki in simptomi, značilni za HD, in sicer ob pričakovani starosti (v 45. letu oz. pri podobni starosti, kot so se začele težave pri sorodnikih z istih številom ponovitev zaporedja CAG). Homozigoti za bolezenski alel z enakim številom ponovitev zaporedij CAG kot heterozigoti za bolezenski alel bodo klinične simptome in znake razvili pri podobni starosti, vendar pa bodo homozigoti imeli hujši potek bolezni (2).

Če je Katarina bolezenski alel prenesla na svoje otroke, lahko pred morebitnim razvojem simptomov to izvemo samo z genetskim testiranjem. Pred opravljanjem pred-simptomatskega genetskega testiranja se vedno opravi psihološka obravnava preiskovancev, s katero se oceni, kako bi se posameznik spopadal z morebitno diagnozo HD, za katero vzročnega zdravljenja, ki bi vodilo do ozdravitve, še ni. Prav tako se pred podajanjem rezultatov genetskega testiranja preveri podporno okolje preiskovanca in naredi načrt za dostopanje do morebitne pomoči znotraj družine ali skupnosti po prejemu rezultatov (2, 7). Predsimptomatsko testiranje pri asimptomatskih posameznikih, mlajših od 18 let in s HD v družini, ni priporočljivo, saj trenutne oblike zdravljenja nimajo pomembnega vpliva na prognozo bolezni. Izjema so otroci s sumom na juvenilno HD, ki se razvije zaradi ekspanzije zaporedij CAG nad 60 ponovitev (1, 2). Če se pri Ini do njenega 18. leta ne razvijejo simptomi in znaki, značilni za HD, lahko izključimo prisotnost juvenilne HD. Ob polnoletnosti ali pred načrtovanjem družine pa bo Ina imela možnost, da se odloči za predsimptomatsko testiranje.

Tabela 1. Interpretacija rezultatov genetskega testiranja števila ponovitev zaporedij CAG z metodo verižne reakcije s polimerazo za ugotavljanje števila trinukleotidnih zaporedij (angl. *triplet repeat primed polymerase chain reaction*, TP-PCR) (2, 7). Zaporedje CAG – zaporedje treh nukleotidov z dušikovimi baza mi citozin, adenin in gvanin.

Število ponovitev zaporedij CAG (genotip)	Interpretacija	Fenotip
≤ 26	alel v normalnem območju	zdrav posameznik
27–35 (intermediarni alel)	alel v normalnem območju, vendar nestabilen in lahko vodi v ekspanzijo pri potomcu	zdrav posameznik, povečano tveganje za prenos alela z ekspanzijo in HD pri potomcu
36–39	alel v bolezenskem območju z zmanjšano penetranco, nestabilni zapis DNA lahko vodi v ekspanzijo pri potomcu	vsí posamezniki ne bodo razvili znakov in simptomov, značilnih za HD
≥ 40	alel v bolezenskem območju, popolna penetranca	praktično vsí posamezniki razvijejo simptome in znake, značilne za HD

5. Različne možnosti načrtovanja družine so velikega pomena pri asimptomatskih parih z družinsko obremenitvijo s HD, ki ne želijo bolezenskega alela prenesti na naslednje generacije (8). Najmanj invazivno je predsimpltomatsko testiranje asimptomatskega posameznika, kjer je bila HD potrjena pri enem izmed ožjih družinskih članov. Če je število ponovitev zaporedja CAG v zdravem območju, je tveganje, da bo potomec zbolel za HD, nizko oz. enako kot v splošni populaciji, zato lahko par zanosi brez večjih pomislekov. Ob prisotnosti intermediarnega ali bolezenskega alela pri enem izmed njiju se par lahko odloči za prenatalno testiranje (PNT) ali predimplantacijsko genetsko testiranje (PGT). PNT se lahko opravi po zanositvi pri plodu v obdobju od 12. gestacijskega tedna naprej z biopsijo horionskih resic (12.–14. gestacijski teden) ali amniocentezo (od 16. gestacijskega tedna dalje). V obdobju pred zanositvijo se lahko opravi PGT, ki je reproduktivna možnost za pare, ki imajo visoko tveganje za prenos bolezenskega alela na potomca in s tem povišano tveganje za razvoj hude genetske bolezni pri potomcu. Vključuje biopsijo in genetsko testiranje zarodka ter selekcijo zarodka z želenim genetskim statusom pred prenosom v maternico. Za PGT je potrebna oploditev z biomedicinsko pomočjo (OBMP) (7–10). Mark in njegova partnerka sta se odločila za predsimpltomatsko testiranje, pri čemer bi se par ob Markovem pozitivnem izvidu za nosilstvo bolezenskega alela in ob odsotnosti drugih dejavnikov tveganja za zanositev z OBMP najverjetneje odločil za zanositev s PGT, ki omogoča selekcijo zarodka z alelom v zdravem območju števila ponovitev zaporedij CAG. Par se lahko odloči tudi, da ne želi opraviti predsimpltomatskega testiranja, ker ne želi vedeti svojega genetskega statusa, kot se je v opisanem kliničnem primeru odločila Zoja s svojim partnerjem. Par se lahko takrat odloči za PGT z nerazkritjem (angl. *non-disclosure testing*) ali PGT z izključevalnim testiranjem (angl. *exclusion testing*) za določanje genetskega statusa zarodka, pri čemer ostane genetski status starša prikrit. Testiranje z nerazkritjem je lahko zelo zahtevno, če obravnava posameznika zahteva veliko delovno skupino, ki mora v vsaki fazi preiskav skrivati rezultat genetskega statusa starša in ploda oz. zarodka. Pri izključevalnem testiranju se uporabi polimorfne genetske označevalce, s katerimi se določa ali je plod oz. zarodek podedoval bolezenski alel od starega starša s HD. Če bi se Zoja in njen partner odločila za izključevalno testiranje, bi kot sprejemljive vzeli le zarodke, ki so podedovali alel od Zojinega očeta Krištofa. Zarodki, ki so podedovali alel od babice Katarine, ne bi bili primerni za prenos (pri čemer se zavedamo, da jih 50 % podeduje bolezenski alel in 50 % zdrav alel od babice Katarine) (7, 11, 12). Dejavniki, ki vplivajo na odločitev para za zanositev in način zanositve, so mnogi in kompleksni, zato je ključnega pomena, da so pari na genetskem svetovanju dobro obveščeni o različnih možnostih zanositve in da jim je nudena ustrezna podpora psihološka pomoč (8).
6. HD se razvije kot posledica mutacije v genu *HTT*, ki nosi zapis za beljakovino huntingtin. Mutacija v genu *HTT* vodi v tvorbo abnormalno dolgih beljakovin huntingtina. Dolge aminokislinske verige so razrezane na manjše peptidne fragmente, ki se nato združujejo v skupke znotraj nevronov, onemogočajo njihovo normalno delovanje in nazadnje povzročijo njihovo propadanje. Čeprav točna vloga beljakovine huntingtin v telesu še ni jasna, nam kopičenje toksičnih produktov v nevronih nudi osnovo za razumevanje motorične, psihiatrične in kognitivne simptomatike, značilne za HD (1, 2, 13).

7. Trenutno so v različnih fazah raziskav mnoga zdravila za vzročno zdravljenje HD, ki ciljajo na različne celične procese (od utišanja gena *HTT* do odstranjevanja toksičnih produktov), vendar pa zdravila še niso v klinični uporabi. Zdravljenje je tako vezano predvsem na zmanjševanje simptomov in znakov, ki so posledica kopičenja toksičnih produktov v nevronih. Horea se zdravi predvsem s tipičnimi in atipičnimi nevroleptiki. Hipokinezijo in rigidnost lahko omilimo z zdravili za Parkinsonovo bolezen (levodopa), vendar pa lahko ob jemanju pride do poslabšanja horee. Psihiatrične težave zdravimo s psihotropnimi zdravili ali antiepileptiki. Bolniki s HD morajo biti dolgotrajno spremljani, doze zdravil pa prilagojene neželenim učinkom, ki se lahko pojavijo. Pri zmanjševanju simptomatike so učinkoviti tudi asistirani treningi, delovna in govorna terapija, ključnega pomena je tudi primerna psihološka podpora s strani zdravstvenih delavcev, domačih ter skupnosti in združenj, organiziranih za namen podpore družin, obremenjenih s HD (2).

HD je huda, neozdravljiva nevrodegenerativna bolezen, ki se deduje AD in se najpogosteje izrazi v odrasli dobi med 35. in 44. letom starosti, ko imajo oboleni najverjetneje že otroke in so najbolj dejavni. Diagnostika poteka na podlagi klinične slike motenj gibanja, psihiatričnih težav in kognitivnih sprememb, za potrditev diagnoze je potrebno genetsko testiranje. Dostopno je tudi predsimptomatsko testiranje ožjih članov družine obolele osebe s HD. To temelji na molekularni metodi TP-PCR za določanje števila zaporedij CAG v genu *HTT*. Reproduktivne možnosti za asimptomatske posameznike z obolelim ožjim družinskim članom obsegajo PNT in PGT, ki sta lahko tudi izključevalno testiranje ali testiranje z nerazkritjem za pare, ki svojega genetskega statusa ne želijo vedeti. Zdravljenje HD je trenutno simptomatsko, vendar pa so v različnih kliničnih fazah raziskav številna zdravila za vzročno zdravljenje HD. Pomembna je psihološka podpora obolelim in njihovim svojem ter podporne skupine in združenja za pomoč bolnikom ter družinam s HD.

ZAHVALA

Pri pisanju diagnostičnega izziva so mi bile v veliko pomoč klinične izkušnje dr. Marije Volk, dr. med., iz Kliničnega inštituta za genomsko medicino v UKC Ljubljana. Dr. Volk se prisrčno zahvaljujem.

LITERATURA

1. Huntington's disease [internet]. MedlinePlus; 2020 [citirano 2021 Nov 20]. Dosegljivo na: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/huntington-disease/>
2. Caron NS, Wright GEB, Hayden MR. Huntington Disease. GeneReviews® [Internet]. 1998 [citirano 2021 Nov 20]: Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1305/>
3. Houge G, Bruland O, Bjørnevoll I, et al. De novo Huntington disease caused by 26–44 CAG repeat expansion on a low-risk haplotype. *Neurology*. 2013; 81 (12): 1099–100.
4. Budworth H, McMurray CT. A brief history of triplet repeat diseases. *Methods Mol Biol*. 2013; 1010: 3–17.
5. Jama M, Millson A, Miller CE, et al. Triplet repeat primed PCR simplifies testing for Huntington disease. *J Mol Diagn*. 2013; 15 (2): 255–62.
6. Penetrance [internet]. ScienceDirect. [citirano 2021 Nov 20]. Dosegljivo na: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/penetrance>
7. Huntington's Disease Society of America. Genetic testing protocol for Huntington's Disease. [internet]. Huntington's Disease Society of America; 2016 [citirano 2021 Dec 5]. Dosegljivo na: <http://hdsa.org/wp-content/uploads/2015/02/HDSA-Gen-Testing-Protocol-for-HD.pdf>
8. Bouchghoul H, Clément SF, Vauthier D, et al. Prenatal testing in Huntington disease: after the test, choices recommence. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24 (11): 1535–40.
9. Geraedts JP, De Wert GM. Preimplantation genetic diagnosis. *Clin Genet*. 2009; 76 (4): 315–25.
10. Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo. Postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) [internet]. Univerzitetni klinični center Maribor. [citirano 2021 Dec 5]. Dosegljivo na: [https://www.ukc-mb.si/ivf/neplodnost/zdravljenje-neplodnosti/postopki-oploditve-z-biomedicinsko-pomo%C4%8Djo-\(obmp\)/](https://www.ukc-mb.si/ivf/neplodnost/zdravljenje-neplodnosti/postopki-oploditve-z-biomedicinsko-pomo%C4%8Djo-(obmp)/)
11. Braude PR, De Wert GM, Evers-Kiebooms G, et al. Non-disclosure preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease: practical and ethical dilemmas. *Prenat Diagn*. 1998; 18 (13): 1422–6.
12. Having Children [internet]. Huntington's Disease Youth Organization. [citirano 2021 Nov 20]: Dostopno na: <https://en.hdyo.org/a/45-having-children>
13. HTT gene [internet]. MedlinePlus. [citirano 2021 Nov 20]: Dostopno na: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/htt/>

Zahvala recenzentom

Acknowledgement to Reviewers

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

Izr. prof. dr. Darja Arko, dr. med.
Doc. dr. Vojko Berce, dr. med.
Doc. dr. Rok Berlot, dr. med.
Asist. dr. Jože Bertole, dr. med.
Asist. dr. Vesna Breznik, dr. med.
Marko Dobravec, dr. med.
Doc. dr. Husam Franjo Naji, dr. med.
Maja Frelih, dr. med.
Izr. prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.
Asist. Jure Koprivšek, dr. med.
Prof. dr. Mitja Košnik, dr. med.
Asist. dr. Dragan Kovačić, dr. med.
Asist. dr. Alenka Kravos, dr. med.
Doc. dr. Bojan Krebs, dr. med.
Asist. Tine Malgaj, dr. dent. med.
Prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med.
Mag. Boštjan Matos, dr. med.
Mag. Uroš Mazić, dr. med.
Asist. dr. Sebastjan Merlo, dr. med.
Prof. dr. Dušanka Mičetić-Turk, dr. med.
Doc. dr. Sergej Pirkmajer, dr. med.
Doc. dr. Marko Pokorn, dr. med.
Klemen Rogelj, dr. med.
Doc. dr. Mitja Rupreht, dr. med.
Dr. Olivera Stanojević Jerković, dr. med.
Dr. Alenka Strdin Koš, dr. med.
Doc. dr. Maja Šikić Pogačar, univ. dipl. inž. živ. tenol.
Prim. Andreja Tekauc Golob, dr. med.
Martin Thaler, dr. med.
Prof. dr. Vilma Urbančič Rovar, dr. med.
Prof. dr. Zvonka Zupanič Slavec, dr. med.
Asist. Ivan Žebeljan, dr. med.
Prof. dr. Marko Živin, dr. med.

Najlepša hvala vsem!

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 4. avgusta 2021 do 24. novembra 2021

Diplomanti medicine

Nanić Lejla	11. 8. 2021	Gomezelj Ema Ajda	16. 9. 2021
Čopi Staša	12. 8. 2021	Bernik Rok	17. 9. 2021
Vombergar Anja	16. 8. 2021	Lenardič Jasna	17. 9. 2021
Krajnc Ivana	18. 8. 2021	Umek Lara	21. 9. 2021
Pelicon Kevin	20. 8. 2021	Pandur Begić Maida	29. 9. 2021
Galičič Sara	24. 8. 2021	Pelko Anže	29. 9. 2021
Križnič Jan	24. 8. 2021	Ramšak Špela	29. 9. 2021
Bečić Emra	27. 8. 2021	Grošelj Gorazd	30. 9. 2021
Dovč Žan	30. 8. 2021	Stefanović Timotej	4. 10. 2021
Žavbi Kunaver Nina	31. 8. 2021	Šivic Janez	5. 10. 2021
Beganović Maida	1. 9. 2021	Tomažič Matija	8. 10. 2021
Benedik Bevc Tajda	1. 9. 2021	Kralj Erika	11. 10. 2021
Božič Laura	1. 9. 2021	Magajna Tara	12. 10. 2021
Holnhaner Alina	1. 9. 2021	Dimitrova Sanja	25. 10. 2021
Kolar Neža	3. 9. 2021	Brinovšek Klemen	3. 11. 2021
Kompare Peter	3. 9. 2021	Kjosevski Dimitar	3. 11. 2021
Šučur Tatjana	7. 9. 2021	Kovač Neja	3. 11. 2021
Jovanović Ivan	9. 9. 2021	Štular Matevž	5. 11. 2021
Blaznik Polona	10. 9. 2021	Vošner Valentina	8. 11. 2021
Zaletel Živa	10. 9. 2021	Žgajnar Ana Katarina	15. 11. 2021
Žlajpah Urška	10. 9. 2021	Maunaga Vid	19. 11. 2021
Mihelčič Gita	14. 9. 2021	Ogorevc Nace	22. 11. 2021
Rednak Ela	14. 9. 2021		

Diplomanti dentalne medicine

Humar Lara	1. 9. 2021	Vodopivec Katarina	15. 9. 2021
Ažbe Eva	3. 9. 2021	Tomšič Matevž	23. 9. 2021
Novak Tilka	3. 9. 2021	Jevnikar Arne Peter	28. 10. 2021
Štajdohar Urška	14. 9. 2021	Ban Lucija	19. 11. 2021
Tepeš Luka	14. 9. 2021	Lojk Nina	19. 11. 2021

Diplomanti Medicinske fakultete Univerze v Mariboru

Osmani Alja	5. 8. 2021	Horvat Larisa	13. 9. 2021
Gašpar Dorotea	6. 8. 2021	Jošt Nika	13. 9. 2021
Horvat Iva	6. 8. 2021	Klačinski Maja	20. 9. 2021
Žnidarič Jana	6. 8. 2021	Kunavar Patricija	21. 9. 2021
Obrez Kristjan	9. 8. 2021	Matak Sara	21. 9. 2021
Novak Ajda	11. 8. 2021	Juršič Katarina	23. 9. 2021
Bokan Patricija	16. 8. 2021	Seničar Tilen	28. 9. 2021
Plavčak Urška	19. 8. 2021	Črv Maruša	5. 10. 2021
Zamuda Vanja	19. 8. 2021	Smrečnik Iza	6. 10. 2021
Knafelc Lucija	24. 8. 2021	Udvanc Karin	8. 10. 2021
Završnik Luka	26. 8. 2021	Belcer Katarina	11. 10. 2021
Škorjanc Tina	1. 9. 2021	Hostnik Petra	13. 10. 2021
Hodnik Miha	2. 9. 2021	Keršič Ana	15. 10. 2021
Slapšak Katarina	2. 9. 2021	Krapež Boštjan	20. 10. 2021
Gnilšek Danaja	13. 9. 2021		

Navodila avtorjem

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

PRIPRAVA PRISPEVKA

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

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

Jezik besedila

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

Avtorstvo

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

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

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

Etična načela in navzkrižje interesov

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

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

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

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

Struktura prispevka

Prispevek naj bo pripravljen v programskem paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisa-va naj bo Times New Roman, velikost črk 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 trdiljen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvleček in ključne besede

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

Izhodišča, uvod

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

Metode

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

Rezultati

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

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

Razprava, zaključek

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

Tabele

Tabele naj bodo smiselno vstavljene v besedilo prispevka. Ločeno jih oštevilčite po vrstnem redu, na vsako tabelo se je treba sklicevati v besedilu. Nad tabelo sodi spremeno 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 spremeno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potrebno razlago vsebine. Slika skupaj s spremnim besedilom mora biti razumljiva tudi brez branja ostalega besedila. Pojasniti morate vse okrajšave na sliki. Če imate kakršnekoli dvome glede kakovosti slik, se predhodno posvetujte z uredništvom.

Merske enote

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

Kratice in okrajšave

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

Literatura

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

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

V nadaljevanju navajamo nekaj primerov pravilnega citiranja literature:

Članek v reviji

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

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

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

Članek v reviji, kjer je avtor organizacija

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

Volumen s suplementom

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

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

Številka s suplementom

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

Posamezni deli članka (izvlečki, pisma uredništvu ipd.)

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

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

Knjiga

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

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

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

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

Poglavje v knjigi

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

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

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

Poročila s kongresov

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

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

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

Doktorska in magistrska dela, raziskovalne naloge

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

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

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

Pravne listine in zakoni

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

Internetna stran

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

Članek na internetu

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

Knjiga na internetu

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

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

Podatkovna baza na internetu

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

Članek na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

Knjiga na CD-ju, DVD-ju ipd.

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

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

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

Neobjavljeni prispevek

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

ODDAJA PRISPEVKA

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

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

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

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

UREDNIŠKO DELO

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

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

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

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

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

Guidelines for Authors

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

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

Language

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

Authorship

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

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

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

Ethical considerations and conflicts of interest

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

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

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

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

Organization of the manuscript

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

First (title) page

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

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

Abstract and key words

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

Introduction

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

Methods

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

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

Results

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

Discussion, conclusions

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

Tables

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

Figures

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

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

Units of measurement

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

Abbreviations

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

References

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

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

Examples of correct reference formatting:

Journal article

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

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

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

Journal article with organization as author

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

Journal article volume with supplement

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

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

Journal article issue with supplement

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

Journal article with type of article indicated

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

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

Book

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

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

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

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

Chapter in a book

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

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

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

Conference proceedings

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

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

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

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

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

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

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

Legal documents

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

Web sites

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

Journal articles on the internet

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

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

Books on the internet

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

Databases on the internet

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

Journal articles on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Books on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Computer programs on CD-ROM, DVD, or Disk

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

Forthcoming journal articles

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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

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

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

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

EDITORIAL WORK

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

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

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

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

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

MEDICINSKI RAZGLEDI

Biomedical research, professional and review articles

EDITORIAL OFFICE

Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenia

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

EDITOR-IN-CHIEF

Gašper Tonin

MANAGING EDITOR

Gaja Markovič

PRODUCTION EDITORS

Anžej Hladnik, Anamarija Hribar,
Filip Korošec, Jurij Martinčič,
Anita Meglič, Hana Rakuša

EDITORIAL BOARD

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

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočever Gregorič, Gašper Tonin

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

Nonparel d. o. o.

FRONT COVER

Živa Šubic

SUPPORTED BY

Faculty of Medicine, University
of Ljubljana
Slovenian Research Agency

Medicinski razgledi is published in four issues a year, 1,500 copies per issue.
Regular price per copy is **6 €**, for students **4 €**, for institutions **10 €**.

COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2021

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



- 403** The Factors Influencing Medical Students' Choice of Specialty – An Emphasis on Family Medicine – *Veronika Slemenšek, Polona Selič-Zupančič, Marija Petek Šter*
- 415** Ignaz Philipp Semmelweis and Puerperal Sepsis. At the 200th Anniversary of His Birth – *Božo Kralj, Marko Lavrič*
- 429** The Microbiome of the Female Reproductive Tract – A Review Article – *Nika Troha, Eda Bokal Vrtačnik*
- 453** Periprosthetic Fractures Around the Knee – *Marta Hojker, Anže Kristan*
- 463** Endovenous Laser Ablation Combined with Ultrasound-guided Polidocanol Foam Sclerotherapy for the Treatment of Venous Leg Ulcer – A Case Report – *Eva Rauh, Andrej Šikovec*
- 473** Distinguishing between Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection – *Evita Pšeničny, Neža Sofija Pristov*
- 485** Histopathological Changes in Lupus Nephritis – *Luka Pušnik, Nika Kojc*
- 497** Trichobezoar – A Case Report – *Evita Pšeničny, Neža Sofija Pristov, Domen Plut*
- 503** Initial Diagnostic Management of Chronic Coronary Syndrome – *Domen Kulovec, Kaja Kobale, Lucija Marzel Djuranovič, Tomaž Podlesnikar, Marta Cvijič*
- 517** Diagnostic Challenge
- 525** Acknowledgement to Reviewers
- 527** List of Graduated Students
- 535** Guidelines for Authors