

Strokovno srečanje

28. SODOBNA INTERNA MEDICINA

ZBORNİK PREDAVANJ

Strokovno srečanje

28. SODOBNA INTERNA MEDICINA

Ljubljana, 14. decembra 2022

ZBORNIK PREDAVANJ

28. SODOBNA INTERNA MEDICINA

Zbornik predavanj

Urednik: **Zlatko Fras**

Izšlo ob strokovnem srečanju

28. Sodobna interna medicina, Ljubljana, 14. decembra 2022

Strokovna organizatorja:

Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Založnik: **Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani**

Naklada: 200 izvodov

DTP: **Zdravko Topolnjak**

Tisk: **Tiskarna Žnidarič, Kranj**

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.1/.4(082)
016:616.1/.4(497.4)«2022»

SODOBNA interna medicina (srečanje) (28 ; 2022 ; Ljubljana)

28. sodobna interna medicina : strokovno srečanje : zbornik predavanj / [strokovna organizatorja Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana [in] Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani ; urednik Zlatko Fras]. - V Ljubljani : Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, 2022

ISBN 978-961-267-230-0
COBISS.SI-ID 132488195

STVARNO KAZALO

I. AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI -

SPOROČILA USMERJENIH VSEM INTERNISTOM

Hipertenzija v nosečnosti in tveganje za kasnejše srčno-žilne bolezni

Petra Šinigoj, Jana Brguljan Hitij12

Fiziologija primarne in sekundarne hemostaze - zakaj krvavimo in zakaj ne

Irena Preložnik Zupan17

Zdravila in droge pri posilstvih na zmenkih

Miran Brvar21

II. AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI

Strnjen pregled publikacij Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in pogled na vlogo in pomen znanstveno-raziskovalnih objav za razvoj stroke

Zlatko Fras26

Nekateri izzivi zdravljenja hudih oblik astme

Sabina Škrjat34

Covid-19 pri hematološkem bolniku

Saša Anžej Doma38

Covid-19 pri bolnikih z gigantoceličnim arteritisom

Jelka Kramarič, Rok Ješe, Matija Tomšič, Žiga Rotar, Alojzija Hočevar44

Povečano izražanje L-selektina na monocitih pri sistemski skleroziji je povezano s prisotnostjo avtoprotiteles

Neža Brezovec, Katja Perdan-Pirkmajer, Tadeja Kuret, Blaž Burja, Snežna Sodin-Šemrl, Saša Čučnik, Katja Lakota46

Avtologne mezenhimske matične celice za zdravljenje kronične humoralne zavrtnitve presajene ledvice

Željka Večerić Haler, Miha Arnol49

Metformin in insulinska rezistenca: mehanizmi v ozadju sprememb transportnega sistema GLUT-4

Rok Herman57

Pankreatična eksokrina insuficienca

Darko Siuka59

Vloga koronarne anatomije pri refraktarnem izvenbolnišničnem srčnem zastoju	
Tomaž Goslar	67
Prezgodnji porod – nov dejavnik tveganja za bolezni srca in žilja pri ženskah?	
Katja Prokšelj	70
Telesna vadba in prehrana v sklopu srčno-žilne rehabilitacije	
Marko Novakovič	72

III. PUBLIKACIJE INTERNE KLINIKE UKC LJUBLJANA INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED MEDLINE - ZA LETO 2022

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni	76
Klinični oddelek za gastroenterologijo	80
Klinični oddelek za hematologijo	83
Klinični oddelek za hipertenzijo	85
Klinični oddelek za intenzivno interno medicino	86
Klinični oddelek za kardiologijo	88
Klinični oddelek za nefrologijo	93
Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo	96
Klinični oddelek za žilne bolezni	100
Klinični oddelek za revmatologijo	101
Center za klinično toksikologijo in farmakologijo	105
Internistična prva pomoč	106

SEZNAM AVTORJEV

- Asist. dr. Saša Anžej Doma, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI- 1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Miha Arnol, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Neža Brezovec, mag. farm., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc.dr. Jana Brguljan Hitij, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Miran Brvar, dr. med., Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Dr. Blaž Burja, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Saša Čučnik, univ. dipl. biol., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, SI-1000 Ljubljana

- Prof. dr. Zlatko Fras, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Tomaž Goslar, dr. med., Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Rok Herman, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Alojzija Hočevar, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Andrej Janež, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

- Rok Ješe, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Dr. Jelka Kramarič, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Asist. dr. Tadeja Kuret, mag. lab. biomed., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Katja Lakota, mag. farm., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, SI-6000 Koper
- Asist. dr. Marko Novaković, dr. med., Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Katja Perdan Pirkmajer, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

- Prof. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Doc. dr. Žiga Rotar, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana
- Asist. Darko Siuka, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana
- Prof. dr. Snežna Sodin-Šemrl, univ. dipl. biol., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Glagoljaška 8, SI-6000 Koper
- Dr. Petra Šinigoj, dr. med., Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana
- Doc. dr. Sabina Škr gat, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Prof. dr. Matija Tomšič, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, SI-1525 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Zaloška 7, SI-1000 Ljubljana

Doc. dr. Željka Večerič Haler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, SI-1525 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, SI-1000 Ljubljana



I.
**AKTUALNE TEME V INTERNI MEDICINI -
SPOROČILA USMERJENIH VSEM INTERNISTOM**

HIPERTENZIJA V NOSEČNOSTI IN TVEGANJE ZA KASNEJŠE SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Petra Šinigoj¹, Jana Brguljan Hitij^{1,2}

¹Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Srčno-žilne bolezni so glavni vzrok umrljivosti žensk v razvitem svetu, pri mlajših ženskah se breme celo povečuje. Pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni je tudi hipertenzija v nosečnosti. Ženske z anamnezo hipertenzije v nosečnosti imajo pogostejše pridružene klasične dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni, h kasnejšemu tveganju pa prispeva tudi specifična nosečnostna patogeneza. Zaradi pomanjkanja kvalitetnih raziskav, ki proučujejo ukrepe za dolgoročno zmanjšanje srčno-žilnega tveganja, so obstoječa priporočila za obravnavo žensk z anamnezo hipertenzije v nosečnosti zgolj splošna, s poudarkom na dobrem nadzoru pridruženih dejavnikov tveganja.

Ključne besede: hipertenzija v nosečnosti, nosečnostna hipertenzija, preeklampsija, srčno-žilno tveganje.

UVOD

Srčno-žilne bolezni so glavni vzrok umrljivosti žensk v razvitem svetu, pri mlajših ženskah se njihovo breme celo povečuje (1–3). Ženske so izpostavljene nekaterim ženskemu spolu lastnim biološkim in psihosocialnim dejavnikom tveganja za srčno-žilne bolezni. Pomembnejši med njimi je hipertenzija v nosečnosti, ki jo ugotovimo v približno 10 % nosečnosti (4–6). Izrazi se lahko tudi kot preeklampsija, katere pojavnost se se v zadnjih treh desetletjih povečuje, tudi na račun večje starosti nosečnic (5,7). Hipertenzija v nosečnosti predstavlja tveganje tako za nosečnico kot tudi za plod (7).

HIPERTENZIJA V NOSEČNOSTI

Hipertenzija v nosečnosti obsega prednosečnostno hipertenzijo, nosečnostno hipertenzijo in preeklampsijo (6,8). Prednosečnostna hipertenzija je bila ugotovljena ali prisotna že pred nosečnostjo ali pa je bila ugotovljena pred 20. tednom nosečnosti. Med nosečnostjo se lahko urejenost krvnega tlaka poslabša zaradi pridružene komponente nosečnostne hipertenzije, v 25 % lahko poslabšanje vodi do preeklampsije. Diagnozo nosečnostne hipertenzije postavimo pri nosečnici s prej normalnim krvnim tlakom, ki ji po 20. tednu nosečnosti ob dveh meritvah (v razmaku vsaj 4 ur) izmerimo sistolični krvni tlak (SKT) ≥ 140 mmHg in/ali diastolični krvni tlak (DKT) ≥ 90 mmHg. Nosečnostna hipertenzija lahko v do polovici primerov napreduje do preeklampsije, še posebej, če se pojavi pred 32. tednom nosečnosti. Diagnozo preeklampsije postavimo, če se povišanemu krvnemu tlaku pridružijo pomembna proteinurija ali okvare nekaterih drugih organskih sistemov (ki se kažejo z jetrno ali ledvično okvaro, pljučnim edemom,

hematološkimi ali nevrološkimi manifestacijami) ali znaki uteroplacentarne difunkcije (npr. zastoj ploda v rasti). Pridružene omenjene okvare ali močno povišane vrednosti krvnega tlaka (SKT ≥ 160 mmHg in/ali DKT ≥ 110 mmHg) opredeljujejo hudo obliko preeklampsije, ki predstavlja hipertenzijsko nujno stanje (8,9).

TVEGANJE ZA KASNEJŠE SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Številne velike kohortne raziskave so ugotovile, da je hipertenzija v nosečnosti povezana s povečanim tveganjem za kasnejše srčno-žilne bolezni (4,10). Tveganje je pomembno večje, če se preeklampsija pojavi zgodaj v nosečnosti. Pri ženskah z nosečnostno hipertenzijo je bila ugotovljena pomembno večja pojavnost arterijske hipertenzije v kasnejših življenjskih obdobjih: razmerje ogroženosti (HR, iz ang. »hazard ratio«) za pojav arterijske hipertenzije je bilo v prvem letu po porodu 12–25, v času od enega do deset let po porodu 3–10, več kot 20 let po porodu pa 2 (11). V desetih letih po porodu se je arterijska hipertenzija pojavila pri 14 % žensk z nosečnostno hipertenzijo, ki so prvič zanosile v starosti 20–29 let, in 32 % žensk, ki so prvič zanosile v starosti 40–49 let (v primerjavi s 4 % in 11 % pri ženskah z normalnim krvnim tlakom v nosečnosti) (11). Ugotovljeno je bilo tudi povečano tveganje za srčno popuščanje (razmerje tveganj - RR, iz ang. »risk ratio« 4,19), koronarno bolezen (RR 2,50), možgansko kap (RR 1,81), vaskularno demenco (HR 3,46), kronično ledvično bolezen (HR 2,41) in smrt zaradi srčno-žilnih dogodkov (RR 2,21) (4,12).

Povečano tveganje za kasnejše srčno-žilne dogodke lahko v pomembnem delu pojasnimo z neugodnim profilom pridruženih dejavnikov tveganja, ki so pogosto prisotni pri ženskah s hipertenzijo v nosečnosti. V povprečju imajo namreč višje vrednosti krvnega sladkorja, holesterola, večjo pogostost prednosečnostne hipertenzije, metabolnega sindroma in trebušne debelosti (12). Obenem lahko povišan krvni tlak vodi do s hipertenzijo povzročene okvare tarčnih organov. S klasičnimi dejavniki nerazloženi del povečanega tveganja pa je verjetno posledica specifične nosečnostne patogeneze (6). Preeklampsija namreč vodi do systemskega odziva s systemsko žilno disfunkcijo in večorganskim sindromom, vključno s prizadetostjo srca. Povezana je tudi s tveganjem za pojav obporodne kardiomiopatije, ki lahko napreduje v kronično srčno popuščanje in z njim povezane zaplete (13).

PREEKLAMPSIJA IN VLOGA SRČNO-ŽILNEGA SISTEMA

Do preeklampsije privede nenormalen razvoj posteljice z okrnjeno invazijo trofoblasta in nepopolno remodelacijo spiralnih arterij, kar v zdravi nosečnosti omogoča zadostno prekrvitev posteljice (13). Nenormalni razvoj posteljice vodi do njene zmanjšane perfuzije in ishemije ter sproščanja antiangiogenih markerjev, kar se odrazi z endotelno disfunkcijo, vazokonstrikcijo, zvečanim oksidativnim stresom, provnetnim stanjem in nastankom mikroembolov (8). Bolezen se tako pri nosečnici izrazi kot večorganski sindrom, praviloma v poznem drugem in tretjem trimesečju (13). Izkazalo se je, da je delovanje srčno-žilnega sistema ob preeklampsiji pomembno okrnjeno, kar ima vodilno vlogo pri razvoju zapletov preeklampsije, možno pa je, da svoj delež prispeva

tudi kot vzročni dejavnik. Med pridobljenimi dejavniki tveganja za razvoj preeklampsije namreč pomembno mesto zavzemajo klasični dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (8,13).

Nosečnost predstavlja obremenitveni test za žensko, ki lahko razkrije prej asimptomatska odstopanja v delovanju srca in ožilja. Minutni volumen srca se namreč v prvi polovici normalne nosečnosti poveča za 30–50 %, srčna frekvenca za 12–18/ minuto, utripni volumen za 10–30 % in znotrajžilni volumen za 50 %. Ob tem pride do kompenzatorne prehodne ekscentrične hipertrofije levega prekata, ki po porodu popolnoma regredira (13). Preeklampsijo lahko smatramo tudi kot slabo prilagoditev srčno-žilnega sistema na nosečnost. Zaradi povečanega perifernega žilnega upora pride do povečane poobremenitve levega prekata, kar lahko vodi do remodelacije in koncentrične hipertrofije levega prekata. V nasprotju z ekscentrično, ki je v nosečnosti fiziološka, pa je koncentrična hipertrofija neželena sprememba. Ultrazvočno lahko že pred tem ugotovimo okrnjeno diastolično funkcijo (8,13).

KAKO ZMANJŠATI POVEČANO TVEGANJE ZA KASNEJŠE SRČNO-ŽILNE DOGODKE?

Glede na večanje pojavnosti hipertenzije v nosečnosti in kopičenje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni pri mlajših ženskah bo breme hipertenzije v nosečnosti v prihodnosti verjetno še večje.

Za zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke bi morali stremeti k uvedbi učinkovitih ukrepov za preprečevanje pojava nosečnostne hipertenzije in preeklampsije, njuno zgodnje odkrivanje in zdravljenje ter ustrezno obravnavo in zdravljenje pridruženih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Zdravljenje z Aspirinom v majhnem odmerku zmanjša tveganje za preeklampsijo in njene zaplete (6). Pri ženskah z velikim tveganjem za preeklampsijo (med katere sodijo tudi ženske s prednosečnostno hipertenzijo) se zato svetuje zdravljenje z Aspirinom v majhnem odmerku, in sicer od 12. tedna nosečnosti do poroda (6,14). Zaenkrat je edino učinkovito zdravljenje preeklampsije porod, ki pa v primeru nedonošenosti dodatno ogrozi plod oz. novorojenčka. Farmakološko zdravljenje nosečnostne hipertenzije in prednosečnostne hipertenzije s pridruženim subklinično okvaro tarčnih organov je priporočljivo ob krvnem tlaku >140/90 mmHg, v ostalih primerih pa ob SKT \geq 150 mmHg in/ali DKT \geq 95 mmHg (ob več meritvah) (5,15). Razloge za precej konzervativna priporočila gre iskati v pomanjkanju podatkov o dolgoročni koristi zdravljenja hipertenzije v nosečnosti ter vplivu zmanjšanja uteroplacentarne perfuzije in zdravil na razvoj ploda. Nedavno objavljeni rezultati randomizirane raziskave pri nosečnicah z blago prednosečnostno hipertenzijo so sicer pokazali, da je bilo zdravljenje hipertenzije s ciljno vrednostjo <140/90 povezano z boljšim izhodom nosečnosti in brez povečanja tveganja za nizko porodno težo v primerjavi z zdravljenjem samo močno zvišanega krvnega tlaka (SKT \geq 160 mmHg ali DKT \geq 105 mmHg) (16).

Strokovne smernice že dolgo prepoznajo hipertenzijo v nosečnosti kot dejavnik tveganja za kasnejše srčno-žilne bolezni (15). Kljub temu ta ni vključena v obstoječe točkovnike za oceno srčno-žilne ogroženosti, priporočila za obravnavo žensk z anamnezo hipertenzije v nosečnosti pa so zgolj splošna, s poudarkom na dobrem

nadzoru pridruženih dejavnikov tveganja. Evropske smernice priporočajo periodične kontrole krvnega tlaka in krvnega sladkorja, prilagoditev življenjskega sloga ter obravnavo metabolnih dejavnikov tveganja (15). V več raziskavah pa je bilo ugotovljeno, da ženske s hipertenzijo v nosečnosti pogosto niso prepoznane kot osebe s povečanim tveganjem za srčno-žilne bolezni in le redko prejmejo nasvet za zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke (17). Nujne so raziskave usmerjene v proučevanje učinkovitih ukrepov za dolgoročno zmanjšanje srčno-žilnega tveganja, vključno z odkrivanjem in obravnavo zgodnjih, asimptomatskih sprememb v delovanju srčno-žilnega sistema. Le tako se bo lahko uvedla učinkovita strategija za obravnavo žensk z anamnezo hipertenzije v nosečnosti.

ZAKLJUČEK

Hipertenzija v nosečnosti je pomemben dejavnik tveganja za kasnejše srčno-žilne dogodke. Ob ugotovljenem povečevanju bremena srčno-žilnih bolezni predvsem pri mlajših ženskah je pomembna promocija zdravja, zato bi bilo smiselno izkoristiti pogostejši stik žensk v perinatalnem obdobju z zdravstvenim osebjem. Za uvedbo ustrezne strategije za obravnavo žensk z anamnezo hipertenzije v nosečnosti so nujne kvalitetne raziskave glede ukrepov za zmanjšanje dolgoročnega srčno-žilnega tveganja.

LITERATURA

1. Vissersen FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42: 3227–337.
2. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: A consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J* 2021;42:967–84.
3. Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Khan MS, Wenger NK, Watson KE, et al. A comparative analysis of premature heart disease- and cancer-related mortality in women in the USA, 1999-2018. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8: 315–23.
4. Garovic VD, White WM, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O, et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2020;75: 2323–34.
5. Cifková R, Johnson MR, Kahan T, Brguljan J, Williams B, Coca A, et al. Peripartum management of hypertension. A position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:384–93.
6. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, Baird SMM, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79: e21–41.
7. Košir Pogačnik R, Lučovnik M. Nujna hipertenzijska stanja pri nosečnicah. V: Dolenc P, ur. XXVIII strokovni sestanek Zdrženja za arterijsko hipertenzijo Zbornik. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Zdrženje za arterijsko hipertenzijo; 2019. p. 95–103.
8. Šinigoj P, Kopač Šokić M. Preeklampsija in srčno-žilno tveganje. In: Dolenc P, ed. XXXI strokovni sestanek Zdrženja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Ljubljana: Zdrženje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo; 2022. p. 45–53.

9. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020;135:e237-59.
10. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:107.e1-6.
11. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: Nationwide cohort study. *BMJ* 2017;358:j3078.
12. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res* 2019;124:1094-112.
13. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1690-702.
14. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;326:1186-91.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
16. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386:1781-92.
17. Brener A, Lewnard I, Mackinnon J, Jones C, Lohr N, Konda S, et al. Missed opportunities to prevent cardiovascular disease in women with prior preeclampsia. *BMC Womens Health* 2020;20:217.

FIZIOLOGIJA PRIMARNE IN SEKUNDARNE HEMOSTAZE - ZAKAJ KRVAVIMO IN ZAKAJ NE

Irena Preložnik Zupan

*Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

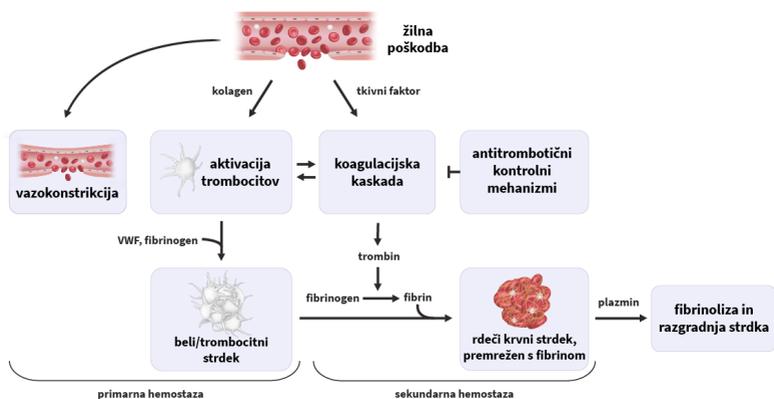
IZVLEČEK

V prispevku so opisani procesi primarne in sekundarne hemostaze ter presejalne preiskave za oceno teh procesov. Nagnjenost h krvavitvam je lahko posledica prirojenih ali pridobljenih motenj vseh delov hemostaze. Ključnega pomena za oceno motenj so dobra anamneza in klinični pregled bolnika ter pravilen izbor laboratorijskih preiskav.

Ključne besede: fiziologija hemostaze, krvavitve, anamneza, presejalne preiskave hemostaze.

Hemostaza omogoča nastanek strdka na mestu poškodbe žilne stene. Je kompleksen sistem, s katerim se srečujemo v vsakodnevni klinični praksi. Vpogled v njeno dogajanje je še vedno pomanjkljiv, včasih nedostopen in pogosto orientacijski. Na rezultate pomembno vpliva predanalitika (odvzem krvi, hranjenje in transport vzorcev), ki je ne smemo prezreti. Zaenkrat ne poznamo testov, ki bi nam v celoti pojasnili odstopanja ob motnjah strjevanja krvi. Rezultate vedno vrednotimo skupaj s klinično sliko.

Za lažje razumevanje procese hemostaze razdelimo v: **primarno hemostazo**, **sekundarno hemostazo** in **fibrinolizo** (slika 1). V *primarni hemostazi* sodelujejo trombociti in žilna stena. Nastane beli, trombocitni strdek. Osnovne preiskave primarne hemostaze so določitev števila trombocitov in zapiralni čas za oceno njihove funkcije. V *sekundarni hemostazi* sodelujejo koagulacijske beljakovine in inhibitorji koagulacije. Nastane rdeči krvni strdek premrežen s fibrinom. Osnovne preiskave sekundarne hemostaze so aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ), ki meri učinkovitost intrinzične poti koagulacije, protrombinski čas (PČ), ki meri ekstrinzično pot in trombinski čas (TČ), ki meri skupno pot koagulacije. Izmerimo tudi raven fibrinogena, osnovnega elementa za nastanek fibrina. V *procesu fibrinolize* sodelujejo fibrinolitične beljakovine in inhibitorji fibrinolize. Osnovna preiskava za oceno fibrinolize je koncentracija D-dimera. V pomoč pri celostnem vpogledu v hemostazo je rotacijska trombelastometrija (npr.ROTEM).



Slika 1. Glavni procesi hemostaze (1).

Prirojene ali pridobljene motnje kateregakoli od opisanih sistemov lahko pripeljejo do spontanah ali prekomernih krvavitev glede na poškodbo tkiva. Ključni za opredelitev so dobra anamneza ter presejalne in specialne preiskave hemostaze. V ambulanti družinskega zdravnika je lahko v pomoč Vprašalnik za oceno krvavitev, ki ga bolniki izpolnijo med čakanjem na pregled pri zdravniku. Vprašalnik prilagam na koncu prispevka v dodatku 1.

Po lokaciji in značaju krvavitve je mogoče sklepati na motnjo primarne hemostaze (delovanje trombocitov) in sekundarne hemostaze (delovanje koagulacijskih faktorjev)(2):

- Prekomerna menstrualna krvavitve ima več vzrokov (npr. anatomska sprememba, hormonski dejavniki ali motena hemostaza). Po nekaterih opisih je motnja krvavitve prisotna kar pri 10 do 30 odstotkih žensk s čezmerno menstrualno krvavitvijo.
- Za motnje v delovanju trombocitov in žilne stene so na splošno značilne krvavitve iz sluznic (npr. ust, nosu, sečil, prebavil) in takojšnja krvavitve ob izzivu krvavitve. Pogoste epistakse so lahko prisotne pri von Willebrandovi bolezni ali dedni hemoragični teleangiektaziji (HHT). Novonastale modrice lahko napovedujejo novo trombocitopenično motnjo (npr. imunsko trombocitopenijo ali tudi akutno levkemijo) ali pridobljeno motnjo koagulacije, kot je pridobljena hemofilija ali diseminirana intravaskularna koagulacija.
- Za motnje koagulacije so na splošno značilne krvavitve v mišice in sklepe ter zapoznele krvavitve po poškodbi. Krvavitve v sklepe je značilnost hude hemofilije A (pomanjkanje faktorja VIII) ali hemofilije B (pomanjkanje faktorja IX). Izjemi sta pomanjkanje faktorja XI, pri katerem je običajno več krvavitev iz sluznice in pomanjkanje faktorja XIII, pri katerem se običajno pojavi zapoznela krvavitve po poškodbi ali operaciji.

- Pri motnjah fibrinolize je krvavitev po poškodbi ali operaciji običajno zapoznela.
- Podedovane motnje hemostaze se običajno pokažejo že s krvavitvami v otroštvu, če so hude, pogosto pa se pojavijo šele v odrasli dobi ali šele po poškodbi, če so blage.
- Nekatere pridobljene motnje so povezane z osnovnim stanjem, kot so nosečnost, rak ali bolezni vezivnega tkiva.

V predavanju bomo slišali nekaj kliničnih primerov in jih skupaj rešili.

LITERATURA

1. Preložnik Zupan I, ed. Hemostaza skozi klinične primere. Ljubljana: Združenje hematologov Slovenije; 2022. Dosegljivo 8.12.2022 na URL: <https://zhs.si/hemostaza-skozi-klinicne-primere/>.
2. Ma A. Approach to the adult with a suspected bleeding disorder. UpToDate. Dosegljivo 8.12.2022 na URL: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-a-suspected-bleeding-disorder>.

DODATEK 1. Vprašalnik za oceno krvavitv (1).

VPRAŠALNIK ZA OCENO KRVAVITEV

DATUM: _____

BOLNIK: _____

SPOL: M Ž DATUM ROJSTVA: _____

Vzrok prihoda na pregled? _____

DOSEDANJE TEŽAVE

■ **OB ROJSTVU in V OTROŠTVU** DA NE

• krvavitve v koži, iz popka, iz prebavil, večja porodna oteklina, drugo _____

■ **Ali ste kdaj KASNEJE V ŽIVLJENJU opazili nagnjenost h krvavitvam?** DA NE

Če je odgovor DA, kdaj:

• ob poškodbah DA NE

• ob odvzemu krvi DA NE

• po izdrtju zob DA NE

• ob umivanju zob DA NE

• kri na blatu DA NE

• krvavitve iz nosu (iz obeh nosnic / vedno iz iste nosnice) DA NE

drugo _____

ŽENSKE:

• ali imate menstruacijo DA NE

• od katerega leta starosti _____

• koliko dni traja _____

• ali je krvavitv obilna (koliko vložkov/tamponov porabite dnevno) _____

• na koliko dni se pojavlja _____

• ste slabokrvni DA NE

• ste že prejeli železo zaradi slabokrvnosti DA NE

ALI PREJEMATE KAKŠNA ZDRAVILA? DA NE

Katera? _____

PODATKI O SORODNIKIH

Je pri sorodnikih (tudi v širši družini) opaziti nagnjenje h krvavitvam (zapleti pri operacijah, porodih, potreba po transfuziji, slabokrvnost) DA NE

V kakšni sorodni zvezi je ta oseba (oče, mati, brat, sestra, teta, ...): _____

Kakšne težave ima? _____

ZDRAVILA IN DROGE PRI POSILSTVIH NA ZMENKIH

Miran Brvar

Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Zastrupljene žrtve napadov zoper spolno nedotakljivost so ob posilstvu najpogosteje pod vplivom prostovoljno zaužitega alkohola in prepovedanih drog, na primer kokaina in ekstazija, redkeje so žrtve namerno zastrupljene s strani storilcev z gama-hidroksibutiratom (GHB) in benzodiazepini ter drugimi zdravili. Alkohol, GHB in benzodiazepini povzročijo motnjo zavesti in amnezijo, ki zelo otežuje obravnavo bolnikov in kasnejše sodno preganjanje storilcev. Pri obravnavi žrtev posilstva je pomemben čimprejšnji odvzem vzorcev krvi in urina za toksikološke preiskave. Ob sumu na posilstvo oziroma napad zoper spolno nedotakljivost moramo obvestiti policijo. Pretirano poudarjanje posilstev s pomočjo GHB na zmenkih v javnih medijih kaže na populistično obravnavanje te teme v naši družbi, saj se več napadov na spolno nedotakljivost zgodi pijanim ženskam in to se ne sme uporabljati za opravičevanje storilcev.

Ključne besede: posilstvo, alkohol, GHB, benzodiazepini.

UVOD

Zdravila in droge se lahko zlorablajo za nehotene spolne odnose oziroma posilstva na zmenkih (angl. date rape drugs). Žrtve napadov zoper spolno nedotakljivost največkrat pred dogodkom same in prostovoljno uživajo alkoholne pijače in tudi prepovedane droge, redkeje pa storilci žrtve namerno in zahrbtno omamijo z zdravili in drogami (1). Pri posilstvih lahko storilci uporabijo hitro delujoče benzodiazepine (midazolam, alprazolam in klonazepam), ketamin, klozapin in gama-hidroksibutirat (GHB). Vse naštetе droge in zdravila so pogosto brez barve, vonja in okusa ter jih žrtev ne more zaznati, posebno če so primešana pijačam z močnimi okusi. V tujini je pogosta tudi zloraba hitro delujočega benzodiazepina flunitrazepama, ki prične delovati že 15 minut po zaužitju. Flunitrazepam pri nas ni registriran, vendar je zlahka dosegljiv v sosednjih državah oziroma preko spletnih trgovin. Nekateri proizvajalci so tabletam flunitrazepama dodali modro barvilo, da bi preprečili njegovo zlorabo, vendar so posiljevalci začeli dodajati flunitrazepam napitkom modre barve, na primer koktejlom.

Po zaužitju žrtev postane uspavana in mlahava ter se ne more braniti. Poleg tega pa delujejo naštetе droge in zdravila tudi amnestično, tako da se žrtev dogodka in posiljevalca niti ne spomni, kar zelo otežuje njihovo sodno preganjanje in toksikološko analizo zaradi prepozna odzema bioloških vzorcev.

Pri žrtvah posilstev na zmenkih je zato zelo pomembno, da vzorce krvi in urina za toksikološko analizo odzvamemo čim hitreje, jih pravilno shranimo ter nato pošljemo na Inštitut za sodno medicino v Ljubljani, saj s hitrimi imunokemičnimi testi v urgentnih laboratorijih ne moremo zagotovo potrditi zastrupitve in določiti koncentracije droge oziroma zdravila. Obvestiti moramo tudi policijo.

POGOSTOST

V Sloveniji vsako leto prijavijo nekaj sto napadov zoper spolno nedotakljivost, ob tem pa ocenjujejo, da še do desetkrat več takih dejanj ostane neodkritih in neprijavljenih, podobno kot je tudi v tujini (2, 3). Večina spolnih nasilnih dejanj se zgodi s strani ljudi, ki jih napadena oseba pozna ali sreča v svojem okolju. Najpogostejše žrtve napadov zoper spolno nedotakljivost ob zlorabi drog ali alkohola so starejše mladoletne ali mlajše polnoletne osebe (2).

V elektronski zbirki podatkov Registra zastrupitev R Slovenije je bilo do I. 2021 vpisanih 12336 zastrupitev bolnikov starejših od 16 let. Pri 17 (0,13 %) bolnikov je bila zastrupitev povezana s posilstvom ali sumom na posilstvo. V 16 primerih je šlo za ženske stare od 16 do 36 let. Storilci so v 5 primerih uporabili GHB in 3 primerih zdravila iz skupine benzodiazepinov (diazepam in alprazolam) in zolpidem. Devet žrtev je pred dogodkom uživalo alkoholne pijače in v petih primerih prepovedane stimulative droge (kokain, ekstazi, metamfetamin in amfetamin). V nekaj primerih ob oddaji poročila o zastrupitvi podatek o vrsti uporabljene droge ali zdravila ni bil znan.

ZDRAVILA IN DROGE

Pri posilstvih na zmenkih s pomočjo zdravil in drog so žrtve najpogosteje pod vplivom alkohola in drog, ki jih zaužijejo prostovoljno, nato pa v pijanem oziroma zadetem stanju doživijo napad zoper njihovo spolno nedotakljivost. Alkohol in droge povzročijo motnjo zavesti in posameznik ni zmožen privoliti v spolno dejanje. Ob tem moramo poudariti, da uživanje alkohola in drog s strani žrtve nikakor ne zmanjšujejo krivde storilca spolnega napada.

Napadi na spolno nedotakljivost se zgodijo redkeje na način, da storilci žrtvam podtaknejo zdravila ali droge ter jih zastrupijo proti njihovi volji in nato posilijo. V takšnih primerih storilci največkrat uporabijo GHB in zdravila iz skupine benzodiazepinov.

V nadaljevanju je kratek opis GHB, ki ga imenujejo tudi »droga za posilstva«, čeprav zastrupitve z GHB z namenom posilstva predstavljajo samo 1 - 2 % obravnavanih zastrupitev z GHB v urgentnih internističnih ambulantah v Ljubljani. V UKC Ljubljana smo od leta 2010 do leta 2021 zdravili 230 zastrupljenecv z GHB, gama-butirolaktonom (GBL) in 1,4-butandiolom (1,4 BD), ki so v veliki večini drogo zaužili prostovoljno z namenoma zadevanja v »rekreative namene«. To tudi kaže na populistično obravnavanje posilstev v naši družbi in javnih medijih, ki preveč poudarjajo posamezne primere posilstev s pomočjo GHB, skoraj popolnoma pa prezrejo večino napadov na spolno nedotakljivost, ki se zgodijo pijanim žrtvam.

GHB, GBL IN 1,4-BD

GHB je večinoma v brezbarvni raztopini rahlo slanega okusa, zato ga žrtev primešanega pijači ne more zaznati. Žrtev zastrupitve z GHB hitro zaspi, saj se učinek GHB pokaže že po nekaj minutah. Poleg tega je žrtev ohlapna in se ne more upirati posiljevalcu. Na koncu pa je žrtev še amnestična za dogodek in se ne spomni napadalca.

GHB je sicer prepovedana droga, ki v nizkih odmerkih povzroča občutke sproščenosti in eforije, previsoki odmeri pa povzročajo globok spanec, bruhanje, komo, bradikardijo, upočasnjeno in plitko dihanje ter dihalno odpoved. Deluje kot nevromodulator na receptorjih GABA B, raziskave pa kažejo tudi na prisotnost receptorjev, specifičnih za GHB. Po prepovedi GHB je porasla uporaba GBL ter 1,4 BD, ki se v telesu hitro pretvorita v GHB in imata zelo podobne učinke (4, 5).

Pravočasna obravnava in odvzem vzorcev sta predvsem pomembna pri sumu na spolno zlorabo, saj ima GHB izredno kratek razpolovni čas in je v nizkih koncentracijah normalno prisoten v krvi, kar oteži potrjevanje zastrupitev. Povišano koncentracijo GHB lahko v krvi zaradi hitre presnove dokažemo le do 5 ur po zaužitju.

Specifičnega antidota ni, zastrupitev zdravimo simptomatsko in podporno. V UKC Ljubljana desetina zastrupljenec z GHB potrebuje nekajurno umetno ventilacijo (4, 5).

OBRAVNAVA OSEBE S SUMOM NA SPOLNO ZLORABO IN ZASTRUPITEV

Obravnava bolnikov s sumom na spolno zlorabo in zastrupitev ima posebne značilnosti in zahteva hitro ukrepanje. Na spolno zlorabo in zastrupitev moramo pomisliti, če osebe povedo, da so se znašle v zanje čudnih okoliščinah, ali pa če so telesno neurejene in hkrati pod vplivom drog ali zdravil (2). Takšne osebe lahko srečamo v različnih urgentnih ambulantah, npr. v travmatoloških, ginekoloških, pediatričnih in tudi internističnih urgentnih ambulantah. Veliko večino primerov posilstev obravnavajo v urgentnih ginekoloških ambulantah, saj so v veliki večini primerov žrtve mlajše ženske. V internistične urgentne ambulante pripeljejo predvsem posiljene žrtve, kjer je v ospredju zastrupitev, zlasti motnja zavesti.

Pregled žrtve napada na spolno nedotakljivost mora potekati v mirnem okolju, ob pregledu naj bo prisotna še ena oseba. Anamneza je navadno skopa, poleg tega so žrtve največkrat amnestične za dogodek (2).

V urgentnih internističnih ambulantah je odločilno, da sploh posumimo na spolno zlorabo in zastrupitev ter čim hitreje vzamemo vzorce krvi in urina za toksikološko analizo in obvestimo policijo. Vzorce krvi in urina moramo pravilno shraniti, označiti in poslati v toksikološki laboratorij na Inštitut za sodno medicino, saj s hitrimi imunokemičnimi testi v urgentnih laboratorijih ne moremo zagotovo potrditi zastrupitve in določiti koncentracije zdravil ali drog. Ob tem se moramo zavedati, da je lahko pravočasen in pravilen odvzem urina in krvi za toksikološko analizo odločilen za kasnejše uspešno sodno preganjanje in kaznovanje posiljevalcev. Pri tem je tudi zelo pomembno, da žrtve nehotenih spolnih odnosov čim hitreje pridejo na pregled v urgentno ambulanto in se pred pregledom ne umijejo, preoblečejo in urinirajo, saj lahko s tem zabrišejo sledi posilstva in zastrupitve. Po najnujnejši obravnavi v urgentni internistični ambulanti moramo žrtev čim hitreje napoti v urgentno ginekološko ambulanto. V primeru vidnih poškodb na telesu, pa žrtev napotimo še na pregled k travmatologu.

V ginekološki ambulanti ob sumu na posilstvo ginekologi odzamejo s telesa žrtve vzorce za pregled na tujo DNK in brise za dokaz prisotnosti storilčevih spermijev ter brise in vzorce krvi za izključitev spolno prenosljivih bolezni, kot so gonoreja, klamidija,

hepatitis B in C, sifilis in HIV. Žrtev zaščitijo z izkustveno antibiotično kombinacijo ceftriaksona, azitromicina in metronidazola. Če obstaja tveganje za okužbo s HIV, osebo napatijo na obravnavo k infektologu, ki lahko predpiše zaščito s tenofovirom in emtricitabinom. Če žrtev ni bila cepljena proti okužbi s hepatitisom B in so virusni markerji negativni, ji dajo imunoglobuline za hepatitis B in jo cepijo. Če oseba ni bila cepljena proti HPV in je mlajša od 26 let, ji svetujejo, da se cepi (2).

V primeru posilstva moramo žrtev povprašati o rabi zaščite pred neželeno zanositvijo in po potrebi poskrbeti za urgentno kontracepcijo za preprečitev zanositve s kombiniranimi hormonskimi kontracepcijskimi tabletami etinilestradiola (2). Zelo pomembno je tudi, da poskrbimo za psihično prizadetost napadene osebe.

Zdravniki moramo vse primere, kjer posumimo na kaznivo dejanje napada na spolno nedotakljivost, prijaviti policiji (6). Zdravnik ni tisti, ki presoja, ali je do kaznivega dejanja prišlo, mora pa prijaviti sum, če le-ta obstaja (2).

ZAKLJUČEK

V urgentnih ambulantah je zelo pomembno, da pravočasno posumimo na spolne zlorabe s pomočjo zastupitev in čim hitreje vzamemo vzorce krvi in urina za toksikološke analize. Vzorce moramo pravilno shraniti in poslati v Toksikološki laboratorij na Inštitut za sodno medicino. V obravnavo bolnic s sumom na spolno zlorabo čim hitreje vključimo ginekologe, ki opravijo ginekološki pregled in odvzamejo vzorce za potrditev posilstva in identifikacijo storilca. O posilstvu obvestimo policijo. Pomembno je, da bolnici ponudimo psihološko pomoč in zastupitev prijavimo v Register zastupitev.

LITERATURA

1. Anderson LJ, Flynn A, Pilgrim JL. A global epidemiological perspective on the toxicology of drug-facilitated sexual assault: A systematic review. *J Forensic Leg Med* 2017;47:46-54.
2. Štolfa Gruntar A. Obravnavo osebe posiljene ob zlorabi drog ali zdravil. In: Brvar M, ed. Toksikologija 2019: nove droge in novi načini uživanja starih drog: zbornik prispevkov. Ljubljana, 19. april 2019. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za klinično toksikologijo; Univerzitetni klinični center, Center za klinično toksikologijo in farmakologijo; 2019. p. 74-9.
3. Busardò FP, Vari MR, di Trana A, Malaca S, Carlier J, di Luca NM. Drug-facilitated sexual assaults (DFSA): a serious underestimated issue. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:10577-87.
4. Brvar M, Grenc D, Možina M, Bunc M. Zastupitve z gama-hidroksibutiratom, gama-butirolakonom in 1,4-butandiolom *Zdravestn* 2002;71:535-7.
5. van Midden VM, Grenc D, Brvar M. Zastupitve z GHB, GBL in BD v Ljubljani. In: Brvar M, ed. Toksikologija 2019: nove droge in novi načini uživanja starih drog: zbornik prispevkov. Ljubljana, 19. april 2019. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za klinično toksikologijo; Univerzitetni klinični center, Center za klinično toksikologijo in farmakologijo; 2019. p. 50-6.
6. Anon. Kazenski zakonik (KZ-1), 28.poglavje, 281.člen. Uradni list RS, št. 55/2008. Dosegljivo 9.12.2022 na URL: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2008-01-2296/kazenski-zakonik-kz-1>.



**II.
KOLIKO, KAJ IN KJE PUBLICIRAMO ?**

STRNJEN PREGLED PUBLIKACIJ INTERNE KLINIKE UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA IN POGLED NA VLOGO IN POMEN ZNANSTVENO-RAZISKOVALNIH OBJAV ZA RAZVOJ STROKE

Zlatko Fras

Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

V okvirih Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (IK UKCL) poteka poleg stalnega strokovnega razvoja, ki ob spreminjajoči se bolezenski obremenjenosti sodobne civilizacije in napredku zdravstvenih tehnologij pogojuje ponudbo in izvajanje najbolj kakovostnih storitev zdravstvene oskrbe, tudi vrhunska pedagoško izobraževalna in znanstveno raziskovalna dejavnost. Kljub dejstvu, da se, v celoti gledano, v slovenskem zdravstvu soočamo z naraščajočim pomanjkanjem delovne sile in materialnih sredstev, beležimo v zadnjem desetletju na IK UKCL kontinuirano izboljševanje količinskih in kazalnikov kakovosti znanstvene produkcije. Število objav v mednarodnih znanstveno – strokovnih revijah z recenzijo s strani registriranih raziskovalcev IK UKCL se je v obdobju med 2009 in 2022 povečalo na letni ravni za več kot štirikrat, število citatov pa se je potrojilo. V letu 2022 smo objavili skupno 306 člankov v revijah s faktorjem vpliva, ki jih indeksira podatkovna zbirka PubMed / Medline, v zadnjem desetletju beležijo prispevki, pri katerih smo (so)avtorji povprečno okoli 12.000 čistih citatov letno. Vodi nas prepričanje, da moramo v vseh usmerjenih vedah, ki so zastopane na kliniki tudi v prihodnje ohranjati in krepiti doseženo vrhunsko raven dela na področju akademske medicine, poleg obsežnih izobraževalnih dejavnosti tudi pri še bolj prepoznavnem izvajanju in objavah znanstveno-raziskovalnih projektov (z vodenjem in sodelovanjem v programih in projektih, ki jih podpira nacionalna agencija za raziskovalno dejavnost, terciarnih razvojno – raziskovalnih projektov ter mednarodnih raziskavah).

Ključne besede: akademska medicina, raziskave in razvoj, znanstvene objave, citiranost.

OKVIRI DELOVANJA INTERNE KLINIKE UNIVERZITETNEGA KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

Interna klinika (IK) predstavlja tako po obsegu dejavnosti, kot tudi po nivoju kakovosti storitev enega stebrov dejavnosti Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKCL). IK UKCL obsega 13 strokovno-organizacijskih enot (SOE), med katerimi je 10 kliničnih oddelkov (endokrinologija, diabetes in boleznih presnove, gastroenterologija, hematologija, hipertenzija, intenzivna interna medicina, kardiologija, nefrologija, pljučne bolezni in alergije, revmatologija in žilna medicina), 2 centra (Center za geriatrično medicino in Center za klinično toksikologijo in farmakologijo) ter Internistična prva pomoč (IPP). Na kliniki je skupno 1.393 zaposlenih, med katerimi je 326 zdravnikov (203 specialisti in 123 specializantov – med katerimi je 59 "domačih"). S

svojimi SOE v tesnem sodelovanju z zdravstvenimi in socialnimi ter drugimi dejavnostmi primarne ravni IK izvaja celovito zdravstveno oskrbo internističnih bolnikov in jim – v okvirih mogočega, z viri omejenega okolja - nudi najkakovostnejšo raven zdravstvenih storitev in oskrbe. Na področju hospitalne dejavnosti obravnavamo leto okoli 20.000 bolnikov, v specialistično-ambulantni dejavnosti beležimo okoli 210.000 obiskov, letni prihodki IK obsegajo skupno okoli 155 mio €, kar predstavlja okoli 27 % delež v okviru celotnega UKCL.

Bolnikom in drugim uporabnikom zdravstvenih storitev s svojim znanjem, prizadevanjem in predanostjo ponuja najkakovostnejšo raven oskrbe, pri čemer je naš temeljni cilj ohranjanje, krepitev in izboljševanje njihovega zdravja, dobro počutje in zadovoljstvo z našimi uslugami. Zaposlenim in tistim, ki z nami strokovno/znanstveno sodelujejo oziroma se pri nas učijo/ usposablajo, zagotavljamo po naših možnostih in močeh kar najboljše delovno okolje in pogoje, dostop do kakovostnih informacij in delo, ki jim omogočajo dopolnjevanje znanja in osebni strokovni razvoj.

VRHUNSKA KLINIČNA INTERNA MEDICINA, UČENJE IN RAZVOJNO DELO INTERNE KLINIKE UKCL

IK UKCL je že več desetletij najbolj vrhunska in vsebinsko celovito zaokrožena ustanova za področje dejavnosti interne medicine v državi. Prepričani in zavezani smo, da moramo v njenih okvirih na področjih klinične dejavnosti tudi v prihodnje ohraniti koncept integralne obravnave internističnega bolnika, na usmerjenih strokovnih področjih pa se poglobljeno posvečati obravnavi bolnikov z boleznimi, ki sodijo v okvir posamezne od njih. Na različnih SOE IK opravljamo po dostopnih podatkih skupno že okoli 150 zdravstvenih dejavnosti/storitev kot edini v Sloveniji. Glede na nenehen razvoj medicinske stroke lahko po posameznih enotah evidentiramo še precej novih tovrstnih terciarnih medicinskih storitev v razvoju (npr. nove/izboljšane metode zdravstvene obravnave, vodenje registrov posameznih bolezni) (1).

Poleg stalnega razvoja za ponudbo in izvajanje najbolj kakovostnih storitev zdravstvene oskrbe ob spreminjajoči se bolezenski obremenjenosti sodobne civilizacije in napredku zdravstvenih tehnologij, potekajo v okviru IK UKCL kontinuirano tudi znanstveno-raziskovalne in pedagoško izobraževalne dejavnosti. Klinika mora ohranjati vrhunske raven tega dela, tako na področjih raziskav in razvoja (sodelovanje v projektih nacionalne javne agencije za raziskovalno dejavnost (ARRS), terciarnih R&R dejavnostih, ter mednarodnih, temeljnih in kliničnih raziskavah), kakor tudi izobraževanja (s sodelovanjem v fakultetnih programih Univerze v Ljubljani (UL), usposabljanjem specializantov vseh kliničnih strok ter negovalnega kadra v Sloveniji, pa tudi dejavnostih stalnega podiplomskega izobraževanja formiranih kadrov). Številni zaposleni so redni ali občasni sodelavci Katedre za interno medicino Medicinske fakultete UL. Na IK UKCL se nenehno usposablja veliko število zdravnikov – specializantov, saj imamo na nacionalni ravni pooblastilo za izvajanje celotnega programa specializacij iz interne medicine, gastroenterologije, hematologije, kardiologije in vaskularne medicine, nefrologije in revmatologije. Prednost klinike kot celovite univerzitetne institucije za področje interne medicine je, da se lahko specializant usposobi integralnega pristopa k bolniku, kar je ena temeljnih značilnosti dela vseh usmerjenih internističnih strok.

ZNANSTVENO – RAZISKOVALNO DELO NA INTERNI KLINIKI UKCL

Na področju znanstveno-raziskovalnega dela dosegajo posamezne strokovne enote Interne klinike UKCL zavidljive rezultate. Na IK UKCL imamo registriranih (pri ARRS) skupno 356 raziskovalcev (od tega 93 tehnikov). Na osnovi znanstveno raziskovalnih kazalcev je bilo v zadnjih letih različnim kliničnim oddelkom dodeljenih več raziskovalnih projektov, ohranjajo se raziskovalni programi, in nenazadnje tudi financiranje mladih raziskovalcev iz programa financiranja Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS). V grobo podkrepitev navedenim dejstvom in nakazanim smerem razvoja so v tabeli 1 prikazani nekateri bistveni količinski kazalniki znanstvene dejavnosti Interne klinike UKCL in njihova dinamika naraščanja v obdobju 2009 – 2022.

Tabela 1. Nekateri grobi kazalniki strokovne in znanstveno - razvojne dejavnosti Interne klinike UKCL v obdobju 2009-2022 (vir: Letna strokovna poročila UKC Ljubljana; podatkovna zbirka SICRIS).

ZNANSTVENA DEJAVNOST IK UKCL	2009	2014	2019	2022
Programi / projekti ARRS	10	11	16	30
Terciarni projekti	30	34	44	63
Mednarodni projekti / študije*	1	7	20	51
OBJAVE v revijah z IF v SCI (SICRIS 1.01, 1.02, 1.03)	68	92	176	306

* - vključeno je sodelovanje v mednarodnih projektih, raziskavah na pobudo raziskovalcev in v kliničnih preizkušanjih (vir: www.kclj.si).

KOLIKO, KJE IN S KAKŠNIM ODMEVOM / VPLIVOM PUBLICIRAMO ZAPOSLENI NA IK UKCL ?

Kliniki v akademskih ustanovah smo torej poleg zagotavljanja zdravstvene oskrbe pacientov (ki vendarle, tako kot pri nas tudi vsepovsod drugod po svetu, večini klinik prinese daleč največ prihodkov) že tradicionalno odgovorni tudi za t.im. akademsko delo - izobraževanje novih in novih generacij študentov medicine, usposabljanje specializantov, ter snovanje in izvajanje izvirnih temeljnih in aplikativnih biomedicinskih raziskav (2).

Že več desetletij je na zahodni polobli bolj ali manj temeljna "mantra" akademske medicine zaobsežena v reku »objavljaj ali pogini« (iz angl. *'publish or perish'*), ki uteleša filozofijo sledenja logični poti med raziskovalnimi prizadevanji, znanstvenim strokovnim znanjem do objave kakovostnih recenziranih publikacij ter zunanjega financiranja (3,4). V razvitih državah je po drugi svetovni vojni znatno povečanje vladnih sredstev za biomedicinske raziskave privedlo do izjemnih priložnosti za raziskovalce. Število znanstvenih revij in objavljenih rokopisov se je začelo hitro širiti, sočasno pa je bilo klinikom vedno težje prepoznavati, katere izmed objavljenih ugotovitev so najbolj pomembne za njihovo prakso. Širjenje revij in člankov je vodilo tudi v razvoj

avtomatiziranih bibliografskih orodij za indeksiranje podatkov znanstvenih publikacij (kot so npr. Medlars, Medline/PubMed, Science Citation Index) (5,6). Izdelane so bile številne bibliografske podatkovne zbirke, ki zajemajo različne podatke o publikacijah in ponujajo nešteto orodij za njihovo vrednotenje ter vpliv posameznega in skupin raziskovalcev. Pritisk, da se objavlja, skupaj z izpolnjevanjem pedagoških in strokovnih poklicnih obveznosti, je postal in ostaja za akademsko klinike stalen vsakodneveni izziv. Dejstvo je namreč, da odgovorni, predvsem v razvitejšem delu sveta, tako ob ocenjevanju posameznikov kot tudi izražanju priznanja ter zagotavljanju podpore ustanovam pripisujejo relativno (naj)večjo vrednost prav raziskovalni produktivnosti in kakovosti oziroma odmevnosti (7).

Izjemni raziskovalni preboji v klinični medicini so redki, kar pa ne pomeni, da so manj odmevne medicinske raziskave nepotrebne. Raziskave, ki jih skupine medicinskih raziskovalcev objavljajo v kakovostnih mednarodnih znanstvenih revijah po obvezni predhodni recenziji neodvisnih strokovnjakov z istega področja (iz angl. *peer review*) in jih drugi raziskovalci navajajo kot vire v raziskavah (*citiranje raziskav*), so zagotovilo, da so naši medicinski raziskovalci enakovredni igralci na mednarodni sceni. Dokazujejo, da obvladajo strogo znanstveno metodologijo preverjanja delovnih hipotez in da se ukvarjajo z relevantnimi problemi. To jim omogoča, da znajo brati članke kolegov tudi »med vrsticami«, da se na svojem področju zares dobro znajdejo in vedo, kako in kam se razvija vrhunska medicina (8).

V tabeli 2 so za zadnje pet- oziroma desetletno obdobje, 2012 – 2022, sumarično prikazani nekateri pomembni bibliometrični kazalci (produkcije in odmevnosti, kot jih zaobsega in obdeluje podatkovna zbirka SICRIS) po SOE IK ter za kliniko kot celoto. Z doseženim smo lahko vsaj do neke mere zadovoljni, še zlasti, če upoštevamo, da si predvsem normativi in standardi za zagotavljanje zadostne kadrovske sestave – domnevno tudi za izvajanje poslanstva akademske medicine - v našem okolju šele utirajo pot . Kot je razvidno iz tabele 3 so – primerjalno med IK in UKCL – še nekoliko spodbudnejši podatki o odmevnosti objavljenih del, kolikor jih je mogoče razbrati in oceniti iz citiranosti objavljenih del po zbirkah WoS (World of Science) oziroma Scopus.

Posamezne strokovne enote IK UKCL že tradicionalno dobro sodelujejo tako z raziskovalnimi inštitucijami doma, kot tudi v tujini. To je še kako pomembno, saj se kot v osnovi izrazito v zdravstveno dejavnost usmerjen zavod soočamo predvsem s pomanjkanjem temeljne raziskovalne infrastrukture. Po drugi strani lahko na osnovi bogate klinične kazuistike, ki jo obravnavamo, ponudimo ogromno tudi z naše strani. Umestitev v širši zemljepisni prostor EU nam nalaga tudi nekatere druge potrebne prilagoditve, še zlasti uveljavljanje načel sistema zagotavljanja in izboljševanja kakovosti. Upati je, da bo v prihodnje kar največji del celovitega izboljševanja upravljanja kakovosti in dodatnega razmaha znanstveno-raziskovalne dejavnosti tudi posledica neizbežnih okoliščin vpetosti v širši evropski prostor. Tudi na področjih znanstveno-raziskovalnega dela in izobraževanja se kljub krizi, ali zaradi tega še bolj, širi spekter možnosti mednarodnega sodelovanja. Treba jih je izkoristiti. Kljub omejenim virom, zlasti kadrovskim.

Tabela 2. Nekateri bibliometrični kazalci za 5-letno obdobje (2017 – 2022), citiranosti za 10-letno obdobje (2012 – 2022), ter znanstvene in strokovne uspešnosti v letu 2022; prikazano ločeno za strokovno-organizacijske enote Interne klinike (SOE IK), klinike kot celote (IK) in delež IK glede na Univerzitetni klinični center Ljubljana v celoti (UKCL). Podatki so povzeti po podatkovni zbirki SICRIS (Informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji; URL: <https://www.sicris.si>; dostop 10.12.2022).

	kazalci 2017 - 2022						kazalci 2012 - 2022			kazalci 2022			
	RR	točke	točke/RR	A ¹¹	A ¹² /RR	A ¹	A ¹²	C ₁₀	C ₁₀ /RR	h ₁₀	A ₂₀₂₂	Z ₂₀₂₂	S ₂₀₂₂
SOE IK (šifra raziskovalne skupine)													
KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni (0312-023)	32	5466,89	170,84	832,78	26,02	1972,77	2951,13	988,4	308,88	46	4,12	1075,41	340,74
KO za gastroenterologijo (0312-011)	28	4344,11	155,15	666,94	23,82	1205,06	2009,72	3683	131,54	30	3,18	777,91	76,33
KO za hematologijo (0312-043)	27	2567,31	95,09	305,78	11,33	786,08	1266,86	3795	140,56	28	1,83	439,38	131,46
KO za hipertenzijo (0312-002)	10	359,8	35,98	106,46	10,65	184,9	240,44	6005	600,50	22	0,08	16,79	8,54
KO za intenzivno interno medicino (0312-022)	25	2302,57	92,10	932,14	37,29	1487,16	1600,32	7731	309,24	37	1,46	361,8	49,49
KO za kardiologijo (0312-035)	39	6296,98	161,46	1603,45	41,11	2585,35	3889,95	45135	1157,31	43	4,18	1064,66	111,53
KO za nefrologijo (0312-024)	58	6895,83	118,89	453,65	7,82	2245,12	2985,61	4081	70,36	31	3,53	862,02	141,53
KO za pljučne bolezni in alergijo (0312-045)	15	981,92	65,46	186,72	12,45	247,35	435,08	1350	90,00	18	0,68	153,06	52,5
KO za revmatologijo (0312-006)	39	8657,16	221,98	2073,22	53,16	4276,21	5994,81	15769	404,33	54	5,94	1531,44	182,7
KO za žilne bolezni (0312-001)	70	6023,1	86,04	573,12	8,19	2304,91	3616,8	42761	610,87	61	5,47	1342,9	218,22
Center za zastrupitve (0312-047)	13	1238,89	95,30	12,42	0,96	378,6	528,26	792	60,92	16	0,16	42,94	89,3
INTERNA KLINIKA - skupaj	356	45134,56	126,78	7746,68	21,76	17673,51	25518,98	140986	396,03	118	7	7502,45	1271,82
UKC Ljubljana - skupaj	1348	153090,37	113,57	16314,7	12,10	47450,05	79376,85	237091	175,88	166	7	26116,31	4637,11
IK/UKCL	0,264	0,295	1,12	0,475	1,80	0,372	0,321	0,595	2,25	0,711	1	0,287	0,274

Legenda: RR – število registriranih raziskovalcev; A¹ – izjemni dosežki; A¹² – zelo kvalitetni dosežki; A1/2 – pomembni dosežki; C₁₀ – število čistih citatov zadnjih 10 letih (2012-22); h₁₀ – Hirschjev indeks v zadnjih 10 letih (2012-22); A₂₀₂₂ – ocena glede na objave; Z₂₀₂₂ – točke znanstvene uspešnosti v letu 2022; S₂₀₂₂ – točke strokovne uspešnosti v letu 2022

Tabela 3. Prikaz citiranosti za 10-letno obdobje (2012 – 2022) za strokovno-organizacijske enote Interne klinike (SOE IK), klinike kot celote (IK) in delež glede na Univerzitetni klinični center Ljubljana v celoti (UKCL). Podatki so povzeti po podatkovni zbirki SICRIS (Informacijski sistem o raziskovalni dejavnosti v Sloveniji; URL: <https://www.sicris.si>; dostop:10.12.2022).

SOE IK	Baza	Povezani zapisi	RR	Zapisi / RR	Čisti citati	Povprečje čistih citatov
KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove	WoS	331	32	10,34	9536	28,81
	Scopus	310	32	9,69	11179	36,06
KO za gastroenterologijo	WoS	222	28	7,93	7119	32,07
	Scopus	226	28	8,07	7993	35,37
KO za hematologijo	WoS	312	27	11,56	3831	12,28
	Scopus	277	27	10,26	4391	15,85
KO za hipertenzijo	WoS	62	10	6,20	4767	76,89
	Scopus	53	10	5,30	6239	117,72
KO za intenzivno interno medicino	WoS	240	25	9,60	6995	29,15
	Scopus	231	25	9,24	10428	45,14
KO za kardiologijo	WoS	553	39	14,18	35116	63,5
	Scopus	502	39	12,87	42613	84,89
KO za nefrologijo	WoS	537	58	9,26	4596	8,56
	Scopus	454	58	7,83	5446	12,24
KO za pljučne bolezni in alergijo	WoS	144	15	9,60	1342	9,32
	Scopus	137	15	9,13	1811	13,22
KO za revmatologijo	WoS	617	39	15,82	17234	27,93
	Scopus	464	39	11,90	19917	42,92
KO za žilne bolezni	WoS	577	70	8,24	30978	53,69
	Scopus	554	70	7,91	44599	80,5
Center za zastrupitve	WoS	101	13	7,77	680	6,73
	Scopus	86	13	6,62	912	10,6
INTERNA KLINIKA - skupaj	WoS	3367	356	9,46	122194	36,29
	Scopus	2981	356	8,37	155528	52,17
UKCL	WoS	9536	1348	7,07	233105	24,44
	Scopus	9182	1348	6,81	284332	30,97
IK / UKCL	WoS	0,35	0,26	1,34	0,52	1,48
	Scopus	0,32	0,26	1,23	0,55	1,68

RR – število registriranih raziskovalcev

BEŽEN POGLED IZVEN TRADICIONALNE METRIKE V PUBLICISTIKI

Mnogi menijo, da tradicionalni merila za kvantificiranje znanstvene produktivnosti na podlagi »štetja« (število objav, število citatov itd.) niso dovolj robustni, da bi zadostili naraščajočim zahtevam po odgovornem vrednotenju opravljenega dela (9). Podatki in osnovne meritve posamezne objave so lahko prepričljivi, vendar pa nobena posamezna metrika ne zadostuje v celoti za merjenje uspešnosti, kakovosti ali vpliva avtorja oziroma avtorske skupine (10). So le eno izmed poglavij v avtorjevi akademski in znanstveno-raziskovalni zgodbi. Drugi viri, naj naštejemo le nekatere, vključujejo podeljena priznanja in nagrade, patente in druge vrste intelektualne lastnine, uredništvo revij, dejavnosti svetovalnih odborov, dejavnosti učenja in mentorska prizadevanja in nenazadnje ugled inštitucije od koder prihajajo.

V tem smislu je "digitalna revolucija" omogočila ustvarjanje bolj sofisticiranih podatkovnih zbirk in programskih orodij, ki zagotavljajo vpogled v raziskovalno produktivnost in vpliv, ki ga do nedavnega ni bilo mogoče dobiti. Izjemna konkurenca za financiranje biomedicinskih raziskav je privedla do razvoja sodobnejših merilnih orodij, ki natančneje kvantificirajo vpliv raziskav na širjenje znanja, njihovo sintetično vrednost in posledičen vpliv na izide izboljševanja (javnega) zdravja. V tem smislu pridobivajo na pomenu različne alternativne metrike, ki zanesljivo predstavljajo že v bližnji prihodnosti pomembne izzive tudi za nas (11,12).

Vse pomembneje je, da pri poročanju o znanstveni uspešnosti »presehamo številke« z ustvarjanjem pripovedi, ki zagotavlja kontekstualno ozadje za ponazoritev produktivnosti in akademskega vpliva. Prevladuje mnenje, da je v sodobnem, tekmovalnem akademskem okolju ključnega pomena, da avtorji vzpostavljajo svojo prisotnost na različnih platformah avtorskih profilov, ter "presehamo številke" z upoštevanjem in uporabo sodobnih strategij za izboljšanje odkrivanja in razširjanja ter promocijo lastne "zgodbe" (9, 13).

ZAKLJUČKI

Vizija IK UKCL je ostati in se razvijati kot vrhunsko sodobna zdravstvena institucija, ki bo po ponudbi in strokovnem znanju na področjih interne medicine kot celote, pa tudi na področjih t.im. "subsposializacij" primerljiva s podobnimi ustanovami v razvitem delu sveta. Na področjih klinične dejavnosti želimo ohraniti koncept kolikor je mogoče integralne zdravstvene oskrbe internističnega bolnika, na ožjih strokovnih področjih pa se specifično in podrobno posvečati obravnavi bolnikov z boleznimi, ki sodijo v ovir posamezne od usmerjenih vej interne medicine.

Poleg stalnega razvoja za ponudbo in izvajanje najbolj kakovostnih storitev zdravstvene oskrbe ob spreminjajoči se bolezenski obremenjenosti sodobne civilizacije in napredku zdravstvenih tehnologij, potekajo v okviru IK UKCL tudi vrhunske znanstveno raziskovalne in pedagoško izobraževalne dejavnosti. Klinika mora ohraniti vrhunsko raven tega dela, tako na področjih raziskav in razvoja, kakor tudi izobraževanja in usposabljanja vseh profilov zdravstvenih delavcev. To je njeno temeljno poslanstvo.

Kljub impresivnemu razvoju v zadnjem desetletju, ki se kaže z znatno in vztrajno

rastjo količinskih kazalnikov publicistike, mora IK UKCL na področju znanstveno-raziskovalnega dela delovati še bolj povezano in koordinirano, tako navznoter, kot tudi navzven. Vloga organizacije in delovanja IK UKCL kot celote – in enega od stebrov integralnega UKCL – je omogočanje / zagotavljanje avtonomije svojim strokovnim enotam za doseganje kar najboljših možnih sinergijskih učinkov celotne stroke. Slednje je lahko zelo pomembno tako v smislu močnejših prizadevanj za pridobivanje zunanjih, tako nacionalnih, predvsem pa mednarodnih virov, npr. sredstev iz različnih skladov EU, pa tudi različnih (zlasti intervencijskih) kliničnih raziskav, ki jih podpirajo industrije z interesi na področju izboljševanja oziroma ohranjanja zdravja. Pri tem bomo pobudniki za intenzivnejše sodelovanje z za to področje zadolženimi obstoječimi službami UKCL (npr. Centrom za klinične raziskave), pa tudi z različnimi agencijami (v Sloveniji in v tujini), ki nam lahko ponudijo ustrezno pomoč in podporo.

LITERATURA

1. Fras Z. Vloga terciarne dejavnosti. In: Fras, ed. 21. Sodobna interna medicina. Zbornik predavanj. Ljubljana: Katedra za interno medicine, Medicinska fakulteta v Ljubljani, 2019. p. 104-10.
2. Zver S, Blinc A, Fras Z. Univerzitetna bolnišnica – naš sopotnik ali nebodigatreba? Delo.si. Sobotna priloga. [Spletna izd.]. 22.02.2020. Dosegljivo 10.12.2022 na URL: <https://www.delo.si/sobotna-priloga/>
3. Wilson L. The Academic Man: A Study in the Sociology of a Profession. New York, NY: Oxford University Press; 1942.
4. Halperin EC. Publish or perish – and bankrupt the medical library while we're at it. *Acad Med* 1999;74:470–2.
5. Garfield E. Citation indexes for science; a new dimension in documentation through association of ideas. *Science* 1955;122:108–11.
6. Garfield E. The evolution of the Science Citation Index. *Int Microbiol* 2007;10:65–9.
7. Moed HF. Appropriate Use of Metrics in Research Assessment of Autonomous Academic Institutions. *Schol Assessm Rep* 2020;2:1.
8. Blinc A, Fras Z, Zver S. Če ne bomo skočili na vlak, bo zdravstvo zajela ledena doba. Delo.si. Sobotna priloga. [Spletna izd.]. 3. 10. 2020. Dosegljivo 10.12.2022 na URL: <https://www.delo.si/sobotna-priloga/ce-ne-bomo-skocili-na-vlak-bo-zdravstvo-zajela-ledena-doba/>.
9. Carpenter CR, Cone DC, Sarli CC. Using publication metrics to highlight academic productivity and research impact. *Acad Emerg Med* 2014;21:1160-72.
10. De Rijcke S, Wouters, PF, Rushforth AD, Franssen TP, Hammarfelt B. Evaluation practices and effects of indicator use—a literature review. *Res Eval* 2016;25:161–9.
11. Priem J, Taraborelli D, Groth P, Neylon C. Altmetrics: A Manifesto. October 26, 2010. Dosegljivo 10.12.2022 na URL: <http://altmetrics.org/manifesto/>
12. Haustein S. Grand challenges in altmetrics: heterogeneity, data quality and dependencies. *Scientometrics* 2016;108;413–23.
13. Bollen J, Van de Sompel H, Hagberg A, Chute R. A principal component analysis of 39 scientific impact measures. *PloS One* 2009;4:e6022.

NEKATERI IZZIVI ZDRAVLJENJA HUDIH OBLIK ASTME

Sabina Škr gat

*Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

S KO za pljučne bolezni in alergijo izpostavljam 2 publikaciji. Prva publikacija obravnava vpliv pandemije COVID -19 na obravnavo bolnikov s hudo astmo v Evropi. Druga publikacija, pa predstavlja pregledni in na videz enostaven prispevek glede izzivov pri zniževanju in/ali ukinjanju oralnih glukokortikoidov pri bolnikih s hudo astmo, ki imajo hkrati predhodno uspešen predpis biološke terapije. Slednji ima dve dodani vrednosti: je plod pulmološko-endokrinološkega konsenza in je bil objavljen v prvi Monografiji hude astme (Severe asthma forum). Monografija je bila publicirana v letu 2022 pri Založbi Univerze na Primorskem in povzema vsebine od imunopatogeneze astme do aktualnih kliničnih tem.

Ključne besede: huda astma, pandemija COVID-19, insuficienca nadledvične žleze, biološka zdravila.

REFERENCA

Eger K, Paroczai D, Bacon A, Škr gat S, ..., et al. The effect of the COVID-19 pandemic on severe asthma care in Europe: will care change for good? ERJ Open Res 2022;8:00065-2022. doi: 10.1183/23120541.00065-2022. (IF 4.24)

UVOD

Epidemija Covid-19 je posegla v organizacijo dela centrov za zdravljenje hudih oblik astme. V raziskavi smo preučevali delovanje in reorganizacijo dela v centrih za hudo astmo v Evropi in kako so te spremembe vplivale na kontrolo astme in zadovoljstvo bolnikov ter kako bi te spremembe utegnile vplivati na nadaljnjo obravnavo teh bolnikov.

METODE

Raziskava je potekala med novembrom 2020 in majem 2021. Osnovno orodje sta bila vprašalnika, ki smo ju izdelali v delovni skupini in smo ju poslali tako bolnikom v posameznih centrih, kakor tudi zdravnikom specialistom, ki te bolnike zdravijo.

REZULTATI

Odgovorilo je 1101 bolnikov in 268 zdravnikov specialistov iz 16 evropskih držav. Iz Slovenije 70 bolnikov in 2 zdravnici (Univerzitetni klinični center Ljubljana in

Univerzitetni Klinični center Maribor). Poročila zdravnikov so pokazala, da so izstopajoče spremembe vključevale: konzultacijo preko telefona ali videa (46%), zmanjšan je bil dostop do specialistov (43%) in spremembo v aplikacijo biološke terapije na domu (38%). Bolniki so navedli uvedbo konzultacije preko telefona ali video povezave v 45%. Med njimi jih je bilo 79% zadovoljnih ali zelo zadovoljnih s to spremembo. 709 bolnikov med bolniki je prejelo biološko zdravljenje. Pri 24% se je spremenil način obravnave: 92% je prešlo na aplikacijo zdravil na domu. 62% jih je bilo s tem zadovoljnih ali zelo zadovoljnih. Samo 2% bolnikov sta ob tem poročala o poslabšanju simptomov astme. Veliko zdravnikov meni, da bo princip video ali telefonskih konzultacij ostal tudi po zaključeni pandemiji (41%), več kot polovica (52%) pa jih meni, da se bo nadaljeval trend aplikacije bioloških zdravil na domu.

ZAKLJUČEK

Sprememba z vključitvijo video ali telefonskih konzultacij in aplikacijo biološke terapije na domu je bila torej pogosta sprememba v klinični praksi v centrih za hudo astmo v Evropi. V visokem deležu so bili bolniki (ne pa vsi) s tem zadovoljni. Še vedno je potreben personaliziran pristop k obravnavi te občutljive skupine bolnikov. Veliko zdravnikov na evropski ravni tudi meni, da se bo vpeljana praksa nadaljevala po zaključeni pandemiji.

REFERENCA

Škrgat S, Kopač P, Edelbaher N, Kocjan T. Izzivi in konsenz zmanjševanja odmerjanja oralnih glukokortikoidov pri bolnikih s hudo obliko astme. In: Škrgat S, ed. *Severe Asthma – Basic and Clinical Views*. Severe Asthma Forum, 1. Koper: Založba Univerze na Primorskem / University of Primorska Press; 2022. Dosegljivo 20.11.2022 na URL: <https://doi.org/10.26493/978-961-293-157-5>.

UVOD

Sistemske glukokortikoidi (GC) so se kot učinkoviti pri zdravljenju astme izkazali že v letu leta 1956 (1). Njihova razširjena uporaba, ki je temu sledila je nato privedla do spoznanja, da je dolgotrajna sistemska uporaba GC povezana pomembnimi neželenimi učinki (2). Kljub vpeljavi inhalacijskih glukokortikoidov v bazično vzdrževalno zdravljenje v letu 1972, pa še vedno obstaja precejšnje breme zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi – predvsem zaradi zdravljenja hudih oblik astme in akutnih poslabšanj bolezni (1,2). Najpogostejši resni stranski učinki vključujejo osteoporotične zlome, sladkorno bolezen, debelost, bolezni srca in ožilja ter zavrtost hipotalamčno-hipofizno-adrenalne osi (2).

Evropsko respiratorno združenje (angl. The European Respiratory Society - ERS) je v letu 2018 ustanovilo SHARP (Severe Heterogeneous Asthma Research collaboration), ki predstavlja nekakšno jedro k bolniku usmerjenega mednarodnega raziskovanja na področju astme. Pomemben korak v infrastrukturi SHARPa je vzpostavitev mednarodnega SHARP registra hude astme. Eden od ciljev je tudi preučevanje

heterogenosti v obravnavi hudih bolnikov z astmo, kot nekakšen temelj v smeri harmonizacije obravnave na evropski ravni. V tem mednarodnem raziskovalnem okolju se je izkazalo, da je povprečni odmerek inhalacijskega glukokortikoida (flutikazon ali ekvivalent) med državami precej različen. Pri bolnikih z nealergijsko astmo (pred uvedbo zdravil iz skupine anti IL 5; anti interleukin 5) od 700 µg v Sloveniji do 1335 µg na Poljskem in 772 µg v Sloveniji do 1344 µg v Španiji pri bolnikih s hudo obliko alergijske astme (pred uvedbo anti IgE biološke terapije). Heterogen je tudi predpis oralnih glukokortikoidov v stalnem vzdrževalnem odmerku (od 21% v Belgiji do 63% na Švedskem-nealergijska astma; od 9.1% Na Danskem do Združeno Kraljestvo 56,1%-alergijska astma). V Sloveniji ima 42,5% bolnikov oralni glukokortikoid v predpisu stalnega vzdrževalnega zdravljenja pred uvedbo biološke terapije, pri čemer je mediana odmerka 10 mg (preračunano na prednisonol) (3).

PRISTOPI K ZNIŽEVANJU ODMERJANJA ORALNIH GLUKOKORTIKOIDOV PO UVEDBI BIOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

Biološka zdravila zoper hudo astmo imajo močan protivnetni učinek in dokazano zmanjšujejo breme oralnih glukokortikoidov. Eden od ciljev zdravljenja z biološko terapijo je ukinitiv oralnih glukokortikoidov. Jasnih priporočil ali dogovora, kako to pravilno storiti, na nacionalni ravni še nismo imeli. Prispevek to vrzel sedaj premošča in je plod dogovora med pulmologi in endokrinologi.

Obstaja nedavno objavljen Delphi document (4), ki je zapis algoritma ravnanja z oralnimi glukokortikoidi pri bolnikih s hudimi oblikami astme. Velja izpostaviti, da dokument podpira dnevno odmerjanje prednisonolona 5 mg, v kolikor drugih alternativnih oblik zdravljenja za bolnika več ni. Hkrati je jasno, da tudi dnevni odmerek 5 mg in manj pomeni na letni ravni 1.8 g prednisonolona. To je območje, kjer se dokazano pojavlja večina stranskih učinkov sistemskih glukokortikoidov (2).

Insuficienca nadledvične žleze je še vedno neprepoznana entiteta pri bolnikih, ki uporabljajo oralne glukokortikoide. Dejavniki tveganja za njen razvoj so trajanje zdravljenja z oralnimi glukokortikoidi, način uporabe (inhalacijski ali oralni), odmerek in vrsta steroida, spremljajoča zdravila, ki vplivajo na metabolizem glukokortikoidov in tudi individualna občutljivost. Pomembno je vedeti, da je tveganje za razvoj insuficienca nadledvične žleze pri bolnikih z bremenom sistemskih glukokortikoidov težko napovedati (4).

Z upoštevanjem predhodnih priporočil (5) smo dogovorili način obravnave bolnikov v ranljivem obdobju zniževanja odmerjanja oralnih steroidov. V kolikor astma na biološki terapiji ostane stabilna in ima bolnik insuficienco nadledvične žleze, ga dogovorno prevedemo na hidrokortizon in ne vztrajamo pri metilprednolozonu.

V predhodnem Delphi poročilu je stroka sicer predlagala prevedbo na hidrokortizon, vendar konsenza niso dosegli (5). Krajša razpolovna doba hidrokortizona lahko dovoljuje hitrejšo aktivacijo hipotalamčno-hipofizno-adrenalne osi (4).

ZAKLJUČEK

Biološka terapija hudih oblik astme predstavlja revolucijo pri zdravljenju te bolezni. Hkrati nas sooča z novimi izzivi, kot je ustrezno zmanjševanje in ukinjanje oralnih glukokortikoidov. Priporočili bi vodenje skupine bolnikov glede na dosežen pulmološko-endokrinološki konsenz. Prof. Kocjanu s KO za endokrinologijo UKC Ljubljana se na tem mestu zahvaljujem za sodelovanje pri oblikovanju zapisanega konsenza.

LITERATURA

1. Alangari AA. Corticosteroids in the treatment of acute asthma. *Ann Thorac Med* 2014;9:187-92.
2. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: longterm observational study. *J Asthma Allergy* 2018;29;11:193-204.
3. van Bragt JJMH, Adcock IM, Bel EHD, et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur Respir J* 2020;55:1901163.
4. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ* 2021;374:n1380.
5. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, et al. Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel. Expert consensus on the tapering of oral corticosteroids for the treatment of asthma: a Delphi study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:871-81.
6. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2021;10:47-58.

COVID-19 PRI HEMATOLOŠKEM BOLNIKU

Saša Anžej Doma

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Bolniki s hematološkimi malignimi obolenji imajo zaradi oslabiljene imunosti povečano tveganje za težek potek okužbe s SARS-CoV-2. Tako COVID-19 kot osnovna bolezen ogrožata bolnikovo življenje. V času trajanja pandemije so se oblikovala priporočila za obravnavo različnih hematoloških, predvsem malignih obolenj. Kljub temu je glede na redkost in raznolikost posameznih bolezni ukrepanje pogosto individualno. Oblikovale so se tudi smernice glede antikoagulacijske profilakse za hospitalizirane bolnike s COVID-19. Nema lokrat tudi v tem vidiku hematološki bolniki z motnjami hemostaze predstavljajo izziv. Članek prikazuje obravnavo bolnika s hemofilijo in hudim potekom COVID-19. V nadaljevanju so predstavljena priporočila za ukrepanje pri najpogostejših malignih hematoloških boleznih, tako v smislu preprečevanja okužbe s SARS-CoV-2 kot najoptimalnejšega zdravljenja hematološke bolezni v času pandemije in ukrepanja ob akutni okužbi s SARS-CoV-2.

Ključne besede: COVID-19, cepljenje, antikoagulacijska profilaksa, hematološka maligna obolenja.

UVOD

Kljub temu, da so se v času pandemije COVID-19 razvila cepiva, protivirusna zdravila in je veliko znanega tudi o preventivi, bolniki s hematološkimi malignimi obolenji ostajajo rizična skupina z visoko umrljivostjo (1,2). Razlog je v tem, da maligna hematološka obolenja že sama po sebi oslabilijo bolnikovo imunost, dodatno pa jo zmanjšujejo tudi citotoksične terapije (3). Smrtnost med bolniki s hematološkimi malignimi obolenji je bila leta 2020 okrog 30% (1), v letu 2022 pa Blennow poroča o 16,5% umrljivosti med hospitaliziranimi bolniki, okuženimi z omikronom (2), kar je še vedno bistveno več kot pri bolnikih z normalno imunostjo. V dobrih dveh letih in pol trajanja pandemije so izšla različna priporočila za zdravljenje in preprečevanje COVID-19 pri hematoloških bolnikih (4,5,6). Vseeno pa so te bolezni relativno redke, potek bolnikov različen in marsikdaj odločanje ne temelji na močnih dokazih. Združenje ISTH je izdalo priporočila za protitrombotično profilakso, ki naj bi jo prejeli vsi hospitalizirani bolniki s COVID-19 (7). Poseben izziv predstavljajo hospitalizirani bolniki s prirojenimi motnjami strjevanja krvi (6,8).

Na primeru bolnika s hemofilijo in težkim potekom COVID-19 (9) je prikazano ukrepanje pri bolnikih s prirojenimi motnjami strjevanja krvi.

Sledijo strnjena priporočila za obravnavo najpogostejših hematoloških malignih obolenj s poudarkom na možnostih preventivnega zdravljenja in ukrepanja.

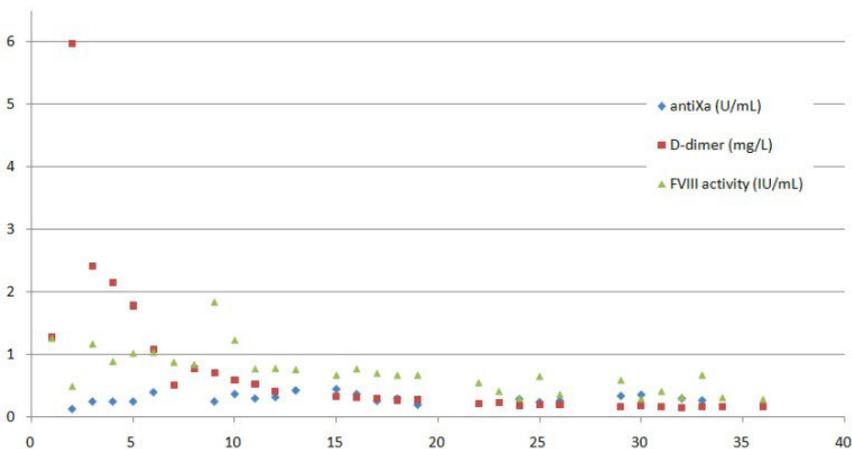
PRIKAZ PRIMERA

44-letni bolnik z lahko obliko hemofilije A (aktivnost faktorja (F)VIII 6%), arterijsko hipertenzijo, obstruktivno nočno apnejo in debelostjo (BMI 45 kg/m²) je bil pregledan na urgenci zaradi respiracijske insuficience (saturacija 73% na Ohio maski) ob pozitivnem brisu na SARS-CoV-2. Njegovi laboratorijski izvidi so bili naslednji: L 7.1 × 10⁹/L (4.0–10.0 × 10⁹/L), limfociti 0.5 × 10⁹/L (1.1–3.5 × 10⁹/L), hemoglobin 157 g/L (130–170), trombociti 188 × 10⁹/L (150–410), C-reaktivni protein 245 mg/L (<5), prokalcitonin 0.22 µg/L (<0.24), laktatna dehidrogenaza 16.16 µkat/L (<4.13), kreatin kinaza 22.72 µkat/L (<2.85), troponin 187 ng/L (<58). D-dimer je bil povišan 1.268 mg/L (<0.242) in fibrinogen tudi 6.4 g/L (1.8–3.5), protombinski čas (PČ) je bil 1.13 (0.70–1.30), aktivirani parcialni prothrombin time (APTČ) pa podaljšan (47 s (25.9–36.6) – kot običajno zaradi hemofilije). Bolnik je bil takoj sprejet v enoto intenzivne terapije in intubiran (pred tem je prejel 4000 IU rekombinantnega FVIII-oktokoga alfa). Prejel je remdesivir in metilprednisolon po protokolu za kritično bolne s COVID-19. Rtg pc je pokazal obojestranske alveolarne infiltrate nad pljuči. Ob sumu na pridruženo bakterijsko okužbo je prejel tudi amoksicilin s klavulansko kislino. Razvil se je hud ARDS. Ves čas zdravljenja je prejemal oktokog alfa v bolusnih intravenskih odmerkih na 12 ur s ciljno aktivnostjo FVIII med 50–100%. Prejemal je tudi antitrombotično profilakso z dalteparinom 5000E na 12 ur (po aplikaciji oktokoga alfa). Dnevno smo spremljali aktivnost FVIII, vrednosti D-dimera in antiXa. Ob visokem poraščanju vrednosti D-dimera (na 35-kratno normalno vrednost) je imel opravljen UZ ven in CTA pljuč, kjer ni bilo znakov za tromboembolične zaplete. Po prehodnem upadu smo ugotavljali ponoven porast fibrinogena, število trombocitov in PČ sta ostala v normalnem območju. Levično funkcijo je imel bolnik vseskozi normalno. Mehansko podporo dihanju je bolnik potreboval 16 dni, nato je bil še 3 tedne hospitaliziran na navadnem oddelku, kjer se je počasi rehabilitiral. V tem času je prejemal oktokog alfa 1x dnevno, tako da smo vzdrževali raven FVIII nad 30%. Dalteparin je prejemal 1x dnevno (7500IE). Krvavitev nismo ugotavljali.

Diskusija

Hud potek COVID-19 je povezan s spremembami v hemostazi, ki se kažejo s povišanim fibrinogenom in D-dimerom (redkeje in predvsem v zgodnejših raziskavah opisana tudi podaljšana PČ in APTČ) in povečanim tveganjem tromboemboličnih zapletov (8,10). Zato je priporočena uporaba antitrombotične profilakse pri vseh hospitaliziranih bolnikih s COVID-19 (6,8). Bolniki s hemofilijo načeloma niso ogroženi za težji potek COVID-19 (6,11) (predstavljeni bolnik je sicer imel druge dejavnike tveganja: debelost, arterijsko hipertenzijo, moški spol, limfopenijo, visok D-dimer in CRP (10, 12,13)), je pa zaradi njihove osnovne bolezni potrebno nadomeščanje manjkajočega F (VIII pri hemofiliji A, FIX pri hemofiliji B) pred invazivnimi posegi in tudi za varno antitrombotično profilakso. To zahteva redno merjenje koagulacijskih parametrov, vključno s FVIII (IX), in dobro sodelovanje med hematologom, laboratorijem za hemostazo in osebjem na infekcijskem oddelku. Za kritično bolne se priporoča raven FVIII (IX) nad 50%, kar lahko dosegamo z bolusnimi odmerki ali kontinuirano infuzijo pripravka F. Slabost slednje je potreba po intravenskem kanalu samo za ta namen, po

drugi strani pa z bolusnimi odmerki dosegamo višje koncentracije, ki so potrebne pri invazivnih posegih (intubacija, vstavljanje kanalov, ipd). Pri bolnikih, ki niso v enoti intenzivne terapije, se priporoča vzdrževanje ravni FVIII (IX) nad 30%. V vsem ostalem se zdravljenje bolnika s hemofilijo (ali drugo motnjo hemostaze) ne sme razlikovati od priporočenega zdravljenja bolnika s COVID-19 (6,8). Podobno velja za cepljenje, kjer veljajo običajna priporočila, potrebno pa je zagotoviti vsaj 10% raven FVIII (oz. FIX pri hemofiliji B) pred intramuskularno injekcijo cepiva (11).



Slika 1. Aktivnost FVIII (IU/mL), D-dimera (mg/L) in antiXa (U/mL) so predstavljene na y-osi med 36 dni trajajočo hospitalizacijo (x-os prikazuje čas v dnevih). Bolnik je bil mehansko ventiliran do 18. dne; do tedaj je oktokog alfa in dalteparin prejemal v deljenih odmerkih na 12 ur, kasneje pa 1x dnevno (9).

Priporočila za obravnavo hematoloških malignih obolenj v času pandemije COVID-19 (povzeto po ESMO-EHA smernicah) (4):

- Za bolnike s hematološkimi malignimi obolenji in njihove svojce so še posebej pomembni preventivni ukrepi, kot so fizično distanciranje, nošnja mask, higiena rok, pogosto testiranje na SARS-CoV-2 (priporočen test je z metodo PCR), zmanjševanje ambulantnih obiskov (če niso nujni) in cepljenje.
- Cepljenje se priporoča vsem bolnikom s hematološkimi obolenji. Če je možno, se ga planira pred začetkom zdravljenja. Imunski odgovor je namreč zelo zmanjšan pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki so usmerjena proti limfocitom B (rituksimab). Obratno pa zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povečajo odgovor na cepljenje, ker blokirajo proteine programirane celične smrti. Zmanjšan odgovor na cepljenje imajo tudi bolniki, ki jemljejo zaviralce Brutonove tirozin kinaze (BTK), ruksolitininib in venetoklaks.

- Bolniki s COVID-19 ne sodijo na hematološki oddelek. Pred vsako hospitalizacijo je potrebno z metodo PCR izključiti okužbo s SARS-CoV-2, po preboleli okužbi sta potrebna 2 negativna brisa. Bolniki s hematološkimi obolenji ostanejo dlje pozitivni (v 60% preko 20 dni). Priporoča se tudi občasno testiranje med hospitalizacijo.
- Razmislek o uporabi G-CSF se priporoča vsem bolnikom z zmernim (10-20%) in visokim tveganjem (<20%) febrilne nevtropenije, posebej pri starejših bolnikih s pridruženimi obolenji.
- Okuženi hospitalizirani bolniki naj prejmejo profilakso z nizkomolekularnim heparinom.
- Po okužbi s SARS-CoV-2 je pred nadaljevanjem hematološkega zdravljenja potrebno počakati na odsotnost simptomov in 2 negativna PCR brisa; odločitev pa je odvisna tudi od agresivnosti hematološkega obolenja.
- Za indolentne limfome, vključno s kronično limfocitno levkemijo (KLL) in Waldenströmovo makroglobulinemijo, se svetuje »watch and wait« (pristop, če gre za nizko tumorsko breme oz. asimptomatske bolnike. Pred začetkom zdravljenja se priporoča cepljenje. Prednost imajo terapije, ki manj oslabijo bolnikovo imunost (brez anti-CD20) in ne zahtevajo hospitalizacije.
- Pri novo odkritih ali ponovljenih agresivnih limfomih je bolnike potrebno zdraviti brez odlašanja, v skladu s priporočili. Če pa se da, naj se bolnik vseeno cepi in se anti-CD20 terapija odloži za do 4 tedne.
- Posebnih modifikacij v zdravljenju bolnikov z diseminiranim plazmocitomom (DP) ni. Če so bolniki ob odkritju DP okuženi s SARS-CoV-2, se lahko zdravljenje DP za 14 dni odloži, v kolikor so malo ali asimptomatski in jih DP ne ogroža. V nasprotnem primeru pa terapijo DP prejmejo ob natančnem spremljanju COVID-19 okužbe. Pri simptomatskem COVID-19 se terapija za DP poskuša odložiti do popolnega izzvenetja okužbe. Pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju so bolj zaželene oralne terapije.
- Bolniki z mielodisplastičnim sindrom (MDS) se zdravijo po splošnih priporočilih; ni modifikacije.
- Pri bolnikih z akutno mieloično (AML) in akutno limfoblastno levkemijo (ALL), ki so sposobni za intenzivno kemoterapijo, se le-ta ne odlaga in tudi ne modificira. Pri Ph+ ALL pri odraslih velja razmisliti o zdravljenju brez kemoterapije (tirozin-kinazni inhibitor in steroidi).
- Pri s SARS-CoV-2 okuženih bolnikih z AML, ALL ali MDS se zdravljenje hematološke bolezni odloži za vsaj 2 tedna po izzvenetju simptomov in negativizaciji PCR testa. Priporoča se vsa dostopna antikovidna terapija vključno s podpornim zdravljenjem zaradi hematološke bolezni.
- Bolniki z novoodkrita mieloproliferativno boleznijo (MPN) in sočasno blago okužbo s SARS-CoV-2 lahko pričnejo zdravljenje MPN brez odlašanja, tudi se ne prekinja zdravljenje s tirozin-kinaznimi inhibitorji pri predhodno diagnosticirani

KML oz drugimi zdravili pri bolnikih s predhodno ugotovljeno MPN.

Cepljenje in antivirusna zdravila

Med hematološkimi obolenji je cepljenje relativno učinkovito pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom, indolentnim plazmocitomom, dlakastocelično levkemijo in mieloičnimi novotvorbami, najmanj učinkovito pa je pri bolnikih z limfoproliferativnimi obolenji (KLL in indolentni limfomi). Slabši odgovor na cepljenje imajo tudi bolniki, ki so prejeli terapijo, ki je povzročila deplecijo B limfocitov (rituksimab), anti-CD38 monoklonska protitelesa in JAK inhibitorje. Učinkovitost cepljenja se poveča s pozitivnim odmerkom. Bolniki, ki po presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) izgubijo imunost, se lahko cepijo 3 mesece po PKMC. Bolniki z zmanjšanim odgovorom na cepljenje potrebujejo druge preventivne ukrepe in zgodnje zdravljenje, da se prepreči težek potek COVID-19 (3).

Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld[®]) je indiciran za predekspozicijsko profilakso pri bolnikih z zmanjšanim odgovorom na cepljenje ali pri tistih, ki cepljenja ne morejo prejeti oz. le-to ni smiselno (aktivna hematološka bolezen, imunosupresivna terapija, bolniki po PKMC). Trajanje zaščite naj bi bilo 9-12 mesecev. Zdravilo je bilo pred kratkim odobreno tudi za zdravljenje COVID-19 (14). V času pandemije COVID-19 so bila v uporabi tudi druga monoklonska protitelesa, ki pa ne učinkujejo proti sedanjji različici virusa (3).

Ob aktivni okužbi s SARS-CoV-2 bolnik s hematološkim malignim obolenjem lahko prejme nirmatrelvir+ritonavir (Paxlovid[®]), s čimer lahko prepreči težji potek COVID-19. Zdravilo je v tabletah, potrebno je paziti na interakcije, ki jih ima z inhibitorji kinaz, venetoklaksom in številnimi drugimi zdravili. Podobno indikacijo ima molnupiravir. Remdesivir je bil prvo odobreno protivirusno zdravilo, namenjeno zdravljenju bolnikov s kovidno pljučnico.

S trajanjem pandemije in poznavanjem bolezni, možnosti preprečevanja in tudi uspešnega zdravljenja se bo najverjetneje tudi prognoza s SARS-CoV-2 okuženih bolnikov s hematološkimi obolenji še izboljšala. Potrebno pa je uporabiti vsa razpoložljiva sredstva in se prilagajati trenutnim razmeram.

LITERATURA

1. Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol* 2021;14:168.
2. Blennow O, Salmanton-García J, Nowak P, Itri F, Van Doesum J, López-García A, et al. Outcome of infection with omicron SARS-CoV-2 variant in patients with hematological malignancies: An EPICOVIDEHA survey report. *Am J Hematol* 2022; 97:E312-E317.
3. Langerbeins P, Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood* 2022; 140:236-52.
4. Buske C, Dreyling M, Alvarez-Larrán A, Apperley J, Arcaini L, Besson C, et al. Managing hematological cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO-EHA Interdisciplinary Expert Consensus. *ESMO Open* 2022;7.
5. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, von Lilienfeld-Toal M, Cordonnier C, et al. Recommendations for the

- management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia* 2022; 36:1467-80.
6. Hermans C, Lambert C, Sogorb A, Wittebole X, Belkhir L, Yombi JC. In-hospital management of persons with haemophilia and COVID-19: Practical guidance. *Haemophilia* 2020;26:768–72.
 7. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2022;20:2214-25.
 8. Pipe SW, Kaczmarek R, Srivastava A, Pierce GF, Makris M, Hermans C. Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. *Haemophilia* 2020;27: 41-8.
 9. Anžej Doma S, Lukič M. Severe COVID-19 Infection Management in a Patient with Mild Haemophilia-A Case Report. *Hematol Rep* 2022;14:103-7.
 10. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95:834-47.
 11. Kaczmarek R, El Ekiaby M, Hart DP, Hermans C, Makris M, Noone D, et al. Vaccination against COVID-19: Rationale, modalities and precautions for patients with haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2021;27:515-8.
 12. Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill* 2020; 25:2000895.
 13. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0247461.
 14. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:985-96.

COVID-19 PRI BOLNIKIH Z GIGANTOCELIČNIM ARTERITISOM

Jelka Kramarič^{1,2}, Rok Ješe¹, Matija Tomšič^{1,2}, Žiga Rotar^{1,2}, Alojzija Hočevar^{1,2}

¹Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

UVOD

Gigantocelični arteritis (GCA) je najpogostejši primarni sistemski vaskulitis velikih in srednjih arterij pri starejših od 50 let v Evropi in Severni Ameriki. Bolniki z GCA predstavljajo ranljivo populacijo s povečanim tveganjem za okužbe. Težak potek COVID-19 pri bolnikih z vaskulitisom povezujejo z višjo starostjo, višjim številom komorbidnosti, višjo aktivnostjo osnovne bolezni in zdravljenjem s prednizolonom ≥ 10 mg/dan. Cilj naše raziskave je bil ugotoviti pogostost okužbe in resnost poteka COVID-19 v kohorti bolnikov z GCA ter identificirati morebitne dejavnike tveganja za težak potek COVID-19.

METODE

V observacijsko raziskavo smo vključili bolnike z diagnosticiranim GCA med septembrom 2011 in februarjem 2020, pri katerih smo s pregledom zdravstvene dokumentacije Centralnega registra podatkov o pacientu (CRPP) ugotovili potrjeno okužbo s SARS-CoV-2 med marcem 2020 in februarjem 2022. Z vključenimi bolniki (ali izjemoma svojci) smo opravili telefonski razgovor po predhodno zastavljenem vprašalniku. Za bolnike, ki so bili hospitalizirani, smo preko CRPP pridobili dodatne podatke o poteku hospitalizacije.

REZULTATI

Od 314 bolnikov z na novo diagnosticiranim GCA v 102-mesečnem obdobju, je 49 bolnikov umrlo pred marcem 2020. Od preostalih 265 bolnikov je bila okužba s SARS-CoV-2 potrjena pri 55 (20,8 %) bolnikih, skupno smo zabeležili 57 primerov okužbe s SARS-CoV-2. V 44 (77,2 %) primerih smo ugotavljali blag, ter v 13 (22,8 %) primerih težak potek COVID-19 (slednji je bil opredeljen kot potreba po hospitalizaciji, smrt ali trombotični zaplet). Bolniki s težkim potekom COVID-19 so pogosteje imeli arterijsko hipertenzijo (12 [92,3 %] vs. 25 [56,8 %]; $p = 0,022$), srčno-žilne bolezni (7 [53,8 %] vs. 10 [22,7 %]; $p = 0,043$) in debelost (5 [38,5 %] vs. 5 [11,4 %]; $p = 0,038$). Niti odmerek prednizolona 1–5 mg/dan ($p = 0,483$) niti uporaba leflunomida ($p = 1,000$) nista bila povezana s težkim potekom COVID-19.

ZAKLJUČEK

Več kot petina bolnikov z GCA iz naše kohorte je imela težak potek COVID-19. Zdravljenje z leflunomidom ali nizkimi odmerki glukokortikoidov v naši kohorti ni bilo povezano s težkim potekom COVID-19.

Ključne besede: COVID-19, giantocelični arteritis, glukokortikoidi, leflunomid.

REFERENCA

Kramarič J, Ješe R, Tomšič M, Rotar Ž, Hočevar A. COVID-19 among patients with giant cell arteritis: a single-centre observational study from Slovenia. *Clin Rheumatol* 2022;41:2449-56.

POVEČANO IZRAŽANJE L-SELEKTINA NA MONOCITIH PRI SISTEMSKI SKLEROZI JE POVEZANO S PRISOTNOSTJO AVTOPROTITELES

Neža Brezovec^{1,2}, Katja Perdan-Pirkmajer^{1,3}, Tadeja Kuret⁴, Blaž Burja^{1,3},

Snežna Sodin-Šemrl^{1,5}, Saša Čučnik^{1,2}, Katja Lakota^{1,5}

¹Klinični oddelek za revmatologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; ²Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani; ³Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ⁴Institut za biologijo celice, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani; ⁵Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije, Univerza na Primorskem, Koper

IZVLEČEK

Monociti se pomembno vpletajo v patogenezo sistemske skleroze (SSc), pri tem ima vlogo tudi spremenjena migracija. Namen naše študije je bil ovrednotiti površinsko izraženost adhezijskih in kemotaktičnih molekul (L-selektin (CD62L), CD11b, CCR2, CCR5) na monocitih bolnikov s SSc ter izražanje povezati s klinično sliko bolezni. Vključili smo 38 bolnikov s SSc ter 36 zdravih kontrol, ki so se ujemale po starosti in spolu. S pomočjo pretočne citometrije smo analizirali monocite iz polne krvi ter monocite, ki smo jih v kulturi tretirali s serumom, poleg tega smo v serumu določali tudi topno obliko CD62L. Pri bolnikih s SSc smo našli povečano koncentracijo topnega CD62L v serumu ter povečano izražanje CD62L na površini monocitov. Med bolniki, ki so imeli določena avtoprotitelesa značilna za SSc, je bilo površinsko izražanje CD62L na monocitih najnižje pri bolnikih s prisotnimi avtoprotitelesi proti PM/Scl in najvišje pri bolnikih z avtoprotitelesi proti topoizomerazi I (ATA). Tretiranje monocitov zdrave kontrole s serumom bolnikov, pozitivnim na ATA, se je odrazilo v povečanem površinskem izražanju CD62L. Monociti bolnikov s SSc, posebno tistih z ATA, ki običajno nakazujejo na hujši potek bolezni, imajo zaradi večje površinske izraženosti CD62L večji potencial migracije v tkiva, kar lahko prispeva k patogenezi SSc.

Gljučne besede: sistemska skleroza, monociti, L-selektin, CD62L.

UVOD

Patogeneza sistemske skleroze (SSc) še vedno ni povsem pojasnjena, vendar je znano, da monociti in celice monocitne linije sodelujejo v patoloških procesih, ki vodijo v razvoj in napredovanje bolezni (1). Pri bolnikih s SSc najdemo večje število monocitov (2), povečano število monocitov pa je tudi dober označevalec slabih izidov pri drugih fibrotičnih boleznih (3). Migracija monocitov iz krvnega obtoka v tkiva se začne s kotaljenjem celic po površini endotelija, ki mu sledi adhezija na površino in končna transmigracija. Pri tem sodelujejo različne adhezijske molekule, kot so selektini in integrini, ter kemotaktične molekule kot so kemokini (4). Namen naše študije je bil raziskati površinsko izražanje adhezijskih molekul CD62L in CD11b ter kemotaktičnih molekul CCR2 in CCR5 na monocitih bolnikov s SSc in najti povezave s kliničnim potekom bolezni.

METODE

V študijo smo vključili 38 bolnikov s SSc ter 36 po starosti in spolu ujemajočih zdravih kontrol. Na monocitih iz polne krvi smo določali površinsko izražanje molekul CD62L, CD11b, CCR2 ter CCR5 s pretočno citometrijo. Z negativno selekcijo izolirane monocite smo v kulturi tretirali s serumom zdravih kontrol bolnikov, pozitivnim na protitelesa proti topoizomerazi I (ATA), (24 h, 50 % serum) in analizirali površinsko izražanje CD62L. Topno obliko CD62L v serumu smo določali z encimsko imunsko metodo na trdnem nosilcu. Podatke smo analizirali s programom Graphpad Prism 9.3.0 ter uporabili statistične teste kot so Studentov t-test, test Mann–Whitney, test ANOVA ali test Kruskal–Wallis glede na izhodne podatke.

REZULTATI

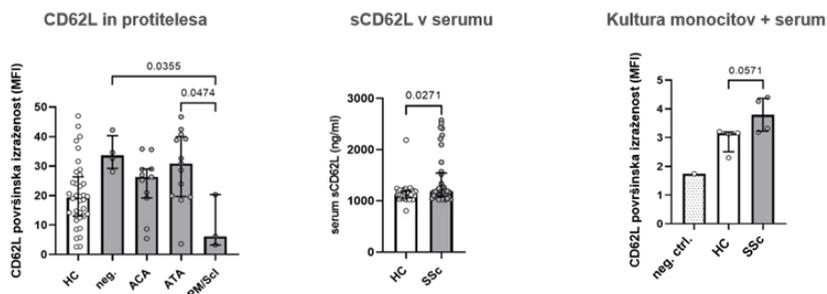
Površinsko izražanje CD62L na monocitih je bilo statistično značilno višje pri bolnikih s SSc v primerjavi z zdravimi kontrolami, medtem ko razlike v izražanju CD11b, CCR2 in CCR5 niso bile opazne (Tabela 1).

Tabela 1. Površinsko izražanje molekul CD62L, CD11b, CCR2 in CCR5 na monocitih.

	Molekula	MFI mediana (IQR)			p vrednost
		Negativna kontrola (FMO)	SSc	Zdrave kontrole	
Monociti	CD62L	1.6	27.6 (16.8)	19.4 (13.3)	*0.019
	CD11b	0.7	26.1 (44.7)	45.3 (36.2)	0.065
	CCR2	0.2	17.1 (13.5)	18.7 (9.5)	0.211
	CCR5	0.4	3.1 (1.7)	3.5 (2.1)	0.302

Vrednosti so predstavljene kot mediana MFI z IQR. Legenda: FMO, fluorescence minus one; IQR, medkvartilni razmik; MFI, mediana intenzitete fluorescence.

Izražanje CD62L na monocitih je bilo povezano s prisotnostjo za SSc značilnih avtoprotiteles (Slika 1a). Najvišje izražanje je bilo opazno pri bolnikih, negativnih na ATA, anticentromerna protitelesa (ACA) ter protitelesa proti PM/Scl. CD62L je bil bolj izražen pri bolnikih z ATA kot pri bolnikih z ACA, daleč najnižje pa je bil izražen pri bolnikih s protitelesi proti PM/Scl, ki nakazujejo na prekrivanje SSc z miozitisom (5). Topna oblika CD62L v serumu je bila tudi povišana pri bolnikih s SSc v primerjavi z zdravimi kontrolami (Slika 1b). Obenem je bila površinska izraženost CD62L na monocitih zdrave kontrole višja, če so bili tretirani s serumom bolnikov s SSc, pozitivnim na ATA, kot pa če so bili tretirani s serumom zdravih kontrol (Slika 1c).



Slika 1. CD62L pri sistemski sklerozi. a) Površinsko izražanje CD62L na monocitih bolnikov s sistemsko sklerozo glede na prisotna avtoprotitelesa. b) Topna oblika CD62L v serumu bolnikov s sistemsko sklerozo in zdravih kontrol. c) Površinska izraženost CD62L na monocitih zdrave kontrole, ki so bili tretirani s serumom zdravih kontrol ($n=4$) ali bolnikov s SSc ($n=4$), ki so pozitivni na ATA. Legenda: ACA, anticentromerna protitelesa; ATA, protitelesa proti topoizomerazi I; HC, zdrave kontrole; neg., ACA, ATA, PM/ScI negativno; sCD62L, topna oblika CD62L (soluble CD62L); SSc, sistemska skleroza.

ZAKLJUČEK

Monociti bolnikov s SSc so imeli povečano površinsko izražanje CD62L v primerjavi z zdravimi kontrolami, kar se je odražalo tudi v višji koncentraciji topnega serumskega CD62L, ki nastane pri transmigraciji monocitov v tkivo. Med bolniki s SSc z določenimi protitelesi, je bil CD62L najvišje izražen pri bolnikih z ATA, ki so povezana s hujšo, difuzno kožno obliko SSc (6). Prav tako je serum SSc s prisotnimi ATA povzročil povečano površinsko izražanje CD62L na monocitih zdrave kontrole v kulturi. CD62L je vpleten v začetno prilepljanje levkocitov na površino endotelija, zato naši rezultati kažejo na to, da imajo monociti bolnikov s SSc, posebno tistih z ATA, večji potencial migracije v tkiva, kar lahko prispeva v patogenezi bolezni.

LITERATURA

1. Kania G, Rudnik M, Distler O. Involvement of the myeloid cell compartment in fibrogenesis and systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:288-302.
2. Lescoat A, Lecureur V, Roussel M, Sunnaram BL, Ballerie A, Coiffier G, et al. CD16-positive circulating monocytes and fibrotic manifestations of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2017;36:1649-54.
3. Scott MKD, Quinn K, Li Q, Carroll R, Warsinske H, Vallania F, et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Resp Med* 2019;7:497-508.
4. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nature Rev Immunol* 2011;11(11):762-74. doi: 10.1038/nri3070.
5. Benfaremo D, Svegliati S, Paolini C, Agarbaty S, Moroncini G. Systemic Sclerosis: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* 2022;10:163.
6. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin Med* 2015;15:Suppl 6:s58-s63.

AVTOLOGNE MEZENHIMSKE MATIČNE CELICE ZA ZDRAVLJENJE KRONIČNE HUMORALNE ZAVRNITVE PRESAJENE LEDVICE

Željka Večerić-Haler, Miha Arno

Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Z napredkom transplantacijske medicine in dostopnostjo novih imunosupresivnih zdravil se je kratkoročno preživetje presajene ledvice izboljšalo, vendar je dolgoročno preživetje nezadovoljivo, saj večina prejemnikov razvije kronično zavrnitev posredovano s protitelesi (angl. antibody-mediated rejection, ABMR). V zadnjem desetletju je prišlo do pomembnega znanstvenega napredka na področju zdravljenja z različnimi vrstami matičnih celic. Dosedanje predklinične in klinične raziskave potrjujejo imunomodulatorno delovanje mezenhimskih matičnih stromalnih celic (MSC), ki je v veliki meri posredovano s stimulacijo nastajanja regulatornih limfocitov T. Glede na dostopno literaturo po zdravljenju z matičnimi celicami pri prejemnikih presajene ledvice pomembnejših stranskih učinkov ali periproceduralnih zapletov doslej ni bilo. V klinični raziskavi izvedeni v UKC Ljubljana smo pri prejemnikih presajene ledvice s histološko dokazano kronično ABMR želeli opredeliti učinkovitost in varnost zdravljenja z MSC v kombinaciji s standardno terapijo zavrnitve. Avtologne MSC do pričetka naše raziskave še niso bile uporabljene pri prejemnikih presajene ledvice z ABMR. Učinkovitost in varnost zdravljenja smo opredeljevali z oceno delovanja presajene ledvice, klasično histološko in molekularno analizo ledvične biopsije, opredelitvijo ravni protiteles proti neskladnim antigenom darovalca presajene ledvice (angl. donor-specific antibodies, DSA), neželenih učinkov in preživetja presajene ledvice. Pričujoči prispevek podaja kratki pregled literature o dosedanjih predkliničnih in kliničnih rezultatih uporabe MSC na področju presaditve ledvic ter izkušnje Centra za transplantacijo ledvic KO za nefrologijo UKC Ljubljana pri zdravljenju bolnikov s pozno kronično ABMR z avtolognimi MSC.

Ključne besede: mezenhimske matične celice, matične celice, stromalne celice, MSC, humoralna zavrnitev presajene ledvice, presaditev ledvice, zavrnitev.

UVOD

Presaditev ledvice je zdravljenje izbire za bolnike s končno ledvično odpovedjo, saj v primerjavi z dializo zagotavlja boljšo kakovost življenja in podaljša pričakovano življenjsko dobo. Dolgoročno preživetje presajene ledvice žal ni optimalno. Glavni vzrok odpovedi presajene ledvice je napredujoča okvara vseh delov nefrona z razvojem intersticijske fibroze, tubulne atrofije, žilne okvare in glomeruloskleroze, ki so v večini primerov povzročeni s kronično zavrnitvijo presadka. S protitelesi posredovana zavrnitev presajene ledvice (angl. antibody-mediated rejection, ABMR) oz. humoralna zavrnitev, je vzrok za več kot 70 % odpovedi presajene ledvice 1 leto po presaditvi.

Večina poznih odpovedi presajenih ledvic je povezana s protitelesnim odgovorom na presadek, pri čemer aktivacija limfocitov B in plazmatk privede do tvorbe protiteles proti neskladnim antigenom darovalca presajene ledvice (angl. donor-specific antibodies, DSA). Med aloprotitelesi, ki so dokazano vpletena v patofiziologijo odpovedi presadka, so protitelesa proti neskladnim humanim levkocitnim antigenom (HLA) darovalca presajene ledvice. Patofiziološko vlogo pri nastanku in razvoju zavrnitve pa imajo tudi protitelesa usmerjena na druge antigene, kot npr. antiendotelna protitelesa in protitelesa proti receptorju za angiotenzin 1.

Pri bolnikih z napredovalim odpovedovanjem delovanja presajene ledvice še vedno nimamo na voljo učinkovitega, za bolezen specifičnega zdravljenja (1, 2).

Raziskovanja z mezenhimijskimi stromalnimi celicami (MSC) na področju ledvičnih bolezni so se pričela pred nekaj več kot 15 leti. Že po opravljenih pionirskih raziskavah je bilo razvidno, da MSC vplivajo na diferenciacijo in proliferacijo limfocitov T in B, dendritičnih celic ter makrofagov in lahko na več ključnih točkah zavirajo aloimunski odziv. Zdravljenje z MSC se sedaj zaradi svoje prepoznane imunomodulatorne vloge pojavlja kot nova, dodatna možnost zmanjšanja in upočasnitve napredovanja kroničnih imunološko pogojenih sprememb po presaditvi. Še več, tovrstno zdravljenje pri prejemnikih solidnega presadka obeta možnost zmanjšanja ali celo popolne ukinitve nefrotoksične imunosupresivne terapije.

VARNOST IN UČINKOVITOST MSC V ŽIVALSKEM MODELU LEDVIČNE OKVARE

Mehanizmi, preko katerih MSC delujejo na efektorske celice imunskega odziva, še niso popolnoma razumljeni. Učinki MSC so najverjetneje posredovani preko izločanja citokinov, rastnih dejavnikov in miRNA, ki jih MSC prenesejo v neposredno bližino tarčnih celic ali pa slednji potujejo zapakirani v zunajcelične vezikle. Doslej opravljene raziskave na živalskem modelu so pokazale, da lahko MSC uspešno uravnavajo imunski odziv in tako vplivajo na ohranitev ali popravo ledvičnega delovanja. Dokazali so, da MSC vplivajo na pridobljeni in prirojeni imunski sistem gostitelja s preprečevanjem aktivacije in proliferacije limfocitov T in B (3, 4), s spodbujanjem nastanka CD4+FOXP3+ regulatornih limfocitov T (Tregs) (5) in tudi z zaviranjem dozorevanja dendritičnih celic ter z reprogramiranjem monocitov in makrofagov iz provnetnega v protivnetno stanje. Pokazalo se je, da MSC zavirajo aktivacijo spominskih limfocitov T sproženo s citokini ali aloantigeni poglobitnega in nepoglobitnega kompleksa HLA (6, 7). Neposredno v prizadetem ledvičnem tkivu MSC zmanjšujejo apoptozo tubulnih celic in oksidativni stres (8). Poleg tega MSC spodbujajo angiogenezo, zmanjšujejo infiltracijo vnetnih celic in delujejo antifibrogeno. Celokupno vsi naštetih koristni učinki prispevajo k popravljanju tkivne poškodbe in zmanjšanju nastajanja fibroze. Največji dosežki pri uporabi MSC na predkliničnem nivoju so povezani z razvojem mešanega himerizma. Mešani himerizem se nanaša na imunološko stanje, v katerem obsega limfohematopoetski sistem prejemnika alogenskih hematopoetskih matičnih celic mešanico gostiteljevih in darovalčevih celic in je povezano s t.i. transplantacijsko toleranco. Indukcija mešanega himerizma je trenutno edini način zdravljenja, ki je bil uspešno prenesen na velike eksperimentalne živali in na kliniko.

Kljub vzpodbudnim rezultatom na predklinični ravni poteka translacija rezultatov na bolnike razmeroma počasi. K temu dejstvu v veliki meri prispeva negotovost glede morebitnih stranskih učinkov, še zlasti dolgoročnih. Posledično je zdravljenje z matičnimi celicami pri ledvičnih boleznih še vedno v zgodnjih fazah kliničnega preizkušanja (večinoma faza I) in je o njihovi varnosti ter učinkovitosti mogoče sklepati pretežno iz objav posameznih primerov ali serij primerov bolnikov z določeno ledvično boleznijo.

VARNOST IN UČINKOVITOST MSC PRI BOLNIKI S PRESAJENO LEDVICO

Trenutno je v podatkovni zbirki Nacionalnega inštituta za zdravje (*ClinicalTrials.gov*) registriranih približno 80 raziskav, ki so ali v teku ali že zaključene ter ocenjujejo varnost in učinkovitost aplikacije MSC pred, med ali po presaditvi ledvice. Prvi so MSC pri 2 bolnikih s presajeno ledvico aplicirali raziskovalci Inštituta Mario Negri v Italiji (9). V pionirski raziskavi so preverjali varnost in učinkovitost avtolognih MSC izoliranih iz kostnega mozga. MSC so aplicirali intravensko v odmerku $1-2 \times 10^6$ celic/kg sedem dni po presaditvi ledvice. Pri obeh bolnikih je prišlo do prehodnega poslabšanja ledvičnega delovanja, ki se je nato postopno popravilo. Zaključili so, da na rezultate zdravljenja vpliva čas aplikacije MSC, saj je aplikacija MSC po presaditvi povzročila migracijo presajenih celic v ledvični presadek ter sočasno obsežno infiltracijo nevtrofilcev in komponent komplementa. Ista raziskovalna skupina je zato v sledeči raziskavi protokol spremenila na način, da so MSC aplicirali en dan pred načrtovano presaditvijo ledvice živega darovalca (10). Oba vključena bolnika sta imela po enem letu odlično delovanje presadka, pri enem od bolnikov so lahko popolnoma ukinili imunosupresivno zdravljenje (kasnejše raziskovalne skupine tega niso uspele ponoviti). Od takrat je bilo pri bolnikih s presajeno ledvico opravljenih več raziskav z uporabo avtolognih MSC, in sicer z različnimi cilji: sprožitev tolerance na alogenski presadek, zdravljenje subklinične in klinične zavrtnitve, zmanjšanje napredovanja intersticijske fibroze/tubulne atrofije ter z namenom zmanjšanja celotnega odmerka indukcijskega ali vzdrževalnega imunosupresivnega zdravljenja. Na področju uporabe avtolognih MSC je največja doslej opravljena raziskava (11) vključila več kot 100 bolnikov, pri katerih so preučevali prednosti aplikacije avtolognih MSC v zgodnjem obdobju po presaditvi v kombinaciji z običajnim in zmanjšanim odmerkom imunosupresivne terapije (inhibitorja kalcinevrina). Po enoletnem spremljanju se je izkazalo, da je zdravljenje z MSC omogočilo hitrejšo popravo ledvičnega delovanja po presaditvi. Pri prejemnikih MSC je bilo bistveno manj akutnih T celičnih zavrtnitev, manj oportunističnih okužb in manj škodljivih učinkov zdravlil. Delovanje presajene ledvice po enem letu je bilo primerljivo v vseh skupinah. Najkasnejše obdobje po presaditvi ledvice, ko so aplicirali MSC, je bilo 6 mesecev. Reinders in sodelavci so za zdravljenje bolnikov, pri katerih so bili v protokolnih biopsijah znaki subklinične zavrtnitve ali napredujoče intersticijske fibroze, uporabili odloženo aplikacijo (tj. do 6 mesecev po presaditvi) avtolognih MSC izoliranih iz kostnega mozga (12). V raziskavi neželenih učinkov niso ugotavljali. Podobni rezultati so bili pridobljeni z uporabo alogenskih MSC darovalca presajene ledvice (angl. *donor-derived MSC*) (13, 14), kjer so bolnikom, ki so prejeli MSC lahko zmanjšali imunosupresivno zdravljenje, ne da bi to vplivalo na povečan pojav zavrtnitvenih

reakcij, delovanje ali preživetje ledvičnega presadka. Začetne izkušnje z neavtolognimi MSC so utrle pot za uporabo že pripravljenih alogenskih MSC (t.i. MSC tretjih oseb, ki ne izvirajo od darovalca presajene ledvice; angl. *third party MSC*), kar ima neprecenljivo prednost njihove takojšnje razpoložljivosti za uporabo pri presaditvi. Sun in sod. so prvi poročali o uporabi alogenskih MSC tretje osebe izoliranih iz popkovine, pri čemer niso opažali stranskih učinkov (15). Čeprav so Erpicum in sodelavci (16) podali podobne rezultate pri uporabi MSC tretje osebe kot predhodne raziskave, se je izkazalo, da je kar 40 % bolnikov razvilo *de novo* DSA. Dreyer in sodelavci so nedavno poročali o rezultatih kliničnega preskušanja, ki ocenjuje varnost ene same infuzije MSC tretje osebe aplicirane 6 mesecev po presaditvi ledvice s sočasnim zmanjšanjem vzdrževalne imunosupresije (17). Da bi zmanjšali tveganje alozenzibilizacije, so oblikovali strategijo alokacije ustreznega celičnega presadka na način, da so izključili tiste MSC, ki so bile v imunološkem neskladju s presajeno ledvico. V nasprotju z zgoraj omenjeno raziskavo se pri nobenem od bolnikov niso razvila *de novo* DSA, vendar pa tudi po aplikaciji MSC ni prišlo do ugodnega imunološkega učinka. Rezultat kaže na to, da ima aplikacija MSC v kasnem obdobju po presaditvi ledvice verjetno omejene imunomodulatorne učinke.

IZKUŠNJE S PRESAJANJEM MSC BOLNIKOM PO PRESADITVI LEDVICE V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA

V Centru za transplantacijo ledvic Kliničnega oddelka za nefrologijo UKC Ljubljana smo leta 2018 zasnovali klinično raziskavo faze I/II, s katero smo želeli opredeliti varnost in učinkovitost avtolognih MSC izoliranih iz kostnega mozga pri bolnikih s kronično ABMR v kasnem obdobju po presaditvi ledvice. Šlo je za enocentrično, prospektivno, interventno raziskavo serije primerov (ClinicalTrials.gov, NCT03585855), v kateri so bolniki z dokazano kronično ABMR po zaključku standardnega zdravljenja (vključno s kortikosteroidi, membransko plazmaferezo in intravenskimi imunskimi globulini) dodatno prejeli avtologne MSC, izolirane iz kostnega mozga (3×10^6 celic/kg telesne teže). Bolnike smo po zaključenem zdravljenju redno spremljali, in sicer s planiranimi ambulantnimi kontrolami 1, 3, 6 in 9 mesecev po presaditvi MSC (ko smo ocenili delovanje presajene ledvice ter opravili imunološke preiskave in UZ Doppler presajene ledvice) in 12 mesecev po presaditvi MSC (ko smo opravili zaključno oceno, vključno z biopsijo ledvice in preverili ravni DSA). Primarni cilj raziskave je bil ugotavljanje varnosti presaditve MSC z ugotavljanjem neželenih učinkov v skladu s CTCAE kriteriji in izgubo presadka po zdravljenju. Sekundarni cilji so vključevali oceno delovanja presadka ter spremembe ovrednotene s standardno histološko in molekularno analizo ledvične biopsije (angl. molecular microscope diagnostic system, MMDx).

V raziskavo smo vključili 3 bolnike, ki so poleg standardnega zdravljenja ABMR (metilprednizolon, plazmafereza in intravenski imunoglobulini) dodatno prejeli še do tri odmerke MSC po 1×10^6 celic/kg. Klinični podatki in izidi v pogledu delovanja in preživetja presajene ledvice so predstavljeni v Sliki 1.

BOLNIK	KLINIČNI PODATKI	DELOVANJE PRESAJENE LEDVICE																																																																								
#1	Spol: M Starost: 53 let Vzrok ledvične odpovedi: ADPKD Čas po tx: 9 let	<table border="1"> <caption>Data for Patient #1</caption> <thead> <tr> <th>Date</th> <th>eGF</th> <th>ECC</th> <th>Cr EDTA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PRED MSC</td><td>35</td><td>48</td><td>32</td></tr> <tr><td>13.03.2019</td><td>25</td><td>45</td><td>30</td></tr> <tr><td>20.03.2019</td><td>35</td><td>42</td><td>35</td></tr> <tr><td>29.03.2019</td><td>32</td><td>35</td><td>32</td></tr> <tr><td>23.04.2019</td><td>32</td><td>32</td><td>32</td></tr> <tr><td>29.04.2019</td><td>23</td><td>30</td><td>25</td></tr> <tr><td>15.05.2019</td><td>30</td><td>30</td><td>28</td></tr> <tr><td>18.06.2019</td><td>28</td><td>30</td><td>28</td></tr> <tr><td>5.07.2019</td><td>28</td><td>30</td><td>28</td></tr> <tr><td>1.08.2019</td><td>26</td><td>30</td><td>26</td></tr> <tr><td>19.08.2019</td><td>25</td><td>28</td><td>25</td></tr> <tr><td>18.11.2019</td><td>23</td><td>25</td><td>23</td></tr> <tr><td>23.01.2020</td><td>25</td><td>25</td><td>25</td></tr> <tr><td>6.02.2020</td><td>23</td><td>23</td><td>23</td></tr> <tr><td>11.03.2020</td><td>25</td><td>23</td><td>25</td></tr> <tr><td>20.04.2020</td><td>20</td><td>18</td><td>20</td></tr> <tr><td>8.05.2020</td><td>25</td><td>20</td><td>20</td></tr> </tbody> </table>	Date	eGF	ECC	Cr EDTA	PRED MSC	35	48	32	13.03.2019	25	45	30	20.03.2019	35	42	35	29.03.2019	32	35	32	23.04.2019	32	32	32	29.04.2019	23	30	25	15.05.2019	30	30	28	18.06.2019	28	30	28	5.07.2019	28	30	28	1.08.2019	26	30	26	19.08.2019	25	28	25	18.11.2019	23	25	23	23.01.2020	25	25	25	6.02.2020	23	23	23	11.03.2020	25	23	25	20.04.2020	20	18	20	8.05.2020	25	20	20
Date	eGF	ECC	Cr EDTA																																																																							
PRED MSC	35	48	32																																																																							
13.03.2019	25	45	30																																																																							
20.03.2019	35	42	35																																																																							
29.03.2019	32	35	32																																																																							
23.04.2019	32	32	32																																																																							
29.04.2019	23	30	25																																																																							
15.05.2019	30	30	28																																																																							
18.06.2019	28	30	28																																																																							
5.07.2019	28	30	28																																																																							
1.08.2019	26	30	26																																																																							
19.08.2019	25	28	25																																																																							
18.11.2019	23	25	23																																																																							
23.01.2020	25	25	25																																																																							
6.02.2020	23	23	23																																																																							
11.03.2020	25	23	25																																																																							
20.04.2020	20	18	20																																																																							
8.05.2020	25	20	20																																																																							
#2	Spol: M Starost: 56 let Vzrok ledvične odpovedi: neznan Čas po tx: 9 let	<table border="1"> <caption>Data for Patient #2</caption> <thead> <tr> <th>Date</th> <th>eGF</th> <th>ECC</th> <th>Cr EDTA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PRED MSC</td><td>20</td><td>24</td><td>26</td></tr> <tr><td>13.05.2019</td><td>28</td><td>24</td><td>28</td></tr> <tr><td>28.06.2019</td><td>28</td><td>24</td><td>28</td></tr> <tr><td>5.07.2019</td><td>27</td><td>24</td><td>27</td></tr> <tr><td>11.07.2019</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td></tr> <tr><td>18.07.2019</td><td>22</td><td>24</td><td>22</td></tr> <tr><td>18.07.2019</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td></tr> <tr><td>26.07.2019</td><td>30</td><td>24</td><td>30</td></tr> <tr><td>27.08.2019</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td></tr> <tr><td>22.10.2019</td><td>19</td><td>24</td><td>19</td></tr> <tr><td>20.01.2020</td><td>17</td><td>24</td><td>17</td></tr> <tr><td>20.04.2020</td><td>16</td><td>24</td><td>16</td></tr> <tr><td>3.07.2020</td><td>16</td><td>24</td><td>16</td></tr> </tbody> </table>	Date	eGF	ECC	Cr EDTA	PRED MSC	20	24	26	13.05.2019	28	24	28	28.06.2019	28	24	28	5.07.2019	27	24	27	11.07.2019	24	24	24	18.07.2019	22	24	22	18.07.2019	24	24	24	26.07.2019	30	24	30	27.08.2019	24	24	24	22.10.2019	19	24	19	20.01.2020	17	24	17	20.04.2020	16	24	16	3.07.2020	16	24	16																
Date	eGF	ECC	Cr EDTA																																																																							
PRED MSC	20	24	26																																																																							
13.05.2019	28	24	28																																																																							
28.06.2019	28	24	28																																																																							
5.07.2019	27	24	27																																																																							
11.07.2019	24	24	24																																																																							
18.07.2019	22	24	22																																																																							
18.07.2019	24	24	24																																																																							
26.07.2019	30	24	30																																																																							
27.08.2019	24	24	24																																																																							
22.10.2019	19	24	19																																																																							
20.01.2020	17	24	17																																																																							
20.04.2020	16	24	16																																																																							
3.07.2020	16	24	16																																																																							
#3	Spol: M Starost: 26 let Vzrok ledvične odpovedi: IgA nefropatija Čas po tx: 5 let	<table border="1"> <caption>Data for Patient #3</caption> <thead> <tr> <th>Date</th> <th>eGF</th> <th>ECC</th> <th>Cr EDTA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PRED MSC</td><td>28</td><td>24</td><td>28</td></tr> <tr><td>8.05.2019</td><td>30</td><td>24</td><td>30</td></tr> <tr><td>16.05.2019</td><td>24</td><td>24</td><td>24</td></tr> <tr><td>25.05.2019</td><td>19</td><td>24</td><td>19</td></tr> <tr><td>27.05.2019</td><td>20</td><td>24</td><td>20</td></tr> <tr><td>7.06.2019</td><td>22</td><td>24</td><td>22</td></tr> <tr><td>13.06.2019</td><td>21</td><td>24</td><td>21</td></tr> <tr><td>20.06.2019</td><td>20</td><td>24</td><td>20</td></tr> <tr><td>4.07.2019</td><td>16</td><td>18</td><td>16</td></tr> <tr><td>10.07.2019</td><td>10</td><td>18</td><td>10</td></tr> <tr><td>24.07.2019</td><td>0</td><td>18</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	Date	eGF	ECC	Cr EDTA	PRED MSC	28	24	28	8.05.2019	30	24	30	16.05.2019	24	24	24	25.05.2019	19	24	19	27.05.2019	20	24	20	7.06.2019	22	24	22	13.06.2019	21	24	21	20.06.2019	20	24	20	4.07.2019	16	18	16	10.07.2019	10	18	10	24.07.2019	0	18	0																								
Date	eGF	ECC	Cr EDTA																																																																							
PRED MSC	28	24	28																																																																							
8.05.2019	30	24	30																																																																							
16.05.2019	24	24	24																																																																							
25.05.2019	19	24	19																																																																							
27.05.2019	20	24	20																																																																							
7.06.2019	22	24	22																																																																							
13.06.2019	21	24	21																																																																							
20.06.2019	20	24	20																																																																							
4.07.2019	16	18	16																																																																							
10.07.2019	10	18	10																																																																							
24.07.2019	0	18	0																																																																							

Legenda: ABMR - s protitelesi posredovana zavrnitev presajene ledvice, MSC - mezenhimske stromalne celice, oGF - ocenjena glomerulna filtracija, ECC - 24 urni očistek kreatinina, Cr EDTA - glomerulna filtracija izmerjena s pomočjo ⁵¹Cr-EDTA, ADPKD - avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic.

Rezultati po zaključenem enoletnem sledenju niso pokazali učinkovitosti zdravljenja z MSC, saj smo pri dveh bolnikih opazili zvezni upad glomerulne filtracije, ki je bil primerljiv z rezultati našega centra ob standardnem zdravljenju ABMR. Prav tako nismo dokazali histopatološkega ali molekularnega izboljšanja ledvične okvare povzročene z ABMR. Rezultati imunološke analize so pokazali, da lahko zdravljenje z avtolognimi MSC, če ga apliciramo v poznem post transplantacijskem obdobju, dodatno aktivira odziv limfocitov T, kar lahko celo okrepi proces zavrnitve (18).

Pri enem od bolnikov je prišlo do hudih neželenih učinkov, ki so spominjali na sindrom kapilarnega leaka ter so zahtevali odstranitev presajene ledvice 2 meseca po aplikaciji MSC in predčasno prekinitev raziskave (19). K slabemu izidu zdravljenja je lahko vsaj delno pripomoglo dejstvo, da imajo bolniki po presaditvi ledvice pridobljeno okvaro kostnega mozga zaradi večletnega prejetja imunosupresivne terapije. Posledično imajo lahko MSC izolirane iz kostnega mozga teh bolnikov slabše morfološke lastnosti in manjše proliferacijske zmožnosti, s tem pa tudi manjši terapevtski potencial.

V letu 2019 je bilo v raziskavo vključenih 5 bolnikov, 2 sta bila izključena (eden zaradi suma na neoplazmo vranice in izmerjeno GF < 20 ml/min; pri drugem bolniku smo ugotavljali primeren odziv na standardno zdravljenje in se za MSC nismo odločili). Celokupno so 3 bolniki prejeli MSC. Posamezne aplikacije MSC so ponazorjene s puščicami. Bolnik #2 je prejel le dva odmerka MSC zaradi pojava neopredeljene, neinfektivne driske po drugem odmerku MSC. Pri bolniku #1 in bolniku #2 nismo ugotavljali izboljšanja delovanja presajene ledvice, niti histološko-molekularnih pokazateljev zmanjšanja ledvične okvare v sklopu ABMR. Pri bolniku #3 smo po presaditvi MSC ugotavljali hude neželene učinke, pri čemer je prišlo do izgube presadka dva meseca po infuziji MSC. Tekom dosedanjega spremljanja dodatnih stranskih učinkov pri bolniku #1 in bolniku #2 ni bilo.

ZAKLJUČEK

Navdušenje nad potencialom matičnih celic za izboljšanje rezultatov zdravljenja bolnikov z neozdravljivimi boleznimi, kot je kronična zavrnitev presajene ledvice, je razumljivo. Na področju presaditve ledvic smo priča stalnemu napredku, kjer se je zdravljenje z MSC izkazalo za varno in učinkovito v smislu boljšega delovanja presadka, manjšega števila zavrnitev in je celo dopuščalo možnost zmanjševanja ali ukinjanja nefrotoksične imunosupresije. Na osnovi dosedanjih raziskav pa ni mogoče spregledati dejstva, da je bilo zdravljenje varno le, ko je bila aplicirano v zgodnjem obdobju po presaditvi ali tik pred presaditvijo ledvice ter v primerih, ko so bile MSC avtolognega izvora ali so izvirale iz darovalca presajene ledvice. Na področju uporabe MSC pri bolnikih s presajenimi solidnimi organi ostaja še mnogo nerazjasnenih vprašanj, od potencialnih indikacij in zadržkov za tovrstno zdravljenje, ustreznega odmerka MSC, števila ponovitev, časovne razporeditve, sočasnosti ostale imunosupresije in še mnogo drugih. Za natančno pojasnitev terapevtskega potenciala MSC, kakor tudi njihovo dolgoročno varnost, bodo potrebne nadaljnje poglobljene predklinične in klinične raziskave.

LITERATURA

1. Oblak T, Lindic J, Gubensek J, Kveder R, Ales Rigler A, Skoberne A, et al. Treatment of antibody-mediated rejection of kidney grafts with bortezomib and/or rituximab compared to standard regimen: experience of Slovene National Center. *Clin Nephrol* 2017;88:91-6.
2. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Kandus A, Arnol M, Lindic J, Kovac D, et al. Treatment of Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation - 10 Years' Experience With Apheresis at a Single Center. *Ther Apher Dial* 2016;20:240-5.
3. Tabera S, Perez-Simon JA, Diez-Campelo M, Sanchez-Abarca LI, Blanco B, Lopez A, et al. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes. *Haematologica* 2008;93:1301-9.
4. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002;99:3838-43.
5. English K, Ryan JM, Tobin L, Murphy MJ, Barry FP, Mahon BP. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25(High) forkhead box P3+ regulatory T cells. *Clin Exp Immunol* 2009;156:149-60.
6. Engela AU, Baan CC, Litjens NH, Franquesa M, Betjes MG, Weimar W, et al. Mesenchymal stem cells control alloreactive CD8(+) CD28(-) T cells. *Clin Exp Immunol* 2013;174:449-58.
7. Reading JL, Yang JH, Sabbah S, Skowera A, Knight RR, Pinxteren J, et al. Clinical-grade multipotent adult progenitor cells durably control pathogenic T cell responses in human models of transplantation and autoimmunity. *J Immunol* 2013;190:4542-52.
8. Togel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F31-42.
9. Perico N, Casiraghi F, Introna M, Gotti E, Todeschini M, Cavinato RA, et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:412-22.
10. Perico N, Casiraghi F, Gotti E, Introna M, Todeschini M, Cavinato RA, et al. Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transpl Int* 2013;26:867-78.
11. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:1169-77.
12. Reinders ME, de Fijter JW, Roelofs H, Bajema IM, de Vries DK, Schaapherder AF, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: results of a phase I study. *Stem Cells Transl Med* 2013;2:107-11.
13. Pan GH, Chen Z, Xu L, Zhu JH, Xiang P, Ma JJ, et al. Low-dose tacrolimus combined with donor-derived mesenchymal stem cells after renal transplantation: a prospective, non-randomized study. *Oncotarget* 2016;7:12089-101.
14. Peng Y, Ke M, Xu L, Liu L, Chen X, Xia W, et al. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study. *Transplantation* 2013;95:161-8.
15. Sun Q, Huang Z, Han F, Zhao M, Cao R, Zhao D, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J Transl Med* 2018;16:52.
16. Epicum P, Weekers L, Detry O, Bonvoisin C, Delbouille MH, Gregoire C, et al. Infusion of third-party mesenchymal stromal cells after kidney transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study. *Kidney Int* 2019;95:693-707.
17. Dreyer GJ, Groeneweg KE, Heidt S, Roelen DL, van Pel M, Roelofs H, et al. Human leukocyte antigen selected allogeneic mesenchymal stromal cell therapy in renal transplantation: The Neptune study, a phase I single-center study. *Am J Transplant* 2020;20:2905-15.

18. Večerić-Haler Ž, Sever M, Kojc N, Halloran PF, Boštjančič E, Mlinšek G, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Chronic Active Antibody-Mediated Kidney Graft Rejection: Report of the Phase I/II Clinical Trial Case Series. *Transplant International* 2022;35.
19. Veceric-Haler Z, Kojc N, Sever M, Zver S, Svajger U, Pozenel P, et al. Case Report: Capillary Leak Syndrome With Kidney Transplant Failure Following Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:708744.

METFORMIN IN INZULINSKA REZISTENCA: MEHANIZMI V OZADJU SPREMEMB TRANSPORTNEGA SISTEMA GLUT-4

Rok Herman¹, Mojca Jensterle Sever^{1,2}, Andrej Janež^{1,2}

¹Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;

²Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Inzulin poveča privzem glukoze v periferna tkiva zlasti preko pospešene difuzije z glukoznim prenašalcem GLUT-4. Končna posledica zmanjšane delovanja inzulinske signalne poti je zmanjšano izražanje GLUT-4 na celičnih membranah na inzulin občutljivih tkiv. Eden izmed učinkov zdravljenja z metforminom je povečanje privzema glukoze v periferna tkiva kot posledica povečane sinteze, translokacije in aktivnosti GLUT-4 receptorja. V dveh ločenih raziskavah na bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov smo najprej pokazali vpliv zdravljenja z metforminom na povečano raven izražanja GLUT-4 mRNA na vzorcih podkožnega maščevja in nato ohranitev učinka 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja. Natančen mehanizem učinka metformina na GLUT-4 še vedno ni pojasnjen in ostaja predmet intenzivnih raziskav. V literaturi najbolj podprti mehanizmi vključujejo spremembe v izražanju in aktivaciji mediatorjev proksimalne inzulinske signalne poti, aktivacijo od AMP odvisne protein kinaze (AMPK), spremembe v aktivaciji mediatorjev v procesu GLUT-4 translokacije in AMPK-odvisne ter -neodvisne epigenetske modifikacije.

Ključne besede: inzulinska rezistenca, metformin, glukozni prenešalci, sindrom policističnih jajčnikov.

Inzulinska rezistenca je stanje zmanjšane učinka molekule inzulina na z inzulinom pogojen privzem glukoze v celice in je skupna mnogim obolenjem povezanih z metabolnim sindromom. Kot patofiziološki substrat njenega nastanka so v literaturi opisane številne motnje, pretežno v začetnem delu inzulinske signalne poti. Razumevanje mehanizmov, odgovornih za zmanjšano delovanje inzulina, je ključno tako za zdravljenje stanj povezanih z inzulinsko rezistenco kot tudi za uspešno proučevanje delovanja in učinkovitosti različnih spodbujevalcev občutljivosti na inzulin (1).

Inzulin poveča privzem glukoze v periferna tkiva zlasti preko pospešene difuzije z glukoznim prenašalcem GLUT-4, ki se v nestimuliranem stanju večinoma nahaja na znotrajceličnih veziklih, za njegovo delovanje pa je ključna translokacija na celično membrano. Končna posledica zmanjšane delovanja inzulinske signalne poti je zmanjšano izražanje GLUT-4 na celičnih membranah na inzulin občutljivih tkiv. Obstaja dobro proučena korelacija med ravno izražanja GLUT-4 in stopnjo inzulinske rezistence (2,3).

Metformin je najpogosteje uporabljena učinkovina v zdravljenju stanj inzulinske rezistence. Končni učinek vseh potencialnih mehanizmov delovanja na inzulinsko signalno pot je povečanje privzema glukoze v periferna tkiva kot posledica povečane sinteze, translokacije in aktivnosti GLUT-4 receptorja, kar smo po 6 mesecih zdravljenja pokazali na skupini 18 bolnic s sindromom policističnih jajčnikov (PCOS). V nadaljnji raziskavi na 24 bolnicah s PCOS in povišanim indeksom telesne mase smo preverili učinek prekinitve zdravljenja z metforminom na raven izražanja GLUT-4 mRNA v bioptu podkožnega maščevja. Ugotovili smo, da 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja ni bilo opaziti signifikantne spremembe v izražanju GLUT-4 mRNA, kar lahko nakazuje na dolgoročne metabolne učinke zdravljenja z metforminom (4,5).

Natančen mehanizem učinka metformina na GLUT-4 še vedno ni pojasnjen in glavne molekularne tarčne ostajajo predmet intenzivnih raziskav. V literaturi najbolj podprti mehanizmi vključujejo spremembe v izražanju in aktivaciji mediatorjev proksimalne inzulinske signalne poti, aktivacijo od AMP odvisne protein kinaze (AMPK), spremembe v aktivaciji mediatorjev v procesu GLUT-4 translokacije in AMPK-odvisne ter -neodvisne epigenetske modifikacije. Vsak izmed štirih predlaganih mehanizmov je podprt z rezultati na in vitro ter in vivo živalskih ter človeških modelih, podrobna analiza pa med njimi opaza številne interakcije. Boljše mehanistično razumevanje ozadja povečanja občutljivosti na inzulin ob zdravljenju z metforminom in kompleksnih interakcij med učinki metformina, izražanjem GLUT-4 in njegovo translokacijo na celično membrano bo ključ do razumevanja delovanja metformina, njegove umestitve v smernice zdravljenja in razvoja novih spodbujevalcev občutljivosti na inzulin (6).

LITERATURA

1. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7:1–25.
2. Armoni M, Harel C, Karnieli E. GLUT4 Goes Abnormal: Disregulation of the Insulin-Responsive Glucose Transporter in Abnormal Metabolic States. *Curr Med Chem - Immunol Endocr Metab Agents* 5:207–17.
3. Klip A, McGraw TE, James DE. Thirty sweet years of GLUT4. *J Biol Chem* 2019;294:11369–81.
4. Jensterle M, Janez A, Mlinar B, Marc J, Prezelj J, Pfeifer M. Impact of metformin and rosiglitazone treatment on glucose transporter 4 mRNA expression in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008;158:793–801.
5. Jensterle M, Kravos NA, Dolžan V, Goričar K, Herman R, Rizzo M, et al. Glucose transporter 4 mRNA expression in subcutaneous adipose tissue of women with PCOS remains unchanged despite metformin withdrawal: is there a cellular metabolic treatment legacy effect? *Endocrine* 2022;75:804–13.
6. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janez A, Dolžan V. Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. *Int J Mol Sci* 2022;23:1264.

PANKREATIČNA EKSOKRINA INSUFICIENCA

Darko Siuka

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Eksokrina pankreatična insuficienca (PEI) je malabsorpcijski sindrom, za katerega je značilno okrnjeno izločanje ali aktivnost encimov trebušne slinavke in/ali bikarbonata v prebavno cev. Posledica je maldigestija, ki privede do malabsorpcije in malnutricije. Pankreatična sekrecija je odvisna od hormonske in nevralne signalizacije, do okvare sekretorne funkcije pa lahko pride na več različnih načinov. Vzroke za PEI delimo na primarne in sekundarne. PEI je pogosto spregledana diagnoza, zlasti pri bolezenskih stanjih izven pankreasa. Simptomi so raznoliki, neznačilni in jih pogosto pripisujemo drugim bolezenskim stanjem. Klinična slika s steatorejo je prisotna le pri najhujši obliki PEI, pri blažjih oblikah pa lahko ugotavljamo le malnutricijo ter s tem povezane zaplete. Na PEI pomislimo pri bolniku, ki spada v skupino z visokim tveganjem in ima ustrezno klinično sliko ter laboratorijsko sliko malnutricije. Diagnozo potrdimo s funkcijskimi testi pankreatične eksokrine funkcije, ki jih delimo na direktne in indirektne. Zdravljenje je stopenjsko. Osnovo predstavlja nadomestna encimska terapija, pomembna pa je tudi sprememba življenjskega sloga, nadomeščanje mikrohranil in sodelovanje z dietetikom. Dolgoročna cilja pri zdravljenju PEI sta korekcija malnutricije in vpliv na simptomatiko ter zdravljenje osnovne bolezni, kadar je to mogoče.

KLjučne besede: trebušna slinavka, pankreatična eksokrina insuficienca, malnutricija, maldigestija, malabsorpcija, testi pankreatične funkcije, encimsko nadomestno zdravljenje.

UVOD

Eksokrina pankreatična insuficienca (PEI) je malabsorpcijski sindrom, za katerega je značilno okrnjeno izločanje ali delovanje encimov trebušne slinavke in/ali bikarbonata. Lahko je tudi posledica zgodnje inaktivacije pankreatičnih encimov zaradi neoptimalnega (prekisllega) Ph okolja v tankem črevesu ali pa zgolj posledica zgodnje encimske degradacije, npr. ob bakterijskem preraščanju v tankem črevesu (SIBO) (1).

Vse naštetto lahko privede do maldigestije, posledične malabsorpcije in nato do malnutricije (1). Vzroki PEI so številni in lahko zelo različni. Delimo jih na pankreatične ali primarne in nepankreatične ali sekundarne (1-4).

Prevalenca PEI v splošni populaciji je neznana, zlasti ker je množica bolnikov s subklinično netipično simptomatiko nediagnosticirana. Znano pa je, da je prevalenca zelo visoka v visokorizičnih skupinah in s starostjo še narašča. Pri bolnikih s kroničnim pankreatitisom je prisotna v 30% do 85%, pri cistični fibrozi v 85 – 100%, pri celiakiji v 12-30%, pri sladkorni bolezni tipa 1 je prisotna v 26-40%, tipa 2 pa v 12-20%. Pri sindromu razdražljivega črevesa je prisotna v 4-6%, pri KVČB pa v 19-30%. Pri

bolnikov z neoperabilnim karcinomom pankreasa je prisotna v 50-100%, po distalni pankreatektomiji v 19-80%, po Whipplevi operaciji je prisotna v 56-98%, po subtotalni gastrektomiji v do 70%, po totalni gastrektomiji pa do 90%. Pri bolnikih s HIV/AIDS je prisotna v 26-45% (1, 5-11).

Klinična slika bolnikov s polno razvito PEI se najpogosteje kaže z malnutricijo, za katero je značilna izguba telesne teže, težava pa je odkrivanje blagih oblik PEI (fekalna elastaza med 100-200 mcg/g). Malnutricija pri PEI pomeni pomanjkanje mikrohranil, maščobotopnih vitaminov ter lipoproteinov, kar glede na študije povezujejo z višjo obolevnostjo ter umrljivostjo, zaradi zapletov malnutricije in kardiovaskularnih obolenj. Poleg znižane telesne teže je značilna tudi trebušna simptomatika s krči, napihnjenostjo ter drisko ali celo steatorejo, ki pomeni prisotnost neprebavljenih maščob v blatu, zaradi česar je le-to mastno, lepljivo in zelo neprijetnega vonja. Steatoreja je prisotna redko (v manj kot 10%), le pri bolnikih s hudo obliko PEI, takrat govorimo o dekompenzirani PEI (1,12,13). PEI, ne le v hudih oblikah, močno zniža kvaliteto življenja, diagnosticiramo pa jo s pomočjo klinične slike ter testov pankreatične funkcije. Zdravljenje vključuje prilagoditev življenjskega sloga, nadomeščanje z vitaminskimi pripravki ter encimsko nadomestno zdravljenje z encimi trebušne slinavke (PERT). Dolgoročno cilja sta odprava klinične simptomatike ter popravek malnutricije in zdravljenje osnovne bolezni, kadar je le-ta prisotna (1).

FIZIOLOGIJA EKSOKRINEGA DELA TREBUŠNE SLINAVKE

Optimalna presnova in absorpcija hranil zahteva zapleteno usklajenost med motorično in sekretorno funkcijo gastrointestinalnega trakta.

Pankreas dnevno izloči približno 1500ml pankreatičnega soka, ki je brezbarven, izotoničen in alkalen. Sestavljajo ga voda, pankreatični encimi (lipaza, amilaza, tripsin, himotripsin, elastaza in drugi) ter bikarbonat. Slednji zvišuje pH v dvanajstniku in omogoča aktivnost pankreatičnih encimov v alkalnem mediju. Pankreatično sekrecijo delimo na interdigestivno, cefalično, gastrično in intestinalno fazo, slednja je najboljšežnejša in najpomembnejša, poteka bifazno (1).

Pankreatična sekrecija je pod hormonskim in nevrlnim nadzorom. Glavna regulatorna hormona sta sekretin in holecistokinin (CCK). Oba delujeta preko negativne povratne zanke.

Sekretin se sprošča iz S celic duodenalne sluznice, stimulus za sekrecijo je prisotnost kisle vsebine, ki prispe iz želodca v dvanajstnik. Sekretin deluje na sproščanje vode in bikarbonata iz interlobularnih duktalnih celic, ki se nato izloča v pankreatična izvodila (1).

CCK se sprošča iz I celic dvanajstnika kot odgovor na prisotnost maščobnih kislin in aminokislin (zlasti metionin, valin, fenilalanin in triptofan) v lumnu dvanajstnika. Ima direkten vpliv na acinarne celice pankreasa. Stimulira sproščanje proencimov v pankreatični sok.

Pri presnovi ogljikovih hidratov ima poleg pankreatične amilaze veliko vlogo tudi amilaza iz sline ter oligodipeptidaze ščetkastega obrobka tankega črevesa, zato se

maldigestija ogljikovih hidratov pri PEI le redko klinično izrazi. Podobno je pri presnovi proteinov, kjer sodelujejo tudi želodčni pepsin in peptidaze ščetkastega obrobka tankega črevesa. Maldigestija proteinov (kreatoreja, azotoreja) zato pri PEI nastopi zelo kasno, veliko kasneje kot steatoreja (1).

Povprečna interdigestivna sekrecija pankreatične lipaze je 1000 enot/minuto, ki se med intestinalno fazo zviša na 3000 -6000 enot/minuto. Ker je vloga želodčne lipaze pri presnovi maščob majhna, je kritični encim pri PEI prav pankreatična lipaza, klinična slika PEI pa večinoma vezana na moteno digestijo maščob in maščobotopnih vitaminov. Pankreatična lipaza ima veliko kapaciteto, zato se steatoreja pojavi šele, ko se koncentracija lipaze zniža za več kot 90%. V vmesnih fazah, ko se steatoreja še ne pojavi, je kljub temu že motena absorbcija maščob in maščobotopnih vitaminov, zato je ta skupina bolnikov najbolj ogrožena, ker je PEI večinoma neprepoznana (1, 13).

ETIOLOGIJA PEI

Vzroke za pankreatični eksokrino insuficienco delimo na pankreatične ali primarne in na nepankreatične ali sekundarne (1,14,15).

1. Pankreatični ali primarni:

- a) akutni in kronični pankreatitis – najpogostejši vzrok PEI, razlogi so najrazličnejši.
- b) cistična fibroza – zaradi okvarjenih klorovih transporterjev pride do precipitacije proteinov v duktulih pankreasa in posledičnega močno oslabiljenega delovanja.
- c) sladkorna bolezen tipa 1 in 2
- d) obstrukcija pankreatičnega voda (npr. ampularni ali tumor glave pankreasa)
- d) Shwachman-Diamondov sindrom (SDS) – gre za redko avtosomno recesivno obolenje, ki se kaže s PEI, disfunkcijo kostnega mozga, predispozicijo za levkemična obolenja ter skeletnimi abnormalnostmi (16)
- e) avtoimunski pankreatitis – pogosto je povzročen z IgG4 protitelesi (17)
- f) pankreatični kirurški posegi, ki povzročijo izgubo pankreatičnega parenhima

2. Nepankreatični ali sekundarni:

- a) celiakija – PEI odkrijemo pri približno tretjini bolnikov. Predvsem, kadar smo pri zdravljenju celiakije neuspešni, moramo pomisliti na PEI
- b) Crohnova bolezen
- c) Zollinger-Ellisonov sindrom – zaradi hiperacidnosti pride do inaktivacije pankreatičnih encimov
- d) gastrointestinalni kirurški posegi - kakršenkoli kirurški poseg, ki poruši nevro-humoralno os, zmanjša pankreatično simulacijo lahko pripelje do PEI (16)

KLINIČNA SLIKA

Pakreatična eksokrina insuficienca lahko prizadane večino organskih sistemov in se ne kaže zgolj z abdominalno simptomatiko. Še več. Steatoreja je posledica malabsorpcije maščob, blato je svetlejšje, zelo neprijetnega vonja in lepljivo. Pacienti povedo, da blato plava na površju vode in ga je zelo težko odstraniti iz straniščne školjke. Izguba telesne teže in utrujenost sta pogosta. Prav tako lahko izguba telesne teže izvira iz pridružene bolezni kot sta npr. celiakija oz kronična vnetna črevesna bolezen. Ker proste maščobe v blatu vežejo kalcij, se oksalat lahko nemoteno absorbira. Pride do oksalurije, oksalatnih ledvičnih kamnov in možne ledvične insuficience. Steatoreja tipični simptoma, ki jasno kažeta na PEI je redke in klinično prisoten v manj kot 10% bolnikov. Zlasti, ker si bolniki prilagodijo prehranske navade in večinoma uživajo hipolipemično dieto. (11,12).

Največja skupina bolnikov s PEI je tista, kjer steatoreja še ni prisotna, tveganje za malnutricijo, zlasti maščob in maščobotopnih vitaminov pa je že velika. Govorimo o kompenzirani ali subklinični obliki. V tej skupini je pogosta vodena driska, ki lahko odseva osmotsko preobremenitev črevesja in bakterijskega preraščanja tankega črevesa (SIBO), flatulenca, abdominalne kolike. Laboratorijsko pri PEI ugotavljamo kot posledico malnutricije pomanjkanje esencialnih elementov, ki so hkrati dobri nutricijski markerji za oceno nutricijskega statusa bolnikov. Pogoste so hipoalbuminemija, hipomagnezemija, pomanjkanje železa, cinka, selena, bakra, B12 in folne kisline. Flatulenca in abdominalne kolike so posledica bakterijske razrasti v tankem črevesu in fermentacije neprebavljene hrane. Kot rezultat malabsorpcije proteinov lahko ugotavljamo hipoalbuminemijo, kar se klinično kaže s perifernimi edemi. V zelo napredovalem stadiju se tem lahko pridruži tudi ascites.

Anemija zaradi malabsorpcije je lahko mikrocitna (zaradi pomanjkanja železa) ali makrocitna (zaradi pomanjkanja vitamina B12). Motnje koagulacije so posledica pomanjkanja vitamina K in posledično hipoprotrombinemije. Klinično najpogosteje ugotavljamo ekhimoze, redko tudi hematurijo ali meleno. Presnovna kostna bolezen se razvije zaradi pomanjkanja vitamina D, lahko pride do osteopenije in osteomalacije. Pogosta je osteoporozna. V ekstremnih primerih opazamo hude kostne bolečine s patološkimi frakturami. Zaradi nizkih zalog kalcija se lahko razvije sekundarni hiperparatiroidizem. Zaradi elektrolitskega neravnovesja (hipokalcemija in hipomagneziemija) lahko pride do nevrološke simptomatike s krči. Zaradi malabsorpcije vitaminov lahko pride do generalizirane mišične šibkosti (pantotenska kislina in vitamin D), periferne nevropatije (tiamin, vitamin E, B12), izgubljenega občutka za vibracijo in propricepcijo (B12), nočne slepote (vitamin A) ali zgibkov (biotin) (1, 12).

DIAGNOSTIKA

Poleg klinične slike in natančne anamneze o bolezenskih stanjih bolnika ter kliničnega pregleda so na voljo različni direktni ali indirektni testi za ugotavljanje funkcije eksokrinega dela trebušne slinavke. Diagnostično vrednotenje testov je zlasti pri blagih do zmernih oblikah PEI težavna, ker sta pri teh bolnikih senzitivnost in specifičnost nižja od željene. V praksi uporabljamo določanje elastaze v blatu, v zadnjem času pa se uveljavlja sekretinski MRCP, ki je preiskava ki poda morfološko sliko in funkcijsko oceno.

Direktni testi:

1. Holecistokininski (CCK) test.
2. Sekretinsko-CCK test.
3. Lundhov test.

Indirektni testi:

1. Fekalna elastaza FE-1.
2. Fekalni himotripsin (za oceno compliance s PERT).
3. CFA (koeficient maščobne absorpcije).
4. Dihalni test (^{13}C MTGT dihalni test).
5. S sekretinom ojačan MRCP.
6. Pankreolauril test.

V vsakdanji klinični praksi je za potrditev PEI najbolj primerna določitev nivoja fekalne elastaze (FE-1). Odlikuje jo nizka cena, dosegljivost in enostavnost, saj za analizo zadostuje že majhen vzorec blata. Prednost je tudi ta, da nadomestna encimska terapija na nivo FE-1 ne vpliva.

FE-1 ima visoko specifičnost in senzitivnost zlasti pri hudi obliki PEI (ko je FE-1 < 50 mikromol/L), pri blagi in zmerni obliki pa sta senzitivnost in specifičnost nižji. Problem prav tako predstavlja tekoče blato (stanja z drisko), v kolikor vzorci v laboratoriju niso liofilizirani. Specifičnost in senzitivnost fekalnega himotripsina je mnogo nižja od FE-1, zato je klinična uporaba primerna le za na preverjanje bolnikove compliance z encimsko nadomestno terapijo (1).

Dihalni testi:

^{13}C mešani trigliceridni dihalni test (^{13}C MTGT) je neinvaziven test, ki indirekto oceni aktivnost pankreatične lipaze in pankreatično eksokrino funkcijo. Slaba stran dihalnega testa je dolg pet- ali šesturni postopek, ki je za bolnike časovno obremenjujoč, prav tako je obremenjujoč za zdravstveno osebje, zato potrebujemo teste, ki bodo krajši in bolnikom bolj prijazni.

Na Kliničnem oddelku za Gastroenterologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana se dihalni testi za oceno pankreatične eksokrine funkcije zaenkrat uporabljajo v študijske namene.

V sklopu terciarnega projekta smo opravili detekcijo PEI pri posameznikih, ki spadajo v skupine z visokim tveganjem za PEI. Prišli smo do pomembnih zaključkov, zlasti pa se je ^{13}C MTGT izkazal kot primerne za detekcijo PEI za skupino bolnikov po totalni in subtotalni gastrektomiji.

Približno polovici bolnikov v skupini bolnikov po subtotalni in totalni gastrektomiji smo dokazali PEI. Dihalni test smo pri teh dveh skupinah bolnikov uspešno skrajšali na 150 minut, s primerljivo senzitivnostjo in specifičnostjo kot pri standardnem peturnem ^{13}C MTGT testu (1, 18, 19).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje PEI je večstopenjsko in vključuje spremembe življenjskega sloga in preprečevanje dodatnih zapletov (npr. omejitev vnosa alkohola, opustitev kajenja pri kroničnem pankreatitisu). Zlasti pomembna je uravnotežena dieta, brez omejevanja vnosa maščob, saj s tem dodatno tvegamo pomanjkanje maščobotopnih vitaminov. Glede na pomanjkanje posameznih mikroelementov, le-te nadomeščamo.

Pri terapiji PEI glavo pozornost posvečamo nadomestni terapiji s pankreatičnimi encimi (PERT), ki predstavlja glavno terapevtsko orodje (8, 20).

PERT (Pancreatic enzyme replacement therapy)

Je osnova zdravljenja PEI. Pankreatični encimi, ki se uporabljajo za zdravljenje, so pridobljeni iz prašičjih trebušnih slinavk. Kontraindikacija je le preobčutljivostna reakcija (glede na zapise verskih knjig in dogovor je dovoljena tudi pripadnikom Judovske kot muslimanske vere).

Terapija prvega izbora so oplaščene mini-mikrosfere in oplaščene mikrosfere, ki so zaščitene pred želodčno kislino, pri Ph nad 5,5 pa se sprostijo v lumen.

Celokupni dnevni odmerek je razdeljen po posameznih obrokih, kar pomeni npr. 3 glavni obroki in 2 malici, kjer je količina encimov pri malici polovica encimov, ki jih pacient zaužije ob glavnih obrokih. Začetni odmerek za glavni obrok je 50.000 E lipaze in za malico 25.000E. 1g maščobe v hrani zahteva substitucijo z 1000E lipaze. Če ne pride do kliničnega izboljšanja, lahko odmerek po potrebi zvišamo, vendar do celokupnega odmerka 10.000 E lipaze/ kg telesne teže/ dan. Višji odmerki so bili povezani s fibrozirajočo kolonopatijo, čeprav so si izsledki študij nasprotujoči. (14). Pomembno je zaužitje PERT skupaj s hrano, če sta 2 kapsuli, prvo zaužijemo na začetku drugo pa na sredini obroka. Pomembno je shranjevanje PERT na temperaturi do 25 st. C. Zdravljenje s PERT je načeloma varno, najpogostejši stranski učinek terapije je konstipacija. V primeru zaprtja ob PERT svetujemo z obroki pitje tekočine. Učinkovitost PERT lahko zniža previsoka vsebnost vlaknin v hrani, ki PERT inaktivira (1, 20).

V kolikor ni željenega zboljšanja klinične slike in laboratorijskega nutricejskega statusa lahko preverimo complianco z določanjem fekalnega himotripsina (ki ga PERT vsebuje).

V kolikor je complianca ustrezna, v terapijo lahko dodamo zaviralec protonske črpalke, ki zniža acidnost himusa in tako izboljša fiziološki Ph optimum encimov PERT. (1) V kolikor klinična slika vztraja je potrebno pomisliti na druge sočasne bolezni (disaharidna intoleranca, celiakija, KVČB, parazitoze, vključno z Giardio lamblio, na endokrinološke motnje kot je npr. hipertiroza, SIBO mikroskopski kolitis itd.). V primeru, da klub temu klinična slika vztraja uvedemo hipolipemično dieto in uvedemo terapijo s srednjeveržnimi trigliceridi (MCT).

Pomembne so redne zdravniške kontrole, glede na študije pa je compliaca možno zvišana, če v obravnavo vključimo tudi dietetika (1, 20).

ZAKLJUČEK

Pankreatična eksokrina insuficienca predstavlja velik problem, zlasti v blagih do zmernih oblikah, ko so težko in pogosto prepozno prepoznane. Zato opozarjamo na različna primarna in sekundarna bolezenska stanja oziroma visokotvegane skupine bolnikov, pri katerih je PEI pogosto prisotna. Na dolgi rok si želimo pri bolnikih s PEI doseči korekcijo malnutricije, izboljšanje klinične slike ter zdravljenje osnovne bolezni, ki je pripeljala do PEI (kadar je to mogoče), saj s tem znižamo obolevnost in umrljivost ter močno izboljšamo kakovost življenja.

LITERATURA

1. Lohr JM, United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J* 2017;5:153-99.
2. Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Chin J Dig Dis* 2005;6:198-201.
3. King S, Collins C, Crowder T, Matson A, Volders E Nutritional management of cystic fibrosis in Australia and New Zealand. *Nutrition and Dietetics* 2008;65:253-8.
4. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-400.
5. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med* 2017;15:29.
6. Leeds JS, Hopper AD, Sidhu R, et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:433-8.
7. Campbell JA, Sanders DS, Francis KA, et al. Should we investigate gastroenterology patients for pancreatic exocrine insufficiency? A dual centre UK study. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016;25:303-9.
8. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol* 2017;23:7059-76.
9. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:265-71.
10. Herzig KH, Purhonen AK, Rasanen KM, et al. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. *BMC Geriatr* 2011;11:4.
11. Rothenbacher D, Low M, Hardt PD, et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:697-704.
12. Lowenfels AB, Sullivan J, Fiorianti J, Maisonneuve P. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:90-5.
13. Keller J, Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *J Keller Gut* 2005;54:Suppl VI:vi1-vi28.
14. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:116-22.
15. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:Suppl 1:S5-20.
16. Sanklecha M, Balani K. Chronic pancreatic insufficiency-think of Shwachmann Diamond Syndrome. *Indian Pediatr* 2012;49:417-8.

17. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:95-105.
18. Siuka D, Kumer K, Stabuc B, Stubljar D, Drobne D, Jansa R. Abbreviated ¹³C-mixed triglyceride breath test for detection of pancreatic exocrine insufficiency performs equally as standard 5-hour test in patients after gastrectomy performed for gastric cancer. *Radiol Oncol* 2022;56:390-7.
19. S Ali, N T, Gagloo M, Dhar S. Revisiting The Problem Of Pancreatic Exocrine Insufficiency In Surgical Patients. *Internet J Surg* 2012;28:2.
20. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH, Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 2010;193:461-7.

VLOGA KORONARNE ANATOMIJE PRI REFRAKTARNEM IZVENBOLNIŠNIČNEM SRČNEM ZASTOJU

Tomaž Goslar

Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Kljub takojšnjemu in pravilnemu ukrepanju je srčni zastoj pri več kot 50 % bolnikov refraktaren. Pri teh bolnikih brez oživljanja s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka ne uspemo vzpostaviti hemodinamsko učinkovite srčne akcije. Eden od možnih razlogov za refraktarnost srčnega zastoja je obseg koronarne ateroskleroze in posledično večji obseg ishemične srčne mišice. Bolniki z refraktarnim srčnim zastojem imajo večžilno koronarno aterosklerozo, večkrat je prizadeto deblo leve koronarne arterije in pogosteje so prisotne kronične zapore koronarnih arterij. Večji obseg ateroskleroze koronarnih arterij napoveduje tudi večjo verjetnost refraktarnega srčnega zastoja.

Ključne besede: refraktarni srčni zastoj, koronarna anatomija, perkutana koronarna intervencija.

UVOD

Srčni zastoj je pri več kot 50 % bolnikov refraktaren, kar pomeni, da kljub pravilnemu ukrepanju pri njih ne uspemo vzpostaviti hemodinamsko učinkovite srčne akcije. Ob uporabi oživljanja s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka imajo možnost preživetja tudi bolniki z refraktarnim srčnim zastojem. Razlog refraktarnega zastoja ni povsem jasen, vedno bolj pa se zdi, da pri tem igra pomembno vlogo obseg koronarne bolezni in posledične ishemije miokarda (1).

KORONARNA BOLEZEN PRI BOLNIKIH S SRČNIM ZASTOJEM

Čeprav sta akutni koronarni sindrom in srčni zastoj dve ločeni klinični entiteti sata med seboj močno povezana. Kar 5 % bolnikov z akutnim miokardnim infarktom z dvigom ST spojnice se pokaže kot srčni zastoj. Pri 30-45 % bolnikov z uspešnim oživljanjem po srčnem zastoju zaradi ventrikularne fibrilacije ali tahikardije, ki v EKG (elektrokardiogramu) nimajo elevacij ST spojnice ugotovimo klinično pomembno koronarno bolezen. Pogostost klinično pomembne koronarne bolezni pri bolnikih z uspešnim oživljanjem po srčnem zastoju zaradi ventrikularne fibrilacije ali tahikardije, ki imajo v EKG viden miokardni infarkt z dvigom ST spojnice je še večja in se giblje med 70 in 90 %. Šele z uveljavitvijo oživljanja s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka smo dobili možnost vpogleda v obseg koronarne bolezni pri bolnikih z neuspešnim konvencionalnim oživljanjem (2).

OBSEG KORONARNE BOLEZNI PRI BOLNIKIH Z REFRAKTARNIM SRČNIM ZASTOJEM

V zadnjih letih je bilo objavljenih več raziskav, ki so opisale obseg ateroskleroze in razporeditve akutnih tromboz pri bolnikih z refraktarnim srčnim zastojem, ki so bili oživljani s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka (Tabela 1).

Tabela 1. Pregled raziskav, ki so obravnavale obseg koronarne bolezn pri bolnikih z refraktarnim srčnim zastojem.

Raziskava	Število bolnikov	Koronarna ateroskleroza	Večžilna koronarna bolezen	Prizadetost LM	Akutna trombotična lezija	Poskus PCI	Uspeh PCI
Lamhaut(3)	74	54 (73 %)	31 (42 %)	14 (19 %)	NA	49 (66 %)	46 (94 %)
Yannopoulos(4)	55	46 (84 %)	32 (55 %)	7 (13 %)	35 (64 %)	46 (84 %)	NA
Kosmopoulos(2)	228	159 (70%)	127 (56 %)	27 (12 %)	144 (63 %)	116 (51 %)	NA
Radšel(5)	38	24 (63 %)	8 (21 %)	5 (13 %)	23 (60 %)	24 (63 %)	20 (83 %)
Rob(6)	163	106 (65 %)	56 (35 %)	14 (9 %)	90 (55 %)	81 (50 %)	70 (86 %)
Skupaj	558	389 (70 %)	254 (46 %)	67 (12 %)	292 (60 %)	316 (57 %)	136 (88 %)

Legenda: LM – deblo leve koronarne arterije, PCI – perkutana koronarna intervencija.

Ugotovitve vseh omenjenih raziskav so podobne. V primerjavi z bolniki s srčnim zastojem imajo bolniki z refraktarnim srčnim zastojem obsežnejšo in kompleksnejšo aterosklerotično prizadetost koronarnih arterij, akutne tromboze so pogosteje lokalizirane proksimalno, pogosteje je prizadeto deblo leve koronarne arterije, več kroničnih zapor koronarnih arterij in večji obseg ishemije (2–6).

Positivne ugotovitve raziskav so, da lahko pri bolnikih z refraktarnim srčnim zastojem, ki jih zdravimo s pomočjo zunajtelesnega krvnega obtoka akutno ishemijo miokarda, ki je vzrok srčnega zastoja učinkovito in uspešno zdravimo s perkutano koronarno intervencijo. Uspešnost perkutane koronarne intervencije pri tej skupini bolnikov je 88 %. Uspešna perkutana koronarna intervencija je povezana tudi z večjo možnostjo preživetja (1,6).

RAZLOGI ZA REFRAKTARNOST SRČNEGA ZASTOJA

Posledično z obsežnejšo aterosklerozo koronarnih arterij imajo bolniki z refraktarnim srčnim zastojem nižji iztisni delež levega prekata, več hiberniranega miokarda, področja poinfarktne fibroze, ki povzročajo električno preoblikovanje miokarda, ponovni vstop električnega impulza in podaljšanje električnih potencialov, kar vse lahko pripomore k refraktarnosti srčnega zastoja (1). Obseg koronarne ateroskleroze in količina miokarda, ki je podvržen ishemiji tako povečujeta verjetnost, da bo srčni zastoj refraktaren (2).

ZAKLJUČEK

Bolniki z refrakratnim srčnim zastojem imajo obsežnejšo koronarno aterosklerozo. Večji obseg ateroskleroze koronarnih arterij napoveduje tudi večjo verjetnost refraktarnega srčnega zastoja.

LITERATURA

1. Noc M, Franco D, Goslar T. Toward better understanding of coronary anatomy in refractory out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2022;175:30–1.
2. Kosmopoulos M, Bartos JA, Raveendran G, Goslar T, Kalra R, Hoke L, et al. Coronary artery disease burden relation with the presentation of acute cardiac events and ventricular fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022;99:804–11.
3. Lamhaut L, Tea V, Raphalen JH, An K, Dagron C, Jouffroy R, et al. Coronary lesions in refractory out of hospital cardiac arrest (OHCA) treated by extra corporeal pulmonary resuscitation (ECPR). *Resuscitation* 2018;126:154–9.
4. Yannopoulos D, Bartos JA, Raveendran G, Conterato M, Frascione RJ, Trembley A, et al. Coronary Artery Disease in Patients With Out-of-Hospital Refractory Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1109–17.
5. Radsel P, Goslar T, Bunc M, Ksela J, Gorjup V, Noc M. Emergency veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO)-supported percutaneous interventions in refractory cardiac arrest and profound cardiogenic shock. *Resuscitation* 2021;160:150–7.
6. Rob D, Kavalkova P, Smalцова J, Kral A, Kovarnik T, Zemanek D, et al. Coronary angiography and percutaneous coronary intervention in cardiac arrest patients without return of spontaneous circulation. *Resuscitation* 2022;175:133–41.

PREZGODNJI POROD – NOV DEJAVNIK TVEGANJA ZA BOLEZNI SRCA IN ŽILJA PRI ŽENSKAH?

Katja Prokšelj

*Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Prezgodnji porod, ki je definiran kot porod pred dokončanim 37. tednom nosečnosti, je dejavnik tveganja za obolevnost in umrljivost otrok. Letno se prezgodaj rodi približno 15 milijonov novorojenčkov, kar predstavlja 11% rojstev. Poleg povečane perinatalne umrljivosti je pri otrocih, ki so rojeni prezgodaj, povečana tudi pojavnost kroničnih bolezni v odrasli dobi kot so arterijska hipertenzija, ishemična bolezen srca, srčno popuščanje in sladkorna bolezen.

Novejši podatki kažejo, da je prezgodnji porod povezan tudi z obolevnostjo matere, predvsem s povečanim tveganjem za različne srčno-žilne zaplete.

V ugledni kardiološki reviji *European Heart Journal* z izjemnim faktorjem vpliva (IF 35,86) so v letošnjem letu objavili podatke švedske nacionalne populacijske študije, ki je proučevala pojavnost srčnega popuščanja pri ženskah, ki so rodile prezgodaj (1). Ta največja študija doslej je vključila več kot dva milijona žensk, ki so rodile med leti 1973 in 2015, in je pokazala skoraj dvakrat povečano tveganje za nastanek srčnega popuščanja pri ženskah, ki so rodile prezgodaj, v primerjavi s tistimi, ki so rodile ob roku. Največje tveganje imajo ženske, ki so rodile zelo zgodaj, v 22. do 27. tednu nosečnosti. Tveganje je največje predvsem v prvih desetih letih po porodu, kasneje pa se zmanjšuje, a ostaja povečano glede na ženske, ki so rodile ob roku.

V vabljenem uvodniku *European Heart Journala* sva z doc. dr. Margarito Brido iz Royal Brompton Hospital v Londonu povzeli dosedanje vedenje o vplivu prezgodnjega poroda na obolevnost žensk. Znano je, da je prezgodnji porod, podobno kot pri otrocih, povezan s kroničnimi boleznimi mater, predvsem arterijsko hipertenzijo, ishemično boleznijo srca in kapjo. Pričujoča raziskava na velikem številu nosečnic potrjuje izsledke nekaterih predhodnih raziskav, ki ugotavljajo povečano tveganje za srčno popuščanje pri ženskah, ki so rodile prezgodaj (3, 4). Številni patofiziološki mehanizmi so vpleteni v prezgodnji porod in srčno-žilne zaplete, predvsem različne proinflamatorne poti. Ni še jasno, ali je prezgodnji porod modifikator patoloških procesov pri ženski ali zgolj posledica obstoječih in predhodno nezaznanih subkliničnih stanj.

Dosedanji podatki kažejo, da je prezgodnji porod pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni žensk, ki ostajajo vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti v svetu. Čeprav trenutne smernice navajajo z nosečnostjo povezane dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni, pa teh ne vključujejo v oceno tveganja za srčno-žilne bolezni in potrebe po preventivi. Za celovito oceno kliničnega stanja so tudi tovrstni podatki pomembni, zato bi jih bilo smiselno vključiti v oceno tveganja in na njihovi podlagi svetovati ustrezne preventivne ukrepe.

LITERATURA

1. Crump C, Sundquist J, McLaughlin MA, Dolan SM, Sieh W, et al. Pre-term delivery and long-term risk of heart failure in women: a national cohort and co-sibling study, *Eur Heart J* 2022;9:895–904.
2. Prokšelj K, Brida M. Pre-term birth: a novel risk factor for cardiovascular disease in women? *Eur Heart J* 2022;9:905–7.
3. Ngo AD, Chen JS, Figtree G, Morris JM, Roberts CL. Preterm birth and future risk of maternal cardiovascular disease – is the association independent of smoking during pregnancy? *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:144.
4. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension* 2009;53:944–51.

TELESNA VADBA IN PREHRANA V SKLOPU SRČNO-ŽILNE REHABILITACIJE

Marko Novaković

*Center za preventivno kardiologijo, Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana;
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

V Centru za preventivno kardiologijo Kliničnega oddelka za žilne bolezni izvajamo rehabilitacijo pacientom po srčno-žilnem dogodku in za bolnike s srčnim popuščanjem. Rehabilitacija temelji na telesni vadbi, vendar zajema tudi obvladovanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni, kot je na primer prehrana.

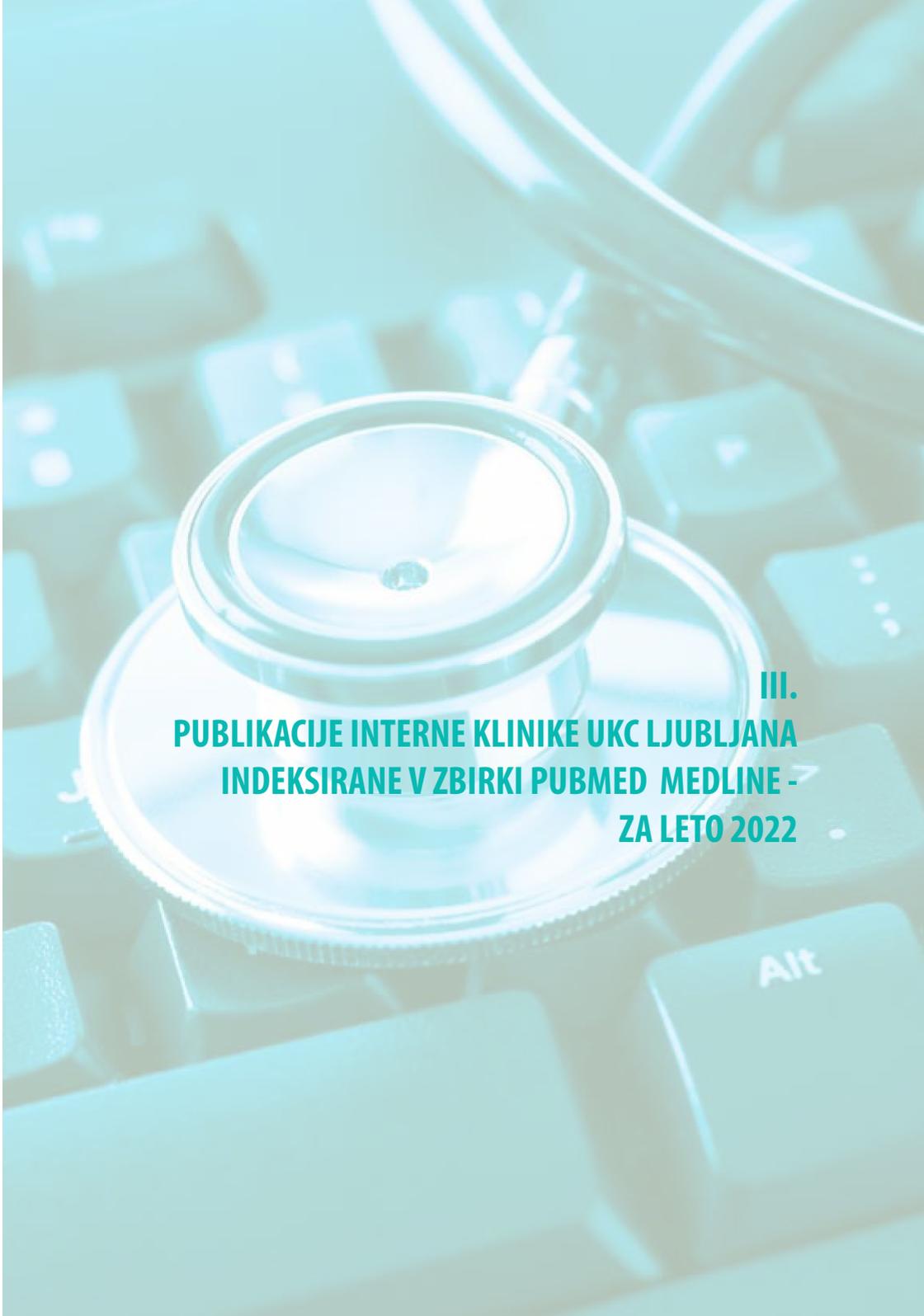
Mediterska prehrana dokazano zmanjšuje pojavnost srčno-žilnih dogodkov (1). Zato jo priporočamo vsem srčno-žilnim bolnikom (2). Širši pojem mediteranski življenjski slog zajema poleg vrste zaužite hrane še način priprave hrane in socialne vzorce, ki veljajo na geografskem mediteranskem področju. Želeli smo ugotoviti povezanost mediteranskega življenjskega sloga, lipidograma in izbranih demografskih vzorcev. Dodatno smo želeli ugotoviti, kako prehransko svetovanje, ki ga izvajamo v sklopu rehabilitacije, vpliva na dovtetnost za mediteranski način življenja. Uporabili smo točkovnik MedLife (3). Bolnike smo razdelili v dve skupini glede na tercile: bolniki z nizko adherenco do mediteranskega načina življenja (2. in 3. tercil) in bolnike z visoko adherenco (1. tercil). Ugotovili smo, da so bolniki z nizko adherenco statistično značilno izboljšali večino parametrov v točkovniku, kar pripisujemo povečanemu ozaveščanju in edukaciji. Še vedno pa je adherenca glede pomembnih značilnosti mediteranskega življenjskega sloga (na primer uporaba olivnega olja, uživanje sveže zelenjave in oreščkov) nezadostna oz. ni dosegla zelenih rezultatov. V bodoče bomo načrtovali dodatne ukrepe v okviru izvajanja edukacije (4).

V ločeni retrospektivni raziskavi smo analizirali bolnike po srčnem infarktu, ki so se v preteklosti udeležili programa rehabilitacije. Bolnikom rutinsko merimo telesno zmogljivost z obremenitvenim testiranjem pred vključitvijo v program in po zaključku programa rehabilitacije. Zanimalo nas je, kako izboljšanje telesne zmogljivosti vpliva na klinično relevantne izzide: (a) ponovni veliki neželeni srčno-žilni dogodki (MACE), ki zajemajo srčno-žilno umrljivost, srčni infarkt in revaskularizacijo; (b) hospitalizacija zaradi srčno-žilnih bolezni in (c) nenačrtovana koronografija. Ugotovili smo, da izboljšanje telesne zmogljivosti za vsaj 2 MET statistično značilno zmanjšuje verjetnost za vse tri zgoraj navedene izzide. Glede na rezultate bomo proučili možnosti, da bolnikom, pri katerih je izboljšanje telesne zmogljivosti manjše od 2 MET, podaljšamo rehabilitacijo z na primer rehabilitacijo v domačem okolju (5).

Ključne besede: miokardni infarkt, rehabilitacija, telesna vadba, mediteranska prehrana.

LITERATURA

1. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet* 2022;399(10338):1876–85.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337.
3. Sotos-Prieto M, Moreno-Franco B, Ordovás JM, León M, Casanovas JA, Peñalvo JL. Design and development of an instrument to measure overall lifestyle habits for epidemiological research: the Mediterranean Lifestyle (MEDLIFE) index. *Public Health Nutr* 2015;18:959–67.
4. Novaković M, Rajković U, Košuta D, Tršan J, Fras Z, Jug B. Effects of Cardiac Rehabilitation and Diet Counselling on Adherence to the Mediterranean Lifestyle in Patients after Myocardial Infarction. *Nutrients* 2022;14:4048.
5. Novaković M, Novak T, Vižintin Cuderman T, Krevel B, Tasić J, Rajković U, et al. Exercise capacity improvement after cardiac rehabilitation following myocardial infarction and its association with long-term cardiovascular events. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2022;21:76–84.



**III.
PUBLIKACIJE INTERNE KLINIKE UKC LJUBLJANA
INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED MEDLINE -
ZA LETO 2022**

KLINIČNI ODDELEK ZA ENDOKRINOLOGIJO, DIABETES IN BOLEZNI PRESNOVE

Predstojnik: **prof.dr. Andrej Janež, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-023): **prof.dr. Andrej Janež, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 32

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. **Janež A**, Muzurović E, Pantea Stoian A, Haluzik M, Guja C, Czupryniak L,, et al. Translating results from the cardiovascular outcomes trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonists into clinical practice : recommendations from a Eastern and Southern Europe diabetes expert group. *Int J Cardiol* 2022;15:8-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.017. (IF=4.1)
2. **Janež A**, Ješe R, Haluzik M, Rizzo M. The role of physicians' digital tools in pharmacological management of type 2 diabetes mellitus. *Medicina* 2022;58:1-10. doi: 10.3390/medicina58081061. (IF=2.94)
3. **Jensterle Sever M**, Battelino T, **Janež A**. SARS CoV 2 Omicron symptoms and adverse effects of GLP 1 RA therapy. *Acta Diabetol* 2022;59:1383-4. doi: 10.1007/s00592-022-01908-w. (IF=4.28)
4. Muzurović E, Cojić M, Stanković Z, **Janež A**. Epicardial adipocyte-derived TNF- α modulates local inflammation in patients with advanced coronary artery disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2022;20:94-95. doi: 10.2174/157016112001211228145754. (IF=2.71)
5. **Jensterle Sever M**, Rizzo M, **Janež A**. Weight response to GLP-1 receptor agonists : why women do it better? *J Diab Compl* 2022;36: 1-2. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108310. (IF=2.90)
6. Drnovšek E, **Jensterle Sever M**, Goričar K, Redenšek Trampuž S, **Janež A**, Milisav I, Dolžan V. Genetic variability in the cholecystokinin A receptor affects lipid profile and glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Med Sci* 2022. doi: 10.5114/aoms/150867. (IF=3.31)
7. Abdulkhalikova D, Šuštaršič A, Vrtačnik-Bokal E, Jančar N, **Jensterle Sever M**, Burnik Papler T. The lifestyle modifications and endometrial proteome changes of women with polycystic ovarian syndrome and obesity. *Front Endocrinol* 2022;13:1-18. (IF=5.55)
8. Samson SL, Nachtigall LB, Fleseriu M, **Jensterle Sever M**, Manning PJ, Elenkova A, et al. Durable biochemical response and safety with oral octreotide capsules in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2022;187:733-41. doi: 10.1530/EJE-22-0220. (IF=6.66)
9. Jarabek L, Jamšek J, Cuderman A, Rep S, Hočvar M, **Kocjan T**, **Jensterle Sever M**, et al. Detection and localization of hyperfunctioning parathyroid glands on [18F]fluorocholine PET/CT using deep learning – model performance and comparison to human experts. *Radiol Oncol* 2022;2:1-13. doi: 10.2478/raon-2022-0037. (IF=3.60)
10. Nikolić D, Patti AM, Giglio RV, Chianetta R, Castellino G, Magán-Fernández A,, **Janež A**, et al. Liraglutide improved cardiometabolic parameters more in obese than in non-obese patients with type 2 diabetes: a real-world 18-month prospective study. *Diab Ther* 2022; 13:453-64. doi: 10.1007/s13300-022-01217-z. (IF=3.59)
11. **Janić M**, Rizzo M, Cosentino F, Pantea Stoian A, **Lunder M**, Šabovič M, **Janež A**. Effect of oral semaglutide on cardiovascular parameters and their mechanisms in patients with type 2 diabetes : rationale and design of the semaglutide anti-atherosclerotic mechanisms of action study (SAMAS). *Diab Ther* 2022;4:795-810. doi: 10.1007/s13300-022-01226-y. (IF=3.59)

12. **Herman R**, Goričar K, **Janež A**, **Jensterle Sever M**. Clinical applicability of patient- and clinician-reported outcome tools in the management of patients with acromegaly. *Endocr Pract* 2022. doi: 10.1016/j.eprac.2022.04.002. (IF=3.80)
13. **Jensterle Sever M**, Kravos NA, Dolžan V, Goričar K, **Herman R**, Rizzo M, **Janež A**. Glucose transporter 4 mRNA expression in subcutaneous adipose tissue of women with PCOS remains unchanged despite metformin withdrawal: is there a cellular metabolic treatment legacy effect? *Endocrine* 2022;75:804-13. doi: 10.1007/s12020-021-02934-4. (IF=4.0)
14. **Jensterle Sever M**, Podbregar A, **Janež A**, **Rakuša M**, Goričar K, Prokšelj K. Comparison of plasma metanephrines in patients with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Endocrine* 2022;78:580-6. doi: 10.1007/s12020-022-03205-6. (IF=4.0)
15. **Janič M**, Cankar M, Šmid J, Štiglic AF, Jerin A, Šabovič M, **Janež A**, **Lunder M**. Empagliflozin-metformin combination has antioxidant and anti-inflammatory properties that correlate with vascular protection in adults with type 1 diabetes. *J Diab Res* 2022;20:1-9. doi: 10.1155/2022/6796470. (IF=4.01)
16. **Herman R**, **Janež A**, Goričar K, Rizzo M, **Jensterle Sever M**. Impact of COVID-19 pandemic on disease control status and quality of life of patients with acromegaly. *Medicina* 2022;58:1-10. doi: 10.3390/medicina58121711. (IF=2.94)
17. Šalamun V, Rizzo M, Lovrečić L, Hočevar K, Burnik Papler T, **Janež A**, **Jensterle Sever M**, , et al. The endometrial transcriptome of metabolic and inflammatory pathways during the window if implantation is deranged in infertile obese polycystic ovarian syndrome. *Metab Syndr Rel Dis* 2022;22:384-94. doi: 10.1089/met.2021.0149. (IF=2.36)
18. **Jensterle Sever M**, Rizzo M, Haluzik M, **Janež A**. Efficacy of GLP-1 RA approved for weight management in patients with or without diabetes: a narrative review. *Adv Ther* 2022;39:2452-67. doi: 10.1007/s12325-022-02153-x. (IF=3.84)
19. Lopresti E, Nuzzo D, Mahmeed WAL, Al-Rasadi K, Khalid, Al-Alawi K,, **Janež A**, et al. Molecular and pro-inflammatory aspects of COVID-19 : the impact on cardiometabolic health. *Biochim Bioph Acta Mol Basis Dis* 2022;18:1-8. doi: 10.1016/j.bbdis.2022.166559. (IF=6.03)
20. **Jensterle Sever M**, **Herman R**, **Janež A**. Therapeutic potential of glucagon-like peptide-1 agonists in polycystic ovary syndrome : from current clinical evidence to future perspectives. *Biomedicines* 2022,10:1-16. doi: 10.3390/biomedicines10081989. (IF=5.61)
21. Tankova T, Senkus-Konefka E, Beloyartseva M, Borštnar S, Catrinouiu D, Frolova M,, **Janež A**, et al. Management strategies for hyperglycemia associated with the α -selective PI3K inhibitor alpelisib for the treatment of breast cancer. *Cancers* 2022;14:1-14. doi: 10.3390/cancers14071598. (IF=6.63)
22. Kapoor N, Kalra S, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M,, **Janež A**, et al. The dual pandemics of COVID-19 and obesity: bidirectional impact. *Diab Ther* 2022;13:1723-36. doi: 10.1007/s13300-022-01311-2. (IF=3.59)
23. Banerjee Y, Pantea Stoian A, Cicero AFG, Fogacci F, Nikolic D, Sachinidis A, Rizvi AA, **Janež A**, Rizzo M. Inclisiran : a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia. *Exp Opin Drug Saf* 2022;21:9-20. doi: 10.1080/14740338.2022.1988568. (IF=2.43)
24. Rizvi AA, Popovic DS, Papanas N, Pantea Stoian A, Mahmeed WA, Sahebkar A, **Janež A**, Rizzo M. Current and emerging drugs for the treatment of atherosclerosis: the evidence to date. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2022;20:515-27. doi: 10.1080/14779072.2022.2094771. (IF=2.24)
25. **Herman R**, Kravos NA, **Jensterle Sever M**, **Janež A**, Dolžan V. Metformin and insulin resistance : a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int J Mol Sci* 2022;23:1-17. doi: 10.3390/ijms23031264. (IF=6.20)
26. **Jensterle Sever M**, **Herman R**, **Janež A**, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, et al. The relationship between COVID-19 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis : a large spectrum from glucocorticoid insufficiency to excess: the CAPISCO international expert panel. *Int J Mol Sci* 2022;23:1-15. doi: 10.3390/ijms23133726. (IF=6.20)

27. Rizvi AA, Kathuria A, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M,, **Janež A**, et al. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diab Compl* 2022;36:1-5. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108336. (IF=2.85)
28. Shehu Kolnikaj T, **Herman R, Janež A, Jensterle Sever M**. Assessment of eating disorders and eating behavior to improve treatment outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Life* 2022;12:1-16. doi: 10.3390/life12111906. (IF=3.25)
29. Vekić J, Zeljković A, Cicero AFG, **Janež A**, Pantea Stoian A, Sonmez A, Rizzo M. Atherosclerosis development and progression: the role of atherogenic small, dense LDL. *Medicina* 2022;58:1-12. doi: 10.3390/medicina58020299. (IF=2.94)
30. Giglio RV, Papanas N, Rizvi AA, Ciccio M, Patti AM, Ilias I,, **Janež A**, Rizzo M. An update on the current and emerging use of thiazolidinediones for type 2 diabetes. *Medicina* 2022, 58: 1-17. doi: 10.3390/medicina58101475. (IF=2.94)
31. Vekić J, Zeljković A, Bogavac-Stanojević N, Ilias I, Silva-Nunes J, Pantea Stoian A, **Janež A**, Rizzo M. Novel pharmaceutical and nutraceutical-based approaches for cardiovascular diseases prevention targeting atherogenic small dense LDL. *Pharmaceutics* 2022;14:1-17. doi: 10.3390/xxxx. (IF=6.95)
32. **Kocjan T**, Vidmar G, Popović P, Stanković M. Validation of three novel clinical prediction tools for primary aldosteronism subtyping. *Endocr Connect* 2022;11:1-12. doi: 10.1530/EC-21-0532. (IF=3.22)
33. Spyrglou A, Handgriff L, Müller L, Schwarzlmüller P, Parasiliti-Caprino M, Fuss CT,, **Vrčkovnik R, Kocjan T**, et al. The metabolic phenotype of patients with primary aldosteronism : impact of subtype and sex – a multicenter-study of 3566 Caucasian and Asian subjects. *Eur J Endocrinol* 2022;187:361-72. doi: 10.1530/EJE-22-0040. (IF=6.55)
34. Rossi GP, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riestler A, Reincke M,, **Kocjan T**, et al. Drug-resistant hypertension in primary aldosteronism patients undergoing adrenal vein sampling: the AVIS-2-RH study. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:85-93. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa108. (IF=8.52)
35. Samec B, Setnikar G, Gaberšček S, **Kocjan T**. Patients with central hypothyroidism are less sufficiently treated with levothyroxine than patients with primary hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2022;130:223-8. doi: 10.1055/a-1543-8826. (IF=2.94)
36. Rossi GP, Crimi F, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riestler A,, **Kocjan T**, et al. Feasibility of imaging - guided adrenalectomy in young patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2022;79: 187-95. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18284. (IF=10.19)
37. Deuschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, Bancos I, Patrova J, Argyro Vassiliadi D,, **Kocjan T**, et al. Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion : an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diab Endocrinol* 2022;10:499-508. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00100-0. (IF=44.86)
38. Bolanowski M, Adnan Z, Doknić M, Guk M, Václav H, Ilovayskaya I,, **Kocjan T**, et al. Acromegaly: clinical care in Central and Eastern Europe, Israel, and Kazakhstan. *Front Endocrinol* 2022;13:1-11. doi: 10.3389/fendo.2022.816426. (IF=6.05)
39. Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Aceves-Martins M, Gillies K,, **Groti Antonič K**, et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment : a individual patient and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2022;3:381-93. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00096-4. (IF=0)
40. Maggini M, Caffari B, Bahč D, Giusti A, Ninov L, Oprešnik D,, **ZALETEL, Jelka**. Improving the quality of care for people with chronic diseases : translating recommendations to practice. *Ann Ist Super Sanita* 2022, 58: 67-72. doi: 10.4415/ANN_22_01_09. (IF=1.66)
41. Groti Antonič K. Impact of testosterone therapy on bone turnover markers in obese males with type 2 diabetes and functional hypogonadism. *Aging Male* 2022;25:269-77. doi: 10.1080/13685538.2022.2134338. (IF=5.89)
42. Lavriša, Živa, Hristov, Hristo, Hribar, Maša, Žmitek, Katja, Kušar, Anita, Korušič-Seljak B,, **Gregorič N**,, et al. Dietary intake and status of vitamin B12 in Slovenian population. *Nutrients* 2022,14:1-22. doi: 10.3390/nu14020334. (IF=5.71)

43. **Šikonja J**, Groselj U, Scarpa M, la Marca G, Cheillan D, Kölker S, et al. Towards Achieving Equity and Innovation in Newborn Screening across Europe. *Int J Neonatal Screen* 2022;8:31. (IF=1.64)
44. Uršič T, Kogoj R, **Šikonja J**, Roškarič D, Jevšnik Virant M, Bogovič P, Petrovec M. Performance of nasopharyngeal swab and saliva in detecting Delta and Omicron SARS-CoV-2 variants. *J Med Virol* 2022;10:4704-11. (IF=20.69)
45. Merzel Šabovič EK, Starbek Zorko M, **Janič M**. Killing two birds with one stone: potential therapies targeting psoriasis and atherosclerosis at the same time. *Int J Mol Sci* 2022;23:1-21. doi: 10.3390/ijms23126648. (IF=5.54)
46. **Volčanšek Š**, Rahne Perc U, **Lunder M**, **Pongrac Barlovič D**. No Indices of Increased Type 2 Diabetes Risk in Individuals with Reactive Postprandial Hypoglycemia. *Metabolites* 2022;12:x. doi.org/10.3390/xxxxx. (IF=5.581)
47. **Volčanšek Š**, **Lunder M**, **Janež A**. Patterns Of Health Enhancing Physical Activity In Older Patients With Diabetes Mellitus. *Sci Sports* 2022. In press. (IF=0.99)
48. Muzurovič E, **Volčanšek Š**, Zibar Tomšič K, **Janež A**, Mikhailidis, DP, Manfredi Rizzo M, Mantzoros CS. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity/metabolic syndrome, prediabetes/diabetes and non-alcoholic fatty liver disease - current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2022. doi: 10.1177/10742484221146371. (IF=2.81)
49. Munda A, Kovacic C, **Pongrac Barlovič D**. Carbohydrate intake and closed-loop insulin delivery system during two subsequent pregnancies in Type 1 diabetes. *Metabolites* 2022;18;12:1137. doi: 10.3390/metabo12111137. (IF=5.58).
50. Munda A, Šturm B, Okanovič G, Zorko K, Steblovnik L, **Pongrac Barlovič D**. Maternal and perinatal outcomes during the COVID-19 epidemic in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Slov J Publ Health* 2022. In press. (IF=1.60).
51. **Pongrac Barlovič D**, Harjutsalo V, Groop PH. Exercise and Nutrition in Type 1 Diabetes: insights from the FinnDiane cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. In press. (IF=6.06).
52. **Jensterle M**, Rizzo M, **Janež A**. Semaglutide in obesity: unmet needs in males. *Diab Ther* 2022. In press. (IF=3.59).
53. **Jensterle M**, **Ferjan S**, Ležaič L, Sočan A, Goričar K, Zaletel K, **Janež A**. Semaglutid delays 4-hour gastric emptying in women with PCOS and obesity. *Diab Obes Metab* 2022. In press. (IF=6.4)

II. CITIRANOST*

Leto 2022

- WoS (CI)	1.152
- Scopus (CI)	1.308

Obdobje 2012-2022

- WoS (CI)	8.571
- Scopus (CI)	9.837
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	46

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

KLINIČNI ODDELEK ZA GASTROENTEROLOGIJO

Predstojnik: **prof.dr. Borut Štabuc, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-011): **prof.dr. Borut Štabuc, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 28

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. Ugovšek S, Rehberger Likozar A, **Finderle S**, Poglajen G, Okrajšek R, Vrtovec B, Šebeštjen M. TNF- α predicts endothelial function and number of CD34+ cells after stimulation with G-CSF in patients with advanced heart failure. *J Cardiovasc Develop Dis* 2022;9:1-11. doi: 10.3390/jcdd9080281. (IF=4.04)
2. **Siuka D**, Kumer K, **Štabuc B**, Štubljar D, **Drobne D**, **Janša R**. Abbreviated 13C-mixed triglyceride breath test for detection of pancreatic exocrine insufficiency performs equally as standard 5-hour test in patients after gastrectomy performed for gastric cancer. *Radiol Oncol* 2022;56: 390-7. doi: 10.2478/raon-2022-0034. (IF=4.21)
3. Tepeš B, Stefanovič M, **Štabuc B**, Novak-Mlakar D, Frković-Grazio S, Maučec Zakotnik J. Quality control in the Slovenian National Colorectal Cancer Screening Program. *Digest Dis* 2022;2:187-97. doi: 10.1159/000516978. (IF=3.42)
4. Baert F, **Drobne D**. Can you restart a biological therapy –after a drug holiday? How do you do this?. In: Rubin DT, ed. *Curbside consultation in IBD : 49 clinical questions*. Thorofare, NJ, USA: SLACK Incorporated; 2022. p.129-32.
5. **Hanžel J**, **Drobne D**. Contemporary management of postoperative Crohn's disease after ileocolonic resection. *J Clin Med* 2022;11:1-16. doi: 10.3390/jcm11226746. (IF=4.96)
6. Papamichael K, Afif W, **Drobne D**, Dubinsky MC, Ferrante M, Irving PM, Kamperidis N, Kobayashi T, Kotze PG, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease : unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:171-85. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00223-5. (IF=45.04)
7. Volkens A, Straatmijer T, Duijvestein M, Sales A, Levran A, Van Schaik F, . . . , **Hanžel J**, et al. Real-world experience of switching from intravenous to subcutaneous vedolizumab maintenance treatment for inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:1044-54. doi: 10.1111/apt.17153. (IF=9.52)
8. **Hanžel J**, Jairath V, Ma C, Guizzetti L, Zou G, Santillan CS, et al. Responsiveness of magnetic resonance enterography indices for evaluation of luminal disease activity in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1-43. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.055. (IF=11.38)
9. **Hanžel J**, Sey M, Ma C, Zou G, East JE, Siegel CA, et al. Existing bowel preparation quality scales are reliable in the setting of centralized endoscopy reading. *Digest Dis Sci* 2022;67:1-13. doi: 10.1007/s10620-022-07729-9. (IF=3.49)
10. Ma C, **Hanžel J**, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Ahuja V, et al. CORE-IBD: a multidisciplinary international consensus initiative to develop a core outcome set for randomized controlled trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2022;163:950-64. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.068. (IF=33.88)
11. **Hanžel J**, Jansen JC, Ter Steege RWF, Gece KB, D'Haens G. Multiple switches from the originator infliximab to biosimilars is effective and safe in inflammatory bowel disease : a prospective multicenter cohort study. *Inflam Bowel Dis* 2022;28:495-501. doi: 10.1093/ibd/izab099. (IF=5.33)
12. **Hanžel J**, Dressen E, Vermeire S, Löwenberg M, Hoentjen F, Bossuyt P, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model of vedolizumab for targeting endoscopic remission in patients with crohn disease : posthoc analysis of the LOVE-CD study. *Inflam Bowel Dis* 2022;28:689-99. doi: 10.1093/ibd/izab143. (IF=5.33)

13. **Hanžel J**, Jairath V, De Cruz P, Guizzetti L, Shackelton LM, Bossuyt P, et al. Recommendations for standardizing clinical trial design and endoscopic assessment in postoperative Crohn's disease. *Inflam Bowel Dis* 2022;28:1321-31. doi: 10.1093/ibd/izab259. (IF=5.33)
14. Sedano R, Hogan M, Nguyen TM, Chang J, Zou GY, Macdonald JK, Castele Niels V, **Hanžel J**, et al. Systematic review and meta-analysis : clinical, endoscopic, histologic and safety placebo rates in induction and maintenance trials of ulcerative colitis. *J Crohn Colitis* 2022;16:224-43. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab135. (IF=10.02)
15. Almradi A, Sedano R, Hogan M, Zou GY, Macdonald JK, Parker CE, **Hanžel J**, et al. Clinical, endoscopic and safety placebo rates in induction and maintenance trials of Crohn's disease : meta-analysis of randomised controlled trials. *J Crohn Colitis* 2022;16:717-36. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab194. (IF=10.02)
16. **Hanžel J**, Bossuyt P, Pittet V, Samaan M, Tripathi M, Czuber-Dochan W, et al. Development of a core outcome set for real-world data in inflammatory bowel disease: a European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Position Paper. *J Crohn Colitis* 2022;16:1-21. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac136. (IF=10.02)
17. Sharma T, Ma C, Sedano R, **Hanžel J**, Mcdonald C, Hogan M, et al. Placebo response rates in randomized controlled trials for perianal Crohn's disease : a systematic review and meta-analysis. *J Crohn Colitis* 2022;16:1-48. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac160. (IF=10.02)
18. Bahnam P, **Hanžel J**, Ma C, Zou L, Narula N, Singh S, et al. Most placebo-controlled trials in inflammatory bowel disease were underpowered because of overestimated drug efficacy rates : results from a systematic review of induction studies. *J Crohn Colitis* 2022;16:1-51. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac150. (IF=10.02)
19. **Hanžel J**, Bukkems LH, Gecke KB, D'haens G, Mathôt RA. Population pharmacokinetics of subcutaneous infliximab CT-P13 in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:1309-19. doi: 10.1111/apt.16609. (IF=9.52)
20. **Hanžel J**, Hulshoff MS, Grootjans J, D'Haens G. Emerging therapies for ulcerative colitis. *Exp Rev Clin Immunol* 2022;18:513-24. doi: 10.1080/1744666X.2022.2069562. (IF=4.57)
21. **Hanžel J**, **Drobne D**. Contemporary management of postoperative Crohn's disease after ileocolonic resection. *J Clin Med* 2022;11:1-16. doi: 10.3390/jcm11226746. (IF=4.81)
22. Wong C, Van Oostrom J, Bossuyt P, Pittet V, **Hanžel J**, Samaan M, et al. A narrative systematic review and categorisation of outcomes in Inflammatory Bowel Disease to inform a Core Outcome Set for real-world evidence. *J Crohn Colitis* 2022;16:1-39. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac057. (IF=10.02)
23. **Hanžel J**, Ma C, Zou G, Singh S, Dulai PS, Feagan BG, et al. Early combined immunosuppression reduces complications in long-standing Crohn's disease : a post hoc analysis of REACT. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:236-8. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.019. (IF=11.38)
24. **Hanžel J**, Ma C, Jairath V. Design of clinical trials for mild to moderate Crohn's disease. *Gastroenterology* 2022;162:1800-14. doi: 10.1053/j.gastro.2022.02.036. (IF=33.88)
25. Gluvajčić D, Šereg Bahar M, Jerin A, **Janja R**, Hočevár-Boltežar I. The impact of laryngopharyngeal reflux on occurrence and clinical course of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2022;132:619-25. doi: 10.1002/lary.29793. (IF=3.33)
26. Koršič Š, Levašič N, Dežman R, Lešnik Zupan LA, Trotošek B, **Janja R**, **Šmid L**, Popović P. Safety and efficacy of drug-eluting microspheres chemoembolization under cone beam computed tomography control in patients with early and intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Radiol Oncol* 2022;56:311-8. doi: 10.2478/raon-2022-0019. (IF=4.21)
27. Rems M, Košir JA, Tomažič A, Grosek J, **Božič T**, Bratuš D, et al, NIHR Global Health Unit on Global Surgery, COVIDSurg Collaborative. Elective surgery system strengthening : development, measurement, and validation of the surgical preparedness index across 1632 hospitals in 119 countries. *Lancet* 2022;400(10363):1607-17. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01846-3. (IF=202.73)

28. Joustra V, Duijvestein M, Bemelman W, Buskens C, **Koželj M, Novak G**, Hindryckx P, Mostafavi N, D'Haens G. Natural history and risk stratification of recurrent Crohn's disease after ileocolonic resection : a multicenter retrospective cohort study. *Inflam Bowel Dis* 2022;28:1-8. doi: 10.1093/ibd/izab044. (IF=7.29)
29. Gubenšek J, Andonova M, Jerman A, Peršič V, Vajdič Trampuž B, Župunski A, **Sever N, Plut S**. Comparable triglyceride reduction with plasma exchange and insulin in acute pancreatitis : a randomized trial. *Front Med* 2022;8:1-7. doi: 10.3389/fmed.2022.870067. (IF=4.47)

II. CITIRANOST*

Leto 2022

- WoS (CI)	304
- Scopus (CI)	355

Obdobje 2012-2022

- WoS (CI)	3.050
- Scopus (CI)	3.570
- h_{10} -index (WoS/Scopus)	30

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

KLINIČNI ODDELEK ZA HEMATOLOGIJO

Predstojnik: **prof. dr. Samo Zver, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-043): **prof. dr. Samo Zver, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 27

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. Agbarya A, Shalata W, Addeo A, Charpidou A, Cuppens K, Brustugun OT, Rajer M, Jakopovic M, Marinca MV, Pluzanski A, Hiltermann J, Araujo A. Real-World Journey of Unresectable Stage III NSCLC Patients: Current Dilemmas for Disease Staging and Treatment. *J Clin Med* 2022;11:1738. doi: 10.3390/jcm11061738. (IF=4.96)
2. Berntorp E, Trakymienė SS, Federici AB, Holstein K, Corrales-Medina FF, Pierce GF,, **Zupan IP**, et al. Sixth Åland Island Conference on von Willebrand disease. *Haemophilia* 2022;28:Suppl 5:3-15. doi: 10.1111/hae.14495. (IF=4.27)
3. Zapotocka E, Batorova A, Bilic E, Boban A, Escuriola Ettingshausen C, Faganel Kotnik B,, **Zupan IP**, et al. First experience of a hemophilia monitoring platform: florio HAEMO. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6:e12685. doi: 10.1002/rth2.12685. (IF=5.24)
4. Klamroth R, Ay C, De Moerloose P, Fontana P, Windyga J, Astermark J,, **Zupan IP**. Applicability of the European Society of Cardiology Guidelines on the management of acute coronary syndromes to older people with haemophilia A - A modified Delphi consensus by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* 2022;Oct 21. doi: 10.1111/hae.14674. (IF= 4.27)
5. Windyga J, Boban A, **Zupan I**, O'Connell N, Hermans C. Changing paradigms of hemophilia care across larger specialized treatment centers in the European region. *Ther Adv Hematol* 2022;13:20406207221088462. doi: 10.1177/20406207221088462. (IF=5.40)
6. **Preložnik Zupan I, Renner K, Anzej Doma S**. Treatment satisfaction and limitations in haemophilia A, with a focus on factor VIII product storage conditions: patients' perspectives and challenges. *Drugs Ther Perspect* 2022;Dec 08. Dosegljivo 8.12.2022 na URL: <https://doi.org/10.1007/s40267-022-00967-x>. (IF=0.17)
7. **Podgornik H, Šučurović S, Škerget M, Debeljak M, Zver S**. Acquired somatic variants confirm the independent development of AML in monozygotic twins with germline CEBPA variant. *Leuk Res* 2022;121:106933. doi: 10.1016/j.leukres.2022.106933. (IF=3.18)
8. **Skopec B, Bussel JB**. Should dexamethasone alone or in combination be the initial steroid for adult ITP: Still a relevant question. *Br J Haematol* 2022;Aug 3. doi: 10.1111/bjh.18398. PMID: 35922885. (IF=8.16)
9. **Podgornik H, Doplihar Kebe A, Klun J, Rebersček K, Šučurović S, Škerget M, Zver S**. Recognition of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia as part of routine diagnostic work-up. *Int J Lab Hematol* 2022;44(1):142-9. doi: 10.1111/ijlh.13698. (IF=3.45)
10. Šajn M, Luzar B, **Zver S**. Wells' syndrome possibly caused by hematologic malignancy, influenza vaccination or ibrutinib: A case report. *World J Clin Cases* 2022;10:10997-11003. doi: 10.12998/wjcc.v10.i30.10997. (IF=1.56)
11. Onida F, Sbianchi G, Radujkovic A, Sockel K, Kröger N, Sierra J,, **Zver S**,, et al. Prognostic value of a new clinically-based classification system in patients with CMML undergoing allogeneic HCT: a retrospective analysis of the EBMT-CMWP. *Bone Marrow Transplant* 2022;57:896-902. doi: 10.1038/s41409-021-01555-9. (IF=5.17)
12. Večerič-Haler Ž, **Sever M**, Kojc N, Halloran PP, Boštjančič E, Mlinšek G,, **Zver S**, et al. Autologous mesenchymal stem cells for treatment of chronic active antibody-mediated kidney graft rejection: report of the phase I/II clinical trial case series.

Transplant International 2022; 35: 10772. doi: 10.3389/ti.2022.10772. (IF=3.84)

13. Vrtovec B, Frljak S, Poglajen G, Zemljic G, Cerar A, **Sever M**, Haddad F, Wu JC. A pilot clinical trial of cell therapy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1441-9. doi: 10.1002/ehf.2596. (IF=18.2)
14. Lainšček D, Forstnerič V, Mikolič V, Malenšek Š, Pečan P, Benčina M, **Sever M**, **Podgornik H**, Jerala R. Coiled-coil heterodimer-based recruitment of an exonuclease to CRISPR/Cas for enhanced gene editing. *Nat Commun* 2022;13:3604. doi: 10.1038/s41467-022-31386-1. (IF=17.7)
15. **Anžej Doma S**, Lukič M. Severe COVID-19 Infection Management in a Patient with Mild Haemophilia—A Case Report. *Hematol Rep* 2022;14:103-7. (IF=0.9)

II. CITIRANOST*

Leto 2022

- WoS (CI)	366
- Scopus (CI)	447

Obdobje 2012-2022

- WoS (CI)	3.301
- Scopus (CI)	3.761
- h_{10} -index (WoS/Scopus)	28

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

KLINIČNI ODDELEK ZA HIPERTENZIJO

Predstojnica: **doc.dr. Jana Brguljan Hitij, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-002): **doc.dr. Jana Brguljan Hitij, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 10

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. Messerli FH, Bavishi C, **Brguljan J**, Burnier M, Dobner S, Eljovich F, Ferdinand KC, et al. Renal denervation in the antihypertensive arsenal - knowns and known unknowns. *J Hypertens* 2022;40:1859-75. doi: 10.1097/HJH.0000000000003171. (IF=4.84)
2. Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, Moholdt T, Simonenko M, Kränkel N, ..., **Brguljan J**, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:205-15. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa141. (IF=3.18)
3. Thomopoulos C, **Brguljan J**, Cífková R, Persu A, Kreutz R. Mild chronic hypertension in pregnancy: to treat or wait? *Blood Press* 2022;31:121-4. doi: 10.1080/08037051.2022.2077698. (IF=1.77)
4. **Brguljan-Hitij J**. Association of depressive symptoms and hypertension prevalence, awareness, treatment. *J Hypertens* 2022;40:1655-7. doi: 10.1097/HJH.0000000000003225. (IF=4.84)
5. **Brguljan-Hitij J**. A commentary on the article 'Antihypertensive drug treatment in white-coat hypertension: data from the Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study'. *J Hypertens* 2022;40:1897-8. doi: 10.1097/HJH.0000000000003251. (IF=4.84)
6. **Brguljan-Hitij J**, McNally R, **Šinigoj P**, Gade Hornstrup B, Oppelaar M, Lovic D. The European Society of Hypertension (ESH) Summer School 2022: A great experience for participants and an important achievement for ESH. *J Hypertens* 2022; In press. (IF=4.84)
7. Porčnik A, **Šinigoj P**, Bošnjak R, Prestor B, Mavri A. Preprečevanje venskih tromboembolizmov pri nevrokirurških operacijah : stališča Kliničnega oddelka za nevrokirurgijo in Kliničnega oddelka za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana = Venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical patients : statements of Department of Neurosurgery and the Department of Vascular Diseases at the University Medical Centre Ljubljana. *Zdrav Vest* 2022; 91:108-16. Dosegljivo na URL: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/3007/3673>. doi: 10.6016/ZdravVestn.3007. (IF=0.07)

II. CITIRANOST*

Leto 2022

- WoS (CI)	366
- Scopus (CI)	447

Obdobje 2012-2022

- WoS (CI)	3.301
- Scopus (CI)	3.761
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	28

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

KLINIČNI ODDELEK ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO

Predstojnik: **doc. dr. Peter Radšel, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-022): **akad. prof. dr. Marko Noč, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 25

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. **Noc M**, Franco D, **Goslar T**. Toward better understanding of coronary anatomy in refractory out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2022;175:30-31. doi:10.1016/j.resuscitation.2022.04.004. (IF=6.25)
2. Šterbenc A, Šoba B, Glinšek Biškup U, **Fister M**, **Mikuž U**, **Noč M**, Luzar B. Diagnostic challenge of Strongyloides stercoralis hyperinfection syndrome: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2022;31:79-81. (IF=0)
3. Pareek N, Beckley-Hoelscher N, Kanyal R, Cannata A, **Kordis P**, Sunderland N,, **Noc M**,, et al. MIRACLE2 Score and SCAI Grade to Identify Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest for Immediate Coronary Angiography. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:1074-84. doi: 10.1016/j.jcin.2022.03.035. (IF=11.08)
4. Harhash AA, Kluge MA, Muthukrishnan A, **Noc M**, **Radsel P**, Jentzer JC,, et al. Coronary angiographic findings for out-of-hospital cardiac arrest survivors presenting with nonshockable rhythms and no ST elevation post resuscitation. *Resuscitation* 2022;178:63-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2022.07.023. (IF=6.25)
5. Watson N, Karamasis G, Stathogiannis K, Potter M, Damian M, Cook C,, **Noc M**,, et al. Feasibility of early waking cardiac arrest patients whilst receiving therapeutic hypothermia: The therapeutic hypothermia and early waking (THAW) trial. *Resuscitation* 2022;171:114-20. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.11.031. (IF=6.25)
6. Umińska JM, Ratajczak J, Pstrągowski K, Buszko K, Nadolny K, Fabiszak T, **Steblovnik K**, **Noč M**, Kubica J. The impact of mild therapeutic hypothermia on platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest with acute myocardial infarction treated with ticagrelor. *Cardiol J* 2022; May 6. doi: 10.5603/CJ.a2022.0029. (IF=3.49)
7. **Rauber M**, Nicol P, Sabic E, Joner M, **Noc M**. Timing and predictors of definite stent thrombosis in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia (ST-OHCA study). *EuroIntervention* 2022;18:740-8. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00336. (IF=7.73)
8. **Cankar T**, **Kreppek M**, Kosmopoulos M, **Radšel P**, Yannopoulos D, **Noc M**, **Goslar T**. Long-Term Survival and Quality of Life in Non-Surgical Adult Patients Supported with Venous-Arterial Extracorporeal Oxygenation. *J Clin Med* 2022;11:6452. doi: 10.3390/jcm11216452. (IF=4.96)
9. **Radsel P**, **Goslar T**. Challenges in the initiation of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2022;178:124-125. doi: 10.1016/j.resuscitation.2022.07.005. (IF=6.25)
10. **Golicnik A**, **Berden J**, **Goslar T**, **Gorjup V**. High fidelity ECMO simulation: a reality check with reality-use of simulation in ECMO teaching program. *J Artif Organs* 2022; May 16. doi: 10.1007/s10047-022-01336-1. (IF=1.73)
11. Kosmopoulos M, Bartos JA, Raveendran G, **Goslar T**, Kalra R, Hoke L, Tsangaris A, Sebastian P, Walser E, Yannopoulos D. Coronary artery disease burden relation with the presentation of acute cardiac events and ventricular fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022;99:804-11. doi: 10.1002/ccd.29858. (IF=2.69)
12. Garcés-Pastor S, Coissac E, Lavergne S, Schwörer C, Theurillat JP, Heintzman PD,, **Goslar T**,, et al; PhyloAlps Consortium, Heiri O, Alsos IG. High resolution ancient sedimentary DNA shows that alpine plant diversity is associated with human land use and climate change. *Nat Commun* 2022;13:6559. doi: 10.1038/s41467-022-34010-4. (IF=17.69)

13. Hawchar F, Tomescu D, Träger K, Jaskowiak D, Kogelmann K, Soukup J,, **Berden J**,, et al. Hemoadsorption in the critically ill-Final results of the International CytoSorb Registry. PLoS One 2022;17:e0274315. doi: 10.1371/journal.pone.0274315. (IF=3.75)

II. CITIRANOST*

Leto 2022

-	WoS (CI)	640
-	Scopus (CI)	719

Obdobje 2012-2022

-	WoS (CI)	4.999
-	Scopus (CI)	7.608
-	h_{10} -index (WoS/Scopus)	37

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

KLINIČNI ODDELEK ZA KARDIOLOGIJO

Predstojnik: **prof. dr. Bojan Vrtovec, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-035): **prof.dr. Bojan Vrtovec, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: **39**

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. **Vrtovec B, Frljak S, Poglajen G, Zemljic G, Cerar A, Sever M, Haddad F, Wu JC.** A pilot clinical trial of cell therapy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1441-9. doi: 10.1002/ehf.2596. (IF=18.17)
2. **Žižek D, Antolič B, Mežnar AZ, Zavrl-Džananović D, Jan M, Štublar J, Pernat A.** Biventricular versus His bundle pacing after atrioventricular node ablation in heart failure patients with narrow QRS. *Acta Cardiol* 2022;77:222-30. doi: 10.1080/00015385.2021.1903196. (IF=1.72)
3. Prolič Kalinšek T, Šorli J, Jan M, **Šinkovec M, Antolič B, Klemen L, Žižek D, Pernat A.** Conventional fluoroscopy-guided versus zero-fluoroscopy catheter ablation of supraventricular tachycardias. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22:98. doi: 10.1186/s12872-022-02544-6. (IF=2.64)
4. Gasimova NZ, Nechepurenko AA, Kropotkin EB, Ivanitsky EA, Kolunin GV, Shavshin DA, **Antolic B,**, et al. Performance of the ablation index during pulmonary vein isolation: periprocedural data from a multicenter registry. *J Interv Card Electrophysiol* 2022;65:167-77. doi: 10.1007/s10840-022-01242-9. (IF=1.76)
5. **Podlesnikar T, Berlot B, Dolenc J, Goričar K, Marinko T.** Radiotherapy-Induced Cardiotoxicity: The Role of Multimodality Cardiovascular Imaging. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:887705. doi: 10.3389/fcvm.2022.887705. (IF=6.05)
6. **Maiga H, Poropat Flerin T, Berlot B, Lipar L, Cvijic M.** Challenging diagnosis of spontaneous coronary artery dissection: how to look beyond the obvious. *Eur Heart J Case Rep* 2022;6:ytac422. doi: 10.1093/ehjcr/ytac422. (IF=0)
7. Harries I, Biglino G, Ford K, Nelson M, Rego G, Srivastava P, Williams M, **Berlot B,**, et al. Prospective multiparametric CMR characterization and MicroRNA profiling of anthracycline cardiotoxicity: A pilot translational study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;43:101134. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101134. (IF=2.24)
8. **Kacar P, Pavsic N, Bervar M, Strazar ZD, Zadnik V, Jelenc M, Prokselj K.** Cardiac myxoma: single tertiary centre experience. *Radiol Oncol* 2022;Oct 20. doi: 10.2478/raon-2022-0041. (IF=4.21)
9. **Mrak M, Pavšič N, Ponticelli F, Beneduce A, Palmisano A, Guarracini S,, Žižek D,, Bunc M.** Efficacy of coronary sinus reducer implantation in patients with chronic total occlusion of the right coronary artery. *Kardiol Pol* 2022;80:25-32. doi: 10.33963/KPa2021.0132. (IF=3.11)
10. Witberg G, Landes U, Codner P, Barbanti M, Valvo R, De Backer O,, **Steblovnik K,, Bunc M,**, et al. Clinical outcomes of transcatheter aortic valve implantation in patients younger than 70 years rejected for surgery: the AMTRAC registry. *Eurointervention* 2022;17:1289-97. doi: 10.4244/EIJ-D-21-00613. (IF=7.73)
11. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D,(**Bunc M**), et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021: Executive Summary. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:377-82. doi: 10.1093/ehjcco/qcac014. (IF=7.06)
12. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D,(**Bunc M**), et al; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* 2022;43:716-99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892. (IF=35.86)

13. **Bunc M, Vitez L**, Ussia GP. Valve-in-Valve Transcatheter Aortic Valve Implantation With Acute Left and Right Coronary Artery Occlusion: A Case Report. *J Med Cases* 2022;13:172-7. doi: 10.14740/jmc3868. (IF=0.53)
14. Boljevic D, Bojic M, Farkic M, Sagic D, Topic D, Kovacevic V,, **Bunc M**, Nikolic A. Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Report on Serbia's First Systematic Program. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:882854. doi: 10.3389/fcvm.2022.882854. (IF=6.05)
15. Witberg G, Landes U, Talmor-Barkan Y, Richter I, Barbanti M, Valvo R,, **Steblovnik K**,, **Bunc M**,, et al. Center Valve Preference and Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the AMTRAC Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:1266-74. doi: 10.1016/j.jcin.2022.05.004. (IF=12.08)
16. Landes U, Richter I, Danenberg H, Kornowski R, Sathananthan J, De Backer O,, **Bunc M**,, et al. Outcomes of Redo Transcatheter Aortic Valve Replacement According to the Initial and Subsequent Valve Type. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:1543-54. doi: 10.1016/j.jcin.2022.05.016. (IF=12.08)
17. **Steblovnik K, Bunc M**. Technical Aspects and Development of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:282. doi: 10.3390/jcdd9080282. (IF=4.04)
18. Carpenito M, Cammalleri V, **Vitez L**, De Filippis A, Nobile E, Bono MC, Mega S, **Bunc M**, Grigioni F, Ussia GP. Edge-to-Edge Repair for Tricuspid Valve Regurgitation. Preliminary Echo-Data and Clinical Implications from the Tricuspid Regurgitation IMAGING (TRIMA) Study. *J Clin Med* 2022;11:5609. doi: 10.3390/jcm11195609. (IF=4.96)
19. Kolar T, **Bunc M**, Jelenc M, **Terseglav S**, Kotnik A, Lakič N. Minimally invasive surgical aortic valve replacement versus transfemoral transcatheter aortic valve implantation in low-risk octogenarians : Observational, retrospective and single-center study. *Wien Klin Wochenschr* 2022;0ct 14. doi: 10.1007/s00508-022-02094-z. (IF=1.70)
20. Kolar T, Lakič N, Kotnik A, Štubljar D, Fras Z, **Bunc M**. Similar clinical outcomes with transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in octogenarians with aortic stenosis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:947197. doi: 10.3389/fcvm.2022.947197. (IF=6.05)
21. Michalski B, Stankovic I, Pagourelas E, Ciarka A, Aarones M, Winter S,, **Cvijic M**, Voigt JU. Relationship of Mechanical Dyssynchrony and LV Remodeling With Improvement of Mitral Regurgitation After CRT. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:212-20. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.08.010. (IF=16.05)
22. Ünlü S, Bézy S, **Cvijic M**, Duchenne J, Delcroix M, Voigt JU. Right ventricular strain related to pulmonary artery pressure predicts clinical outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022 Jul 19;jeac136. doi: 10.1093/ehjci/jeac136. (IF=9.13)
23. **Cvijic M**, Rib Y, Danojevic S, Radulescu CI, Nazghaidze N, Vardas P. Heart failure with mildly reduced ejection fraction: from diagnosis to treatment. Gaps and dilemmas in current clinical practice. *Heart Fail Rev* 2022;Jul 25. doi: 10.1007/s10741-022-10267-1. (IF=4.65)
24. De Luca G, Nardin M, Algowhary M, Uguz B, Oliveira DC, Ganyukov V, Zimbakov Z, **Cercek M**,, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on short-term outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction during COVID-19 pandemic: insights from the international multicenter ISACS-STEMI registry. *Respir Res* 2022;23:207. doi: 10.1186/s12931-022-02128-0. (IF=7.16)
25. De Luca G, Algowhary M, Uguz B, Oliveira DC, Ganyukov V, Zimbakov Z, **Cercek M**,, et al. SARS-CoV-2 Positivity, Stent Thrombosis, and 30-day Mortality in STEMI Patients Undergoing Mechanical Reperfusion. *Angiology* 2022;33197221129351. doi: 10.1177/00033197221129351. (IF=3.62)
26. De Luca G, Algowhary M, Uguz B, Oliveira DC, Ganyukov V, Zimbakov Z, **Cercek M**,, et al; ISACS-STEMI COVID-19; Collaborators. COVID-19 pandemic, mechanical reperfusion and 30-day mortality in ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2022;108:458-66. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319750. (IF=5.99)

27. **Pavšič N, Kačar P, Dolenc J, Prokšelj K.** Correspondence on 'Hypertensive response to exercise in adult patients with repaired aortic coarctation' by Meijs et al. *Heart* 2022;heartjnl-2022-321349. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321349. (IF=5.99)
28. **Žorž N, Poglajen G, Frljak S, Knezević I, Vrtovec B.** Transendocardial CD34+ Cell Therapy Improves Local Mechanical Dyssynchrony in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Cell Transplant* 2022;31:9636897221080384. doi: 10.1177/09636897221080384. (IF=4.74)
29. **Frjak S, Poglajen G, Vrtovec B.** Cell Therapy in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev* 2022;8:e08. doi: 10.15420/cfr.2021.21. (IF=2.50)
30. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, . . . , **(Lipar L)**, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. (IF=35.86)
31. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, . . . , **(Lipar L)**, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:e333-e465. doi: 10.1093/ehjci/jeac106. (IF=9.13)
32. **Ivanovski M, Mrak M, Mežnar AZ, Žižek D.** Biventricular versus Conduction System Pacing after Atrioventricular Node Ablation in Heart Failure Patients with Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:209. doi: 10.3390/jcdd9070209. (IF=4.04)
33. Grbić E, Gorkič N, Pleskovič A, Ljuga F, Gasparini M, Mrđa B, Cilenšek I, Fras Z, Petrovič D. Association between the rs2279238 of the Liver X receptor alpha gene polymorphism and advanced carotid atherosclerosis in the Slovenian cohort. *Gene* 2022;840:146764. doi: 10.1016/j.gene.2022.146764. (IF=3.69)
34. Imori Y, Kato K, Cammann VL, Szawan KA, Wischnewsky M, Dreiding S, . . . , **Poglajen G**, . . . , et al. Ethnic comparison in takotsubo syndrome: novel insights from the International Takotsubo Registry. *Clin Res Cardiol* 2022;111:186-96. doi: 10.1007/s00392-021-01857-4. (IF=5.46)
35. Jelenc M, Jelenc B, **Poglajen G**, Lakič N. Aortic valve leaflet and root dimensions in normal tricuspid aortic valves: A computed tomography study. *J Card Surg* 2022;37:2350-7. doi: 10.1111/jocs.16587. (IF=1.62)
36. Jelenc M, Jelenc B, Novak R, **Poglajen G**. Left ventricular venting in veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: A computer simulation study. *Int J Artif Organs* 2022;45:841-848. doi: 10.1177/03913988221115444. (IF=1.59)
37. Ugovšek S, Rehberger Likozar A, Finderle S, **Poglajen G, Okrajšek R, Vrtovec B, Šebeštjen M.** TNF- α Predicts Endothelial Function and Number of CD34+ Cells after Stimulation with G-CSF in Patients with Advanced Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:281. doi: 10.3390/jcdd9080281. (IF=4.04)
38. Susič D, **Poglajen G**, Gradišek A. Identification of decompensation episodes in chronic heart failure patients based solely on heart sounds. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:1009821. doi: 10.3389/fcvm.2022.1009821. (IF=6.05)
39. Ladouceur M, Van De Bruaene A, Kauling R, Budts W, Roos-Hesselink J, Albert SV, . . . , **Prokšelj K**, . . . , et al. A new score for life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in adults with transposition of the great arteries and a systemic right ventricle. *Eur Heart J* 2022;43:2685-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehac288. (IF=35.86)
40. **Prokšelj K**, Brida M. Atrial switch operation for transposition of the great arteries: tricuspid regurgitation matters. *Heart* 2022;heartjnl-2022-321398. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321398. (IF=5.99)
41. Jensterle M, Podbregar A, Janež A, Rakusa M, Goricar K, **Prokšelj K**. Comparison of plasma metanephrines in patients with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Endocrine* 2022;78:580-6. doi: 10.1007/s12020-022-03205-6. (IF=3.88)

42. **Rauber M**, Nicol P, Sabic E, Joner M, Noc M. Timing and predictors of definite stent thrombosis in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest undergoing percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia (ST-OHCA study). *Eurointervention* 2022;18:740-8. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00336. (IF=7.73)
43. Kalisnik JM, **Steblovnik K**, Hrovat E, Jerin A, Skitek M, Dinges C, Fischlein T, Zibert J. Enhanced Detection of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury by a Composite Biomarker Panel in Patients with Normal Preoperative Kidney Function. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:210. doi: 10.3390/jcdd9070210. (IF=4.04)
44. Umińska JM, Ratajczak J, Pstrągowski K, Buszko K, Nadolny K, Fabiszak T, **Steblovnik K**, Noč M, Kubica J. The impact of mild therapeutic hypothermia on platelet reactivity in comatose survivors of cardiac arrest with acute myocardial infarction treated with ticagrelor. *Cardiol J* 2022;May 6. doi: 10.5603/CJ.a2022.0029. (IF=3.49)
45. Levstek T, Podkrajšek N, Rehberger Likozar A, **Šebeštjen M**, Trebušak Podkrajšek K. The Influence of Treatment with PCSK9 Inhibitors and Variants in the CRP (rs1800947), TNFA (rs1800629), and IL6 (rs1800795) Genes on the Corresponding Inflammatory Markers in Patients with Very High Lipoprotein(a) Levels. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:127. doi: 10.3390/jcdd9050127. (IF=4.04)
46. Ugovšek S, **Šebeštjen M**. Non-Lipid Effects of PCSK9 Monoclonal Antibodies on Vessel Wall. *J Clin Med* 2022;11:3625. doi: 10.3390/jcm11133625. (IF=4.96)
47. Lenz M, Salzmann M, Ciotu CI, Kaun C, Krychtiuk KA, Rehberger Likozar A, Sebestjen M, . . . , et al. Pharmacologic modulation of intracellular Na⁺ concentration with ranolazine impacts inflammatory response in humans and mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119:e2207020119. doi: 10.1073/pnas.2207020119. (IF=12.78)
48. Hrovat K, Rehberger Likozar A, Zupan J, **Šebeštjen M**. Gene Expression Profiling of Markers of Inflammation, Angiogenesis, Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Coronary Artery Disease with Very High Lipoprotein(a) Levels Treated with PCSK9 Inhibitors. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:211. doi: 10.3390/jcdd9070211. (IF=4.04)
49. **Podlesnikar T**, Cardim N, Ajmone Marsan N, D'Andrea A, Cameli M, Popescu BA, Schulz-Menger J, Stankovic I, **Toplisek J**, Maurer G, Haugaa KH, Dweck MR. EACVI survey on hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:590-7. doi: 10.1093/ehjci/jeab270. (IF=9.13)
50. Cammalleri V, Carpenito M, De Stefano D, Ussia GP, Bono MC, Mega S, Nusca A, Cocco N, Nobile E, De Filippis A, **Vitez L**, Quattrocchi CC, Grigioni F. Novel Computed Tomography Variables for Assessing Tricuspid Valve Morphology: Results from the TRIMA (Tricuspid Regurgitation IMAGING) Study. *J Clin Med* 2022;11:2825. doi: 10.3390/jcm11102825. (IF=4.96)
51. **Zupan Mežnar A**, **Žižek D**, Mewton N. Atrioventricular dromotrophy: an important substrate for complete resynchronization therapy. *Europace* 2022;24:868. doi: 10.1093/europace/euac036. (IF=5.49)
52. Prolič Kalinšek T, **Žižek D**. Right-sided approach to left bundle branch area pacing combined with atrioventricular node ablation in a patient with persistent left superior vena cava and left bundle branch block: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* 2022;22:467. doi: 10.1186/s12872-022-02914-0. (IF=)
53. Soliman-Aboumarie H, Joshi SS, Cameli M, Michalski B, Manka R, Haugaa K, Demirkiran A, Podlesnikar T, Jurcut R, Muraru D, Badano LP, Dweck MR. EACVI survey on the multi-modality imaging assessment of the right heart. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:1417-22. doi: 10.1093/ehjci/jeac183. (IF=9.13)
54. Rehberger Likozar A, **Šebeštjen M**. Smoking and diabetes attenuate beneficial effects of PCSK9 inhibitors on arterial wall properties in patients with very high lipoprotein (a) levels. *Atherosclerosis Plus* 2022;50:1-9. doi: 10.1016/j.athplu.2022.07.001. (IF=0)
55. Banovic M, **Pogljajen G**, **Vrtovec B**, Ristic A. Contemporary Challenges of Regenerative Therapy in Patients with Ischemic and Non-Ischemic Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:429. doi: 10.3390/jcdd9120429 (IF=4.04)

II. CITIRANOST*

Leto 2022

- WoS (CI)	4.267
- Scopus (CI)	6.021

Obdobje 2012-2022

- WoS (CI)	33.314
- Scopus (CI)	40.457
- h_{10} -index (WoS/Scopus)	43

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

KLINIČNI ODDELEK ZA NEFROLOGIJO

Predstojnik: **prof. dr. Miha Arnol, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-024): **prof.dr. Jadranka Buturović Ponikvar, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 58

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. **Sedej I**, Štalekar M, Tušek Žnidarič M, Goričar K, Kojc N, Kogovšek P, Dolžan V, **Arnol M**, Lenassi M. Extracellular vesicle-bound DNA in urine is indicative of kidney allograft injury. *J Extracel Vesicl* 2022;11:e12268. doi: 10.1002/jev2.12268. (IF=17.34)
2. **Večerić Haler Ž**, Sever M, Kojc N, Halloran PH, Boštjančič E, **Mlinšek G**, **Oblak M**, Požnenel P, Švajger U, Pretnar-Hartman K, Knežević M, Barlič A, Girandon L, **Aleš A**, Zver S, **Buturović Ponikvar J**, **Arnol M**. Autologous mesenchymal stem cells for treatment of chronic active antibody-mediated kidney graft rejection: report of the phase I/II clinical trial case series. *Transplant Internat* 2022;35:10772. doi: 10.3389/ti.2022.10772. (IF=3.84)
3. Pippias M, Stel VS, **Arnol M**, Bemelman F, Berger SP, **Buturović Ponikvar J**, et al. Temporal trends in the quality of deceased donor kidneys and kidney transplant outcomes in Europe: an analysis by the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:175-86. doi: 10.1093/ndt/gfab156. (IF=7.19)
4. Vart P, Jager K, **Arnol M**, et al. COVID-19 pandemic waves and mortality among patients on kidney replacement therapy. *Kid Internat Rep* 2022;7:2091-6. doi: 10.1016/j.ekir.2022.06.007. (IF=6.23)
5. Halloran PF, Reeve J, Madill Thomsen K, Demko Z, Prewett A, Billings P, ..., **Večerić Haler Ž**, **Arnol M**, ... et al. The Trifecta study: comparing plasma levels of donor-derived cell-free DNA with the molecular phenotype of kidney transplant biopsies. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:387-400. doi: 10.1681/ASN.2021091191. (IF=14.98)
6. Bašić Jukić N, **Arnol M**, Maksimović B, Alečković Halilović M, Rački S, Barbić J, et al. Clinical characteristics and outcomes of kidney transplant recipients with SARS-CoV-2 reinfections. *Transplantation* 2022;106:e501. doi: 10.1097/TP.0000000000004315. (IF=5.39)
7. Assfalg V, Miller G, Stocker F, Van Meel M, Groenevelt T, Tiekens I, ..., **Arnol M**, ..., et al. Kidney transplantation after rescue allocation: the Eurotransplant experience: a retrospective multicenter outcome analysis. *Transplantation* 2022;106:1215-26. doi: 10.1097/TP.0000000000003964. (IF=5.39)
8. Hawlina S S, Orožen B, **Arnol M**, Kšela J. Use of absorbable hemostat bolster for prevention of donor renal artery kinking in kidney transplant. *Front Surg* 2022;7:1032946. doi: 10.3389/fsurg.2022.1032946. (IF=2.57)
9. Prelevič V, Jurić I, Bevc S, Marčun Varda N, Alečković Halilović M, Mešić E, Bilic H, Grujičić M, Zabić I, Josipović J, **Arnol M**, et al. Association of multiple retinal nodular hamartomas and «confetti» skin lesions with end stage renal disease in patients with tuberous sclerosis. *Int Urol Nephrol* 2022;1-5. doi: 10.1007/s11255-022-03352-9. (IF=2.12)
10. Hemmelder MH, Noordzij M, Vart P, Hillbrands LB, Jager K, Abrahams AC, ..., **Buturović Ponikvar J**, **Marn Pernat A**, **Kovač D**, **Arnol M**, ..., et al. Recovery of dialysis patients with COVID-19: health outcomes 3 months after diagnosis in ERACODA. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1140-51. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac008> (IF=7.19)
11. **Bogataj Š**, Trajković N, Pajek M, **Pajek J**. Effects of intradialytic cognitive and physical exercise training on cognitive and physical abilities in hemodialysis patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Front Psychol* 2022;13:835486. doi: 10.3389/fpsyg.2022.835486. (IF=4.23)

12. **Bogataj Š**, Mesarič K, Pajek M, Petrušič T, **Pajek J**. Physical exercise and cognitive training interventions to improve cognition in hemodialysis patients: a systematic review. *Front Pub Health* 2022;10:1032076. doi: 10.3389/fpubh.2022.1032076. (IF=3.02)
13. Petrušič T, Trajković N N, **Bogataj Š**. Twelve-week game-based school intervention improves physical fitness in 12–14-year-old girls. *Front Pub Health* 2022;10:831424. doi: 10.3389/fpubh.2022.831424. (IF=3,02)
14. **Malgaj Vrečko M**, **Pajek J**, **Buturovič-Ponikvar J**. Use of regional citrate anticoagulation with medium cut-off membrane: pilot report. *BMC Nephrol* 2022;23:346. doi: 10.1186/s12882-022-02960-y. (IF=2.13)
15. **Jerman A**, **Andonova M**, **Peršič V**, **Gubenšek J**. Extracorporeal removal of myoglobin in patients with rhabdomyolysis and acute kidney injury : comparison of high and medium cut-off membrane and an adsorber cartridge. *Blood Purif* 2022;51:907-11. doi: 10.1159/000521923. (IF=2.62)
16. **Gubenšek J**, **Andonova M**, **Jerman A**, **Peršič V**, **Vajdič Trampuž B**, **Župunski A**, Sever N, Plut S. Comparable triglyceride reduction with plasma exchange and insulin in acute pancreatitis: a randomized trial. *Front Med* 2022;9:870067. doi: 10.3389/fmed.2022.870067. (IF=4.59)
17. Mitič I, Laganović M, Marinova I, Gancheva N, Nakić V, Melentijević D, Paskalev E, Vajd R, **Škoberne A**. Chronic kidney disease in Balkan countries: a call to action for timely diagnosis and monitoring. *Diagnostics* 2022; 12: 1-10. doi: 10.3390/diagnostics12092162. (IF=3.99)
18. Sukru Sever M, Vanholder R, Luyckx V, Eckhardt KU, Kolesnyk M, Wiecek A, ..., **Škoberne A**, ..., et al. Armed conflicts and kidney patients: a consensus statement from the Renal Disaster Relief Task Force of the ERA. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1-21. doi: 10.1093/ndt/gtac247/6674221. (IF=7.19)
19. Bošnjak M, **Večerić Haler Ž**, Boštjančič E, Kojc N. Renal tissue miRNA expression profiles in ANCA-associated vasculitis – a comparative analysis. *Int J Mol Sci* 2022;23:105. doi: 10.3390/ijms23010105. (IF=6,21)
20. **Večerić Haler Ž**, Kojc N, Wechtersbach K, Perše M, Erman A. Cobalt ferrite magnetic nanoparticles for tracing mesenchymal stem cells in tissue: a preliminary study. *International Journal of Molecular Sciences* 2022: 23: 8738. doi: 10.3390/ijms23158738. (IF=6,21)
21. **Malgaj Vrečko M**, **Aleš A**, **Večerić Haler Ž**. Coronavirus disease 2019-associated thrombotic microangiopathy: literature review. *Int J Mol Sci* 2022;23:11307. doi: 10.3390/ijms231911307. (IF=6.21)
22. **Malgaj Vrečko M**, **Večerić Haler Ž**. Coronavirus disease 2019-associated thrombotic microangiopathy. *J Hematol* 2022;11:148-53. doi: 10.14740/jh1019. (IF=0)
23. Kocjančič D, Battelino N, **Oblak M**, Novlajn G. Psychosocial impact of structured transfer of adolescents with kidney transplants to adult services: an interventional national cohort study. *Pediatr Transplant* 2022;26:1-10. doi: 10.1111/ptr.14373. (IF=1.55)
24. Sukru Sever M, Vanholder R, Oniscu G, Abramowicz D, Van Biesen W, Maggiore U, **Buturovič Ponikvar J**, et al. Kidney transplantation during mass disasters – from COVID-19 to other catastrophes: a consensus statement by the DESCARTES working group and ethics committee of the ERA. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1-9. doi: 10.1093/ndt/gfac251. (IF=7.19)
25. Blagec K, Swen JJ, Koopmann R, Cheung KC, Crommentuijn VanRhenen M, ..., **Mlinšek G**, ..., et al. Pharmacogenomics decision support in the U-PGx project. *PLoS One* 2022; 17: e0268534. doi: 10.1371/journal.pone.0268534. (IF=3.75)
26. Blinc A, **Buturovič-Ponikvar J**, Fras Z. The prevalence of COVID-19 among health care personnel in a University Hospital by the end of 2020, and ambient air CO₂CO₂ in hospital rooms ventilated by window-opening in 2021/22. *J Mech Eng* 2022; 68: 265-271. doi: 10.5545/sv-jme.2022.64. (IF=1.55)
27. Sukru Sever M, Van Biesen W, Vanholder R, Mallick N, London GM, Sshena FP, Nagy J, **Buturovič Ponikvar J**, et al. Ethical and medical dilemmas in paid living kidney donor transplantation. *Transplant Rev* 2022;23:100726. doi: 10.1016/j.trre.2022.100726. (IF=3.94)

II. CITIRANOST***Leto 2022**

-	WoS (CI)	502
-	Scopus (CI)	270

Obdobje 2012-2022

-	WoS (CI)	3.487
-	Scopus (CI)	4.034
-	h_{10} -index (WoS/Scopus)	31

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

KLINIČNI ODDELEK ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJE

Predstojnik: **doc.dr. Matevž Harlander, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-045): **doc.dr. Matevž Harlander, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 15

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. Eger K, Paroczai D, Bacon A, Beydon N, **Škr gat S**, et al. The effect of the COVID-19 pandemic on severe asthma care in Europe - will care change for good? *ERJ Open Res* 2022;8:1-11. doi: 10.1183/23120541.00065-2022. (IF=4.2)
2. Schwarz S, Lang C, **Harlander M**, Štupnik T, Van Slambrouck J, Ceulemans LJ, et al. Gamma-glutamyltransferase is a strong predictor of secondary sclerosing cholangitis after lung transplantation for COVID-19 ARDS. *J Heart Lung Transplant* 2022;41:1501-10. doi: 10.1016/j.healun.2022.06.020. (IF=13.57)
3. Kopač M, Rijavec M, Korošec P, Bidovec U, Kern I, Vantur R, **Škr gat S**. Heterogeneous response of airway eosinophilia to anti-IL-5 biologics in severe asthma patients. *J Personaliz Med* 2022;12:1-12. doi: 10.3390/jpm12010070. (IF=3.5)
4. Vrsalović R, Korošec P, Mihator Stefanović I, Bidovec U, Čičak B, Harjaček M, **Škr gat S**. Value of thymic stromal lymphopoietin as a biomarker in children with asthma. *Resp Med* 2022;193:1-7. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106757. (IF=3.4)
5. **Harlander M, Lestan D, Turel M**, Drnovšek Globokar M, Mušič EŠ, Pirc D, et al. Presaditev pljuč v Sloveniji % izkušnje prvih treh let = Lung transplantation in Slovenia % experience in the first three years. *Zdrav Vestn* 2022, vol. , iss. , str., <https://vestnik.szds.si/index.php/ZdravVest/article/view/3342/3847> (IF=0.07)
6. Biasizzo H, Šoba B, Illovski F, **Harlander M**, Lukin M, Blatnik O, **Turel M**, Srpič M, Kern I, Beovič B. Severe and rare case of human dirofilaria repens infection with pleural and subcutaneous manifestations, Slovenia. *Emerg Infect Dis* 2022;28:2504-7. doi: 10.3201/eid2812.221366. (IF=16.16)
7. Bal C, Idzko M, **Škr gat S**, Koch A, Milger K, Schulz C. FeNO is associated with disease burden in the German Asthma Net severe asthma cohort. *Eur Resp J* 2022;59:1-5. doi: 10.1183/13993003.01233-2021. (IF=16.67)
8. **Harlander M, Badovinac M, Markoska F, Salobir B**, Štupnik T, Dolenšek M, Kern I, Gorjup V, Galie N. Case report : congenital extrahepatic portocaval shunt presenting as pulmonary arterial hypertension in a pregnant patient. *Pulm Circul* 2022;12:1-4. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pul2.12008>, doi: 10.1002/pul2.12008. (IF=2.9)

II. CITIRANOST*

Leto 2022

- WoS (CI)	81
- Scopus (CI)	115

Obdobje 2012-2022

- WoS (CI)	984
- Scopus (CI)	1334
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	18

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

KLINIČNI ODDELEK ZA ŽILNE BOLEZNI

Predstojnik: **prof. dr. Borut Jug, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-001): **prof.dr. Mirza Šabovič, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 70

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. **Nikolajevic J**, Ariaee N, Liew A, Abbasnia S, Fazeli B, **Sabovic M**. The Role of MicroRNAs in Endothelial Cell Senescence. *Cells* 2022;11:1185. doi: 10.3390/cells11071185. (IF=7.67)
2. **Poredoš P, Šabovič M, Božič Mijovski M, Nikolajevič J**, Antignani PL, Paraskevas KI, Mikhailidis DP, **Blinc A**. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers, DNA Polymorphisms, MicroRNAs and Personalized Medicine for Patients with Peripheral Arterial Disease. *Int J Mol Sci* 2022;23:12054. doi: 10.3390/ijms231912054. (IF=6.21)
3. **Poredoš P**, Cifková R, Marie Maier JA, Nemcsik J, **Šabovič M, Jug B**, ..., **Fras Z**, ..., **Blinc A**. Preclinical atherosclerosis and cardiovascular events: Do we have a consensus about the role of preclinical atherosclerosis in the prediction of cardiovascular events? *Atherosclerosis* 2022;348:25-35. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.030. (IF=6.85)
4. Novak P, Novak A, **Šabovič M, Kozak M**. Prophylactic Dose of Dalteparin in Pregnant Women With History of Venous Thromboembolisms and/or Thrombophilia: Real-World Data. *Angiology* 2022;33197221126244. doi: 10.1177/00033197221126244. (IF=2.93)
5. Frol S, Hudnik LK, Sernec LP, **Šabovič M**, Šurlan Popovič K, Pretnar Oblak J. Recurrent Strokes in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Direct Oral Anticoagulant Agents. *Angiology* 2022;33197221108394. doi: 10.1177/00033197221108394. (IF=2.93)
6. Janić M, Cankar M, Šmid J, France Štiglic A, Jerin A, **Šabovič M**, Janež A, Lunder M. Empagliflozin-Metformin Combination Has Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties that Correlate with Vascular Protection in Adults with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res* 2022;2022:6796470. doi: 10.1155/2022/6796470. (IF=4.55)
7. Frol S, Hudnik LK, Sernec LP, **Šabovič M**, Oblak JP. Direct oral anticoagulants for secondary stroke prevention in patients over 80 years of age: the role of geriatric functional status. *J Thromb Thrombolysis* 2022;53:607-15. doi: 10.1007/s11239-021-02586-1. (IF=5.22)
8. Janić M, Rizzo M, Cosentino F, Pantea Stoian A, Lunder M, **Šabovič M**, Janež A. Effect of Oral Semaglutide on Cardiovascular Parameters and Their Mechanisms in Patients with Type 2 Diabetes: Rationale and Design of the Semaglutide Anti-Atherosclerotic Mechanisms of Action Study (SAMAS). *Diabetes Ther* 2022;13:795-810. doi: 10.1007/s13300-022-01226-y. (IF=3.61)
9. Poropat Flerin T, **Božič Mijovski M, Jug B**. Association between Lipoprotein Subfractions, Hemostatic Potentials, and Coronary Atherosclerosis. *Dis Markers* 2022;2022:2993309. doi: 10.1155/2022/2993309. (IF=3.46)
10. Kambic T, **Jug B**, Piepoli MF, Lainscak M. Is blood flow restriction resistance training the missing piece in cardiac rehabilitation of frail patients? *Eur J Prev Cardiol* 2022;zwac048. doi: 10.1093/eurjpc/zwac048. (IF=8.53)
11. Patcheva S, Merzel EK, Milanovic A, **Božic M, Jug B**. Prognostic impact of resting heart rate in patients with peripheral artery disease. *Vascular* 2022;30:441-7. doi: 10.1177/17085381211013971. (IF=1.11)
12. Bosanac J, Straus L, **Novakovič M, Košuta D, Božič Mijovski M, Tasič J, Jug B**. HFpEF and Atrial Fibrillation: The Enigmatic Interplay of Dysmetabolism, Biomarkers, and Vascular Endothelial Dysfunction. *Dis Markers* 2022;2022:9539676. doi: 10.1155/2022/9539676. (IF=3.46)

13. **Košuta D, Novaković M, Božič Mijovski M, Jug B.** The Correlation between the Triglyceride-Glucose Index and Coagulation Markers in Patients with Recent Acute Myocardial Infarction. *Dis Markers* 2022;2022:6206802. doi: 10.1155/2022/6206802. (IF=3.46)
14. **Novaković M, Novak T, Vižintin Cuderman T, Krevel B, Tasič J, Rajkovič U, Fras Z, Jug B.** Exercise capacity improvement after cardiac rehabilitation following myocardial infarction and its association with long-term cardiovascular events. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2022;21:76-84. doi: 10.1093/eurjcn/zvab015. (IF=3.59)
15. **Jug B, Vasić D, Novaković M, Avbelj V, Rupert L, Kšela J.** The Effect of Aquatic Exercise Training on Heart Rate Variability in Patients with Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:251. doi: 10.3390/jcdd9080251. (IF=4.45)
16. **Poredoš P, Blinc A.** Arteriosclerosis and atherosclerosis of the lower limbs and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2022;340:44-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.027. (IF=6.85)
17. Paraskevas KI, Spence JD, Mikhailidis DP, Antignani PL, Głowiczki P, Eckstein HH,, **Poredos P,, Blinc A,**, et al. Why do guidelines recommend screening for abdominal aortic aneurysms, but not for asymptomatic carotid stenosis? A plea for a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2022;S0167-5273(22)01394-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.09.045. (IF=4.04)
18. Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Kyriakoulis IG, Catalano M, Spyropoulos AC, Schulman S, (**Blinc A**), et al; COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine, UEMS Division of Angiology/Vascular Medicine/and ESVM-European Society of Vascular Medicine and Supported by the Balkan Working Group. Practical Recommendations for Optimal Thromboprophylaxis in Patients with COVID-19: A Consensus Statement Based on Available Clinical Trials. *J Clin Med* 2022;11:5997. doi: 10.3390/jcm11205997. (IF=4.96)
19. **Pelicon K, Petek K, Boc A, Boc V, Kejžar N, Vižintin Cuderman T, Blinc A.** Clinical Outcomes after Endovascular Revascularisation of the Femoropopliteal Arterial Segment in Patients with Anticoagulant versus Antiplatelet Therapy: A Single-Centre Retrospective Cohort Study. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:207. doi: 10.3390/jcdd9070207. (IF=4.42)
20. Saba L, Antignani PL, Gupta A, Cau R, Paraskevas KI, **Poredos P,, Blinc A.** International Union of Angiology (IUA) consensus paper on imaging strategies in atherosclerotic carotid artery imaging: From basic strategies to advanced approaches. *Atherosclerosis* 2022;354:23-40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1014. (IF=6.85)
21. Wautrecht JC, Olinic DM, Catalano M, Baines C, Belch J, **Blinc A,, Kozak M,**, et al; Endorsed by VAS and ESVM. UEMS Training Requirements for Angiology/Vascular Medicine: European Standards of Postgraduate Medical Specialist Training (2022 Updated Version). *Int Angiol* 2022;41:258-74. doi: 10.23736/S0392-9590.22.04893-3. (IF=2.10)
22. Dimakakos E, Gomatou G, Catalano M, Olinic DM, Spyropoulos AC, Falanga A, (**Kozak M**), et al; CANCER-COVID-19 THROMBOSIS COLLABORATIVE GROUP, endorsed by VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine, UEMS Vascular Medicine/Angiology and European Society of Vascular Medicine, and supported by the Balkan Working Group for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism and Hellenic Association of Lung Cancer. Thromboembolic Disease in Patients With Cancer and COVID-19: Risk Factors, Prevention and Practical Thromboprophylaxis Recommendations-State-of-the-Art. *Anticancer Res* 2022;42:3261-74. doi: 10.21873/anticancer.15815. (IF=2.44)
23. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, Barco S, Binder H, Chatellier G,, **Kozak M,**, et al; PEITHO-3 Investigators. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the Pulmonary Embolism International Thrombolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb Haemost* 2022;122:857-66. doi: 10.1055/a-1653-4699. (IF=6.31)
24. **Kozak M, Vižintin Cuderman T, Božič-Mijovski M, Lučovnik M, Tratar G.** J Heparin-induced thrombocytopenia in an obese pregnant woman with venous thrombosis. *Obstet Gynaecol* 2022 Aug 1:1-2. doi: 10.1080/01443615.2022.2106558. (IF=1.23)
25. **Boc A, Eržen B, Perme RL, Boc V.** Bailout stenting in femoropopliteal arterial segment. *Vasa* 2022;51:13-8. doi: 10.1024/0301-1526/a000986. (IF=2.34)

26. **Poredos P, Boc V, Zlajpah U, Mangaroska AS, Poredos P.** Walking Impairment Questionnaire and Walking Tests are Reliable Indicators of Success of Treatment of Peripheral Artery Disease. *Angiology* 2022;73:331-7. doi: 10.1177/00033197211045281. (IF=2.93)
27. **Pelicon K, Petek K, Boc A, Boc V, Kežar N, Vižintin Cuderman T, Blinc A.** Clinical Outcomes after Endovascular Revascularisation of the Femoropopliteal Arterial Segment in Patients with Anticoagulant versus Antiplatelet Therapy: A Single-Centre Retrospective Cohort Study. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:207. doi: 10.3390/jcdd9070207. (IF=4.45)
28. Antic D, Lefkou E, Otasevic V, Banfic L, Dimakakos E, Olinic D,, **Kozak M,, Tratar G**, et al. Position Paper on the Management of Pregnancy-Associated Superficial Venous Thrombosis. Balkan Working Group for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022 Jan-Dec;28:1076029620939181. doi: 10.1177/1076029620939181.PMID: 35187959 (IF=3.51)
29. **Božič Mijovski M, Antovic JP, Malmström RE, Mavri A.** Biological Variation in Rotational Thromboelastometry in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Rivaroxaban. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:205. doi: 10.3390/jcdd9070205. (IF=4.45)
30. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M,, **(Fras Z)**, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:5-115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154. (IF=8.53)
31. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D,, **(Fras Z)**, et al; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* 2022;43:716-99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892. (IF=35.86)
32. Hagström E, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Danchin N,, **(Fras Z)**, et al; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab. *Circulation* 2022;146:657-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057807. (IF=39.92)
33. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Ž, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, Gotcheva N, **Fras Z**,, et al; EUROASPIRE IV and V National Coordinators. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:328-39. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa128. (IF=8.53)
34. De Bacquer D, Jennings CS, Mirrakhimov E, Lovic D, Bruthans J, De Smedt D,, **Fras Z**,, et al. Potential for optimizing management of obesity in the secondary prevention of coronary heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:568-76. doi: 10.1093/ehjqcco/qcab043. (IF=7.06)
35. Penson PE, Bruckert E, Marais D, Reiner Ž, Pirro M, Sahebkar A,,, **(Fras Z)**, et al; International Lipid Expert Panel (ILEP). Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drucebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022;13:1596-622. doi: 10.1002/jcsm.12960. (IF=12.03)
36. Janez A, Muzurovic E, Stoin AP, Haluzik M, Guja C, Czupryniak L,, **Fras Z**, Rizzo M. Translating results from the cardiovascular outcomes trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonists into clinical practice: Recommendations from a Eastern and Southern Europe diabetes expert group. *Int J Cardiol* 2022;365:8-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.07.017. (IF=4.04)
37. Grbić E, Gorkič N, Pleskovič A, Ljuca F, Gasparini M, Mrđa B, Cilenšek I, **Fras Z**, Petrovič D. Association between the rs2279238 of the Liver X receptor alpha gene polymorphism and advanced carotid atherosclerosis in the Slovenian cohort. *Gene* 2022;840:146764. doi: 10.1016/j.gene.2022.146764. (IF=5.85)
38. Kolar T, Lakič N, Kotnik A, Štubljar D, **Fras Z**, Bunc M. Similar clinical outcomes with transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in octogenarians with aortic stenosis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:947197. doi: 10.3389/fcvm.2022.947197. (IF=5.85)
39. Lenz M, Salzmann M, Ciotu CI, Kaun C, Krychtiuk KA, **Rehberger Likozar A, Sebestjen M**,, et al. Pharmacologic modulation of intracellular Na⁺ concentration with ranolazine impacts inflammatory response in humans and mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119:e2207020119. doi: 10.1073/pnas.2207020119. (IF=12.78)

40. Ugovšek S, **Rehberger Likozar A**, Finderle S, Poglajen G, Okrajšek R, Vrtovec B, Šebeštjen M. TNF- α Predicts Endothelial Function and Number of CD34+ Cells after Stimulation with G-CSF in Patients with Advanced Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:281. doi: 10.3390/jcdd9080281. (IF=4.42)
41. **Rehberger Likozar A**, Šebeštjen M. Smoking and diabetes attenuate beneficial effects of PCSK9 inhibitors on arterial wall properties with very high lipoprotein(a). *Atherosclerosis Plus* 2022;50:1-9. doi: 10.1016/j.athplu.2022.07.001
42. Levstek T, Podkrajšek N, **Rehberger Likozar A**, Šebeštjen M, Trebušak Podkrajšek K. The Influence of Treatment with PCSK9 Inhibitors and Variants in the CRP (rs1800947), TNFA (rs1800629), and IL6 (rs1800795) Genes on the Corresponding Inflammatory Markers in Patients with Very High Lipoprotein(a) Levels. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:127. doi: 10.3390/jcdd9050127.PMID: 35621838 (IF=4.45)
43. Hrovat K, **Rehberger Likozar A**, Zupan J, Šebeštjen M. Gene Expression Profiling of Markers of Inflammation, Angiogenesis, Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Coronary Artery Disease with Very High Lipoprotein(a) Levels Treated with PCSK9 Inhibitors. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:211. doi: 10.3390/jcdd9070211. (IF=4.45)
44. **Blinc A**, Buturović Ponikvar J, **Fras Z**. The prevalence of COVID-19 among health care personnel in a University Hospital by the end of 2020, and ambient air CO₂CO₂ in hospital rooms ventilated by window-opening in 2021/22. *Stroj Vestn-J Mech Eng* 2022;68:265-71. doi: 10.5545/sv-jme.2022.64. (IF=1.60)
45. Poredoš P, **Šabovič M**, **Božič Mijovski M**, **Nikolajević J**, Antignani PL, Paraskevas KI, Mikhailidis DP, **Blinc A**. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers, DNA Polymorphisms, MicroRNAs and Personalized Medicine for Patients with Peripheral Arterial Disease. *Int J Mol Sci* 2022;23:12054. doi: 10.3390/ijms231912054. (IF=6.21)
46. Paraskevas KI, Eckstein HH, Mansilha A, Ricco JB, Geroulakos G, Di Lazzaro V, ..., **Blinc A**, ..., et al. Screening for asymptomatic carotid stenosis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2022;S0167-5273(22)01724-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.11.037. (IF=4.04)
- Klen J, Horvat G, **Blinc A**. Perioperative Prevention of Venous Thromboembolism in Abdominal Surgery Patients Based on the Caprini or the Padua Risk Score-A Single Centre Prospective Observational Study. *Life (Basel)* 2022;12:1843. doi: 10.3390/IF=e12111843. (IF=3.25)

II. CITIRANOST*

Leto 2022

-	WoS (CI)	7.581
-	Scopus (CI)	11.190

Obdobje 2012-2022

-	WoS (CI)	28.316
-	Scopus (CI)	41.345
-	h_{10} -index (WoS/Scopus)	61

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

KLINIČNI ODDELEK ZA REVMATOLOGIJO

Predstojnik: **doc.dr. Žiga Rotar, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-006): **doc. dr. Katja Lakota, mag.farm.**

Število registriranih raziskovalcev: 39

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. Bajic VP, Salhi A, **Lakota K**, Radovanovic A, Razali R, Zivkovic L, et al. DES-Amyloidoses “Amyloidoses through the looking-glass”: A knowledgebase developed for exploring and linking information related to human amyloid-related diseases. *PLoS One* 2022;17:e0271737. doi: 10.1371/journal.pone.0271737. (IF=3.24)
2. **Brezovec N**, Kojc N, Erman A, Hladnik M, Stergar J, Milanič M, **Tomšič M**, **Čučnik S**, **Sodin-Šemrl S**, Perše M, **Lakota K**. Molecular and Cellular Markers in Chlorhexidine-Induced Peritoneal Fibrosis in Mice. *Biomedicines* 2022;10:2726. doi: 10.3390/biomedicines10112726. (IF=5.61)
3. **Brezovec N**, **Perdan-Pirkmajer K**, **Kuret T**, **Burja B**, **Sodin-Šemrl S**, **Čučnik S**, **Lakota K**. Increased L-Selectin on Monocytes Is Linked to the Autoantibody Profile in Systemic Sclerosis. *Int J Mol Sci* 2022;23:2233. doi: 10.3390/ijms23042233. (IF=5.54)
4. **Burja B**, **Hočevar A**, Šekoranja D, Živec K, **Rotar Ž**, Shoenfeld Y, **Praprotnik S**. PR3-ANCA vasculitis as manifestation of ASIA syndrome following aesthetic breast augmentation: a new kid on the block? *Clin Exp Rheumatol* 2022;40:865–6. doi: 10.55563/clinexprheumatol/64ff7j. (IF=4.47)
5. **Burja B**, Paul D, Tastanova A, Edalat SG, Gerber R, Houtman M,, **Sodin-Semrl S**, **Lakota K**, **Tomšič M**,, **Rotar Ž**,, et al. An Optimized Tissue Dissociation Protocol for Single-Cell RNA Sequencing Analysis of Fresh and Cultured Human Skin Biopsies. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:872688. doi: 10.3389/fcell.2022.872688. (IF=6.68)
6. Carmona EG, García-Giménez JA, López-Mejías R, Khor CC, Lee JK, Taskiran E,, **Hocevar A**,, et al. Spanish IgA Vasculitis Consortium;* International Kawasaki Disease Genetics Consortium. Identification of a shared genetic risk locus for Kawasaki disease and immunoglobulin A vasculitis by a cross-phenotype meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:1204–10. doi: 10.1093/rheumatology/keab443. (IF=7.05)
7. Christiansen SN, Ørnberg LM, Rasmussen SH, Loft AG, Askling J, Iannone F,, **Rotar Z**,, et al. European bionaire spondyloarthritis patients initiating TNF inhibitor: time trends in baseline characteristics, treatment retention and response. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:3799–807. doi: 10.1093/rheumatology/keab945. (IF=7.05)
8. Conway R, Nikiphorou E, Demetriou CA, Low C, Leamy K, Ryan JG,, et al. **COVID-19 Global Rheumatology Alliance**. Temporal trends in COVID-19 outcomes in people with rheumatic diseases in Ireland: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance registry. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(S12):SI151–6. doi: 10.1093/rheumatology/keac142. (IF=7.05)
9. Courvoisier DS, Lauper K, Kedra J, de Wit M, Fautrel B, Frisell T,, **Rotar Z**,, et al. EULAR points to consider when analysing and reporting comparative effectiveness research using observational data in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2022;81:780–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221307. (IF=16.10)
10. Giovannini I, Lorenzon M, Manfrè V, Zandonella Callegger S, Pegolo E,, **Hocevar A**,, et al. Safety, patient acceptance and diagnostic accuracy of ultrasound core needle biopsy of parotid or submandibular glands in primary Sjögren's syndrome with suspected salivary gland lymphoma. *RMD Open* 2022;8:e001901. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001901. (IF=5.12)

11. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al, **DCVAS Study Group**. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:309–14. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794. (IF=16.10)
12. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al, **DCVAS Study Group**. 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2022;Nov 8. doi: 10.1002/art.42324. (IF=15.48)
13. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, et al, **DCVAS Study Group**. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1654–60. doi: 10.1136/ard-2022-223482. (IF=16.10)
14. **Hočevar A**, Bruyn GA, Terslev L, De Agustin JJ, MacCarter D, Chrysidis S, et al, **Tomšič M**, et al. Development of a new ultrasound scoring system to evaluate glandular inflammation in Sjögren's syndrome: an OMERACT reliability exercise. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:3341–50. doi: 10.1093/rheumatology/keab876. (IF=7.05)
15. **Hočevar A**, Simonović Z, **Rotar Ž**, **Tomšič M**. Vasculitis as Temporally Associated With COVID-19 Infection or Vaccination: A Single-center Experience. *J Rheumatol* 2022;49:232–3. doi: 10.3899/jrheum.210788. (IF=4.67)
16. **Hočevar A**, **Tomšič M**. Immune mediated events timely associated with COVID-19 vaccine. A comment on article by Badier, et al.: "IgA vasculitis in adult patients following vaccination by ChadOx1 nCoV-19." *Autoimmun Rev* 2022;21:102989. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102989. (IF=9.75)
17. Izadi Z, Gianfrancesco MA, Schmajuk G, Jacobsohn L, Katz P, Rush S, et al, **COVID-19 Global Rheumatology Alliance Registry**. Environmental and societal factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic disease: an observational study. *Lancet Rheumatol* 2022;4:e603–13. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00192-8. (IF=35.48)
18. **Kramarič J**, **Ješe R**, **Tomšič M**, **Rotar Ž**, **Hočevar A**. COVID-19 among patients with giant cell arteritis: a single-centre observational study from Slovenia. *Clin Rheumatol* 2022;41:2449–56. doi: 10.1007/s10067-022-06157-4. (IF=2.98)
19. **Kramarič J**, **Rotar Ž**, **Tomšič M**, **Hočevar A**. Performance of leflunomide as a steroid-sparing agent in giant cell arteritis: A single-center, open-label study. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1069013. doi: 10.3389/fmed.2022.1069013. (IF=4.59)
20. Krieckaert CL, van Tubergen A, Gehin JE, Hernández-Breijo B, Le Méledo G, Balsa A, Böhm P, **Cučnik S**, et al. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2022;annrheumdis-2022-222155. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222155. (IF=16.10)
21. **Kuret T**, **Frank-Bertoncelj M**, **Lakota K**, **Žigon P**, Thallinger GG, Kopitar AN, **Čučnik S**, **Tomšič M**, **Hočevar A**, **Sodin-Šemrl S**. From Active to Non-active Giant Cell Arteritis: Longitudinal Monitoring of Patients on Glucocorticoid Therapy in Combination With Leflunomide. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:827095. doi: 10.3389/fmed.2021.827095. (IF=4.59)
22. Lauper K, Ludici M, Mongin D, Bergstra SA, Choquette D, Codreanu C, et al, **Rotar Z**, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the "JAK-pot" collaboration. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1358–66. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586. (IF=16.10)
23. Michelsen B, Georgiadis S, Di Giuseppe D, Loft AG, Nissen MJ, Iannone F, et al, **Rotar Z**, et al, **Tomsic M**, et al. Real-World Six- and Twelve-Month Drug Retention, Remission, and Response Rates of Secukinumab in 2,017 Patients With Psoriatic Arthritis in Thirteen European Countries. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74:1205–18. doi: 10.1002/acr.24560. (IF=4.79)
24. Nissen M, Delcoigne B, Di Giuseppe D, Jacobsson L, Hetland ML, Ciurea A, et al, **Rotar Z**, et al, **Tomsic M**, et al. The impact of a csDMARD in combination with a TNF inhibitor on drug retention and clinical remission in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:4741–51. doi: 10.1093/rheumatology/keac174. (IF=7.05)
25. Ørnbjerg LM, Linde L, Georgiadis S, Rasmussen SH, Lindström U, Askling J, et al, **Tomšič M**, **Rotar Z**, et al. Predictors of ASDAS-CRP inactive disease in axial spondyloarthritis during treatment with TNF-inhibitors: Data from the EuroSpA collaboration. *Semin Arthritis Rheum* 2022;56:152081. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152081. (IF=5.53)

26. Ørnbjerg LM, Rugbjerg K, Georgiadis S, Horskjær S, Ørnbjerg LM, Rugbjerg K,, **Tomšič M**,, **Rotar Z**,, et al. One-third of European axial spondyloarthritis patients reach pain«remission» with routine care TNF-inhibitor treatment. *J Rheumatol* 2022;jrheum.220459. doi: 10.3899/jrheum.220459. (IF=4.67)
27. **Perdan-Pirkmajer K**, Fortuna K, Teršek Z, **Kramarič J**, **Hočvar A**. Diagnostic performance of Sjögren's Syndrome Screening Questionnaire (SSSQ). *Clin Rheumatol* 2022;41:3259–60. doi: 10.1007/s10067-022-06175-2. (IF=2.98)
28. Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, Lauper K, Mongin D, Iannone F,, **Rotar Z**,, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question - data from the JAK-pot collaboration of registries. *Ann Rheum Dis* 2022;annrheumdis-2022-222835. doi: 10.1136/ard-2022-222835. (IF=16.10)
29. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A,, et al, **DCVAS Study Group**. 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol* 2022;Nov 8. doi: 10.1002/art.42325. (IF=15.48)
30. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A,, et al, **DCVAS Study Group**. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1647–53. doi: 10.1136/ard-2022-223480. (IF=16.10)
31. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A,, et al, **DCVAS Investigators**. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:315–20. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795. (IF=16.10)
32. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A,, et al, **DCVAS Study Group**. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:393–9. doi: 10.1002/art.41982. (IF=15.48)
33. Smiljanic Tomicevic L, **Hocevar A**, Sukara G, Cubelic D, Mayer M. The frequency and characteristics of ultrasonographic ankle joint involvement in systemic lupus erythematosus: A prospective cross-sectional single-center study. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e29196. doi: 10.1097/MD.00000000000029196. (IF=1.82)
34. Snellman A, Lantero-Rodriguez J, Emersič A, Vrillon A, Karikari TK, Ashton NJ, Gregorič Kramberger M, **Čučnik S**,, et al. N-terminal and mid-region tau fragments as fluid biomarkers in neurological diseases. *Brain* 2022;145:2834–48. doi: 10.1093/brain/awab481. (IF=15.26)
35. Stergar J, **Lakota K**, Perše M, **Tomšič M**, Milanič M. Hyperspectral evaluation of vasculature in induced peritonitis mouse models. *Biomed Opt Express* 2022;13:3461–75. doi: 10.1364/BOE.460288. (IF=3.56)
36. **Štok U**, **Štucin N**, **Blokar E**, **Ambrožič A**, **Sodin-Šemrl S**, **Čučnik S**, **Žigon P**. Antiphospholipid Antibody Syndrome-Associated Increased Surface Expression of VLA4 Integrin on Human Monocytes. *Biomedicines* 2022;10:2341. doi: 10.3390/biomedicines10102341. (IF=5.61)
37. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S,, et al, **DCVAS INVESTIGATORS**. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:321–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221796. (IF=16.10)
38. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S,, et al, **DCVAS Study Group**. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:400–6. doi: 10.1002/art.41983. (IF=15.48)
39. Tomšič N, **Tomšič M**, **Rotar Ž**, **Hočvar A**, Saveški V, Selmi CF. The impact of the COVID-19 pandemic on the global assessments of rheumatology clinimetrics: Data from a mobile application. A comment on article by Nagy E, et al.: "The impact of the COVID-19 pandemic on autoimmune diagnostics in Europe: A lesson to be learned." *Autoimmun Rev* 2022;21:103020. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103020. (IF=9.75)

40. Van Hoovels L, Studholme L, Vander Cruyssen B, Sieghart D, Bonroy C, Nagy E, Pullerits R, **Čučnik S**,, et al. Standardisation of ACPA tests: evaluation of a new candidate reference preparation. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1379–84. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221849. (IF=16.10)
41. Van Hoovels L, Vander Cruyssen B, Sieghart D, Bonroy C, Nagy E, Pullerits R, **Čučnik S**,, **Ješe R**,, et al. Multicentre study to improve clinical interpretation of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein/peptide antibodies test results. *RMD Open* 2022;8:e002099. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002099. (IF=5.12)
42. Van Hoovels L, Vander Cruyssen B, Sieghart D, Bonroy C, Nagy E, Pullerits R, **Čučnik S**,, **Ješe R**,, et al. IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med* 2022;60:1617–26. doi: 10.1515/cclm-2022-0244. (IF=3.69)
43. Zabotti A, Pegolo E, Giovannini I, Manfrè V, Lorenzon M, **Hocevar A**,, et al. Usefulness of ultrasound guided core needle biopsy of the parotid gland for the diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2022;Nov 21. doi: 10.55563/clinexprheumatol/5n49yj. (IF=4.47)
44. Zandonella Callegher S, Giovannini I, Zenz S, Manfrè V, Stradner MH, **Hocevar A**,, et al. Sjögren syndrome: looking forward to the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:1759720X221100295. doi: 10.1177/1759720X221100295. (IF=5.35)

II. CITIRANOST*

Leto 2022

- WoS (CI)	1.409
- Scopus (CI)	1.691

Obdobje 2012-2022

- WoS (CI)	13.702
- Scopus (CI)	15.626
- h_{10} -index (WoS/Scopus)	54

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

CENTER ZA KLINIČNO TOKSIKOLOGIJO IN FARMAKOLOGIJO

Predstojnik: **prof.dr. Miran Brvar, dr.med.**

Vodja raziskovalne skupine (0312-047): **prof.dr. Miran Brvar, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 13

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. Jurič DM, Bulc Rozman K, Lipnik-Štangelj M, Šuput D, **Brvar M**. Cytotoxic Effects of Cannabidiol on Neonatal Rat Cortical Neurons and Astrocytes: Potential Danger to Brain Development. *Toxins (Basel)* 2022;14:720. doi: 10.3390/toxins14100720. (IF=5.08)
2. Schmid Y, Galicia M, Vogt SB, Liechti ME, Burillo-Putze G, Dargan PI,, (**Brvar M, Grenc D**), et al (on behalf of the Euro-DEN Plus Research Group). Differences in clinical features associated with cannabis intoxication in presentations to European emergency departments according to patient age and sex. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60:912-9. doi: 10.1080/15563650.2022.2060116. (IF=4.47)
3. Hondebrink L, Zammit M, Høgberg LCG, Hermanns-Clausen M, Lonati D, Faber K,, (**Brvar M, Grenc D**), et al; EAPCCT COVID-19 Research Group. Effect of the first wave of COVID-19 on Poison Control Centre activities in 21 European countries: an EAPCCT initiative. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60:1145-55. doi: 10.1080/15563650.2022.2113094. (IF=4.47)
4. Crulli B, Dines AM, Blanco G, Giraudon I, Eyer F, Liechti ME,, (**Brvar M, Grenc D**), et al; Euro-DEN Plus Research Group. Novel psychoactive substances-related presentations to the emergency departments of the European drug emergencies network plus (Euro-DEN plus) over the six-year period 2014-2019. *Clin Toxicol (Phila)* 2022 Nov 2:1-10. doi: 10.1080/15563650.2022.2137524. (IF=4.47)
5. Heier EC, Eyer F, Rabe C, Geith S, Dargan PI, Wood DM,, (**Brvar M, Grenc D**), et al; Euro-DEN Research Group. Clinical effect of ethanol co-use in patients with acute drug toxicity involving the use of central nervous system depressant recreational drugs. *Eur J Emerg Med* 2022;29:291-300. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000932. (IF=2.80)
6. **Dobravec Verbic M, Brvar M**, Kerec Kos M. Adverse drug reactions in the ambulatory internal patients at the emergency department: Focus on causality assessment and drug-drug interactions. *Acta Pharm* 2022. In press. (IF=2.23)

II. CITIRANOST*

Leto 2022

- WoS (CI)	125
- Scopus (CI)	139

Obdobje 2012-2022

- WoS (CI)	579
- Scopus (CI)	761
- h ₁₀ -index (WoS/Scopus)	16

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

INTERNISTIČNA PRVA POMOČ

Predstojnik: **doc. dr. Hugon Možina, dr.med.**

Število registriranih raziskovalcev: 1

I. OBJAVE INDEKSIRANE V ZBIRKI PUBMED/MEDLINE – 2022:

1. Černila M, Logar M, **Možina H**, Osredkar J. Comparison between the Sofia SARS Antigen FIA Test and the PCR Test in Detection of SARS-CoV-2 Infection. *Lab Med* 2022;Imac079. doi: 10.1093/labmed/Imac079.
2. Osredkar J, Fabjan T, Kumer K, Tršan J, Poljančič L, Košir M,, **Možina H**. Comparison of ADVIA Centaur ultra-sensitive and high-sensitive assays for troponin I in serum. *Pract Lab Med* 2022;31:e00293. doi: 10.1016/j.plabm.2022.e00293.

II. CITIRANOST*

Leto 2022

- | | |
|---------------|---|
| - WoS (CI) | 3 |
| - Scopus (CI) | 2 |

Obdobje 2012-2022

- | | |
|--------------------------------|-----|
| - WoS (CI) | 87 |
| - Scopus (CI) | 110 |
| - h_{10} -index (WoS/Scopus) | 6 |

*povzeto po SICRIS, 10.12.2022

