



- 3** Telemonitoring bolnikov z arterijsko hipertenzijo in/ali sladkorno boleznijo tipa 2 v ambulanti družinske medicine: rezultati pilotnega projekta mešane zasnove – *Matic Mihevc, Špela Puntar, Marija Petek Šter*
- 17** Vpliv nefarmakoloških ukrepov na pojavnost noric v času epidemije koronavirusne bolezni 2019 v Sloveniji – *Jana Svetičič Marinko, Sandra Simonovič*
- 25** Sindrom potujajočih limfocitov – *Ivica Marić, Klara Železnik*
- 33** Vpliv zdravljenja z globoko možgansko stimulacijo na hojo in držo bolnikov s Parkinsonovo boleznjijo – *Živa Drakulić Gorše, Maja Trošt*
- 43** Hiperandrogenizem po menopavzi – *Živa Dolenšek, Tomaž Kocjan*
- 55** Krokodil, droga zombijev – *Anja Urbas, Hana Feguš, Polona Ušaj, Tit Jurij Srhoj, Tina Sluga, Željka Večerić-Haler*
- 65** Obravnava bolnice z motnjami srčnega ritma zaradi zatrupertve z metildigoksinom: klinični primer vzajemnega delovanja zdravil – *Mark Jovanović, Miran Brvar*
- 81** Uporaba ultrazvoka z intravenskim vnosom ultrazvočnega kontrastnega sredstva pri otrocih – *Lucija Kobal, Marjeta Skubic, Peter Slak, Domen Plut*
- 91** Diagnostični izliv
- 95** Seznam diplomantov
- 97** Navodila avtorjem
- 103** Guidelines for Author

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

Niko Farič, Julija Kalcher, Hana Rakuša,
Živa Šubic

UREDNIŠKI ODBOR

Taja Bedene, Manca Bregar, Pina Držan, Anja Horvat, Tamara Jarm, Lucija Kobal, Gaj Kušar, Naneta Legan Kokol, Nastja Medle, Zala Roš, Uroš Tršan, David Vidmar, Nina Zimič, Ines Žabkar, Larisa Žerovnik

LEKTORJA

Mateja Hočvar Gregorič, Gašper Tonin

LEKTORICA ZA ANGLEŠKI JEZIK

Lea Turner

PRELOM

SYNCOMP d. o. o.

TISK

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI

Manca Bregar

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 2023

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

- 3** Telemonitoring bolnikov z arterijsko hipertenzijo in/ali sladkorno boleznijo tipa 2 v ambulanti družinske medicine: rezultati pilotnega projekta mešane zasnove – *Matic Mihevc, Špela Puntar, Marija Petek Šter*
- 17** Vpliv nefarmakoloških ukrepov na pojavnost noric v času epidemije koronavirusne bolezni 2019 v Sloveniji – *Jana Svetičič Marinko, Sandra Simonović*
- 25** Sindrom potujocih limfocitov – *Ivica Marič, Klara Železnik*
- 33** Vpliv zdravljenja z globoko možgansko stimulacijo na hojo in držo bolnikov s Parkinsonovo boleznijo – *Živa Drakulić Gorše, Maja Trošt*
- 43** Hiperandrogenizem po menopavzi – *Živa Dolenšek, Tomaž Kocjan*
- 55** Krokodil, droga zombijev – *Anja Urbas, Hana Feguš, Polona Ušaj, Tit Jurij Srhoj, Tina Sluga, Željka Večerić-Haler*
- 65** Obravnava bolnice z motnjami srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom: klinični primer vzajemnega delovanja zdravil – *Mark Jovanović, Miran Brvar*
- 81** Uporaba ultrazvoka z intravenskim vnosom ultrazvočnega kontrastnega sredstva pri otrocih – *Lucija Kobal, Marjeta Skubic, Peter Slak, Domen Plut*
- 91** Diagnostični izziv
- 95** Seznam diplomantov
- 97** Navodila avtorjem
- 103** Guidelines for Author

Matic Mihevc¹, Špela Puntar², Marija Petek Šter³

Telemonitoring bolnikov z arterijsko hipertenzijo in/ali sladkorno bolezni jo tipa 2 v ambulanti družinske medicine: rezultati pilotnega projekta mešane zasnove

Telemonitoring of Patients with Arterial Hypertension and/or Type 2 Diabetes in a Family Medicine Practice: Results of a Mixed-methods Pilot Project

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mobilno zdravje, sladkorna bolezen, hipertenzija, integrirana oskrba, primarno zdravstveno varstvo, analiza SWOT

IZHODIŠČA. Telemonitoring krvnega tlaka in krvnega sladkorja predstavlja enega izmed učinkovitih pristopov k izboljšanju urejenosti arterijske hipertenzije in sladkorne bolezni tipa 2. Namen raziskave je bil preveriti izvedljivost in učinkovitost telemonitoringa v ambulantah družinske medicine in pridobiti vpogled v izkušnje uporabnikov. METODE. Med decembrom 2018 in decembrom 2019 smo izvedli opazovalno raziskavo tipa prej/potem, ki smo jo kombinirali s kvalitativno metodologijo. V raziskavo smo vključili 94 bolnikov z arterijsko hipertenzijo in/ali sladkorno bolezni jo tipa 2 na peroralni terapiji, ki smo jih spremljali s pomočjo telemonitoringa tri oz. šest mesecev in nato vse do dvanajst mesecev od vstopa v raziskavo. Ob vstopu in izstopu smo z vprašalnikom zbrali klinične podatke in odvzeli kri za laboratorijske preiskave. Podatke smo analizirali s t-testom za odvisna vzorca. V kvalitativnem delu smo s ciljno izbranimi bolniki in zdravstvenimi delavci (n = 14) opravili polodprte intervjuje. Prepise smo analizirali z induktivno in deduktivno tehniko, upoštevajoč metodologijo analize prednosti, slabosti, priložnosti in groženj (angl. *strengths, weaknesses, opportunities, and threats, SWOT*). REZULTATI. V skupini s trimeščnim telemonitoringom smo ugotovili statistično značilno nižje vrednosti sistoličnega krvnega tlaka in glikiranega hemoglobina, v skupini s šestmesečnim telemonitoringom pa statistično značilno nižje vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodiščem. Dolgoročno nismo ugotovili statistično značilnih razlik. Bolniki so navajali splošno zadovoljstvo s telemonitoringom. Glavne slabosti so bile obremenjenost s protokolom merjenja, počasen odzivni čas, odsotnost osebnega stika z zdravnikom in

¹ Asist. Matic Mihevc, dr. med., Inštitut za raziskave in razvoj osnovnega zdravstva, Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana; Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana; Zdravstveni dom Trebnje, Goliev trg 9, 8210 Trebnje; mihevc.matic@zd-tr.si

² Špela Puntar, dr. med., 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; marija.petek-ster@mf.uni-lj.si

obremenitev družinskih članov. RAZPRAVA. Telemonitoring je v ambulanti družinske medicine izvedljiva in v klinično prakso lahko prenosljiva metoda. Za dobro učinkovitost je potrebna premišljena izbira kandidatov, vključitev dodatnega kadra in prilagoditev meritev bolnikovim pričakovanjem.

ABSTRACT

KEY WORDS: mobile health, diabetes, hypertension, integrated care, primary care, SWOT

BACKGROUNDS. Telemonitoring of blood pressure and blood glucose is a promising approach to improve disease outcomes in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes. This pilot study aimed to investigate the feasibility and effectiveness of telemonitoring and to gain insight into users' experiences. **METHODS.** We conducted a pilot pre/post observational study combined with qualitative research methods between December 2018 and December 2019. Sample consisted of 94 patients with arterial hypertension and/or type 2 diabetes on peroral therapy who monitored their blood pressure and blood glucose for three or six months, respectively, and were then followed up to twelve months after inclusion. At baseline, we collected clinical data by questionnaire and drew blood for laboratory analysis. Data were analysed using paired samples t-test. In the qualitative part, we conducted semi-structured telephone interviews with purposively selected patients and healthcare workers ($n = 14$). Transcripts were analysed using inductive and deductive techniques within the strengths, weaknesses, opportunities, and threats (SWOT) analysis theoretical framework. **RESULTS.** We found significantly lower systolic blood pressure and glycated haemoglobin values in the three-month telemonitoring group and significantly lower systolic and diastolic blood pressure values in the six-month telemonitoring group compared with baseline. No significant differences were found in the long term. Patients reported overall satisfaction with telemonitoring, but identified the burden of the measurement protocol, the lack of face-to-face contact, and the burden on family members as the main disadvantages. **DISCUSSION.** Telemonitoring is a feasible and transferable method of care in family medicine practice. Good effectiveness requires careful recruitment of patients, additional staff involvement, and adaptation of measurement protocols to patient expectations.

IZHODIŠČA

Arterijska hipertenzija (AH) in sladkorna bolezen (SB) tipa 2 sta vodilni kronični bolezni in vzroka umrljivosti v skoraj 70 % primerov (1, 2). Po oceni Svetovne zdravstvene organizacije (World Health Organisation) je v letu 2015 AH imel vsak četrti moški in vsaka peta ženska (1). Zadnja množična presejalna merjenja krvnega tlaka (KT) v Sloveniji kažejo, da bi lahko imelo neurejen KT več kot 60 % Slovencev (3). Pri odkrivanju in vodenju AH imajo vse večji

pomen ambulante družinske medicine z razširjenim timom, ki v obravnavo vključuje tudi diplomirane medicinske sestre, kar pomembno izboljša nadzor KT (4).

Poleg AH narašča tudi pogostost SB tipa 2. Leta 2019 je imelo SB tipa 2 več kot 9 % svetovnega prebivalstva, do leta 2030 pa bo številka presegla 10 % (5). V Sloveniji zadnja ocena sega v leto 2014, ko je pogostost znašala 6,9 % (6). Glavni cilj oskrbe bolnikov s SB tipa 2 je zmanjšanje zapletov bolezni in tveganj, povezanih z zdravljenjem (2). Nadzor

nad urejenostjo bolezni poleg specialista diabetologa vodi tudi specialist družinske medicine, ki pa se sooča z vse večjo zapletenostjo zdravljenja zaradi potrebe po sočasnem zdravljenju pridruženih bolezni, osebni obravnavi, novih možnostih zdravljenja in naraščajoči potrebi po zdravljenju z inzulinom (7, 8).

Tradicionalni model zdravljenja z obiski v ambulanti družinskega zdravnika je za vodenje AH in SB tipa 2 pogosto časovno neučinkovit in redko vključuje samokontrolo in samovodenje bolezni (9). Integrirana oskrba kroničnih bolezni poleg zgodnjega prepoznavanja, zdravljenja, izobraževanja, strukturiranega sodelovanja in organizirane oskrbe sestoji tudi iz podpore pri samovodenju bolezni (9, 10). Pri uvedbi slednje smo v Sloveniji kljub sodelovanju ambulant družinske medicine z razširjenim timom še vedno neuspešni (10). Zaradi vse večje pogostosti je zato pri novo-odkritih bolnikih z AH in SB tipa 2 nujen nov model vodenja, ki se osredotoča na njihovo aktivno vključenost v proces zdravljenja in na prevzemanje odgovornosti za lastno zdravje. Eden izmed pristopov za izboljšanje samooskrbe vključuje ustrezno poučevanje o samooskrbi in podporo s telededicino na domu (11).

Teledicina je opredeljena kot diagnosticiranje in zdravljenje na daljavo z uporabo informacijsko-komunikacijskih tehnologij (11, 12). Zagotavlja virtualno okolje, ki omogoča sodelovanje med izvajalcem zdravstvene dejavnosti (zdravnikom) in bolnikom na daljavo, hkrati pa je omogočen tudi prenos informacij. V praksi uporabljamo tri podtipe teledicinskih storitev: asinhrono pridobivanje in shranjevanje medicinskih podatkov, spremeljanje kliničnih parametrov bolnika na daljavo (telemointoring) in interaktivno sporazumevanje z bolnikom (telekonzultacije) (13). Na področju vodenja AH in SB se uporablja zlasti telemointoring KT in krvnega sladkorja (KS) v povezavi s tele-

konzultacijami, kar je povezano z najboljšimi kliničnimi izidi (14, 15). Kot prenosni medij se namesto računalnikov vse pogosteje uporablja pametne telefone (t. i. mobilno zdravje) (16). Predhodne metaanalize kažejo, da uporaba telemointoringa KT v povezavi s telekonzultacijami po pol leta ukrepanja vodi do dodatnega znižanja sistoličnega krvnega tlaka (SKT) do 10 mmHg, diastoličnega krvnega tlaka (DKT) do 5 mmHg in znižanja glikiranega hemoglobina (HbA1c) do 0,5 % glede na standardno oskrbo, kar je povezano z do 20-% znižanjem tveganja za veliki srčno-žilni dogodek in je trenutno klinično pomembna razlika (14-17). Dolgoročen klinični učinek vztraja zgolj do pol leta po intervenciji in se nato izniči, daljši je v primeru, ko intervencija traja vsaj eno leto (15-17). Glavne omejitve predhodnih raziskav predstavljajo neenotni protokoli spremeljanja, nejasna učinkovitost v skupini starostnikov ali nemotiviranih posameznikov, vprašljiv dolgoročen klinični učinek in nezanesljiva stroškovna učinkovitost (1, 15, 16). Zaradi omenjenih omejitev je treba predstavljeno problematiko večslojno nasloviti in preveriti izvedljivost tudi v slovenskem prostoru.

Cilji pilotne raziskave so bili razviti model telemointoringa bolnikov z AH in SB tipa 2 v ambulantah družinske medicine v Sloveniji in preveriti njegovo izvedljivost v praksi, oceniti vpliv tri- in šestmesečnega telemointoringa KT in KS na urejenost AH in SB tipa 2 vse do dvanajst mesecev po vstopu v raziskavo, pridobiti vpogled v izkušnje in mišljenje bolnikov in zdravstvenih delavcev v povezavi s telemointoringom in s kvalitativno metodologijo oblikovati analizo prednosti, slabosti, priložnosti in groženj (angl. *strengths, weaknesses, opportunities, threats, SWOT*).

METODE

Zasnova raziskave

Opravili smo raziskavo mešane zasnove. Za oceno vpliva telemointoringa na urejenost

AH in SB tipa 2 smo opravili kvantitativno opazovalno raziskavo tipa prej/potem (pred izpostavitvijo in po izpostavitvi telemonitoringu). Za pridobitev vpogleda v izkušnje in mišljenje bolnikov ter zdravstvenih delavcev v povezavi s telemonitoringom smo opravili kvalitativno raziskavo z upoštevanjem metodologije SWOT (18). Raziskava je prejela odobritev Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. 0120-86/2017/7).

Trajanje raziskave in raziskovalno okolje

Raziskava je bila opravljena v Zdravstvenem domu Trebnje med decembrom 2018 in decembrom 2019. Čas telemonitoringa je znašal minimalno tri mesece in je bil ob motivaciji podaljšan na šest mesecev. Bolnike smo spremljali od vključitve in nato še dvanajst mesecev. Trebnje z okolico predstavlja ruralno okolje, kjer je bil delež oseb, ki so se v letu 2019 zdravile zaradi AH in SB tipa 2, enak slovenskemu povprečju (19).

Vključitveni in izključitveni kriteriji

Vključitveni kriteriji so bili potrjena diagnoza AH s sedemdnevnim povprečjem vrednosti KT v domačem okolju $\geq 135/85$ mmHg ali s povprečjem 24-urnega merjenja KT $\geq 130/80$ mmHg in/ali potrjena diagnoza SB tipa 2 z vrednostjo KS na tešče $\geq 7,0$ mmol/l ali z vrednostjo KS $\geq 11,1$ mmol/l dve uri po obremenitvi s 75 g glukoze ali ob naključni meritvi, novoodkrita ali neurejena AH ali SB tipa 2 na peroralni terapiji, zmožnost uporabe pametnega telefona in sposobnost razumevanja in sledenja navodilom. Izključitveni kriteriji so bili SB tipa 2 z inzulinsko terapijo, SB tipa 1 ali nosečniška SB, kognitivni upad oz. drugi razlogi za nesposobnost sodelovanja in nezmožnost uporabe pametnega telefona.

Nabor bolnikov

Nabor bolnikov za sodelovanje v opazovalni raziskavi o vplivu telemonitoringa na ure-

jenost AH in SB tipa 2 je bil pragmatičen do zapolnitve mest. Primerne bolnike smo iskali v registru kroničnih bolnikov ali jih povabili naključno v sklopu obravnave v ambulantni. Ob vstopu so bili bolniki obveščeni o namenu in ciljih raziskave, ki so bili dodatno pojasnjeni v Pojasnilu o raziskavi za sodelujoče bolnike. Bolniki, ki so se odločili za sodelovanje v raziskavi, so podpisali Izjavo o zavestni in svobodni privolitvi osebe v raziskavo.

Nabor bolnikov za sodelovanje v kvalitativni raziskavi po zaključku telemonitoringa je bil namenski, saj smo želeli zajeti bolnike vseh starosti, bolnike z izolirano AH oz. SB tipa 2 in tiste z več boleznimi ter bolnike z urejenimi in neurejenimi kliničnimi kazalniki.

Paket za spremljanje na daljavo in izobraževanje bolnikov

Bolniki v testni skupini so prejeli paket za spremljanje na daljavo, ki je vključeval pametni telefon ali tablico, merilec KT (A&D 651 BLE[®]), merilec KS (Contour Next One[®]) in navodila za uporabo. Vsak bolnik je opravil enourno izobraževanje z diplomirano medicinsko sestro o uporabi pakeeta za spremljanje na daljavo in protokolu merjenja.

Telemedicinska infrastruktura

Telemedicinska infrastruktura je bila sestavljena iz senzorjev (merilci KT in KS), vozlišča (pametni telefon/pametna tablica z mobilno aplikacijo) in telemedicinske platforme. Po opravljenih meritvah so se podatki po povezavi Bluetooth prenesli v mobilno aplikacijo, nato pa po povezavi 4G (angl. *fourth-generation wireless*) na telemedicinsko platformo, ki je služila kot centralna podatkovna procesna točka. Na spletu je bilo mogoče dostopati do platforme. Prejeti podatki so bili šifrirani in shranjeni v skladu s Splošno uredbo o varstvu podatkov.

Merjenje krvnega tlaka

Bolniki so meritve KT izvajali v sedečem položaju po petih minutah počitka. Vedno so opravili dve meritvi, med katerima je minila minuta premora. V telemedicinski portal sta se prenesli obe meritvi. Ob vstopu v raziskavo so bolniki sedem dni zapored izvajali meritve KT zjutraj in zvečer. Nato so meritve ponovili čez dva tedna, čez tri mesece in čez šest mesecev. Če so bile meritve KT v času merjenja višje od želenih vrednosti, so dodatno opravili sedemdnevni profil jutranjih in večernih meritov KT (slika 1).

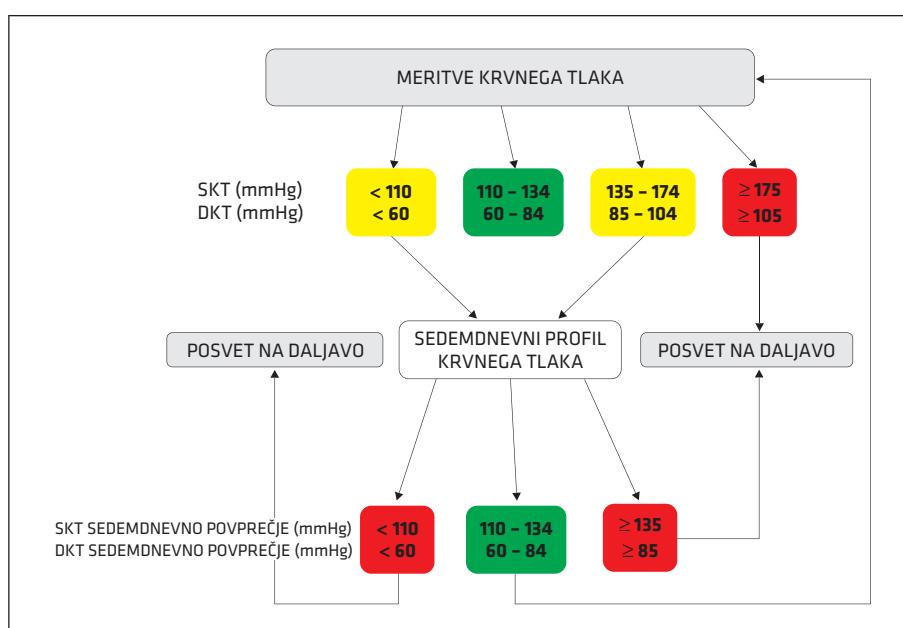
Merjenje krvnega sladkorja

Bolniki so opravljali meritve KS na tešče in 90 minut po kosilu. V primeru iztirjenih vrednosti so opravili triparni profil meritov (meritev na tešče, 90 minut po zajtrku, pred kosilom, 90 minut po kosilu, pred večerjo, 90 minut po večerji). Meritve so prvič izvedli po prvem mesecu, nato po treh mesecih in po šestih mesecih. Če so bile meritve KS

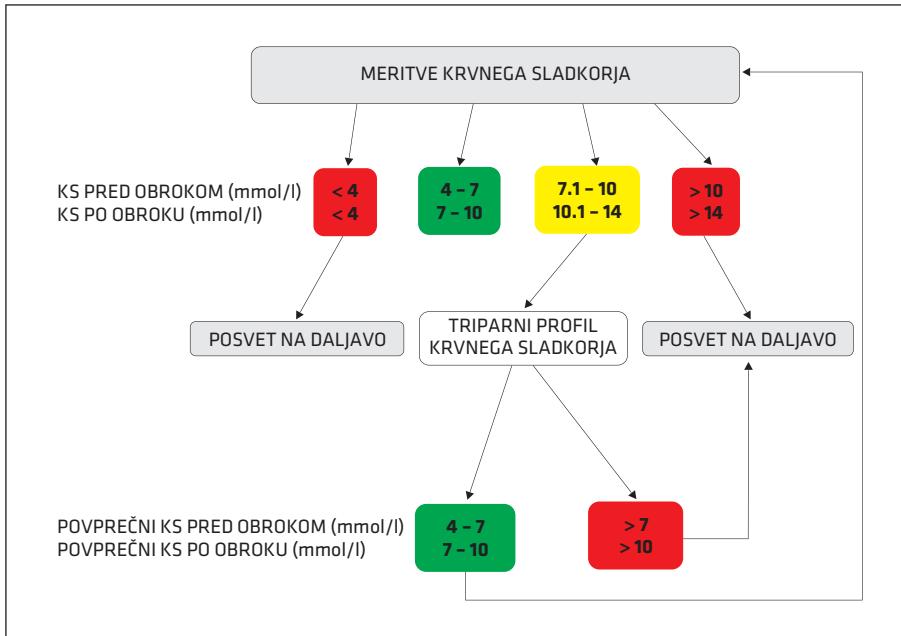
v času merjenja višje od želenih vrednosti, so bolniki opravljali triparne profile enkrat mesečno (slika 2).

Protokol vodenja bolnikov v telemedicinskem centru

Bolnike sta v telemedicinskem centru vodila diplomirana medicinska sestra in specjalistka družinske medicine. Bolniki so bili vodeni v skladu z evropskimi smernicami za zdravljenje AH in SB tipa 2 (20, 21). Vodenje je potekalo v obliki alarmov, ki so bili zastavljeni glede na osebno zastavljene tarčne vrednosti KT in KS (slika 1, slika 2). Zeleni alarm je pomenil normalne vrednosti in nadaljevanje z ustaljeno terapijo. Rumeni alarm je pomenil mejno spremenjene vrednosti, kjer je bolnik prejel povratno informacijo in poduk o zdravem načinu življenja ter prehranskih navadah s strani diplomiранe medicinske sestre. Rdeči alarm je pomenil pomembno spremenjene vrednosti in potrebo po posvetu z zdravnikom ter spremembi zdravljenja.



Slika 1. Protokol za vodenje bolnikov z arterijsko hipertenzijo (AH). SKT – sistolični krvni tlak, DKT – dia-stolični krvni tlak.



Slika 2. Protokol za vodenje bolnikov s sladkorno boleznijo (SB) tipa 2. KS – krvni sladkor.

Standardna oskrba

V sklopu standardne oskrbe so bili bolniki vsaj enkrat letno pregledani pri specialistu družinske medicine in diplomirani medicinski sestri (referenčni sestri). Diplomirana medicinska sestra je opravila presejanje za zaplete AH in SB tipa 2 (dodatno tudi pregled nog in EKG), pregledala rezultate samokontrole KT in KS, ocenila psihosocialni status, izvedla kratko izobraževanje o nefarmakološkem zdravljenju, bolnika napotila v laboratorij za oceno doseganja ciljev zdravljenja in ob motivaciji na izobraževalne delavnice v sklopu centra za krepitev zdravja. Specialist družinske medicine je pregledal izvide preiskav, prilagodil redno terapijo in v primeru zapletov bolnika napotil k ustreznim specialistom. Sočasno so bolniki vsaj enkrat letno opravili tudi pregled pri oftalmologu v sklopu presejanja za diabetično retinopatijo.

Zbiranje podatkov

Ob vključitvi v raziskavo smo s pomočjo strukturirane ankete pridobili socio-demo-

grafske podatke (starost, spol) in klinične podatke (trajanje AH in SB tipa 2, vrsta zdravljenja). Med raziskavo smo ob vstopu in izstopu spremljali vrednosti SKT ter DKT, ki smo jih opredelili kot sedemdnevno povprečje jutranjih in večernih meritev KT v domačem okolju. Dodatno so bolniki ob vstopu, po treh, šestih ali dvanajstih mesecih opravili tudi odvzem krvi za določitev vrednosti KS na teče oz. HbA1c. Po dvanajstih mesecih od vstopa v raziskavo so bolniki opravili kontrolni pregled pri referenčni sestri, kjer so ponovno opravili tri meritve KT. Za veljavne vrednosti smo vzeli povprečje zadnjih dveh meritev.

Za pridobitev vpogleda v izkušnje bolnikov in zdravstvenih delavcev z uporabo telemonitoringa smo opravili polodprtne intervjuje, ki so v povprečju trajali dvanajst minut (razpon 6–45 minut). Intervjuje smo izvedli po telefonu s pomočjo tematskega vodnika, ki smo ga oblikovali, upoštevajoč predhodne raziskave in elemente matrike SWOT (18). Tematski vodnik je vseboval

teme, povezane z vstopom v raziskavo, potekom izobraževanja o uporabi telemedicinske opreme, občutki v povezavi s protokolom merjenja in uporabo telemedicinske opreme, tehničnimi težavami, prednostmi in slabostmi telemonitoringa ter predlogi za izboljšave. Intervjuje je opravila študentka medicine. Bolniki so bili pred izvedbo intervjuja seznanjeni z njegovim namenom in cilji ter s statusom izpraševalke. Za sodelovanje v intervjuju niso prejeli denarnega nadomestila. Intervjuje smo posneli z diktafonom in posnetek pogovora prepisali v besedilno obliko.

Kvantitativna analiza

Podatke smo analizirali s statističnim paketom za družbene vede (Statistical Package for the Social Sciences, IBM® SPSS®), za Windows®, različica 23. Številčne spremenljivke smo prikazali kot povprečja in standardne odklone. Za primerjavo razlik v vrednostih številčnih spremenljivk znotraj skupin smo uporabili t-test za odvisna vzorca. Za statistično značilne rezultate smo upoštevali vrednost $p < 0,05$.

Kvalitativna analiza

Kvalitativno analizo smo opravili s kombiniranim deduktivno-induktivnim pristopom (22). Za teoretski okvir smo vzeli štiri ideje matrike SWOT, s katero je možno prepoznati trenutne prednosti in slabosti ter iskati prihodnje priložnosti in grožnje (18). Prednosti se nanašajo na notranje dejavnike, ki pozitivno vplivajo na doseg dolgoročnega cilja (tj. vključitev telemonitoringa v delo ambulant družinske medicine), slabosti pa na notranje dejavnike, ki lahko vplivajo negativno. Priložnosti predstavljajo zunanje dejavnike, ki lahko pozitivno vplivajo na dolgoročni cilj, grožnje pa negativne zunanje dejavnike, na katere se moramo prilagoditi. Po večkratnem branju prepisa sta dva raziskovalca neodvisno kodirala prvih deset intervjujev z uporabo tematske matrike SWOT in po potrebi dodala kode, ki so bile

induktivno izpeljane iz intervjujev. Po kodiranju prvih desetih intervjujev je bil organiziran sestanek med koderjema, na katerem sta primerjala kodni drevesi in uskladila razlike. Če se nista mogla uskladiti, sta se povezala s tretjim, neodvisnim raziskovalcem. Nato so bili neodvisno kodirani še preostali intervjuji. Velikost vzorca je bila oblikovana po principu nasičenja podatkov, ki nastopi takrat, ko z analizo ne uspemo prepoznati več nobene nove teme. V raziskavi je prišlo do nasičenja po 14 intervjujih. Po zaključku kodiranja je prišlo do razkritja kodnih dreves obeh raziskovalcev in oblikovanja krovne kvalitativne analize.

REZULTATI

Opis vzorca

V opazovalno raziskavo so bili vključeni 104 bolniki. V prvih dveh tednih testnega obdobja je iz raziskave izstopilo deset bolnikov. Na koncu je bilo v raziskavo vključenih 94 bolnikov, od tega 51 moških (54,3 %) in 43 žensk (45,7 %), povprečna starost je znašala $57,8 \pm 6,8$ let. Izolirano AH je imelo 49 bolnikov (52,1 %), izolirano SB tipa 2 12 bolnikov (12,8 %), sočasno AH in SB tipa 2 pa 33 bolnikov (35,1 %). Povprečno trajanje AH je znašalo $8,0 \pm 5,1$ let, SB tipa 2 pa $6,1 \pm 3,8$ let. Telemonitoring KT je trajal tri mesece pri 40 bolnikih, šest mesecev pa pri 39 bolnikih. Telemonitoring KS je trajal tri mesece pri 16 bolnikih, šest mesecev pa pri 26 bolnikih.

V kvalitativni del raziskave je bilo vključenih 14 oseb (12 bolnikov, diplomirana medicinska sestra in specialistka družinske medicine). Povprečna starost je znašala 61 let, od tega je bilo deset žensk in štirje moški.

Kvantitativna analiza

V skupini s trimesečnim telemonitoringom smo po treh mesecih ugotavljalci statistično značilno nižje vrednosti SKT in HbA1c v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. V preostalih spremenljivkah devet mesecev po zaključku intervencije nismo ugotljali statistično značilnih razlik (tabela 1).

V skupini s šestmesečnim telemonitoringom smo po šestih mesecih ugotavljali statistično značilno nižje vrednosti SKT in DKT v primerjavi z izhodiščnimi vred-

nostmi. V preostalih spremenljivkah tudi šest mesecev po zaključku intervencije nismo ugotavljali statistično značilnih razlik (tabela 2).

Tabela 1. Opazovane klinične spremenljivke v času trimesečnega telemonitoringa in devet mesecev po njegovem zaključku. SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), M – povprečje (angl. *mean*), N – število preiskovancev, 95%-IZ – 95%-interval zaupanja, p – vrednost p (statistično značilni rezultati so prikazani s krepkim tiskom), HbA1c – glikirani hemoglobin.

Izhodišče M± SD	Stanje po treh mesecih M± SD	Stanje po dvanaajstih mesecih M± SD	Razlika ob zaključku telemonitoringa (95%-IZ); p	Razlika devet mesecev po koncu telemonitoringa (95%-IZ); p
Sistolični krvni tlak (mmHg)				
133,5 ± 13,2 N = 40	128,2 ± 11,1 N = 40	132,5 ± 10,6 N = 25	-5,3 (-8,1 do -2,5); p < 0,001	-2,8 (-7,1 do 1,4); p = 0,179
Diastolični krvni tlak (mmHg)				
80,5 ± 7,7 N = 40	80,1 ± 6,6 N = 40	77,5 ± 8,8 N = 25	-0,4 (-1,9 do 1,2); p = 0,659	-2,4 (-6,4 do 1,5); p = 0,213
Krvni sladkor na tešče (mmol/l)				
8,4 ± 1,6 N = 16	8,0 ± 1,6 N = 16	8,9 ± 2,3 N = 14	-0,4 (-1,1 do 0,4); p = 0,332	0,5 (-0,8 do 1,7); p = 0,433
HbA1c (%)				
7,4 ± 0,8 N = 10	7,0 ± 0,8 N = 10	7,9 ± 0,8 N = 10	-0,4 (-0,8 do -0,1); p = 0,033	0,3 (-0,3 do 0,8); p = 0,303

Tabela 2. Opazovane klinične spremenljivke v času šestmesečnega telemonitoringa in šest mesecev po njegovem zaključku. SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), M – povprečje (angl. *mean*), N – število preiskovancev, 95%-IZ – 95%-interval zaupanja, p – vrednost p, HbA1c – glikirani hemoglobin.

Izhodišče M± SD	Stanje po šestih mesecih M± SD	Stanje po dvanaajstih mesecih M± SD	Razlika ob zaključku telemonitoringa (95%-IZ); p	Razlika šest mesecev po zaključku telemonitoringa (95%-IZ); p
Sistolični krvni tlak (mmHg)				
132,6 ± 12,1 N = 39	124,5 ± 7,1 N = 39	132,6 ± 7,6 N = 26	-8,0 (-11,2 do -4,7); p < 0,001	-1,5 (-6,1 do 3,0); p = 0,492
Diastolični krvni tlak (mmHg)				
79,7 ± 7,0 N = 39	77,7 ± 6,6 N = 39	80,0 ± 6,4 N = 26	-2,0 (-3,6 do -0,3); p = 0,021	0,0 (-2,2 do 2,2); p = 1,000
Krvni sladkor na tešče (mmol/l)				
7,8 ± 1,3 N = 26	7,2 ± 1,2 N = 26	8,2 ± 2,2 N = 23	-0,6 (-1,3 do 0,1); p = 0,074	0,4 (-0,7 do 1,6); p = 0,466
HbA1c (%)				
7,0 ± 0,6 N = 18	7,1 ± 1,0 N = 18	7,0 ± 0,7 N = 16	0,1 (-0,3 do 0,6); p = 0,491	0,1 (-0,4 do 0,6); p = 0,710

Kvalitativna analiza

Tematska analiza je razkrila štiri teme in 13 podtem, ki so prikazane v tabeli 3.

Prednosti

Bolniki so v telemonitoringu prepoznali številne prednosti. Kot prednost so izpostavili možnost opravljanja storitev na daljavo, saj so lahko terapijo prilagajali glede na oddane vrednosti KT ali KS, z aplikacijo so naročali tudi zdravila. Dodatno so opažali tudi večjo zanesljivost meritev v domačem okolju in odsotnost učinka bele halje. To prednost so prepoznali tudi zdravstveni delavci, saj so na podlagi meritev lahko prilagajali terapijo in jo v nekaterih primerih tudi ukinjali. Bolniki so opisali, da so jih redne meritve motivirale za spremembe življenjskega sloga. S spremeljanjem meritev so se naučili odnosa med redno fizično aktivnostjo in vrednostmi KS. V času respiratornih okužb so zlasti starejši bolniki videli prednost v zmanjšanem tveganju za prenos okužb. Nekatere prepoznane prednosti so prikazane v sledečih navedkih.

»Ni bilo potrebno hoditi k zdravniku, vse si lahko opravil od doma, bilo je bolj enostavno.« (bolnik 2, moški, 52 let)

»V ambulanti sem imela pritisk vedno bolj visok, doma pa vedno v mejah normale.« (bolnica 11, ženska, 62 let)

»Raje opravljam meritve od doma, kakor da hodim tja [v zdravstveni dom] in se okužim.« (bolnica 5, ženska, 52 let)

»Pri nekaterih bolnikih smo morali zaradi prenizkih vrednosti krvnega tlaka v domačem okolju ukinjati antihipertenzivno terapijo.« (zdravnica, ženska, 50 let)

Slabosti

Bolniki so v času spremeljanja na daljavo navajali občutek napetosti pred opravljanjem meritev, kar se je na koncu kazalo s povišanimi vrednostmi KT in potnimi rokami. Zdravstveni delavci so prepoznali, da so se nekateri bolniki nenatančno držali protokola in opravljali še več meritev. Po drugi strani so nekateri prevzeli aparate, nato pa opravili malo meritev in imeli odpor do merjenja. Z izvedbenega vidika so bolniki navajali počasen odzivni čas telemedicinskega centra, saj je včasih minilo več dni od meritve do odziva, hkrati pa so pogrešali osebni stik z zdravnikom. V skupini starejših so pri meritvah morali pomagati družinski člani. Nekatere prepoznane slabosti so prikazane v sledečih navedkih.

Tabela 3. Kodno drevo s temami in podtemami, prepoznanimi v kvalitativni analizi.

Teme	Podteme
Prednosti	<ul style="list-style-type: none"> • Opravljanje storitev na daljavo, • samokontrola kroničnih bolezni, • zanesljivost meritev in • preprečevanje prenosa okužb.
Slabosti	<ul style="list-style-type: none"> • Preobremenjenost z meritvami, • počasen odzivni čas, • odsotnost osebnega stika, • slaba adherenca do protokola merjenja in • obremenitev družinskih članov.
Priložnosti	<ul style="list-style-type: none"> • Hitrejše ukrepanje ob akutnih poslabšanjih in • opolnomočenje.
Nevarnosti	<ul style="list-style-type: none"> • Breme moderne tehnologije pri starejših in • slaba vključitev v življenjsko okolje posameznika.

»Posamezni bolniki so poleg po protokolu predpisanih meritev izvajali še dodatne meritve in bili ob tem v velikem stresu, stalno so žeeli telekonzultacije. Drugi so zelo hitro nehali pošljati meritve in splen niso sodelovali.« (medicinska sestra, ženska, 42 let)

»Problem je bil počasen odzivni čas, ampak to je verjetno problem aplikacije.« (bolnik 2, moški, 52 let)

»Pogrešal sem kakšen pogovor z zdravnico.« (bolnik 12, moški, 56 let)

»Meritve sem opravljala, kot me je naučila medicinska sestra. V primeru težav sta mi pomagala sin in hčerka.« (bolnica 5, ženska, 52 let)

Priložnosti

Bolniki so glavno priložnost telemonitoringa prepoznali v hitrejšem prepoznavanju poslabšanj in hitrejšem ukrepanju. Zdravstveni delavci so opisali primere opolnomočenja, kjer so bolniki s telemonitoringom boljše spoznali svojo bolezen in ob povišanih vrednostih spremenili življenjski slog, da bi dosegli boljšo urejenost, kar je držalo zlasti za bolnike s SB tipa 2. Sledenča navedka opisuje nekatere zaznane priložnosti.

»Oni pogledajo meritve, ki jih pošleš. Če je kaj narobe, te tako ali tako hitro pokličejo.« (bolnica 11, ženska, 70 let)

»Bolniki so opisovali primere, ko so povečali svojo fizično aktivnost in pazili pri vnosu hrane, da bi izboljšali urejenost svoje sladkorne bolezni.« (zdravnica, ženska, 50 let)

Nevarnosti

Bolniki in zdravstveni delavci so kot glavno nevarnost telemonitoringa prepoznali v odporu do izvajanja rednih meritev in neprilagojenost posamezniku. Opisali so različne situacije, v katere so morali vključiti telemonitoring, in izpostavili, da telemonitoring ni vedno prilagojen vsakdanjim aktivnostim. Sočasno so starejši izpostavili strah pred uporabo moderne tehnologije in breme, ki so ga čutili, zlasti ob učenju

rokovanja z opremo. Sledenča navedka opisuje nekatere zaznane nevarnosti.

»Prvič me je bilo malo strah, če mi bo vse to uspelo, ker nimam računalnika, ampak samo telefon. Malo si v dilemi, ko se v teh letih učiš nekaj novega.« (bolnica 9, ženska, 62 let)

»V bistvu se mi je cel dan zdelo, da sem bila obsedena s tem. Kdaj bo ta ura, da bo treba opraviti meritve?« (bolnica 1, ženska, 66 let)

RAZPRAVA

Telemonitoring KT in KS je pri motiviranih bolnikih z novoodkrito ali neurejeno AH ali SB tipa 2 izvedljiva in na kratki rok učinkovita metoda spremeljanja na daljavo v ambulanti družinske medicine. V raziskavi ugotavljamo statistično značilno nižje vrednosti SKT in DKT v skupini s šestmesečnim telemonitoringom kot tudi statistično značilno nižje vrednosti SKT in HbA1c v skupini s trimesečnim telemonitoringom. Dolgoročnega učinka nismo uspeli dokazati v nobeni skupini. V kvalitativni analizi smo ugotovili, da so bolniki telemonitoring prepoznali kot pozitivno dopolnitve k standardni obravnavi v ambulanti, a so občasno pogrešali stik z zdravnikom in bili prekomerno obremenjeni z meritvami. Pri starejših se je ob vključevanju pojabil strah pred uporabo, pri sprva motiviranih bolnikih pa je sledil hiter upad zanimanja za izvajanje meritev.

V predhodnih naključno izbranih nadzorovanih raziskavah na primarni ravni na področju telemonitoringa KT so podobno kot pri naši raziskavi ugotovili klinično pomembno nižje vrednosti SKT in DKT po šestih mesecih spremeljanja v testni skupini. Glede na razmeroma nizke povprečne vstopne vrednosti KT v naši raziskavi pa so bile razlike po šestih mesecih pri drugih raziskavah še višje; v obsegu 14–22 mmHg za SKT ter 5–9 mmHg za DKT (23–27). Absolutna razlika glede na standardno oskrbo je nato znašala 6 mmHg za SKT in 3 mmHg za DKT, kar je klinično povezano

z do 10-% znižanjem za veliki srčno-žilni dogodek (17). Podobno kot pri naši raziskavi so kratkotrajni učinek trimesečnega telemonitoringa na urejenost KT dokazali tudi Wakefield in sodelavci (28). Dolgoročen učinek je bil preverjen zgolj po 12- in 18-mesečnem telemonitoringu, kjer so klinični učinek opažali še eno leto po zaključku, nato je učinek izzvenel (26, 29).

Na področju telemonitoringa KS so predhodne randomizirane kontrolirane raziskave ugotavljale klinično pomembno nižje vrednosti HbA1c v testni skupini, ki so se po šestih mesecih telemonitoringa znižale za 0,5–2,0 % (9, 30–34). Absolutna razlika glede na standardno oskrbo je po šestih mesecih nato znašala 0,4–0,5 % (9, 30–34). Dolgoročen učinek po zaključku telemonitoringa KS še ni bil preverjen, so pa Shea in sodelavci ugotovili, da ob stalnem petletnem telemonitoringu vztraja tudi klinični učinek (34). Nasprotno kot predhodne raziskave v naši raziskavi nismo zanesljivo potrdili klinično pomembnega znižanja HbA1c. V skupini s trimesečnim telemonitoringom smo sicer zaznali statistično značilno nižje vrednosti HbA1c po treh mesecih, a je bil vzorec premajhen, da bi lahko sklepali na širšo populacijo, hkrati pa učinka nismo zaznali v skupini s šestmesičnim telemonitoringom. To je deloma posledica dobre urejenosti SB tipa 2 ob vstopu v raziskavo, pa tudi posledica manj intenzivnega režima merjenja KS. Do podobnih ugotovitev kot v naši raziskavi so v manjši skupini bolnikov s SB tipa 2 prিঃli tudi Wakefield in sodelavci (28).

V kvalitativni analizi smo podobno kot predhodne raziskave prepoznali vlogo telemonitoringa pri krepitevi sposobnosti samovodenja bolezni, dostopnosti do zdravstvene oskrbe in večje zanesljivosti opravljenih meritev. Zaradi večje vključnosti v proces zdravljenja so bolniki svoje težave zgodaj prepoznali in bili pripravljeni sodelovati pri spremembah življenskega sloga. Če so mladi telemedicino videli

kot priložnost, so starejši slednjo sprva zaznavali kot nevarnost. Zato so za dolgoročno uspešnost telemonitoringa nujni osebni angažma družinskega zdravnika pri izbiri in naboru bolnikov, jasna predstavitev prednosti takšnega načina vodenja in stalna ter zanesljiva podpora s strani telemedicinskega centra. Ravno osmislitev nadzora nad svojo boleznijo je ključna za uspeh telemonitoringa, kar so ugotavljale tudi predhodne kvalitativne raziskave (35–37). Delni prenos vodenja kronične bolezni na bolnika lahko po drugi strani namesto razbremenitve vodi v dodatne obremenitve družinskih zdravnikov, zlasti ob slabo premišljeni klinični poti (35). Do slednje lahko pride tudi v slovenskem zdravstvenem prostoru, saj trenutno še ni enotne klinične poti za telemedicinsko vodenje kroničnih bolnikov, telemonitoring kroničnih bolezni pa je zaživel zgolj v obliki pilotnih projektov.

Naša raziskava ima številne omejitve. Gre za pilotno raziskavo enega centra, zato naših rezultatov ni možno posplošiti na celotno populacijo. Ker je šlo za pilotno raziskavo, katere glavni namen je bil preveriti izvedljivost telemonitoringa v ambulantah družinske medicine, v raziskavo ni bilo vključene primerjalne skupine. Vzorec bolnikov je bil majhen, a smo kljub temu uspeli dokazati klinično učinkovitost za KT. Sočasno so bili v raziskavo vključeni mlajši motivirani bolniki, ki so že znali uporabljati sodobno tehnologijo, medtem ko je klinični učinek treba preveriti tudi v skupini starejših (11). Za izhodiščno in primerjalne vrednosti KT smo uporabili sedemdnevno povprečje meritev KT, medtem ko se kot zlati standard priporoča 24-urno merjenje KT (20). Zadnjo omejitev predstavlja termin izvedbe polodprtih intervjujev, saj so bili izvedeni leto dni po zaključku telemonitoringa, zato obstaja nevarnost pristranosti spominjanja.

Za širitev mreže telemonitoringa v Sloveniji so potrebne nadaljnje naključno

izbrane nadzorovane multicentrične klinične raziskave, ki bi bolnike spremljale dlje časa, hkrati pa bi učinkovitost preverile tudi v skupini starejših bolnikov z več boleznimi. Umestitev telemonitoringa v obseg dela ambulante družinske medicine z razširjenim timom se zdi dobra strategija razvoja vnaprej, a ob dodatnih kadrovskih okrepitevah. Protokol merjenja KT ob vstopu in nato v obliki sedemdnevnega profila na vsake tri mesece je pokazal dobro klinično učinkovitost, a bi bilo protokol smiselno spremeniti tako, da bi bolniki izvajali tudi občasne presejalne meritve KT na vsakih 14 dni. Presejanje vrednosti KS na vsake tri mesece se je pri bolnikih s SB tipa 2 izkazalo kot nezadostno, zato bi bilo smiselno uvesti redno presejanje vsaj enkrat mesečno. Naše izkušnje sicer kažejo, da so nekateri bolniki opravili več meritev kot pri-

poročeno, po drugi strani pa so se pri tistih, ki so opravljali meritve na vsake tri mesece, pojavljala številna tehnična vprašanja. Za izboljšanje sodelovanja bolnikov pri meritvah KS bi bilo v prihodnje namesto merilcev KS iz kaplje periferne krvi smiselno uvesti sisteme s senzorjem za odčitavanje ravni KS iz medceličnine.

FINANCIRANJE

Projekt (Razumevanje in analiza potreb uporabnikov za razvoj e-storitev integrirane socialne in zdravstvene oskrbe v družbi staranja, št. L5-9337) je sofinancirala Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije.

Avtorji izjavljamo, da pri izvedbi in interpretaciji rezultatov projekta ne obstaja navzkrižje interesov.

LITERATURA

1. Zhang W, Cheng B, Zhu W, et al. Effect of telemedicine on quality of care in patients with coexisting hypertension and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Telemed J E Health.* 2021; 27 (6): 603–14.
2. Steventon A, Bardsley M, Doll H, et al. Effect of telehealth on glycaemic control: Analysis of patients with type 2 diabetes in the Whole Systems Demonstrator cluster randomised trial. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14: 334.
3. Božič Ješe N, Knez J, Dolenc P, et al. May measurement month 2019: An analysis of blood pressure screening results from Slovenia. *Eur Heart J Suppl.* 2021; 23 (Suppl B): B131–B3.
4. Petek Šter M, Barbič Žagar B. Treatment of patients with arterial hypertension in family medicine in Slovenia – Assessment of the situation after the introduction of model practices. *Zdrav Vestn.* 2021; 90 (9–10): 478–87.
5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas, 9th edition.* *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 157: 107843.
6. Paulin S, Nadrag P, Kelšin N, et al. Ožji nabor kazalnikov za spremeljanje obvladovanja sladkorne bolezni v Sloveniji. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019.
7. Basudev N, Crosby-Nwaobi R, Thomas S, et al. A prospective randomised controlled study of a virtual clinic integrating primary and specialist care for patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2016; 33 (6): 768–76.
8. Wild SH, Hanley J, Lewis SC, et al. supported telemonitoring and glycemic control in people with type 2 diabetes: The telescot diabetes pragmatic multicenter randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2016; 13 (7): e1002098.
9. Nicolucci A, Cercone S, Chiriaci A, et al. A randomized trial on home telemonitoring for the management of metabolic and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2015; 17 (8): 563–70.
10. Klemenc-Ketis Z, Stojnić N, Zavrnik Č, et al. Implementation of integrated primary care for patients with diabetes and hypertension: A case from Slovenia. *Int J Integr Care.* 2021; 21 (3): 15.
11. Mihevc M, Zavrnik Č, Mori Lukancič M, et al. Telemonitoring of elderly with hypertension and type 2 diabetes at the primary care level: Protocol for a multicentric randomized controlled pilot study. *Zdr Varst.* 2022; 61 (4): 216–23.
12. Tuckson RV, Edmunds M, Hodgkins ML. Telehealth. *N Engl J Med.* 2017; 377 (16): 1585–92.
13. Verdnik A, Virtič T, Dinevski D. Telemedicinske storitve v družinski medicini. *Infor Med Slov.* 2021; 26 (1–2): 32–8.
14. Omboni S, McManus RJ, Bosworth HB, et al. Evidence and recommendations on the use of telemedicine for the management of arterial hypertension. *Hypertension.* 2020; 76 (5): 1368–83.
15. Timpel P, Oswald S, Schwarz PEH, et al. Mapping the evidence on the effectiveness of telemedicine interventions in diabetes, dyslipidemia, and hypertension: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Med Internet Res.* 2020; 22 (3): e16791.
16. Abaza H, Marschollek M. mHealth application areas and technology combinations: A comparison of literature from high and low/middle income countries. *Methods Inf Med.* 2017; 56 (7): e105–22.
17. Ettehad D, Erdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387 (10022): 957–67.
18. Benzaghta MA, Elwala A, Mousa MM, et al. SWOT analysis applications: An integrative literature review. *JGBl.* 2021; 6 (1): 55–73.
19. Nacionalni inštitut za javno zdravje: Kazalniki zdravja v občini Trebnje v letu 2019 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2022 [citirano 2023 Jan 14]. Dosegljivo na: <https://obcene.niz.si/obcene/trebnje/130/2019/>
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39 (33): 3021–104.
21. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2019; 41 (2): 255–323.
22. Brooks J, Mccluskey S, Turley E, et al. The utility of template analysis in qualitative psychology research. *Qual Res Psychol.* 2015; 12 (2): 202–22.
23. Bove AA, Hormko CJ, Santamore WP, et al. Managing hypertension in urban underserved subjects using telemedicine-A clinical trial. *Am Heart J.* 2013; 165 (4): 615–21.

24. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, et al. Long-term outcomes of the effects of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure among adults with uncontrolled hypertension: Follow-up of a cluster randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2018; 1 (5): e181617.
25. McKinstry B, Hanley J, Wild S, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: Multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2013; 346: f3030.
26. McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): An unmasked randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (10124): 949–59.
27. Mihevc M, Zavrnik Č, Virtič T, et al. Telemonitoring of seniors with comorbid hypertension and type 2 diabetes: Study protocol and first preliminary results of a randomised multicenter pilot study. *Int J Integr Care.* 2022; 22 (S3): 36.
28. Wakefield BJ, Koopman RJ, Keplinger LE, et al. Effect of home telemonitoring on glycemic and blood pressure control in primary care clinic patients with diabetes. *Telemed J E Health.* 2014; 20 (3): 199–205.
29. Maciejewski ML, Bosworth HB, Olsen MK, et al. Do the benefits of participation in a hypertension self-management trial persist after patients resume usual care? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014; 7 (2): 269–75.
30. McFarland M, Davis K, Wallace J, et al. Use of home telehealth monitoring with active medication therapy management by clinical pharmacists in veterans with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2012; 32 (5): 420–6.
31. Stone RA, Rao RH, Sevick MA, et al. Active care management supported by home telemonitoring in veterans with type 2 diabetes: The DiaTel randomised controlled trial. *Diabetes Care.* 2010; 33 (3): 478–84.
32. Tang PC, Overhage JM, Chan AS, et al. Online disease management of diabetes: Engaging and motivating patients online with enhanced resources-diabetes (EMPOWER-D), A randomised controlled trial. *J Am Med Inform Assoc.* 2013; 20 (3): 526–34.
33. Warren R, Carlisle K, Mihala G, et al. Effects of telemonitoring on glycaemic control and healthcare costs in type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *J Telemed Telecare.* 2018; 24 (9): 586–95.
34. Shea S, Weinstock RS, Teresi JA, et al. A randomised trial comparing telemedicine case management with usual care in older, ethnically diverse, medically underserved patients with diabetes mellitus: 5 year results of the IDEATel study. *J Am Med Inform Assoc.* 2009; 16 (4): 446–56.
35. Hanley J, Pinnock H, Paterson M, et al. Implementing telemonitoring in primary care: Learning from a large qualitative dataset gathered during a series of studies. *BMC Fam Pract.* 2018; 19 (1): 118.
36. Morton K, Dennison L, Bradbury K, et al. Qualitative process study to explore the perceived burdens and benefits of a digital intervention for self-managing high blood pressure in Primary Care in the UK. *BMJ Open.* 2018; 8 (5): e020843.
37. Hanley J, Ure J, Pagliari C, et al. Experiences of patients and professionals participating in the HITS home blood pressure telemonitoring trial: A qualitative study. *BMJ Open.* 2013; 3 (5): e002671.

Jana Svetičič Marinko¹, Sandra Simonovič²

Vpliv nefarmakoloških ukrepov na pojavnost noric v času epidemije koronavirusne bolezni 2019 v Sloveniji

The Impact of Non-pharmaceutical Interventions on Chickenpox Incidences During the Coronavirus Disease 2019 Epidemic in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: norice, koronavirusna bolezen 2019, prijavljeni primeri, epidemiologija, nefarmakološki ukrepi

IZHODIŠČA. Številne države so uvedle nefarmakološke ukrepe, da bi upočasnile širjenje koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19). Namen raziskave je ugotoviti, kako so se spremenile epidemiološke značilnosti noric od marca leta 2020 oz. po uvedbi nefarmakoloških ukrepov za preprečevanje in obvladovanje epidemije COVID-19. Pričakujemo, da se je število prijavljenih primerov noric v Sloveniji med epidemijo znižalo. METODE. Zbrali smo podatke o prijavljenih primerih noric v Sloveniji med letoma 2015 in 2021. Podatki so obsegali spol, starostno skupino in mesec prijave primera noric. REZULTATI. Od začetka epidemije COVID-19 se je število prijavljenih primerov noric znižalo. Med letoma 2015 in 2019 je bila povprečna letna pojavnostna stopnja noric 546,3 na 100.000 prebivalcev, v letih 2020 in 2021 pa je opazen močan upad. V letu 2020 je znašala 210,0, v letu 2021 pa 227,4 na 100.000 prebivalcev. Najnižja stopnja je bila zabeležena leta 2020, ko je bila prvič razglašena epidemija COVID-19. RAZPRAVA. Glede na podatke o prijavljenih primerih noric v preteklosti lahko sklepamo, da je upad v številu prijavljenih primerov noric zelo verjetno posledica različnih ukrepov, ki so bili sprejeti za preprečevanje in obvladovanje epidemije COVID-19.

ABSTRACT

KEY WORDS: chickenpox, coronavirus disease 2019, reported cases, epidemiology, non-pharmaceutical interventions

BACKGROUNDS. Many countries have implemented non-pharmaceutical interventions to slow the spread of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). The purpose of the article is to determine if and how the epidemiological characteristics of chickenpox have changed since March 2020, which marked the introduction of non-pharmaceutical preventive measures against the COVID-19 epidemic. Our expectations are that during the epidemic

¹ Jana Svetičič Marinko, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Ljubljana, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; jana.sveticic-marinko@nijz.si

² Sandra Simonovič, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Ljubljana, Zaloška cesta 29, 1000 Ljubljana; sandra.simonovic@nijz.si

the number of reported cases of chickenpox in Slovenia has indeed decreased. METHODS. We have assessed data on the reported cases of chickenpox in Slovenia collected between 2015 and 2021, which included information regarding gender, age group, and the month when disease was reported. RESULTS. Since the onset of the COVID-19 epidemic, the number of reported chickenpox cases has decreased. Between 2015 and 2019, the average annual incidence rate of chickenpox was 546.3 per 100,000 people, with a sharp decline observed in 2020 and 2021. In 2020, it was 210.0, and in 2021 it was 227.4 per 100,000 people. The lowest incidence rate was recorded in 2020 when the COVID-19 epidemic was declared for the first time. DISCUSSION. Based on the collected data, we can conclude that the observed decline in the number of reported chickenpox cases is very likely due to various protective measures being implemented during the COVID-19 epidemic.

IZHODIŠČA

Poznavanje povzročitelja, poti širjenja in poteka okužb je ključno za obvladovanje epidemije. Koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) spada med respiratorne viruse. Prenaša se z izločki dihal (kapljično), po zraku (aerogeno) in posredno preko površin in predmetov, ki so onesnaženi z izločki dihal (kontaktno) (1, 2).

Za preprečevanje širjenja koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19), ki jo povzroča SARS-CoV-2, so se nefarmakološki ukrepi širše izvajali od marca leta 2020. Čeprav se nekateri ukrepi razlikujejo po posameznih državah in okoljih, je imela večina strategij za preprečevanje in obvladovanje bolezni COVID-19 ključne naslednje nefarmakološke ukrepe: upoštevanje medsebojne razdalje in omejevanje družbenih stikov ter gibanja, higiena rok in kašla, uporaba zaščitnih mask, razkuževanje, testiranje in osamitev okuženih oseb ter sledenje stikom obolelih. Cilj nefarmakoloških ukrepov je bil zmanjšati prenos bolezni. Zgodovinsko gledano omejevalni ukrepi niso novost, saj so jih že proučevali in uporabljali kot pomembno strategijo za upočasnitev širjenja novih okužb, vendar pa se v sodobnem času pred pandemijo COVID-19 še nikoli niso uporabljali v tolikšni meri (3–5).

Nefarmakološki ukrepi, ki so se izvajali zaradi bolezni COVID-19, so močno zmanjšali tudi pojavnost številnih drugih nalezljivih bolezni, kot so norice (6–8).

Norice so nalezljiva izpuščajna bolezen, za katero večinoma zbolijo otroci. Po številu prijav so norice med najpogostejšimi nalezljivimi boleznimi v Sloveniji. Kljub temu da je potek bolezni navadno predvidljiv in lahek, lahko pride do resnih zapletov in celo do smrti, predvsem pri novorojenčkih, odraslih bolnikih, nosečnicah in pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo (9–11). Norice povzroča virus varičele zostra (angl. *varicella-zoster virus*, VZV). Prenaša se podobno kot SARS-CoV-2; kapljično in aerogeno. Širjenje noric lahko preprečimo z osamitvijo bolnika in upoštevanjem splošnih ukrepov za preprečevanje aerogenih okužb (12).

Namen raziskave je bil ugotoviti, kako so se spremenile epidemiološke značilnosti noric v času epidemije COVID-19 oz. po uvedbi nefarmakoloških ukrepov za preprečevanje in obvladovanje COVID-19.

Pričakujemo, da se je število prijavljenih primerov noric v Sloveniji med epidemijo znižalo.

METODE

V retrospektivni raziskavi smo pogledali podatke o prijavljenih primerih noric v Sloveniji v obdobju 2015–2021. Vir poda-

tkov je bila nacionalna zbirka podatkov o nalezljivih boleznih, ki jo vodi Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) (slika 1).

Za izračun stopnje prijavljenih primerov noric na 100.000 prebivalcev smo uporabili podatke iz Statističnega urada Republike Slovenije (SURS). Upoštevali smo število vseh prebivalcev v Sloveniji.

Podatki o prijavljenih primerih noric v Sloveniji so bili računalniško obdelani, analizirani in grafično predstavljeni po mesecih in letih prijave za obdobje 2015–2021, strukturirani po spolu in po starosti.

Center za nalezljive bolezni NIJZ preko območnih enot zbira podatke o nalezljivih boleznih, proučuje epidemiološke značilnosti in determinante, ocenjuje tveganja in predлага ukrepe za njihovo obvladovanje (13). V Sloveniji prijavo nalezljivih bolezni predpisuje Zakon o nalezljivih boleznih (14). Režim prijavljanja določa Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje (15). Pravilnik razvršča nalezljive bolezni, zaradi katerih se izvajajo splošni in posebni ukrepi, v štiri skupine. Norice razvršča v drugo skupino, v katero sodijo bolezni, ki se prijavljajo v roku treh dni po postavitvi diagnoze. Pojavnost noric oce-

nimo na osnovi prijav, ki jih zdravniki posredujejo v skladu z zakonskimi obveznostmi. Območne enote NIJZ prijave nalezljivih bolezni vnesejo v računalniški program Survival, ki je povezan z nacionalno zbirko podatkov o nalezljivih boleznih.

REZULTATI

V obdobju 2015–2021 je bilo v slovensko nacionalno zbirko podatkov skupno prijavljenih 65.760 primerov noric. V večini primerov je šlo za norice brez zapletov. Število prijavljenih primerov noric v letu 2020 je za 64 % nižje kot v letu 2019, v letu 2021 pa za 60,8 % nižje v primerjavi z letom 2019 (tabela 1).

V obdobju 2015–2019 je bila povprečna letna pojavnostna stopnja noric 546,3 na 100.000 prebivalcev, 210,0 v letu 2020 in 227,4 na 100.000 prebivalcev v letu 2021. Pojavnost je bila podobna pri moških in ženskah; zbolelo je nekaj več moških. Večina primerov je bila v starosti mlajših od 15 let, najvišjo stopnjo obolevanja pa so imeli otroci v starostni skupini do štirih let (tabela 2).

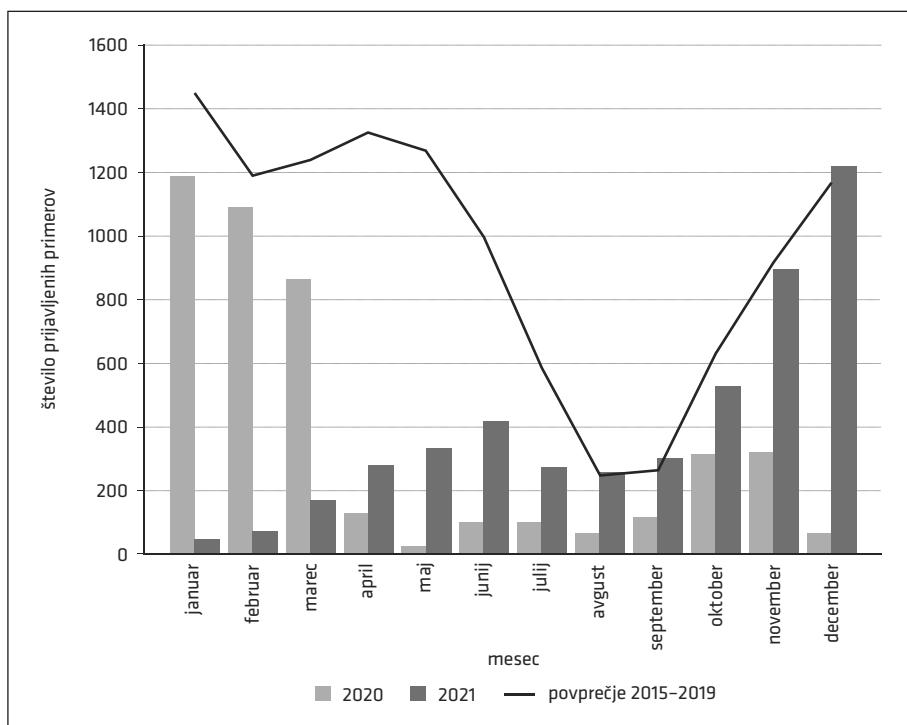
Na sliki 1 prikazujemo število prijavljenih primerov noric po mesecih za leta 2020 in 2021 ter petletno povprečje za leta 2015–2019. V petletnem povprečju smo

Tabela 1. Število prijavljenih primerov noric z zapleti in brez njih v Sloveniji, v letih 2015–2021.

Leto	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Varičelni meningitis	4	6	1	2	10	0	2
Varičelni encefalitis	0	2	4	0	1	0	0
Varičelna pljučnica	1	1	1	1	2	2	1
Norice z drugimi zapleti	73	126	87	190	216	49	72
Norice brez zapletov	11.063	13.971	9.327	9.475	12.001	4.352	4.717
Skupaj	11.141	14.106	9.420	9.668	12.230	4.403	4.792
Primeri/100.000 prebivalcev	539,7	683,3	455,9	467,0	585,4	210,0	227,4

Tabela 2. Prijavljene pojavnostne stopnje noric na 100.000 prebivalcev po spolu in starosti v Sloveniji, v letih 2015–2021.

Povprečje 2015–2019							
Starostna skupina	0-4	5-9	10-14	15-19	20-29	≥ 30	SKUPAJ
Ženske	37.541,2	9.511,1	313,3	87,2	61,4	15,8	526,9
Moški	37.766,5	9.300,1	321,9	81,0	50,3	21,3	565,9
SKUPAJ	37.656,1	9.402,3	317,7	84,0	55,7	18,5	546,3
2020							
Starostna skupina	0-4	5-9	10-14	15-19	20-29	≥ 30	SKUPAJ
Ženske	3.156,2	837,1	119,9	28,7	26,7	5,9	202,5
Moški	3.190,8	837,8	111,3	33,1	11,2	9,0	217,5
SKUPAJ	3.119,3	836,4	115,5	30,9	18,4	7,4	210,0
2021							
Starostna skupina	0-4	5-9	10-14	15-19	20-29	≥ 30	SKUPAJ
Ženske	3.251,2	1.219,5	94,8	37,2	16,1	4,7	220,2
Moški	3.309,0	1.187,6	122,7	20,5	7,0	6,7	234,6
SKUPAJ	3.281,1	1.203,1	109,1	28,6	11,2	5,7	227,4



Slika 1. Število prijavljenih primerov noric v Sloveniji po mesecih za leti 2020 in 2021 ter petletno povprečje za leta 2015–2019.

največ primerov noric zabeležili januarja, najmanj pa avgusta. Kot je razvidno, je do precejšnjega padca v številu prijavljenih primerov noric prišlo v marcu leta 2020, še bolj pa v aprilu in maju. Nizko število primerov se je nadaljevalo do konca leta 2020 in tudi v prvi polovici leta 2021.

RAZPRAVA

Ugotovitve retrospektivne analize nacionalne zbirke podatkov so razkrile ključne epidemiološke značilnosti prijavljenih primerov noric v Sloveniji v obdobju 2015–2021. Število prijavljenih primerov noric je bilo v obdobju pandemije COVID-19 znatno nižje kot v predhodnem obdobju. Večina ljudi je okužbo prebolela v otroškem obdobju (11).

V povprečju je bilo med letoma 2015 in 2019 največ prijavljenih primerov v januarju ter od marca do maja, najmanj pa avgusta in septembra. Izbruhi noric se pojavljajo predvsem v poznih zimskih in zgodnjih spomladanskih mesecih (11). V času epidemije COVID-19 je po naših podatkih prišlo do precejšnjega padca v številu prijavljenih primerov noric v marcu 2020, še bolj v aprilu in maju istega leta, torej v mesecih, ko je pojavnost noric sicer najvišja. Izredno nizka pojavnost je v letu 2020 vztrajala do konca leta in se je nadaljevala tudi v prvih mesecih leta 2021. Število prijav se je nato začelo rahlo vzpenjati in meseca decembra leta 2021 celo nekoliko preseglo povprečno število prijav iz vseh prejšnjih opazovanih let tega meseca.

VZV se prenaša podobno kot virus SARS-CoV-2; kapljično in aerogeno, zato bi zmanjšanje prijavljenih primerov noric v letu 2020 in prvih mesecih leta 2021 lahko razložili z uvedbo nefarmakoloških ukrepov, sprejetih za preprečevanje in obvladovanje bolezni COVID-19, večanje števila v drugi polovici leta 2021 pa z omilitvijo ukrepov, sprejetih glede na epidemiološko situacijo v državi.

Do podobnih ugotovitev o upadu primerov noric so prišli tudi v tujini (16–18).

Launay in sodelavci so v Franciji dokazali, da se je v pandemiji med prvim zaprtjem države (angl. *lockdown*) pojavnostna stopnja noric zmanjšala za 90 % glede na pričakovano pojavnost. Opredelili so, da je zmanjšanje pojavnosti noric verjetno posledica izvedenih ukrepov proti širjenju bolezni COVID-19 (19).

Statistično značilen upad v številu primerov noric v prvih mesecih pandemije so potrdili Ullrich in sodelavci v raziskavi v Nemčiji, kjer so ugotavljali vpliv ukrepov, ki so bili sprejeti zaradi bolezni COVID-19, na vse prijavljive nalezljive bolezni v državi (20).

Bright in sodelavci so v Avstraliji spremljali pojavnost noric od januarja do junija v letih 2019 in 2020 in zaznali 33 %-upad v številu primerov v letu 2020 glede na leto 2019 (21).

Ghaznavi in sodelavci so v raziskavi na Japonskem spremljali pojavnost najpogostejših otroških nalezljivih bolezni med pandemijo. Njihove ugotovitve nakazujejo, da se je pojavnost sedmih otroških nalezljivih bolezni, med katerimi so tudi norice, med pandemijo zmanjšala. To je soprodo z uvedbo ukrepov za obvladovanje števila okužb s SARS-CoV-2 (8).

O padcu pojavnosti noric v letu 2020 v primerjavi z letom 2019 poročajo tudi v raziskavi iz Tajvana, kjer so Lai in sodelavci spremljali število primerov 14 aerogeno oz. kapljično prenosljivih bolezni (22).

Norice so bolezen, proti kateri se je možno cepiti. V Sloveniji cepljenje proti noricam ni uvrščeno v program obveznega cepljenja. Priporoča se posameznikom, ki noric še niso preboleli in pripadajo skupinam z večim tveganjem za težji potek bolezni. Cepljenje proti noricam je priporočljivo tudi za osebe, ki še niso prebolele noric in ki so pri svojem delu izpostavljeni nevarnosti okužbe ali pri svojem delu lahko prenesejo okužbo na druge osebe (predvsem zaposleni v zdravstvenih zavodih). Priporočljivo je tudi za vse osebe, ki

niso prebolele noric, še posebej za ženske v rodni dobi ter družinske člane oseb, ki imajo oslabljeno imunost. Cepljenje se opravi z dvema odmerkoma cepiva v razmiku šest ali več tednov (23).

Zelo verjetno cepljenje ni imelo vpliva na padec števila prijavljenih primerov noric od marca leta 2020 in v letu 2021, saj se podatki o precepljenosti proti noricam v zadnjih petih letih niso bistveno spremenjali (24, 25).

Naša raziskava ima tudi omejitve. Podatki o nalezljivih boleznih se zbirajo v okviru pasivnega načina spremljanja, ki ima določene omejitve, saj je sporočanje podatkov odvisno od poročevalcev v sistemu. Poleg tega je lahko zmanjšanje pojavnosti noric povezano tudi z manjšo dostopnostjo do primarne ravni zdravstvenega varstva in posledično manjšim številom dia-

gnosticiranih primerov noric med epidemijo COVID-19. Prav tako bi bilo treba oceniti tudi razširjenost drugih pogostih okužb dihal med pandemijo, da bi pridobili vpogled v vpliv izvajanja nefarmakoloških ukrepov za obvladovanje COVID-19. A kljub temu ocenjujemo, da so zbrani podatki dovolj kakovostni za našo analizo.

Z raziskavo smo žeeli pridobiti vpogled v pojavnost noric v Sloveniji v povezavi z epidemijo COVID-19. Glede na podatke o prijavljenih primerih noric v preteklosti lahko sklepamo, da je upad v številu prijavljenih primerov noric zelo verjetno posledica nefarmakoloških ukrepov, ki so bili sprejeti za preprečevanje in obvladovanje epidemije COVID-19. Nujne bi bile dodatne raziskave, ki bi vključevale širši nabor diagnoz nalezljivih bolezni in točne časovnice uvajanja nefarmakoloških ukrepov.

LITERATURA

1. Mrvič T, Štraus T, Štupnik T, et al. COVID-19: Kaj smo se naučili skozi epidemijo. In: Požarnik T, ed. Zbornik XLI – Zdravje zaposlenih v perioperativni zdravstveni negi; 2022 Apr 1–2; Ptuj. Ljubljana: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; c2022. 14–22.
2. Patel KP, Vunnam SR, Patel PA, et al. Transmission of SARS-CoV-2: An update of current literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39 (11): 2005–11.
3. Huh K, Jung J, Hong J, et al. Impact of nonpharmaceutical interventions on the incidence of respiratory infections during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in Korea: A nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2021; 72 (7): e184–91.
4. Sun X, Xu Y, Zhu Y, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions on the incidences of vaccine-preventable diseases during the COVID-19 pandemic in the eastern of China. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17 (11): 4083–9.
5. Cowling BJ, Aiello AE. Public health measures to slow community spread of coronavirus disease 2019. *J Infect Dis.* 2020; 221 (11): 1749–51.
6. Lai CC, Chen SY, Yen MY, et al. The impact of COVID-19 preventative measures on airborne/droplet-transmitted infectious diseases in Taiwan. *J Infect.* 2021; 82 (3): e30–1.
7. Xiao J, Dai J, Hu J, et al. Co-benefits of nonpharmaceutical intervention against COVID-19 on infectious diseases in China: A large population-based observational study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021; 17:100282.
8. Ghaznavi C, Sakamoto H, Kawashima T, et al. Decreased incidence followed by comeback of pediatric infections during the COVID-19 pandemic in Japan. *World J Pediatr.* 2022; 18 (8): 564–7.
9. CDC: Chickenpox (Varicella) [internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; c2021 [citirano 2022 Sep 7]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/chickenpox/index.html>

10. Ahčan J, Čižman M, Pleterski-Rigler D, et al. Bolnišnično zdravljenje noric. *Zdrav Vestn.* 2002; 71: 621–7.
11. NIJZ: Norice [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2015 [posodobljeno 2015 Feb 5; citirano 2022 Sep 7]. Dostopno na: <https://www.nijz.si/sl/norice>
12. Tomažič J, Strle F. Infekcijske bolezni. 1. izd. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. p. 138.
13. NIJZ. Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2018. 1. izd. Sočan M, Frelih T, Klavs I, et al., eds. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019. p. 12.
14. Zakon o nalezljivih boleznih 1995. Uradni list RS št. 33/06.
15. Pravilnik o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje 1999. Uradni list RS št. 16/99 in 58/17.
16. Hibiya K, Iwata H, Kinjo T, et al. Incidence of common infectious diseases in Japan during the COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2022; 17 (1): e0261332.
17. Belingheri M, Paladino ME, Piacenti S, et al. Effects of COVID-19 lockdown on epidemic diseases of childhood. *J Med Virol.* 2021; 93 (1): 153–4.
18. Sawakami T, Karako K, Song P, et al. Infectious disease activity during the COVID-19 epidemic in Japan: Lessons learned from prevention and control measures. *Biosci Trends.* 2021; 15 (4): 257–61.
19. Launay T, Souty C, Vilcu AM, et al. Common communicable diseases in the general population in France during the COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2021; 16 (10): e0258391.
20. Ullrich A, Schranz M, Rexroth U, et al. Impact of the COVID-19 pandemic and associated non-pharmaceutical interventions on other notifiable infectious diseases in Germany: An analysis of national surveillance data during week 1-2016-week 32-2020. *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 6: 100103.
21. Bright A, Glynn-Robinson AJ, Kane S, et al. The effect of COVID-19 public health measures on nationally notifiable diseases in Australia: Preliminary analysis. *Commun Dis Intell.* (2018). 2020; 5: 44.
22. Lai CC, Chen SY, Yen MY, et al. The impact of the coronavirus disease 2019 epidemic on notifiable infectious diseases in Taiwan: A database analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2021; 40: 101997.
23. NIJZ: Program cepljenja in zaščite z zdravili [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2022 [posodobljeno 2022 Oct 11; citirano 2022 Sep 7]. Dostopno na: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2021>
24. NIJZ: Spremljanje precepljenosti (deleža cepljenih) [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2020 [posodobljeno 2020 Jul 17; citirano 2022 Sep 7]. Dostopno na: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
25. NIJZ: Elektronski register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju – eRCO [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2019 [posodobljeno 2019 Dec 23; citirano 2022 Sep 7]. Dostopno na: <https://www.nijz.si/sl/elektronski-register-cepljenih-oseb-in-nezelennih-učinkov-po-cepljenju-erco>

Prispelo 15. 9. 2022

Ivica Marić¹, Klara Železnik²

Sindrom potujočih limfocitov

Passenger Lymphocyte Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: presaditev, potujoči limfociti, limfociti B, protitelesa, antigen, neskladje *minor*

Sindrom potujočih limfocitov je zaplet presaditve organov in krvotornih matičnih celic. Najpogosteje se razvije, kadar je med darovalcem in prejemnikom v krvnoskupinskem sistemu ABO neskladje *minor*. Glavna značilnost je tvorba protiteles proti prejemnikovim antigenom, za kar so odgovorni z organom presajeni limfociti B darovalca. Značilna je blaga, samoomejujoča hemoliza, ki spontano izzveni v roku treh mesecev po presaditvi. Zdravila ni. Osnovni način zdravljenja je podporno zdravljenje s transfuzijami eritrocitov za popravo nastale anemije. Transfuzije morajo biti skladne z dajalčevimi antigeni. Sindrom zelo redko poteka v hujši obliki, pri kateri zdravljenje prilagodimo bolnikovemu stanju oz. klinični sliki.

ABSTRACT

KEY WORDS: transplantation, passenger lymphocyte, lymphocyte B, antibodies, antigen, minor incompatibility

Passenger lymphocyte syndrome is a complication following organ transplantation and bone-marrow stem-cell transplantation, when there is a minor ABO incompatibility between the donor and the recipient. Its main characteristic is the production of antibodies against the recipient's antigens by the donor's B lymphocytes, which are transplanted with the organ. Usually, there is a mild, self-limiting hemolysis that lasts up to three months after transplantation. There is no cure, and usually, there is no need for additional care except for blood transfusions, which must be compatible with the donor's antigens if anemia occurs. Other complications are rare and, in those cases, an individual approach based on the patient's clinical signs is mandated.

¹ Ivica Marić, dr. med., Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva ulica 6, 1000 Ljubljana; ivica.marić@ztm.si

² Klara Železnik, dr. med., Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Šlajmerjeva ulica 6, 1000 Ljubljana; klara.zeleznik@ztm.si

UVOD

Klub napredkom v medicini presaditev organov oz. tkiv še vedno ostaja edini način zdravljenja bolezenskih stanj, ko za življene pomemben organ ali tkivo izgubi funkcijo zaradi bolezni, stranskih učinkov zdravljenja ali poškodbe. Presadimo lahko srce, jetra, ledvice, pljuča, trebušno slinavko in tanko črevo (1). Poleg organov lahko presadimo tudi tkiva, kot so koža, roženica, kosti, vezi, srčne zaklopke, žile, kostni mozeg in krvotvorne matične celice (2). Na uspešnost presaditve vplivajo številni dejavniki, med drugim tudi antigenska skladnost med prejemnikom in darovalcem. Z vidika transplantacijske medicine sta pomembna predvsem krvnoskupinski sistem ABO in histokompatibilnostni antigenski sistem humanih levkocitnih antigenov (angl. *human leukocyte antigens*, HLA). Pomen omenjenih antigenskih sistemov je odvisen od organa ali tkiva, ki ga presajamo. Pri presaditvi čvrstih organov moramo upoštevati skladnost v sistemu ABO, saj v nasprotnem primeru lahko pride do akutne humoralne zavrnitve. Skladnost v antigenih sistema HLA pa je drugotnega pomena in jo, z izjemo ledvic, v večini primerov lahko zanemarimo. Obratno velja pri presaditvi kostnega mozga in krvotvornih matičnih celic, kjer ima glavni pomen skladnost v določenih antigenih sistema HLA, skladnost v sistemu ABO pa lahko zanemarimo (3–6).

KRVNOSKUPINSKI SISTEM ABO

Trenutno poznamo 44 krvnoskupinskih sistemov, v katere je vključenih več kot 350 antigenov (7). Krvnoskupinski sistem ABO zastopata antigena A in B, izražena v obliki štirih glavnih fenotipov (O (brez antigenov A in B), A (prisoten antigen A), B (prisoten antigen B) in AB (prisotna oba antiga)), ki so dedno pogojeni. Antigeni sistema ABO so prisotni na eritrocitih in trombocitih, poleg tega pa tudi na številnih drugih organih in tkivih, kot so endo-

telij, ledvice, srce, pljuča, črevo itd. (8–10). Značilnost sistema ABO je, da imamo v plazmi naravno prisotna protitelesa, imenovana tudi izohemaglutinini, hemaglutinini ali aglutinini, ki so usmerjena proti manjkajočemu antigenu (npr. oseba, ki ima krvno skupino A, ima naravno prisotna protitelesa proti krvni skupini B). Lastna protitelesa proti antigenoma A in B ob rojstvu še niso prisotna, saj se endogena izgradnja protiteles prične pri treh do šestih mesecih. Titer protiteles anti-A in anti-B v otroštvu narašča in doseže raven odraslega pri starosti pet do deset let. Omenjena protitelesa lahko ob ABO-neskladni transfuziji povzročijo akutno hemolitično transfuzijsko reakcijo z znotrajžilno hemolizo in odpovedjo ledvic, v primeru ABO-neskladne presaditve organa pa hiperakutno humoralno zavrnitveno reakcijo. Zaradi hudih kliničnih posledic, povezanih z neskladnostjo v sistemu ABO, ostaja določitev krvne skupine in skladnosti v krvnoskupinskem sistemu ABO osnova predtransfuzijskega in predtransplantacijskega testiranja (5, 6).

NESKLADJE V KRVNOSKUPINSKEM SISTEMU ABO MED DAROVALCEM IN PREJEMNIKOM

Od 80. let prejšnjega stoletja je znano, da so izidi presaditev ABO-identičnih organov najboljši (11). Ker je potreba po organih za presaditev večja od njihove dostopnosti, ne moremo vedno zagotoviti skladnosti organov v sistemu ABO med prejemnikom in darovalcem. V takih primerih govorimo o neidentičnih presaditvah. Obstajajo štiri vrste skladnosti med prejemnikom in darovalcem glede na sistem ABO (tabela 1). O identični presaditvi govorimo, kadar imata prejemnik in darovalec identično krvno skupino (npr. darovalec in prejemnik imata krvno skupino A). Če ima darovalec v plazmi prisotna protitelesa proti antigenom prejemnika (npr. darovalec ima krvno skupino O, prejemnik pa krvno skupino A),

prihaja do neskladja *minor*. Pri neskladju *major* pa ima prejemnik v plazmi protitelesa proti antigenom darovalca (npr. darovalec ima krvno skupino A, prejemnik pa krvno skupino O). Obojestransko (bilateralno) neskladje je stanje, ko imata tako prejemnik kot darovalec v plazmi prisotna protitelesa proti antigenom drugega (npr. darovalec ima krvno skupino A, prejemnik pa krvno skupino B). Skladnost med prejemnikom in darovalcem je opisana na osnovi eritrocitnega krvnoskupinskega sistema ABO, vendar lahko prilagojena načela o skladnosti prenesemo tudi na druge eritrocitne krvnoskupinske sisteme,

kot sta sistem Rh (angl. *rhesus*) s klinično najpomembnejšim antigenom D, ali sistem Kell s klinično najpomembnejšim antigenom K. Za razliko od sistema ABO ostali krvnoskupinski sistemi v plazmi načeloma nimajo naravno prisotnih protiteles proti manjkajočemu antigenu (npr. D-negativna oseba nima naravno prisotnih protiteles anti-D, ta se lahko razvijejo šele, če je D-negativna oseba izpostavljena D-pozitivnim eritrocitom ob transfuziji, nosečnosti ali po presaditvi krvotvornih matičnih celic) (tablica 2) (12). Večinoma presadimo ABO-identične organe. Presaditve organov so uspešne tudi v primeru neskladja *minor*. Zaradi

Tabela 1. Skladnost med prejemnikom in darovalcem glede na krvnoskupinski sistem ABO. KS – krvna skupina, O – krvna skupina O, A – krvna skupina A, B – krvna skupina B, AB – krvna skupina AB, I – identična presaditev, M – neskladje *major*, m – neskladje *minor*, Bi – obojestransko neskladje.

KS prejemnika		KS darovalca			
		O	A	B	AB
O	I	M	M	M	
A	m	I	Bi	M	
B	m	Bi	I	M	
AB	m	m	m	I	

Tabela 2. Skladnost enot v krvnoskupinskem sistemu ABO in antigenih D ter K. KS – krvna skupina, + – pozitiven, – – negativen.

KS prejemnika	Antigen na eritrocitih	Protitelesa v plazmi	Skladne enote za transfuzijo – KS darovalca		
			Eritroci	Trombociti	Plazma
A	A	anti-B	A, O	A (O, AB, B) ^b	A, AB
B	B	anti-A	B, O	B (O, AB, A) ^b	B, AB
AB	A in B	/	AB, A, B, O	AB (A, B, O) ^b	AB
O	/	anti-A in anti-B	O	O (A, B, AB) ^b	O, A, B, AB
D+	D	/	D+, D-	D+, D-	ni pomembno
D-	/	/ ^a	D-	D-	ni pomembno
K+	K	/	K+, K-	ni pomembno	ni pomembno
K-	/	/ ^a	K-	ni pomembno	ni pomembno

a Protitelesa izven sistema ABO nastanejo šele po izpostavitvi antigenu ob transfuziji, nosečnosti ali presaditvi krvotvornih matičnih celic.

b V oklepaju so navedene možne merjenje krvne skupine pripravka trombocitov po vrstnem redu odločanja, če trombocitov identične krvne skupine ni na voljo.

napredka na področju transplantacijske medicine pa so že opisani posamezni primeri uspešnih presaditev organov v primeru *major* in obojestranskega neskladja (13).

SINDROM POTUJOČIH LIMFOCITOV

S presajenim organom se v prejemnika vnesejo tudi darovalčevi limfociti, za katere se je uveljavilo ime potujoči limfociti. Pomembni so predvsem limfociti B, ki lahko v primeru *minor* ali obojestranskega neskladja v sistemu ABO med prejemnikom in darovalcem začnejo tvoriti protitelesa proti antigenom A in/ali B prejemnika, kar imenujemo sindrom potujočih limfocitov (angl. *passenger lymphocyte syndrome*, PLS). Prvi primer hemolize v sklopu PLS zaradi protiteles anti-A oz. anti-B po presaditvi jeter so opisali že leta 1964 (14). Dobri dve desetletji kasneje pa so opisali prvi primer hemolize ob PLS zaradi protiteles izven sistema ABO, in sicer hemolizo zaradi protiteles anti-D po presaditvi ledvice (15). V večini primerov gre za blag, samoomejujoč potek, le v redkih primerih lahko pride do hujših zapletov. Protitelesa se razvijejo 5. do 17. dan po presaditvi. Z nekaj-dnevnim zamikom sledi blaga hemoliza, ki lahko vztraja do tri mesece po presaditvi, ko protiteles s standardnimi načini testiranja običajno ne moremo več zaznati v krvi prejemnika. Obseg hemolize je večinoma blag in je odvisen od količine z organom presajenega limfatičnega tkiva, podrazreda protiteles, hitrosti nastajanja protiteles (hitrosti porasta titra protiteles) in količine antiga na površini prejemnikovih eritrocitov. V izjemnih primerih se konča s smrtjo prejemnika presajenega organa. Sindrom potujočih limfocitov je najpogosteji zaplet znatno krvnoskupinskega sistema ABO, sledi mu sistem Rh, vendar so opisani primeri tudi iz sistemov Kell (najpomembnejši so antigeni K), Kidd (antigeni Jk), Lewis (antigeni Le), Duffy (antigeni Fy) in MNS. Protitelesa so večinoma razreda imunoglobulinov G (IgG), občasno so pri-

druženi tudi imunoglobulini M (IgM). Ne glede na razred protiteles gre vedno za aktivacijo komplementa in posledično hemolizo. Hemoliza v sklopu PLS se najpogosteje razvije v primerih, ko je darovalec organa krvne skupine O, prejemnik pa A. Izven sistema ABO gre praviloma za nastanek protiteles proti antigenom, ki jih je bil darovalec izpostavljen že v preteklosti bodisi zaradi transfuzije bodisi nosečnosti. V redkih primerih pa protitelesa nastanejo na novo, brez predhodne izpostavitve antigenu (16–20).

Dejavniki tveganja za razvoj sindroma potujočih limfocitov

Kljub temu da je sistem HLA drugotnega pomena pri presaditvi večine čvrstih organov, pa ima ključen pomen pri nastanku PLS. Delna skladnost med prejemnikom in darovalcem v sistemu HLA omogoči, da se z organom presajeni (darovalčevi) limfociti izognejo imunskemu odgovoru prejemnika, saj jih zaradi delne skladnosti prejemnikov imunski sistem ne prepozna kot tuge. Pri razvoju PLS je pomembna tudi vrsta imunosupresivnega zdravljenja prejemnika. Ciklosporin in takrolimus s svojim zaviralnim delovanjem na limfocite T pospešita proliferacijo limfocitov B, ki so odgovorni za tvorbo protiteles. Na pogostost PLS vpliva tudi količina presajenega limfatičnega tkiva. PLS se pogosteje pojavi po presaditvi srca in pljuč, ker je tam največ limfatičnega tkiva. Sledita presaditev jeter ter redkeje presaditev ledvic. PLS se razvije pri 70 % pacientov po kombinirani presaditvi srca in pljuč, v teh primerih ima kar 70 % bolnikov tudi opazno hemolizo. PLS se razvije pri 40 % prejemnikov jeter, od teh jih ima približno 29 % vidnejše znake hemolize. PLS se razvije pri 17 % pacientov po presaditvi ledvic, od teh jih ima samo 9 % vidnejšo hemolizo. Vidnejšo hemolizo opredeljuje nagel padec hemoglobina s prisotnimi značilnimi laboratorijskimi in/ali kliničnimi kazalci hemolize (16–19).

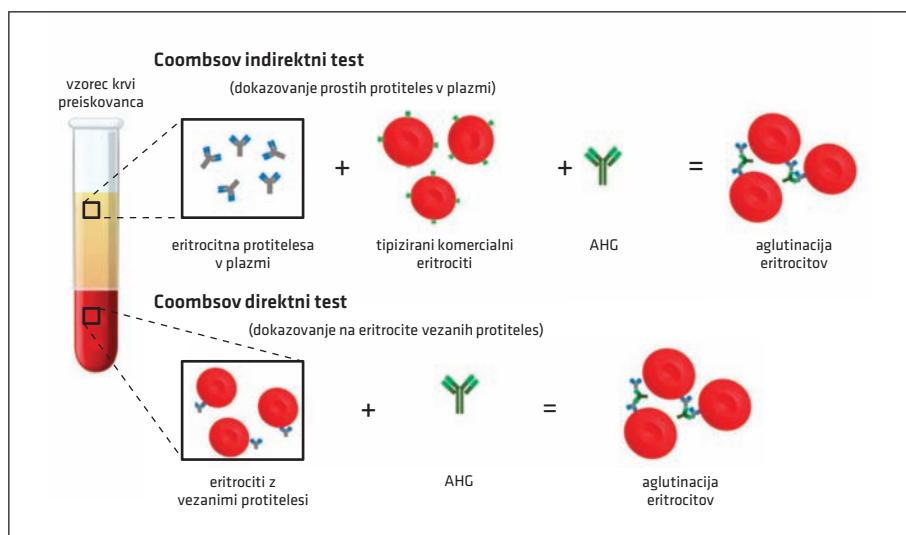
Laboratorijske preiskave pred transplantacijo in po njej

Pred presaditvijo organa vsem prejemnikom določimo krvno skupino v sistemu ABO in D ter K. S presejalnim testiranjem preverimo prisotnost nepričakovanih eritrocitnih protiteles (protitelesa izven sistema ABO). Prisotnost protiteles v plazmi preverjamo z indirektnim antiglobulinskim (Coombsovim) testom (angl. *indirect Coombs test*, ICT), prisotnost protiteles, vezanih na eritrocite, pa z direktnim antiglobulinskim (Coombsovim) testom (angl. *direct Coombs test*, DCT) (slika 1). V primeru, da je presejalno testiranje pozitivno, moramo opredeliti, proti kateremu eritrocitnemu antigenu so protitelesa usmerjena, kar opredelimo s specifikacijo eritrocitnih protiteles. Pri darovalcu določimo samo krvno skupino v sistemu ABO in krvno skupino D, ne izvajamo pa ICT. Krvno skupino pri prejemniku in darovalcu določimo samo enkrat. Zaradi možnih napak pri določanju krvne skupine (npr. napačna oznaka vzorca, napačna identifikacija bolnika, zamenjava vzor-

cev itd.) ter (zelo) velikega pomena krvnoskupinskega sistema ABO na uspeh presaditve organa je smislna dvakratna določitev krvne skupine na podlagi vzorcev dveh neodvisnih odvzemov venske krvi. Zaradi omenjenih napak, s katerimi smo se v preteklosti že srečevali, imamo na Zavodu Republike Slovenije za transfuzijsko medicino nenapisano pravilo, da v primeru enkratne določitve krvne skupine pred presaditvijo organa svetujemo določitev krvne skupine še iz dodatnega vzorca (21).

Indirektni in direktni Coombsov test

Coombsov oz. antiglobulinski test je osnovna imunohepatološka preiskava za odkrivanje nepričakovanih eritrocitnih protiteles. Ključni del testa je Coombsov reagent oz. antihumani globulin (angl. *anti-human globulin*, AHG), ki je poimenovan po imunologu Robertu Roystonu Amosu Coombsu. AHG je poliklonsko protitelo živalskega izvora, ki je usmerjeno proti človeškim protitelesom oz. produktom komplementa.



Slika 1. Načelo izvedbe indirektnega Coombsovega testa (angl. *indirect Coombs test*, ICT) in direktnega Coombsovega testa (angl. *direct Coombs test*, DCT). Testa se izvajata kot dva ločena testa na gelskih karticah, vendar lahko iz istega bolnikovega vzorca (za ICT potrebujemo bolnikovo plazmo, za DCT pa bolnikove eritrocite). AHG – Coombsov reagent (angl. *anti-human globulin*).

Na eritrocite vezana človeška protitelesa in/ali komplement brez dodanega AHG niso sposobni aglutinirati eritrocitov. AHG med seboj poveže področja Fc na IgG oz. komponente komplementa (C3c ali C3d), kar vodi v medsebojno povezovanje eritrocitov in se makroskopsko vidi kot aglutinacija eritrocitov (slika 1). Z ICT dokazujemo prosta protitelesa v plazmi, z DCT pa protitelesa ali produkte komplementa, vezane na eritrocite (21, 22).

Po presaditvi redno rutinsko imuno-hematološko testiranje ni predvideno. PLS je načeloma naključno odkritje v sklopu predtransfuzijskega testiranja, kadar bolnik zaradi anemije potrebuje transfuzijo koncentriranih eritrocitov. V sklopu pred-transfuzijskega testiranja opravimo navzkrižni preizkus in z ICT preverimo prisotnost nepričakovanih eritrocitnih protiteles pri pacientu (21). Pri razvoju PLS je DCT pozitiven, če pa so vzrok za PLS protitelesa izven sistema ABO, je lahko pozitiven tudi ICT. Monospecifikacija DCT potrdi prisotnost IgG (lahko so prisotna tudi IgM). S pretočno citometrijo in verižno reakcijo s polimerazo lahko potrdimo limfocitni mikrohimerizem. S specifikacijo in elucijo protiteles dokažemo, proti kateremu eritrocitnemu antigenu so usmerjena. Prejemnik ima v krvni sliki lahko znižane vrednosti hemoglobina in haptoglobina, povišane vrednosti retikulocitov, transaminaz, laktatne dehidrogenaze (LDH), indirektnega bilirubina in dušičnih retentov ter motene teste koagulacije (tabela 3). Spremembe v krvni sliki, biokemijskih preiskavah in testih koagulacije so odvisne od obsega hemolize (16–19, 22).

Zdravljenje

V večini primerov gre za blago, samoomejujočo hemolizo, ki ne potrebuje zdravljenja. Specifičnega zdravila ni. Anemijo popravimo s transfuzijo eritrocitov, ki morajo biti skladni tudi z darovalčevimi eritrocitnimi antigeni. Pri hujšem poteku je

zdravljenje simptomatsko. Z uporabo kortikosteroidov poskušamo doseči imunosupresijo, z intravenskimi imunoglobulinimi (IVIG), imunomodulacijo ter uporabo monoklonskih protiteles (rituksimab, redkeje alemtuzumab) pa poskušamo zmanjšati število limfocitov B. Uspešnost zdravljenja zahtevnih primerov je različna. Poleg omenjenih zdravil so na voljo še terapevtske plazmafereze in izmenjalne transfuzije za zniževanje koncentracije protiteles v plazmi. Vzdrževati moramo ledvično delovanje, v skrajnem primeru s hemodializo. V izjemnih primerih je potrebna splenektomija (16–19, 23).

Podatki za Slovenijo

Konec leta 2019 je približno 150 ljudi čakalo na presaditev organa. Od leta 2000 naprej se število oseb, ki so na nacionalnem čakalnem seznamu za presaditev organa, stalno giblje okrog 100. Največ oseb čaka na presaditev srca in ledvic. Od leta 1970 smo v Sloveniji opravili več kot 2.000 presaditev organov, od tega kar 60 % predstavlja presaditev ledvic, sledijo jetra (19 %), srce (17 %), pljuča (4 %) in trebušna slinavka (< 0,5 %). Presaditve pljuč potekajo v Sloveniji od leta 2018 (2).

Podatki o pojavnosti PLS pri bolnikih po presaditvi so za Slovenijo zelo skopi oz. jih nimamo. Do danes v državi na tem področju ni bilo opravljene nobene raziskave. Znani so nam posamezni, naključni primeri, ki pa niso nikjer sistematično vodenici ali zabeleženi. Glede na to, da so postopki presaditve pri nas primerljivi s postopki v tujini, je verjetno pojavnost PLS v Sloveniji primerljiva izsledkom raziskav v tujini.

ZAKLJUČEK

Poznavanje PLS v diferencialni diagnostiki anemije po presaditvah je ključnega pomena. V večini primerov je potek blag in samoomejuč, brez dolgoročnih posledic za bolnika. Specifičnega zdravljenja ni. V primerih obsežne hemolize in večjega

Tabela 3. Okvirne referenčne vrednosti parametrov, ki so spremenjeni v primeru hemolize in porušene koagulacije (24). INR – mednarodno umerjeno protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*).

	Parameter	Referenčna vrednost ^a
Hemogram	hemoglobin (g/l)	moški: 130–170 ženske: 120–150
	eritrociti ($10^{12}/l$) ^a	moški: 4,50–5,50 ženske: 3,80–4,80
	hematokrit	moški: 0,40–0,50 ženske: 0,36–0,46
	retikulociti ($10^9/l$) ^a	20–100
	retikulociti (%)	0,50–2,50
	trombociti ($10^9/l$) ^a	150–410
Biokemijske preiskave	aspartat aminotransferaza (μkat/l)	moški: do 0,58 ženske: do 0,52
	alanin aminotransferaza (μkat/l)	moški: do 0,77 ženske: do 0,57
	celokupni bilirubin (μmol/l)	3–22
	direktni bilirubin (μmol/l)	do 7
	indirektni (nekonjugirani) bilirubin (μmol/l)	do 19
	haptoglobini (g/l)	0,30–2,00
	sečnina (mmol/l)	moški: 3,20–7,40 ženske: 2,50–6,70
	kreatinin (μmol/l)	moški: 64–104 ženske: 49–90
	fibrinogen (g/l)	1,80–3,50
	D-dimer (μg/l)	pod 500
Hemostaza	protrombinski čas (s)	0,7–1,2
	INR	pod 1,30
	aktivirani parcialni tromboplastinski čas (s)	24,40–36,20
	trombinski čas (s)	do 21

^a Okvirne referenčne vrednosti so odvisne od metode izvedbe testa oz. uporabljenega reagenta, zato se izmerjene vrednosti med laboratoriji lahko razlikujejo. Pri primerjanju rezultatov dveh različnih laboratorijev je vedno treba preveriti referenčne vrednosti laboratorija in podatek (če je dostopen) o metodih izvedbe.

padca hemoglobina posežemo po podpor-nem zdravljenju s transfuzijo eritrocitov, ki pa morajo biti skladni tudi z antigeni darovalca. Redkeje je potrebno imunosupresivno in imunomodulirajoče zdravljenje. Statističnih podatkov za Slovenijo nimamo, čemur verjetno botruje premajhna vplete-nost transfuzijske medicine pri presaditvah organov. Transfuzijska služba za presaditev izve večinoma zelo pozno oz. tik pred samo

operacijo, le redko dobimo podatke o darovalcu organa ter nimamo nobenih informa-cij o uspešnosti presaditve oz. zapletih, razen če o teh naključno izvemo ali sklepa-mo iz naročil za zdravljenje s krvnimi komponentami. Transfuzijska služba je zaradi zagotavljanja varnih in kakovostnih komponent pomemben člen pri presaditvah in lahko z dobrim sodelovanjem prepreči zaple-te ter nanje opozori, še preden ti nastanejo.

LITERATURA

1. Keller CA. Solid organ transplantation overview and selection criteria. *Am J Manag Care.* 2015; 21 (Suppl 1): S4–11.
2. Uštar B, Šimenc J, Čebulc G, et al. Daj življenju priložnost: Donorska in transplantacijska dejavnost v Sloveniji v letu 2016. Ljubljana: Zavod RS za presaditev organov in tkiv Slovenija-transplant; 2017. p. 112.
3. Petersdorf EW. Optimal HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20 (5): 588–93.
4. Organ Procurement and Transplant Network, ed. Policies: Policy 4 – Histocompatibility. Rockville (MD): Health Resources and Services Administration; 2017. p. 341.
5. Storry JR, Olsson ML. The ABO blood system revisited: A review and update. *Immunohematology.* 2009; 25 (2): 48–59.
6. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med.* 2001; 11 (4): 325–42.
7. International Society of Blood Transfusion: 201 Table of blood group systems [internet]. Amsterdam: International Society of Blood Transfusion; c2023 [citirano 2023 Jan 25]. Dosegljivo na: <https://www.isbtweb.org/resource/tableofbloodgroupsystems.html>
8. Clausen H, Hakomori S. ABH and related histo-blood group antigens; Immunochemical differences in carrier isotypes and their distribution. *Vox Sang.* 1989; 56 (1): 1–20.
9. Ravn V, Dabelsteen E. Tissue distribution of histo-blood group antigens. *APMIS.* 2000; 108 (1): 1–28.
10. Marionneau S, Cailleau-Thomas A, Rocher J, et al. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie.* 2001; 83 (7): 565–73.
11. Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Experience with primary liver transplantation across ABO blood groups. *Transplant Proc.* 1987; 19 (6): 4575–9.
12. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, et al. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19 (8): 1152–8.
13. Khanna S, Das J, Kumar S, et al. From incompatibility to accommodation – The journey of timing self: Guide to perioperative management of solid organ transplantation across ABO in Rh barrier. *J Kidney.* 2016; 2 (2): 122.
14. Starzl TE, Marchioro TL, Huntley RT, et al. Experimental and clinical homotransplantations of the liver. *Ann NY Acad Sci.* 1964; 120: 739–65.
15. Ramsey G, Israel L, Lindsay GD, et al. Anti-Rh0(D) in two Rh-positive patients receiving kidney grafts from an Rh-immunized donor. *Transplantation.* 1986; 41 (1): 67–9.
16. de Brujin S, Philipse E, Coutteny MM, et al. Passenger lymphocyte syndrome (PLS): A single-center retrospective analysis of minor ABO-incompatible liver transplants. *J Clin Transl Hepatol.* 2017; 5 (1): 9–15.
17. Audet M, Panaro F, Piardi T, et al. Passenger lymphocyte syndrome and liver transplantation. *Clin Dev Immunol.* 2008; 715769.
18. Cserti-Gatdewich CM, Waddell TK, Singer LG, et al. Passenger lymphocyte syndrome with or without immune hemolytic anemia in all Rh-positive recipients of lungs from rhesus alloimmunized donors: Three new cases and a review of the literature. *Transfus Med Rev.* 2009; 23 (2): 134–45.
19. Romero S, Solves P, Lancharro A, et al. Passenger lymphocyte syndrome in liver transplant recipients: A description of 12 cases. *Blood Transfus.* 2015; 13 (3): 423–8.
20. Peck JR, Elkhammas EA, Li F, et al. Passenger lymphocyte syndrome: A forgotten cause of postliver transplant jaundice and anemia. *Exp Clin Transplant.* 2015; 13 (2): 200–2.
21. Gammon R, ed. Standards for blood banks and transfusion services. 32nd ed. Bethesda (MD): AABB; 2019. p. 128.
22. Van Thof L, ed. Standards for immunohematology reference laboratories. 11th ed. Bethesda (MD): AABB; 2019. p. 58.
23. Reed M, Yearsley M, Krugh D, et al. Severe hemolysis due to passenger lymphocyte syndrome after hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched related donor. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127 (10): 1366–8.
24. Nabor preiskav laboratorijsev Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana [internet]. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2023 [citirano 2023 Jan 17]. Dosegljivo na: <https://lab.biarti.si/>

Živa Drakulić Gorše¹, Maja Trošt²

Vpliv zdravljenja z globoko možgansko stimulacijo na hojo in držo bolnikov s Parkinsonovo boleznijo

The Effects of Deep Brain Stimulation on Gait and Posture in Parkinson's Disease Patients

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hoja, stoja, nadzor drže, ravnotežje, Parkinsonova bolezen, globoka možganska stimulacija

Globoka možganska stimulacija (angl. *deep brain stimulation*, DBS) subtalamičnih jeder je sodobna metoda zdravljenja napredovale Parkinsonove bolezni. Mehanizem delovanja ni povsem jasen, a njen vpliv na kortiko-striatno-talamo-kortikalno zanko močno olajša simptome bolezni. Medtem ko je vpliv na akinezo, rigidnost in tremor pozitiven, se pri nekaterih bolnikih hoja po zdravljenju z DBS poslabša. Zdravljenje z DBS izboljša nekatere parametre hoje in drže pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Pri stoji zmanjša nagib trupa, stegen in meč, ki nastanejo zaradi pretirane aktivnosti fleksorjev. Vpliv zdravljenja z DBS na premik središča pritiska je še nejasen, opisano je tako povečanje kot zmanjšanje premika med mirno stojo. DBS izboljša nadzor nad držo pri testih z omejenimi oz. neskladnimi vidnimi ali somatosenzornimi informacijami in prilagoditveni odziv na motnje med stojo. Vplivi zdravljenja z DBS na pričakujajoče položajne prilagoditve ob iniciji hoje in nadzor drže med hojo so še nejasni. Dolžina in hitrost prvega koraka se povečata, izboljša se ravnotežje pri prvem koraku. Zdravljenje z DBS izboljša parametre hoje s povečanjem dolžine koraka, hitrosti, gibljivosti nog, zmanjšanjem obdobja dvojne podpore in normalizacijo aktivacije mišic nog. Zmanjšata se asimetričnost postavljanja stopal in variabilnost korakov, izboljša se koordinacija udov, kar omogoča bolj fiziološko hojo. V kratkem preglednem članku so opisane osnovne fiziološke značilnosti hoje, spremembe hoje pri Parkinsonovi bolezni in vpliv zdravljenja z DBS na parametre stope in hoje.

¹ Živa Drakulić Gorše, dr. med., Klinični oddelki za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; ziva.drakulic@kclj.si

² Izr. prof. dr. Maja Trošt, dr. med., Klinični oddelki za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: gait, standing, posture control, balance, Parkinson's disease, deep brain stimulation

Deep brain stimulation of subthalamic nuclei is a contemporary method for treating advanced Parkinson's disease. Mechanisms of deep brain stimulation (DBS) are not entirely clear, but the influence of DBS on the cortico-striatal-thalamic-cortical loop greatly alleviates disease symptoms. There are clear positive effects on akinesia, rigidity, and tremor, but some patients experience the deterioration of gait. DBS improves some parameters of gait and posture in Parkinson's disease. In a quiet standing position, it reduces the exaggerated tilt of torso, thighs, and calves, which appear because of increased flexor activity. The effect of DBS on center of pressure displacement is still unclear, with studies describing both reduction and increase during quiet standing. DBS improves posture control during tests with limited or incongruous visual or somatosensory input, and adaptive responses to perturbations are improved. The effect of DBS on anticipatory postural adjustments during gait initiation and posture control during gait are still unclear. The length and velocity of the first step are increased, balance during the first step is also improved. DBS improves gait parameters with increased step length, velocity, leg flexibility, reduced double support phase and normalization of leg muscle activation. Step asymmetry and variability is reduced, and limbs are better coordinated. All this enables a more physiologic gait. This short review article describes the basic features of physiologic gait, gait changes in Parkinson's disease, and the effects of DBS on standing and gait parameters.

UVOD

Hoja je ključen dejavnik funkcionalne neodvisnosti posameznika in omogoča prosto gibanje po okolju. Hoja bolnikov s Parkinsonovo boleznijo (PB) se z napredovanjem bolezni upočasni in postane manj stabilna, kar poslabša njihovo neodvisnost in kakovost življenja (1). Zdravljenje z globoko možgansko stimulacijo (angl. *deep brain stimulation*, DBS) subtalamičnih jeder (angl. *subthalamic nuclei*, STN) izboljša motorične znake PB, vpliv na hojo in stojo pa je lahko različen.

DBS je novejša metoda zdravljenja napredoval PB. Mehanizem delovanja DBS še ni povsem poznan. Njen vpliv na kortiko-striatno-talamo-kortikalno zanko močno olajša simptome bolezni (2). Razvoj visokofrekvenčne DBS za zdravljenje psihiatričnih bolezni in bolečine seže v 40. leta 20. stoletja (3). Pomemben korak za zdravljenje bolezni gibanja se je zgodil v 80. letih

v skupini Alim-Louisa Benabida v Grenoblu, ki je proučevala uporabnost DBS za zdravljenje PB (4). Zdravniki so v tem obdobju intenzivno iskali alternativno zdravljenje za PB, saj levodopa po dolgotrajnem jemanju izgublja učinkovitost oz. povzroča hude neželene učinke, kot so motorične motnje in diskinezije (5). Leta 2002 je DBS za zdravljenje PB dobila dovoljenje s strani ameriške Uprave za hrano in zdravila (Food and Drug Administration) (6). Izkazala se je kot učinkovit način zdravljenja za lajšanje motoričnih znakov PB. DBS je tudi zmanjšala potrebo po visokih odmerkih dopaminergičnih zdravil (2). Z leti uporabe DBS se je pokazal predvsem pozitiven vpliv na akinezo, rigidnost in tremor, hoja pa se pri nekaterih bolnikih po zdravljenju z DBS poslabša (7). V nadaljevanju so opisane osnovne fiziološke značilnosti hoje, spremembe hoje pri PB in vpliv zdravljenja z DBS na parametre stope in hoje.

PARKINSONOVA BOLEZEN

PB je počasi napredujoča nevrodegenerativna bolezen, pri kateri pride do propada dopaminergičnih nevronov v bazalnih ganglijih, v mezencefalnem področju imenovanem črna substanca (lat. *substantia nigra*) (8). Pomanjkanje dopamina v bazalnih ganglijih povzroča motnje gibanja s klasičnimi parkinsonskimi simptomi, kot so tremor, počasno gibanje, rigidnost in z leti motnje ravnotežja. Bolezen se pojavi pri 1–2 na 10.000 prebivalcev letno in je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen, takoj za Alzheimerjevo bolezni (8).

Vzrok za PB je verjetno preplet okoljskih in genetskih dejavnikov. Vedno jo spremišljaj propadanje nevronov v črni substanci in skupki beljakovine α-sinuklein, ki se nahajajo v Lewyjevih telescih (9).

Motorični znaki pri PB so najbolj opazna in raziskana težava bolnikov. Bolezen pa ne prizadene le gibanja, saj pomanjkanje dopamina in nekaterih drugih živčnih prenašalcev pri bolnikih povzroči tudi številne nemotorične simptome. Med najpogostejše spadajo kognitivne in razpoloženske težave, avtonomna disfunkcija, bolečina, utrujenost in motnje spanja (10).

Zdravil, ki bi upočasnila nevrodegeneracijo, še ne poznamo. PB zdravimo simptomatsko z dopaminergičnimi zdravili, ki delujejo predvsem na motorične simptome. Manj je znanega o vplivu zdravil na nemotorične simptome. Z napredovanjem bolezni in višanjem odmerka dopaminergičnih zdravil, predvsem levodope, se pri večini bolnikov s PB razvijejo zapleti. Najpogostejši zapleti so motorična nihanja (izmenjevanje obdobjij vklopa in izklopa (angl. *the on-off phenomenon*)) in diskinezije, nihajo pa lahko tudi nemotorični simptomi. Mehanizem nihanj in diskinezij še ni povsem razjasnjen. Najverjetnejši vzrok, poleg napredovanja bolezni, je pulzno odmerjanje zdravil. Levodopa ima relativno kratko razpolovno dobo in zato nadomeščanje dopamina z jemanjem levodope

ni podobno fiziološkim razmeram v možganih. V napredovalih stopnjah bolezni, ko se že razvijejo zapleti zaradi dolgotrajnega zdravljenja z levodopo, uvajamo kontinuirana zdravljenja (8).

Napredovala Parkinsonova bolezen

Pri bolnikih z napredovalo stopnjo bolezni je pomembno prepoznati, kdaj bi bolniku koristilo kontinuirano zdravljenje, za kar pa nimamo standardiziranih kliničnih meril (11). V pomoč nam je lahko formula »5-2-1«, ki pomeni, da je bolnik kandidat za katero od kontinuiranih zdravljenj, ko prejema vsaj pet dnevnih odmerkov levodope, preživi vsaj dve uri na dan in stanju izklopa ali ima vsaj eno uro motečih diskinezij (12).

GLOBOKA MOŽGANSKA STIMULACIJA

DBS je ena od možnih metod zdravljenja napredovale PB. Poleg DBS poznamo še druge metode kontinuiranega zdravljenja: kontinuirana podkožna infuzija apomorfina, intrajejunala infuzija gela levodope/karbidope in najnovejše zdravljenje z intrajejunalo infuzijo gela levodope/karbidope z dodatkom zaviralca katehol-o-metil-transferaze – entakapona (13, 14). Slednje omogoča manjšo prostornino zdravila in manjšo ter bolniku prijaznejšo črpalko. Bolnikom s PB so v Sloveniji na voljo vse omenjene metode zdravljenja.

Zdravljenje z DBS vključuje kirurško vstavitev elektrod, po katerih stimulator dovaja električno energijo, v bazalna jedra. Točen mehanizem delovanja ni znan, verjetno gre za zaviranje prekomerno aktivnih bazalnih jeder oz. za nevromodulacijo v področju funkcijskih zank, v katere so vključeni bazalni gangliji. DBS vpliva tudi na sproščanje živčnih prenašalcev (15). Najpogostejša tarča zdravljenja z DBS pri bolnikih s PB je STN, redkeje pa se glede na klinično sliko odločimo tudi za ventralno intermedialno jedro talamus (v primeru

izrazitega tremorja) ali notranji segment jedra globus palidus (v primeru kognitivnih težav ali izrazitih diskinezij) (13).

Poleg PB lahko z DBS zdravimo še druge motnje gibanja, in sicer različne oblike distonije ter esencialni tremor. Raziskuje se tudi potencialna uporaba pri bolečini, epilepsiji, psihiatričnih boleznih in Alzheimerjevi bolezni (16).

HOJA

Osnovni gibi pri hoji so sestavljeni iz vzorca stopanja, pri katerem pride do izmeničnega prenašanja teže z ene noge na drugo. Za to je potrebno zaporedje krčenj in sprostitev skupin mišic noge, kar nadzirajo nevronska mrežja v hrbtenači (17). To ritmično gibanje je prirojeno, na vzorec stopanja pa vplivajo še različni senzorični signali. Propriocepцијa regulira zaporedje in amplitudo stopanja, senzorika iz kožnih receptorjev pa omogoča prilagoditev hoje na ovire. Mezencefalna lokomotorna regija po descendantni retikulospinalni poti nadzoruje motorična mrežja (18).

Zavestni nadzor hoje poteka v možganski skorji ob sodelovanju bazalnih ganglijev in malih možganov (19). Dotoki različnih senzoričnih signalov (vidni, vestibularni, proprioceptivni) omogočajo natančno prilagajanje telesnih gibov okolju (19). Z aktivacijo asociacijskih delov možganske skorje nastanejo načrti za izvedbo giba. Te informacije se prenesejo v premotorično in suplementarno motorično skorjo, kjer s pomočjo bazalnih ganglijev in malih možganov nastanejo ustrezni motorični programi. Motorični programi se prenesejo v primarno motorično skorjo, ki pošlje motorični ukaz za izvedbo giba po kortikospinalni progi (18, 20).

Strukture, ki so okvarjene pri bolnikih s PB, predvsem tistih z zamrznitvami in težavami z ravnotežjem, so suplementarna motorična skorja, parietalna posteriorna skorja, mezencefalna lokomotorna regija in mali možgani. Okvare teh področij prispe-

vajo k tipičnim lastnostim parkinsonske hoje: počasnosti, variabilnosti in slabemu nadzoru telesne drže (21).

Cikel hoje

Hoja je sestavljena iz ponavljajočih se cikличnih gibov oz. t. i. ciklov hoje. Cikel se začne s prvim stikom stopala s tlemi in se konča z naslednjim stikom iste noge s tlemi. Celotni cikel lahko delimo na dva dela: obdobje podpore (60%) in obdobje nihanja (40%) (19). Med obdobjem podpore je noga na tleh, med obdobjem nihanja pa v zraku. V posameznem ciklu hoje sta dve obdobji dvojne podpore, ko sta obe nogi naenkrat na tleh, in dve obdobji enojne podpore, ko je na tleh le ena noga, druga pa zaniha v zraku (17).

Hojo lahko opisujemo z dvema skupinama parametrov – kinetičnimi in kinematičnimi. Kinematični parametri opisujejo gibanje kosti in sklepov, kinetični parametri pa so povezani s silami, ki jih proizvajajo mišice, in začenjajo ali ustavljajo gibanje (17).

ZNAČILNOSTI STOJE IN HOJE PRI BOLNIKIH S PARKINSONOVIM BOLEZNIJOM

Počasnost

Hoja pri bolnikih s PB je upočasnjena zaradi treh dejavnikov: počasnejših korakov (bradikinezije), zmanjšane dolžine koraka (hipokinezije) in od gibanja neodvisno povečanega tonusa mišic (rigidnosti) (21). Najpomembnejši dejavnik počasne hoje je verjetno krajša dolžina koraka. Večina kinetičnih in kinematičnih parametrov hoje je pri PB zmanjšanih (22). Verjetno je, da je glavna patologija hoje nezadostno stopnjevanje motorične aktivnosti in ne koordinacija gibov (23). Hipokinezijo in bradikinezijo opazujemo tudi na zgornjih udih, z majhnimi in počasnimi nihaji zgornjih udov ter pomanjkljivo rotacijo trupa. Koordinacija nog in rok pa je ohranjena (24).

Pri PB sta prisotni tako aksialna kot periferna rigidnost (23). Tonus kolkov, trupa

in vratu, izmerjen z napravami za merjenje upora ob rotaciji različnih delov telesa, je povišan za 30–50 % (25). Aksialna rigidnost, predvsem rigidnost kolka, pomembno vpliva na hitrost hoje, saj je onemogočena sicer normalna hiperekstenzija kolka (17). Pomembno upočasnjeno je tudi obračanje med hojo zaradi rigidnosti trupa, kar pripelje do nepravilnega giba, kjer obračanje glave ni ločeno od obračanja trupa (fr. *en bloc*) (26).

Spremenljivost in asimetrija

Spremenljivost hoje pomeni, da se hoja od koraka do koraka razlikuje in je pri bolnikih s PB ves čas prisotna (27). Spremenljivost v mediolateralni (ML) in anteroposteriorni (AP) smeri ima verjetno različne vzroke. ML-spremenljivost pri zdravih osebah pomeni rahlo prilagajanje hoje ob iskanju ravnotežja. AP-spremenljivost je povezana s hitrostjo hoje in se spreminja skupaj z rahlimi popravki hitrosti korakanja (28). Oba tipa spremenljivosti sta povečana pri PB in sta po navadi prisotna že pred pojavom hipokinezije (29).

Opazujemo lahko tudi levo-desno asimetrijo. Dolžina koraka in čas koraka sta jasno asimetrična, verjetno zaradi asimetričnega začetka rigidnosti in bradikinezije pri PB (30). Vidna je tudi asimetrija zgornjih udov, ki je najzgodnejši znak nenormalne hoje pri PB (31).

Nadzor telesne drže

Nadzor telesne drže pomeni doseganje, ohranjanje in obnavljanje ravnotežja med stojo in hojo (32). Vse tri komponente so pri PB okrnjene (33).

Ohranjanje ravnotežja zahteva natančen nadzor nad glavo, rokami in trupom. Med stojo imajo bolniki s PB telesne nihaje z večjo amplitudo, hitrostjo in sunkovitostjo, imajo pa zmanjšano mejo stabilnosti, tj. največji odmik središča mase iz ravnotežja, preden je potreben popravek nog (34). Meja stabilnosti posteriorno je pri PB močno pri-

zadeta in vidna že zgodaj v poteku bolezni (35). Središče mase telesa se pri tipični sključeni drži bolnikov s PB premakne naprej in morda varuje bolnike pred padci nazaj (36). Lateralni nadzor ravnotežja je močno okrnjen, posebej je povečano lateralno nihanje med stojo (37).

Med obdobjem priprave na hojo so opisane različne pričakajoče položajne prilagoditve (PPP), to so nezavedni premiki središča pritiska (SP) stopala v pripravi na zavedne gibe. Primer PPP je lateralni in posteriorni premik SP k nihajni nogi pred začetkom hoje, kar omogoči dvig noge (12, 28). Pri bolnikih s PB so ti premiki majhni in počasni, kar vodi k počasnejšemu začetku koraka (38).

Obnovitev ravnotežja po zdrsu, spotiku ali drugi motnji je pri bolnikih s PB prav tako neustrezna. Zmanjšano je prilagajanje drže na nepričakovane premike tal. Potrebnih je več poskusov, da se bolniki primerno odzovejo na nepričakovano motnjo (39). Z dovolj vaje pa se lahko navadijo novih prilagojenih vzorcev hoje (40).

VPLIV GLOBOKE MOŽGANSKE STIMULACIJE

Učinkovitost DBS STN na motorične simptome, kot so rigidnost, tremor in periferna akineza, je jasno dokazana, več dvomov pa se pojavlja pri aksialni simptomatički (41, 42). Raziskave v splošnem kažejo na dobro odzivnost telesne drže, hoje in ravnotežja na stimulacijo, če so bili ti simptomi že dobro odzivni na levodopo (43, 44). Vpliv DBS STN na ravnotežje in hojo se s časom zmanjša. Nekatere raziskave celo kažejo na večjo pojavnost zamrznitev med hojo in nestabilnosti ter posledično padcev (45). Raziskuje se tudi vpliv frekvence stimulacije, nižja (60–80 Hz) naj bi povzročala manj zamrznitev (46, 47).

Meritve ravnotežja in nadzora hoje lahko opravimo z različnimi specializiranimi napravami, ki omogočijo zajem kinetičnih, kinetičnih in elektromiografskih

podatkov. Poskusi se opravljajo pod različnimi pogoji: stoja, začetek hoje, hoja, zaprete oči, spontana hoja, hitra hoja itd. (19). Številne raziskave so pokazale spremembe teh parametrov po terapiji z zdravili oz. z DBS STN (48).

Stoja

Pri bolnikih s PB je opazna nenormalna telesna drža, ki je posledica rigidnosti oz. povisanega tonusa mišic. Rigidnost je prisotna aksialno in v udih, kar prispeva k tipični sklonjeni drži bolnikov. Pretirana aktivnost fleksorjev kolgov, kolen in gležnjev povzroča nenormalno ukrivljenost hrbtnice ter sklučeno držo (49). Z zdravljenjem z levodopom se vsi ti parametri popravijo (50). Podobno se z zdravljenjem z DBS STN zmanjša nagib trupa, stegen in meč (51, 52). Zniža se aktivnost mišic nog, tako fleksorjev kot ekstensorjev (53).

Premik pritiska središča stopala

Glavne parametre statične drže po navadi opisujemo z uporabo meritne podlage, ki zaznava pritisk. Merimo lahko premik SP stopala v AP- in ML-smereh med mirno stojo. Pri zdravih ljudeh brez pozicijske nestabilnosti se SP vedno premika, vendar so ti premiki kratki in počasni, znotraj omejenega območja, po navadi v sagitalni smeri (54). Hitrost premika SP je eden bolj občutljivih parametrov za zaznavanje sprememb ravnotežja zaradi staranja oz. nevroloških bolezni (54, 55). Pri bolnikih s PB se SP premika hitreje in pokrije večjo površino, opazujemo tudi asimetrijo med levo in desno nogo (56). Te spremembe so pogosto povezane s padci in slabšim ravnotežjem. Dopaminergična terapija ne izboljša parametrov statične drže in jih v nekaterih primerih celo poslabša, saj lahko pride do večjih premikov SP (57). Rezultati raziskav o vplivu zdravljenja z DBS STN si nasprotujejo. V nekaterih raziskavah je opisano zmanjšanje velikosti in hitrosti premika SP, nekatere niso dokazale vpliva,

tretje kažejo na poslabšanje s premikom SP v ML-smeri (7). Premik SP v posteriorni smeri naj bi se pri DBS STN zmanjšal, vendar ne na normalno raven (57).

Primerjave med nizko in visoko frekvenco stimulacije niso pokazale večjih sprememb v hitrosti premika SP ali pri premiku v ML-smeri. V AP-smeri pri nižji frekvenci stimulacije pa sta opisani rahlo znižani hitrost in velikost premika SP (58).

Kombinacija zdravljenja z levodopom in DBS STN povpreči učinke obeh terapij, kar lahko pomeni izboljšanje ali poslabšanje premika SP. V primeru, da levodopa ne poslabša parametrov SP, DBS STN pa jih izboljša, lahko pričakujemo izboljšanje ravnotežja. Nasprotno lahko pride do poslabšanja, če negativni učinek dopaminergične terapije prevlada (42, 46).

Stoja z motnjami in dinamični nadzor drže

Za ocenjevanje dinamičnega nadzora drže prav tako uporabljamo meritno podlogo, ki zaznava pritisk. Preiskovancem lahko omejimo vid in proprioceptivne signale in tako tarčno ocenjujemo spremembe ravnotežja. Test vključuje tudi nagibanje platfrome in vsiljene motnje, s katerimi ocenjujemo prilagoditvene odzive. Ob omejitvi senzoričnih signalov se bolnikom s PB poveča nihanje telesa, težje ohranjajo pokončno stojo in poveča se odzivni čas na motnje (59).

Ohranjanje ravnotežja med stojo se lahko po zdravljenju z levodopom poslabša, verjetno zaradi diskinezij (60). Zdravljenje z DBS STN po drugi strani izboljša nadzor nad držo, predvsem v testih z omejenimi oz. neskladnimi vidnimi ali somatosenzornimi informacijami (59). Bolnik se po zdravljenju z DBS STN bolje odziva na destabilizacijo, saj se izboljšajo prilagoditveni odzivi na motnje (61). Kombinacija zdravljenja z levodopom in DBS STN kljub temu poslabša položajno prilagoditev ob destabilizaciji (61).

Iniciacija hoje

Pri zdravih posameznikih je iniciacija hoje sestavljena iz dveh delov: obdobja priprave in obdobja izvedbe (62). Pri bolnikih s PB med obdobjem priprave opazujemo spremenjene PPP. Zmanjšana je amplituda in hitrost premika SP v AP- in ML-smerih, trajanje PPP je podaljšano, prav tako so prisotna neznačilna zaporedja premika SP (63). Med obdobjem izvedbe je znižana hitrost in dolžina prvega koraka, podaljšan je čas dvojne podpore, število korakov na časovno enoto (kadencu) pa ni opazno spremenjeno (64). Dopaminergično zdravljenje skrajša trajanje in poveča velikost PPP v ML- in AP-smeri, prav tako poveča hitrost ter dolžino prvega koraka, ne vpliva pa na ravnotežje med prvim korakom (65). Vplivi zdravljenja z DBS STN na PPP so v različnih raziskavah nasprotuječi. DBS STN naj bi povečala premik SP v AP-smeri, ne pa tudi v ML-smeri (66). Trajanje PPP je po zdravljenju z DBS STN lahko skrajšano ali pa ni opazne razlike (42, 56). Zdravljenje z DBS STN poveča dolžino in hitrost prvega koraka, podobno kot zdravljenje z levodopo, izboljša pa tudi ravnotežje pri prvem koraku (66).

Avtomatična hoja

Dolžina koraka in hitrost hoje sta pri PB jasno znižana, kadanca pa večinoma ostaja nespremenjena oz. se celo kompenzatorno poveča (68). Drugi parametri, ki so spremenjeni pri PB, so še variabilnost hoje, obdobje dvojne podpore, gibljivost sklepov noge in trupa, amplituda nihajev rok in nog (69). Zdravljenje z levodopo in zdravljenje z DBS STN izboljšata parametre hoje s povečanjem dolžine koraka, hitrosti, gibljivosti nog, zmanjšanjem obdobja dvojne podpore in normalizacijo aktivacije mišic nog (67). DBS STN še dodatno zmanjša asimetrijo postavljanja stopal, variabilnost korakov in poveča koordinacijo udov ter tako omogoča bolj fiziološko hojo (70). Znižana frekvence stimulacije ne prinaša dodatnega

izboljšanja v primerjavi z visoko frekvenco (58). Kombinacija levodope in DBS STN še dodatno poveča hitrost hoje (71).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje z DBS STN ima različne vplive na parametre hoje in nadzor drže pri bolnikih s PB. Zdravljenje z DBS STN zmanjša nagib trupa, stegen in meč, ki nastane zaradi pretirane aktivnosti fleksorjev. Vpliv DBS STN na premik SP je nejasen, raziskave opisujejo tako povečanje kot zmanjšanje premika SP med mirno stojo. Zdravljenje z DBS izboljša nadzor nad držo v testih z omejenimi oz. neskladnimi vidnimi ali somatosenzornimi informacijami in izboljša prilagoditveni odziv na motnje med stojo.

Vplivi zdravljenja z DBS STN na PPP in nadzor drže pri hoji še niso dokazani. Nekatere raziskave pa kažejo, da zdravljenje z DBS STN poveča dolžino in hitrost prvega koraka in izboljša ravnotežje pri prvem koraku. Zdravljenje z DBS STN izboljša parametre hoje s povečanjem dolžine koraka, hitrosti, gibljivosti nog, zmanjšanjem obdobja dvojne podpore in normalizacijo aktivacije mišic nog. Zmanjša se asimetrija postavljanja stopal, variabilnost korakov in poveča koordinacija udov, kar omogoča bolj fiziološko hojo.

Opažamo močno povezano med izboljšanjem aksialnih motoričnih znakov pri zdravljenju z levodopo pred vstavitvijo elektrod za DBS in pozitivnim vplivom zdravljenja z DBS STN na iste znake po vstavitvi. Videti je, da imata DBS in levodopa podobne vplive na parametre hoje in nadzor drže in da se s kombinacijo obeh terapij hoja dodatno izboljša.

FINANCIRANJE

Pisanje članka je bilo delno financirano s strani Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije, raziskovalni program P1-0389, raziskovalna projekta J7-2600 in J7-3150.

LITERATURA

1. Gómez-Esteban JC, Zarzanz JJ, Lezcano E, et al. Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2007; 57 (3): 161–5.
2. Rossi M, Bruno V, Arena J, et al. Challenges in PD patient management after DBS: A pragmatic review. *Mov Disord Clin Pract.* 2018; 5 (3): 246–54.
3. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, et al. Technology of deep brain stimulation: Current status and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2021; 17 (2): 75–87.
4. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987; 50 (1–6): 344–46.
5. Gardner J. A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Soc Stud Sci.* 2013; 43 (5): 707–28.
6. Guzzi G, Della Torre A, Chirchiglia D, et al. Critical reappraisal of DBS targeting for movement disorders. *J Neurosurg Sci.* 2016; 60 (2): 181–8.
7. Collomb-Clerc A, Welter ML. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiol Clin.* 2015; 45 (4–5): 371–88.
8. Kalia L V, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015; 386 (9996): 896–912.
9. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 46 (Suppl 1): 30–3.
10. Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2012; 12 (6): 697–706.
11. Fasano A, Fung VSC, Lopiano L, et al. Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients. *BMC Neurol.* 2019; 19 (1): 50.
12. Aldred J, Anca-Herschkovits M, Antonini A, et al. Application of the '5-2-1' screening criteria in advanced Parkinson's disease: Interim analysis of DUOGLOBE. *Neurodegener Dis Manag.* 2020; 10 (5): 309–3.
13. Flisar D, Zupančič Križnar N, Trošt M, et al. Možnosti zdravljenja napredovale Parkinsonove bolezni. *Zdrav Vestn.* 2016; 85 (7–8): 401–9.
14. Öthman M, Widman E, Nygren I, et al. Initial experience of the levodopa–entacapone–carbidopa intestinal gel in clinical practice. *J Pers Med.* 2021; 11 (4): 254.
15. McIntyre CC, Anderson RW. Deep brain stimulation mechanisms: The control of network activity via neurochemistry modulation. *J Neurochem.* 2016; 139 (Suppl 1): 338–45.
16. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, et al. Deep brain stimulation: Current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2019; 15 (3): 148–60.
17. Simoneau GG, Heiderscheit BC. Kinesiology of Walking. In: Neumann DA. *Kinesiology of the Musculoskeletal System: Foundations for Rehabilitation.* Vol 14. 2nd ed. Amsterdam: Mosby Elsevier; 2010. p. 653–705.
18. Takakusaki K. Functional neuroanatomy for posture and gait control. *J Mov Disord.* 2017; 10 (1): 1–17.
19. Mirelman A, Shema S, Maidan I, et al. Gait. *Handb Clin Neurol.* 2018; 159: 119–34.
20. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe. *Mov Disord.* 2013; 28 (11): 1483–91.
21. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (7): 697–708.
22. Creaby MW, Cole MH. Gait characteristics and falls in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 57: 1–8.
23. Peterson DS, Horak FB. Neural control of walking in people with Parkinsonism. *Physiology (Bethesda).* 2016; 31 (2): 95–107.
24. Dietz V, Michel J. Locomotion in Parkinson's disease: Neuronal coupling of upper and lower limbs. *Brain.* 2008; 131 (12): 3421–31.
25. Wright WG, Gurfinkel VS, Nutt J, et al. Axial hypertonicity in Parkinson's disease: Direct measurements of trunk and hip torque. *Exp Neurol.* 2007; 208 (1): 38–46.
26. Huxham F, Baker R, Morris ME, et al. Head and trunk rotation during walking turns in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23 (10): 1391–97.
27. Barbe MT, Amarell M, Snijders AH, et al. Gait and upper limb variability in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *J Neurol.* 2014; 261 (2): 330–42.
28. Collins SH, Kuo AD. Two Independent Contributions to step variability during over-ground human walking. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e73597.

29. Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: Common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos*. 2009; 19 (2): 026113.
30. Plotnik M, Hausdorff JM. The role of gait rhythmicity and bilateral coordination of stepping in the pathophysiology of freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23 (Suppl 2): 444–50.
31. Mirelman A, Bernad-Elazari H, Thaler A, et al. Arm swing as a potential new prodromal marker of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 31 (10): 1527–34.
32. Pollock AS, Durward BR, Rowe PJ, et al. What is balance? *Clin Rehabil*. 2000; 14 (4): 402–6.
33. Kim SD, Allen NE, Canning CG, et al. Postural instability in patients with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2013; 27 (2): 97–112.
34. Menant JC, Latt MD, Menz HB, et al. Postural sway approaches center of mass stability limits in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011; 26 (4): 637–43.
35. Horak FB, Mancini M. Objective biomarkers of balance and gait for Parkinson's disease using body-worn sensors. *Mov Disord*. 2013; 28 (11): 1544–51.
36. Schieppati M, Nardone A. Free and supported stance in Parkinson's disease: The effect of posture and »postural set« on leg muscle responses to perturbation, and its relation to the severity of the disease. *Brain*. 1991; 114 (3): 1227–44.
37. Wilczyński J, Pedrycz A, Zieliński E, et al. Postural stability in Parkinson's disease patients. *Acta Bioeng Biomech*. 2017; 19 (4): 135–41.
38. Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, et al. Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: An accelerometer-based approach. *Eur J Neurol*. 2009; 16 (9): 1028–34.
39. Oates AR, Van Ooteghem K, Frank JS, et al. Adaptation of gait termination on a slippery surface in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2013; 37 (4): 516–20.
40. Gaßner H, Steib S, Klamroth S, et al. Perturbation treadmill training improves clinical characteristics of gait and balance in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2019; 9 (2): 413–26.
41. Bakker M, Esselink RA, Munneke M, et al. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004; 19 (9): 1092–99.
42. Lizarraga K, Luca C, De Salles A, et al. Asymmetric neuromodulation of motor circuits in Parkinson's disease: The role of subthalamic deep brain stimulation. *Surg Neurol Int*. 2017; 8 (1): 261.
43. Navratilova D, Krobot A, Otruba P, et al. Deep brain stimulation effects on gait pattern in advanced Parkinson's disease patients. *Front Neurosci*. 2020; 14: 814.
44. Schlenstedt C, Shalash A, Muthuraman M, et al. Effect of high-frequency subthalamic neurostimulation on gait and freezing of gait in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017; 24 (1): 18–26.
45. Fleury V, Pollak P, Gere J, et al. Subthalamic stimulation may inhibit the beneficial effects of levodopa on akinesia and gait. *Mov Disord*. 2016; 31 (9): 1389–97.
46. Su D, Chen H, Hu W, et al. Frequency-dependent effects of subthalamic deep brain stimulation on motor symptoms in Parkinson's disease: A meta-analysis of controlled trials. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 14456.
47. Xie T, Padmanabhan M, Bloom L, et al. Effect of low versus high frequency stimulation on freezing of gait and other axial symptoms in Parkinson patients with bilateral STN DBS: A mini-review. *Transl Neurodegener*. 2017; 6 (1): 13.
48. Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, et al. Gait impairments in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019; 18 (7): 697–708.
49. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2006; 21 (11): 1856–63.
50. Benninger F, Khlebtovsky A, Roditi Y, et al. Beneficial effect of levodopa therapy on stooped posture in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2015; 42 (3): 263–8.
51. Schlenstedt C, Gavriliuc O, Boße K, et al. The effect of medication and deep brain stimulation on posture in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2019; 10: 1254.
52. Ferrarin M, Rizzone M, Bergamasco B, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on gait kinematics and kinetics in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2005; 160 (4): 517–27.
53. Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, et al. Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2006; 172 (4): 519–32.
54. Winter D. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait Posture*. 1995; 3 (4): 193–214.

55. Ko JH, Newell KM. Aging and the complexity of center of pressure in static and dynamic postural tasks. *Neurosci Lett.* 2016; 610: 104–19.
56. Shin C, Ahn TB. Asymmetric dynamic center-of-pressure in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2020; 408: 116559.
57. Guehl D, Dehail P, de Séze MP, et al. Evolution of postural stability after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: A combined clinical and posturometric study. *Exp Brain Res.* 2006; 170 (2): 206–15.
58. Vallabhanjosula S, Haq IU, Hwynn N, et al. Low-frequency versus high-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation on postural control and gait in parkinson's disease: A quantitative study. *Brain Stimul.* 2015; 8 (1): 64–75.
59. Colnat-Coulbois S. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76 (6): 780–7.
60. Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, et al. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996; 11 (5): 509–21.
61. Stolze H, Klebe S, Poepping M, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology.* 2001; 57 (1): 144–6.
62. Elble RJ, Moody C, Leffler K, et al. The initiation of normal walking. *Mov Disord.* 2004; 9 (2): 139–46.
63. Rogers MW, Kennedy R, Palmer S, et al. Postural preparation prior to stepping in patients with Parkinson's disease. *J Neurophysiol.* 2011; 106 (2): 915–24.
64. Gantchev N, Viallet F, Aurenty R, et al. Impairment of posturo-kinetic co-ordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996; 101 (2): 110–20.
65. Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, et al. Step initiation in Parkinson's disease: Influence of levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord.* 1997; 12 (2): 206–15.
66. Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, et al. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2012; 117 (6): 1141–9.
67. Liu W, McIntire K, Kim SH, et al. Bilateral subthalamic stimulation improves gait initiation in patients with Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2006; 23 (4): 492–8.
68. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, et al. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 1994; 117 (5): 1169–81.
69. Djurić-Jovičić M, Belić M, Stanković I, et al. Selection of gait parameters for differential diagnostics of patients with de novo Parkinson's disease. *Neurol Res.* 2017; 39 (10): 853–61.
70. Johnsen EL, Mogensen PH, Sunde NA, et al. Improved asymmetry of gait in Parkinson's disease with DBS: Gait and postural instability in Parkinson's disease treated with bilateral deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Mov Disord.* 2009; 24 (4): 588–95.
71. Hausdorff JM, Gruendlinger L, Scollins L, et al. Deep brain stimulation effects on gait variability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24 (11): 1688–92.

Prispelo 9. 2. 2022

Živa Dolenšek¹, Tomaž Kocjan²

Hiperandrogenizem po menopavzi

Hyperandrogenism After Menopause

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hiperandrogenizem, menopavza, prolaktinom, testosteron, tumor jajčnika

Hiperandrogenizem po menopavzi nastane zaradi absolutnega ali relativnega presežka androgenih hormonov. Klinično se kaže s hirsutizmom, aknami in androgeno alopecijo, v hujših primerih tudi z virilizacijo. Razlikovati moramo med redkimi tumorskimi in pogostimi netumorskimi (funkcionalnimi) vzroki. Diagnostika temelji na natančni anamnezi in kliničnem pregledu, sledi določitev dehidroepiandrosteron sulfata in testosterona, po potrebi še druge hormonske preiskave in usmerjena slikovna diagnostika. Predstavljamo primer 51-letne pomenopavzne ženske s hudim, hitro nastalim hiperandrogenizmom in zelo zvišanim celokupnim testosteronom, pri kateri so zaradi najdbe zvišanega inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1 in tumorja hipofize na MR diagnosticirali akromegalijo, čeprav bolnica ni imela značilnih kliničnih znakov, pa tudi zavrtje rastnega hormona po obremenitvi z glukozo je bilo ustrezno. Nevrokirurg je pred operacijo zaprosil za drugo mnenje. Ugotovili smo tumor Leydigovih celic desnega jajčnika. Po obojestranski odstranitvi jajčnikov in jajcevodov se je raven testosterona normalizirala, klinični znaki hiperandrogenizma pa nazadovali. Ker se je tudi raven inzulinu podobnega dejavnika 1 normalizirala, smo sklepali, da je bil zvišan zaradi spodbujevalnega učinka testosterona na somatotropno os. Dokazali smo, da je tumor hipofize makropolaktinom. Raven prolaktina se je po uvedbi dopaminskega agonista normalizirala, pričakujemo zmanjšanje tumorja, predviden je kontrolni MR. Če pri ženski po menopavzi klinično ugotovimo hiperandrogenizem, moramo opredeliti izraženost, čas in hitrost nastanka hiperandrogenizma ter določiti vrednosti androgenih hormonov v serumu. Skupek različnih vzrokov hiperandrogenizma lahko predstavlja diagnostični izziv, kot je bil v predstavljenem kliničnem primeru. Optimalna obravnava bolnika s tumorjem hipofize vedno vključuje opredelitev funkcijске rezerve žleze, vsaj ob kliničnem sumu na čezmerno izločanje hipofiznih hormonov pa še ustrezne dodatne teste.

ABSTRACT

KEY WORDS: hyperandrogenism, menopause, prolactinoma, testosterone, ovarian tumor

Postmenopausal hyperandrogenism results from absolute or relative androgen excess. It presents with hirsutism, acne, and androgenetic alopecia, in most severe cases with virilisation. We must differentiate between rare tumorous, and common, nontumorous

¹ Živa Dolenšek, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; zdolens1@gmail.com

² Prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelki za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

(functional) causes. Diagnosis is based on a detailed history and clinical examination, followed by the measurement of dehydroepiandrosterone-sulphate and testosterone with additional hormone testing and imaging when necessary. We present a 51-year-old postmenopausal patient with severe, rapidly progressing hyperandrogenism and substantially elevated total testosterone. She was diagnosed with acromegaly due to an elevated insulin growth factor-1 and pituitary tumor on MRI, despite lacking acromegalic features and appropriate growth hormone suppression after glucose load. A second opinion was requested by the neurosurgeon. We found a Leydig tumor of the right ovary. After a bilateral salpingo-oophorectomy, testosterone levels normalized and hyperandrogenism subsided. Since the insulin growth factor-1 also normalized, we concluded that its high levels were caused by the stimulatory effect of testosterone on the somatotropic axis. The pituitary tumor was recognized as macroprolactinoma. Prolactin normalized with a dopaminergic agonist. A follow-up MRI is scheduled to confirm the tumor shrinkage. If hyperandrogenism is clinically suspected in a postmenopausal female, we need to determine the severity, timing of the onset, and progression of hyperandrogenism as well as measure the serum androgen values. When there is a combination of etiologies for hyperandrogenism, the diagnosis can be challenging – as it was in the presented case. Optimal management of patients with a pituitary tumor always includes the determination of the functional reserve of the gland, and further testing in case of clinical suspicion of pituitary hormone hypersecretion.

UVOD

Menopavza je zadnja spontana menstruacija, ki označuje začetek pomenopavze. Določimo jo za nazaj, saj velja pravilo, da je zadnja menstruacija tista, ki ji dvanajst mesecev ne sledi več nobena (1, 2). V tem obdobju se vrednosti estrogenov naglo znižajo, posledično pa zvišajo vrednosti gonadotropinov, to je folikle stimulirajočega hormona (FSH) in luteinizirajočega hormona (LH) (2, 3). Visoke vrednosti LH še dolgo vzdržujejo izločanje androgenov, predvsem testosterona, iz jajčnikov (2, 4). Ravnovesje med estrogeni in androgeni se dodatno poruši, ker se pri pomenopavzni ženskah vrednosti beljakovine za vezavo spolnih hormonov (angl. *sex hormone binding globulin*, SHBG) postopno znižujejo, kar pomeni, da je na voljo vedno več prostega, biološko aktivnega testosterona (2, 5). Vse to je razlog, da veliko pomenopavznih žensk poroča o pojavi neželene poraščenosti, predvsem na bradi, in o neželeni izgubi las. Dodatno lahko zviša nivo androgenov

odpornost na inzulin s posledično zvišano ravnijo inzulina v krvi, ki jo najdemo predvsem pri debelih ženskah, ko inzulin učinkuje kot dodaten gonadotropin (6).

Klinično je pomembno, da ločimo med fiziološkimi spremembami po menopavzi in bolezenskim hiperandrogenizmom v tem obdobju (7).

HIPERANDROGENIZEM PO MENOPAVZI

Klinična slika

Hiperandrogenizem pomeni presežek androgenov pri ženskah, ki se kaže predvsem s hirsutizmom, aknami in androgeno alopecijo, v hujših primerih pa tudi z virilizacijo (8, 9). Prizadene 5–10 % žensk (10, 11).

Hirsutizem je opredeljen kot rast terminalnih dlak po moškem tipu pri ženskah. Terminalne dlake so za razliko od velusnih dlak debele, grobe, dolge in pigmentirane dlake, ki rastejo na lasišču, tvorijo obrvi in trepalnice, po puberteti pa se pojavijo tudi

drugje na telesu, glede na spol. Diagnozo postavimo s točkovanjem po Ferrimanu in Gallweju, tako da ocenimo prisotnost terminalnih dlak nad zgornjo ustnico, na bradi, prsih, trebuhu, nadlakteh, stegnih in hrbtnu (slika 1) (12, 13). Uporabimo številčno lestvico od 0 (terminalnih dlak ni) do 4 (poraščenost, podobna kot pri odraslem moškem). Diagnostični prag (nad 95. percentilom za določeno populacijo) se razlikuje glede na raso in etnično pripadnost in je (13):

- 2 točki za Azijke,
- 6 točk za ženske iz Južne Amerike,
- 8 točk za večino belk in črnke,
- 9 točk za ženske iz Sredozemlja in Bližnjega vzhoda.

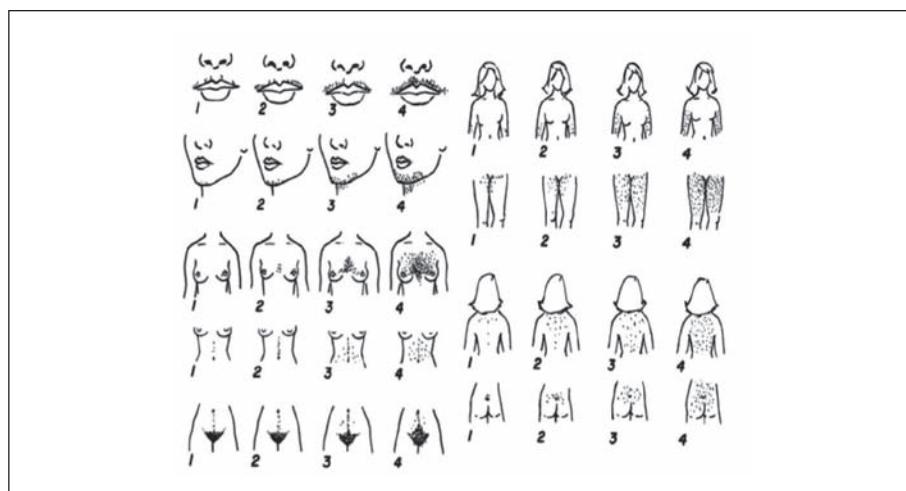
Pri belkah vrednosti do 15 vrednotimo kot blažji hirsutizem, seštevek nad 25 pa pomeni hujšo obliko hirsutizma (13). Za razliko od hirsutizma je hipertrihiza na splošno zvečana poraščenost, ki ni posledica hiperandrogenizma, ampak je lahko dedna ali posledica delovanja določenih zdravil (9).

Akne delimo glede na vrsto sprememb na komedone, papulopustularne in nodulocistične, glede na obsežnost pa na blage,

zmerne in hude. Androgeni povzročijo povečanje žlez lojnic in posledično nastanjanje loja. K nastanku aken pripomoreta še vnetje in kolonizacija s *Propionibacterium acnes*. Večina žensk z aknami nima hiperandrogenizma, nanj pa moramo posumiti, kadar so akne hude in so pridružene neredne menstruacije, hirsutizem ali androgena alopecija (8).

Androgena alopecija je izraz, ki je uveljavljen v klinični praksi, čeprav je pravilnejše govoriti o ženski plešavosti ali ženskem vzorcu izgube las (angl. *female pattern hair loss*, FPHL). Ko klinično ugotovimo to stanje, moramo vedno oceniti, ali gre za presežek androgenov. Če je raven androgenov normalna, izolirane FPHL ne upoštevamo kot znak hiperandrogenizma (14). Zaradi višjih vrednosti androgenov se anagen faza rasti las skrajša in lasni folikli zmanjšajo. Posledično velusni lasje nadomestijo terminalne (8, 14). Opisana sta dva značilna fenotipa FPHL, in sicer (slika 2) (14):

- Ludwigov vzorec: na splošno zmanjšana gostota las na frontalnem in temporalnem področju z ohranjeno frontalno lasno linijo, brez plešavosti na temenu (slika 2b) in



Slika 1. Prilagojeno točkovanje po Ferrimanu in Gallweju za diagnozo hirsutizma. Ocenimo devet telesnih področij pri ženski s točkami od 0 (terminalnih dlak ni) do 4 (poraščenost, podobna kot pri odraslem moškem) (12).

- vzorec božične smreke: izguba las v mediani liniji, ki narašča proti frontalnemu področju (slika 2c).

Kadar ima ženska hujši primer hiperandrogenizma, lahko razvije Hamiltonov oz. moški vzorec izgube las (angl. *male pattern hair loss*, MPHL) – pomik frontalne lasne linije in alopecija na temenu (slika 2a) (14).

Diagnozo virilizacije lahko postavimo, če pri ženski poleg hirsutizma, aken in androgenne alopecije klinično ugotovimo še povečan klitoris ($> 1,5 \times 2,5$ cm), nižji glas, zvečano mišično maso, zmanjšanje dojk in amenorejo. Zadnja dva kriterija zaradi fizioloških sprememb po menopavzi pri pomenopavzni ženski nista potrebna. Virilizacija je običajno, ne pa vedno, posledica zelo visokih

vrednosti androgenov. Če nastopi hitro, npr. v roku nekaj tednov ali mesecev, moramo posumiti na tumor jajčnika ali nadledvične žlezne (6, 8, 15).

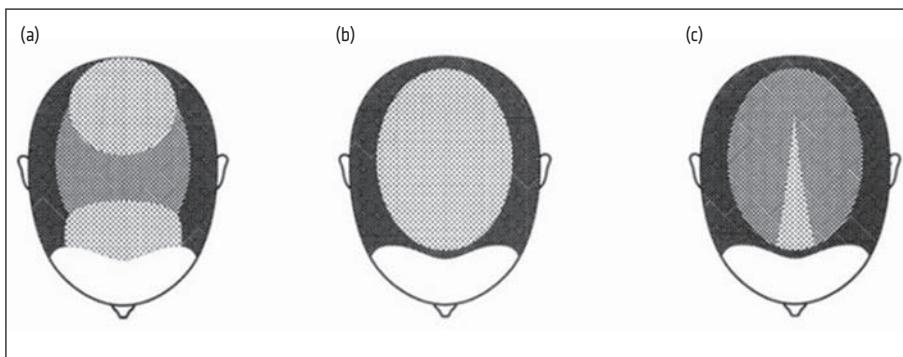
Vzroki

Ločimo tumorske in netumorske (funkcionalne) vzroke (tabela 1) (6, 15).

Diagnostični algoritmi

Diagnostika mora biti stopenjska in obseg usmerjeno anamnezo, klinični pregled ter laboratorijske in slikovne preiskave (slika 3) (6, 15).

Najpomembnejši so podatki o času in hitrosti pojava simptomov androgenizacije. Prisotnost simptomov hiperandrogenizma v rodnem obdobju s poslabšanjem klinične



Slika 2. Različni fenotipi ženske plešavosti (angl. *female pattern hair loss*, FPHL): Hamiltonov oz. moški vzorec plešavosti (angl. *male pattern hair loss*, MPHL) (a), Ludwigov vzorec (b), vzorec božične smreke (c) (14).

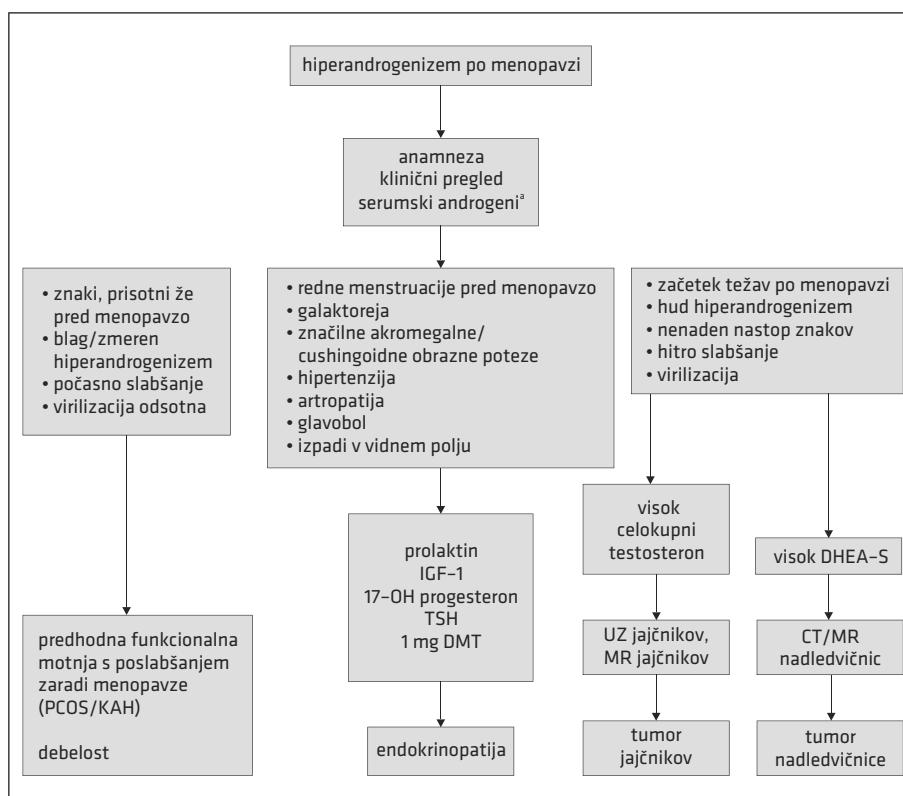
Tabela 1. Vzroki za hiperandrogenizem po menopavzi (6, 15). PCOS – sindrom policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*), DHEA – dehidroepiandrosteron.

Netumorski (funkcionalni) vzroki	Tumorski vzroki
<ul style="list-style-type: none"> • PCOS, • (neklašična) kongenitalna adrenalna hiperplazija, • hipertekoza jajčnikov, • debelost, • stanja odpornosti na inzulin, • Cushingov sindrom, • akromegalija, • hiperprolaktinemija in • zdravila: testosteron ali DHEA, valprojska kislina, okskarbazepin, danazol in glukokortikoidi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Maligni ali benigni tumorji nadledvične žleze (androgenizirajoči karcinom ali adenom), • maligni ali benigni tumorji jajčnika (tumor Leydigovih in Sertolijevih celic (androblastom)), • tumor hilusnih celic, • granulozni tekakelični tumor, • metastatski nevroendokrini tumorji ali tumorji prebavil in • cistadenomi.

slike po menopavzi kaže na netumorski vzrok bolezni. Nasprotno je hiter pojav simptomov hiperandrogenizma ali celo virilizacije v nekaj tednih ali mesecih zelo sumljiv za tumorski vzrok (6, 15, 16). Tudi hipertekozo jajčnikov (hiperplazija strome jajčnika s celično luteinizacijo) v glavnem diagnosticiramo pri pomenopavznih ženskah. Čeprav lahko povzroči virilizacijo z zelo visokimi vrednostmi celokupnega testosterona ($> 5 \text{ nmol/l}$), hiperandrogenizem običajno napreduje počasi, vrednosti drugih androgenov so normalne, gonadotropina pa visoka. Bolnice razvijejo značilne znake odpornosti na inzulin in druge

zaplete, podobno kot pri sindromu policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*, PCOS) (6, 17). Pridobimo tudi podatke o spremembah telesne teže, o starosti ob menarhi in menopavzi, rednosti ciklov pred menopavzo in jemanju zdravil (6, 15).

Z usmerjenim kliničnim pregledom potrdimo znake hiperandrogenizma. S točkovanjem ocenimo, ali gre za hirsutizem. Pozorni smo na prisotnost androgene alopecije, aken, odtekanje mleka iz dojk (galaktoreja), obraznih potez, značilnih za akromegalijo ali Cushingov sindrom, zvišanega krvnega tlaka, artropatijs in/ali glavobola.



Slika 3. Diagnostični algoritem za obravnavo hiperandrogenizma pri pomenopavzni ženski. Pregled serumskih androgenov (^a) zajema določitev celokupnega testosterona in dehidroepiandrosteron sulfata (DHEA-S) (6, 15). PCOS – sindrom policističnih jajčnikov (angl. *polycystic ovary syndrome*), KAH – kongenitalna adrenalna hiperplazija, IGF-1 – inzulin podoben rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor-1*), 17-OH progesteron – 17-hidroksiprogesteron, TSH – tirotropin (angl. *thyroid stimulating hormone*), DMT – deksametazonski test, DHEA-S – dehidroepiandrosteron sulfat.

Orientacijsko ocenimo tudi vidno polje, ki bi lahko bilo okrnjeno zaradi tumorja hipofize (6, 15, 18–20).

Sledi določitev serumske vrednosti celokupnega testosterona in dehidroepiandrosteron sulfata (DHEA-S) (6, 9, 15, 16). Znatno zvišane vrednosti celokupnega testosterona ($> 5 \text{ nmol/l}$) in/ali DHEA-S ($> 20 \mu\text{mol/l}$) so sumljive za tumorski hiperandrogenizem, čeprav ne pomenijo vedno prisotnosti tumorja (6, 8, 15, 16). Ker ima del bolnic s tumorji nižje vrednosti androgenov od navedenih, sta vedno ključna potek simptomov in znakov ter klinična ocena (10, 11, 21–23). Diferencialno diagnostično so v pomoč morda tudi vrednosti gonadotropinov (23). Če so bile menstruacije predhodno redne, hirsutizem pa je blag, posumimo na endokrinopatijo in opravimo še dodatne teste, ki jih ustrezeno prilagodimo morebitnim značilnim simptomom in znakom. Določimo še (6, 15, 16, 24):

- prolaktin,
- inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1) in v primeru povisanega IGF-1 preverimo ustreznost zavrtja sproščanja rastnega hormona (angl. *somatotropic hormone*, STH) po oralnem glukoznem tolerančnem testu (OGTT),
- 17-hidroksiprogesteron (17-OH progesteron) in
- tirotropin (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH).

Napravimo lahko tudi deksametazonski test (DMT) (s peroralnim vnosom 1 mg deksametazona) z določitvijo kortizola (6).

Visoke vrednosti celokupnega testosterona in normalne vrednosti DHEA-S nakažejo, da je izvor androgenov v jajčnikih. Androgenizirajoči tumorji jajčnika so lahko zelo majhni in jih ne prikažemo z UZ skozi nožnico (25). Bolj občutljiva je MR jajčnikov, vendar tudi tam tumor ni vedno viden (23, 26). MR jajčnikov ima tudi dobro občutljivost in specifičnost pri odkrivanju hipertekoze jajčnikov, kjer so vidni obojestransko

povečani jajčniki s homogenim hipointenzivnim signalom na T2- in T1-poudarjenih sekvencah (17, 27). Visok DHEA-S kaže na tumor nadledvične žleze, ki ga lahko potrdimo s CT ali MR (6, 15, 20). Če smo z anamnezo, pregledom in hormonskimi testi ugotovili akromegalijo ali hiperprolaktinemijo, napravimo slikanje glave z MR po postopku za hipofizo (6, 15). Ustrezno razširimo tudi diagnostiko Cushingovega sindroma, za potrditev neklasične kongenitalne adrenalne hiperplazije pa je treba opraviti hitri test s kortikotropinom (angl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) (28).

Zdravljenje

Hiperandrogenizem zdravimo vzročno in simptomatsko. Tumorske vzroke zdravimo večinoma kirurško z odstranitvijo nadledvičnih žlez oz. jajčnikov, ki jih odstranimo tudi pri hipertekozi (6, 17, 27). Na nekatere netumorske vzroke lahko vplivamo s spremembijo življenskega sloga in znižanjem telesne teže, pri čemer si lahko pogosto pomagamo tudi z dodatkom zdravil, npr. metformina. Uporabimo lahko tudi antiandrogene, kot sta spironolakton in ciproteron acetat (6, 9, 15). Sistemsko zdravljenje lahko dopolnimo z lokalnim, npr. laserskim odstranjevanjem dlak (9, 13). Androgeno alopecijo izboljšamo z lokalnim nanosom raztopine minoksidila, po potrebi dodamo zaviralec 5α-reduktaze ali antiandrogen (14). Hipofizne adenome zdravimo praviloma kirurško, le prolaktinome z dopaminskimi agonisti (29, 30).

PRIKAZ PRIMERA

51-letna ženska je po nastopu menopavze pred petimi leti opažala stopnjevanje poraščenosti in močnejše izpadanje las. Ker se je stanje konec leta 2019 znatno poslabšalo, je v marcu 2020 opravila pregled pri dermatologu, ki je ugotovil androgeno alopecijo s poudarjenimi recesusi na sencih in žariščem alopecije na temenu. Opisal je tudi hipertrihozo nad zgornjo ustnico, po

ramenih, licih, vratu, hrbtnu in proti popku. Predlagal je lokalno zdravljenje z nanašanjem raztopine minoksidila na lasišče, vendar ga bolnica zaradi pordele kože ni dolgo uporabljala, pač pa je nosila lasuljo.

Za nadaljnjo diagnostiko je bila napotena k endokrinologu, kjer je bila pregledana v maju 2021. Tam je povedala, da je imela redne menstruacije od 12. leta, vrsto let pa je kot kontraceptiv uporabljala Stediril®. Zanosila in rodila je štirikrat, brez težav. Od pridruženih bolezni je navedla mejno bazalno glikemijo, zvišano raven maščob v krvi in Hashimotov tiroiditis v evtirotični fazi. Večkrat je bila operirana zaradi zožitve hrbtnjačnega kanala in hernije diska, zaradi žolčnih kamnov so ji odstranili žolčnik. Alergična naj bi bila na jedno kontrastno sredstvo. Zdravil redno ni prejemala. Klinično je endokrinolog poleg mejne debelosti (indeks telesne mase (ITM) 30,4 kg/m²), hirsutizma in androgene alopecije opisal še rdečico obraza in zadebeljene obrazne gube. Preizkus na galaktorejo je bil negativen. Hormonske preiskave so pokazale:

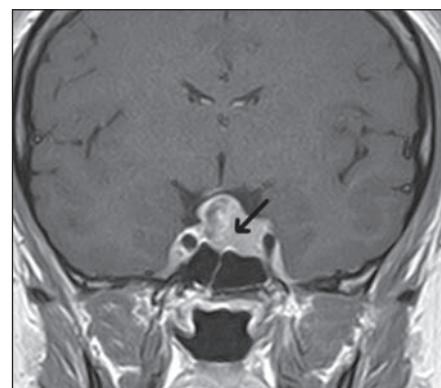
- močno zvišan celokupni testosteron (38,4 nmol/l; referenčna vrednost < 1,49 nmol/l) ob povsem zavrtih gonadotropinih,
- normalen androstendion (5,25 nmol/l; referenčna vrednost 1,05–7,22 nmol/l) in DHEA-S (1,1 µmol/l; referenčna vrednost 0,95–11,67 µmol/l),
- popolno zavrtje kortizola ob 1 mg DMT,
- znižan prosti tiroksin (pT4) (8,8 pmol/l; referenčna vrednost 11,3–18,8 pmol/l) ob neustreznemu normalnemu TSH (0,9 mU/l; referenčna vrednost 0,59–4,23 mU/l) in prostem trijodtironinu (pT3) (3,9 pmol/l; referenčna vrednost 3,5–6,5 pmol/l)
- ter zvišan IGF-1 (224 µg/l; referenčna vrednost glede na starost in spol 53,0–189,6 µg/l).

Prolaktin ni bil določen.

Na podlagi opravljenih preiskav so svetovali ginekološki pregled in CT trebuha po postopku za nadledvični žlezi zaradi izklju-

čitve androgenizirajočega tumorja, poleg tega pa tudi OGTT z določitvijo STH in MR glave po postopku za hipofizo zaradi suma na akromegalijo.

Ginekološki pregled in UZ skozi nožnico sta bila brez posebnosti. CT abdomna je pokazal, da sta nadledvični žlezi normalni, viden pa je bil nekoliko povečan desni jajčnik glede na levega, tako da so zaradi natančnejše opredelitev spremembe svetovali še MR. Po OGTT je prišlo do ustreznega zavrtja STH (bazalno 0,45 µg/l, po 30 min 0,25 µg/l, po 60 min 0,22 µg/l in po 120 min 0,21 µg/l; referenčna vrednost < 0,4 µg/l). MR glave je pokazala 20 × 23 mm velik, delno cističen tumor hipofize, najverjetnejne makroadenom, ki je nekoliko odrival križanje optičnega živca (lat. *chiasma opticum*) in se širil tudi levo ob turško sedlo (lat. *sella turcica*) ter delno obraščal notranjo karotidno arterijo (slika 4). Pregled vidnega polja sicer ni pokazal izpadov. Na podlagi vseh opravljenih preiskav je v začetku septembra 2021 endokrinolog zaključil, da gre najverjetnejše za STH-makroadenom hipofize z akromegalijo, predlagal operativno zdravljenje in gospo napotil k nevrokirurgu. Nevrokirurg je bolnico in njen dokumentacijo pregledal v začetku oktobra 2021. Pred morebitno operacijo je zaprosil še za naše drugo mnenje.



Slika 4. MR glave prikazuje cističen tumor hipofize (puščica).

Bolnico smo sprejeli konec oktobra 2021. Ob sprejemu je povedala, da ima poleg androgene alopecije in hirsutizma tudi nižji glas. Navajala je še težave s prekomernim potenjem, bolečine v malih sklepih rok z občasno okorelostjo, bolečine v mišicah in mravljinca po rokah. Klinični pregled je potrdil izrazito androgenizacijo, sprememb, značilnih za akromegalijo pa nismo zaznali.

Hormonske preiskave pri nas so potrdile:

- močno zvišan celokupni testosteron (38,1 nmol/l) ob zavrtih gonadotropinov,
- zvišan IGF-1 (226 µg/l) z ustreznim zavrtjem STH ob OGTT (bazalno 0,46 µg/l, po 30 min 0,27 µg/l, po 60 min 0,32 µg/l in po 120 min 0,31 µg/l) in
- sekundarno hipotirozo (TSH 0,85 mIU/l, pT4 9,5 pmol/l, pT3 4,5 pmol/l).

Dodatno smo ugotovili znatno zvišan prolaktin (1308,1 µg/l; referenčna vrednost 1,9–25 µg/l), medtem ko je hipofizno-nadledvična os delovala normalno. Z OGTT smo potrdili sladkorno bolezen. Uvedli smo diabetično dieto z manj maščob in nadomestno zdravljenje z L-tiroksinom. Na MR trebuha in male medenice je bil viden povečan desni jajčnik (31 × 19 mm) z omejeno tumorsko spremembou kliničnega stadija 1A (slika 5). Na ginekološko-radiološkem

konziliju so indicirali obojestransko odstranitev jajčnikov in jajcevodov, kar so opravili konec oktobra 2021. Patohistološko je šlo za tumor Leydigovih celic v desnem jajčniku, levi jajčnik in oba jajcevoda sta bila brez posebnosti.

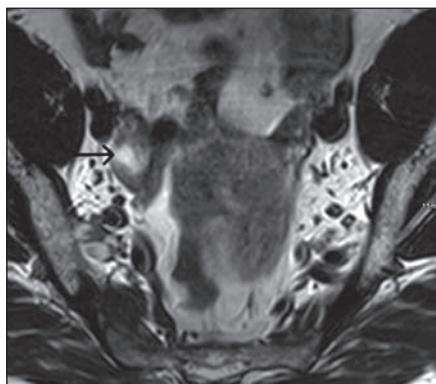
Ponovno hormonsko testiranje mesec dni pozneje je potrdilo pričakovano znižanje testosterona, ki je bil znotraj referenčnih vrednosti (0,3 nmol/l), medtem ko sta gondotropina takrat še ostala zavrta. Vrednosti IGF-1 so se normalizirale (184 µg/l), zavrtje STH ob OGTT je bilo ponovno ustrezeno, tako da smo akromegalijo izključili. Šlo je torej za makropolaktinom, zato smo pričeli zdravljenje z dopaminskim agonistom kabergolinom in že po nekaj dneh zabeležili začetno znižanje prolaktina (679,5 µg/l). Bolnica je prejemala tudi L-tiroksin, upoštevala je diabetično dieto z omejitvijo maščob, svetovali smo ji še uvedbo statina. V marcu 2022 je imela bolnica normalno raven testosterona (0,4 nmol/l), ustrezeno zdravljenje sekundarno hipotirozo in že normalno vrednost prolaktina (7,2 µg/l).

Pričakujemo zmanjšanje tumorja. Na ponovni MR glave je naročena čez pol leta.

RAZPRAVA

Predstavili smo primer 51-letne bolnice s hudim hiperandrogenizmom zaradi tumorja Leydigovih celic. Dodatno smo ugotovili še makropolaktinom.

Pri ženskah pred menopavzo so androgenizirajoči tumorji zelo redki vzrok hiperandrogenizma, povsem enako pa ne velja za pomenopavzne ženske. To dokazuje retrospektivna raziskava, v katero so vključili 1.205 zaporednih žensk vseh starosti s hiperandrogenizmom in znano vrednostjo vsaj enega androgena. Med 75 pomenopavznimi bolnicami, pri katerih je bil vsaj en laboratorijski parameter zvišan, je imelo androgenizirajoči tumor nadledvične žlez ali jajčnika 21,4 % pomenopavznih žensk (karcinom skorje nadledvične žlez 14,7 %, adenom skorje nadledvične žlez 4 %, tumor



Slika 5. MR trebuha prikazuje tumorsko spremembou na desnem jajčniku (puščica).

jajčnika 2,7 %), kar je bistveno več, kot pri premenopavznih ženskah v isti raziskavi, kjer so tumorski vzrok našli le pri 2 % (karcinom skorje nadledvične žleze 1,3 %, adenom nadledvične žleze 0,7 %). Tudi po menopavzi so sicer prevladovali netumorski vzroki: PCOS 29 %, hipertekoza jajčnikov 9 %, Cushingov sindrom 4 %, neznani in drugi vzroki 36 % (21).

Kljub temu da so tumorski vzroki hiperandrogenizma redkejši kot netumorski, moramo nanje pomisliti še zlasti pri pomenopavznih ženskah, posebej pa pri bolnicah z na novo in hitro nastalimi znaki hiperandrogenizma ali celo virilizacije, ki so imele redne menstruacije pred menopavzo. Za tumor so sumljive tudi visoke vrednosti testosterona in DHEA-S (6, 15). V raziskavi, ki je vključila 22 pomenopavzne ženske s hiperandrogenizmom, so imele vrednosti celokupnega testosterona nad 4,85 nmol/l 70 %- specifičnost in 92 %- občutljivost za tumorje jajčnika. Nekatere bolnice s tumorskim vzrokom hiperandrogenizma imajo torej relativno nizke vrednosti celokupnega testosterona, čeprav zelo redko pod 3,5 nmol/l (23). Pri naši bolnici smo izmerili celokupni testosteron 38 nmol/l. V pomoč so lahko še za pomenopavzo neobičajno nizke vrednosti gonadotropinov (zlasti FSH) (23). V našem primeru smo zabeležili celo popolnoma zavre vrednosti FSH in tudi LH, k čemur je poleg zelo visokih vrednosti celokupnega testosterona prispevala verjetno tudi izrazita hiperprolaktinemija. Po odstranitvi tumorja jajčnika in normalizaciji vrednosti prolaktina z zdravili sta se gonadotropina že zvišala, vendar ne v pomenopavzno referenčno območje, tako za zdaj še ne moremo izključiti dodatne organske okvare hipofizno-gonadne osi zaradi lokalnega učinka hipofiznega tumorja.

Androgenizirajoči tumorji jajčnika so velikokrat majhni in neopazni na UZ skozi nožnico, zato pri visokem kliničnem sumu in negativnem UZ napravimo še MR (23,

25, 26). Občutljivost te preiskave za prikaz tumorja jajčnika je 83 %, specifičnost pa 80 % (31). V primeru negativnega izvida je lahko v pomoč pozitronska emisijska tomografija (PET) z ¹⁸F-fluorodeoksiglukozo (FDG) skupaj s CT (32). Kot skrajno diagnostično možnost nekateri svetujejo selektivno kateterizacijo ven jajčnikov z istočasno kateterizacijo nadledvičnih ven (15, 31). Gre za invazivno in tehnično zelo zahtevno preiskavo, zato v primeru prepričljive klinične slike z visokim celokupnim testosteronom in normalnim izgledom nadledvičnih žlez v pomenopavzi razmislimo kar o napotitvi na obojestransko odstranitev jajčnikov (6). Androgenizirajoči tumorji nadledvičnih žlez so namreč običajno veliki in jih zlahka prikažemo s CT ali MR. Naključno odkriti tumorji (incidentalomi) nadledvičnih žlez so po menopavzi pogosti (do 7 %), vendar običajno majhni, izgledajo kot adenomi in večinoma niso vzrok za hiperandrogenizem (15). Proti nadledvičnemu vzroku govorijo tudi normalna vrednost DHEA-S, normalen DMT in nezavrt ACTH (31).

Bolnice z nekaterimi endokrinopatijami, kot so prolaktinom, Cushingov sindrom, akromegalija in hipotiroza, imajo pogosto značilen fenotip, lahko pa tudi pridružene značilevine hiperandrogenizma, predvsem hirsutizem. Diagnozo potrdimo z usmerjenim hormonskim testiranjem in slikovno diagnostiko (6, 15, 18). Pri naši bolnici je endokrinolog v drugi ustanovi diagnostično razmišljjal predvsem o akromegaliji, čeprav ni imela zanje značilnih potez. Dejansko je ugotovil mejno zvišane vrednosti IGF-1, z MR pa prikazal več kot 2 cm velik tumor videza makroadenoma hipofize. Glede na velikost tumorja bi pričakovali višje vrednosti IGF-1, nenavadno je bilo tudi, da je prišlo do ustreznegava zavrtja STH ob OGTT. Za potrditev akromegalije je po smernicah poleg zvišanega IGF-1 večinoma potrebno tudi neustrezno zavrtje STH ob OGTT (24). Rosario in sodelavci so spremljali 42 ljudi

s sumljivimi kliničnimi znaki, ki so imeli ob izhodišču zvišan IGF-1 in ustrezno zavrt STH po OGTT. Nihče izmed njih v petih letih ni razvil akromegalije (33).

Po operaciji smo pri naši bolnici ob normalizaciji testosterona zabeležili tudi normalen IGF-1. Predvidevamo, da so bile vrednosti IGF-1 zvišane zaradi znatno zvišanih vrednosti testosterona. Povezavo med testosteronom in somatotropno osjo so raziskovali predvsem pri moških. Ugotovili so, da testosteron spodbuja izločanje STH, kar vodi k sintezi IGF-1 v jetrih, hkrati pa povečuje učinek STH na druga tkiva. Testosteron je direktno spodbujal izražanje gena za IGF-1 v mišicah (34, 35). Pri bolnikih s hipopituitarizmom na nadomestni terapiji s STH so ugotovili, da imajo statistično značilno višji IGF-1, če prejemajo tudi testosteron (36). Raziskav o interakcijah med androgeni in somatotropno osjo pri ženskah ni veliko. Raziskava s 34 zdravimi ženskami je pokazala, da imajo ženske z višjim ITM kljub manjšemu izločanju STH ohranjen IGF-1, kar naj bi bila posledica višjih vrednosti androgenov (37).

MR glave naše bolnice je pokazal tumor hipofize z izgledom adenoma. Adenomi so najpogostejši tumorji hipofize z visoko prevalenco 16,7% v obduktijskih oz. 22,5% v radioloških raziskavah. Večinoma gre za mikroadenome (< 1 cm), medtem ko odkrijemo makroadenom (> 1 cm) okvirno pri enem od 600 posameznikov (38). Ker so lahko tumorji hipofize hormonsko aktivni ali pa zaradi lokalnega uničenja okvarijo delovanje hipofize, moramo ob odkritju vedno opraviti hormonsko testiranje hipofizno-perifernih osi (39). Če ugotovimo pomanjkanje hormonov, moramo uvesti ustrezno nadomestno zdravljenje, pri naši bolnici L-tiroksin (39). V konkretnem primeru se je šele v naši ustanovi izkazalo, da gre prav-zaprav za makroprolaktinom, saj prolaktin sprva ni bil določen. Prolaktinomi so najpogostejši funkcionalni adenomi hipofize in najpogostejši vzrok hiperprolaktinemii-

je (29, 38). Najpogosteje se pojavijo pri ženskah v rodni dobi, po 50. letu je pojavnost pri ženskah in moških enaka. Pri ženskah pred menopavzo odkrijemo več makroprolaktinomov zaradi značilne klinične slike z oligomenorejo in galaktorejo. Pri moških in pomenopavznih ženskah odkrijemo več makroprolaktinomov, saj je klinična slika večinoma posledica masnega učinka tumorja (29, 40). Postavitev diagnoze prolaktinoma je pomembna, saj jih in prvi vrsti zdravimo z dopaminskimi agonisti in ne kirurško, kot vse druge tumorje hipofize (30, 40, 41).

ZAKLJUČEK

Pri pomenopavznih ženskah je obravnavava hiperandrogenizma običajno zakasnela zaradi težav pri razlikovanju med fiziološkimi in bolezenskimi spremembami (7). Tumorski vzroki za hiperandrogenizem so relativno redki, vendar precej pogostejši kot pred menopavzo, zato je pomembno, da pri sumu na bolezenski hiperandrogenizem vedno opravimo ustrezno diagnostiko (slika 3) (15). Endokrinopatije diagnosticiramo stopenjsko, kar pomeni, da slikovno diagnostiko opravimo še ob pozitivnem hormonskem testiranju ali ob sumu na masni učinek tumorja (izpadi vidnega polja, glavoboli). V nasprotnem primeru se zaradi visoke prevalence adenomov hipofize lahko zgodi, da najdemo incidentalom hipofize, ki ni povezan z aktualnimi težavami (15, 29). Zvišan IGF-1 ob primernem zavrtju STH po OGTT brez značilnih kliničnih znakov ali spremljajočih bolezni večinoma ne zadosta za postavitev diagnoze akromegalije (25). Po uspešnem operativnem zdravljenju z normalizacijo celokupnega testosterona se je pri naši bolnici normaliziral tudi IGF-1. Predvidevamo, da so bile prav zelo visoke vrednosti testosterona vzrok za blago zvišan IGF-1. Ob odkritju tumorja hipofize je vedno obvezno opredeliti funkcionalno rezervo ţleze, saj lahko odkrije pomanjkanje življensko pomembnih hormonov, ki jih

moramo nadomeščati. Ob kliničnem sumu na čezmerno izločanje hipofiznih hormonov moramo opraviti še ustrezne dodatne teste,

kar lahko povsem spremeni terapevtsko ukrepanje, kot se je to zgodilo v predstavljenem kliničnem primeru (39).

LITERATURA

1. Žegura B. Menopavza. In: Tekač I, Geršak K, eds. Ginekologija in perinatologija. 1st ed. Maribor: Medicinska fakulteta Maribor; 2016. p. 49–55.
2. Geršak K. Menopavzni prehod in pomenopavza. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. 5th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo, Knjigotrštvo Buča d.o.o.; 2018. p. 816–8.
3. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, et al. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J*. 1976; 2 (6039): 784–7.
4. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, et al. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (8): 3040–3.
5. Maggio M, Lauretani F, Basaria S, et al. Sex hormone binding globulin levels across the adult lifespan in women – The role of body mass index and fasting insulin. *J Endocrinol Invest*. 2008; 31 (7): 597–601.
6. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, et al. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172 (2): R79–91.
7. Ali I, Wojnarowska F. Physiological changes in scalp, facial and body hair after the menopause: A cross-sectional population-based study of subjective changes. *Br J Dermatol*. 2011; 164 (3): 508–13.
8. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: Clinical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol*. 2006; 20 (2): 167–76.
9. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103 (4): 1233–57.
10. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (2): 453–62.
11. Carmina E, Rosato F, Janni A, et al. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (1): 2–6.
12. Aanchhal, Mehra R, Barwal A, et al. Importance of hair growth in hirsutism: Diagnosis and treatment. *Int J Curr Pharm Res*. 2021; 13 (6): 43–9.
13. Matheson E, Bain J. Hirsutism in women. *Am Fam Physician*. 2019; 100 (3): 168–5.
14. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, et al. Female pattern hair loss and androgen excess: A report from the multidisciplinary androgen excess and PCOS committee. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104 (7): 2875–91.
15. Rothman MS, Wierman ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75 (2): 160–4.
16. Alpañés M, González-Casbas JM, Sánchez J, et al. Management of postmenopausal virilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (8): 2584–8.
17. Yance VRV, Marcondes JAM, Rocha MP, et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: Clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177 (1): 93–102.
18. Kraut E, Lakoff J. Acromegaly presenting as severe hirsutism and amenorrhea. *AACE Clin Case Rep*. 2018; 4 (2): 153–6.
19. Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariego A. A hidden cause of virilization in postmenopausal women. *Endocrinol Nutr*. 2014; 61 (8): 436–8.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril*. 2006; 86 (5 Suppl 1): S241–7.

21. Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, et al. Causes, patterns, and severity of androgen excess in 1205 consecutively recruited women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (3): 1214–23.
22. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: A populational study. *Gynecol Endocrinol.* 1999; 13 (6): 394–400.
23. Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, et al. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165 (5): 779–88.
24. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and treatment of acromegaly: An update. *Mayo Clin Proc.* 2022; 97 (2): 333–46.
25. Outwater EK, Marchetto B, Wagner BJ. Virilizing tumors of the ovary: Imaging features. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 15 (5): 365–71.
26. Chen M, Zhou W, Zhang Z, et al. An ovarian Leydig cell tumor of ultrasound negative in a postmenopausal woman with hirsutism and hyperandrogenism: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (10): e0093.
27. Meczekalski B, Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, et al. Hyperthecosis: An underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol.* 2021; 37 (8): 677–82.
28. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine.* 2015; 50 (1): 32–50.
29. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72 (3): 377–82.
30. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (2): 273–88.
31. Yoldemir T. Postmenopausal hyperandrogenism. *Climacteric.* 2022; 25 (2): 109–17.
32. Kong J, Park YM, Choi YS, et al. Diagnosis of an indistinct Leydig cell tumor by positron emission tomography-computed tomography. *Obstet Gynecol Sci.* 2019; 62 (3): 194–8.
33. Rosario PW, Calsolari MR. Elevated IGF-1 with GH suppression after an oral glucose overload: Incipient acromegaly or false-positive IGF-1? *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60 (6): 510–4.
34. Saggesse G, Cesaretti G, Franchi G, et al. Testosterone-induced increase of insulin-like growth factor I levels depends upon normal levels of growth hormone. *Eur J Endocrinol.* 1996; 135 (2): 211–5.
35. Birnbaum V. Hepatic actions of androgens in the regulation of metabolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018; 25 (3): 201–8.
36. Birnbaum V, Meinhardt UJ, Umpleby MA, et al. Interaction between testosterone and growth hormone on whole-body protein anabolism occurs in the liver. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (4): 1060–7.
37. Utz AL, Yamamoto A, Sluss P, et al. Androgens may mediate a relative preservation of IGF-I levels in overweight and obese women despite reduced growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (10): 4033–40.
38. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. *Cancer.* 2004; 101 (3): 613–9.
39. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (4): 894–904.
40. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello R, et al. Hyperprolactinemia after menopause: Diagnosis and management. *Maturitas.* 2021; 151: 36–40.
41. Greenman Y. Prolactinomas and menopause: Any changes in management? *Pituitary.* 2020; 23 (1): 58–64.

Anja Urbas^{1*}, Hana Feguš^{2*}, Polona Ušaj^{3*}, Tit Jure Srhoj^{4*}, Tina Sluga^{5*}, Željka Večerić-Haler⁶

Krokodil, droga zombijev

Krokodil, the Zombie Drug

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: krokodil, dezomorfin, vojna v Ukrajini, uživalci drog, droge

V prispevku obravnavamo več vidikov nezakonite, doma pripravljene droge krokodil (rus. *крокодил, krokodil*), ki se je zaradi različnih geopolitičnih dejavnikov pojavila tudi v Sloveniji. Posebej obravnavamo medicinske posledice uporabe in biokemijske lastnosti aktivne snovi – dezomorfina. Z namenom poglobljenega razumevanja problematike uvodoma predstavljamo primer zdravljenja ukrajinskega uživalca krokodila, ki je zaradi vojne v Ukrajini pristal v Sloveniji. V osrednjem delu so predstavljeni kemijska sestava, sinteza, farmakologija in toksikologija krokodila in znaki ter simptomi zlorabe, diagnoza in zdravljenje. V zaključnem delu je opisana razširjenost zlorabe omenjene droge v Ukrajini in po svetu.

ABSTRACT

KEY WORDS: krokodil, desomorphine, war in Ukraine, drug abusers, drugs

This article discusses various aspects of the illegal homemade drug krokodil (rus. *крокодил, krokodil*), which has also appeared in Slovenia due to various geopolitical factors. In particular, the medical consequences of use and the biochemical properties of the active ingredient desomorphine are discussed. For a better understanding of the topic, the first part of the article describes the case of a Ukrainian krokodil user who ended up in Slovenia due to the war in Ukraine. In the main part, the chemical composition, synthesis, pharmacology, and toxicology of the drug are described, as well as the signs and symptoms of abuse, diagnosis, and treatment. The last section describes the spread of krokodil abuse in Ukraine and worldwide.

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorja.

¹ Anja Urbas, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

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

³ Polona Ušaj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Tit Jure Srhoj, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁵ Tina Sluga, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁶ Doc. dr. Željka Večerić-Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za Interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; zeljka.vecerichaler@kclj.si

UVOD

V prispevku opisujemo nezakonito doma pripravljeno drogo krokodil (rus. *крокодил*, *krokodil*), tj. suspenzijo dezomorfina, pogosto onečiščeno s škodljivimi primesmi. Enako kot drugi opioidi ima evforičen, pomirjevalen in protibolečinski učinek ter povzroča močno telesno in duševno odvisnost. Najbolj je razširjen v Rusiji in Ukrajini, kjer naj bi bilo že leta 2011 skupno vsaj 120.000 uporabnikov krokodila. Med uporabniki drog je priljubljen zaradi nizke cene in enostavne priprave. Ime izhaja iz izgleda škodljivih posledic njegove uporabe, ki so vidne na koži, saj pogosto spominjajo na zeleno in luskasto kožo krokodila. Uporaba krokodila poleg poškodb kože povzroča tudi tromboflebitis in nekrozo tkiv; žil, mišic ter kosti, ki pogosto vodijo v amputacijo udov. Sistemski posledice njegove uporabe lahko povzročijo odpoved organov in smrt.

PRIKAZ PRIMERA

35-letni bolnik, begunec iz Ukrajine, je bil sprejet v bolnišnično obravnavo aprila 2022, takoj po prebegu v Slovenijo. V anamnezi sta izstopali okužba z virusom hepatitisa C in odvisnost od prepovedanih drog, zaradi katere je prejemal nadomestno zdravljenje z metadonom. Prepovedane droge in zdravila, vključno z amfetaminom, opijem, dezomorfinom, heroinom, tramadolom in marihuano, je zlorabljal od 15. leta starosti. Droege si je vbrizgaval v vene celotnega telesa (sprva v vene goleni, nato tudi v preostale dostopne vene, vključno z venami vratu, dimelj in prsnega koša). Nekajkrat si je vbrizgaval tudi doma pripravljene mešanice drog in drugih snovi, kot je npr. krokodil. Ob sprejemu so v klinični sliki izstopale neobičajne, zelo obsežne nekrotične razjede obeh goleni z gnojavim izcedkom (fotografski kronološki prikaz stanja bolnikovih nog prikazuje slika 1). Razjede so bile izrazito neprijetnega vonja, iz mikrobioloških brisov ran je bila izolirana bak-

terija *Pseudomonas aeruginosa*. Zdravljenje je vključevalo kirurško oskrbo ran, vključno z nekreptomijo okuženih razjed in antibiotičnim zdravljenjem. Kritje obsežnih kožnih sprememb s kožnim presadkom ni bilo mogoče zaradi odsotnosti venskega žilja na sprednjih delih obeh goleni. Bolnik je bil v izboljšanem stanju in z načrtom nadaljnje ambulantne zdravstvene obravnave odpuščen v oskrbo dobrodelne nevladne organizacije.

KROKODIL IN DEZOMORFIN

Krokodil je ulično ime za mešanico sestavin; glavna sestavina je dezomorfin, ki se ga lahko na enostaven način pripravi iz kodeinskih tablet (1-3). Krokodil se uporablja kot poceni nadomestek heroina (bil naj bi namreč skoraj petkrat cenejši). Ime izvira iz posledic kronične zlorabe substance, ki je zelo korozivna in po vbrizganju v vene povzroča razjede kože, okužbo in gangreno, zaradi česar postane koža podobna krokodilji (luskasta, zelene in/ali črne barve) (1). V Rusiji je krokodil znan tudi pod imenom *russka magija* (zaradi kratkega obdobja evfiorije, ki sledi vbrizganju), angl. *croc* ali krok (rus. *крок*) in *droga zombijev* (1, 3, 4).

Kemijska sestava dezomorfinja

Glavna sestavina krokodila je polsintetični opioid, imenovan dezomorfin ($C_{17}H_{21}NO_2$, dihidrodezoksimorfin), ki so ga prvič sintetizirali leta 1932 v ZDA (5, 6). Dezomorfin je pri sobni temperaturi prah bele ali bež barve z molekulsko maso 271,35 g/mol in temperaturo tališča 189 °C. Spada med organske baze. Protonirana oblika ima pKa-vrednost 9,69, zato se pri normalnih fizioloških pogojih nahaja v ionizirani obliki. V vodi je kot prosta baza le delno topen (1,425 g/l pri 25 °C), če se nahaja v obliki soli, se njegova topnost izredno poveča (5). Dezomorfin je mogoče sintetizirati iz kodeina, od morfija ga loči samo odsotnost hidroksilne skupine in dvojne vezi, kar mu močno poveča aktivnost (7, 8).

Sinteza dezomorfina

Kot začetna snov se uporabi kodein, ki ga je možno pridobiti v obliki tablet brez recepta, saj se uporablja kot zdravilo proti kašlju ali za zdravljenje kroničnih bolečin. V tabletah so kodeinu lahko dodane še nekatere druge snovi, kot so paracetamol, acetilsalsicilna kislina in v nekaterih primerih tudi kofein. Sinteza krokodila poteka v dveh korakih. Prvi korak je ekstrakcija kodeina iz tablet. Kodein je v tabletah navadno vezan

v obliki fosfatne soli. Običajno se deset kodeinskih tablet (približno 80–400 mg kodeina) zdrobi v prah in zmeša z raztopino močne baze, ponavadi z natrijevim hidroksidom. Tako pridobljeni kodein v obliki prostih baze se nato raztopi v organskem topilu. V tem koraku se odstrani vodotopne sestavine tablet. Organski raztopini kodeina je nato treba dodati klorovodikovo kislino in vodo, tako nastane vodna raztopina kodeina v obliki hidrokloridne soli (9).



Slika 1. Noge bolnika s »krokodiljo kožo«. Slike si kronološko časovno sledijo po abecednem vrstnem redu. Posnete so bile februarja 2022 (A), aprila (3. april (B), 4. april (C) in 5. april 2022 (D)), po nekrektomiji (E) in pred odpustom, maja 2022 (F). Bolnik je podal dovoljenje za objavo slik.

Odvisniki, ki dezomorfin pripravljajo sami doma, pri tem postopku uporabljajo snovi, ki jih je možno kupiti v trgovinah in lekarnah. Poslužujejo se proizvodov za čiščenje odtokov, ki vsebujejo močne alkalne snovi, kot je natrijev hidroksid. Kot organsko topilo navadno uporabijo bencin ali razredčilo za barve, ki lahko vsebuje tudi druge nevarne snovi, kot so svinec, cink ali železove spojine (3, 10). Klorovodikovo kislino pridobijo iz baterij ali drugih industrijskih produktov. Iz vodne raztopine kodeina lahko z izparevanjem ali uporabo acetona pripravijo kodein, ki je osnova za nadaljnje korake v sintezi dezomorfina (9).

Sledi redukcija kodeina do dezomorfina (slika 2). Kodein je v tem koraku zmešan z jodom, vodo in rdečim fosforjem. Mešanico je treba segrevati, pri čemer nastane zelo močna jodovodikova kislina (11–13). Med postopkom pride do ciklične oksidacije jodidnih anionov do joda in nato do redukcije joda nazaj v anion s pomočjo rdečega fosforja, da nastane fosforjeva kislina (13). Ciklična oksidacija omogoči cepitev metoksilne skupine kodeina in nastanek hidroksilne skupine (14). Tudi pri tem koraku je vse sestavine mogoče pridobiti iz prosto dostopnih gospodinjskih izdelkov. Jod se lahko pridobi iz medicinskih raztopin ali jodovih kristalov. Rdeči fosfor pa se nahaja na vžigalicah, kjer ga je mogoče postrgati z mesta za vžig (10, 13).

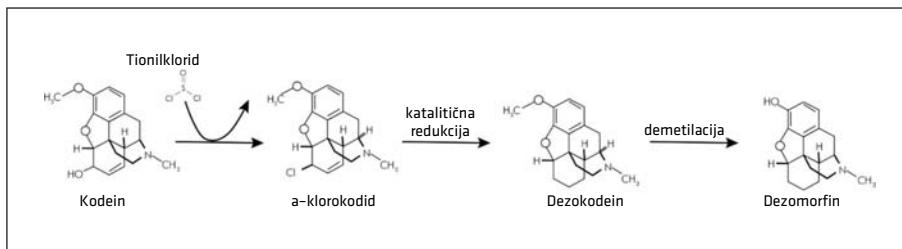
Klasična pot pridobivanja dezomorfina vključuje reakcijo med kodeinom in tionilkloridom, pri čemer nastane α -klorokodid, nato sledita še redukcija in demetilacija (15). S pomočjo plinske kromatografije so pri tem

postopku uspeli določiti štiri sintetične analoge dezomorfina: metildezomorfin, 3,6-dideoksi-dihidromorfin, morfinan-4,5-epoksi-3-ol in didehidro dezomorfin, kot tudi sledove kodeina in ostalih spojin, z vsebnostjo dezomorfina do 75 % (16–18).

Končno pripravljeno raztopino je mogoče vbrizgati v veno po približno 45 minutah, ko spremeni barvo iz vijolične v rjavo in nato v svetlo rumeno ter dobi značilno kiselkast vonj (13). Poleg dezomorfina takšna raztopina vsebuje tudi ostanke vseh ostalih reagentov, ki so bili uporabljeni v njeni pripravi. Zaradi uporabe različnih reagentov in postopkov pri pripravi krokdila se kemijske sestavine in koncentracija dezomorfina med končnimi izdelki različnih uporabnikov lahko razlikujejo (10). Ker ima končni produkt zelo kislo pH-vrednost, mu nekateri primešajo cigaretni pepel ali natrijev bikarbonat, vendar pH-vrednost vseeno ne presega 3,0 (3).

Farmakologija in toksikologija dezomorfina

Dezomorfin spada med opioide in zaradi aktivacije μ - in δ -opioidnih receptorjev deluje analgetično (19–21). Povzroča opiatom podobne učinke s hitrim začetkom delovanja in kratkim razpolovnim časom (22). Podobno kot heroin in morfij aktivira μ -receptorje na GABA-ergičnih nevronih, kar vodi v obilno sproščanje dopamina iz dela ventralnega striatuma (lat. *nucleus accumbens*). Poleg tega aktivira tudi δ -receptorje v sinjem jedru (lat. *locus coeruleus*) in se s tem vpleta v sproščanje noradrenalina (20, 21). Učinek



Slika 2. Sinteka dezomorfina iz kodeinskih tablet.

dezomorfina je desetkrat močnejši od morfija. Je močan analgetik, mišični relaksant in lahko povzroča evforijo ter sedacijo. Njegovi neželeni učinki so podobni učinkom drugih opioidov: mioza, slabost, bruhanje, zardevanje, zaprtje, zastajanje urina, nezavest in zaviranje dihalnega centra (10).

V Švici so med leti 1940–1952 dezomorfin uporabljali kot analgetik pod imenom Permonid® (4). Na podlagi poročil uporabe dezomorfina pri bolnikih z rakom se je kasneje izkazalo, da lahko pride s kročno uporabo do hitrega razvoja fizične in psihične odvisnosti in tolerance (22). Slednja

se lahko razvije zaradi premika opioidnih receptorjev v celico (21). Izjema je učinek zaviranja dihalnega sistema, pri katerem se toleranca ne razvije (22).

Učinki dezomorfina zaradi kratkega razpolovnega časa trajajo 2–3 ure, kar je veliko manj kot pri morfiju ali heroinu, zato si uporabniki krokodila tega pogosteje vbrizgajo, da bi se izognili odtegnitvenim simptomom, ki so podobni kot pri uporabi heroina in vključujejo anksioznost, razdražljivost in nespečnost (1, 23). Odtegnitveni sindrom lahko razdelimo v šest faz, ki so pojasnjene v tabeli 1.

Tabela 1. Faze odtegnitvenega sindroma (14, 23).

Faza (trajanje)	Simptomi
Faza 1 (6–14 ur po zadnjem odmerku)	<ul style="list-style-type: none"> Velika želja po ponovnem vbrizganju krokodila, tesnoba, razdražljivost, potenje in blaga do zmerna disforija.
Faza 2 (14–18 ur po zadnjem odmerku)	<ul style="list-style-type: none"> Hudo potenje, blaga depresija, izcedek iz nosu, jok in disforija.
Faza 3 (16–24 ur po zadnjem odmerku)	<ul style="list-style-type: none"> Izcedek iz nosu, razširjene zenice, piloerekcija, mišični spazmi, vročinski oblivi, bolečine v kosteh in mišicah, izguba apetita in pojav trebušnih krčev.
Faza 4 (24–36 ur po zadnjem odmerku)	<ul style="list-style-type: none"> Hudi krči in nehoteni zgibki nog, mehko blato, nespečnost, zvišan krvni tlak, hiperventilacija, tahikardija, razdraženost in slabost.
Faza 5 (36–72 ur po zadnjem odmerku)	<ul style="list-style-type: none"> Pogostejše bruhanje in driska, izguba telesne teže, lahko tudi 2–5 kg na vsakih 24 ur in bolnik se zvije v položaj ploda.
Faza 6 (več kot 72 ur po zadnjem odmerku)	<ul style="list-style-type: none"> Počasno vrčanje apetita in normalne funkcije prebavnega trakta, simptomi, ki ostanejo, so predvsem psihološke narave, vendar so lahko prisotni: <ul style="list-style-type: none"> primarna hiperalgezija, zvišan krvni tlak, kolitis ali druge prebavne težave.

Znaki in simptomi zlorabe krokodila

Najpogostejši način uporabe krokodila je z injekcijo intravensko, lahko pa tudi intramuskularno ali intradermalno. Intravenski način uporabe lahko hitro privede do hude poškodbe tkiva. Uporabniki običajno, zato da bi se izognili stigmatizaciji in aretaciji, uporablajo bolj skrita mesta, kot so pazduhe in dimlje (3, 9, 24). Prve vidne fizične spremembe nastanejo zaradi poškodbe kože in venskega žilja, vključno z ognojki, razjedami in flebitisom na mestih vbrizganja. Koža lahko spremeni barvo in postane bleda, nato pa se začne luščiti. Na mestih večkratnega vbrizganja postane luskava in groba (podobna krokodilji koži), z nadaljevanjem uporabe lahko pride do nastanka gangrene in avtoamputacije delov okončin (3, 5, 17, 19, 25, 26). Zaradi primesi joda in fosforja lahko pride tudi do poškodb ščitnice in hrustanca (10).

Toksične učinke uporabe krokodila delimo na lokalne, sistemske in nevrotoksične (tabela 2).

Uničajoči učinki krokodila na tkiva se pripisujejo nečistočam iz sinteznega postopka, predvsem rdečemu fosforju in jodovo-dikovi kislini, ki sta zelo jedki snovi. Tovrstna poškodba tkiv bi lahko bila tudi posledica belega fosforja, ki naj bi nastal med pripravo krokodila, kar pa še ni dokončno potrjeno.

(29). Ker se ob pripravi krokodila uporabi velike količine rdečega fosforja, se ta ob koncu postopka lahko ne porabi v celoti in ga zato v končnem izdelku zaznamo poleg dezomorfina, ki je glavni produkt reakcije. Rdeči fosfor naj bi povzročal nepovratne deformacije kosti lobanje, med njimi tudi osteonekrozo čeljusti (30). Kronična izpostavljenost ostankom topil, kot so bencin, razredčilo za barve in alkalni produkti za čiščenje odtokov, ki se uporablja pri izločitvi kodeina, lahko povzroča encefalopatijo in druge nevrološke težave, hemato-loške okvare, poškodbo jeter in ledvic ter motnje reprodukcije (31, 32). Visoke koncentracije težkih kovin v krokodilu imajo hude neželene učinke na osrednji živčni sistem in povzročajo prizadetost govora ter motorike, slabšanje spomina in koncentracije (10).

Kratko obdobje delovanja in hitra priprava (v manj kot uri) povzročata, da so odvisniki dnevno ujeti v cikel priprave in zlorabe droge (10). Ob redni kronični uporabi nastopi smrt navadno 2–3 leta po prvem odmerku, lahko pa je usoden že prvi odmerrek (33). Hitrost napredovanja škodljivih učinkov zlorabe krokodila in posledične smrti je odvisen predvsem od primesi raztopine, saj pri uporabi čiste raztopine dezomorfina ne pride do tako uničajočih učinkov oz. se pojavijo šele po daljšem času.

Tabela 2. Toksični učinki uporabe krokodila (4, 25–28).

Lokalni	Sistemski	Nevrotoksični
<ul style="list-style-type: none"> • Tromboflebitis, • nekroza tkiva, okužba kože in mehkih tkiv, • krvavitve, • razjede, • abscesi, gangrena, • osteonekroza čeljusti, • razbarvanost kože, • gniti dlesni in ušes, • nastajanje krast in • poškodba krvnih žil, mišic, hrustanca ter kosti. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidizem, • vnetje ledvic in jeter, • endokarditis, • pljučnica, • meningitis, • hipotenzija, • bradikardijs, • večorganska odpoved in • smrt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Upad kognitivnih funkcij, • težave z govorom, • osebnostne motnje, • izguba spomina in halucinacije.

DIAGNOZA

Desomorfin lahko v krvnih vzorcih zaznamo še po nekaj urah, v vzorcih urina pa v 2–3 dneh po vbrizganju krokodila. Rutinskih testov na dezomorfin ni na voljo. Diagnozo se navadno postavi na temeljih anamneze in prisotnosti kliničnih znakov. Pazljivi moramo biti pri določanju vzroka poškodbe tkiva, saj ta nastane tudi pri okužbah kože in mehkih tkiv zaradi vbrizgavanja drugih drog (npr. kokaina in heroina). Zaradi možnega onesnaženja s težkimi kovinami pri pravili krokodila je pri kroničnih uživalcih smotorno narediti preiskave za ugotavljanje zastrupitve s težkimi kovinami (10).

ZDRAVLJENJE

V predelih sveta, kjer je zloraba krokodila najbolj razširjena, slaba dostopnost zdravljenja še poslabšuje že opisane posledice. Uporabniki poiščejo medicinsko pomoč šele v poznih stadijih poškodbe tkiva, kar se pogosto konča s hudo pohabljenostjo, amputacijami ali celo smrtjo. Običajno se v bolnišnicah izvaja intenzivna oskrba ran in parenteralna administracija širokoppektralnega antibiotika. Zdravljenje se ne sme omejiti samo na lokalno poškodbo tkiva, ampak mora zajemati tudi distalne tkivne poškodbe in večorganske poškodbe, ki lahko spremljajo kronično zlorabo droge. V primeru nezavesti in depresije dihanja je mogoče uporabiti nalokson, ki je specifični zaviralec opioidnih receptorjev (intravenske odmerke 0,4–2 mg ponavljamo vsake 2–3 min, dokler ne dosežemo želenega učinka) (10). Kot nadomestni drogi med fazo odvajanja ali vzdrževanja se lahko uporablja metadon ali buprenorfin.

RAZŠIRJENOST KROKODILA V UKRAJINI IN PO SVETU

Leta 2019 je bilo v Ukrajini registriranih 340.000 uporabnikov intravenskih drog, od tega naj bi bilo približno 282.000 odvisnikov od opioidov, kar predstavlja več kot 95 % uporabnikov intravenskih drog (34).

Za razliko od Slovenije imajo Ukrajina in ostale nekdanje sovjetske države dolgo zgodovino vbrizgavanja doma proizvedenih opioidnih drog. K okoliščinam, ki so pripovedle do uporabe domačih pripravkov, tudi krokodila, so prispevali številni socialni, ekonomski in politični dejavniki. Domača proizvodnja mešanic drog se je razvila v obdobju, ko je zaprtje meja učinkovito preprečevalo uvoz heroina in drugih drog, razširjenih na zahodu, na območje sovjetskih republik. Ob koncu 90. let, po padcu sovjetskega režima, je domače droge v številnih ruskih mestih in v nekaterih drugih nekdanjih sovjetskih državah nadomestil heroin, uvožen iz Afganistana (3, 35).

V Ukrajini uvožen heroin zaradi revščine nikoli ni postal široko dostopen, zato je praksa doma proizvedenih drog ostala pogosta tako v mestih kot na odročnih področjih (3). V nedavni raziskavi je bilo ugotovljeno, da so med uživalci prepovedanih drog najbolj razširjeni doma proizvedeni opioidi (pogosto imenovani širka (rus. *шишка*)). Širko pripravljajo iz koncentrirane substance, imenovane *maljas* (rus. *маляк*), ki jo lahko pridobijo iz maka ali farmacevtskih pripravkov, ki vsebujejo opioide. Udeleženci omenjene raziskave pogosto niso bili prepričani, kakšen je izvor širke in maljasa, ki so ju kupili (34).

Prvi primer uporabe krokodila je bil zabeležen leta 2002 v severovzhodnem delu evropskega dela Rusije, od koder se je razširil po celotni Rusiji in tudi v sosednje države. Na ruskem trgu drog se je pojavit leta 2003, kar je sovpadalo z upadom dostopnosti heroina iz Afganistana (3, 9). Leta 2012 je bilo od krokodila odvisnih približno 100.000 ljudi v Rusiji in 20.000 v Ukrajini (3). V tem času so se začeli pojavljati primerti uporabe krokodila tudi v Gruziji in Kazahstanu (36, 37). Rusija je zato leta 2012 prepovedala prosto prodajo kodeina, kar je zmanjšalo uporabo krokodila, vendar se kodein še vedno prodaja na črnem trgu (36). V ZDA se je krokodil prvič

pojavil leta 2011, kjer je bil kasneje uvrščen v razred najnevarnejših in najbolj zasvojljivih drog (angl. *schedule I drug*), istega leta je bil opisan primer tudi v Nemčiji (3, 9, 38, 39). V ostale evropske države naj bi se krokodil razširil z ruskimi priseljenci. Žrtve zlorabe krokodila so navadno mlađi prebivalci, stari med 18 in 25 let, ki se zatekajo k tej drogi iz ekonomskih razlogov (10).

ZAKLJUČEK

Nečista oblika dezomorfina v obliki droge krokodil se je izrazito razširila po državah nekdanje Sovjetske zveze. Zaradi različnih socialnih in geopolitičnih dejavnikov, še zlasti zaradi trenutne vojne v Ukrajini, se hitro širi tudi na evropske in ameriške trge pre-

povedanih drog. V očeh uživalcev sta prednosti krokodila pred tradicionalnimi opiodi predvsem enostavna priprava in nizka cena, zato posledice uporabe najbolj prizadenejo mlado in socialno šibkejšo populacijo, ki je v preteklosti uživala heroin. Priprava droge v domačem okolju in z njo povezana prisotnost nečistoč ter potreba po pogostejšem vbrizgavanju, ki je povezana s kratkim časom delovanja, sta glavna razloga za številne zdravstvene zaplete, vključno s sindromom krokodilje kože. Kljub številnim zdravstvenim posledicam odvisniki od krokodila zaradi družbene stigmatizacije zdravniške pomoči pogosto ne poiščejo pravočasno ali celo nadaljujejo z vbrizganjem droge, kar vodi v visoko umrljivost.

LITERATURA

1. Drugs.com: Krokodil drug facts [internet]. New Zeland: Drugs.com; c2000–2022 [citirano 2022 May 5]. Dosegljivo na: <https://www.drugs.com/illicit/krokodil.html>
2. Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Emerging drugs of abuse. *Dis Mon.* 2014; 60 (3): 110–32.
3. Grund JP, Latypov A, Harris M. Breaking worse: The emergence of krokodil and excessive injuries among people who inject drugs in Eurasia. *Int J Drug Policy.* 2013; 24 (4): 265–74.
4. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, et al. Desomorphine goes »crocodile«. *J Addict Dis.* 2012; 31 (4): 407–12.
5. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, et al. Krokodil emerges from the murky waters of addiction. Abuse trends of an old drug. *Life Sci.* 2014; 102 (2): 81–7.
6. Small LF, Yuen KC, Eilers LK. The catalytic hydrogenation of the halogenomorphides: Dihydrodesoxymorphine-D1. *J Am Chem Soc.* 1933; 55 (9): 3863–70.
7. Janssen PAJ. A review of the chemical features associated with strong morphinelike activity. *Br J Anaesth.* 1962; 34 (4): 260–8.
8. Sargent LJ, May EL. Agonists–antagonists derived from desomorphine and metopon. *J Med Chem.* 1970; 13 (6): 1061–3.
9. Alves EA, Grund JP, Afonso CM, et al. The harmful chemistry behind krokodil (desomorphine) synthesis and mechanisms of toxicity. *Forensic Sci Int.* 2015; 249: 207–13.
10. California Poison Control System: Krokodil [internet]. San Francisco: California Poison Control System (CPCS); c2000–2022 [citirano 2022 Jul 9]. Dosegljivo na: <https://calpoison.org/news/krokodil>
11. Allen AC, Cantrell TS. Synthetic reductions in clandestine amphetamine and methamphetamine laboratories: A review. *Forensic Sci Int.* 1989; 42 (3): 183–99.
12. Windahl KL, McTigue MJ, Pearson JR, et al. Investigation of the impurities found in methamphetamine synthesised from pseudoephedrine by reduction with hydriodic acid and red phosphorus. *Forensic Sc. Int.* 1995; 76 (2): 97–114.
13. Skinner HF. Methamphetamine synthesis via hydriodic acid/red phosphorus reduction of ephedrine. *Forensic Sci Int.* 1990; 48 (2): 123–34.
14. Leone S, Ferrari A. »Krokodil«: The drug that kills. *J Addict Recovery.* 2018; 1 : 1005
15. Eddy NB, Howes HA. Studies of morphine, codeine and their derivatives X. Desomorphine-C: Desoxycodeine-C and their hydrogenated derivatives. *J Pharmacol Exp Ther.* 1935; 55 (3): 257–67.
16. Neves JF, Alves EA, Soares JX, et al. Data analysis of »krokodil« samples obtained by street-like synthesis. *Data Brief.* 2015; 6: 83–8.
17. Florez DH, Dos Santos Moreira AM, da Silva PR, et al. Desomorphine (krokodil): An overview of its chemistry, pharmacology, metabolism, toxicology and analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2017; 173: 59–68.
18. Savchuk SA, Barsegyan SS, Barsegyan IB, et al. Chromatographic study of expert and biological samples containing desomorphine. *J Anal Chem.* 2008; 63 (4): 361–70.
19. Matiuk DM. Krokodil: A monstrous drug with deadly consequences, *J Addict Dis.* 2014.
20. Dang VC, Christie MJ. Mechanisms of rapid opioid receptor desensitization, resensitization and tolerance in brainneurons. *Br J Pharmacol.* 2012; 165 (6): 1704–16.
21. Just S, Illing S, Trester-Zedlitz M, et al. Differentiation of opioid drug effects by hierarchical multi-site phosphorylation. *Mol Pharmacol.* 2013; 83 (3): 633–9.
22. DEA Diversion Control Division: Desomorphine. Drug and chemical information [internet]. Springfield: DEA Diversion Control Division; c2019 [citirano 2022 Jun 9]. Dosegljivo na: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/desomorphine.pdf
23. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, et al. A »krokodil« emerges from the murky waters of addiction. Abuse trends of an old drug. *Life Sci.* 2014; 102 (2): 81–7.
24. Grund JP, Zabransky T, Irwin KS, et al. Stimulant use in Central and Eastern Europe. Interventions for amphetamine misuse. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009. p. 173–202.
25. Thekkemuriyi DV, John SG, Pillai U. 'Krokodil' – A designer drug from across the Atlantic, with serious consequences. *Am J Med.* 2014; 127 (3): e1–2.
26. Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Moreira R, et al. Clinical and forensic signs related to opioids abuse. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012; 5 (4): 273–90.
27. Azbel L, Dvoryak S, Altice FL. 'Krokodil' and what a long strange trip it's been, *Int J Drug Policy.* 2013; 24 (4): 279–80.

28. Harris M. The 'do-it-yourself' New Zealand injecting scene: Implications for harm reduction. *Int J Drug Policy.* 2013; 24 (4): 281-3.
29. Ruck M, Hoppe D, Wahl B, et al. Fibrous red phosphorus. *Angew Chem.* 2005; 44 (46): 7616-9.
30. Poghosyan YM, Hakobyan KA, Poghosyan AY, et al. Surgical treatment of jaw osteonecrosis in »Krokodil« drug addicted patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014; 42 (8): 1639-43.
31. Tsatsakis AM, Dolapsakis G, Troulakis G, et al. Fatal and non-fatal outcome by accidental intoxication with paint thinner. *J Clin Forensic Med.* 1997; 4 (3): 133-8.
32. Tian L, Zheng G, Sommar JN, et al. Lead concentration in plasma as a biomarker of exposure and risk, and modification of toxicity by delta-aminolevulinic acid dehydratase gene polymorphism. *Toxicol Lett.* 2013; 221 (2): 102-9.
33. Villa L. Krokodil the zombie drug – Desomorphin effects & symptoms [internet]. San Diego: American Addiction Centers; c2021 [citirano 2022 May 14]. Dosegljivo na: <https://drugabuse.com/drugs/krokodil/>
34. Meteliuk A, Galvez S, Fomenko T, et al. Successful transfer of stable patients on opioid agonist therapies from specialty addiction treatment to primary care settings in Ukraine: A pilot study. *J Subst Abuse Treat.* 2022; 134: 108619.
35. Abdala N, Grund JP, Tolstov Y, et al. Can home-made injectable opiates contribute to the HIV epidemic among injection drug users in the countries of the former Soviet Union?. *Addiction.* 2006; 101 (5): 731-7.
36. Piralishvili G, Gamkrelidze I, Nikolaishvili N, et al. Needs assessment and treatment compliance at state opioid substitution treatment programmes in Georgia. *Georgian Med News.* 2013; (214): 28-32.
37. Jolley E, Rhodes T, Platt L, et al. HIV among people who inject drugs in Central and Eastern Europe and Central Asia: A systematic review with implications for policy. *BMJ Open.* 2012; 2 (5): e001465
38. Heroes' Mile Veterans Recovery Center: What is krokodil? Veteran opioid abuse [internet]. DeLand: Heroes' Mile Veterans Recovery Center. 2021 [citirano 2022 May 14]. Dosegljivo na: <https://www.heroesmile.com/what-is-krokodil-veteran-opioid-abuse/>
39. Van Hout MC. Kitchen chemistry: A scoping review of the diversionary use of pharmaceuticals for non-medicinal use and home production of drug solutions. *Drug Test Anal.* 2014; 6 (7-8): 778-87.

Prispelo 8. 9. 2022

Mark Jovanović¹, Miran Brvar²

Obravnava bolnice z motnjami srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom: klinični primer vzajemnega delovanja zdravil

The Management of a Patient with Arrhythmias due to Metildigoxin Intoxication: A Case Report of Drug-Drug Interaction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: metildigoksin, sintetični srčni glikozidi, aritmija, hiperdigitalizacija, protitelesa proti digitalisu

Kljub hitremu razvoju zdravil z ugodnim učinkom na preživetje bolnikov s srčnim popuščanjem in atrijsko fibrilacijo oz. undulacijo v sodobni medicini zdravniki še vedno uporabljajo sintetične srčne glikozide za zdravljenje teh bolnikov. V Sloveniji se med sintetičnimi srčnimi glikozidi uporablja digoksin in metildigoksin. Bolniki, ki prejemajo digoksin oz. metildigoksin, potrebujejo skrben nadzor in natančno uravnavanje serumsko koncentracije digoksina znotraj ozkega terapevtskega območja. Porast serumske koncentracije digoksina nad terapevtsko območje strokovnjaki označujejo s hiperdigitalizacijo, sočasno prisotnost kliničnih znakov in simptomov zaradi hiperdigitalizacije pa poimenujejo zastrupitev z digoksinom. Najpogostejši vzrok umrljivosti zaradi hiperdigitalizacije predstavljajo življenjsko ogrožajoče motnje srčnega ritma, vključno s populnim atrioventrikularnim blokom. Dobro razumevanje patofizioloških mehanizmov delovanja digoksina oz. metildigoksina na srčno mišico vodi k zgodnji prepoznavi tistih motenj srčnega ritma, ki so pogosto (sinusna bradikardija) oz. redko (kračni blok) posledica hiperdigitalizacije. Slednje utegne vzbuditi klinični sum na hiperdigitalizacijo tudi pri bolnikih s prikrito klinično sliko zastrupitve, kar vodi k hitrejšemu zdravljenju ter boljšemu preživetju teh bolnikov. Opisani klinični primer prikazuje bolnico s številnimi dejavniki tveganja za hiperdigitalizacijo in obravnavo motenj srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom ter vzajemnega delovanja zdravil.

¹ Mark Jovanović, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jovanovicmark9@gmail.com

² Izr. prof. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Center za klinično fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: metildigoxin, synthetic cardiac glycosides, arrhythmia, digoxin intoxication, digoxin-specific antibody fragments

Despite the advances in the pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation synthetic cardiac glycosides continue to be used for the adjuvant treatment of these patients. Digoxin and metildigoxin are the only two synthetic cardiac glycosides registered in Slovenia, and treatment with digoxin requires regular therapeutic drug monitoring. High serum digoxin level and digoxin intoxication are often used interchangeably to define serum digoxin concentration beyond therapeutic range. However, digoxin intoxication is a term used to emphasize the presentation of symptoms related to high serum digoxin level. Life-threatening arrhythmias present the leading cause of death due to digoxin toxicity. Proper understanding of the pathophysiological mechanism of arrhythmogenesis due to digoxin toxicity, with sinus bradycardia being more commonly associated with digoxin intoxication than bundle blocks, leads to early recognition of intoxicants with subtle clinical presentation and, therefore, faster treatment and good clinical outcome of those patients. The following case report presents a female patient with several risk factors for metildigoxin intoxication and the acute management of cardiac arrhythmias due to metildigoxin toxicity and drug-drug interaction.

UVOD

Sintetični srčni glikozidi oz. preparati digitalisa predstavljajo eno izmed najstarejših skupin zdravil, ki se glede na zadnja priporočila Evropskega kardiološkega združenja (European Society of Cardiology) uporabljajo pri dveh skupinah bolnikov (1–3). Prvo skupino predstavljajo bolniki s simptomatskim srčnim popuščanjem in znižanim iztisnim deležem (< 40 %) ob sinusnem ritmu oz. atrijski fibrilaciji (AF) ali atrijski undulaciji (AU) kljub najboljše zastavljenemu zdravljenju z zaviralci neprilizina in angiotenzinskega receptorja oz. angiotenzinske konvertaze, zaviralci adrenergičnih receptorjev β in zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev. Drugo skupino predstavljajo bolniki z AF oz. AU in tahi-kardnim odgovorom ventriklov (> 110/min) kljub najboljše zastavljenemu zdravljenju z zaviralci adrenegričnih receptorjev β oz. zaviralci nedihidropiridinskih kalcijevih kanalov (stopnja priporočila Ib po razvrsttvitvi Evropskega kardiološkega združenja).

Tako avtorji zgornjih priporočil svetujojo uporabo sintetičnih srčnih glikozidov pri bolnikih s srčnim popuščanjem in znižanim iztisnim deležem (angl. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) ter tudi pri bolnikih z ohranjenim (angl. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF) in blago znižanim iztisnim deležem levega ventrikla (angl. *heart failure with mid-range ejection fraction*, HFmrEF) ob neurejeni AF oz. AU. Zadnja indikacija je posledica vzajemnega spodbujanja AF oz. AU in srčnega popuščanja, neodvisno od stopnje okvare krčljivosti levega ventrikla.

Med sintetične srčne glikozide sodijo digoksin, metildigoksin in digitoksin, ki se med seboj razlikujejo v farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnostih. V primerjavi z digoksinom se metildigoksin hitreje absorbira v krvni obtok skozi prebavila. Digoksin in metildigoksin se izločata pretežno z ledvicami, medtem ko se digitoksin izloča z žolčem skozi prebavila, zato se slednji uporablja pri bolnikih s pomembno

ledvično okvaro. V Sloveniji se med sintetičnimi srčnimi glikozidi uporabljata digoksin v intravenski obliki in metildigoksin v peroralni obliki, ki se z demetilacijo v jetrih presnovi v digoksin. Poleg tega v Sloveniji merimo le serumsko koncentracijo digoksina in ne metildigoksina, torej so podatki o ravni digoksina primerljivi s podatki o ravni metildigoksina. Natančnejši pregled pomembnih farmakokinetičnih lastnosti digoksina in metildigoksina, ki pojasnijo mehanizem kopičenja obeh zdravil v organizmu, prikazuje tabela 1 (4).

Bolniki, ki prejemajo digoksin oz. metildigoksin, potrebujejo skrben nadzor in natan-

čno uravnavanje serumske koncentracije digoksina znotraj ozkega terapevtskega območja (pod 1,2 ng/ml oz. 1,5 nmol/l). Porast serumske koncentracije digoksina nad terapevtsko območje strokovnjaki označujejo s hiperdigitalizacijo, medtem ko sočasno prisotnost kliničnih znakov in simptomov (npr. slabost, bolečine v trebuhu, palpitacije, simptomi okvare živčevja itd.) zaradi hiperdigitalizacije poimenujejo zastrupitev z digoksinom (1, 5).

Zastrupitev z digoksinom oz. metildigoksinom poteka akutno in kronično. Glede na podatke Registra zastrupitev Republike Slovenije je bilo v zadnjih desetih letih

Tabela 1. Prikaz pomembnejših farmakokinetičnih lastnosti digoksina in metildigoksina (4).

	Absorpcija	Porazdelitev	Biotransformacija	Izločanje
Digoksin	<ul style="list-style-type: none"> Poteka v zgornjem delu tankega črevesja. Hrana podaljša absorpcijski čas. Absolutna biološka uporabnost digoksina ob peroralnem vnosu je 60–80 %. Digoksin doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po 2–8 urah peroralnega in 1–6 urah intravenskega odmerjenja. 	<ul style="list-style-type: none"> Povprečni navidezni volumen porazdelitve digoksina znaša 4–7 l/kg. Kopiči se v srčni mišici, jetrih, ledvičah, skeletnih mišicah in črevesju. Razmerje med koncentracijo digoksina v srčni mišici in serumu znaša 70 : 1. Čas porazdelitve digoksin-a v tkiva znaša 6–8 ur. Veza na plazemske beljakovine je 25 % (ob uremiji je nižja). Hipokaliemija in hipotiroza spodbujata kopičenje digoksinsa v srčni mišici in skeletnih mišicah. Hipertiroza, hiperkaliemija in hiponatriemija zavirajo kopičenje digoksina v srčni mišici in skeletnih mišicah. 	<ul style="list-style-type: none"> Bakterije prebavnega trakta presnovijo približno 40 % odmerka digoksinsa s hidrolizo sladkornih skupin in redukcijo laktoskega obroča. Po absorpciji jetra presnovijo 16 % digoksina v 3-β-digoksiġenin, 3-keto-digoksiġenin in presnovke, ki se vežejo z glukuronsko ter sulfuronsko kislino. Jetni presnovki v nizkem deležu lahko spodbujajo toksične učinke digoksina na srčno mišico. 	<ul style="list-style-type: none"> Razpolovni čas izločanja digoksina ob ohranjenem ledvičnem delovanju znaša 36–48 ur, pri anuričnih bolnikih pa 3–5 dni. Razpolovni čas izločanja digoksiġenina znaša štiri ure. Večina, tj. 50–70 % digoksina, se izloči z urinom.
Metildigoksin	<ul style="list-style-type: none"> Absolutna biološka uporabnost metildigoksin-a ob peroralnem vnosu je 80–100 %. Metildigoksin doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po 30 min peroralnega odmerjanja. 	<ul style="list-style-type: none"> Povprečni navidezni volumen porazdelitve metildigoksin-a znaša 10 l/kg. Veza na plazemske beljakovine je 10–22 % (ob uremiji je nižja). 	<ul style="list-style-type: none"> Med prvim prehodom skozi jetra se približno 13 % odmerka metildigoksin-a presnovi v digoksin. Preostale presnovke v nižjem deležu predstavljajo bisglikozidi in monoglikozidi. 	<ul style="list-style-type: none"> Razpolovni čas izločanja metildigoksin-a ob ohranjenem ledvičnem delovanju znaša dva dni. Po sedmih dneh se približno 55 % odmerka izloči z urinom in 30 % z blatom. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči 31 % odmerka metildigoksin-a, 50 % se ga izloči v obliki digoksin-a in 2 % v obliki glikozidov.

poročano o 28 zastrupitvah z metildigoksinom, od česar predstavljajo kronične zastrupitve 75 % vseh primerov (6). K večjemu deležu kroničnih zastrupitev z metildigoksinom prispeva visoka starost srčno-žilnih bolnikov, pridružene kronične bolezni (kronična ledvična okvara, nezdravljenja hipotiroza) in pomembno medsebojno delovanje metildigoksina z drugimi zdravili (amiodaron, karvedilol, verapamil itd.). V primerjavi z akutno zastrupitvijo z metildigoksinom (npr. poskus samomora), ki se kaže z nenadnim pojavom simptomov okvare prebavil in živčevja nekaj ur po začetju zdravila, poteka kronična zastrupitev z metildigoksinom prikrito (slabo počutje, omotica), zato je njena zgodnja prepoznavna težavna. Tako pri akutnih kot kroničnih zastrupitvah z digoksinom oz. metildigoksinom predstavljajo najpomembnejši vzrok umrljivosti življenjsko ogrožajoče motnje srčnega ritma, vključno s popolnim atrioventrikularnim (AV) blokom.

Dobro razumevanje patofizioloških mehanizmov delovanja digoksina oz. metildigoksina na srčno mišico vodi k zgodnji prepoznavi tistih motenj srčnega ritma, ki so pogosto (sinusna bradicardija) oz. redko (kračni blok) posledica hiperdigitalizacije. Slednje utegne vzbuditi klinični sum na hiperdigitalizacijo tudi pri bolnikih s prikrito klinično sliko zastrupitve, kar vodi k hitrejšemu zdravljenju ter boljšemu preživetju teh bolnikov (7).

KLINIČNI PRIMER

Pred šestimi meseci so v bolnišnici zaradi šoka ob srčni odpovedi, ki je bila posledica AF s tahikardnim odgovorom ventriklov, obravnavali 91-letno bolnico z znano arterijsko hipertenzijo, kronično AF, ishemično boleznijo srčne mišice po kirurški revaskularizaciji, boleznijo srčne zaklopke po vstavitevi mehanske mitralne zaklopke, sladkorno boleznijo tipa 2, hiperlipidemijo, kronično ledvično boleznijo stopnje 3, hipotirozo na nadomestni hormonski tera-

piji in Parkinsonovo boleznijo. Uvedli so ji tritirno antiaritmično zdravljenje z bisoprololom, metildigoksinom in amiodaronom, ki je bilo uspešno oz. ga je bolnica dobro prenašala. UZ srca ob odpustu je pokazal normalno delujočo mehansko mitralno zaklopko, močno znižan iztisni delež z motnjami krčenja na posameznih odsekih levega ventrikla, oslabljeno krčljivost desnega ventrikla, zmerno trikuspidalno regurgitacijo in blago pokapilarno pljučno hipertenzijo. V domačo oskrbo so jo odpustili z naslednjim načrtom zdravljenja:

- bisoprolol 2,5 mg na 12 ur,
- metildigoksin 0,1 mg na 24 ur od ponedeljka do petka,
- amiodaron 200 mg na 24 ur,
- varfarin po navodilih zdravnika,
- atorvastatin 20 mg zvečer,
- furosemid 40 mg zjutraj,
- pantoprazol 40 mg zjutraj,
- natrijev levotiroksinat 75 µg zjutraj,
- levodopa in zaviralec dekarboksilaze 250/25 mg na 12 ur,
- metformin 1.000 mg na 12 ur in
- gliklazid 30 mg zjutraj.

Po štirih mesecih od odpusta iz bolnišnice se je bolnica udeležila kardiološkega pregleda, kjer so zdravniki ugotavljali izboljšanje kliničnega stanja. EKG je pokazal verjetno sinusni ritem s srčno frekvenco (SF) 58/min, levo srčno os, motnjo prevajanja na ravni ventriklov s širokimi kompleksi QRS (130 ms) in obrnjene valove T v odvodih I in aVL. Z izjemo mejne bradicardije so zdravniki ostale spremembe v EKG že opisovali pred uvedbo tritirnega antiaritmičnega zdravljenja.

Sedaj je bolnica poiskala zdravniško pomoč v zdravstvenem domu zaradi sedem dni trajajoče šibkosti in bradicardije (najnižja SF do 38/min). Ob pregledu je imela stabilen krvni tlak. Zaradi znane hipotiroze in zdravljenja z amiodaronom so preverili raven ščitničnih hormonov, ki ni odstopala od normalnih vrednosti. Znižali so ji odme-

rek bisoprolola z 2,5 mg na 12 ur na 1,25 mg na 12 ur in jo naročili na spremljanje čez tri dni. Ob tem je bradikardija vztrajala (najnižja SF do 43/min), zato so jo napotili v urgentno internistično ambulanto.

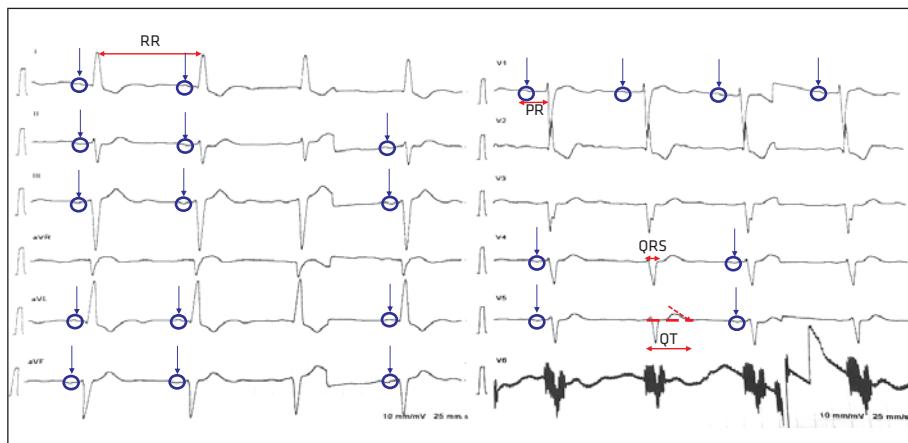
Ob pregledu v urgentni internistični ambulantni je zanikala stenokardijo, palpitacije, sinkopo, dispnejo, omotico, vročino in otekle noge. Klinični status je pokazal povišan sistolični krvni tlak (200 mmHg), visok pulzni tlak (140 mmHg) ter reden srčni ritem s SF 57/min.

Preiskave ob sprejemu v urgentni internistični ambulanti

EKG ob sprejemu je pokazal reden ritem s SF 57/min, ki bi najverjetneje utegnil predstavljati sinusni ritem (možen je tudi ubežni atrijski ritem oz. spremenjena smer depolarizacije iz sinusnega vozla v atrij). Slednje podpirajo nakazani valovi P v odvo-

dih I, II, III, aVL, aVF, V1, V4 in V5 (slika 1). Poleg tega bi reden srčni ritem, ki ga prikazuje slika 1, lahko predstavljal tudi AF s popolnim AV-blokom, ki je sumljiva samo v odvodu V2. Pri tem je treba opozoriti, da je interpretacija srčnega ritma v odvodu V2 otežena in nezanesljiva zaradi artefaktov in napačno postavljenega odvoda. Natančnejšo opredelitev osnovnega srčnega ritma bi utegnil razjasniti daljši posnetek EKG, česar med pregledom nismo opravili.

V primerjavi z EKG iz kardiološke ambulante je EKG ob sprejemu pokazal širše kompleks QRS (> 130 ms) in podaljšano dobo QT (> 500 ms). Te spremembe niso značilne za hiperdigitalizacijo in so najverjetnejše posledica zdravljenja z zavircem adrenergičnih receptorjev β (bisoprolol) oz. amiodaronom ter morebitnih elektrolitskih motenj ob zdravljenju s furosemidom (npr. hipomagneziemija, hipokalcemija), česar



Slika 1. EKG ob sprejemu in serumski koncentraciji digoksina 3,05 nmol/l s hitrostjo papirja 25 mm/s. Slika prikazuje reden ritem s srčno frekvenco (SF) 57/min (SF je mogoče razbrati z intervala RR), ki bi najverjetneje utegnil predstavljati sinusni ritem (možen je tudi ubežni atrijski ritem oz. spremenjena smer depolarizacije iz sinusnega vozla v atrij) brez jasne atrioventrikularne (AV) disociacije. Slednje podpirajo nakazani valovi P v odvodih I, II, III, aVL, aVF, V1, V4 in V5 (označeni z modro puščico) z enakimi intervali PR. Poleg tega bi prikazani reden srčni ritem lahko predstavljal tudi atrijsko fibrilacijo (AF) s popolnim AV-blokom, ki je sumljiva samo v odvodu V2 (ta je napačno postavljen in vsebuje številne artefakte). V primerjavi z EKG iz kardiološke ambulante izstopajo v EKG ob sprejemu širši kompleksi QRS (> 130 ms) in podaljšana doba QT (> 500 ms pri ročnem odčitavanju dobe QT po Lepeshkinu in Surawiczcu (prekinjene rdeče črte)). Odvod V6 je neuporaben. Obenem moramo opozoriti, da slika prikazuje EKG, ki je tehnično slabe kakovosti in ne odraža v celoti sprememb, ki jih poznamo pri hiperdigitalizaciji. Slednje utegne biti posledica sočasnega učinka drugih zdravil na delovanje srčne mišice (bisoprolol, amiodaron).

nismo preverili z laboratorijskimi preiskavami. Kljub temu smo zaradi simptomatske bradikardije in številnih dejavnikov tveganja za hiperdigitalizacijo (visoka starost, kronična ledvična bolezen, zdravljenje z amiodaronom in bisoprololom) posumili na zastrupitev z metildigoksim. Tako smo z laboratorijskimi preiskavami ob sprejemu potrdili povišano serumsko koncentracijo digoksina, ki je znašala 3,05 nmol/l.

Rezultate laboratorijskih preiskav ob sprejemu prikazuje tabela 2.

RTG prsnega koša ni pokazal novonastalih sprememb, ki bi utegnile pojASNITI klinično sliko bolnice.

Potek obravnave in zdravljenje

Zaradi hiperdigitalizacije s serumsko koncentracijo digoksina 3,05 nmol/l in bradikardije smo bolnico sprejeli v 24-urno bolnišnico in spremljali srčni ritem ter nadzorovali raven digoksina. Po posvetu s kliničnim toksikologom se nismo odločili za zdravljenje s protitelesi proti toksinu digitalisa, saj je bila bolnica ves čas obravnave akutno neprizadeta in je imela stabilen krvni tlak. Zaradi hipokaliemije smo nadomeščali kalij, uredili smo krvni tlak z vnosom nitroglicerina, prekinili smo zdravljenje z metildigoksinom, bisoprololom, amiodaronom in furosemidom ter uvedli tekočinsko zdravljenje z izotoničnimi kristaloidi (0,9-% natrijev klorid (NaCl)), s čimer smo sprožili zadostne urne diureze (normourija). Prav tako smo zaradi podaljšane dobe QT in povečanega tveganja za življensko ogrožajoče polimorfne ventrikularne tahikardije (fr. *torsade de pointes*) bolnico zdravili z magnezijem.

Drugi dan obravnave je raven digoksi na znašala 2,33 nmol/l. Sočasno z nižanjem stopnje hiperdigitalizacije in podpornim tekočinskim zdravljenjem se je ledvično delovanje popravilo. EKG je ponovno pokazal reden ritem, ki bi najverjetnejše utegnil predstavljal AF z ubežnim ritmom iz prok-

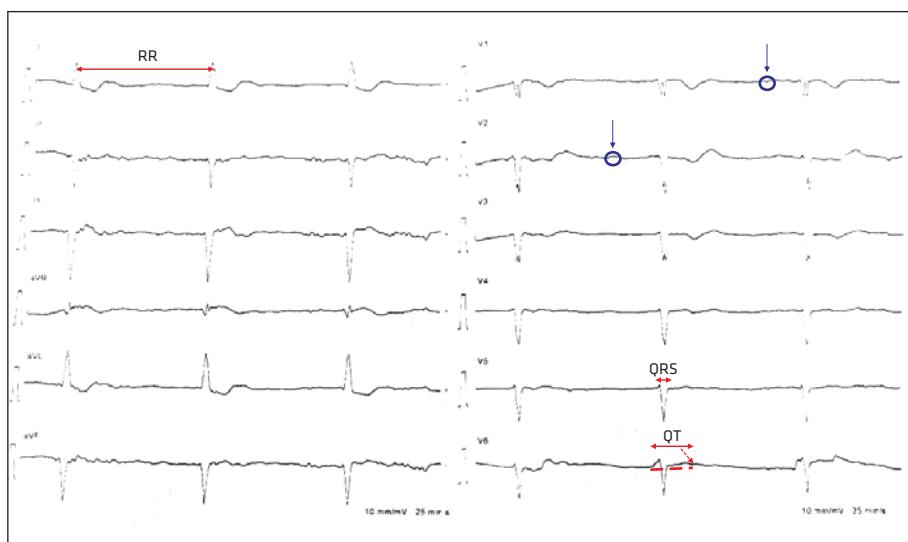
Tabela 2. Prikaz rezultatov laboratorijskih preiskav ob sprejemu. oGF – ocena hitrosti glomerulne filtracije, cel./dir. – celokupni/direktne, MCV – povprečna prostornina eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*), MCH – povprečna količina hemoglobina v eritrocitu (angl. *mean corpuscular hemoglobin*), MCHC – povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitu (angl. *mean corpuscular hemoglobin concentration*), PČ – protrombinski čas, INR – mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*), HS – visoka občutljivost (angl. *high sensitivity*), CK – kreatin kinaza (angl. *creatinine kinase*), LDH – laktat dehidrogenaza.

Parameter	Vrednost
Glukoza	5,60 mmol/l
Sečnina	6,50 mmol/l
Kalij	3,70 mmol/l
Natrij	143,00 mmol/l
Klorid	102,00 mmol/l
Kreatinin/oGF	135 µmol/l/29 ml/min/1,73 m ²
Bilirubin cel./dir.	18 µmol/l/7 µmol/l
Alkalna fosfataza	1,89 µkat/l
Aspartat aminotransferaza	0,42 µkat/l
Alanin aminotransferaza	0,20 µkat/l
Gamaglutamil transferaza	0,25 µkat/l
Amilaza	1,59 µkat/l
Lipaza	0,36 µkat/l
Levkociti	9,50 × 10 ⁹ /l
Eritrociti	3,87 × 10 ¹² /l
Hemoglobin	125 g/l
Hematokrit	0,398
MCV	102,70 fl
MCH	32,40 pg
MCHC	327 g/l
Trombociti	128 × 10 ⁹ /l
PČ/INR	0,33/2,19
Tropomin I (HS)	55 ng/l
CK	0,71 µkat/l
LDH	5,20 µkat/l
Raven digoksina	3,05 nmol/l

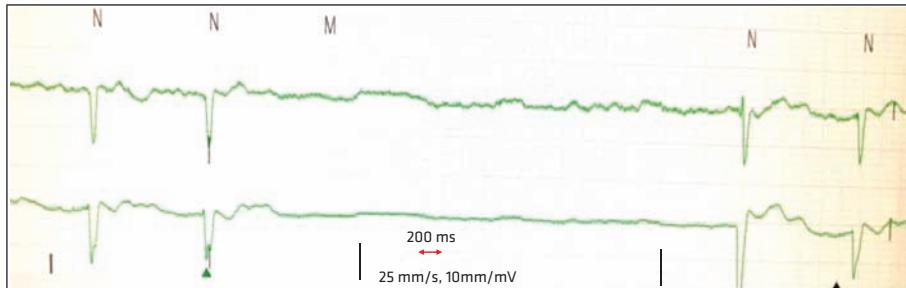
simalnega prevodnega sistema (slika 2). Slednje podpira odsotnost stalno prisotnih valov P v odvodih V1 in V2 (odvoda II in III imata precej artefaktov), kjer običajno najboljše vidimo valove P, in pojav nižje SF oz. ožjih kompleksov QRS (130 ms) v primerjavi z EKG ob sprejemu. Širina kompleksov QRS drugi dan obravnave je bila primerljiva s širino kompleksov QRS v EKG iz kardiološke ambulante pred dvema mesecema oz. pred uvedbo tritirnega antiaritmičnega zdravljenja, ko so zdravniki pri bolnici opisovali verjeten sinusni ritem. Slednje je tako ob verjetni AF z rednim ritmom vzbudilo sum na pojav ubežnega srčnega ritma, ki izvira iz proksimalnega prevodnega sistema (AV-vozel, Hisov snop).

Tretji dan obravnave je serumska koncentracija digoksina znašala 2,01 nmol/l. Telemetrija je pokazala AF s SF 58/min in absolutno bradiaritmijo (nereden srčni ritem) ter posamezne asistolne premore, ki so trajali povprečno 4–5 s (slika 3). Tako smo z nižanjem stopnje hiperdigitalizacije zabeležili prekinitev verjetno predhodnega popolnega AV-bloka. Med opazovanjem je bolnica navajala šibkost in utrujenost, ob čemer je ves čas imela stabilen krvni tlak. Zaradi morebitne nujne vstavitve transvenskega srčnega spodbujevalnika ob poslabšanju bradikardije smo prekinili zdravljenje z varfarinom.

Četrtni dan obravnave se je serumska koncentracija digoksina znižala na 1,63 nmol/l. Telemetrija je pokazala AF s SF 80/min in posamezne nepomembne



Slika 2. EKG na drugi dan obravnave ob serumski koncentraciji digoksina 2,33 nmol/l s hitrostjo papirja 25 mm/s. Slika najverjetneje prikazuje atrijsko fibrilacijo (AF) z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega sistema. Slednje podpira odsotnost stalno prisotnih valov P v odvodih V1 in V2 (nakazani valovi P so označeni z modro puščico), kjer običajno najboljše vidimo valove P (odvoda II in III imata precej artefaktov), in pojav nižje redne srčne frekvence (SF) 39/min (SF je mogoče razbrati z intervala RR) oz. ožjih kompleksov QRS (130 ms) v primerjavi z EKG ob sprejemu. Ob verjetni AF z rednim ritmom smo posumili na pojav ubežnega srčnega ritma, ki izvira iz proksimalnega prevodnega sistema (atrioventrikularni (AV) vozel, Hisov snop). Obenem moramo opozoriti, da slika prikazuje EKG, ki je tehnično slabe kakovosti in ne odraža v celoti sprememb, ki jih poznamo pri hiperdigitalizaciji. Slednje utegne biti posledica sočasnega učinka drugih zdravil na delovanje srčne mišice (bisoprolol, amiodaron). Poleg računalniške meritve dobe QT (622 ms) smo uporabili tudi metodo ročnega odčitavanja po Lepeshkinu in Surawicu (prekinjene rdeče črte).



Slika 3. Zapis električne aktivnosti srca na telemetriji ob serumski koncentraciji digoksina 2,01 nmol/l. Atrijska fibrilacija (AF) z absolutno bradiaritmijo (nereden utrip) in povprečno srčno frekvenco (SF) 38/min. Prisoten je asistolni premor, ki traja približno 5 s. N – preveden srčni utrip (angl. *normal beat*), M – nepreveden srčni utrip (angl. *missed beat*).

asistolne premore (do 2 s). Po tekočinskem zdravljenju s kristaloidi se je izboljšalo ledvično delovanje (znižanje kreatinina s $135 \mu\text{mol/l}$ na $96 \mu\text{mol/l}$ in porast ocenjene glomerulne filtracije z $29 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ na $45 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$). V izboljšanem kliničnem stanju in z navodili izbranemu osebnemu zdravniku smo bolnico odpustili v domačo oskrbo. Sledili smo jo štiri mesece, v tem času je imela AF z normokardnim odgovorom ventriklov.

RAZPRAVA

Opisani klinični primer prikazuje bolnico s številnimi dejavniki tveganja za hiperdigitalizacijo (visoka starost, kronična ledvična bolezen, medsebojno delovanje metildigoksina z drugimi zdravili) in motnjami srčnega ritma, ki so, nekatere pogostejo, druge redkeje, posledica hiperdigitalizaci-

je (tabela 3) (8). Med najpogosteje motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalizacije sodi sinusna bradikardija, ki nastopi tako pri terapevtskih kot tudi pri čezmernih serumskih koncentracijah digoksina in zato predstavlja nizko specifični klinični pokazatelj zastrupitev z digoksinom oz. metildigoksinom. Kljub temu je pojav simptomatske bradiardijske ob prepoznavi dejavnikov tveganja za hiperdigitalizacijo vzbudil sum na zastrupitev z metildigoksinom, ki so jo potrdile laboratorijske preiskave (raven digoksina ob sprejemu $3,05 \text{ nmol/l}$).

Z nižanjem stopnje hiperdigitalizacije se je drugi dan obravnave širina kompleksov QRS zmanjšala in verjetni sinusni ritem je zamenjala AF z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega sistema (širina QRS, primerljiva z EKG iz kardiološke ambulante). Temu je v naslednjih

Tabela 3. Seznam pogostih in redkih motenj srčnega ritma zaradi hiperdigitalizacije (7, 8). AV – atrioventrikularni, AF – atrijska fibrilacija, AU – atrijska undulacija.

Pogoste motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalizacije	Redke motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalizacije
<ul style="list-style-type: none"> Prezgodnja depolarizacija ventriklov, ventrikularna bigeminija, sinusna bradikardija, sinoatrijski blok, sinoatrijski zastoj, atrijska tahikardija (s prevajanjem $2 : 1$), AV-blok prve stopnje, AV-blok druge stopnje tipa Mobitz I, popolni AV-blok in ubežni nodalni ritem oz. pospešeni idioventrikularni ritem. 	<ul style="list-style-type: none"> AF in AU, AV-blok druge stopnje tipa Mobitz II, kračni blok in ventrikularna tahikardija oz. fibrilacija.

dneh sledila prekinitev popolnega AV-bloka z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega sistema in pojav AF z absolutno bradiaritmijo (nerednim srčnim ritmom niže frekvence) in nato z normokardnim odgovorom ventriklov. Časovni pregled motenj srčnega ritma v odvisnosti od stopnje hiperdigitalizacije prikazuje tabela 4.

V nadaljevanju prispevka sledi najverjetnejša razlaga časovnega sosledja motenj srčnega ritma, prikazanih v tabeli 4, in poteka obravnave z zdravljenjem.

Razlaga verjetne sinusne bradikardije s kompleksi QRS > 130 ms in srčno frekvenco 57/min

Ob verjetni sinusni bradikardiji (možen je tudi ubežni atrijski ritem oz. spremenjena smer depolarizacije iz sinusnega vozla v atriju) izstopajo širši kompleksi QRS v primerjavi z EKG iz kardiološke ambulante (QRS 130 ms) in podaljšana doba QT (> 500 ms). Opisane spremembe niso značilne za hiperdigitalizacijo in so verjetno posledica zdravljenja z bisoprololom (povečanje kračnega bloka oz. razširitev kompleksov QRS) oz. amiodaronom (odaljšana doba QT). Tako prekinitev zdravljenja

z bisoprololom povpada z zmanjšanjem kračnega bloka drugi dan obravnave, kar bi lahko razložila relativno kratka razpolovna doba bisoprolola (10–11 ur) (9). Čeprav v primerjavi z bisoprololom metildigoksin redko sproži kračni blok zaradi šibkega negativnega dromotropnega učinka (upočasnjeno prevajanje električnega impulza skozi prevodni sistem) na srčnomišične celice ventriklov, utegne novonastali kračni blok redko predstavlja prvi znak hiperdigitalizacije, predvsem pri bolnikih s pri-druženimi elektrolitskimi motnjami (npr. hipokaliemija), ki lahko dodatno povečajo kopiranje metildigoksina v srčni mišici (4). Zato nekateri avtorji svetujejo meritev serumsko koncentracije digoksina pri vsakem bolniku, ki prejema preparate digitalisa in ima spremembe v kračnem bloku oz. pri-družene elektrolitske motnje (10).

Poleg tega sta povečanje kračnega bloka in podaljšanje dobe QT lahko tudi posledici motenj v elektrolitskem ravnovesju zaradi zdravljenja s furosemidom (npr. hipomagneziemija, hipokalcemija), česar z laboratorijskimi preiskavami nismo preverili.

Nasprotno pa prekinitev zdravljenja z bisoprololom ne pojasni niže SF (39/min) drugi dan obravnave v primerjavi s SF ob

Tabela 4. Časovni pregled motenj srčnega ritma v odvisnosti od stopnje hiperdigitalizacije. SF – srčna frekvanca, AV – atrioventrikularni, AF – atrijska fibrilacija.

Dan obravnave	Srčni ritem	Širina kompleksa QRS (ms)	SF (/min)	Popolni AV-blok	Bradikardija	Serumska koncentracija digoksina (nmol/l)
1.	verjetno sinusni ritem (možen je tudi ubežni atrijski ritem oz. spremenjena smer depolarizacije iz sinusnega vozla v atriju)	>130	57	ne	da	3,05
2.	verjetno AF z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega sistema	130	39	da	da	2,33
3.	AF z absolutno bradiaritmijo	130	38	ne	da	2,01
4.	AF	130	80	ne	ne	1,63

sprejemu (57/min). To utegne razložiti vpliv hiperdigitalizacije na delovanje simpatičnega oz. parasimpatičnega živčnega sistema (posredni učinki metildigoksina na srčno mišico).

Tako pri nižji oz. terapevtski serumski koncentraciji digoksina prevladuje učinek parasimpatičnega živčnega sistema na delovanje srčne mišice, ki se kaže predvsem z nižjo SF (negativen kronotropni učinek) in upočasnjenim prevajanjem električnega impulza skozi AV-vozel (negativen dromotropni učinek). Nasprotno lahko pri hiperdigitalizaciji prevladuje učinek simpatičnega živčnega sistema na delovanje srčne mišice, ki se kaže z višjo SF (pozitiven kronotropni učinek) in hitrejšim prevajanjem električnega impulza skozi AV-vozel (pozitiven dromotropni učinek) (11, 12). Slednje utegne razložiti višjo SF in odsotnost popolnega AV-bloka zaradi močnejšega učinka simpatičnega živčnega sistema na sinoatrijski in AV-vozel ob višji serumski koncentraciji digoksina v primerjavi s srčnim ritmom drugi dan obravnave.

Razlaga verjetne atrijske fibrilacije z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega sistema in srčne frekvence 39/min

Preskoka iz verjetnega sinusnega ritma v AF ne razloži popolnoma prekinitev zdravljenga z amiodaronom zaradi relativno dolge razpolovne dobe zdravila (13). Prav tako hiperdigitalizacija redko sproži paroksizmalno AF (8). Dejavnike tveganja za nastanek paroksizmalne AF v prikazanem kliničnem primeru najverjetneje predstavljajo strukturne nepravilnosti srčne mišice (verjetno povečani atriji ob znanem srčnem popuščanju), hipokaliemija in po nekaterih podatkih iz literature tudi nastanek (popolnega) AV-bloka (14).

Nastanek popolnega AV-bloka z ubežnim ritmom iz proksimalnega prevodnega

sistema drugi dan obravnave najverjetneje pojasni vzajemno delovanje bisoprolola, metildigoksina in amiodarona na AV-vozel. Hkrati lahko šibkejši učinek simpatičnega živčnega sistema pri nižji serumski koncentraciji digoksina poveča tveganje za nastanek popolnega AV-bloka zaradi prevladajočega parasimpatičnega živčnega sistema na AV-vozel. Tako mehanizem nastanka popolnega AV-bloka v prikazanem kliničnem primeru razložijo neposredni oz. posredni učinki metildigoksina na srčno mišico.

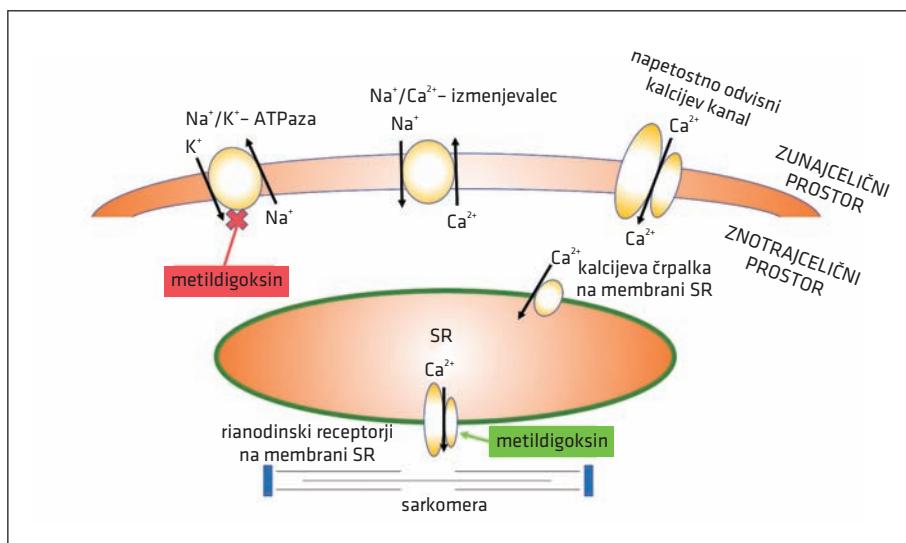
Metildigoksin neposredno vpliva na koncentracijo znotrajceličnega kalcija, saj zavira transmembranski izmenjevalec za natrijeve in kalijeve ione (Na^+/K^+ -ATPaza) na membrani srčnomišičnih celic in aktivira rianodinske receptorje na membrani sarkoplazemskega retikulum v srčnomišičnih celicah (15, 16). Vse to vodi v porast znotrajceličnega kalcija v srčnomišičnih celicah, kar ojača krčljivost srčne mišice (pozitiven inotropni učinek), upočasni prevodni sistem srca na ravni sinoatrijskega oz. AV-vozla (negativen kronotropni in dromotropni učinek) ter poveča vzdražnost srčne mišice zaradi povečanja vzdražnosti srčnomišičnih celic na ravni atrijev oz. ventriklov (pozitiven batmotropni učinek). Pozitiven inotropni učinek metildigoksina na srčno mišico ojača krčljivost levega ventrikla, medtem ko negativen kronotropni in dromotropni učinek metildigoksina na srčno mišico zaradi zavirjanja prevajanja električnega impulza skozi AV-vozel sprožita nastanek popolnega AV-bloka z ubežnim srčnim ritmom. Shemo neposrednih učinkov metildigoksina na srčno mišico prikazuje slika 4.

Poleg neposrednih učinkov metildigoksina na srčno mišico razloži nastanek popolnega AV-bloka tudi posredni učinek metildigoksina na AV-vozel zaradi aktivacije parasimpatičnega živčnega sistema. Temu sledita negativni kronotropni in

dromotropni učinek na srčno mišico zaradi zaviranja prevajanja električnega impulza skozi AV-vozel (11, 12). Pregled neposrednih in posrednih učinkov metildigoksina na posamezne dele srčne mišice prikazuje tabela 5.

Razlaga atrijske fibrilacije z absolutno bradiaritmijo in atrijske fibrilacije z normokardnim odgovorom ventriklov

Z nadaljnji nižanjem serumske koncentracije digoksina je sledila prekinitev



Slika 4. Shema prikazuje neposredne učinke metildigoksin na srčnomišično celico. Zaradi neposrednega zaviranja izmenjevalca za natrijeve in kalijeve ione (Na^+/K^+ -ATPaza) se poveča znotrajcelična koncentracija natrija, kar zmanjša koncentracijski gradient med znotrajceličnimi in zunajceličnimi natrijevimi ioni. Temu sledi upočasnjjen iztok kalcijevih ionov skozi natrij-kalcijev izmenjevalec in kopiranje znotrajceličnega kalcija. Na koncentracijo znotrajceličnega kalcija v srčnomišičnih celicah vpliva metildigoksin tudi z aktivacijo rianodinskih receptorjev na membrani sarkoplazemskega retikulum (SR), kar poveča sproščanje kalcijevih ionov iz SR v citosol (16, 17). SR – sarkoplazemskega retikulum, Na^+ – natrij, Ca^{2+} – kalcij, K^+ – kalij.

Tabela 5. Pregled neposrednih in posrednih učinkov metildigoksin na posamezne dele srčne mišice (2, 18). AV – atrioventrikularni.

Prijemališče delovanja metildigoksin v srčni mišici	Prevladujoči učinek metildigoksin	Komentar
sinoatrijski vozel	posredni učinek	negativen kronotropni učinek (pri visoki stopnji hiperdigitalizacije tudi pozitiven kronotropni učinek)
srčnomišično tkivo atrijev	neposredni učinek	pozitiven batmotropni učinek negativen dromotropni učinek
AV-vozel	posredni učinek	negativen dromotropni učinek (pri visoki stopnji hiperdigitalizacije tudi pozitiven dromotropni učinek)
srčnomišično tkivo ventriklov	neposredni učinek	pozitiven inotropni učinek pozitiven batmotropni učinek

popolnega AV-bloka in pojav AF z bradi-kardijsko ter končno z normalno SF zaradi povečane prevodnosti električnega impulza skozi AV-vozel.

Po podatkih iz literature serumska koncentracija digoksina vpliva na stopnjo AV-bloka (19, 20). Tako AV-blok prve stopnje pogosto nastopi pri terapevtskih serumskih koncentracijah digoksina ($< 1,2 \text{ ng/ml}$ oz. $1,5 \text{ nmol/l}$), medtem ko AV-blok druge stopnje tipa Mobitz I in popolni AV-blok nastopita pri hiperdigitalizaciji ($> 1,2 \text{ ng/ml}$ oz. $1,5 \text{ nmol/l}$). V primerjavi z AV-blokom druge stopnje tipa Mobitz I je AV-blok druge stopnje tipa Mobitz II redko posledica hiperdigitalizacije, saj je v primerjavi z AV-vozom Hisov snop manj občutljiv na digoksin oz. metildigoksin (20).

Razlaga dejavnikov tveganja za hiperdigitalizacijo in poteka obravnave z zdravljenjem

Poleg hiperdigitalizacije je v laboratorijskih izvidih izstopalo tudi akutno poslabšanje kronične ledvične okvare, ki je bilo posledica negativnega tekočinskega ravnovesja ob zdravljenju s furosemidom. Tako ledvična okvara in elektrolitske motnje (hipokaliemija, hipomagneziemija itd.) predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za hiperdigitalizacijo, predvsem pri bolnikih s sistoličnim srčnim popuščanjem, ki so starejši od 65 let (21). V prikazanem kliničnem primeru sta tveganje za hiperdigitalizacijo in nastanek popolnega AV-bloka dodatno

povečala zdravljenje z zavircem glikoproteina p (amiodaron) in sočasno prejemanje zdravil, ki zavirajo prevajanje električnega impulza skozi AV-vozel (bisoprolol). Glikoprotein p je transmembranski prenašalec, ki v svetlico ledvičnih tubulov izloča številne organizmu tuje snovi. Na aktivnost glikoproteina p vplivajo številna zdravila, ki lahko povečajo oz. zmanjšajo hitrost izločanja digoksina iz organizma. Tako je amiodaron v prikazanem kliničnem primeru zmanjšal izločanje metildigoksin-a skozi ledvice zaradi zaviranja glikoproteina p in povečal tveganje za hiperdigitalizacijo. Pomembno farmakološko medsebojno delovanje metildigoksin-a z drugimi zdravili, ki vplivajo na aktivnost transmembranskega prenašalca glikoproteina p, povzema tabela 6 (22). Hkrati sočasno jemanje amiodarona, bisoprolola in metildigoksin-a poveča tveganje za nastanek popolnega AV-bloka zaradi vzajemnega zaviranja prevajanja električnega impulza skozi AV-vozel.

V opisanem kliničnem primeru je bila bolnica ves čas obravnave akutno neprizadeta s stabilnim krvnim tlakom in brez hiperkaliemije. Tako pri bolnikih z motnjami srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom, ki so tlačno stabilni oz. asimptomatski, zadostujeta prekinitev zdravljenja z metildigoksinom in tekočinsko zdravljenje s podporo ledvičnemu delovanju. Nasprotno se bolnike z motnjami srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom,

Tabela 6. Prikaz pomembnega farmakološkega medsebojnega delovanja metildigoksin-a z drugimi zdravili, ki vplivajo na aktivnost transmembranskega prenašalca glikoproteina p (22).

Zavirci glikoproteina p	Spodbujevalci glikoproteina p
amiodaron	karbamazepin
karvedilol	zeleni čaj (lat. <i>Camellia sinensis</i>)
makrolidi	fenoitin
diltiazem	rifampicin
verapamil	lorlatinib

ki so hemodinamsko nestabilni in simptomatski oz. imajo pridruženo hiperkaliemijo (koncentracija serumskega kalija $> 5-5,5 \text{ mmol/l}$), zdravi s protitelesi proti digitalisu (23). V primeru zadržkov za zdravljenje s protitelesi proti digitalisu (ob prisotnosti alergije na antigene ovac) se svetuje posvet z nefrologom glede morebitnega zdravljenja s hemadsorpcojo (24).

Povišan sistolični oz. pulzni krvni tlak (ob sprejemu sistolični tlak 200 mmHg in diastolični tlak 60 mmHg) ob popolnem AV-bloku z bradikardijo zaradi hiperdigitalizacije predstavlja posredni klinični znak dobre krčljivosti levega ventrikla, ki je verjetno posledica inotropnega učinka metildigoksa na srčno mišico. Tako dobra krčljivost levega ventrikla brez akutne prizadetosti bolnice ne vzbuja kliničnega suma na šok zaradi srčne odpovedi, kar dodatno podpira odločitev o odloženem zdravljenju s protitelesi proti digitalisu. Zdravljenje povišanega sistoličnega krvnega tlaka zahteva previdnost pri izboru antihipertenzivnih zdravil. Zaradi akutnega poslabšanja ledvičnega delovanja se ne svetuje zdravljenja z zavircem angiotenzinske konvertaze. Prav tako se ne svetuje uporabe zavirala kalcijevih kanalov zaradi dodatnega zaviranja prevajanja električnega impulza skozi AV-vozel ob popolnem AV-bloku (8, 25). V predstavljenem primeru je vnosu nitroglicerina sledil hiter in učinkovit antihipertenzivni učinek. Hkrati je vnos tekočin sledilo zvišanje diastoličnega krvnega tlaka.

Pri bolnici je v laboratorijskih izvidih izstopala tudi hipokaliemija, ki je pogosto posledica kronične zastrupitve z metildigoksinom oz. zdravljenja z diuretiki zanke (furosemid), in poveča občutljivost srčno-mišičnih celic na metildigoksin. V primerjavi s hipokaliemijo je hiperkaliemija posledica zaviranja Na^+/K^+ -ATPaze zaradi akutne zastrupitve z metildigoksinom in napoveduje njen neugoden klinični potek (26). Poleg tega sta pogosti elektrolitski

motnji pri kroničnem poteku zastrupitve z metildigoksinom tudi hipomagneziemija oz. hiperkalciemija, ki sta pogosti posledici zdravljenja zastojnega (kongestivnega) srčnega popuščanja z diuretiki zanke (furosemid) oz. tiazidnimi diuretiki (indapamid).

ZAKLJUČEK

Opisani klinični primer prikazuje motnje srčnega ritma zaradi zastrupitve z metildigoksinom pri bolnici s številnimi dejavniki tveganja za hiperdigitalizacijo, ki vključujejo visoko starost, kronično ledvično okvaro in medsebojno delovanje metildigoksa z drugimi zdravili. Namen opisanega kliničnega primera je opozoriti na pogoste in redke motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalizacije, saj njihova zgodnja prepoznavna pogosto vodi k hitrejšemu zdravljenju predvsem tistih bolnikov, pri katerih zastrupitev z digoksinom oz. metildigoksinom poteka prikrito. Prav tako želimo avtorji z opisanim kliničnim primerom opozoriti na ključni pomen poznavanja dejavnikov tveganja za hiperdigitalizacijo, ki utegnejo zgodaj vzbuditi sum na zastrupitev z digoksinom oz. metildigoksinom pri bolnikih s prikritim kliničnim potekom in spremembami v EKG, ki jih ne moremo v celoti pripisati hiperdigitalizaciji. Takrat priporočamo izključitev morebitnih pridruženih elektrolitskih motenj in natančen pregled zdravil, ki jih bolnik prejema in utegnejo vplivati na delovanje srčne mišice. Ob odpustu iz bolnišnice se je bolnici ukinito nadaljnje zdravljenje z metildigoksinom in po štirih mesecih sledenja se bradikardija ni več ponovila. Z naslednjimi zdravniškimi pregledi bi bilo smiselno preveriti uspešnost strategije zdravljenja AF z vzdrževanjem sinusnega ritma in ga v primeru AF ukiniti, saj ob sočasnem jemanju zavircev adrenergičnih receptorjev β amiodaron poveča tveganje za nastanek življenjsko ogrožajoče bradikardije (popolni AV-blok).

Ob znani hipotirozi utegne amiodaron dodatno okvariti delovanje ščitnice, kar lahko povzroči motnje srčnega ritma.

PRIVOLITEV BOLNICE

Bolnica soglaša z objavo zdravstvenih podatkov, ki smo jih avtorji uporabili pri pripravi prispevka.

LITERATURA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42 (36): 3599–726.
2. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, et al. Digoxin: Pharmacology and toxicology – A review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020; 79: 103400.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2020; 42 (5): 373–498.
4. Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. *Open Cardiovasc Med J.* 2011; 5: 130–5.
5. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (25): 2691–8.
6. Register zastrupitev Republike Slovenije. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, 2022.
7. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr.* 2016; 39 (1): 18–20.
8. Palatnick W, Jelic T. Emergency department management of calcium-channel blocker, beta blocker, and digoxin toxicity. *Emerg Med Pract.* 2014; 16 (2): 1–19.
9. Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986; 8 (11): 16–20.
10. Gill D, Zaidi S. Rare manifestation of digoxin toxicity: Right bundle branch block. *J Basic Clin Pharm.* 2016; 8 (1): 40–1.
11. Watanabe AM. Digitalis and the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5 (5 Suppl A): 35A–42A.
12. Maury P, Rollin A, Galinier M, et al. Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: A systematic review and a rethinking. *Research Reports in Clinical Cardiology.* 2014; 5: 93–101.
13. Freedman MD, Somberg JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol.* 1991; 31 (11): 1061–9.
14. Zhao X, Sun C, Cao M, et al. Atrioventricular block can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2019; 42 (4): 452–8.
15. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation.* 1999; 99: 1265–70.
16. Sagawa T, Sagawa K, Kelly JE, et al. Activation of cardiac ryanodine receptors by cardiac glycosides. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 282 (3): H1118–26.
17. FBIE: Cell Biology: Digoxin toxicity [internet]. Fastest Basicmedical Insight Engine; 2017 [citirano 2022 Nov 9]. Dosegljivo na: <https://basicmedicalkey.com/cell-biology/>
18. Smiljanic S. Analiza serumskih koncentracij digoksina pri pacientih s srčno-žilnimi boleznimi [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2011.
19. Hennersdorf G, Mariss P, Biermann S, et al. Relationship between digoxin-induced cardiac arrhythmias and serum-digoxin levels. *Dtsch Med Wochenschr.* 1977; 102 (11): 381–4.
20. Cvijić M, Fister M, Knafelj R, et al. EKG pri akutnih stanjih. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2017.

21. Ambrosy AP, Pang PS, Gheorghiade M. Digoxin for worsening chronic heart failure: Underutilized and underrated. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (5): 365–7.
22. Lin JH, Yamazaki M. Clinical relevance of P-glycoprotein in drug therapy. *Drug Metab Rev.* 2003; 35 (4): 417–54.
23. Ujhelyi MR, Green PJ, Cummings DM, et al. Determination of free serum digoxin concentrations in digoxin toxic patients after administration of digoxin fab antibodies. *Ther Drug Monit.* 1992; 14 (2): 147–54.
24. Scheier J, Nelson PJ, Schneider A, et al. Mechanistic considerations and pharmacokinetic implications on concomitant drug administration during CytoSorb therapy. *Crit Care Explor.* 2022; 4 (5): e0688.
25. Grossmann M, Jamieson MJ, Kirch W. Effects of digoxin and digitoxin on circadian blood pressure profile in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28 (9): 701–6.
26. Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med.* 2011; 40 (1): 41–6.

Prispelo 28. 9. 2022

Lucija Kobal^{1*}, Marjeta Skubic^{2*}, Peter Slak³, Domen Plut⁴

Uporaba ultrazvoka z intravenskim vnosom ultrazvočnega kontrastnega sredstva pri otrocih

Contrast-enhanced Ultrasound with an Intravenous Application of Contrast Agents in Children

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ultrazvok, ultrazvočno kontrastno sredstvo, intravenski vnos, uporaba pri otrocih

Ultrazvok z intravenskim vnosom ultrazvočnega kontrastnega sredstva je novejša diagnostična metoda z naraščajočim številom indikacij. Metoda je varna, dostopna, hitra, lahko se jo ponavlja, pri njej ni prisotnega ionizirajočega sevanja ali uporabe jodovega kontrastnega sredstva, prav tako ne potrebuje posebne predpriprave bolnika, sedacije ali anestezije. V ZDA je intravenska uporaba ultrazvočnega kontrastnega sredstva pri otrocih registrirana od leta 2016. V Evropi je uporaba ultrazvočnih kontrastnih sredstev pri osebah, mlajših od 18 let, registrirana le za intrakavitarni vnos pri ultrazvočni mikcijski cistoureografiji. Intravenskega vnosa se ob ustremnem soglasju staršev pri otrocih tako poslužujemo neodobreno. Po številnih smernicah se ultrazvok z intravenskim vnosom kontrastnega sredstva pri otrocih priporoča predvsem za opredelitev žariščnih sprememb v jetrih in drugih parenhimskeih organih, kot so vranica in ledvice, pri oceni prekrvljenosti različnih tkiv in za pregled hemodinamsko stabilnih otrok po topih poškodbah trebuha. Glede na dosedanje raziskave je ultrazvok z ultrazvočnim kontrastnim sredstvom uporaben tudi v diagnostiki nekaterih pljučnih bolezni, sprememb v možganih in pri številnih drugih stanjih. V prispevku bomo predstavili osnovne značilnosti ultrazvoka z intravenskim vnosom kontrastnega sredstva in njegove glavne indikacije pri otrocih.

* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

¹ Lucija Kobal, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; lucija.kobalova@gmail.com

² Marjeta Skubic, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; marjeta.skubic4@gmail.com

³ Asist. Peter Slak, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴ Doc. dr. Domen Plut, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za radiologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: ultrasound, ultrasound contrast agent, intravenous application, paediatric use

The contrast-enhanced ultrasound is a newer diagnostic method with an increasing number of indications. The method is safe, accessible, fast, repeatable, does not involve ionizing radiation or the use of iodine contrast agent, and does not require special preparation of the patient, sedation, or anaesthesia. In the USA, the intravenous use of ultrasound contrast agents in children has been registered since 2016. In Europe, the use of ultrasound contrast agents in persons under 18 years of age is only registered for intracavitary administration during a voiding cystourethrography. Intravenous administration in children is thus used off-label with appropriate parental consent. According to many guidelines, contrast-enhanced ultrasound in children is recommended mainly for the assessment of focal changes in the liver and other parenchymal organs, such as the spleen and kidneys, in the blood supply assessment of various tissues, and for the examination of hemodynamically stable children after blunt abdominal trauma. According to current research, contrast-enhanced ultrasound is also useful in the diagnosis of certain lung diseases, evaluation of changes in the brain and many other conditions. In this article, we will present the basic characteristics of the contrast-enhanced ultrasound and its main indications in children.

UVOD

UZ z ultrazvočnim kontrastnim sredstvom (UKS) je varna, dostopna, hitra in cenovno ugodna diagnostična metoda z velikim številom indikacij. UKS so z maščobami, beljakovinami ali polimeri oviti mehurčki inertnega plina. Mehurčki se med seboj razlikujejo po velikosti, sestavi lupine in po plinu, ki ga vsebujejo (1). Začetki uporabe UZ z UKS segajo v pozna 60. leta prejšnjega stoletja, ko sta Gramiak in Shah ob vnosu fiziološke raztopine skozi intraaortni katerter opazila povečano ehogenost na področju bulbusa aorte. Pozneje so ugotovili, da je povišanje ehogenosti posledica z zrakom napolnjenih mehurčkov v fiziološki raztopini, ki delujejo kot ojačevalci odmeva. Temu je sledil razvoj številnih UKS, ki jih v grobem lahko delimo na mikromehurčke s trdim ali mehkim ovojem. Leta 2001 so na trg prišli mikromehurčki druge generacije, ki so v primerjavi z mehurčki prve generacije obstojnejši in so v uporabi še danes (2-4).

UZ-valovi se preko krvi prevajajo z minimalnim odbojem in razpršitvijo, zato je kri na nativnem UZ anehogena. Pri UZ z intra-

venskim vnosom UKS mikromehurčki po krvnem obtoku tako kot eritrociti krožijo in ne zapuščajo nepoškodovanega žilja. Mikromehurčki se zaradi spremembe zvočnega tlaka v poteku valovanja po zadetku z UZ-valom širijo in krčijo. Prostorninsko utripanje, ki ob tem nastane, povzroči nihanje okoliškega medija. Odmev je v tem primeru veliko močnejši od tistega, ki nastane, kadar UZ-val zadane nestisljive delce, kot so npr. eritrociti. Plin v mikromehurčkih še dodatno poveča odmev (5-7).

V Evropi je za uporabo pri ljudeh najpogosteje uporabljeno UKS SonoVue® (Bracco SpA, Milano, Italija), v ZDA poznano pod imenom Lumason®, pri katerem so mehurčki napolnjeni z žveplovim heksafluoridom (FeF_6). Uporaba UKS za osebe, mlajše od 18 let, je v Evropi registrirana le za intrakavitarni vnos pri UZ-mikcijski cistouretrografiji pri diagnostiki vezikouretralnega refluksa in bolezenskih sprememb sečnice. V ZDA je od leta 2016 za opredelitev žariščnih sprememb v jetrih pri otrocih dovoljen tudi intravenski vnos UKS Lumason® (8). Evropsko združenje za upo-

rabo ultrazvoka v medicini in biologiji (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology) zara- di dokazane učinkovitosti in varnosti UKS v svojih priporočilih iz leta 2011 priporoča uporabo UKS pri otrocih tudi za številne druge indikacije. Intravenskega vnosa se ob ustrezem soglasju staršev pri otrocih tako poslužujemo neodobreno (angl. *off-label*). Ob tem je treba poudariti, da se pri otrocih velik delež zdravil uporablja neodobreno (3, 4, 8, 9).

Preiskavo vedno začnemo z nativnim UZ, ki ga glede na indikacije dopolnimo z doplersko preiskavo in nato nadaljujemo z intravenskim vnosom UKS. Pri otrocih UKS apliciramo skozi intravensko kanilo, po navadi velikosti vsaj 24 G, ali skozi centralni venski kateter velikosti 1,9 F (10).

Trenutno še nimamo standardnih volumskih doz za vnos UKS pri otrocih. Po dose- danjih raziskavah doze UKS variirajo od 0,1 ml do 4,8 ml glede na otrokovo starost in telesno težo. Priporočeni odmerek UKS za oceno žariščnih jetrnih sprememb je 0,03 ml/kg (največji enkratni odmerek je 2,4 ml). Isti odmerek v nekaterih ustanovah uporablja tudi za druge neodobrene indikacije. Za prikaz sprememb vranice naj bi pri otrocih zadostoval vnos 1,2 ml UKS, za prikaz sprememb na črevesju pa je bila do sedaj opisana uporaba od 1,2 ml do 4,8 ml UKS (odvisno od frekvence uporabljenih UZ-sond) (11). Odmerek UKS vnašamo skozi žilni kateter v počasnem bolusu, ki ga nato speremo s fiziološko raztopino, pri dojenčkih običajno s 3 ml, pri starejših otrocih s 5 ml. Pri preiskavi uporabljam nizek mehanični indeks (pod 0,1), saj s tem zmanjšamo možnost razpoka mikromehurčkov in povišamo kvaliteto slike (10).

PREDNOSTI IN OMEJITVE PREISKAVE

UKS imajo pred kontrastnimi sredstvi, uporabljenimi pri CT in MR, številne prednosti. Ovoj UKS se presnovi v jetrih in izloči z žol-

čem, plin pa se iz telesa odstrani z dihanjem. UKS tako niso škodljiva za ledvice in jih lahko uporabljamo tudi pri otrocih z okrnjeno ledvično funkcijo in novorojenčkih, ki še nimajo popolnoma zrele ledvične funkcije. Pred UZ z UKS tako niso potrebni testi ledvične in jetrne funkcije, kar pomeni manj odvzemov krvi, to pa predstavlja pomembno prednost zlasti za novorojenčke, pri katerih je celokupna prostornina krvi majhna (10).

Varnostni profil UKS je visok, neželeni učinki po intravenskem vnosu UKS SonoVue® pri odraslih se pojavljajo redko. Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila ocenjena na 0,0086 %, kar je primerljivo s pojavnostjo neželenih učinkov po vnosu kontrastnega sredstva, namenjenega MR (0,0088 %). Najpogosteji neželeni učinki pri otrocih, o katerih so poročali, so bili glavobol, sprememba okušanja, srbež in izpuščaj (11). Alergijska reakcija je izjemno redka, v literaturi sta le dva primera hude alergijske reakcije pri otrocih (3).

Mikromehurčki zaradi svoje velikosti neovirano tečejo skozi kapilarni preplet, kar nam omogoča tako pregled arterijske kot tudi venske cirkulacije. UKS so za razliko od kontrastnih sredstev pri CT in MR izključno znotrajilna in ne prehajajo v zunajilni prostor ter se zato ne odlagajo v mehkih tkivih (10).

V otroški populaciji se posebno pozornost namenja tudi varovanju pred sevanjem, saj so tkiva v obdobju rasti še posebej dovetzna za učinke ionizirajočega sevanja. Slednjemu se najučinkoviteje izognemo tako, da CT nadomestimo z UZ in MR. Težava slikanja z MR pri otrocih je predvsem ta, da je zaradi dolžine trajanja preiskave in zagotavljanja ustreznegra položaja telesa v mirovanju potrebna sedacija ali splošna anestezija (12).

Prednost UZ z UKS je tudi njegova dostopnost, saj lahko UZ-aparat zaradi nižje cene in široke uporabnosti najdemo v večini zdravstvenih ustanov. Aparat je lahko tudi prenosljiv, kar omogoča pregled bolnika

tudi v bolniški sobi, enoti intenzivne terapije, ob inkubatorju ali v operacijski dvorani (13).

UZ z UKS ima tudi svoje omejitve. Preiskava je možna zgolj pri bolnikih, kjer je preiskovan organ ali poškodba postavljena tako, da si jo lahko prikažemo z nativnim UZ. Izvedba preiskave in interpretacija prikazanih sprememb sta močno odvisni od tehnike in izkušenj preiskovalca, ki mora prepozнатi tudi artefakte, specifične za UZ z UKS (10, 14). Med kontraindikacije za UZ z UKS uvrščamo znano alergijo na UKS, nenadzorovano hiperternijo in hudo pljučno hipertenzijo (15).

INDIKACIJE ZA PREISKAVO

Že dlje časa se UKS pri otrocih rutinsko uporablja intrakavitarno pri diagnostiki vezikouretralnega refluksa in bolezenskih sprememb sečnice ter z intravenskim vnosom za opredelitev žariščnih sprememb v jetrih. Vse pogosteje UZ z intravenskim vnosom UKS uporabljamo tudi pri opredelitvi žariščnih sprememb v drugih parenhimskeh organih, kot so vranica in ledvice, pri oceni prekrvlenosti različnih tkiv in za pregled hemodinamsko stabilnih otrok po topih poškodbah trebuha (10, 12, 16, 17).

Jetra

V jetrih lahko iščemo in ocenjujemo žariščne spremembe. Z UZ z UKS najpogosteje ocenjujemo hemangiome, žariščno nodularno hiperplazijo in abscese, diagnostiramo pa lahko tudi hepatični adenom, hepatoblastom, hepatocelični karcinom in spremembe, ki nastanejo kot posledica poškodb. UZ z UKS uporabljamo tudi za spremeljanje pooperativnih zapletov pri otrocih po presaditvi jeter (18, 19).

Žariščne spremembe v jetrih lahko zaradi dvojnega krvnega obtoka opazujemo v arterijski, venski, portalni ter pozno venski fazi (20). Časovni potek razporeditve UKS v žariščnih spremembah je pomemben za opredelitev, ali so spremembe benigne ali maligne, kar je pomembna dopolnitev

k nativnemu UZ. Izo- ali hiperehogenost spremembe glede na normalno tkivo jeter v portalni fazi nakazuje na to, da je lezija benigna, medtem ko izplavljanje UKS nakaže na maligno spremembo (21, 22). Obstajajo tudi izjeme, kot npr. hepatocelični karcinom, kjer do izplavljanja UKS ne pride, ali določene benigne lezije, kjer lahko v manjši meri zaznamo izplavljanje UKS (23). Glede na razporeditev UKS in bolnikovo zgodovino znotraj- ali zunajjetrnih malignih sprememb so Wang in sodelavci predlagali delitev jetrnih sprememb, ocenjenih z UZ z UKS, v pet skupin (24).

Uporabnost UZ z UKS v primerjavi z nativnim UZ se je pokazala tudi pri opredelitvi jetrnih abscesov, saj so UKS pomagala pri zaznavanju žarišč, ki z nativnim UZ niso bila vidna, hkrati pa je bilo lažje opredeliti stadij vnetja (3).

Pri otrocih po presaditvi jeter lahko UZ z UKS uporabimo za odkrivanje in spremeljanje žariščnih sprememb v jetrih, za oceno prekrvljenosti presajenih jeter, odkrivanje nekrotičnih področij in drugih pooperativnih zapletov, kot so npr. stenoza, kravatitve, psevdooanevrizme in tromboze (25, 26).

Pri UZ z UKS se pri pregledu jeter soočamo tudi z določenimi omejitvami. Spremembe, manjših od 5 mm, ne moremo dobro zaznati, prav tako težko opazimo spremembe v jetrih, ki ležijo tik pod trebušno prepono (20, 27).

Vranica

Pri otrocih lahko UZ z UKS uporabimo za odkrivanje prirojenih nepravilnosti (npr. ektopično vranično tkivo v trebušni slinavki idr.), benignih sprememb (ciste, abscesi, hemangiomi idr.) in malignih tumorjev (npr. limfom) v vranici ter za opredelitev sprememb, ki nastanejo kot posledica poškodbe, okužbe ali infarkta vranice (28–30).

Po vnosu kontrasta lahko vranico spremeljamo v arterijski in parenhimski fazi (31). Če so spremembe v parenhimski fazi izo- ali hiperehogene, je velika verjetnost, da so spre-

membe benigne. Hipoehogenost spremembe nakazuje na maligno spremembo (32).

Omejitve UZ z UKS na vranici so podobne kot pri preiskavi jeter. Predeli vranice tik pod trebušno prepono so slabše vidni, prav tako zelo majhnih struktur in sprememb vranice ne moremo zaznati (33).

Trebušna slinavka

Pri otrocih so po dosedanjih raziskavah UZ z UKS uporabili predvsem za diagnostiko in spremeljanje vnetja trebušne slinavke. S to preiskavo lahko hitreje kot pri nativnem UZ zaznamo nekrozo pri nekrotizirajočem vnetju trebušne slinavke (34, 35). UZ z UKS bi lahko uporabili tudi za odkrivanje žariščnih sprememb trebušne slinavke, a je zaradi majhne pojavnosti teh pri otrocih ta indikacija še precej neraziskana (10).

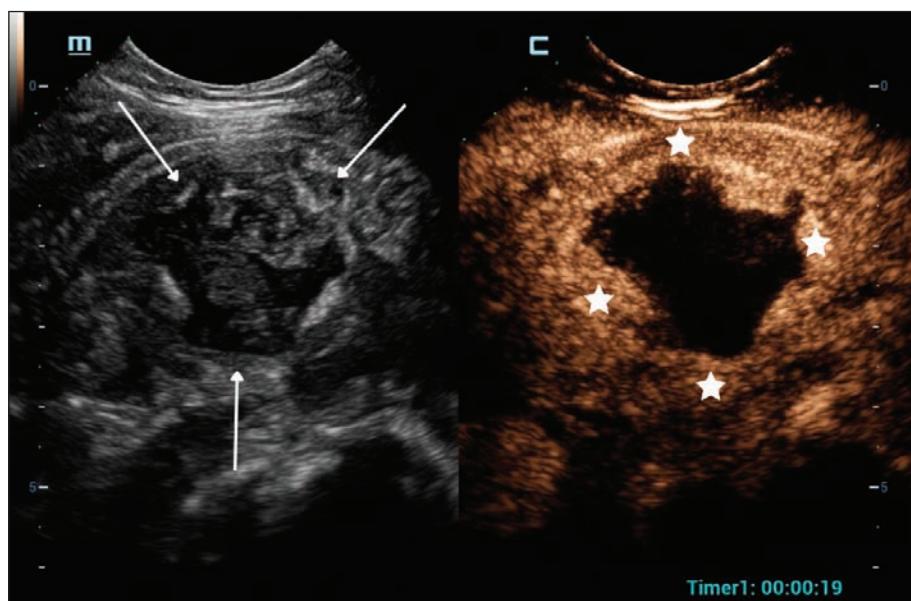
Ledvice

Raziskav glede uporabe UZ z UKS pri pregledu ledvic, sploh pri otrocih, je malo. Po

dosedanjih raziskavah so potrdili, da je preiskava uporabna za opredelitev žariščnih sprememb, predvsem psevdotumorjev, žariščnega nefritisa, abscesov ter cist (9, 36, 37). Tako kot pri jetrih lahko tudi pri ledvicah spremljamo pojav možnih zapletov po predsaditvi ledvice, od katerih so najpogosteji pojav stenoze ali tromboze ledvične arterije ali vene in nastanek arteriovenskih fistul (26).

Črevo

UZ z UKS nam lahko dobro prikaže prekrvitev črevesne stene in mezenterija. To metodo vse bolj uporabljam v diagnostiki in spremeljanju kronične vnetne črevesne bolezni. Vnete črevesne vijuge se bolj in hitreje obarvajo kot zdruge. Diagnosticiramo lahko tudi nekrotizirajoči kolitis, vse bolj pa se raziskuje tudi uporaba UZ z UKS pri diagnostiki intususcepacije in vnetja slepiča (slika 1). Omejitve so podobne kot pri nativnem UZ: debelost, veliko plinov v črevesju, globoko ležeči segmenti črevesja idr. (38–41).



Slika 1. UZ pri 11-mesečnemu dojenčku s sumrom na okužbo sečil. Na nativnem UZ desnega spodnjega kvadranta trebuhu v poševni sagitalni ravnini (levo) je vidna heterogena tvorba (puščice), ki se po intravenskem vnosu ultrazvočnega kontrastnega sredstva (UKS) (desno, zvezdice) robno obarva, skladno s peritiflitičnim abscesom po predrtju vnetega slepiča.

Poškodbe trebuha

Z UZ z UKS lahko pregledamo otroke po topi poškodbih trebuha. Po visokoenergijskih poškodbah je zlati standard še vedno nativni UZ pri hemodinamsko nestabilnih in CT s kontrastnim sredstvom pri hemodinamsko stabilnih bolnikih (42). Po do sedaj opravljenih raziskavah je UZ z UKS po učinkovitosti primerljiv s CT pri opredeljevanju in spremljanju nizkoenergijskih topih poškodb pri hemodinamsko stabilnih bolnikih. Še posebej je metoda uporabna pri otrocih, kjer se želimo čim bolj izogniti ionizirajočemu sevanju. Po poškodbah lahko s pomočjo UZ z UKS ocenimo udarnine, raztrganine, hematome, krvavitve idr. (slika 2) (43–45).

Za pregled celotnega trebuha po poškodbi je treba vnesti dva bolusa UKS: po prvem vnosu si ogledamo organe in strukture na desni strani trebuha (jetra, desna ledvica, desna nadledvična žleza in trebušna slinavka), po drugem vnosu pa na levi strani (vranica, leva ledvica in leva nadledvična žleza) (44). Ledvice si ogledamo najprej, v arterijski fazi, vranico in jetra pa opazujemo v portalni fazni. Udarnine, raztrganine

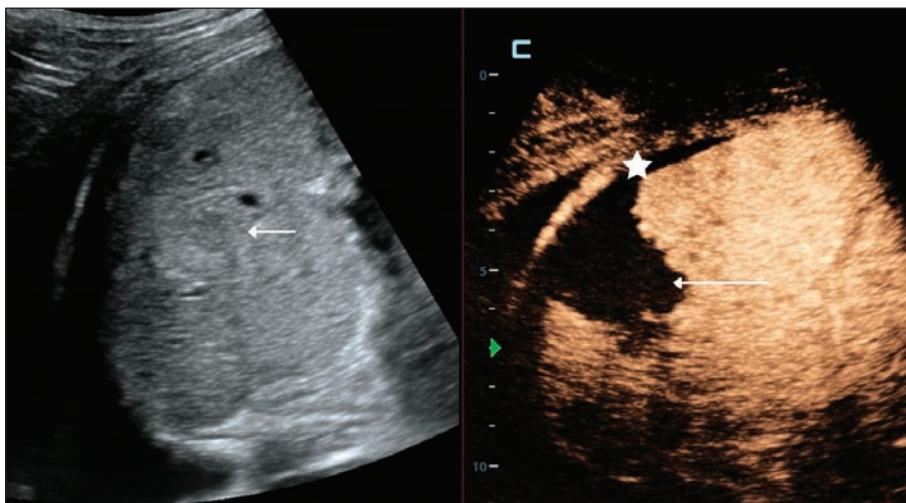
in hematomi se po vnosu UKS ne ojačajo; prikažejo se kot hipoehogena področja glede na parenhim organov (11).

Pljuča

Po dosedanjih raziskavah se je UZ z UKS izkazal za uporabnega pri diagnostiki pljučnice (še posebej nekrotizirajoče), pljučnih abscesov, plevralnih izlivov in bronhoplevralnih fistul (46, 47). Z uporabo UZ se tako lahko včasih izognemo uporabi rentgenskega slikanja in tudi CT.

Možgani

Pri novorojenčkih in dojenčkih, ki še nimajo zaraslih mečav, lahko mečave (največkrat veliko) uporabimo kot akustično okno za prikaz možganov. Pri starejših otrocih z zaraslimi mečavami si možgane prikažemo preko senčnične kosti, ki je najtanjša kost v lobanji (48). Trenutno v raziskavah proučujejo številne indikacije za uporabo UZ z UKS na možganih, s katero so si do sedaj pomagali pri diagnozi tumorjev, žilnih malformacij in pri oceni hipoksično-ishemične okvare (slika 3) (48–50). Preiskavo



Slika 2. UZ pri 14-letnem fantu po padcu. Na nativnem UZ levega zgornjega kvadranta trebuha v sagitalni ravnini (levo, krajsa puščica) je vranica v zgornjem polu heterogena, po intravenskem vnosu ultrazvočnega kontrastnega sredstva (UKS) (desno) se prikaže veliko področje raztrganine (daljsa puščica), ki ne privzame UKS, in tanek perisplenični hematom (zvezdica).

so uporabili tudi pri kirurški odstranitvi možganskih tumorjev in za spremljanje prekrvitve možganov med operacijo prirojenih srčnih napak (51, 52). Opisani so tudi primeri, ko so s preiskavo potrdili možgansko smrt (53).

Skrotum

Zaradi dobrega prikaza prekrvitve mod in obmodkov si lahko z UZ z UKS pomagamo pri diagnozi tumorjev mod (pričak normalne strukture žilja v modu), cist, infarktov, hematomov in abscesov. Prikažemo lahko tudi zasuk ali raztrganje moda in hematokelo po poškodbi (53–55).

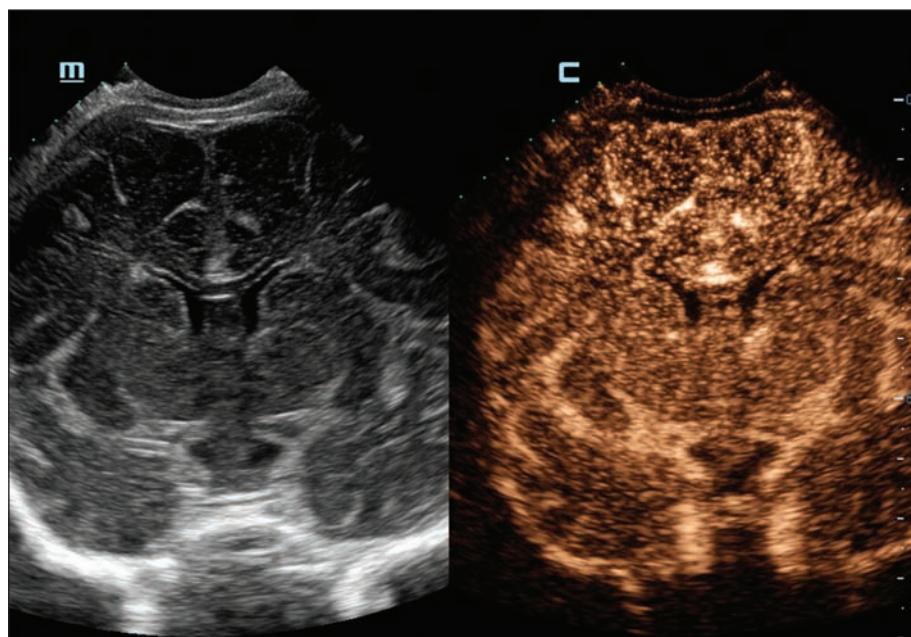
Skelet in mišice

Pri odraslih se UZ z UKS uporablja za diagnozo vnetnih bolezni sklepov in oceno prekrvitve kit in mišic ter opredelitev žariščnih sprememb v kosteh in mišicah. Pri otrocih se uporablja redko, se pa vse bolj uveljavlja

za oceno vnetja in sprememb sinovije pri juvenilnem idiopatskem artritisu in oceno prekrvitve glave stegnenice po kirurškem zdravljenju displazije kolka in pri aseptični nekrozi epifize glave stegnenice (Legg-Calvé-Perthesov sindrom) (56–59).

ZAKLJUČEK

UZ z intravenskim vnosom UKS je uporabna diagnostična metoda pri otrocih, saj je diagnostično zanesljiva, varna in dostopna, poleg tega pa pri njej ni prisotnega ionizirajočega sevanja ali potrebe po sedaciji. Intravenski vnos UKS nam omogoča opredelitev žariščnih sprememb v jetrih in poveča diagnostično točnost pri številnih drugih predstavljenih stanjih, tako da je metoda vključena v številne smernice in priporočila, marsikje pa je že postala del standardne klinične prakse. Potekajo tudi številne raziskave, ki bodo v prihodnosti opredelile še dodatne indikacije za uporabo UKS.



Slika 3. UZ pri dva dneva starem novorjenčku s sumrom na hipoksično-ishemično okvaro možganovine. Gre za koronarni presek glave skozi veliko mečavo na nativnem UZ (levo) in po intravenskem vnosu ultrazvočnega kontrastnega sredstva (UKS) (desno). Vidna je normalna, simetrična prekrvitve celotne možgavine, brez žariščnih izpadov ali hiperemije.

LITERATURA

1. Bauer A, Hauff P, Lazenby J, et al. Wideband harmonic imaging: A novel contrast ultrasound imaging technique. *Eur Radiol.* 1999; 9 (Suppl 3): S364–7.
2. Paefgen V, Doleschel D, Kiessling F. Evolution of contrast agents for ultrasound imaging and ultrasound-mediated drug delivery. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 197.
3. Ključevšek D. Vloga ultrazvočnih preiskav z intravenskim vnosom ultrazvočnega kontrastnega sredstva pri otrocih. *Slov Pediatr.* 2017; 24: 152–61.
4. EMA: SonoVue [internet]. Amsterdam: European medicines agency; c1995–2023 [citirano 2023 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sonovue>
5. Podlogar V, Plut D, Marčun R. Osnove ultrazvoka in gumbologija. In: Marčun R, Jug B, Gubenšek J, et al. eds. *Obposteljna ultrazvod pri nujnih stanjih: strokovna monografija, univerzitetni učbenik.* Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Društvo študentov medicine Slovenije; 2022. p. 1–24.
6. Sidhu PS, Sellars ME, Deganello A. *Contrast-enhanced ultrasound in pediatric imaging.* London: Springer Cham; 2021. p. 1–12.
7. Greis C. Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation. *Clin Hemorheol Microcir.* 2009; 43 (1–2): 1–9.
8. FDA: Lumason Pediatric Safety Review [internet]. New Hampshire: Food and Drug Administration; 2020 [posodobljeno 2023; citirano 2023 Jan 7]. Dosegljivo na: <https://www.fda.gov/media/140202/download>
9. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): Update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall Med.* 2012; 33 (1): 33–59.
10. Squires JH, McCarville MB. Contrast-enhanced ultrasound in children: Implementation and key diagnostic applications. *AJR Am J Roentgenol.* 2021; 217 (5): 1217–31.
11. Sidhu PS, Cantisani V, Deganello A, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in paediatric practice: An EFSUMB position statement. *Ultraschall Med.* 2017; 38 (1): 33–43.
12. Rosado E, Riccabona M. Off-label use of ultrasound contrast agents for intravenous applications in children: Analysis of the existing literature. *J Ultrasound Med.* 2016; 35 (3): 487–96.
13. Laugesen NG, Nolsoe CP, Rosenberg J. Clinical applications of contrast-enhanced ultrasound in the pediatric work-up of focal liver lesions and blunt abdominal trauma: A systematic review. *Ultrasound Int Open.* 2017; 3 (1): E2–7.
14. Chiorean L, Tana C, Braden B, et al. Advantages and limitations of focal liver lesion assessment with ultrasound contrast agents: Comments on the European federation of societies for ultrasound in medicine and biology (EFSUMB) guidelines. *Med Princ Pract.* 2016; 25 (5): 399–407.
15. EMA: SonoVue: EPAR – product information [internet]. Amsterdam: European medicines agency; 2008 [posodobljeno 2021; citirano 2023 Jan 7]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sonovue-epar-product-information_en.pdf
16. Rafailidis V, Deganello A, Watson T, et al. Enhancing the role of paediatric ultrasound with microbubbles: A review of intravenous applications. *Br J Radiol.* 2017; 90 (1069): 20160556.
17. Riccabona M. Application of a second-generation US contrast agent in infants and children: A European questionnaire-based survey. *Pediatr Radiol.* 2012; 42 (12): 1471–80.
18. Anupindi SA, Biko DM, Ntouli A, et al. Contrast-enhanced US assessment of focal liver lesions in children. *Radiographics.* 2017; 37 (6): 1632–47.
19. Hakobyan K, Gaddam M, Ojinnaka U, et al. Contrast-enhanced ultrasound as a main radiological diagnostic method for primary liver neoplasms and hemangiomas. *Cureus.* 2021; 13 (9): e18288.
20. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med.* 2013; 34 (1): 11–29.
21. Jacob J, Deganello A, Sellars ME, et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) characterization of grey-scale sonographic indeterminate focal liver lesions in pediatric practice. *Ultraschall Med.* 2013; 34 (6): 529–40.
22. Dai Y, Chen MH, Yin SS, et al. Focal liver lesions: Can SonoVue-enhanced ultrasound be used to differentiate malignant from benign lesions? *Invest Radiol.* 2007; 42 (8): 596–603.
23. Jang HJ, Kim TK, Burns PN, et al. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: Comparison with histologic differentiation. *Radiology.* 2007; 244 (3): 898–906.

24. Wang G, Xie X, Chen H, et al. Development of a pediatric liver CEUS criterion to classify benign and malignant liver lesions in pediatric patients: A pilot study. *Eur Radiol.* 2021; 31 (9): 6747–57.
25. Bonini G, Pezzotta G, Morzenti C, et al. Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue in the evaluation of post-operative complications in pediatric liver transplant recipients. *J Ultrasound.* 2007; 10 (2): 99–106.
26. Franke D, Daugherty RJ, Ključevšek D, et al. Contrast-enhanced ultrasound of transplant organs – liver and kidney – in children. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (12): 2284–302.
27. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, et al. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105 (3): 599–609.
28. Ioanitescu ES, Copaci I, Mindrut E, et al. Various aspects of contrast-enhanced ultrasonography in splenic lesions – A pictorial essay. *Med Ultrason.* 2020; 22 (3): 2521.
29. Zavariz JD, Konstantatou E, Deganello A, et al. Common and uncommon features of focal splenic lesions on contrast-enhanced ultrasound: A pictorial review. *Radiol Bras.* 2017; 50 (6): 395–404.
30. D'Auria D, Ferrara D, Argenziano G, et al. Identification of secondary splenic lymphoma with contrast-enhanced ultrasound in the pediatric population: A case report. *Radiol Case Rep.* 2021; 17 (3): 467–72.
31. Catalano O, Sandomenico F, Vallone P, et al. Contrast-enhanced sonography of the spleen. *Semin Ultrasound CT MR.* 2006; 27 (5): 426–33.
32. Stang A, Keles H, Hentschke S, et al. Differentiation of benign from malignant focal splenic lesions using sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast-enhanced pulse-inversion sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193 (3): 709–21.
33. Franke D, Anupindi SA, Barnewolt CE, et al. Contrast-enhanced ultrasound of the spleen, pancreas and gallbladder in children. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (12): 2229–52.
34. Ardelean M, Şirli R, Sporea I, et al. Contrast enhanced ultrasound in the pathology of the pancreas – A mono-centric experience. *Med Ultrason.* 2014; 16 (4): 325–31.
35. Ripollés T, Martínez MJ, López E, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis. *Eur Radiol.* 2010; 20 (10): 2518–23.
36. Kapur J, Oscar H. Contrast-enhanced ultrasound of kidneys in children with renal failure. *J Med Ultrason.* 2015; 23 (2): 86–97.
37. Pšeničny E, Glušić M, Pokorn M, et al. Contrast-enhanced ultrasound in detection and follow-up of focal renal infections in children. *Br J Radiol.* 2022; 95 (1140): 20220290.
38. Gokli A, Dillman JR, Humphries PD, et al. Contrast-enhanced ultrasound of the pediatric bowel. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (12): 2214–28.
39. Kljucsevsek D, Vidmar D, Urlep D, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound of the bowel wall with quantitative assessment of Crohn's disease activity in childhood. 2016; 50 (4): 347–54.
40. Ponorac S, Gošnak RD, Urlep D, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the evaluation of Crohn disease activity in children: Comparison with histopathology. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (3): 410–8.
41. Ponorac S, Dahmane Gošnak R, Urlep D, et al. Diagnostic value of quantitative contrast-enhanced ultrasound in comparison to endoscopy in children with Crohn's disease. *J Ultrasound Med.* 2023; 42 (1): 193–200.
42. Miele V, Piccolo CL, Trinci M, et al. Diagnostic imaging of blunt abdominal trauma in pediatric patients. *Radiologia Medica.* 2016; 121 (5): 409–30.
43. Zhang Z, Hong Y, Liu N, et al. Diagnostic accuracy of contrast enhanced ultrasound in patients with blunt abdominal trauma presenting to the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 4446.
44. Valentino M, Serra C, Pavlica P, et al. Blunt abdominal trauma: Diagnostic performance of contrast-enhanced US in children: Initial experience. *Radiology.* 2008; 246 (3): 903–9.
45. Paltiel HJ, Barth RA, Bruno C, et al. Contrast-enhanced ultrasound of blunt abdominal trauma in children. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (12): 2253–69.
46. Deganello A, Rafailidis V, Sellars ME, et al. Intravenous and intracavitary use of contrast-enhanced ultrasound in the evaluation and management of complicated pediatric pneumonia. *J Ultrasound Med.* 2017; 36 (9): 1943–54.
47. Rafailidis V, Andronikou S, Mentzel HJ, et al. Contrast-enhanced ultrasound of pediatric lungs. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (12): 2340–50.
48. Hwang M, Riggs BJ, Katz J, et al. Advanced pediatric neurosonography techniques: Contrast-enhanced ultrasonography, elastography, and beyond. *J Neuroimaging.* 2018; 28 (2): 150–7.
49. Hwang M. Introduction to contrast-enhanced ultrasound of the brain in neonates and infants: Current understanding and future potential. *Pediatr Radiol.* 2019; 49 (2): 254–62.

50. Gumus M, Oommen KC, Squires JH. Contrast-enhanced ultrasound of the neonatal brain. *Pediatr Radiol.* 2022; 52 (4): 837–46.
51. He W, Jiang X, Wang S, et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumors. *Clin Imaging.* 2008; 32 (6): 419–24.
52. Knieling F, Rüffer A, Cesnjevar R, et al. Transfontanellar contrast-enhanced ultrasound for monitoring brain perfusion during neonatal heart surgery. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020; 13 (3): e010073.
53. Slak P, Pušnik L, Plut D. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) as an ancillary imaging test for confirmation of brain death in an infant: A case report. *Children (Basel).* 2022; 9 (10): 1525.
54. Yusuf GT, Rafailidis V, Moore S, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of scrotal trauma: A review. *Insights Imaging.* 2020; 11 (1): 68.
55. Huang DY, Sidhu PS. Focal testicular lesions: Colour Doppler ultrasound, contrast enhanced ultrasound and tissue elastography as adjuvants to the diagnosis. *Br J Radiol.* 2012; 85 (1): S41–53.
56. Doria AS, Guarnerio R, Cunha FG, et al. Contrast-enhanced power Doppler sonography: Assessment of revascularization flow in Legg-Calvé-Perthes' disease. *Ultrasound Med Biol.* 2002; 28 (2): 171–82.
57. Doria AS, Kiss MH, Lotito AP. Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: Evaluation with contrast-enhanced color Doppler ultrasound. *Pediatr Radiol.* 2001; 31 (7): 524–31.
58. Back SJ, Chauvin NA, Ntoulia A, et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound imaging of femoral head perfusion in developmental dysplasia of the hip: A feasibility study. *J Ultrasound Med.* 2020; 39 (2): 247–57.
59. Doria AS, Guarnerio R, Molnar L., et al. Three-dimensional (3D) contrast-enhanced power Doppler imaging in Legg-Calvé-Perthes' disease. *Pediatr Radiol.* 2000; 30 (12): 871–4.

Prispelo 30. 1. 2023

Naneta Legan Kokol¹

Večsistemski vnetni sindrom po koronavirusni bolezni 2019

Na oddelek je bil spomladi 2022 sprejet 15-letni bolnik s povišano telesno temperaturo ($38,5^{\circ}\text{C}$), bolečinami v trebuhi in bruhanjem, makulopapuloznim izpuščajem po koži ter obojestranskim konjunktivitism. Pred enim mesecem je zbolel za koronavirusno boleznijo 2019 (angl. coronavirus disease-19, COVID-19), kar je bilo potrjeno s pozitivnim testom verižne reakcije s polimerazo (angl. polymerase chain reaction, PCR).

Pri kliničnem pregledu je bolnik utrujen in tahikarden s frekvenco 100/min. Ima malinasto obarvan jezik in razpokane ustnice. Laboratorijske preiskave so pokazale zvišane vrednosti kazalcev vnetja in koagulacije: C-reaktivna beljakovina (angl. C-reactive protein, CRP) 145 mg/l, pro-kalcitonin 32,2 $\mu\text{g}/\text{l}$, feritin 534 $\mu\text{g}/\text{l}$, interlevkin-6 198,5 ng/l, laktatna dehidrogenaza 8,6 $\mu\text{katal}/\text{l}$, D-dimer 2.544 ng/ml, fibrinogen 6,2 g/l. Prizadetost več organov nakazujejo zvišane vrednosti troponina (224 ng/l), natriuretskega peptida tipa B (1.530 ng/l), aspartat aminotransferaze (2,11 $\mu\text{katal}/\text{l}$), alanin aminotransferaze (2,23 $\mu\text{katal}/\text{l}$), sečnine (9 mmol/l) in kreatinina (100 $\mu\text{mol}/\text{l}$).

V diferencialni krvni sliki sta prisotni trombocitopenija ($135,0 \times 10^9/\text{l}$) in levkocitopenija ($4,0 \times 10^9/\text{l}$). Serologija na koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) je pokazala močno zvišan titer imunoglobulinov G (IgG) in imunoglobulinov A (IgA), test PCR ob pregledu je bil negativen.

V EKG so prisotne nespecifične spremembe T-valov. UZ srca je pokazal zmanjšan iztisni delež levega ventrikla (48%).

Vprašanja:

1. Kakšna je vaša delovna diagnoza?
2. Kateri anamnestični podatki in klinične ter laboratorijske najdbe so skladne z vašo delovno diagnozo?
3. Kakšne so možne diferencialne diagnoze?
4. Kakšna je etiopatogeneza bolezni?
5. Kako bi postavili diagnozo bolezni?
6. Kakšne so možnosti zdravljenja?

Odgovore na vprašanja najdete na naslednji strani.

¹ Naneta Legan Kokol, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; naneta.legan@medrazgl.si

Odgovori

1. Večsistemska vnetna sindrom pri otrocih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C) je redek, a resen vnetni zaplet, ki se pojavlja po okužbi s SARS-CoV-2. pride do vnetja več organov, najpogosteje srca, črevesa, kože in sluznic, pljuč, ledvic, možganov ali oči. Po definiciji se zgodi pri osebah, mlajših od 21 let. Če je bolnik starejši od 21 let, govorimo o večsistemskega vnetnem sindromu pri odraslih (angl. *multisystem inflammatory syndrome in adults*, MIS-A). Klinična slika MIS-C je raznolika. Vedno je prisotna vročina, pogosti spremljajoči simptomi pa so bolečine v trebuhi, bruhanje in driska, izpuščaj po koži, konjunktivitis, utrujenost, glavobol ali vrtoglavica. V nekaterih primerih je klinični potek zelo težek in se kaže z nevrološko simptomatiko ali hudo hipotenzijo ter šokom (1, 2).
2. Z delovno diagnozo se skladajo bolnikovi simptomi (vročina, bruhanje, izpuščaj, konjunktivitis, malinasto obarvan jezik), dejstvo, da je prebolel COVID-19 pred enim mesecem, in laboratorijske najdbe: povišani kazalci vnetja (CRP, prokalcitonin, feritin in interlevkin-6), prisotna bicitopenija, povišani kazalci koagulacije (D-dimer, fibrinogen) in laboratorijski kazalci okvare več organov (troponin, natriuretski peptid tipa B, kreatinin, jetrni encimi). Bolnik ima pozitivno serologijo na SARS-CoV-2. UZ srca prav tako potrdi prizadetost srca in spremembe, skladne z MIS-C (1-5).
3. Med možne diferencialne diagnoze spada Kawasakiev sindrom. Gre za avtoimunske vnetje srednjih žil in za diagnozo potrebujemo: vročino, prisotno vsaj pet dni, in vsaj štiri od naslednjih meril (1, 5):
 - obojestranski konjunktivitis,
 - spremembe ustne sluznice (pordele, razpokane ustnice ali malinasto obarvan jezik),
 - spremembe na dlaneh in stopalih (eritem, edem in kasneje luščenje ob nohtih),
 - raznovrstni izpuščaj ali
 - povečane vratne bezgavke.

Mnogi bolniki z MIS-C delno izpolnjujejo ta merila, med njimi tudi zgoraj opisani bolniki. Razlike so naslednje (1, 5):

- MIS-C po navadi prizadene adolescentne, Kawasakieve bolezni pa mlajše otroke ali dojenčke,
 - prizadetost prebavil in okvara srčne mišice je pogostejša pri bolnikih z MIS-C,
 - kazalci vnetja (CRP, prokalcitonin) in koagulacije (D-dimer, fibrinogen) so bolj povišani pri bolnikih z MIS-C,
 - razširitve ali anevrizme koronarnih arterij so pri MIS-C redkejše in se razrešijo hitreje.
- Razlikovanje med diagnozama vseeno ostaja težavno.

Naslednja možnost je akutna, težko potekajoča okužba s COVID-19. Klinična slika pri tem je lahko podobna, a imajo bolniki z MIS-C redkeje simptome prizadetosti dihal in pogosteje znake okvare srčne mišice, izpuščaj ter simptome prizadetosti prebavil. Pogosteje imajo trombocitopenijo, močno povišane kazalce vnetja, koagulacije (D-dimer, fibrinogen) in protelesa proti SARS-CoV-2 (1, 6). Ob COVID-19 pričakujemo trenutno pozitiven test PCR, naš bolnik pa je imel jasno zgodovino COVID-19 en mesec pred hospitalizacijo. Predhodno je bil zdrav, kar prav tako zmanjša verjetnost akutnega težkega poteka COVID-19 (1).

Podobnosti najdemo tudi s sindromom toksičnega šoka. Merila pri otroku so hipotenzija pod petim percentilom normalne vrednosti glede na starost in še vsaj dve merili (7):

- prizadetost ledvic (vrednost kreatinina, povišana vsaj za dvakrat nad normalno vrednost),
- koagulopatija (trombociti pod $100,0 \times 10^9/l$, nizke vrednosti fibrinogena, diseminirana intravaskularna koagulacija itd.),
- prizadetost jeter (aspartat/alanin aminotransferaza ali skupni bilirubin vsaj dvakrat nad normalno vrednostjo),
- sindrom akutne dihalne stiske (angl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS),
- rdečkast makularni izpuščaj s kasnejšim luščenjem in
- nekroza mehkih tkiv (nekrotizirajoči fasciitis, gangrena ali miozitis).

Za potrditev diagnoze je nato potrebna izolacija *Streptococcus pyogenes* ali *Staphylococcus aureus* iz hemokultur ali drugega primernega mesta (7). Naš bolnik ni bil hipotenziven, ni imel jasnega vstopnega mesta za povzročitelja, prav tako anamneza prebolelega COVID-19 in visoki titri protiteles proti SARS-CoV-2 kažejo na MIS-C.

Diferencialna diagnoza je tudi bakterijska sepsa. Podobnosti so vročina, tahikardija, povišani kazalci vnetja, trombo- in levkocitopenija ter okvara več organov. Anamneza pred kratkim prebolelega COVID-19, visoki titri protiteles proti SARS-CoV-2, izpuščaj in konjuktivitis kažejo na MIS-C. Razlikovanje med diagnozama je lahko težko, vzeti moramo hemokulture in v primeru nejasne diagnoze uvesti antibiotik, ki ga nato ukinemo ob postavitvi diagnoze MIS-C. Sepsa, ki lahko poteka s konjuktivitisom in podobnim izpuščajem, je leptospiroza (1).

Zadnja pogostejša diferencialna diagnoza je vnetje slepiča. Bolečine v trebuhu, bruhanje in povišana telesna temperatura bi lahko kazali na vnetje slepiča, a ob tem ne bi bilo prisotnih ostalih simptomov in laboratorijskih kazalcev okvare več organov. Prav tako ne bi bila prisotna močno povišana protitelesa proti SARS-CoV-2 (1).

4. Točen mehanizem za nastanek MIS-C ni poznan. Gre za zapoznel in napačen imunski odgovor na okužbo s SARS-CoV-2. Večina bolnikov nima pozitivnega testa PCR, le pozitiven serološki odgovor. Našli so vztrajajoče povišane vrednosti IgG s povečano sposobnostjo aktiviranja monocitov in nevtrofilcev, ki nato povečano izločajo vnetne citokine. IgG verjetno tudi navzkrižno reagirajo z gostiteljevimi antigeni. Vidimo vztrajajočo citopenijo in večjo aktiviranost citotoksičnih limfocitov T. Posebne raziskave so bile namenjene iskanju vzroka prizadetosti srčne mišice, lahko se namreč pojavi endo-, mio- in perikarditis. Predpostavlja se, da je kriva kombinacija dejavnikov – sistemsko vnetje, akutni virusni miokarditis, hipoksija in stresna kardiomiotopatija (1, 8).
5. Diagnoza MIS-C je klinična in laboratorijska. Za potrditev diagnoze pri bolniku morajo biti izpolnjena naslednja merila (3):
 - vročina nad 38°C vsaj 24 ur,
 - laboratorijski dokazi vnetja,
 - prizadetost vsaj dveh organov oz. organskih sistemov,

- pozitiven test PCR ali antigenski test ali serologija za SARS-CoV-2 zdaj ali pred kratkim oz. stik z okuženo osebo v zadnjih štirih tednih in
- odsotnost verjetnejše alternative diagnoze.

Za laboratorijske dokaze vnetja mora biti povisan vsaj eden izmed naslednjih kazalcev: CRP, hitrost sedimentacije eritrocitov, fibrinogen, prokalcitonin, feritin, D-dimer, laktatna dehidrogenaza, interlevkin-6, število nevtrofilcev oz. znižan vsaj eden od naslednjih: število limfocitov, albumin (1, 3). Naš bolnik ustrezava vsem merilom in diagnoza je s tem potrjena.

6. Vsi bolniki z MIS-C so zdravljeni z močnimi protivnetnimi zdravili, običajno s kombinacijo intravenskih imunoglobulinov (IVIG) in glukokortikoidov (praviloma metilprednizolon), nadaljnje zdravljenje pa je odvisno od težavnosti bolezni. Bolnikom uvedemo tudi antiagregacijsko zdravljenje z acetilsalicilno kislino in po potrebi še antikoagulacijsko profilakso. Naš bolnik je prejel IVIG 2 g/kg, začetnih 60 mg/dan Medrola® in Aspirin® 100 mg. Inflksimab in anakinra uporabimo, če se stanje ob klasičnem zdravljenju ne izboljša. Po bolezni mora bolnike spremljati kardiolog. Nujne so ponovitve UZ srca na nekaj dni do normalizacije stanja, potem se priporoča tedensko spremljanje še nadaljnje štiri do šest tednov (9).

ZAHVALA

Za pregled prispevka se zahvaljujem dr. Tini Plankar Srovin, dr. med., specialistki pediatrije.

LITERATURA:

1. UpToDate: COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis [internet]. Waltham: UpToDate; c2023 [citirano 2023 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>
2. CDC: Multisystem inflammatory syndrome: About MIS-C [internet]. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/mis/about.html>
3. CDC: Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [internet]. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; c2023 [citirano 2023 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html>
4. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76 (17): 1947–61.
5. Gruber C, Patel R, Trachman R, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell.* 2020; 183 (4): 982–95.
6. Gupta N, Talathi S. Factors differentiating multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) from severe/critical COVID-19 infection in children. *Indian Pediatr.* 2022; 59 (2): 120–4.
7. Ross A, Shoff HW. Toxic shock syndrome [internet]. Tampa: StatPearls; c2022 [citirano 2023 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459345/>
8. 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.
9. UpToDate: COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome [internet]. Waltham: UpToDate; c2023 [citirano 2023 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome#H3719765159>

Seznam diplomantov, ki so diplomirali na Medicinski fakulteti v Ljubljani od 18. novembra 2022 do 3. februarja 2023

Diplomanti medicine

Bukovec Špela	18. 11. 2022	Poje Katja	5. 1. 2023
Erznožnik Nejc	18. 11. 2022	Sabljaković Hana	5. 1. 2023
Lazhovska Ekaterina	18. 11. 2022	Pučnik Veronika	6. 1. 2023
Tkalec Elizabeta	18. 11. 2022	Vavpetič Neža	9. 1. 2023
Dolenšek Živa	22. 11. 2022	Šmon Julija	10. 1. 2023
Pušnik Luka	22. 11. 2022	Okanovič Gaj	12. 1. 2023
Lebar Vojka	14. 12. 2022	Truden Anamarija	12. 1. 2023
Moškon Žan	19. 12. 2022	Kropivšek Luka	13. 1. 2023
Hafner Daša	22. 12. 2022	Ravnkar Zabukovšek Maja	13. 1. 2023
Koželj Ana	22. 12. 2022	Lakner Andreja	16. 1. 2023
Lah Martin	22. 12. 2022	Gornik Lea	18. 1. 2023
Samotorčan Jerca	22. 12. 2022	Hrovat Zala	18. 1. 2023
Hrast Petra	23. 12. 2022	Jagodic Tajda	19. 1. 2023
Jančič Eva	23. 12. 2022	Parkelj Lucija	20. 1. 2023
Snoj Nastasja	23. 12. 2022	Turk Lara	20. 1. 2023
Torkar Anja	23. 12. 2022	Povh Matic	23. 1. 2023
Kastelic Nejc	27. 12. 2022	Oražem Eva	24. 1. 2023
Stopar Anja	28. 12. 2022	Kaluža Rok	31. 1. 2023
Perme Rok	4. 1. 2023	Stanič Jan	31. 1. 2023

Diplomanti dentalne medicine

Sokolić Luka	21. 11. 2022	Kozjek Alenka	20. 12. 2022
Kravos Maks	2. 12. 2022	Volk Jani	31. 1. 2023
Svetina Nika	7. 12. 2022	Žvižej Matic	31. 1. 2023
Jagarinec Juš	8. 12. 2022		

Diplomanti na Medicinski fakulteti v Mariboru

Huber Evelin	28. 11. 2022	Kunc Florian	13. 12. 2022
Augustinčič Tjaša	13. 12. 2022	Šibila Klara	24. 1. 2023

Navodila avtorjem

Medicinski razgledi so recenzirana strokovna revija z več kot 50-letno tradicijo, ki izhaaja 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 plagiatorjev. Dele prispevka, ki so povzeti po drugi literaturi (predvsem slike in tabele), mora spremljati dovoljenje 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. Kakršnekoli spremembe v avtorstvu prispevka po oddaji prispevka uredništvu morajo s podpisom potrditi vsi avtorji prvotno oddane ga 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 Helsinskih deklaracije oz. ostalimi pomembnimi dokumenti, ki obravnavajo etičnost biomedicinskih raziskav. Za klinične študije (angl. *clinical trial*) je zaželena 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 programskev paketu Microsoft Word® ali OpenOffice.org (datoteke s končnicama .doc ali .docx), pisava naj bo Times New Roman, velikost črk 12pt, razmik med vrsticami 1,5 in širina robov 2,5 cm. Skupaj z naslovno stranko in literaturo naj prispevek obsegajo 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 podpoglavlja jasno razvidna, obvezno pa morajo vsebovati uvod in zaključek.

Naslovna stran

Obsegajo 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, opisan in ne trdilen (povedi v naslovih niso dopustne). Navedeni naj bodo viri finančnih sredstev, opreme, zdravil itd., potrebnih za izvedbo raziskave, in izjava avtorjev o možnih navzkrižjih interesov.

Izvleček in ključne besede

Druga stran naj obsegajo 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 nавesti tip in proizvajalca opreme ter imena zdravilnih učinkovin, uporabljenih v raziskavi. Prav tako morajo nавesti 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 podvajjanju podatkov iz tabel ali slik v besedilu. P-vrednosti je treba podati najmanj na tri decimale 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 razpravljamjo o uporabnosti in pomembnosti svojega prispevka ter možnih usmeritvah za prihodnje delo.

Tabele

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

Slike

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

Na vsako sliko se je treba sklicevati v besedilu prispevka. Slik ne vstavljamte le v besedilo prispevka, ampak jih posredujte tudi v samostojnih datotekah, poimenovanih z zaporedno številko slike in imenom prvega avtorja. Pod vsako sliko morate obvezno dodati spremno besedilo, ki naj vsebuje zaporedno številko slike, naslov slike in potreben razlagu 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 uporabljamte enote, ki so v skladu z mednarodnim sistemom enot (SI).

Kratice in okrajšave

V naslovih (pod)poglavlju 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 trditve 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. Vancouverski 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 pripisite 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.

Poglavlje 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 raztopljanja 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): Uni-versity of British Columbia; 2004.

Weisbaum LD. Human sexuality of children and adolescents: a comprehensive training guide for social work professionals [magistrska 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

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

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

Oddani prispevek mora obvezno spremeljati 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://publicationethics.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: Dostrovsky 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 raztopljanja krvnih struktur [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 [citrano 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 [citrano 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 [citrano 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 [citrano 2007 Feb 1]. Dosegljivo na: <http://www.folkmed.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

Meader 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

Niko Farič, Julija Kalcher, Hana Rakuša,
Živa Šubic

EDITORIAL BOARD

Taja Bedene, Manca Bregar, Pina Držan, Anja Horvat, Tamara Jarm, Lucija Kobal, Gaj Kušar, Naneta Legan Kokol, Nastja Medle, Zala Roš, Uroš Tršan, David Vidmar, Nina Zimič, Ines Žabkar, Larisa Žerovnik

READERS FOR SLOVENIAN

Mateja Hočevar Gregorič, Gašper Tonin

READER FOR ENGLISH

Lea Turner

DTP

SYNCOMP d. o. o.

PRINTING PRESS

TISK ŽNIDARIČ d. o. o.

FRONT COVER

Manca Bregar

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 2023

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



- 3** Telemonitoring of Patients with Arterial Hypertension and/or Type 2 Diabetes in a Family Medicine Practice: Results of a Mixed-methods Pilot Project – *Matic Mihevc, Špela Puntar, Marija Petek Šter*
- 17** The Impact of Non-pharmaceutical Interventions on Chickenpox Incidences During the Coronavirus Disease 2019 Epidemic in Slovenia – *Jana Svetičič Marinko, Sandra Simonović*
- 25** Passenger Lymphocyte Syndrome – *Ivica Marić, Klara Železnik*
- 33** The Effects of Deep Brain Stimulation on Gait and Posture in Parkinson's Disease Patients – *Živa Drakulić Gorše, Maja Trošč*
- 43** Hyperandrogenism After Menopause – *Živa Dolenšek, Tomaž Kocjan*
- 55** Krokodil, the Zombie Drug – *Anja Urbas, Hana Feguš, Polona Ušaj, Tit Jurij Srhoj, Tina Sluga, Željka Večerić-Haler*
- 65** The Management of a Patient with Arrhythmias due to Metildigoxin Intoxication: A Case Report of Drug-Drug Interaction – *Mark Jovanović, Miran Brvar*
- 81** Contrast-enhanced Ultrasound with an Intravenous Application of Contrast Agents in Children – *Lucija Kobal, Marjeta Skubic, Peter Slak, Domen Plut*
- 91** Diagnostic challenge
- 95** List of Graduated Students
- 103** Guidelines for Authors