



# Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA, LJUBLJANA, LETNIK 68, November 1999, str. 631-718, ŠT. 11

## VSEBINA

### NA MESTU UVODNIKA

**Proslava 80-letnice ustanovitve Medicinske fakultete v Ljubljani**, J. Mencinger, M. Žargi 631

### STROKOVNI PRISPEVKI

**Hiperkalcemija pri kronični limfocitni levkemiji**, M. Glaser 633

**Prikaz dveh bolnikov (bratov) z bulbospinalno mišično atrofijo**, M. Korošec,  
M. Meznarič-Petruša, B. Peterlin, J. Zidar 635

**D-dimer v diagnostiki pljučne embolije**, S. Škr gat-Kristan, P. Meško-Brguljan, M. Košnik,  
J. Šorli 639

**Sarkoidoza ob zdravljenju kroničnega hepatitisa C z interferonom  $\alpha$  - Prikaz primera**,  
Z. Remškar, V. Mlinarič, G. Lešničar 643

### PREGLEDI PRISPEVKI

**Analiza profesionalne demografije zdravnikov in zobozdravnikov v Sloveniji  
1986 do 1995 z ocenami za obdobje 1996 do 2010**, T. Albreht 647

**Novejši pogledi na biologijo staranja**, V. Starc 655

**Živalski modeli v genskem zdravljenju cistične fibroze**, M. Ravnik-Glavač, D. Glavač 673

**Primerjava zasebnega in javnega zdravstva v razvitih državah in državah tranzicije**,  
F. Košir 681

### RAZGLEDI

**Nekrologi** 685

**Strokovno izpopolnjevanje** 686

**Izrazoslovni predal** 688

**Delo SZD** 688

**Zdravniški vestnik pred 60 leti** 691

**Errata corrige** 653

**V tej številki so sodelovali** 672

**Aktualna sporočila** 693

# Zdravniški vestnik

---

**Glavni urednik/Editor-in-Chief:**

J. Drinovec

---

**Odgovorni urednik/Responsible Editor:**

M. Janko

---

**Urednika/Editors:**

M. Cevc, P. Dolenc

---

**Izdajatelj/Publisher:**

© Slovensko zdravniško društvo

---

**Uredniški svet/Editorial Council:**

P. Kapš (predsednik/president),  
I. Švab - Ljubljana (namestnik predsednika/vice-president),  
J. Bedernjak - Murska Sobota, F. Dolšek - Novo mesto, J. Drinovec - Ljubljana,  
M. Janko - Ljubljana, M. Jereb - Ljubljana I. Kapelj - Ljubljana, I. Kariž - Koper, V. Kostevc-Zorko - Brežice,  
F. Košir - Ljubljana, M. F. Kenda - Ljubljana, S. Levak-Hozjan - Velenje, V. Petrič - Kranj, A. Prijatelj - Nova Gorica,  
P. Rode - Ljubljana, Z. Turk - Maribor, F. Urlep - Gornji Grad, T. Vahtar - Trbovlje,  
F. Verovnik - Slovenj Gradec, G. Voga - Celje, M. Žargi - Ljubljana

---

**Uredniški odbor/Editorial Board:**

B. R. Binder, Dunaj - Avstrija, B. Brinkmann, Münster - Nemčija, V. Dolenc,  
D. Ferluga, S. Herman, S. Julius, Ann Arbor - ZDA, M. Jung, Zürich - Švica,  
P. Kapš, D. Keber, M. Kordaš, I. Krajnc, G. J. Krejs, Graz - Avstrija, G. Lešničar, M. Likar,  
J. Manfreda, Winnipeg - Kanada, J. Milič, Montreal - Kanada, A. P. Monaco, Harvard - ZDA,  
D. Pokorn, S. Primožič, M. Rode, E. Stålberg, Uppsala - Švedska,  
J. Šorli, J. Trontelj, B. Vrhovac, Zagreb - Hrvaška, B. Žekš

---

**Poslovna tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:**

K. Jovanovič

E-mail: katarina.jovanovic@guest.arnes.si

---

**Lektorja za slovenščino/Readers for Slovenian:**

J. Faganel, T. Korošec

---

**Lektor za angleščino/Reader for English:**

A. Snedec

---

**Naslov uredništva in uprave/****Address of the Editorial Office and Administration:**

1000 Ljubljana, Komenskega 4, tel. (061) 317-868

---

**Domača stran na Internetu/ Internet Home Page:**

<http://vestnik.szd.si/>

---

**Tekoči račun pri/Current Account with**

LB 50101-678-48620

---

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

---

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica, BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To število so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in

Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje R Slovenije,

Po mnenju Urada vlade RS za informiranje št. 4/3-12-1388/95-23/294 šteje Zdravniški vestnik med proizvode, za katere se plačuje 6,5% davek od prometa proizvodov.

- Tisk Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d.d., Ljubljana - Naklada 4100 izvodov

The Journal appears regulary every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society is included in the membership amounting.

The issue is subsidized by Ministry for Science and Technology, Ministry for Health

- Printed by Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d.d., Ljubljana - Printed in 4100 copies

Na mestu uvodnika/On the place of leading article

## PROSLAVA 80-LETNICE USTANOVITVE MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI

Cankarjev dom, 5. oktobra 1999

### GOVOR REKTORJA UNIVERZE V LJUBLJANI

Spoštovani zbor, gospe in gospodje,

Medicinska fakulteta sodi med pet ustanovnih članic Univerze v Ljubljani. Bila je in ostaja njen ponos. Fakulteta je v svetu priznana kot kakovostna šola, na kar kaže sodelovanje njenih članov po klinikah v svetu in njihove objave v znanstvenih publikacijah. Posebno v zadnjih nekaj letih je posredno prek habilitacijske komisije v veliki meri začela določati tudi kakovostne standarde raziskovalnega dela na Univerzi.

V zadnjem letu je bistveno pripomogla k oblikovanju podiplomske šole na ravni Univerze, pri kateri sodeluje pet fakultet in trije inštituti. Gre za podiplomsko šolo biomedicine, ki se bo v nekaj letih najbrž upravičeno preimenovala v doktorsko. Začetek tega študija v novembru je pomemben iz več razlogov. V njem je mogoče združiti vse najboljše, kar ljubljanska Univerza ima. Podiplomska šola bo nedvomno zgled za ustanavljanje podobnih šol in določanje kakovosti za podiplomski študij na drugih področjih. Dosedanji razpršeni podiplomski študij, največkrat bolj prilagojen učiteljem kot študentom, je namreč bil oziroma je še šibka točka ljubljanske Univerze. Ko govorimo o njem, nikakor ni mogoče zanemariti integrativne vloge takšnega študija na univerzitetni ravni. S tem, in ne s centralizacijo administrativnih opravil, Univerza res postane to, kar naj bi bila. Tudi zato menim, da gre za najpomembnejši dogodek na ljubljanski Univerzi po njenem preoblikovanju v letu 1994.

Medicinska fakulteta z izobraževanjem zdravnikov in sodelovanjem z Univerzitetnim kliničnim centrom v veliki meri določa raven zdravstvenih storitev v Sloveniji. Ta je bila in je, tudi po njeni zaslugi, več kot primerljiva z zdravstvenimi storitvami v razvitem svetu. Prav zato ne gre prezreti nevarnosti, ki jih prinaša nekritična privatizacija zdravstva. Z njo izginja pomemben del socialne države, kakršna naj bi Slovenija bila, saj je prav prek zdravstvene varstva v največji meri mogoče zagotoviti človeško dostojanstvo, pravičnost in solidarnost, torej najpomembnejše prvine socialne države. Še več. Nekritična privatizacija zdravstva poraja vrsto največkrat prezrtih ekonomskih vprašanj o njenih narodnogospodarskih stroških in koristih, tako teoretične kot tudi empirične narave. Zdravje je dobrina, ki je ni mogoče kar prepustiti trgu in tržnim zakonitostim, zato so tudi storitve za varstvo zdravja specifične. Vsaj sam jih raje plačujem drugim kot sebi, zdravnike raje gledam od daleč kot od blizu, čeprav nisem več prepričan, da se jim bom mogel povsem izogniti.

Ker je koristnost pozdravnih govorov majhna in hitro upada, bom končal. V imenu Univerze Ljubljana se zahvaljujem vsem učiteljem, študentom in delavcem Medicinske fakultete za vse, kar so v minulih letih napravili za Univerzo. Posebna zahvala gre dekanu prof. dr. Mihi Žargiju za sodelovanje in zato, ker je večino dekanskih bremen prenašal kar sam in jih ni prelagal name, in prorektorici, ki prihaja z Medicinske fakultete, prof.dr. Katji Breskvar, na katere ramena pa jaz prekladam svoja bremena. Brez nje bi bilo rektorstvo mnogo težje opravilo. Hvala.

*Jože Mencinger*



## GOVOR DEKANA MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI

80-letnica Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani je priložnost za oceno dosedanjega razvoja, položaja in vloge fakultete v slovenskem zdravstvu in tudi Univerzi ter za razmislek o njenem prihodnjem razvoju. Osemdeset let je razmeroma kratka doba, še posebej, če bi se želeli primerjati z najstarejšimi evropskimi medicinskimi fakultetami. Vendar je šolska medicina na Slovenskem prehodila dolgo pot, razvijala se je več kot 300 let in za njen razvoj so si prizadevali ugledni in znani slovenski zdravniki, ki so bili čvrsto povezani v srednjeevropsko medicino.

Z ustanovitvijo medicinske sekcije Akademiae operosorum, ki ji je med drugim botroval tudi priznani zdravnik Marko Gerbec, so bili zgrajeni prvi temelji že leta 1693. Mediko-kirurški študij v sklopu jezuitskega kolegija je skupaj z anatomsko šolo (Collegium publicum) v Ljubljani v drugi polovici 18. stoletja že vseboval elemente fakultetne ravni. Obe medicinski šoli sta delovali do nastanka Visoke medicinske šole leta 1810 in 1811, ko je bilo preoblikovano šolstvo v Ilirskih provincah. Takrat je bila ustanovljena medicinska fakulteta v sklopu ljubljanskega vseučilišča, ki so ga sestavljale še teološka, pravna in filozofska fakulteta. Ob razpadu Ilirskih provinc je bila že čez 3 leta fakulteta razpuščena in študij medicine se je vrnil na licejsko raven mediko-kirurškega razreda. Ideja o zedinjeni Sloveniji v revolucionarnem letu 1848 je spodbudila tudi okrepljena prizadevanja za slovensko univerzo, vendar je naletela na odpor centralne avstrijske oblasti, ki je zaprla še ljubljanski medicinski kolegij.

Vse do konca prve svetovne vojne so slovenski zdravniki, ki so študirali na fakultetah na Dunaju, v Gradcu, Padovi, Pragi, prenašali najnovejše dosežke medicine v slovenski prostor. S tem so omogočili, da je Medicinska fakulteta, čeprav nepopolna, postala leta 1919 ena od ustanoviteljic Univerze v Ljubljani in po nenaklonjenih razmerah za svoj nadaljnji razvoj dočakala tudi svojo popolnost leta 1945.

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani je danes najvišja pedagoška in znanstvena medicinska ustanova v Sloveniji in bo glede na naše potrebe in kadrovske zmogljivosti edina tudi ostala. Združuje velik del slovenskih vrhunskih medicinskih strokovnjakov in prav prepletanje vrhunškega medicinskega strokovnega dela, poučevanja in raziskovanja ji daje v našem prostoru, v primerjavi z državami, ki imajo več medicinskih fakultet, še poseben pomen. Medicinska fakulteta z oddelkoma za dodiplomski in podiplomski študij, odsekom za medicino in stomatologijo, 26 katedrami, 16 inštituti, dvema raziskovalnima centroma, informacijsko bazo na Inštitutu za biomedicinsko informatiko in v Centralni medicinski knjižnici ter številnimi kliničnimi učnimi bazami, izvaja dodiplomski pouk v programih Medicina in Stomatologija ter sodeluje pri pouku na drugih fakultetah Univerze v Ljubljani. Na fakulteti je doslej diplomiralo več kot 5000 zdravnikov in več kot 1300 zobozdravnikov, štirisemestrski podiplomski študij je končalo 564 magistrandov, podeljenih je bilo 581 nazivov doktor znanosti.

Značilno za raziskovalno delo v medicini je prepletanje s strokovnim, zdravstvenim in pedagoškim delom. Zaradi tega na fakulteti ni niti polno zaposlenih raziskovalcev niti samo v raziskovanje usmerjenih inštitutov. Kljub temu da z deležem finančnih sredstev, ki jih država namenja znanstvenoraziskovalnemu delu v medicini, ne moremo biti zadovoljni, pa število prispevkov, ki so bili objavljeni v revijah, vključenih v Indeks znanstvene citiranosti (Science Citation Index), kakor tudi njihova odmevnost v zadnjih letih strmo narašča. V zadnjih letih se zelo utrjuje povezanost naših raziskovalcev s tujimi raziskovalnimi ustanovami, tudi v okviru projektov, ki jih financira Evropska skupnost.

Strokovno zdravstveno dejavnost na inštitutih za patologijo, mikrobiologijo z imunologijo, sodno medicino, anatomijo, histologijo in embriologijo ter farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo vodijo vrhunski strokovnjaki. To delo je po eni strani podlaga za pouk in raziskovanje, po drugi strani pa gre za diagnostiko, ki je v Sloveniji razvita samo na fakulteti. Tovrstni fakultetni laboratoriji so referenčni in razvojni centri za celotno državo. Ustrezna osnova in spodbuda za razvoj inštitutov z diagnostično dejavnostjo bi bila tudi njihova formalna vključenost v zdravstveni sistem in primerno vrednotenje njihovega razvojnega dela. To bi olajšalo tudi nujno potrebno sodelovanje med kliničnimi in predkliničnimi dejavnostmi.

In vendar: uspešna fakulteta je kljub vsemu lahko samo tista, ki dobro opravlja svojo temeljno nalogo – visokošolski pouk. Diplomanti naše fakultete so v vseh letih njenega obstoja in razvoja bili uspešni v mednarodnem prostoru in s tem so dokazali, da jim je študij na ljubljanski Medicinski fakulteti dal dobro osnovo za uspešno strokovno delo. In tudi danes, ko predvsem zaradi kadrovskega stiska z velikimi napori sledimo strokovnemu razvoju sodobne medicine, predstavlja Medicinska fakulteta tisto gonilno silo, ki to omogoča zaradi strokovne in pedagoške odličnosti svojih učiteljev in sodelavcev. Po drugi strani pa se je danes naša fakulteta, tako kot vse druge v svetu, znašla pred razpotjem, ki bo zahtevalo nagle spremembe, še posebej težavne zaradi tradicionalne usmerjenosti medicinskih fakultet. V dobi informacijske revolucije pač ne more biti namen pouka zgolj neskončno zbiranje in pomnjenje čedalje večje količine podatkov, ki so zapisani hitri pozabi ali preživetju. Informacijska tehnologija bo temeljito spremenila medicino in tudi pouk medicine. Klasične metode, v prvi vrsti predavanja, se bodo morala umakniti integriranemu, problemsko naravnemu in prilagodljivemu pouku.

Uvedba kreditnega sistema bo omogočila primerljivost študija in izmenjavo študentov v okviru evropskih fakultet. To je za univerzo nujnost in razmeroma lahka naloga v primerjavi s prej omenjenimi posodobitvami pouka. Pouk medicine po mnenju vseh študentov po svetu ne daje pravega zadovoljstva ne študentom ne učiteljem. Če so le-ti dobri zdravniki, in to naj bi bili, ima vedno prednost bolnik, nato pride na vrsto raziskovalno delo in žal nazadnje študent. Pouk klinične medicine ob bolniški postelji, razpravljanje in izmenjava mnenj, osmišljanje predklinične teorije v tesni povezavi s kliničnim študijem ter vzgoja študentov, da bi bili usposobljeni za pristne človeške vezi med računalniki in bolniki, so izzivi za posodobitev pouka medicine v 21. stoletju. Vitalnost, prilagodljivost in težnja k odličnosti ter mednarodni primerljivosti, lastnosti, ki jih je naša fakulteta dokazala v osemdesetih letih obstoja, ji bodo pomagale tudi pri korenitejših spremembah v prihodnosti.

Strokovni prispevek/Professional article

# HIPERKALCEMIJA PRI KRONIČNI LIMFOCITNI LEVKEMIJI

HYPERCALCAEMIA IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

---

*Marjana Glaser*


---

Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

---

Prispelo 1998-11-22, sprejeto 1999-09-06; ZDRAV VESTN 1999; 68: 633-4

**Ključne besede:** hiperkalcemija; kronična limfocitna levkemija; serumski kalcij

**Izvleček** – Izhodišča. Hiperkalcemija je simptom, ki se pojavlja pogosteje pri nekaterih napredovalih limfoproliferativnih boleznih kot diseminirani plazmocitom in T-celična kronična limfocitna levkemija. Do sedaj je opisanih le nekaj bolnikov z B-celično kronično limfocitno levkemijo (B KLL) in hiperkalcemijo.

Naši bolniki. Predstavljamo 2 bolnika z napredovalo B KLL in hiperkalcemijo.

Zaključki. Hiperkalcemija je redek zaplet B KLL, ki nastane zaradi lokalne razrasti neoplazme v kosteh ali zvečane aktivnosti osteoklastov. Rakaste celice izločajo citokine, ki povečajo aktivnost osteoklastov. Posledica tega je resorpcija kosti in hiperkalcemija. Zdravimo lahko z zdravili, ki normalizirajo serumski kalcij, pri tem pa ne vplivajo na potek osnovne bolezni.

## Uvod

V človeškem telesu je do 2000 g kalcija, od tega ga je okoli 98% v kosteh. Ioni kalcija sodelujejo v večini procesov v celici. Sodelujejo pri krčenju mišičnih vlaken, pri uravnavanju sinteze energetskih rezerv celice, sprožajo izločanje hormonov in neurotransmiterjev, sodelujejo pri celičnih delitvah (1). Vsi ti procesi se v celici uravnavajo z vezavo kalcijevih ionov na beljakovino kalmodulin. Kompleks kalcija in kalmodulina vpliva na raven cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) in s tem na celotno presnovo v celici. Kalmodulin deluje tudi na kalcijevo črpalko in tako uravnava raven kalcija v celici. Neoplastične celice vsebujejo več kalmodulina od normalnih. Predpostavljajo, da vpliva kalmodulin na nenadzorovano rast neoplastičnih celic (2). Organi, ki uravnavajo koncentracijo kalcija v serumu, so prebavila, ledvice, predvsem pa kosti, kjer je kalcij vezan stabilno v obliki hidroksiapatita in labilno kot kalcijev fosfat. Kalcij v kalcijevem fosfatu se neprestano izmenjuje s kalcijem v zunajcelični tekočini, kjer je 40 do 50% kalcija prostega (ioniziranega), 40% vezanega na beljakovine plazme in 5 do 10% vezanega v razne komplekse. Normalna koncentracija celotnega kalcija v zunajcelični tekočini je 2,2 do 2,6 mmol/l. V živih organizmih kalcij venomer kroži. Na normalno presnovo kalcija vplivajo parathormon, kalcitonin, vitamin D in nekateri citokini (3).

**Key words:** hypercalcaemia; chronic lymphocytic leukemia; serum calcium

**Abstract** – Background. Hypercalcaemia is common in some lymphoproliferative diseases like myeloma and T cell chronic lymphocytic leukemia (T KLL). In patients with B cell chronic lymphocytic leukemia (B KLL) hypercalcaemia is described in only few patients.

Our patients. We represent two patients with B KLL and hypercalcaemia.

Conclusions. Hypercalcaemia is a rare complication of B KLL. Pathophysiologically it is attributed to the reaction between leukemia cells and osteoblasts. Malignant cells secrete local cytokines which stimulate osteoclasts. As a result, bone resorptions and hypercalcaemia appear. Rehydration and bisphosphonates normalise the calcium level, but have no influence on progress of the disease.

O zvečani vrednosti kalcija (hiperkalcemiji) govorimo, kadar je vrednost serumskega kalcija nad 2,6 mmol/l. Vzrokov hiperkalcemije je več, od hiperparatireoidizma, zastrupitve z vitaminom D, pospešene kostne presnove pa do zasevkov neoplazem v kosti. Med neoplazmami so povzročitelji hiperkalcemije najpogosteje karcinomi dojke, prostate, bronhijev, ledvic in ščitnice (4), med hemoblastozami pa ugotovimo hiperkalcemijo v 33 do 66% pri nekaterih napredovalih limfoproliferativnih boleznih, kot sta diseminirani plazmocitom in T-celična kronična limfocitna levkemija (T KLL) (5, 6), medtem ko pri bolnikih z B-celično kronično limfocitno levkemijo (B KLL) zelo redko ugotovijo povečano vrednost kalcija v serumu.

## Naša bolnika

49-letnega bolnika K. K. smo sprejeli v bolnišnico pred 3 leti zaradi razjasnitve levkocitoze. Pri kliničnem pregledu smo ugotovili povečane bezgavke v vratu, v pazduhah in dimljah ter povečano vranico. S preiskavami krvi smo ugotovili zvečano število levkocitov, predvsem pa število limfocitov (90%) ter normocitno anemijo in trombocitopenijo. Diagnozo kronične limfocitne levkemije smo potrdili še s punkcijo kostnega mozga. Bolnika smo zdravili s klorambucilom in prinsonom ter transfuzijami koncentriranih eritrocitov. Po 6 krogih zdravljenja smo dosegli remisijo bolezni, ki je trajala 9 mesecev. Bolnik se je

nato vrnil zaradi hudih bolečin v kosteh in zmanjšane gibljivosti. Ob sprejemu smo ugotovili zvečano koncentracijo serumskega kalcija (4,4 mmol/l), zelo zvečano število levkocitov, anemijo in trombocitopenijo. Na rentgenogramih skeleta smo ugotovili znake osteoporoze s kompresijskimi zlomi številnih vretenc. Vrednosti parathormona, serumske alkalne fosfataze in vitamina D so bile normalne. S citološkim pregledom kostnega mozga smo ugotovili izrazito razraščanje limfocitov B. Bolnika smo zdravili simptomatsko z infuzijami fiziološke raztopine, bifosfonati, furozemidom ter ponovno s klorambucilom in pronisonom.

68-letno bolnico B. D. smo sprejeli zaradi ugotovitve vzroka povečane vranice, ki je segala 10 cm pod levi rebrni lok. Krvna slika je bila normalna, pri citološkem pregledu kostnega mozga pa smo ugotovili kopičenje limfocitov B. Z računalniško tomografijo smo potrdili povečano vranico in povečane bezgavke v trebuhu. Zaradi težav s povečano vranico in za potrditev diagnoze smo opravili splenektomijo. Histološki pregled je potrdil diagnozo B KLL. Bolnico smo zdravili s 6 krogi kemoterapije po shemi COP (ciklofosamid, oncovin, pronison), vendar remisije bolezn nismo dosegli. Zdravljenje smo nadaljevali v 6-tedenskih presledkih. Zaradi bolečin v križu smo rentgensko slikali hrbtenico in ugotovili poleg spondilotičnih sprememb še difuzno osteoporozo. Nato smo bolnico ponovno sprejeli v bolnišnico zaradi razjasnitve motene zavesti. V ospredju je bila zaspanost, nesposobnost koncentracije, v kratkem času je oslabela in postala negibna. Nevroloških izpadov nismo ugotovili. Imela je hude bolečine v križnem delu hrbtenice. V serumu je bila zvečana koncentracija kalcija (4 mmol/l), medtem ko so bile vrednosti serumske alkalne fosfataze, parathormona in vitamina D normalne. Bolnico smo zdravili z bifosfonati, furozemidom in infuzijami fiziološke raztopine. Koncentracija kalcija se je normalizirala že po prvi infuziji bifosfonatov, teža ve so se zmanjšale.

Pri obeh bolnikih se je hiperkalcemija ponovila. Zaradi napredovanja bolezn zdravljenje ni bilo več uspešno.

## Razpravljanje

Kronična limfocitna levkemija je klonska bolezen, za katero je značilno kopičenje funkcijsko okvarjenih malih limfocitov v krvi, kostnem mozgu, bezgavkah in vranici. Obolevajo predvsem starejši ljudje, 10% bolnikov pa je mlajših od 50 let. Bolezen ugotovimo s pregledom krvne slike, kjer najdemo zvečano število levkocitov, več kot 70% limfocitov s citološkim pregledom, v neznatnih primerih pa ugotavljamo še fenotipske membranske značilnosti limfocitov. Potek bolezn je sicer počasen, ker pa je motena funkcija limfocitov, se pri bolnikih lahko pojavljajo različni zapleti, ki so neredko lahko vzrok smrti. Zaradi spremenjenega imunskega odziva se pojavijo avtoimunski pojavi kot hemolitična anemija v 25%, redkeje imunska trombocitopenija. Hipogamaglobulinemijo najdemo pri 20 do 60% bolnikov. Bolniki imajo pogosteje okužbe, med katerimi so najpogostejši povzročitelji streptokoki, stafilokoki, kandida, aspergillus in virusi. Bolezen lahko pri 10% bolnikov preide v prolifocitno levkemijo, Richterjev sindrom, razvijejo se lahko sekundarne neoplazme, predvsem pljuč, prebavil in kože (8).

Hiperkalcemija je pri tej bolezn zelo redek zaplet (7, 8). Vanturi je med 1200 bolniki z B KLL ugotovil hiperkalcemijo le pri 7 bolnikih (9).

Ob nenadzorovanem razraščanju neoplastičnih celic, izplavljanja le teh v kri in motenem nastajanju krvnih celic pride lahko do povečane aktivnosti osteoklastov (10). Neoplastične celice proizvajajo parathormon podobno beljakovino (PTHrP), interlevkin 1 (IL1), dejavnik tumorske nekroze (TNF), prostaglandin E in transformirajoči rastni dejavnik alfa. Rastni dejavniki aktivirajo osteoklaste, posledica tega pa je mikroresorpcija kosti in hiperkalcemija (11). Pri bolnikih z B KLL so ugotovili mikroosteoklaste z receptorji za PTHrP (12-14). Ker je proces običajno omejen, ne nastanejo hematogeni zasevki. Tako lahko tudi razložimo pojav, da pri hematoloških neopla-

zmah s hiperkalcemijo le redko najdemo zvečano vrednost PTHrP v krvi (15).

Zaradi prizadetosti številnih organskih sistemov je klinična slika zelo različna. Bolniki z malo zvečanimi vrednostmi serumskega kalcija so večinoma brez simptomov. Če so vrednosti kalcija večje, bolniki večinoma tožijo zaradi zaprtja, anoreksije, slabosti z bruhanjem, bolečine v trebuhu in znaki ileusa. Zaradi okvare ledvic se pojavi poliurija in polidipsija. Pri zelo zvečanih vrednostih serumskega kalcija lahko najdemo prizadetost živčevja z motnjo koncentracije, depresijo, zaspanostjo, slabostjo v mišicah, delirijem, psihozo, stuporjem in komo. V elektrokardiogramu moramo biti pozorni na skrajšanje intervala QT.

Pri napredovali bolezn najdemo znake osteoporoze s prizadetostjo kosti, vendar brez osteolitičnih sprememb. Pri bolnikih z B KLL pomeni hiperkalcemija vedno poslabšanje oziroma napredovanje bolezn v Richterjev sindrom (16).

Hiperkalcemijo zdravimo simptomatsko z zdravili, ki zavirajo delovanje osteoklastov, kot so kalcitonin ali bifosfonati. Učinek teh zdravil je hiter in dober, povečamo ga z dodajanjem glukokortikoidov. Med zdravljenjem je treba bolnika dobro hidrirati z infuzijami natrijevega klorida, da zagotovimo normalno delovanje ledvic. Pri slabšem delovanju ledvic dodamo furozemid. Posebno pozorni moramo biti pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki prejmejo digitalis.

## Zaključek

Pri pojavu simptomov in znakov prizadetosti osrednjega živčevja moramo pri bolnikih z B KLL pomisliti tudi na hiperkalcemijo. Hiperkalcemija je običajno znak napredovale bolezn. Zdravljenje je uspešno, če zdravimo osnovno bolezn in hiperkalcemijo.

## Literatura

1. Križaj D. Zakaj nekateri lahko, drugi ne? *Proteus* 1985/86; 48: 307-9.
2. Raos N. Kalmodulin - ključ djelovanja kalcija u stanici. *Priroda* 1990/91; 3: 30-1.
3. Kocijančič A. Metabolne bolezn kosti - uvod. In: Kocijančič A, Mrevlje F eds. Ljubljana: Interna medicina, DZS 1993: 653-4.
4. Nyström JS, Weiner JM, Heffelfinger-Jutner J. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977; 4: 53-3.
5. Johnston SR, Hammond PJ. Elevated serum parathyroid hormone related protein and 1,25 dihydroxycholecalciferol in hypercalcaemia associated with adult T cell leukaemia-lymphoma. *Postgrad Med J* 1992; 68: 753-5.
6. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcaemia in Hodgkins disease and non Hodgkins lymphomas. *Blood* 1993; 82: 1383-94.
7. Dighiero G, Binet JL. Chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Cell Ther* 1996; 38: 541-61.
8. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal Medic* 1995; 333: 1052-7.
9. Vanturi M, Prokocimer MM, Yechezkel S. Hypercalcaemia in chronic lymphatic leukemia patients. *Am J Hematol* 1996; 53: 245-7.
10. Bohinjec J. Osteoartikularni simptomi pri boleznih krvotvornih organov oziroma krvi. *Med Razgl* 1975; 14: 185-93.
11. Krempien B. Bone metastases and tumour osteopathy: from pathogenesis to therapy. *Sandorama special* 1993: 29-45.
12. Firkin F, Seymour JF, Watson AM et al. Parathyroid hormone related protein in hypercalcaemia associated with haematological malignancy. *Br J Haematol* 1996; 94: 486-92.
13. Fain O, el M Selmi A, Dosquet C et al. Hypercalcaemia in B cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1994; 87: 856-8.
14. Rossi JF, Chappard D, Marcelli C, Laplante J et al. Micro osteoclast resorption as a characteristic feature of B cell malignancies other than multiple myeloma. *Br J Haematol* 1990; 76: 469-75.
15. Pulik M, Houillier P, Lionnet F, Genet P et al. Cytokines related hypercalcaemia associated with haematological malignancy. *Brit J Haematol* 1997; 97: 239-51.
16. Beaudreuil J, Lortholary Q, Martin A, Feuillard J et al. Hypercalcaemia may indicate Richters syndrome. *Cancer* 1997; 79: 1211-5.

Strokovni prispevek/Professional article

# PRIKAZ DVEH BOLNIKOV (BRATOV) Z BULBOSPINALNO MIŠIČNO ATROFIJO

BULBOSPINAL MUSCULAR ATROPHY - A CASE REPORT ON TWO PATIENTS (BROTHERS)

Marko Korošec,<sup>1</sup> Mija Meznarič-Petruša,<sup>2</sup> Borut Peterlin,<sup>3</sup> Janez Zidar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

<sup>2</sup>Inštitut za anatomijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Korytkova 2, 1105 Ljubljana

<sup>3</sup>Služba za genetiko, Ginekološka klinika, Klinični center, Zaloška 11, 1525 Ljubljana

Prispelo 1999-04-02, sprejeto 1999-08-04; ZDRAV VESTN 1999; 68: 635-8

**Ključne besede:** spinalna mišična atrofija; Kennedyjeva bolezen; na kromosom X vezane bolezni; gen za androgenski receptor

**Izvleček** - Izhodišča. Bulbospinalna mišična atrofija, imenovana tudi Kennedyjeva bolezen, je redka, na kromosom X vezana bolezen spodnjih motoričnih nevronov, za katero so značilne tudi motnje v delovanju endokrinega sistema. Diagnozo je mogoče postaviti po kliničnih in elektrofizioloških znakih, potrditi pa z ugotovitvijo specifične molekularne genske nenormalnosti. Podajamo prvi opis primera te bolezni v Sloveniji.

Zaključki. Naša bolnika sta imela tipične klinične in elektrofiziološke znake (mišične krče, fascikulacije - posebno značilne v obraznih mišicah, atrofične in oslabele proksimalne mišice udov, motnje v delovanju žlez z notranjim izločanjem, elektrofiziološko pa izrazite kronične nevrogene spremembe potencialov motoričnih enot in znake izgube senzoričnih aksinov). Pri obeh smo ugotovili tudi mutacijo v genu za androgenski receptor. Učinkovitega zdravljenja te bolezni za sedaj še ni.

## Uvod

Bolezni, katerih glavna značilnost je propad spodnjih motoričnih nevronov v možganskem deblu in/ali v hrbtenjači (spinalne mišične atrofije in bolezen motoričnega nevrona), so različne in razmeroma številne, tudi če se omejimo samo na tiste, ki se tipično razvijajo pri odraslih. Čeprav je kar nekaj bolezni motoričnega nevrona dednih, je bila genska mutacija oz. biokemična nenormalnost do sedaj odkrita le pri nekaterih izmed njih (1). Mednje sodi bulbospinalna mišična atrofija, imenovana tudi Kennedyjeva bolezen. Je redka, dedna, na kromosom X vezana bolezen. Razvija se v odrasli dobi in se kaže s počasi napredujočimi atrofijami in oslabelostjo proksimalnih mišic na udih, s prizadetostjo mišic obraza, s fascikulacijami, posturalnim tremorjem in z endokrinološkimi motnjami, kot so ginekomastija, oligo- ali azoospermija, in s povečanimi vrednostmi serumskih gonadotropinov (2-7).

**Key words:** spinal muscular atrophy; Kennedy's disease; X-linked recessive disorders; androgen receptor gene

**Abstract** - Background. Bulbospinal muscular atrophy, named also Kennedy's disease, is a rare, X-linked recessive disorder of lower motor neurones with additional features of endocrine dysfunction. The diagnosis is based on rather characteristic clinical and electrophysiologic findings, and is confirmed by the detection of specific molecular genetic abnormality. In the first case-report on this disease in Slovenia we present two patients.

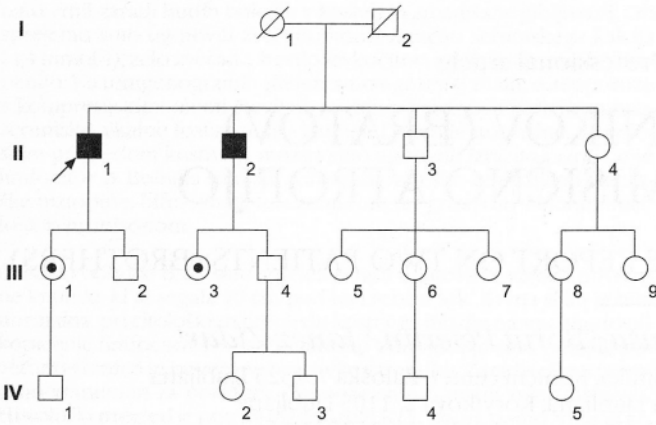
Conclusions. Our patients had typical clinical and electrophysiological signs (muscle cramps, fasciculations - especially of the face muscles, proximal limb muscle atrophies and weakness, endocrine dysfunction, marked chronic neurogenic alteration of the motor unit potentials and electrophysiological signs of loss of sensory axons). Specific mutation in the androgen receptor gene was found in both of them. There is no effective causative treatment of this condition yet.

Namen prispevka je prikazati brata z značilno obliko Kennedyjeve bolezni. Diagnozo je bilo pri njiju s precejšnjo zanesljivostjo mogoče postaviti že na osnovi klinične in elektromiografske slike, potrdili pa smo jo z analizo deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki je dokazala mutacijo v genu za androgenski receptor.

## Prikaz kliničnih primerov

### Bolnik II.1

V svojem 67. letu je bil sprejet v bolnišnico zaradi dve leti trajajočih težav s hojo, ki so počasi napredovale. Ob sprejemu ni več mogel teči, težave je imel tudi pri hoji v klanec in po stopnicah navzgor, s stola in iz počepa je vstajal le tako, da si je pomagal z rokami. Govorica je postala manj razločna, predvsem pri britju pa je opazil tudi trzljaje v bradi. Ni imel težav s požiranjem, krčev v udih, bolečin ali drugih motenj občutkov v udih ali trupu. Imel je zdrave starše. Podobne teža-



Sl. 1. Družinsko drevo bratov z bulbospinalno mišično atrofijo. Razen njiju in vnuka (IV.1) indeksnega bolnika članov te družine nismo mogli klinično pregledati. Hčeri obeh bolnikov sta obvezni prenašalki bolezni, sinova pa morata biti zdrava. Za vnuka prvega bolnika je bilo z analizo DNA ugotovljeno, da je zdrav. Zdrava pa morata biti po definiciji tudi vnuka drugega bolnika. Legenda: krogi – ženske; kvadrati – moški; polni liki – bolniki, prečrtani liki – umrli; krogi s črno piko – prenašalke; s puščico je označen indeksni bolnik.

Fig. 1. Family tree of our patients with bulbospinal muscular atrophy. Except to them and to the grandson of the index case (IV.1) other family members were not available for the examination. The daughters of both patients are by definition obligate disease carriers while their sons have to be healthy. DNA analysis of the first patient's grandson was normal and he is therefore not expected to develop the disease. By definition also the grandchildren of the second patient have to be normal. Legend: circles – women; squares – men; filled in figures – patients; crossed off figures – the dead; circles with black spot – carrier; index case is marked with an arrow.

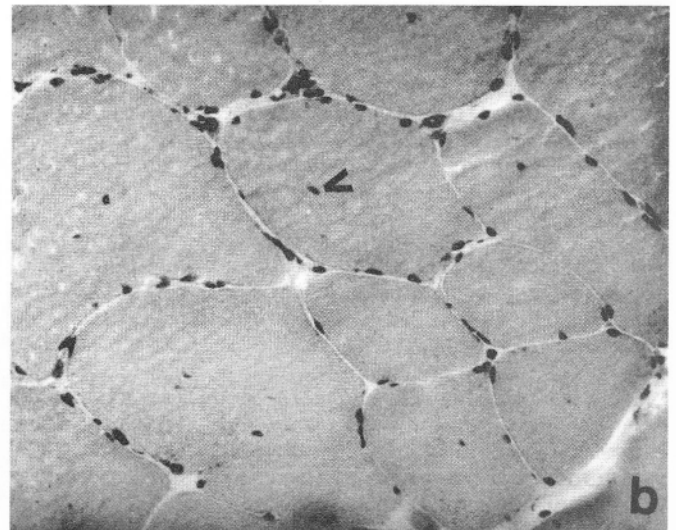
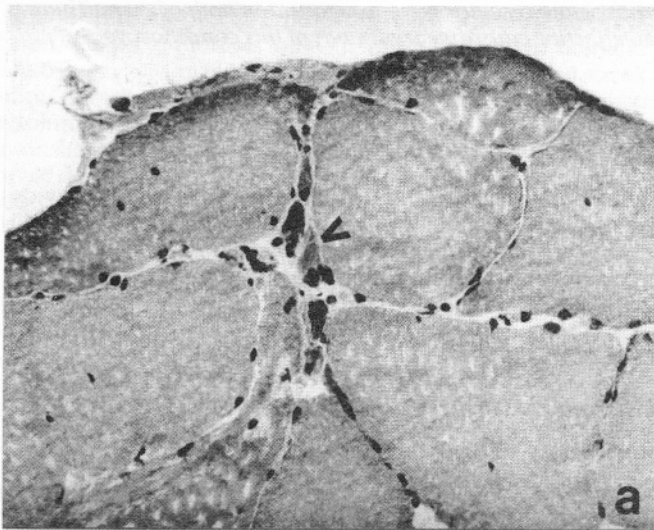
ve, kot jih ima sam, ima tudi dve leti mlajši brat (bolnik II.2). Drugi brat in sestra sta zdrava, tako kot tudi njegovi potomci – 40-letna hči, 30-letni sin in 9-letni vnuk (hčerin sin) (sl. 1). Pred 16 leti je prebolel srčni infarkt, zdravi se zaradi povečanih vrednosti krvnega holesterola, že šest let ima sladkorno bolezen, ki jo zdravi s tabletami.

Ob sprejemu je bil neprizadet in psihično urejen. Ugotovili smo grobe fascikulacije in oslabele obraznih mišic in jezika. Mišični trzljaji so bili posebej izraziti v bradi. Nebni in žrelni refleksi sta bila oslabela, masetrski pa ugasel. Moč fleksorjev glave je bila oslabela. Na udih so bile obojestransko vidne atrofije in fascikulacije v proksimalnih mišicah, od distalnih mišic pa so bile atrofične le mišice zgornjih udov. Na prizadetih udih smo ugotovili tudi zmerno zmanjšano grobo mišično moč (ocena 3 do 4 po skali Medical Research Council [8]). Posturalni tremor rok je bil izrazit. Hoja je bila normalna. Znakov okvare piramidne proge ni bilo. Motenj senzibilitete pregledovanec ni navajal. Ugotovili pa smo tudi ginekomastijo.

Biokemična analiza seruma je pokazala le povečano vrednost glukoze (12,3 mmol/l) in blago povečane vrednosti serumskih encimov aspartat-transaminaze (0,63  $\mu$ kat/l), alanin-transaminaze (0,82  $\mu$ kat/l) in kreatinske kinaze (3,32  $\mu$ kat/l). Vrednosti serumskih gonadotropinov so bile v mejah normalnega. V lipidogramu so bile zvečane vrednosti celokupnega holesterola (6,7 mmol/l) in holesterola majhne gostote (4,8 mmol/l), medtem ko je bila vrednost holesterola velike gostote manjša (0,7 mmol/l), koncentracija trigliceridov pa mejno večja (2,5 mmol/l).

Elektromiografska preiskava je pokazala mejno upočasnjeno prevajanje v motoričnih aksonih perifernih živcev. Senzorični akcijski potenciali so bili zelo nizki ali pa jih sploh ni bilo. Z igelno elektromiografijo smo našli izrazite kronične nevrogene spremembe, ki so bile izrazitejšje proksimalno. Svetlobnomikroskopski pregled odvzemka srednje tibialne mišice je odkril miopatske in nevropatške znake (sl. 2). Slednji so bili celo manj izraženi kot miopatski. S kvantitativno senzimetrijo (psihofizična metoda Marstock [9]) smo na obeh hrbtiščih stopal odkrili povečano širino nevtralnega območja (razlika med pragom zaznave hlada in zaznave toplote) (sl. 3) ob normalnih vrednostih praga zaznave bolečine zaradi vročine. Normalne pa so bile vrednosti širine nevtralnega območja in praga zaznave bolečine zaradi vročine na dlani, stegnu in na goleni.

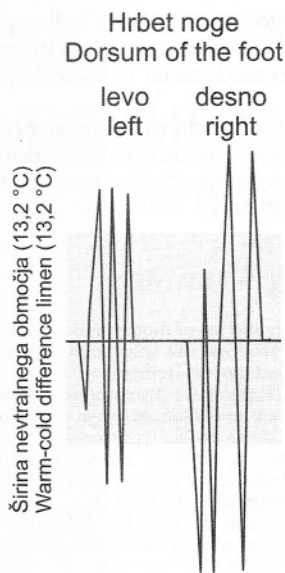
Analiza DNA, izolirane iz belih krvničk z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR), je odkrila mutacijo v genu za androgeni receptor (sl. 4).



Sl. 2. Miopatski in nevrogeni znaki v sprednji tibialni mišici 67-letnega bolnika z bulbospinalno mišično atrofijo (bolnik II.1). Manjši skupek angularnih vlaken (puščica) je znak nevrogene okvare (a). Povečana variabilnost premerov mišičnih vlaken in številna vlakna z internimi jedri (puščica) sta miopatska znaka (b). Povečava 195-kratna. Hematoksilin-eozin.

Fig. 2. Myogenic and neurogenic signs in the tibialis anterior muscle of 67-years old patient with bulbospinal muscular atrophy (patient II.1). Small group of angular fibres (arrow) is a sign of neurogenic disorder (a). Increased variability of muscle fibre diameters and numerous fibres with internal nuclei (arrow) are myopathic signs (b). Magnification 195-fold. Hematoxylin and eosin.





Sl. 3. Zapis kvantitativne termometrije na hrbitišču stopal pri bolniku II.1. Na obeh straneh smo ugotovili, da je širina nevtralnega območja povečana (sivo območje označuje normalno širino nevtralnega območja, ki znaša 13,2 °C).

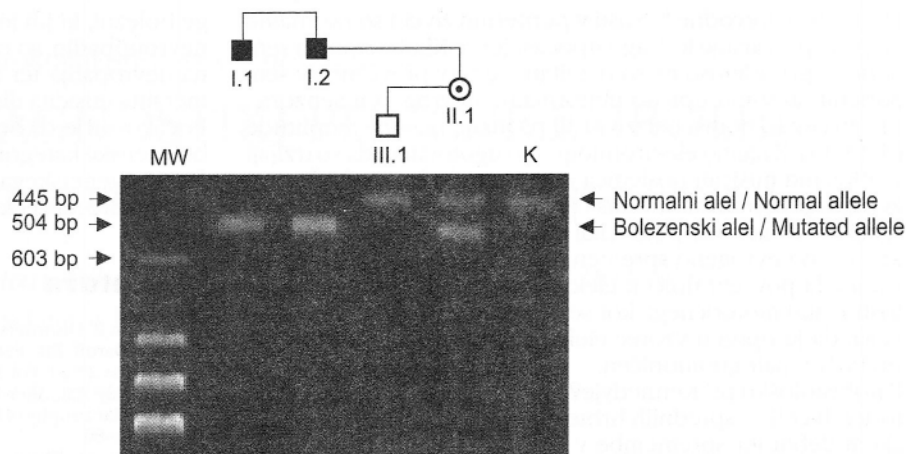
Fig. 3. Recording of quantitative thermometry at the dorsum of both feet in patient II.1, showing expansion of normal neutral ranges (gray area represents normal warm-cold limen of 13,2 °C).

## Bolnik II.2

Ambulantno smo pregledali tudi dve leti mlajšega brata. Povedal je, da že dve leti težje hodi v klanec, pri vstajanju iz počepa si mora pomagati z rokami, v mišicah stegen ima krče, roke pa se mu tresejo. Motenj zvečenja in požiranja nima. Ob pregledu smo ugotovili fascikulacije in oslabelost v obraznih mišicah. Na jeziku ni bilo posebnosti. Moč mišic upogibalk glave je bila manjša. Razen nakazanih atrofijskih v stegenjskih mišicah na udih ni bilo pomembnejših atrofijskih. V proksimalnih mišicah udov smo zaznali posamezne fascikulacije. Groba mišična moč je bila oslabelela v fleksorjih, delno pa tudi v abduktorjih kolkov. Miotatični refleksi so bili z izjemo tricepsovih neizvzivni. Ugotovili smo posturalni tremor rok, ne pa znakov okvare piramidne proge ali senzibilitetnih motenj. Elektromiografska preiskava je pokazala mejno upočasnjeno prevajanje v perifernih živcih, senzorični akcijski potenciali so bili ali neizvzivni ali zelo nizki. Igelna elektromiografija je v mišicah tibialis anterior in deltoideus odkrila znake izrazite kronične napredujoče nevrogene okvare.

## Razpravljanje

Leta 1968 je Kennedy s sodelavci (2) opisal enajst moških bolnikov iz dveh družin, ki so imeli podobno, na kromosom X vezano recesivno bolezen motoričnih nevronov hrbtnjenjače in možganskega debla. Najpogostejše se prvi simptomi, zaradi katerih bolniki poiščejo zdravniško pomoč in ki nastanejo zaradi počasni napredujoče oslabelosti proksimalnih mišic na udih, pokažejo v 4. ali 5. desetletju življenja, praviloma pa imajo bolniki že 5 do 10 let prej generalizirane mišične krče, posturalni tremor rok in ob naporu mišične krče. Najpogostejše najprej oslabilijo in atrofirajo proksimalne mišice spodnjih udov. Postopoma se oslabelost razširi na mišice ramenskega obroča, na mišice obraza in končno zajame še distalne mišice na udih. Prej in bolj so te mišice prizadete na rokah, in sicer 10 do 20 let po začetku bolezni. Dizartrija in disfagija sta kasna in



Sl. 4. Rodovnik in rezultati analize PCR družine z bulbospinalno mišično atrofijo. Agarozni gel prikazuje pomnožitev (CAG)*n* ponovitev v genu za androgeni receptor. Zdravi preiskovanci (III.1, K) imajo normalni alel velikosti 445 bp. Za bolnike (I.1, I.2) je značilen težji (bolezenski alel) velikosti 504 bp. Ženska, ki je prenašalka, ima normalen in bolezenski alel. MW – genski marker z znano velikostjo fragmentov, K – zdrava kontrola, bp – bazni pari.

Fig. 4. Family pedigree and PCR results of the family with bulbospinal muscular atrophy. Agarose gel shows the amplification of the androgen receptor (CAG)*n* repeat. Unaffected individuals (III.1, K) show 445 bp normal allele. Affected family members (I.1, I.2) have an increased allele size of 504 bp. Female carrier has an expanded and a normal allele. MW – molecular weight marker, K – unaffected control, bp – base pair.

navadno blaga simptoma. Razmeroma značilne fascikulacije na obrazu so povezane s hotenimi mišičnimi skrčenji (npr. govor, smeh, šobljenje) in so najizrazitejše v mišicah blizu ust. Miotatični refleksi so oslabeleli ali neizvzivni. Dihanje navadno ni oteženo. V končnem stadiju bolezni je pogost zaplet aspiracijska pljučnica. Kljub opisanim težavam pričakovana življenjska doba ni pomembno krajša (2–4). Omeniti velja, da ti bolniki nimajo znakov okvare kortikospinalne ali kortikobulbarne proge in nimajo motenj mokrenja ali iztrebljanja. Prav tako niso prizadete zunanje očesne mišice, tudi senzibilnost je ohranjena.

Nenormalnosti, odkrite pri naših bolnikih, p o večini ustrezajo zgornjemu opisu. Začetek bolezni je bil nekoliko kasnejši kot v povprečju. Sicer pa smo pri obeh našli tipične trzljaje obraznih mišic, fascikulacije v mišicah udov in jezika ter pareze, ki so v zgodnejši fazi bolezni prizadele predvsem proksimalne mišice udov, kasneje pa tudi distalne. Pri starejšem bratu smo razen elektromiografsko minimalno prizadetost senzoričnega sistema ugotovili tudi s kvantitativno senzozimetrijo.

Pri tej bolezni najdemo tudi motnje v delovanju endokrinega sistema, ki so posledica neodzivnosti na androgene hormone in se lahko kažejo z ginekomastijo, impotenco, majhnimi testisi, poraščenostjo po ženskem tipu, oligo- ali azoospermijo in rahlo zvečanimi vrednostmi serumskih gonadotropinov (2–7). Pri bolnikih in njihovih najbližjih sorodnikih se pogosteje javlja sladkorna bolezen tip II (od inzulina neodvisna sladkorna bolezen), lahko pa imajo tudi preveč serumskih lipidov (4, 10, 11). Naš prvi bolnik je imel normalne vrednosti serumskih gonadotropinov, že več let pa se je zdravil zaradi sladkorne bolezni in hiperlipidemije.

Biokemično lahko v serumu ugotovimo do petkrat povečano aktivnost kreatinske kinaze (3, 12). Takšen je bil izvid tudi pri našem prvem bolniku, ki je bil natančneje pregledan.

Motorične prevodne hitrosti v perifernih živcih so normalne ali pa je prevajanje le blago upočasnjeno. Kljub temu da senzorične prizadetosti ni, so rezultati meritev prevajanja v senzoričnih aksonih tipično nenormalni; nevrogami senzoričnih živcev so bodisi neizvzorni ali pa imajo majhne amplitude (3, 13, 14). Z igelno elektromiografijo ugotovimo, da so trzljaji v obraznih mišicah posledica rafalnega ali skupinskega proženja motoričnih enot. V mišicah udov detektiramo redke potencialne fascikulacij, potenciali motoričnih enot pa so izrazito kronično nevrogeno spremenjeni. Bolnika, ki ju opisujemo, sta imela povsem tipičen elektromiografski izvid s prizadetostjo tako motoričnega kot senzoričnega sistema. Poudariti velja, da je opisani vzorec elektrofizioloških nenormalnosti praktično patognomoničen.

Patohistološko pri Kennedyjevi bolezni najdemo izgubo motoričnih celic v sprednjih hrbtnjačnih rogovih in v možganskem deblu ter spremembe v senzoričnih živcih (aksonska degeneracija, segmentna demielinizacija, endoneuralna fibroza) (12, 15). Mišična biopsija praviloma, tako kot pri našem prvem bolniku, kaže kombinacijo miopatskih in nevropatskih sprememb (4). Od nevrogenih znakov je najpogostejša skupinska atrofija mišičnih vlaken, od miopatskih znakov pa izstopata povečana variabilnost premerov mišičnih vlaken in pomnožen delež vlaken z internimi jedri. Izvid pregleda odvzemka mišice je bil pri bolniku II.1 pričakovano nenormalen. Poudariti pa velja, da so opisane nenormalnosti nespecifične in samo po njih ni mogoče razlikovati bulbospinalne mišične atrofije od drugih bolezni motoričnega nevrona.

Vzrok bolezni je mutacija v genu za androgenski receptor (16). Gre za pomnožitev števila trinukleotidnih zaporedij citozinadenin-gvanidin (CAG) v prvem eksonu tega gena. Zdravi ljudje jih imajo manj kot 25, bolniki s Kennedyjevo boleznijo pa od 40 do 55. Zaporedja CAG so med prenosom s staršev na potomce nestabilna. Njihovo število se, še posebej med moško meozo, večinoma poveča (17). Povečanje števila zaporedij verjetno spremeni prepisovanje gena za androgenski receptor in prek tega povzroči umiranje motoričnih nevronov. Nekatere študije, ne pa vse, so odkrile pozitivno korelacijo med številom zaporedij CAG in starostjo ob začetku bolezni ter stopnjo bolezenske prizadetosti (10–12, 18–22). Mi smo mutacijo v genu za androgenski receptor dokazali pri obeh bolnikih, jo pa izključili pri sinu obvezne prenašalke III.1. Omenjeni test je zelo občutljiv in specifičen. Posebno pomemben in dobrodošel je pri malo prizadetih in sporadičnih bolnikih. Omogoča tudi ugotavljanje prenašalk bolezni in asimptomatskih moških, ki so nosilci bolezenskega gena.

Vzročno bolezni ni mogoče zdraviti. Ker androgenskih receptorjev ni ali pa delujejo nepravilno, testosteron verjetno ne more normalno delovati na motorične nevrone, ki zato propadajo. Zdravljenje z visokimi odmerki testosterona se za enkrat ni izkazalo kot uspešno (23, 24).

## Sklep

Bulbospinalna mišična atrofija je redka, dedna, na kromosom X vezana bolezen spodnjih motoričnih nevronov. Od drugih spinalnih mišičnih atrofij se razlikuje po začetku v odrasli dobi. Najpomembnejše je razlikovanje od amiotrofične lateralne skleroze, ki je fenotipsko povsem podobna bolezen. Resda vzročnega zdravljenja ni ne za eno ne za drugo, vendar je prognoza amiotrofične lateralne skleroze mnogo slabša. Za diagnozo bulbospinalne mišične atrofije je komercialno na voljo preprost krvni test za analizo DNA (dokazovanje specifične mutacije v genu za androgenski receptor), diagnozo pa je mogoče že v asimptomatski fazi postaviti povsem nedvoumno. Pri tej bolezni je pomembno tudi genetsko svetovanje. Vse hčere bolnikov so namreč obvezne prenašalke bolezni, moški potomci pa so zdravi. Hčere in sinovi obveznih prenašalk imajo 50% možnosti, da bodo prenašalke oz. bolniki. Dru-

ge bolezni, ki jih je tudi mogoče zamenjati z bulbospinalno nevropatijo, so predvsem še dedna motorična in senzorična nevropatija ter ramensko-medenična in facioskapulohumeralna mišična distrofija.

Pričakovati je, da bo, ko se bo povečalo zavedanje o obstoju te bolezenske kategorije in ko bo uporaba občutljivega in specifičnega genetskega testa dostopnejša, bulbospinalna mišična atrofija precej večkrat prepoznana.

## Literatura

1. Tandan R. Disorders of the upper and lower motor neurones. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD eds. *Neurology in clinical practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Vol. II. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996: 1823–52.
2. Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: a sex-linked recessive trait. *Neurology* 1968; 18: 671–80.
3. Harding AE, Thomas PK, Baraitser M, Bradbury PG, Morgan-Hughes JA, Ponsford JR. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 1012–9.
4. Ringel SP, Lava NS, Treihaf MM, Lubs ML, Lubs HA. Late-onset X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve* 1978; 1: 297–307.
5. Arbuzo T, Santamaria J, Gomez JM, Quilez A, Serra JP. A family with adult spinal and bulbar muscular atrophy, X-linked inheritance and associated testicular failure. *J Neurol Sci* 1983; 59: 371–82.
6. Wilde T, Moss T, Trush D. X-linked bulbo-spinal neuronopathy: a family study of three patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 279–84.
7. Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, Hirayama M, Mitsuma T, Takahashi A. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: clinicopathological study. *Brain* 1989; 112: 209–32.
8. Medical Research Council. Aid to the investigation of peripheral nerve injuries. Memorandum No. 45. London: Crown Publishing, 1976.
9. Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WG. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 1071–5.
10. Doyu M, Sobue G, Mitsuma T, Uchida T, Iwase T, Takahashi A. Very-late-onset X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: mild clinical features and mild increase in the size of tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 832–3.
11. Shimada N, Sobue G, Doyu M et al. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: clinical phenotypes and CAG repeat size in androgen receptor gene. *Muscle Nerve* 1995; 18: 1378–84.
12. Amato AA, Prior TT, Barohn RJ, Snyder P, Papp A, Mendell JR. Kennedy's disease: A clinicopathologic correlation with mutations in the androgen receptor gene. *Neurology* 1993; 43: 791–4.
13. Olney RK, Aminoff MJ, So YT. Clinical and electrodiagnostic features of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. *Neurology* 1991; 41: 823–8.
14. Trojaborg W, Wulff CH. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy (Kennedy's syndrome): a neurophysiological study. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 214–9.
15. Li M, Sobue G, Doyu M, Mukai E, Hashizume Y, Mitsuma T. Primary sensory neurons in X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: histopathology and androgen receptor gene expression. *Muscle Nerve* 1995; 18: 1378–84.
16. LaSpada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischback KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352: 77–9.
17. Biancalana V, Serville F, Pommier J, Julien J, Hanauer A, Mandel JL. Moderate instability of the trinucleotide repeat in spinobulbar muscular atrophy. *Hum Molec Genet* 1992; 1: 255–8.
18. LaSpada AR, Roling DB, Harding AE, Warner CL, Spiegel R, Fischback KH. Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature Genet* 1992; 2: 301–4.
19. Igarashi S, Tanno Y, Onodera O et al. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 1992; 42: 2300–2.
20. Doyu M, Sobue G, Mukai E et al. Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann Neurol* 1992; 32: 707–10.
21. Sobue G, Doyu M, Morishima T et al. Aberrant androgen action and increased size of tandem CAG repeat in androgen receptor gene in X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. *J Neurol Sci* 1994; 121: 167–71.
22. Amato AA, Prior TW, Barohn RJ, Kissel JT, Mendell JR. Kennedy's disease. *Neurology* 1993; 43: 2424–5.
23. Danek A, Witt TN, Mann K et al. Decrease in androgen binding and effect of androgen treatment in a case of X-linked bulbospinal neuronopathy. *Clin Invest* 1994; 72: 892–7.
24. Goldenberg JN, Bradley WG. Testosterone therapy and the pathogenesis of Kennedy's disease (X-linked bulbospinal muscular atrophy). *J Neurol Sci* 1996; 135: 158–61.

Strokovni prispevek/Professional article

## D-DIMER V DIAGNOSTIKI PLJUČNE EMBOLIJE

D-DIMER IN THE DIAGNOSTIC PROCEDURE OF PULMONARY EMBOLISM

*Sabina Škrgat-Kristan, Pika Meško-Brguljan, Mitja Košnik, Jurij Šorli*

Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, 4202 Golnik

Prispelo 1999-06-04, sprejeto 1999-09-03; ZDRAV VESTN 1999; 68: 639-41

**Ključne besede:** pljučna embolija; D-dimer; dispneja**Key words:** pulmonary embolism; D-dimer; dyspnoea

**Izvleček** – Izhodišča. Koncentracija D-dimera se poveča pri pljučni emboliji (PE), globoki venski trombozi (GVT) ter pri številnih drugih boleznih in stanjih. Želeli smo ugotoviti diagnostično vrednost določanja koncentracije D-dimera v diferencialni diagnostiki bolnikov z dispnejo in sumom na PE.

**Abstract** – Background. D-dimer concentration is increased in pulmonary embolism (PE), deep vein thrombosis (DVT) and in many other diseases and conditions. In this study the usefulness of plasma D-dimer concentration measurement was assessed in differential diagnosis in patients with dyspnoea and suspected pulmonary embolism.

Metode. V retrospektivno analizo smo vključili 144 bolnikov, ki smo jih v sprejemni ambulanti Klinike za pljučne bolezni in alergijo obravnavali zaradi dispneje. Bolnikom smo koncentracijo D-dimera v plazmi določili s turbidimetričnim testom Turbiquant D-dimer (Behring Diagnostic GmbH). Koncentracijo D-dimera prek 250 µg/L smo vzeli za povečano. Pri 41 bolnikih smo hkrati uporabili tudi SimpliRED D-dimer (AGEN Biomedical) aglutinacijski test iz polne krvi. Bolnike s povečano koncentracijo D-dimera smo razdelili v 8 skupin glede na njihove odpustne diagnoze. Primerjali smo diagnostični vrednosti testov Turbiquant D-dimer in SimpliRED D-dimer.

Methods. In retrospective analysis 144 patients were included who had been examined due to dyspnoea. We measured their plasma D-dimer concentration with immunoturbidimetric test Turbiquant D-dimer (Behring Diagnostic GmbH). D-dimer concentration above 250 µg/L was considered as increased. Forty-one patients had also their plasma D-dimer concentration measured with SimpliRED D-dimer (AGEN Biomedical) test simultaneously. Patients with increased D-dimer concentration were classified into 8 groups, according to their final diagnosis. Diagnostic values of both tests were compared.

Rezultati. Med 144 bolniki jih je imelo 38 (26,4%) koncentracijo D-dimera 250 µg/L in manj. Med njimi sta bila dva bolnika s pljučno embolijo. Bolnikov s koncentracijo D-dimera nad 250 µg/L je bilo 106 (73,6%). Med bolniki s PE in bolniki ostalih skupin ni bilo statistično pomembnih razlik ( $p > 0,05$ ). Pri 19 bolnikih, ki so imeli test SimpliRED D-dimer negativen in test Turbiquant D-dimer pozitiven, je bila koncentracija D-dimera v območju med 253 in 2640 µg/L.

Results. Among 144 patients there were 38 (26.4%) with D-dimer concentration 250 µg/L or less. Two of them had pulmonary embolism. One hundred and six (73.6%) patients had D-dimer concentration above 250 µg/L. There was no statistical difference in concentration of D-dimer between the PE group and other groups of patients ( $p > 0.05$ ). In 19 patients with negative SimpliRED D-dimer but positive Turbiquant D-dimer test, concentration of D-dimer was between 253 and 2640 µg/L.

Zaključki. Povečana koncentracija D-dimera nam v diferencialni diagnostiki bolnikov z dispnejo in sumom na PE ni v pomoč. Koncentracija D-dimera pod mejno vrednostjo pa s 95% verjetnostjo izključuje PE. Kaže, da je mejna vrednost testa SimpliRED D-dimer verjetno nekoliko višja od mejne vrednosti testa Turbiquant D-dimer.

Conclusions. Values of D-dimer concentration above the cutoff value are of no help in differential diagnosis in patients with dyspnoea and suspected pulmonary embolism. Values of D-dimer concentration below cutoff value exclude pulmonary embolism with 95% probability. Cutoff value of SimpliRED D-dimer test is probably higher than cutoff value of Turbiquant D-dimer test.

## Uvod

D-dimer je produkt razgradnje fibrina. Njegova koncentracija se poveča pri aktivaciji trombolitičnega sistema (1). Zdrave osebe imajo nizke koncentracije D-dimera, njegova koncentracija pa se lahko poveča pri osebah z globoko vensko trombozo (GVT), pljučno embolijo (PE), diseminirano intravaskularno koagulacijo, okužbami, rakom, poškodbami, miokardnim infarktom, nosečnostjo, sistemskimi boleznimi veziva, stanji po operativnih posegih, avtoimunimi boleznimi, boleznimi jeter in ledvic, levkemijo in anemijo srpastih celic (2-6).

Pri diagnostiki PE je imela povečana koncentracija D-dimera senzitivnost med 89-100%, specifičnost med 65-75% ter negativno napovedno vrednost med 92-100% (7-12).

D-dimer se določa s kvantitativnimi, semikvantitativnimi in kvalitativnimi metodami. Kvantitativni metodi sta ELISA in turbidimetrični test. NycoCard test je semikvantitativna metoda, ki temelji na imunofiltraciji z reflektometričnim odčitavanjem. Kvalitativni metodi SimpliRED test in Latex test sta aglutinacijska testa iz polne krvi. Proizvajalci različnih testov uporabljajo nestandardizirana protitelesa in priporočajo različne mejne vrednosti (8).

Želeli smo ugotoviti diagnostično vrednost določanja koncentracije D-dimera pri bolnikih s sumom na PE.

## Bolniki in metode dela

V retrospektivno analizo smo vključili 144 bolnikov, ki smo jim med februarjem 1998 in januarjem 1999 v sprejemni ambulanti Klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik odvzeli kri za določitev koncentracije D-dimera. Koncentracijo D-dimera smo določili bolnikom z dispnejo, kadar smo domnevali, da je vzrok za dispnejo PE. Diagnozo PE smo potrdili z izvidom ventilacijsko perfuzijskega scintigrama pljuč ali s pljučno angiografijo. V primeru visoke klinične verjetnosti za PE, ob ultrazvočno dokazani GVT, se za ventilacijsko perfuzijski scintigram pljuč nismo odločali. Bolniki so bili stari od 21 do 89 let, povprečna starost je bila 63,9 leta  $\pm$  11,18. V skupini je bilo 71 žensk in 73 moških.

Vsem bolnikom smo koncentracijo D-dimera določili s kvantitativnim testom Turbiquant D-dimer (Behring Diagnostic GmbH). D-dimer, ki je prisoten v vzorcu plazme, tvori aglutinate v imunokemijski reakciji s polistirenskimi delci, prekritimi z monoklonskimi protitelesi proti človeškemu D-dimeru. Koncentracijo D-dimera izmerimo fotometrično na aparatu Turbitimer (Behring Diagnostic GmbH). Po navodilu proizvajalca so koncentracije D-dimera, manjše od 250  $\mu$ g/L, negativne, koncentracije, večje od 250  $\mu$ g/L, pa pozitiven rezultat testa.

Bolnike s koncentracijo D-dimera, večjo kot 250  $\mu$ g/L, smo razvrstili v 8 skupin glede na odpustne diagnoze. Upoštevali smo tiste odpustne diagnoze, ki lahko razložijo povečano koncentracijo D-dimera. V skupino z oznako »ostalo« smo uvrstili bolnike, pri katerih nismo mogli najti zadovoljive razlage za povečano koncentracijo D-dimera ob sprejemu. Določili smo mediane skupin in s testom hi kvadrat ugotavljali statistično pomembnost razlik med njimi. Ničelne hipoteze smo zavrnil s 5% tveganjem.

Enainštiridesetim bolnikom smo koncentracijo D-dimera določili hkrati s testoma Turbiquant D-dimer (Behring Diagnostic GmbH) in SimpliRED D-dimer (AGEN Biomedical). SimpliRED D-dimer je hiter kvalitativni aglutinacijski test določanja koncentracije D-dimera iz polne krvi, kjer je aktivni agens konjugat dveh monoklonskih protiteles. Rezultat testa je pozitiven ali negativen.

Zanimalo nas je tudi nadaljnje diagnostično ukrepanje zdravnikov po dobljenem izvidu D-dimera.

## Rezultati

Primerjavo rezultatov določanja D-dimera s testoma Turbiquant D-dimer in SimpliRED D-dimer prikazuje tab. 1. Kar pri 20 bolnikih sta se meritvi razhajali. V enem primeru je bolnik imel pljučno embolijo. Pri tem bolniku je bil test SimpliRED D-dimer negativen, izvid turbidimetrične metode pa pozitiven (253  $\mu$ g/L). Pri bolnikih, ki so imeli test SimpliRED D-dimer negativen in test Turbiquant D-dimer pozitiven, je bila koncentracija D-dimera med 253 in 2640  $\mu$ g/L (mediana 448  $\mu$ g/L).

Tab. 1. Primerjava rezultatov testov SimpliRED D-dimer in Turbiquant D-dimer.

Tab. 1. Comparison of results of SimpliRED D-dimer and Turbiquant D-dimer tests.

	SimpliRED	
	poz. / pos.	neg. / neg.
Turbiquant		
poz. / pos.	14	19
neg. / neg.	1	7
Skupaj / Total	41	

Med 144 bolniki jih je imelo 38 (26,4%) koncentracijo D-dimera manjšo kot 250  $\mu$ g/L. Med njimi sta imela dva bolnika pljučno embolijo. Bolnikov s koncentracijo D-dimera, večjo kot 250  $\mu$ g/L, je bilo 106 (73,6%). Odpustne diagnoze in diagnostične postopke v tej skupini prikazuje tabela 2.

Tab. 2. Narejeni diagnostični postopki in odpustne diagnoze pri bolnikih z D-dimerom nad 250  $\mu$ g/L.

Tab. 2. Diagnostic procedures and final diagnosis in patients with D-dimer concentration above 250  $\mu$ g/L.

Diagnoze	Štev. bolnikov	UZ ven	Scinti-grafija	UZ ven + scinti. / angio.
Diagnosis	No. of patients	UZ veins	Scinti-graphy	UZ veins + scinti. / angio.
Embolija Embolia	11*	1**	1	8/1 (angio)
Okužbe Infections	50	2	7	2
Infarkt miokarda Myocardial infarction	1	0	1	0
Poškodbe Injuries	5	1	0	0
Sist. bolezni veziva Syst. connective tissues diseases	1	0	0	0
Rak Cancer	8	0	2	0
Uremija Uremia	1	0	0	0
Ostalo Other	29	0	7	2
Skupaj Total	106	4	18	14 (scinti.) / 1 (angio.)
Odločitev za nadaljevanje diagnostike Decision for continuation of diagnostic procedures				36 = 33,9%

\* Pri enem bolniku je bila diagnoza PE potrjena na obdukciji.  
In one patient the diagnosis of PE was confirmed at autopsy.

\*\* Bolnik je imel ob GVT za PE značilno klinično sliko.  
The patient had DVT and typical clinical picture of PE.

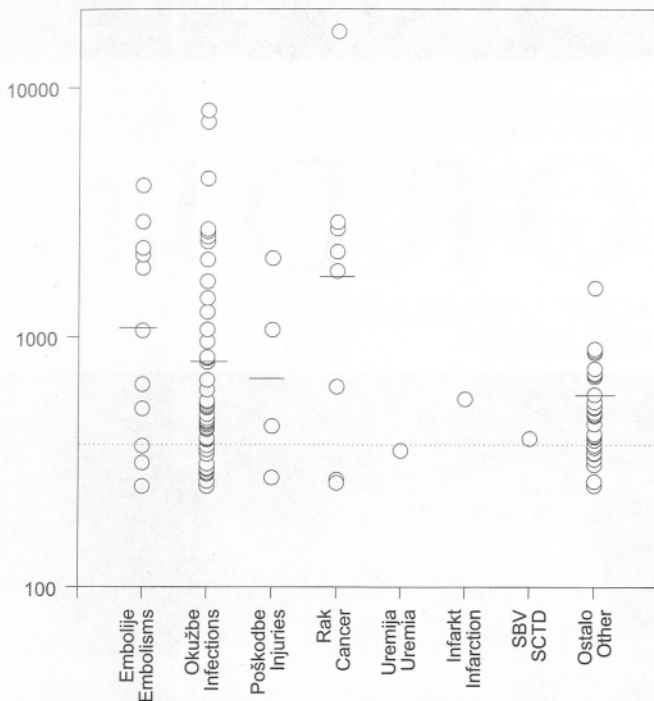
V tej skupini smo pri 11 (10,3%) bolnikih potrdili pljučno embolijo. Pri 66 (62,3%) bolnikih smo povečano koncentracijo D-dimera razložili z drugo boleznijo. Pri 29 (27,3%) bolnikih jasnega razloga za povečano koncentracijo D-dimera nismo našli. Le pri 36 (33,9%) bolnikih s povečano koncentracijo D-dimera smo se zdravniki odločili za nadaljevanje diagnostike pljučne embolije.

Bolnikov s pljučno embolijo je bilo tako skupaj 13, med njimi pa sta imela dva bolnika koncentracijo D-dimera manjšo kot 250  $\mu$ g/L. Senzitivnost testa Turbiquant D-dimer za odkrivanje pljučne embolije je tako 85%, negativna napovedna vrednost testa pa 95%.

Razporeditev vrednosti D-dimera smo prikazali na grafu 1. Vrednosti so glede na diagnoze razvrščene v 8 skupin, prikazane so mediane razredov. Statistično pomembne razlike med mediano skupine embolije ter medianami ostalih skupin ni ( $p > 0,05$ ).

## Razpravljanje

Določanje koncentracije D-dimera naj bi bilo namenjeno predvsem obravnavi ambulantnega bolnika, pri katerem obstaja majhna ali zmerna klinična verjetnost za PE in GVT. Več raziskav je pokazalo, da se lahko ob dovolj majhni klinični verjetnosti in negativnem izvidu testa za določanje D-dimera obe omenjeni stanji z veliko verjetnostjo izključita (1, 10, 12, 13). Med testi za določanje koncentracije D-dimera imajo ELISA, SimpliRED in Turbiquant D-dimer senzitivnost med 89-100% in specifičnost v območju med 65-75%. Negativna napove-



Graf 1. Razporeditev vrednosti koncentracije D-dimera. S črtkano črto je prikazana mejna vrednost testa Turbiquant D-dimer ( $250 \mu\text{g/L}$ ).

Graph 1. Distribution of D-dimer concentration values. Hatched line represents the cutoff value of Turbiquant D-dimer test ( $250 \mu\text{g/L}$ ).

dna vrednost omenjenih testov dosega 92–100% (7–11). Test ELISA je v primerjalnih raziskavah testov referenčna metoda, turbidimetrična metoda pa je z ELISA primerljiva (11). Test NycoCard (Nycomed Pharma) ima 95% senzitivnost in 33% specifičnost (8). Latex test (AGEN Biomedical) se zaradi nizke specifičnosti, senzitivnosti in negativne napovedne vrednosti opušča (12).

Med našimi 38 bolniki s koncentracijo D-dimera pod mejno vrednostjo sta bila dva bolnika s PE. Senzitivnost testa določanja D-dimera za odkrivanje pljučne embolije je 85%, njegova negativna napovedna vrednost pa 95%. Menimo, da so naši rezultati primerljivi z rezultati že objavljenih raziskav (7–11). Senzitivnost testa bi lahko izboljšali tako, da bi uporabili nižje mejne vrednosti koncentracije D-dimera, vendar bi s tem zmanjšali specifičnost testa.

Pri 20 bolnikih smo ugotovili razhajanje rezultatov testov SimpliRED D-dimer in Turbiquant D-dimer. Pri 19 bolnikih je bil izvid prvega negativen, izvid drugega pa pozitiven. Mejna vrednost testa SimpliRED D-dimer je verjetno nekoliko višja od mejne vrednosti testa Turbiquant D-dimer, ki je  $250 \mu\text{g/L}$ . Glede na naše rezultate je mejna vrednost testa SimpliRED D-dimer vsaj  $500 \mu\text{g/L}$ . Le pri enem bolniku je bila ob pozitivnem rezultatu testa SimpliRED D-dimer vrednost testa Turbiquant D-dimer manjša od  $250 \mu\text{g/L}$ . Testa Turbiquant D-dimer in SimpliRED D-dimer sta testa različnih proizvajalcev. Razhajanje rezultatov je zato možno tako zaradi različnih metod določanja koncentracije D-dimera kot tudi zaradi uporabe protiteles proti D-dimeru, ki imajo različno specifičnost. Proizvajalci zato pri različnih testih tudi predlagajo različne mejne vrednosti koncentracije D-dimera. Možen vzrok razhajanja rezultatov je tudi subjektivnost pri oceni rezultata testa SimpliRED D-dimer.

Upošteva je rezultate naše analize bi med testoma SimpliRED D-dimer in Turbiquant D-dimer priporočili slednjega, pri čemer je pomemben le podatek, ali je izvid testa pod mejno vrednostjo. Iz velikosti koncentracije D-dimera nad mejno vrednostjo ne moremo sklepati o manjši ali večji verjetnosti za PE.

Največkrat smo D-dimer določili bolnikom v sprejemni ambulanti, ko smo želeli presoditi, ali je bolnika treba hospitalizirati ali ne. Zato smo koncentracijo D-dimera pogosto določili tudi bolnikom z dispnejo, za katere se je hitro izkazalo, da so imeli druge bolezni, ki povečajo koncentracijo D-dimera. Pozitivni izvid testa je v takih primerih brez vrednosti in ne poveča verjetnosti diagnoze morebitne hkratne PE. Verjetnost, da pri takem bolniku dobimo negativni rezultat testa, pa je majhna. Tudi v raziskavi diagnostične vrednosti določanja D-dimera z ELISA testom pri starejših bolnikih so ugotovili le malo bolnikov, pri katerih je bila vrednost D-dimera nizka. Menili so, da je pri starejših ljudeh koncentracija D-dimera povečana zaradi spremljajočih bolezni (14).

## Zaključek

Pomen določanja koncentracije D-dimera v plazmi je majhen. Povečana koncentracija D-dimera nam v diferencialni diagnostiki bolnikov z dispnejo in sumom na pljučno embolijo ne pomaga.

Koncentracija D-dimera pod mejno vrednostjo s 95% verjetnostjo izključuje pljučno embolijo.

Mejna vrednost testa SimpliRED D-dimer je verjetno nekoliko višja od mejne vrednosti metode Turbiquant D-dimer.

Preden se pri sumu na pljučno embolijo odločimo za določitev koncentracije D-dimera, moramo izključiti druge bolezni in stanja, ki lahko povečajo koncentracijo D-dimera.

## Literatura

- Bounameaux H, Perrier A. Role of D-dimers in the exclusion of pulmonary embolism. *Sem Respir Critical Care Med* 1996; 17: 31–6.
- Smith RT, Ts'ao C. Fibrin degradation products in the post-operative period – evaluation of a new Latex agglutination method. *AJCP* 1973; 60: 644–7.
- Hunt FA, Rylatt DB, Hart R et al. Serum cross-linked fibrin (XDP) and fibrinogen/ fibrin degradation products (FDP) in disorders associated with activation of the coagulation of fibrinolytic systems. *Br J Haematol* 1985; 60: 715–22.
- Lew AS, Berberian L, Cercek B et al. Elevated serum D-dimer: A degradation product of cross-linked fibrin (XLF) after intravenous streptokinase during acute myocardial infarction. *J Am Col Cardiol* 1986; 7: 1320–4.
- Gordge MP, Faint RW, Rylance PB, Ireland H, Lane DA, Neild HG. Plasma D-dimer: a useful marker of fibrin breakdown in renal failure. *Thromb Haemost* 1989; 61: 522–2.
- Carr JM. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Path* 1989; 91:105–9.
- Bounameaux H, Slosman D, de Moerloose P, Reber G. Diagnostic value of plasma D-dimer in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 628–9.
- Veitl M, Hamwi A, Kurtaran A, Virgolili I, Vukovich T. Comparison of four rapid D-dimer tests for diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res* 1996; 82: 399–405.
- Goldhaber SZ, Vaughan DE, Tumeah SS, Loscalzo J. Utility of cross-linked fibrin degradation products in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am Heart J* 1989; 166: 505–8.
- Turkestra F, van Beek EJ, ten Cate JW, Buller HR. Reliable rapid blood test for the exclusion of venous thrombembolism in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost* 1997; 76: 9–11.
- Knecht MF, Heinrich F. Clinical evaluation of an immunoturbidimetric D-dimer assay in the diagnostic procedure of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Res* 1997; 88: 413–7.
- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al. Non-invasive diagnosis of venous thrombembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–5.
- Perrier A, Bounameaux H, Morabia A et al. Contribution of D-dimer plasma measurement and lower-limb venous ultrasound to the diagnosis of pulmonary embolism: A decision analysis model. *Am Heart J* 1994; 127: 624–35.
- Tardy B, Tardy-Poncet B, Viallon A et al. Evaluation of D-dimer ELISA test in elderly patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 38–41.

Numerus Cordis Numerus Vitae est

# AMIOKORDIN<sup>®</sup>

AMIODARON  
TABLETE PO 200 MG

Zdaj v Krki  
z novim imenom

Nova, sodobna  
sestava

Najučinkovitejši  
antiaritmik za  
preprečevanje in  
zdravljenje nevarnih  
aritmij

Izboljša preživetje  
bolnikov po akutnem  
miokardnem infarktu  
in bolnikov s srčnim  
popuščanjem, če  
imajo prekatne  
aritmije

*Numerus Cordis Numerus Vitae est*

Skrajšano navodilo

**Indikacije**

Nadprekatne in prekatne tahiaritmije, sindrom preekscitacije (Wolff-Parkinson-Whitov sindrom).

**Kontraindikacije**

Znana preobčutljivost za sestavine zdravila in za jod; sinusna bradikardija in sinoatrijski blok; bolezen sinusnega vozla in hude prevodne motnje (razen če ima bolnik srčni spodbujevalnik); sočasno zdravljenje z zdravili, ki lahko povzročijo polimorfno prekatno tahikardijo tipa torsade de pointes; bolezn

**Odmerjanje in uporaba**

Začetno zdravljenje: Običajni odmerek je 600 mg do 1000 mg na dan v enem odmerku ali razdeljeno na dva oz. tri odmerke.  
Vzdrževalno zdravljenje: Običajno dajemo 100 mg do 400 mg na dan v enem odmerku ali dveh odmerkih. Možno je tudi zdravljenje z dvojnim dnevnim odmerkom vsak drugi dan ali s terapevtičnim odmerkom 5 dni v tednu.

**Stranski učinki**

Glavni stranski učinki so srčno-žilni (bradikardija, poslabšanje aritmije, srčno popuščanje), živčno-mišične in prebavne motnje, motnje v delovanju jeter in ščitnice, mikrodepoziti v roženici, obarvanost kože, pnevmonitis in pljučna fibroza.

**Način izdajanja**

Zdravilo izdajamo samo na zdravniški recept.  
**Oprema**  
Zloženka s 60 tabletami v pretisnem omotu. 9/99.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.  
Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, www.krka.si

 KRKA

Strokovni prispevek/Professional article

# SARKOIDOZA OB ZDRAVLJENJU KRONIČNEGA HEPATITISA C Z INTERFERONOM $\alpha$ - PRIKAZ PRIMERA

## SARCOIDOSIS IN A PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C TREATED WITH INTERFERON $\alpha$ - CASE REPORT

Zlata Remškar<sup>1</sup>, Vladimir Mlinarič<sup>2</sup>, Gorazd Lešničar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za pulmologijo in alergologijo, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik

<sup>2</sup> Gastroenterološka interna klinika, Klinični center, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

<sup>3</sup> Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 6300 Celje

Prispelo 1999-06-17, sprejeto 1999-08-30; ZDRAV VESTN 1999; 68: 643-5

**Ključne besede:** kronični hepatitis C; interferon  $\alpha$ ; sarkoidoza

**Izvleček** – Izhodišča. Opisan je 45-letni bolnik, pri katerem smo opazovali ob zdravljenju kroničnega hepatitisa C z interferonom  $\alpha$  pojav sarkoidoze s prizadetostjo kože, endotorsikalnih organov in jeter. Vnetna aktivnost sarkoidoze se je pričela prepričljivo umirjati šele po ukinitvi zdravljenja z interferonom  $\alpha$ .

**Zaključki.** Ob zdravljenju kroničnega hepatitisa C z interferonom  $\alpha$  je treba računati z možnostjo pojava sarkoidoze, ki je bil do sedaj zelo redko opisan zaplet tega zdravljenja.

**Key words:** chronic hepatitis C; interferon  $\alpha$ ; sarcoidosis

**Abstract** – Background. 45 year old patient is presented in whom after treatment of chronic hepatitis C with interferon  $\alpha$  sarcoidosis occurred with involvement of many organs including skin, lung and liver. Inflammatory activity of sarcoidosis started to diminish only after treatment with interferon  $\alpha$  had been stopped.

**Conclusions.** In patients treated for chronic hepatitis C with interferon  $\alpha$  we must consider sarcoidosis as a possible, although very rarely described side, effect of treatment.

## Uvod

Hoffman s sodelavci je ugotovil, da je sarkoidoza redko opisan zaplet zdravljenja kroničnega hepatitisa C z interferonom  $\alpha$ . Do objave njihovega članka leta 1998 naj bi bilo poročano v literaturi le od dveh takih primerih, sami pa so opisali še tri bolnike (1).

V nadaljevanju prikazujemo bolnika, pri katerem smo opazovali ob zdravljenju kroničnega hepatitisa C z interferonom  $\alpha$  pojav sarkoidoze s prizadetostjo več organov.

## Prikaz primera

V družini 45-letnega bolnika ni bilo pomembnih bolezni. Nikoli ni kadil ali čezmerno užival alkohola. Je poročen in oče dveh zdravih otrok.

V decembru leta 1976 se je zaposlil kot tehnolog v tovarni Tanin Sevnica, kjer je bil izpostavljen param furfurala. Furfural je aromatski heterociklični aldehyd, ki dražljivo in toksično učinkuje na sluznice, kožo in jetra. Lahko povzroča tudi alergijski dermatitis ter deluje kancerogeno (2). Zaradi izpostavljenosti furfuralu so mu ob rednih letnih preventivnih zdravniških pregledih kontrolirali tudi jetrne teste, ki so bili od leta 1984 dalje večkrat zmerno patološki (AST do največ 1,1  $\mu$ kat/L, ALT do največ 0,96  $\mu$ kat/L, gama GT do 0,89  $\mu$ kat/L), a k podrobnejšemu diagnostičnemu opredeljevanju jetrne okvare niso pristopili.

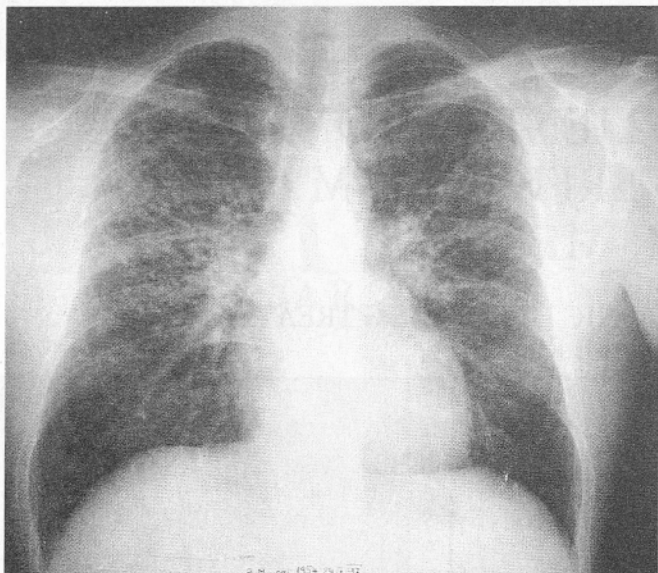
Leta 1991 so bolniku ugotovili sezonski konjunktivitis, rinitis in astmo s klinično pomembno takojšnjo preobčutljivostjo za pelode dreves. Zaradi poslabšanja astme je bil novembra 1995 sprejet v Bolnišnico Golnik. Pri rutinskem pregledu osnovnih laboratorijskih izvidov krvi in urina so bili ponovno ugotovljeni patološki jetrni testi in urinski izvid (celotni bilirubin je bil 35,7  $\mu$ mol/L, direktni 19,6  $\mu$ mol/L, alkalna fosfataza 0,73  $\mu$ kat/L, AST 0,47  $\mu$ kat/L, ALT 1,11  $\mu$ kat/L, gama GT 0,85  $\mu$ kat/L, v sedimentu urina je bilo najdenih 20–40 eritrocitov v vidnem polju), ki pa jih niso diagnostično opredeljevali, temveč so odstopanja od normale le opisali.

Aprila 1996 so bolniku diagnosticirali kronični hepatitis C genotip 3 s prisotno viremijo in ugotovili v levi ledvici ledvični kamen.

Julija 1996 so opravili perkutano igelno biopsijo jeter. Patohistološke spremembe v jetrih so ocenili za značilne predvsem za metabolno toksično okvaro jeter z že izraženim brazgotinjenjem ob le malo izraženih spremembah, značilnih za hepatitis C.

Septembra 1996 so bolnika pričeli zdraviti z interferonom  $\alpha$  v odmerku 3 milij. E vsak drugi dan.

Marca 1997 so mu odstranili tumorju podobno spremembo s kože glave parietotemporalno levo. Histološki pregled odstranjenega tkiva je pokazal spremembe, značilne za sarkoidozo. Ob dodatnem rentgenskem slikanju prsnih organov so odkrili intersticijsko infiltracijo pljuč, zaradi katere je bil julija 1997 ponovno napoten v Bolnišnico Golnik.



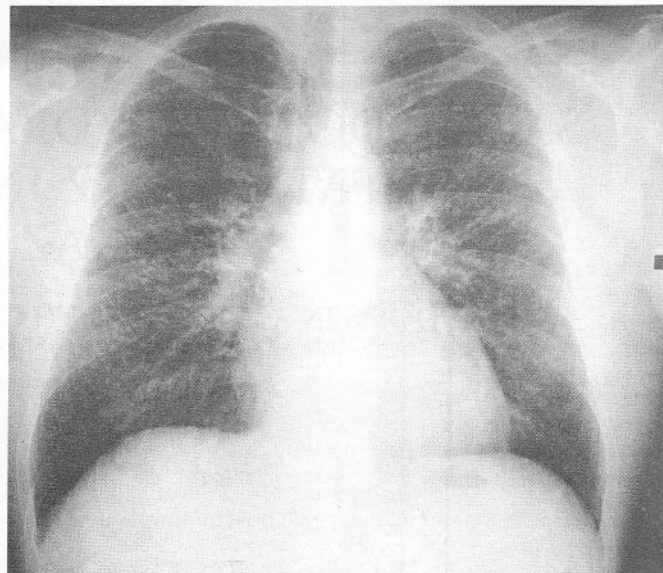
Sl. 1. Rentgenogram prsnih organov bolnika 24. 7. 1997. Ob pretežno mikronodularni intersticijski infiltraciji pljuč so vidne hilarno in mediastinalno povečane bezgavke.

Fig. 1. Chest X-ray of patient on 24. 7. 1997. Micronodular lung infiltrates and enlarged hilar and mediastinal lymph nodes are observed.

Ob sprejemu v Bolnišnico Golnik je bil neprizadet, afebrilen, jetra so segala 3 prste pod desni rebrni lok v medioklavikularni liniji. Na koži lasišča parietotemporalno levo je bila brazgotina po operaciji. Na koži trebuha so bile na nekaterih mestih apliciranja interferona  $\alpha$  pustule.

SR je bila pospešena na 36 mm/h, levkociti znižani na  $3,1 \times 10$  na 9/L, v diferencialni krvni sliki je bilo 22% limfocitov, 3% monocitov, 70% granulocitov, 15% paličastih granulocitov in 1% eozinofilcev. Eritrocitov je bilo  $4,85 \times 10$  na 12/L, Hb 154 g/L, Ht 0,44, MCV 90,0 fL, MCH 31,8 pg, MCHC 353 g/L, trombocitov  $157 \times 10$  na 9/L. V urinu je bila prisotna sled beljakovin, v mililitru urina je bilo 650 eritrocitov in 10 levkocitov. Bilirubin v serumu je bil povišan na 18,8  $\mu$ mol/L, direktni bilirubin 4,7  $\mu$ mol/L, alkalna fosfataza 0,64  $\mu$ kat/L, AST 0,41  $\mu$ kat/L, ALT 0,73  $\mu$ kat/L, gama GT 0,60  $\mu$ kat/L, PČ in INR so bili normalni. Beljakovin v serumu je bilo 77 g/L, albuminov 51,8%, alfa 1 4,13%, alfa 2 8,33%, beta globulinov 8,84% in gama globulinov 26,9% vseh beljakovin v serumu. Fibrinogen je bil 2,1 g/L, CRP pod 5 mg/L, aktivnost angiotenzin konvertirajočega encima (ACE) je bila povišana na 0,54  $\mu$ kat/L, izločanje kalcija v urinu je bilo ustrezno. Revma dejavnik in ANA niso bili ugotovljeni. HIV je bil negativen.

Na rentgenogramu prsnih organov so bile vidne povečane bezgavke v hilusih obojestransko in subaortno ter mikronodularna infiltracija vseh pljuč z nekoliko izrazitejšo prizadetostjo zgornjih režnjev (sl. 1). Pljučni volumni so bili normalni. Difuzijska kapaciteta za CO je bila znižana na 72% normale. EKG je bil normalen. Pri bronhoskopiji je bila vidna bleda bronhialna sluznica, s ponekod prosevajajočimi rumenkastimi lehami in z močno poudarjenim kapilarnim pletežem. Karine so bile blago zaobljene. Izvid histološkega pregleda pri bronhoskopiji transbronhialno odvzetega tkiva pljuč in manjših bronhov je bil ocenjen za skladen s sliko bronhopulmonalne sarkoidoze. Dodatna barvanja vzorcev pljučnega tkiva niso odkrila bacilov tuberkuloze ali glivic. Tuberkulinska reakcija je bila negativna. Šest vzorcev sputumov, dva aspirata bronha, košček pljučnega tkiva, odvzeta pri bronhoskopiji, ter trije vzorci urina so bili BK direktno in v kulturi negativni. Bolnikovo bolezen smo opredelili za sarkoidozo. Uvedli smo zdrav-



Sl. 2. Rentgenogram prsnih organov bolnika 8. 6. 1998. Še vedno intenzivna intersticijska infiltracija pljuč.

Fig. 2. Chest X-ray of patient on 8. 6. 1998. Persistent extensive interstitial infiltration of lung is observed.

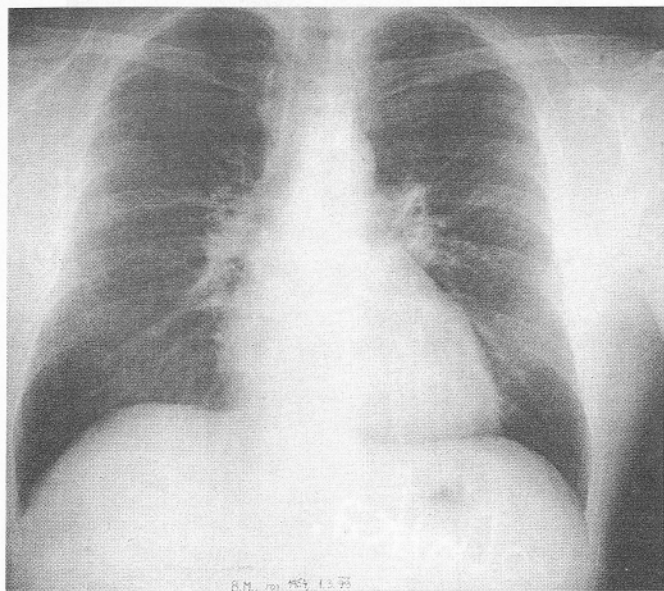
ljenje z metilprednisolonom v začetnem odmerku 32 mg/dan, ki smo ga nato postopoma zniževali.

Oktober 1997 je bolnik preboleval herpes zoster levo ledveno. V takratnem razdobju je prejel metilprednisolon 16 mg/dan. Rentgenološko smo ocenili, da prihaja do delne regresije na rentgenogramu prsnih organov vidnih sprememb. Preiskava pljučne funkcije je ostala nespremenjena. Transfer dejavnik za CO je ostal znižan na 71% normale. ACE se je znižal na 0,42  $\mu$ kat/L.

Decembra 1997, ko smo odmerek metilprednisolona zmanjšali na 12 mg/dan, izmenjujoče z 8 mg/dan, smo pri bolniku ugotovili ponoven dvig aktivnosti ACE v serumu na 0,58  $\mu$ kat/L. Bilirubin je bil povišan na 24,9  $\mu$ mol/L, direktni na 4,9  $\mu$ mol/L. Alkalna fosfataza, AST, ALT, gama GT so bili normalni. Avtoprotiteles nismo ugotovili. 30.12.1997 je UZ preiskava abdomna prikazala povečano jetra, ki so segala 3 cm pod DRL. Struktura parenhima je bila neenakomerna, groba, s številnimi, do 1 cm velikimi okroglastimi hiperehogenimi predeli. V levi ledvici je bil v enem izmed kalikov spodnje grupe prisoten več kot 1 cm velik konkrement, ki ni povzročal odtočnih motenj. Vranica je bila mejno povečana, 15  $\times$  7 cm. Struktura vraničnega parenhima je bila ocenjena za normalno. Povečanih bezgavk v hilusu vranice ni bilo videti. Ponovna biopsija jeter 13. 1. 1998 je pokazala granulomski hepatitis s histološkimi značilnostmi sarkoidoze. V času hospitalizacije smo pri bolniku opazili vznik sveže kožne eflorescence premera 15 mm na desni rami, makroskopsko sumljive za sarkoidozo kože. Ker je bil ob odpustu ACE nekoliko nižji kot poprej, mu odmerka metilprednisolona nismo spreminjali. Marca 1998 je bilo stanje sarkoidoze ocenjeno kot nespremenjeno. Junija 1998 pa je prišlo pri bolniku ob nespremenjenem odmerku sistemske kortikoidne terapije do povečevanja spremembe na koži desne rame ter tudi poslabšanja sprememb v pljučnem intersticiju (sl. 2).

Zaradi še vedno prisotne hepatitisa C viremije se je ocenilo, da je zdravljenje kroničnega hepatitisa C z interferonom  $\alpha$  neučinkovito ter je bilo zato junija 1998 ukinjeno. Nadaljevali pa smo s sistemsko kortikoidno terapijo z metilprednisolonom v odmerku 12 mg/dan, izmenjujoče z 8 mg/dan. Ob kon-





Sl. 3. Rentgenogram prsnih organov bolnika 1. 3. 1999. Regresija intersticijske infiltracije pljuč glede na stanje 8. 6. 1998.

Fig. 3. Chest X-ray of patient on 1. 3. 1999. Regression of interstitial lung infiltrates compared to chest X-ray performed on 8. 6. 1998.

trolnem pregledu septembra 1998 smo pri bolniku ugotovili popoln regres kožnih sprememb v predelu desne rame ter prepričljiv regres rentgenološko vidnih pljučnih sprememb, ki je vztrajal tudi v naslednjih mesecih (sl. 3). Transfer dejavnik za CO je porastel na 85% normale. 17. 3. 1999 je računalniška tomografija prsnih organov visoke ločljivosti prikazala peri- in endolimfatično razporejene intersticijske spremembe v pljučih, kot so značilne za sarkoidozo. Razmeroma pičli so bili znaki za aktivni proces, več je bilo fibroze. Povečanih bezgavk ni bilo. UZ pregled trebuha je 22. 3. 1999 prikazal izboljšanje spremenjene morfologije jeter glede na stanje 30. 12. 1997. Vidna je bila le zmerna hepatosplenomegalija z znaki blage difuzne parenhimske poškodbe jeter ter nefrolitiaz levo.

Bolnikovo stanje še naprej opazujemo. Postopoma mu zmanjšujemo odmerke sistemkega kortikoida. Sarkoidoza je tudi v naslednjih mesecih v stabilni regresiji. Zadnjo kontrolo je opravil oktobra 1999.

## Razpravljanje

Bolniku, z aprila 1996 diagnosticiranim kroničnim hepatitisom C, je bilo septembra 1996 uvedeno zdravljenje z interferonom  $\alpha$ .

V marcu 1997 so mu odkrili sarkoidozo kože ter v juniju 1997 še endotorakalno sarkoidozo. Januarja 1998 mu je bil ugotovljen tudi granulomski hepatitis. Ugotovimo lahko, da so se kazalniki poliorganske prizadetosti zaradi sarkoidoze pri bol-

niku pokazali šele po začetku zdravljenja hepatitisa C z interferonom  $\alpha$ . Ob prvi biopsiji jeter, pred uvedbo zdravljenja z interferonom  $\alpha$ , v jetrih ni bilo videti za sarkoidozo značilnih granulomov. Vidne so bile patohistološke spremembe, značilne za hepatotoksično okvaro jeter ob malo izraženih patohistoloških spremembah, značilnih za vnetje jeter pri kroničnem hepatitisu C. To bi lahko razložili z izpostavljenostjo bolnika furfuralu v delovnem okolju. Nerazjasnjeno bo ostalo, ali so bili od leta 1984 dalje ugotovljeni patološki jetrni testi pri bolniku posledica učinkovanja furfurala ali že prisotnega kroničnega hepatitisa C. Najverjetnejša se zdi domneva, da je šlo za kombinirano okvaro jeter, ob takrat odsotnih patohistoloških kazalnikih sarkoidoze.

Aktivnost sarkoidoze se je pričela zmanjševati neodvisno od sistemkega kortikoidnega zdravljenja šele po ukinitvi zdravljenja z interferonom  $\alpha$ . Izginile so spremembe na koži. Ne da bi povečali odmerke sistemkega kortikoida, smo opazovali dobro regresijo rentgenološko vidnih sprememb v pljučih. Transfer dejavnik za CO je porastel na 85% normale. UZ pregled jeter je pokazal izboljšanje morfoloških sprememb v jetrih.

Na osnovi prikazanega poteka bolezni pri bolniku bi lahko sklepali na vzročno povezanost med uvedbo zdravljenja z interferonom  $\alpha$  ter pojavom sarkoidoze. Ponuja se domneva, da je interferon  $\alpha$  sprožil in vzdrževal sarkoidno vnetje v organizmu. Ko smo ga namreč naključno ukiniteli, se je sarkoidoza pričela umirjati neodvisno od antivnetnega zdravljenja. Z ukinitvijo interferona  $\alpha$  smo po nekaterih razlagah prekinili njegovo imunoregulatorno učinkovanje v smislu antigenske stimulacije celic T pomagalk ter njihovo monoklonsko proliferacijo in aktivacijo predvsem njihovih citotoksičnih imunskih sposobnosti (3, 4), kar naj bi bilo po nekaterih raziskavah tudi osnovno patofiziološko dogajanje pri sarkoidozi (5, 6). Torej je ukinitve interferona  $\alpha$  prekinila imunska stimulacijo T celic pomagalk ter s tem patofiziološko dogajanje, ki je pogojevalo nastajanje in persistiranje sarkoidnih granulomov v tkivih in privedlo do umirjanja sarkoidoze.

Pri sistematičnem spremljanju bolnikov s hepatitisom C, zdravljenih z interferonom  $\alpha$ , moramo torej računati tudi z možnostjo do sedaj redko opisanega zapleta pojava sarkoidoze.

## Literatura

- Hoffman RM, Jung MC, Reinhard M et al. Sarcoidosis associated with interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatology* 1998; 28: 1058-63.
- Shimizu A, Kanisawa M. Experimental studies on hepatic cirrhosis and hepatocarcinogenesis. Production of hepatic cirrhosis by furfural administration. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 1027-38.
- Lindahl P, Leary P, Gresser I. Enhancement of the expression of histocompatibility antigens of mouse lymphoid cells by interferon in vitro. *Eur J Immunol* 1974; 4: 779-94.
- Parronchi P, Mohapatra S, Sampognaro S et al. Effects of interferon alpha on cytokine profile, T cell receptor repertoire and peptide reactivity of human allergen-specific T cells. *Eur J Immunol* 1996; 26: 697-703.
- Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis. A disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305: 429-34.
- Du Bois RM, Kirby M, Balbi B, Saltini C, Crystal FR. T-lymphocytes that accumulate in the lung in sarcoidosis have evidence of recent stimulation of the T-cell antigen receptor. *Am Rev Respir Dis* 1992; 154: 1205-11.



# LEKOKLAR<sup>®</sup>

Lekov klaritromicin

14 tablet po 250 mg  
14 tablet po 500 mg

Dobra novica za  
zdravnika in bolnika.  
Konec počitnic  
za bakterije!



Lek, tovarna farmacevtskih  
in kemičnih izdelkov, d. d.

1526 Ljubljana  
Slovenija



SLOVENIJA

POKROVITELJ  
OLIMPIJSKE  
REPREZENTANCE

Podrobnejša navodila o zdravlilu lahko dobite pri proizvajalcu.

Pregledni prispevek/Review article

# ANALIZA PROFESIONALNE DEMOGRAFIJE ZDRAVNIKOV IN ZOBOZDRAVNIKOV V SLOVENIJI 1986 DO 1995 Z OCENAMI ZA OBDOBJE 1996 DO 2010

ANALYSIS OF PHYSICIANS' AND DENTISTS' PROFESSIONAL DEMOGRAPHY IN SLOVENIA  
BETWEEN 1986 AND 1995 WITH ESTIMATES FOR THE PERIOD 1996 UNTIL 2010

Tit Albreht

Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Katedra za socialno medicino, higieno in medicino dela, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Prispelo 1999-01-11, sprejeto 1999-08-04; ZDRAV VESTN 1999; 68: 647-53

**Ključne besede:** zdravstveno varstvo; načrtovanje; diplomanti; specializanti; primerjalno raziskovanje

**Key words:** health care; planning; graduates; residents; comparative research

**Izveček** – Izhodišča. Načrtovanje števila zdravnikov in zobozdravnikov je eden ključnih elementov načrtovanja zdravstvene dejavnosti. Na tem področju je bilo predvsem v ZDA in Kanadi, pa tudi v nekaterih evropskih državah, opravljenih precej raziskav. Njihova torišča so: ugotavljanje potreb po zdravnikih s pomočjo demografskih meril (tako splošne populacije kot značilnosti populacij zdravnikov in zobozdravnikov) in povpraševanja, načrtovanje števila vpisanih študentov in načrtovanje števila specializantskih mest.

**Abstract** – Background. Medical and dental manpower planning is one of the key elements of health care planning. In that field, extensive research has been performed in the USA and Canada, but also in certain European countries. The main areas of that research include: estimation of need for physicians and dentists using demographic criteria (both of the general population as well as of the two professional groups in question) and estimates of needs for health care (both objective and subjective), planned numbers of newly admitted medical and dental students, planned numbers of residents' posts.

**Metode.** S pomočjo podatkov o: številu zdravnikov in zobozdravnikov za preteklih 20 let, številu diplomantov za preteklih 10 let, številu upokojenih in številu brezposelnih za preteklih 10 let smo analizirali demografske značilnosti populacij zdravnikov in zobozdravnikov. Na podlagi le-teh smo prikazali trende v obdobju 1986 do 1996 ter poskusili napovedati gibanja v prihodnjih 15 letih.

**Methods.** We analysed demographic characteristics of the populations of physicians and dentists in Slovenia using: data on numbers of physicians and dentists over the past 20 years, number of graduates of both professions over the past 10 years as well as data on retirements and unemployment figures over the past 10 years. Based on that, we could show trends for the period 1986 to 1996 and attempt to predict trends for the following 15 years.

**Rezultati.** V 70. in 80. letih smo ugotavljali sorazmerno hitro rast števila zdravnikov in zobozdravnikov, ki pa se je potem v 90. letih precej umirila. Tako je bila v zadnjih sedmih letih opazovanega obdobja rast števila zdravnikov in zobozdravnikov le 0,5% letno. Slovenija je tako dosegla ravnotežje v številu zdravnikov in zobozdravnikov, pri čemer število diplomantov krije večino potreb po mladih zdravnikih, brezposelnost pa je majhna.

**Results.** In 1970s and 1980s we noticed a relatively fast growth in the numbers of physicians and dentists which in 1990s slowed down. In the last seven years of the observation period that growth has been only at the level of 0.5% annually. Slovenia has thus achieved a stable number of physicians and dentists in which the numbers of graduates cover for most of the needs for junior doctors and the unemployment is low.

**Zaključki.** Število aktivnih zdravnikov bo možno zagotavljati na potrebni ravni v veliki večini s pomočjo diplomantov Medicinske fakultete v Ljubljani, kar pa pri stomatologih najverjetneje ne bo možno. Demografske značilnosti zdravniške in zobozdravniške populacije kažejo enake trende, kot jih ugotavljajo kolegi v zahodnoevropskih državah (Saugmann).

**Conclusions.** It will be possible to sustain to the larger degree the number of active physicians with the current numbers of medical graduates of the Medical Faculty in Ljubljana. In the case of dentists that will probably not be possible. Demographic characteristics of the physician and dentist populations show same trends as they have been established by the colleagues in Western European countries (eg Saugmann).

## Uvod

Vsi zdravstveni sistemi, brez izjeme, poznajo načrtovanje zmogljivosti. V tem okviru je posebno mesto namenjeno načrtovanju števila zdravstvenega osebja in še zlasti načrtovanju števila zdravnikov in zobozdravnikov. Prav slednje je ena najtežjih oziroma najbolj zahtevnih nalog vsakega načrtovanja sistema zdravstvenega varstva. Vzroki za to so predvsem v delno sozvočnih in delno nasprotujočih si interesih vseh vpletenih.

Število zdravnikov in njegovo določanje sta bila pomembni vprašanji tudi že v začetku tega stoletja, ko so primerjave med ZDA in nekaterimi evropskimi državami pokazale 25 do 50% večje relativno število zdravnikov v ZDA (ob že tedaj prisotni regionalni neenakomerni razporejenosti). Razmah zdravstvene dejavnosti v zadnjih 40 letih je bil povezan tudi z izrednim povečanjem števila zdravnikov, še posebej pa v 60. in začetku 70. let. V Sloveniji se je število zdravnikov v obdobju med 1965 in 1984 povečalo s 1688 (1) na 3596 (2) oziroma za 113%. Pri tem pa velja ugotoviti, da je bilo v letu 1965 v Sloveniji razmerje 102 zdravnika na 100.000 prebivalcev, v ZDA pa 140 zdravnikov na 100.000 prebivalcev, leta 1984 pa so bile te številke 186 za Slovenijo in 220 za ZDA. Gospodarska kriza druge polovice 70. let in začetka 80. let pa je privedla do stremne. V zadnjih letih so krizo financiranja sistemov zdravstvenega varstva začele spremljati tudi bolj obsežne in bolj sistematične študije o potrebnem številu zdravnikov in zobozdravnikov. Kot ugotavlja Fry (3), so v Evropi prisotne velike razlike glede na število diplomantov medicinskih fakultet. Tako ima Španija ali Nemčija enega diplomanta na 4000, povprečno v Zahodni Evropi enega na 7.500 prebivalcev. V Sloveniji je to razmerje približno eden na 13.000.

Ena ključnih determinant je število študentov medicine in stomatologije oziroma število diplomantov, ki s tem praviloma tudi določa število zdravnikov v prihodnje, saj velja, da vpisani študent medicine ali stomatologije tudi postane zdravnik ali zobozdravnik. Osip pri tem študiju je namreč zelo majhen in navadno ne presega 5%. Tako so recimo kanadske študije (4) predpostavile osip celo le 3%, kar izhaja tudi iz njihovih dolgoletnih izkušenj (Denton). Zmogljivosti medicinskih fakultet so na primer v ZDA zelo velike, saj je poklic zdravnika in zobozdravnika še vedno finančno izredno privlačen. Te zmogljivosti so večinoma tudi povezane z zmogljivostmi za podiplomsko usposabljanje, predvsem za specializacije. Ameriški model je odsev tržnih mehanizmov, ki usmerjajo gibanje delovne sile, je pa pri svojem delovanju močno odvisen od dela mlajših zdravnikov. Javno financiranje študija pa predpostavlja vlogo države in parlamenta ter izvršne oblasti pri opredeljevanju vpisne politike na fakultetah oziroma pri financiranju študija. Hitre spremembe števila študentov pa niso možne predvsem iz dveh vzrokov: prvič zato, ker hitre spremembe glede na dolžino trajanja študija tako ali tako niso možne, ampak so učinki spremenjenega števila študentov in s tem števila diplomantov vidni šele 7 do 10 let po uvedbi sprememb; drugič pa zato, ker je financiranje fakultet skoraj povsod povezano s številom vpisanih študentov. Tako ugotavlja Leeder (5), da bi zmanjšanje fakultetnega proračuna za 25% povzročilo odpuščanje fakultetnih učiteljev, s tem pa zmanjšanje kakovosti študija in slabše zagotavljanje kliničnih storitev.

V ZDA je v zadnjih letih posebej zanimiva zahteva, da mora načrtovanje ponudbe zdravnikov ostati jasna dejavnost javnega sektorja, saj je le na ta način možno zagotoviti enakomerno preskrbljenost prebivalstva. S tem se strinjajo tudi dekani največjih in najbolj uglednih medicinskih fakultet v ZDA. Na drugi strani pa v Kanadi določajo število zdravnikov s pomočjo državnih odločitev. V zadnjih letih je prišlo do ostrih polemik, ki jih je sprožila od vlade naročena študija SHARP (Denton) za provinco Ontario. Kanadski model zelo podrobno opisuje Hugenholtz (6). Med letoma 1961 in 1980 se je

število prebivalcev Kanade povečalo za 33%, medtem pa se je število zdravnikov povečalo kar za 105%. Zmogljivosti kanadskih medicinskih fakultet so tolikšne, kot da bi imela država kar 10 milijonov več prebivalcev. Kljub temu je rast števila zdravnikov v ZDA mnogo bolj intenzivna ob tem, da so leta 1990 že imeli 233 zdravnikov na 100.000 prebivalcev (to je približno 10% več kot v Sloveniji). Do leta 2010 pa naj bi bilo to število v ZDA že 292 na 100.000 prebivalcev.

V Sloveniji je bil globalni nadzor nad številom zdravnikov in zobozdravnikov že več kot 30 let precej natančen. V glavnem se je nadzor izvajal z vpisno politiko na Medicinski fakulteto v Ljubljani, kar je tudi edini racionalni način nadzora nad številom zdravnikov. To je imelo za posledico precej zmerno povečevanje števila zdravnikov, saj smo podvojitve števila iz leta 1965 dosegli šele leta 1980. Ponudba zdravnikov je bila v nekaterih intenzivnih fazah širjenja zdravstvene mreže nezadostna in se je zato pokrivala z diplomanti drugih fakultet nekdanje skupne države. Tako imamo danes 220 zdravnikov na 100.000 prebivalcev (7), kar je primerljivo s cilji, ki si jih postavljajo države z racionalnim pristopom k zdravstvenemu varstvu, kot so Velika Britanija, Kanada, ZDA in Avstralija. V Evropi so številne države, ki so podpirale velike zmogljivosti svojih medicinskih fakultet, danes soočene s skorajda neobvladljivim problemom zaposlovanja zdravnikov. Med temi velja omeniti predvsem štiri države, in sicer Italijo, Nemčijo, Španijo in Avstrijo. Tako je danes prirast zdravniške delovne sile največji v Nemčiji in znaša kar 5,5%, kar je večje od gospodarske rasti v tej državi. Taki trendi so bili znani v 60. in 70. letih in so v pogojih gospodarske recesije in neogibne racionalizacije na področju javne porabe popolnoma nesprejemljivi. Zato so v vseh štirih državah morali sprejeti bolj restriktivne ukrepe glede vpisne politike na medicinske fakultete.

V Sloveniji je bila vrsta analiz pripravljenih v 70. in 80. letih. Pri teh bi podrobneje omenil štiri. Leta 1973 je bil nosilec naloge Ivan Kastelic (8). Tedaj so ugotavljali pomanjkanje števila zdravnikov, posebno v osnovni zdravstveni službi. Naslednjo analizo je prav tako pripravil I. Kastelic (9), pri njeni izvedbi pa so sodelovali še sodelavci Zavoda SRS za zdravstveno varstvo. Njen osnovni namen je bil pripraviti ocene povečanja števila zdravstvenih delavcev za potrebe načrtovanja, podlaga za raziskovalno nalogo so bili podatki demografske in zdravstvene statistike. V tabeli 1 so primerjalno prikazani podatki iz analize in realno stanje ob koncu leta 1980.

Tab. 1. Primerjalna predstavitev podatkov iz analize (19) in o dejanskem stanju 31. 12. 1980.

Poklic	Analiza	Stanje 31. 12. 1980
Zdravniki v osnovnem zdravstvenem varstvu	1165	1272
Zobozdravniki v osnovnem zdravstvenem varstvu	896*	816
Zdravniki v bolnišnični in specialistični dejavnosti	1566	1471
Zdravniki na zavodih za socialno medicino in higieno	81	71

\* Število je vključevalo tudi višje dentiste.

Nato sta bili sredi 80. let na Univerzitetnem zavodu za zdravstveno in socialno varstvo pripravljene še dve analizi. Nosilec prve od teh je bila B. Ravnikar (10), ki je prvič natančneje primerjala številčno rast zdravstvenih delavcev s sistemom izobraževanja za zdravstvene poklice na vseh ravneh. V obdobju 1973 do 1983 so ugotavljali hitro rast števila zdravnikov praktično na vseh področjih zdravstvene dejavnosti (od 3,3 do 6,3%). Omenjena analiza je poskusila tudi oceniti stanje leta 2000. Leta 1985 so ocenjevali, da naj bi za tekoče kritje potreb v zdravstvenem varstvu potrebovali skupno 200 zdravnikov letno, med njimi 82 pripravnikov. Za zobozdravnike je bila ta ocena 18, med njimi 1 pripravnik. Zanimivo je, da je bilo decembra 1985 17 brezposelnih zdravnikov in 10 brezposelnih zobozdravnikov; hkrati pa je bilo nezasedenih kar 47 zdravni-

ških in 6 zobozdravniških mest. Druga analiza iz 80. let, katere nosilec je bila prav tako Ravnikarjeva (11), je pravzaprav povzetek ugotovitev iz prejšnje analize z umestitvijo rezultatov v demografske razmere prebivalstva Slovenije.

Tab. 2. Število zdravnikov na 100.000 prebivalcev v nekaterih zahodnoevropskih državah in v Sloveniji. Vir: Kazalniki »Zdravje za vse do leta 2000«, SZO, 1999.

Država	1986	1990	1992	1996
Avstrija	191	222	237	277
Danska	257	278	283	*
Francija	231	265	276	294
Italija	428	488	521	554
Nemčija	*	300	312	342
Nizozemska	229	250	*	*
Švedska	277	290	294	309
Švica	282	298	301	*
Velika Britanija	152	160	163	*
Povprečje EU	277	310	325	346
Slovenija	188	205	209	213

\* - ni podatka

Da bi si vendarle lahko predstavljali primerjavo med evropskimi razmerami in razmerami v Severni Ameriki, si oglejmo kazalnike Svetovne zdravstvene organizacije »Zdravje za vse do leta 2000«, ki se nanašajo na preskrbljenost z zdravniki in zobozdravniki v nekaterih izbranih evropskih državah. Primerjavo precej nazorno prikazujeta tabeli 2 in 3.

Tab. 3. Število zdravnikov na 100.000 prebivalcev v nekaterih srednje- in vzhodnoevropskih državah in v Sloveniji. Vir: Kazalniki »Zdravje za vse do leta 2000«, SZO, 1999.

Država	1986	1990	1992	1996
Češka	261	270	268	298
Estonija	341	350	324	303
Hrvaška	202	212	197	225
Madžarska	293	317	335	344
Poljska	201	214	218	235
Slovaška	285	294	279	*
Povprečje CEE	219	230	235	248
Slovenija	188	205	209	213

CEE - srednje- in vzhodnoevropske države

\* - ni podatka

## Namen in cilji

Namen pričujoče naloge je bil preveriti zanesljivost in kakovost virov podatkov za oceno demografskih gibanj zdravniške populacije in analizirati demografska gibanja med zdravniki in zobozdravniki, da bi lahko pridobili oceno za naslednje obdobje, predvsem zaradi načrtovanja zdravstvenih zmogljivosti in zaradi poskusa ocene nadaljnjih potreb po zdravnikih in zobozdravniki. Na ta način naj bi pomagali presoditi tudi umestnost velikosti sedanjega vpisa na Medicinsko fakulteto v Ljubljani ter potrebe po enostavnem nadomeščanju zdravnikov in zobozdravnikov zaradi demografskih značilnosti obeh populacij.

Namen naloge ni bil upoštevati še vseh drugih elementov, ki seveda sodijo v integralne izračune potreb po zdravnikih, kot so demografske značilnosti prebivalstva, njegova zboleznost in umrljivost ter pričakovanja prebivalcev glede dostopnosti in glede obsega storitev zdravstvenega varstva.

## Material in metode

Za študijo sem zbral naslednje vhodne podatke za obdobje od 1986 do 1995:

- število aktivnih zdravnikov in zobozdravnikov na podlagi zdravstvenih statističnih letopisov, ki jih izdaja Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije (IVZ), in podatkov iz Baze podatkov izvajalcev zdravstvene dejavnosti;
- število upokojenih zdravnikov in zobozdravnikov na podlagi podatkov iz zbirke podatkov Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije (ZPIZ);
- število umrlih aktivnih zdravnikov in zobozdravnikov, prav tako na podlagi podatkov Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije;
- število diplomantov medicine in stomatologije na podlagi rednih letnih poročil Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani;
- število brezposelnih zdravnikov in zobozdravnikov na podlagi podatkov Republiškega zavoda za zaposlovanje;
- število tujih zdravnikov z dovoljenjem za delo in z aktivno zaposlitvijo v Republiki Sloveniji na podlagi podatkov Republiškega zavoda za zaposlovanje.

Pri analizi gibanja števila zdravnikov v zadnjih desetih letih sem uporabil statistične podatke, ki jih je zbiral Inštitut za varovanje zdravja, pred tem pa Univerzitetni zavod za zdravstveno in socialno varstvo (UZZSV). IVZ je od leta 1993 zasnoval evidence na podlagi podatkov iz Baze podatkov izvajalcev zdravstvene dejavnosti, UZZSV pa na podlagi Evidence zdravstvenih delavcev.

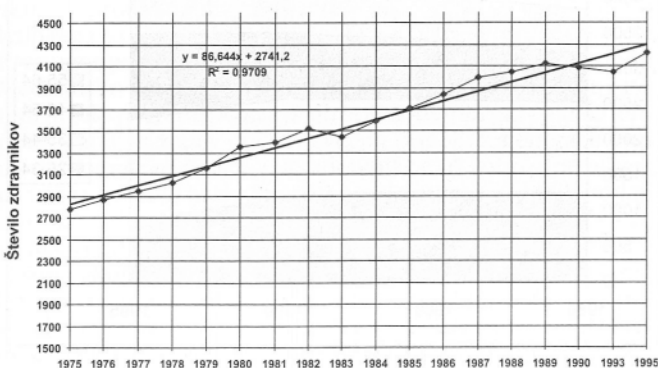
Kot osnovo za model za izračune in za nabor vhodnih podatkov sem privzel analizo, ki jo je v 17 evropskih državah s pomočjo kolegov leta 1990 opravil Peter Saugmann (12). Vključil je naslednje podatke: število aktivnih zdravnikov, število brezposelnih zdravnikov, število diplomantov medicine, število upokojenih zdravnikov, število umrlih aktivnih zdravnikov ter število odseljenih in priseljenih zdravnikov. Na podlagi naštetih podatkov je izdelal letne izračune za obdobje do leta 2000 in nato še različne simulacije do leta 2005, najprej na podlagi demografskih gibanj, nato pa še na podlagi ocene povpraševanja po zdravnikih.

## Rezultati

### Podrobnejši pregled po posameznih kategorijah zdravnikov

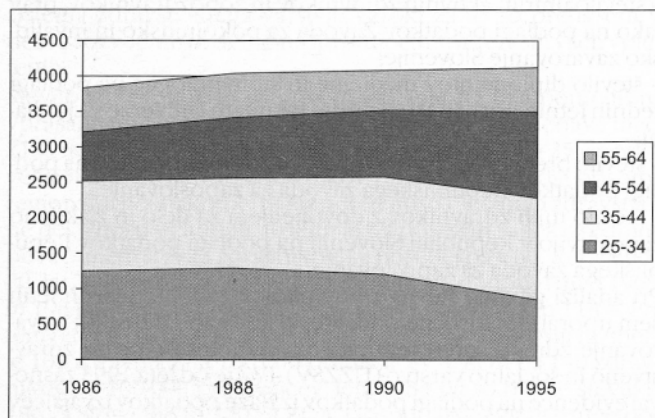
#### Aktivni zdravniki

Število aktivnih zdravnikov in zobozdravnikov se postopoma povečuje. V zadnjih desetih letih se je število zdravnikov povečalo za 8%, število zobozdravnikov pa za 2%. Pri tem velja ugotoviti, da se spolna struktura ni bistveno spreminjala, saj je tudi delež žensk med diplomanti ostal približno med 60 in 65%. Petletna starostna skupina, pri kateri je prisoten obrat razmerja med moškimi in ženskami, je 50 do 54 let. V tej skupini in v vseh naslednjih je več moških kot žensk, v vseh mlajših



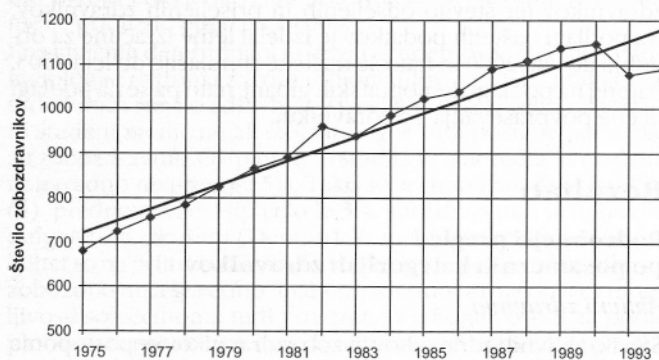
Graf 1. Število zdravnikov v Sloveniji od leta 1975 do leta 1995. Vir: Zdravstveni statistični letopisi 1986-1995.

skupinah pa več žensk. Starostna struktura pa je v zadnjih petih letih doživela bistvene spremembe. Prišlo je do pomembnega zmanjšanja števila zdravnikov v najmlajši desetletni skupini ter posledičnega povečanja v srednjih starostnih skupinah ter do povečanja povprečne starosti zdravnikov in zobozdravnikov.

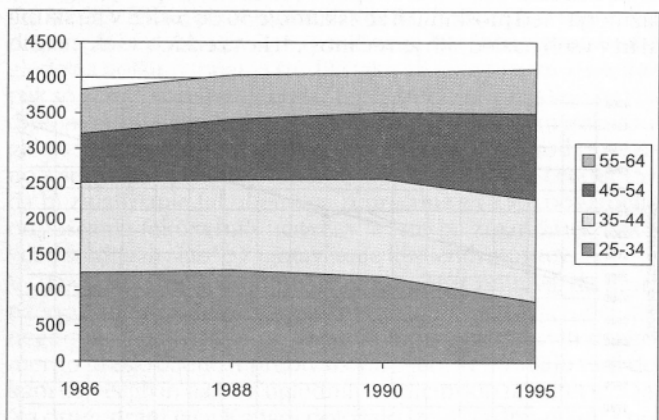


Graf 2. Deleži števila zdravnikov po desetletnih starostnih skupinah v letih 1986, 1988, 1990 in 1995. Vir: Zdravstveni statistični letopisi 1986-1995.

#### Aktivni zobozdravniki



Graf 3. Število aktivnih zobozdravnikov v Republiki Sloveniji od leta 1975 do leta 1995. Vir: Zdravstveni statistični letopisi 1986-1995.



Graf 4. Deleži števila zobozdravnikov po desetletnih starostnih skupinah v letih 1986, 1988, 1990 in 1995. Vir: Zdravstveni statistični letopisi 1986-1995.

Število zobozdravnikov je mnogo bolj stabilno in je v opazovanem obdobju stagniralo. Zelo očitno in mnogo bolj intenzivno kot pri zdravnikih pa je staranje zobozdravniške populacije. Kot je razvidno iz grafa, ki prikazuje število aktivnih stomatologov, je le-to strmo naraščalo v 70. letih in v prvi polovici 80. let, ko so bile letne stopnje rasti njihovega števila okrog 4%, kar je vsekakor izredno intenzivna rast. Zato pa v zadnjem petletnem obdobju opazujemo stagnacijo oziroma celo rahlo upadanje števila aktivnih zobozdravnikov. To je vsekakor posledica demografskih okoliščin, saj je število diplomantov ustaljeno na okrog 35 letno, medtem ko poteka že nekoliko bolj intenzivno upokojevanje.

#### Diplomanti medicine in stomatologije

Število diplomantov medicinske fakultete je v zadnjih letih zelo nihalo, vzroki za to pa so različni. Najmanjše število diplomantov medicine je bilo v letu 1986, ko jih je diplomiralo le 91. Že v naslednjem letu pride do povečanja števila diplomantov. Nato je število diplomantov izraziteje upadlo še v letih, ko je prihajalo do postopnega podaljševanja študija. Leta 1995 je diplomiralo 157 medicincev, to pa je možno oceniti kot število, ki bo zelo podobno tudi v prihodnjih letih. Nihani več pričakovati, ker je reforma študija zaključena.

Tab. 4. Diplomanti medicinske fakultete – zdravniki, oba spola. Vir: Zdravstveni statistični letopisi.

1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
91	138	124	114	127	112	105	125	108	157	140	119

Število diplomantov stomatologije je bilo v letu 1987 prav tako pomanjšano na račun prej opisanih zakonskih sprememb, ki so se nanašale na obveznike za služenje vojaškega roka, torej na študente stomatologije. V splošnem je število diplomantov stomatologije bolj ustaljeno in znaša med 30 in 40.

Tab. 5. Diplomanti medicinske fakultete – zobozdravniki, oba spola. Vir: Zdravstveni statistični letopisi.

1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
33	17	31	27	33	29	31	27	38	41	25	41

#### Brezposelni zdravniki in zobozdravniki

Obdobje največje brezposelnosti zdravnikov je bilo v letih 1990, 1991 in 1992, z vrhuncem v letu 1991 (175), kar je bilo 4,6% aktivne zdravniške populacije. Kar zadeva starostno strukturo, so v obdobju največje brezposelnosti prevladovali mlajši, saj je bilo npr. leta 1990 kar dve tretjini brezposelnih mlajših od 29 let, šlo je torej za brezposelnost pred prvo redno zaposlitvijo. Brezposelnost je v zadnjem letu dosegla najnižjo raven, odkar smo imeli na razpolago natančne podatke Republiškega zavoda za zaposlovanje, in sicer je bilo leta 1995 brezposelnih le 50 zdravnikov, kar je le 1,2% aktivne zdravniške populacije. Hkrati s tem se je spremenila tudi starostna struktura brezposelnih in je bilo tako leta 1995 med brezposelnimi največ tistih, ki so bili stari med 30 in 39 let, in sicer 48%. Kar zadeva spolno strukturo brezposelnih zdravnikov, je razmerje med moškimi in ženskami enako tistemu med diplomanti oziroma mlajšimi aktivnimi zdravniki, torej je med brezposelnimi približno ena tretjina moških in dve tretjini žensk.

Število brezposelnih zobozdravnikov je nihalo mnogo manj kot število zdravnikov. V opazovanem obdobju je bilo brezposelnih povprečno med 25 in 30 zdravnikov. Največje število brezposelnih je bilo leta 1992 (37), ko je bilo brezposelnih 3,5% aktivne zobozdravniške populacije. Po starosti ves čas prevladujejo mlajši brezposelni na začetku strokovne poti. Tu-

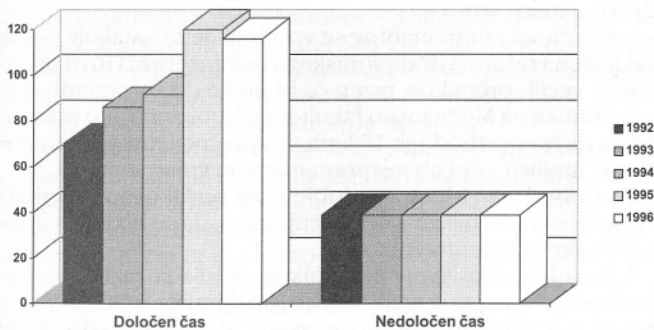
di po spolni strukturi ugotavljamo enake značilnosti kot pri zdravnikih, torej brez bistvenih odstopanj glede na strukturo med diplomanti in mlajšimi aktivnimi zobozdravniki. V obdobjih večje brezposelnosti je bil delež moških med brezposelnimi zobozdravniki večji, kot je sicer v splošni populaciji zobozdravnikov, in je dosegel največ 50%.

#### Tuji zdravniki z delovnimi dovoljenji

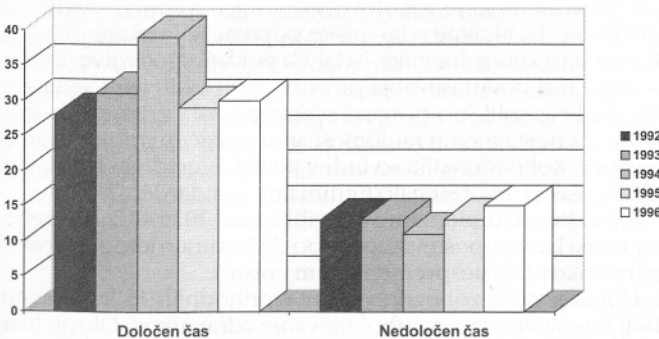
Dokler je bila Slovenija del nekdanje Jugoslavije, so bile migracije iz drugih delov bivše skupne države manj pregledne. Po osamosvojitvi in uvedbi lastnih predpisov za zaposlovanje tujcev imamo tako za Slovenijo natančnejše podatke o zaposlovanju tujcev. Njihovo število je v zadnjih treh letih doseglo približno velikost ene generacije diplomantov Medicinske fakultete v Ljubljani. Velika večina (75%) tujcev ima delovna dovoljenja za določen čas. Število delovnih dovoljenj za nedoločen čas se po številu ne spreminja v zadnjih petih letih, zato gre najverjetneje za iste osebe.

#### Tuji zobozdravniki z delovnimi dovoljenji

Tuji zobozdravniki so po številu prav tako dosegli velikost ene generacije diplomantov odseka za stomatologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Delež tistih, ki so prejeli delovno dovoljenje za nedoločen čas, je nekoliko večji kot pri zdravnikih; gre za eno tretjino vseh zobozdravnikov iz tujine.



Graf 5. Število izdanih delovnih dovoljenj za tuje zdravnike v letih med 1992 in 1996. Vir: Podatki Republiškega zavoda za zaposlovanje, december 1996.



Graf 6. Število izdanih delovnih dovoljenj za tuje zobozdravnike v letih med 1992 in 1996. Vir: Podatki Republiškega zavoda za zaposlovanje, december 1996.

#### Upokojevanje zdravnikov in zobozdravnikov

Med letoma 1986 in 1995 se je upokojilo skupno 357 zdravnikov, od tega 238 v zadnjih petih letih. V splošnem se letno število upokojenih zdravnikov povečuje zaradi večanja generacij, ki se približujejo starosti za upokojevanje. Upokojevanje se prične pri moških med 55. in 59. letom, pri ženskah pa med

50. in 54. letom. Povprečna starost upokojenih zdravnikov je bila 63,3 leta za moške in 59,5 leta za ženske. To sta bistvena podatka za načrtovanje nadaljnega poteka upokojevanja in s tem potrebe po novih zdravnikih. Kljub temu da se in se bodo še zaostrovali pogoji za upokojevanje, je vendarle pričakovati, da se bo večina zdravnikov upokojila okrog 65. leta starosti. V opazovanem obdobju se je upokojilo 78 zobozdravnikov, z začetkom upokojevanja pri moških med 55. in 59. letom in pri ženskah med 50. in 54. letom. Povprečna starost ob upokojitvi je bila 60,9 leta za zobozdravnike in 56,9 za zobozdravnice. Podobno kot pri zdravnikih je tudi tu pričakovati, da bo večina zobozdravnikov upokojenih že okrog 65. leta starosti. Ker so bile največje generacije diplomantov na odseku za stomatologijo Medicinske fakultete v Ljubljani v drugi polovici 60. let, lahko pričakujemo zelo intenzivno povečanje upokojevanja zobozdravnikov v naslednjih 10 do 15 letih.

#### Umrli zdravniki in zobozdravniki

V opazovanem obdobju je umrlo skupno 132 zdravnikov in zobozdravnikov, pri čemer pa velja opozoriti, da so podatki za leti 1990 in 1991 nedvomno močno pomanjkljivi. Večina umrlih so bili zdravniki, tako da lahko ugotovimo, da letno v povprečju umre v aktivni dobi 18 zdravnikov in 2 zobozdravnika. Glede na spolno strukturo starejših starostnih skupin zdravnikov in zobozdravnikov tvorijo večino umrlih moški.

#### Odselitve zdravnikov in zobozdravnikov

To je podatek, ki je v večini primerov le anekdotičen in je kot tak precej nezanesljiv. V že omenjeni zbirki podatkov o zdravnikih in zobozdravnikih so zbirali tudi podatke o zdravnikih in zobozdravnikih, ki so se izselili v druge države in v druge republike nekdanje Jugoslavije. Vendar pa so bili ti podatki ažurno vodeni le do leta 1989. Med registriranimi odselitvami, ki so bile avtorju dostopne, ugotavljamo, da se je v letih med 1976 in 1989 v tujino iz Slovenije letno odseljevalo med 7 in 15 zdravnikov, v druge republike nekdanje Jugoslavije pa okrog 20 zdravnikov letno, vendar je šlo po večini za diplomante oziroma za pripravnike s stalnim bivališčem zunaj Slovenije, ki so pri nas le dosegli usposobitev za samostojno delo po tedanjih predpisih, kar pomeni, da so le zaključili pripravništvo v Sloveniji.

## Razpravljanje

Saugmann je kot temeljna rezultata svoje študije postavil dvojje, in sicer nadaljevanje naraščanja števila zdravnikov v praktično vseh obravnavanih državah, vendar z že opaznimi učinki zmanjševanja števila vpisanih študentov v nekaterih med njimi; drugič pa, da bodo učinki tako imenovane »baby-boom« generacije zdravnikov, ki so vstopili v velikem številu v aktivno profesionalno življenje v poznih 50. in zgodnjih 60 letih tega stoletja, odhajali v pokoj kmalu po letu 2000.

Prva ugotovitev za Slovenijo praktično ne velja, saj je vpis na Medicinsko fakulteto v Ljubljani omejen že več kot 30 let, zato tudi ni bilo potrebe po kakršnih koli dodatnih ukrepih na tem področju. Kar zadeva učinek večjih povojnih generacij tudi na demografske značilnosti zdravnikov in zobozdravnikov, pa velja ugotoviti naslednje: pri pregledu retrogradnih podatkov ugotovimo, da se zdravniška populacija v Sloveniji postopoma, vendar zanesljivo, stara. To nam pokažejo analize starostnih skupin in povprečna starost slovenskih zdravnikov. Povprečna starost zdravnikov se je v obdobju 1986–1995 povečala od 42 na 43,7 leta, pri čemer so ženske v povprečju 7 let mlajše, saj je njihov delež v mlajših starostnih skupinah bistveno večji in dosega 60%.

Zobozdravniki se starajo še intenzivneje, saj se je povprečna starost povečala od 41,4 leta v letu 1986 na 47,8 leta v letu

1995. To je posledica velikih premikov v številu študentov odseka za stomatologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, saj so bile največje generacije diplomantov v drugi polovici 60. in v prvi polovici 70. let.

Pričakovati je pomembno število upokojitev zdravnikov v prihodnjih 10-15 letih, saj je število aktivnih zdravnikov, ki so starejši od 55 let, že približno 25% vsega števila. To izhaja iz ugotovitev, kot smo jih prikazali pri upokojitvah. Zato se bodo letna števila na novo upokojenih zdravnikov in zobozdravnikov bistveno povečala, kar bo vsekakor vplivalo tudi na povpraševanje po enostavnem nadomeščanju upokojenih zdravnikov in zobozdravnikov, kar je v t. i. deficitarnih območjih Slovenije že čutiti.

Pri pridobivanju podatkov za pričujočo analizo smo se srečali z raznovrstnimi težavami. Prva med njimi je bila vsekakor v veliki heterogenosti virov in nedvomno tudi v kakovosti zbranih podatkov. Očitno je, da je določeno obdobje novejših zgodovine (osamosvojitveni proces) imelo negativne vplive na zbiranje rutinskih podatkov, kot so tudi podatki o številu zdravnikov in zobozdravnikov. Pomembno je na doseganje rezultatov naloge vplivalo dejstvo, da manjkajo podrobnejši podatki o starostni strukturi zdravnikov in zobozdravnikov v letih 1991 do 1994. To je onemogočilo projekcije, kot so bile zastavljene na podlagi modela, opisanega v analizi PWG. Natančnejša projekcija zato na žalost ni bila mogoča, saj je prišlo v zadnjih petih letih do pomembnih premikov v demografski strukturi zdravnikov in zobozdravnikov, podobnih, kot jo opisuje tudi Saugmann. Na drugačen način so bili podatki heterogeni tudi za brezposelne in odseljene zdravnike. Podrobneje smo govorili o težavah s podatki pri posameznih kategorijah.

Analize, ki so bile opravljene v pripravah planskih gradiv za Državni zbor (13), predvidevajo mnogo bolj umirjeno rast števila zdravnikov in zobozdravnikov, kot pa smo ji bili priča v preteklih treh desetletjih. Tako smo tudi v ocenah, ki jih predstavljamo v tej razpravi, predvideli rast povpraševanja po zdravnikih na ravni 0,5% letno. To je minimalna rast, zasnovana na trendih zadnjih let, ob upoštevanju rasti povpraševanja glede na demografske značilnosti prebivalstva Slovenije - bistveno zmanjšanje števila rojstev in staranje prebivalstva. Kot je razvidno iz predvidevanj, ki jih uporabljamo, bodo eden ključnih dejavnikov v definiranju potreb po zdravnikih demografski kazalniki zdravniške populacije same.

V analizi smo pregledali podatke o tistih dejavnikih, ki bodo z delovnega in demografskega stališča vplivali na potrebe po zdravnikih in zobozdravnikih, nismo pa se dotikali vprašanj, ki so odvisna od političnih odločitev, kot je sprejemanje meril za mrežo javne zdravstvene službe. Pri naslednjih izračunih so bili upoštevani trendi povpraševanja po zdravnikih in zobozdravnikih, kot jih izkazuje povečevanje števila zdravnikov in zobozdravnikov v zadnjih 10 letih. Čeprav sodijo k oprede-

Tab. 8. Število diplomantov medicinskih fakultet na 100.000 prebivalcev v nekaterih izbranih zahodnoevropskih državah in v Sloveniji. Vir: Kazalniki »Zdravje za vse do leta 2000«, SZO, 1999.

Država	1986	1990	1992	1996
Avstrija	20,3	18,4	15,0	13,7
Danska	11,4	9,5	9,0	7,5
Francija	*	9,4	9,4	*
Italija	22,8	18,1	15,3	*
Nemčija	*	*	13,3	*
Nizozemska	*	9,7	8,0	9,9
Švedska	10,0	8,6	8,2	*
Švica	13,4	11,9	10,1	*
Velika Britanija	*	6,3	6,3	*
Povprečje EU	16,6	12,5	12,0	*
Slovenija	4,6	7,3	5,3	7,1

\* - ni podatka

Tab. 9. Število diplomantov medicinskih fakultet na 100.000 prebivalcev v nekaterih izbranih srednje- in vzhodnoevropskih državah in v Sloveniji. Vir: Kazalniki »Zdravje za vse do leta 2000«, SZO, 1999.

Država	1986	1990	1992	1996
Češka	10,8	9,0	11,3	11,9
Estonija	*	14,6	11,3	9,2
Hrvaška	10,9	8,5	11,3	14,0
Madžarska	8,8	8,6	9,1	10,0
Poljska	9,3	8,3	9,7	*
Slovaška	8,5	7,6	7,1	16,1
Povprečje CEE	9,6	8,4	9,6	10,7
Slovenija	4,6	7,3	5,3	7,1

CEE - srednje- in vzhodnoevropske države

\* - ni podatka

litvi natančnega potrebnega števila zdravnikov in zobozdravnikov še tudi podatki o demografskih značilnostih prebivalstva, o zbolewnosti, o gospodarskem razvoju in o pričakovanih prebivalstva, pa bi njihova vključitev bistveno presejala zastavljeni obseg pričujoče analize.

Na podlagi ugotovljenih demografskih kazalnikov za zdravnike in zobozdravnike lahko strnemo nekaj ugotovitev oziroma ocen o nadaljnjih potrebah. Kar zadeva zdravnike, so le-te naslednje:

- Letna rast povpraševanja po zdravnikih se je v zadnjih 10 letih ustalila pri 0,5% letno, kar pomeni dodatno zaposlovanje 21 zdravnikov letno.

- Letno število diplomantov se v zadnjih letih ustaljuje, saj je zaključena reforma dodiplomskega izobraževanja in ni pričakovati večjih premikov, razen če bi prišlo do sprememb vpisne politike na Medicinsko fakulteto v Ljubljani. Tako ocenjujemo, da bo v prihodnjih 15 letih povprečno letno diplomiralo 150 medicincev (ob nespremenjenem vpisu seveda).

- Za prihodnje 15-letno obdobje kaže pričakovati nekoliko večje upokojevanje, in sicer ocenjujemo, da se bo letno upokojilo okrog 130 zdravnikov.

- Kar zadeva umrljivost zdravnikov, je bila ta raziskava podrobnejša že v zvezi z analizo, ki jo je pripravila Šelb (neobjavljeno) za letno skupščino Slovenskega zdravniškega društva v Ljubljani leta 1993. Letno umira v povprečju 18 zdravnikov.

Na podlagi zgornjih parametrov lahko ocenimo, da bi bilo v prihodnjih 15 letih pričakovati letni porast števila zdravnikov za 23. Pri tem ni upoštevano delno pokrivanje povpraševanja po zdravnikih, ki je zagotovljeno s tujci. Njihovo število se približuje 4% aktivne zdravniške populacije (glej zgoraj). Kar zadeva zobozdravnike, bi lahko povzeli ugotovitve takole:

- Letna rast povpraševanja po zobozdravnikih je ničelna, torej gre le za tolikšno povpraševanje po zobozdravnikih, kot ustreza enostavnemu nadomeščanju na račun upokojevanja in smrti. Zobozdravniki so tudi v planskih gradivih tista kategorija osebja, ki presegajo minimalne standarde.

- Letno število diplomantov se giblje med 30 in 40, za potrebe izračuna lahko upoštevamo, da bi diplomiralo letno 35 zobozdravnikov (ob nespremenjenem vpisu!).

- Upokojevanje zobozdravnikov v prihodnjih 15 letih bo še bolj intenzivno kot pa upokojevanje zdravnikov. Okrog leta 2000 naj bi se na novo upokojilo 45 zobozdravnikov letno.

- Kar pa zadeva umrljivosti aktivnih zobozdravnikov, se le-ta giblje le okrog dva zobozdravnika letno.

Tako bi, upoštevajoč opisana demografska merila, pri nespremenjenem vpisu na Medicinsko fakulteto v Ljubljani ter ob ničelni rasti povpraševanja okrog leta 2000 letno primanjkovalo 12 zobozdravnikov.

## Zaključki

Naprej velja ugotoviti, da obstoječe zbirke podatkov, iz katerih je možno črpati vitalne statistične podatke o zdravniški



populaciji, niso dovolj zanesljive. Problem predstavljajo: manjkajoči in nepopolni podatki; težave z usklajevanjem podatkov med različnimi zbirkami; nezanesljivost nekaterih pridobljenih podatkov (npr. o upokojevanju zdravnikov in zobozdravnikov); metodološki problemi, med katerimi je zelo pereča tisti, ki onemogoča sprotno preverjanje podatkov o poklicu pred upokojitvijo za upokojeince, kar je vsekakor velika pomanjkljivost za demografske projekcije; površnost matičnih služb, ki pri umrlih upokojenih osebah vpisujejo le socialni status (upokojenec), ne pa poklica pred upokojitvijo.

Zaradi naštetega seveda nismo mogli izpolniti vseh zastavljenih ciljev, med katere je vsekakor sodil poskus priprave modela razvoja demografske situacije, ampak smo se morali omejiti na semikvantitativne analize demografskih gibanj zdravniške in zobozdravniške populacije v prihodnjih 15 letih.

Glede na opisane projekcije demografskih gibanj zdravniške populacije, pri nadaljevanju sedanjih trendov povpraševanja po zdravniških in zobozdravniških storitvah in pri nespremenjenem vpisu na oba odseka Medicinske fakultete v Ljubljani, lahko ocenimo naslednje trende do leta 2010:

1. Število aktivnih zdravnikov bo možno zagotavljati na potrebnih ravni v veliki večini s pomočjo diplomantov Medicinske fakultete v Ljubljani, manjši del (približno 2 do 4%) pa tudi z zaposlovanjem zdravnikov iz tujine. Slednjemu se ne bo moč izogniti tudi zato, ker bo pritisk zdravnikov iz sosednjih držav vsekakor velik, saj se vse te države soočajo s prevelikim številom zdravnikov in zobozdravnikov.

2. Števila aktivnih zobozdravnikov v prihodnjih 15 letih ne bo mogoče zagotavljati na sedanjih ravni le s pomočjo diplomantov Medicinske fakultete v Ljubljani, če bo vpis na Odsek za stomatologijo ostal nespremenjen in če bo povpraševanje po zobozdravstvenih storitvah nespremenjeno.

3. Ocene števila zdravnikov in zobozdravnikov so zasnovane na izredno majhnih stopnjah rasti povpraševanja, ki so stvarne glede na smernice za porabo javnih sredstev v zdravstvu. Če bo prišlo do drugačnih političnih odločitev na tem področju, potem se bo ta del lahko bistveno spremenil. Prav tako lahko povečanje povpraševanja po zdravstvenih storitvah v čistem zasebnem sektorju poveča povpraševanje po zdravnikih in zobozdravnikih, vendar ta del v Evropi dosega največ 20 do 30% skupne porabe v zdravstvu. Poleg tega pa je zanj značilno samoomejevanje števila zaposlenega osebja.

4. Demografske značilnosti zdravniške in zobozdravniške populacije kažejo enake trende, kot jih ugotavljajo kolegi v zahodnoevropskih državah (Saugmann). Zelo izrazit bo torej učinek upokojevanja večjih, po 2. svetovni vojni rojenih generacij zdravnikov in zobozdravnikov, posebno do sredine 70. let. 5. Posamezna obdobja razvoja sistema zdravstvenega varstva so prinesla tudi izjemne rasti povpraševanja po zdravnikih. Tako so 50. in 60. leta prinesla velik razmah in razvoj mreže zdravstvenih domov, 70. leta obnovo in gradnjo velikega šte-

vila bolnišnic, vključno s Kliničnim centrom v Ljubljani, obdobje po osamosvojitvi pa je prineslo tudi velike stopnje zaposlovanja zdravnikov v farmacevtski industriji in v zastopstvih tujih farmacevtskih podjetij v Sloveniji. Takih trendov v prihodnjih 10 do 15 letih ni več stvarno pričakovati. Morda je moč pričakovati celo določeno zmanjševanje obsega ponudbe zdravstvenih storitev, ki jih bo seveda opravljalo posledično manjše število zdravnikov in zobozdravnikov.

## Zahvala

Iskreno se zahvaljujem sodelavcem Republiškega zavoda za zaposlovanje, Zavoda za invalidsko in pokojninsko zavarovanje Slovenije in Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije, ki so mi prijazno priskočili na pomoč s podatki, brez katerih ne bi bilo mogoče pripraviti pričujoče analize.

Posebna zahvala gre g. Marjanu Zorku z Zavoda za pokojninsko in invalidsko zavarovanje Slovenije in njegovim sodelavcem iz AOP.

Še posebej hvaležen sem ge. Miljani Vegnuti, dipl. soc., statističarki na Inštitutu za varovanje zdravja Republike Slovenije, ki mi je pomagala pri statistični obdelavi, interpretaciji ter predstavitvi rezultatov.

## Literatura

1. Statistično poročilo o delu zdravstvene službe v SR Sloveniji za leto 1965. Ljubljana: Zavod SRS za zdravstveno varstvo v Ljubljani, decembra 1966.
2. Poročilo o delu zdravstvenih dejavnosti leta 1984 v SR Sloveniji. Zdrav Var 1985; Suppl: 502-15.
3. Fry J. How many physicians? An enigmatic dilemma. J Roy Soc Med 1994; 87: 1-2.
4. Ryten E. Physician workforce and educational planning in Canada: Has the Pendulum Swung too far? Can Med Assoc J 1995; 152: 1395-8.
5. Leeder SR. Australian medical schools intake: threats to student numbers. The Medical Journal of Australia 1995; 163: 324-5.
6. Hugenholtz H. The Canadian health care system in the nineties. Clinical Neurosurgery 1994; 41: 392-411.
7. Slovenia 1997. HFA indicators. Copenhagen: WHO, 1999.
8. Kastelic I, Schlamberger K. Številčni primanjkljaj zdravstvenih kadrov v luči kadrovskih regulativov (stanje 1. 1. 1972 in 1. 1. 1973). Ljubljana: Zavod SR Slovenije za zdravstveno varstvo v Ljubljani, 1973.
9. Kastelic I, Neubauer R, Schlamberger K, Eržen N. Možnostni številčni porast zdravstvenih kadrov v SR Sloveniji od leta 1976 do 1980, z vpogledom v številčni porast kadrov v obdobju od 1970. do 1975. leta. Posebna publikacija št. 12/76. Ljubljana: Zavod SR Slovenije za zdravstveno varstvo, 1976.
10. Ravnikar B, Kastelic I, Eržen N, Šegula I. Načrtovanje številčne rasti zdravstvenih kadrov v SR Sloveniji do leta 2000 ob usklajevanju potreb in možnosti izobraževanja. Posebna publikacija št. 1/86. Ljubljana: Univerzitetni zavod za zdravstveno in socialno varstvo, 1986.
11. Ravnikar B, Eržen N, Kovač H, Šegula I. Proučevanje številčne rasti zdravstvenih delavcev v letih 1981 do 1985 glede usklajevanja potreb in možnosti izobraževanja v SR Sloveniji. Zdrav Var 1987; 26: Suppl 1: 1-62.
12. Saugmann P. Medical manpower in West Europe: Towards a balance between supply and demand by the year 2000. Medical Manpower in Europe - From surplus to deficit? Florence: PWG, 1991.
13. Nacionalni program zdravstvenega varstva Republike Slovenije - zdravje za vse do leta 2000 - EPA 236 - druga obravnava. Poročevalec Državnega zbora Republike Slovenije, 17. oktober 1996; XXII: 3-91.

## ERRATA CORRIGE

V številki 10/99 Zdravniškega vestnika na str. 584 sta se v rubriki »V tej številki so sodelovali« pojavili dve neljubi napaki:

Pri mag. Marija Cesar, dr. med. ... manjka drugi priimek Komar.

Pravilno: mag. Marija Cesar-Komar, dr. med., specialistka anesteziologinja, oddelek za anesteziologijo in intenzivno medicino, SB Slovenj Gradec.

Pri nazadnje napisanem avtorju prim. mag. Zajec, dr. med., specialist kirurg, ... je napačno napisano ime Janez. Pravilno: prim. mag. Miha Zajec, dr. med., specialist kirurg, Kirurški oddelek, SB Slovenj Gradec.

V isti številki na 1. in 4. strani ovitka je pri članku Holoprocencefalija - Prikaz primera pravilen priimek 3. avtorice N. Pečarič-Meglič.

Vsem avtorjem se uredništvo opravičuje.

# Estracomb TTS®

lahko izboljša nadomestno  
hormonsko zdravljenje z  
Estradermom TTS.



Je kombinirano zdravilo, ki ga sestavljata transdermalni obliž Estraderm TTS® 50  
in transdermalni obliž Estragest TTS® 0,25/50

omogoča neprekinjeno zdravljenje z estrogenom  
in sekvenčno zdravljenje s progestagenom

izognemo se peroralnemu dajanju progestagena

je prvo zdravilo za povsem transdermalno nadomestno hormonsko zdravljenje

blaži simptome in znake pomanjkanja spolnih hormonov v pomenopavzi

učinkovit je že v odmerkih, ki so manjši kot pri peroralnem zdravljenju

**Oblika:** Transdermalni terapevtični sistem Estracomb TTS sestavljata Estraderm TTS 50 iz katerega se sprošča 0,05 mg estradiola na dan in Estragest TTS 0,25/50 iz katerega se sprošča 0,05 mg estradiola in 0,25 mg noretisteronacetata na dan. Na voljo je v obliki samolepljivega transdermalnega obliža, ki ga namestimo na nepoškodovani del kože.

**Indikacije:** Zdravljenje simptomov in znakov pomanjkanja estrogena v pomenopavzi, pri ženskah, ki imajo ohranjeno maternico oz. niso histerektomirane. Preprečevanje povečane izgube kostne mase v pomenopavzi.

**Odmerjanje:** En cikel zdravljenja z Estracombom TTS sestoji iz 4 transdermalnih obližev Estraderm TTS 50 in 4 transdermalnih obližev Estragest TTS

0,25/50. Zdravljenje začnemo z Estradermom TTS 50. Transdermalni obliž namestimo dvakrat na teden, kar pomeni, da ga zamenjamo na 3 do 4 dni.

**Kontraindikacije:** Rak dojke ali endometrija, endo-metrioza, krvavitev iz nožnice neznanega vzroka, hude okvare jeter, akutna tromboembolična bolezen, akutna globoka venska tromboza; nosečnost, dojenje; znana preobčutljivost za estradiol, noretisteronacetat ali katerokoli sestavino zdravila.

**Stranski učinki:** Na mestu, kjer pričvrstimo obliž, koža lahko prehodno pordeči in se vzdraži. Močna krvavitev in sokrvni izcedek iz spolovila, spremembe pri menstrualnih krvavitvah, dis-

menoreja, sindrom podoben predmenstruacijskemu, hiperplazija endometrija; občutek nelagodja v dojkah, glavobol in migrena. Poročajo o posameznih primerih tromboembolične bolezni, poslabšanja kronične venske insuficience, povečanja krvnega tlaka, zlatenice, anafilaktoidne reakcije.

**Previdnostni ukrepi:** Leiomiom ali vezivni tumor maternice, endometrioza; srčno popuščanje, povečan krvni tlak, oslabiljeno delovanje ledvic, moteno delovanje jeter, epilepsija ali migrena, pozitivna družinska anamneza za rak dojke ali za nastanek tromboflebitisa ali tromboembolične bolezni. Previdnost priporočamo pri bolnicah, ki so prebolele zlatenico, ki je povezana z estrogeni, ali hepatitis, zastoj žolča, žolčni kamni ali tumor v

jetrih. Motnje sluha, ki so povezane z estrogeni; sladkorna bolezen.

**Način izdajanja:** Samo na zdravniški recept.  
**Oprema, odločba:** Zloženko s 4 obliži Estraderm TTS 50 in 4 obliži Estragest TTS 0,25/50 (4 x 1 obliž v pretisnem omotu); odločba z dne 3. 11. 1998.

**Izdelovalec:** NOVARTIS PHARMA AG, Basel, Švica  
**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** NOVARTIS PHARMA SERVICES INC., Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana  
Pred uporabo, prosimo preberite celotno navodilo.

 NOVARTIS

Pregledni prispevek/Review article

## NOVEJŠI POGLEDI NA BIOLOGIJO STARANJA

## NEW SIGHT ON BIOLOGY OF AGING

Vito Starc

Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Prispelo 1999-02-19, sprejeto 1999-08-18; ZDRAV VESTN 1999; 68: 655-72

**Ključne besede:** staranje; oksidacijski stres; prosti radikali; snovi ROS; produkti AGE; mitohondriji; telesna aktivnost; omejevanje kalorij v prehrani

**Izveček** – Izhodišča. Staranje je povezano z upadanjem mnogih fizioloških funkcij. V zadnjem času pa je vse več dokazov, da lahko omejevanje kalorij v prehrani in zvečana telesna aktivnost zavreta upadanje teh funkcij, kar se kaže z upočasnitvijo procesa staranja.

Zaključki. V članku smo analizirali pojave, za katere se danes misli, da so vzrok staranju. Gre zlasti za oksidacijske procese in neencimsko polimerizacijo beljakovin v prisotnosti glukoze in kisika. Pri prvih nastajajo snovi ROS, pri drugi pa produkti AGE. Opisali smo, kako se naštetih molekularni in celični procesi izrazijo na ravni organov ne le pri staranju, ampak bistveno prispevajo k etiopatogenezi nekaterih pogostih bolezni, npr. pešanju srca, sladkorni bolezni ali aterosklerozi. Končno smo skušali najti molekularne mehanizme za razlago, da omejevanje kalorij v prehrani ali zvečana telesna aktivnost vplivata na fiziološke spremenljivke v nasprotni smeri kot staranje.

Posvetilo

Staršema Marjeti in Francetu, ki sta napravila pot

## Uvod

Staranje se navadno nanaša na upadanje življenjskih funkcij v odrasli dobi, ki običajno, vendar ne vedno, zmanjšajo gibljivost posameznika. Ko gre za izgubo kake funkcije pri starejšem človeku, pravimo temu navadno ostarelost. Pri tem je življenjska doba parameter, ki opredeljuje časovno skalo staranja.

Maksimalna življenjska doba pri ljudeh je danes med 80 in 100 leti in se pri različnih ljudstvih ne razlikuje bistveno. V primitivnih družbah le malo posameznikov doseže maksimalno življenjsko dobo. Veliko jih umre že v otroštvu ali v dobi odrasčanja. V razvitih družbah z urejeno prehrano, bivanjem, sanitarnim okoljem in zdravstveno oskrbo pa se mnogi približajo maksimalni življenjski dobi, kar se kaže z daljšo povprečno in z daljšo pričakovano življenjsko dobo. Maksimalna življenjska doba se v novejši zgodovini človeštva ni pomembno spremenila. Tako je devetdesetletnik na prelomu 19. in 20. stoletja imel pred seboj nekaj več kot dve leti življenja, danes pa jih ima v povprečju le okoli tri leta. Pač pa se je bistveno spremenila povprečna življenjska doba, od 45 let na prelomu stoletja na danes že čez 75 let. Povečanje povprečne življenjske

**Key words:** aging; oxydative stress; free radicals; reactive oxygen species (ROS); advanced glycosylation end-products; mitochondria; physical activity; caloric reduction

**Abstract** – Background. It is well known that aging is connected with the reduction of many physiological functions. However, there has been growing evidence that caloric restriction or increased physical activity may attenuate this reduction, resulting in the retardation of the aging process.

Conclusions. In the paper, we searched the literature and analyzed phenomena that are currently taught to cause aging, including oxygen stress giving rise to reactive oxygen species, as well as glycosylation of proteins in the presence of glucose and oxygen giving rise to AGE products. Particular attention is paid for molecular and cellular explanation of macroscopic manifestations of aging, and of some common diseases, like heart failure, diabetes mellitus and atherosclerosis. Finally, we tried to identify those molecular mechanisms connected with caloric restriction or increased physical activity, which influence physiological variables to change in the same sense as to oppose aging.

dobe pa je prineslo nove probleme: invalidnost, bolezni, socialnoekonomske težave (1).

## Teorije staranja

Staranje razlaga več teorij, vsaka iz svojega zornega kota, kar priča o mnogih vzrokih. Genetske teorije npr. razlagajo, da staranje izvira v dedni informaciji, ki se izrazi po določenem času tako, da preneha kaka funkcija ali pa sproži celo smrt celice. Lahko se spremeni izločanje hormonov ali upade aktivnost imunskega sistema. Mutacijska teorija razlaga, da ga povzročijo naključne poškodbe DNA ali nekaterih ključnih encimov, ki vzdržujejo procese v telesu. Teorija obrabe in poškodb (wear and tear) ali izpeljana teorija obrabe in popravljanja (wear and repair) pa razlagajo staranje kot posledico poškodb zaradi neprestanega delovanja zelo reaktivnih snovi, zlasti prostih radikalov, in s časom neučinkovitega popravljanja poškodb (2). Dejavnike, ki sodelujejo, je težko sistematično razvrstiti. Najenostavnejša je razdelitev, da je staranje bodisi posledica genetskih lastnosti bodisi dejavnikov okolja, lahko pa nastane zaradi njihove medsebojne interakcije. Pri vplivu genov na staranje nimamo v mislih le tistih, povezanih npr. z delitvenimi sposobnostmi celice, ki naj bi po določenem času sprožili procese staranja, podobno kot drugi geni sprožijo procese rasti in razvoja. Živa bitja umirajo iz najrazlič-

nejših vzrokov, ki izvirajo v organizmu ali izven njega, pogosto pa posameznik ne živi dovolj dolgo, da bi se z izražanjem teh genov pokazali znaki ostarelosti. Zato se zdijo pomembnejši tisti geni, ki skrbijo za procese vzdrževanja telesnih funkcij in popravljanja kot odziv na zunanje dejavnike in ki je pogosto univerzalen. Različne zunanje škodljivosti, npr. toplotni stres, ionizacijski delci, UV sevanje ali oksidacijski stres kot posledica normalnega oksidacijskega metabolizma, pogosto sprožijo isti odziv, ki poveča odpornost mutacijam ali drugim oksidacijskim poškodbam bioloških molekul. Raziskave so pokazale, da je dolga življenjska doba pogosto povezana s odzivom genov na celični stres, ki poveča kapaciteto presnovnih procesov v celici (3). Treba pa se je zavedati, da ima vsako vzdrževanje svojo ceno, ki jo je v primeru živih bitij navadno treba plačevati z energijo. Z evolucijskega stališča ohranitve vrste bi bilo npr. nesmiselno vzdrževanje organizma zagotavljati dlje, kot je potrebno za razvoj vrste, čemur pa je zadoščeno, ko postanejo potomci sposobni samostojnega življenja.

Pri obravnavanju posameznika je treba gledati na staranje kot stohastični proces, v katerem sodeluje množica med seboj prepletenih dejavnikov. Staranje je lahko posledica naključnega kopičenja škodljivih dogodkov, kot so mutacije somatskih celic, napake v zgradbi beljakovin, kopičenje presnovnih odpadkov ali škode, ki jo povzročajo kisikovi prosti radikali. Z leti se v posameznih celicah npr. kopičijo mutacije nekaterih genov, s čimer se veča tudi tveganje za nastanek raka ali smrt celice. Krvne žile polagoma izgubljajo elastične lastnosti in postajajo toge. Zožena žila v možganih ali srcu predstavlja večje tveganje za bolezen, saj se zamaši z večjo verjetnostjo, kar lahko privede do srčne ali možganske kapi, slednje pa dodatno pospešuje procese staranja. Vsi naštetih dejavniki zmanjšajo sposobnost vzdrževanja fiziološkega stacionarnega stanja in povečajo dovzetnost za bolezen (4).

Dejavniki okolja, ki vplivajo na staranje, lahko izvirajo iz zunanjega sveta, kot je ionizacijsko sevanje, strupene snovi, mikroorganizmi ali celo nevarnosti, ki le pretijo. Lahko pa izvirajo v organizmu samem kot molekule, ki nastajajo v običajnih življenjskih procesih, vključujoč snovi ROS in glukozo, ki oboji povzročajo oksidacijske poškodbe. Snovi ROS (reactive oxygen species, tudi reactive oxygen metabolites) (5) so zelo reaktivni vmesni presnovki z velikimi oksidacijskimi sposobnostmi, ki stalno nastajajo v celicah pri oksidacijski presnovi za pridobivanje energije in pri oksidacijski razgradnji biološko učinkovitih snovi tako v normalnih kot v patoloških pogojih. Kot stranski produktom normalne presnove se jim zato ni mogoče popolnoma izogniti. Mednje sodijo nekateri aldehidi, ketoni in hidrosiperoksidi, zlasti pa neobstoječi kisikovi prosti radikali, katerih velike oksidacijske sposobnosti izvirajo v nesparjenem elektronu.

Na spremembe okolja se odzove lahko cel organizem ali le njegov del. Za mikroskopsko raven je značilen imunski odziv na vdor mikroorganizmov v telo. Kljub temu da je imunski odziv pomemben dejavnik staranja, ki opredeljuje življenjsko dobo posameznika, se v tem prispevku ne bomo ukvarjali z njim. Omenimo le, da je pri sesalcih visoka imunska odzivnost povezana z daljšo življenjsko dobo, oba, imunski odziv in staranje, pa nadzira le nekaj genskih lokusov (6). S starostjo se npr. zmanjša celična imunost, zlasti odziv limfocitov T, čemur prispeva tudi večja produkcija prostaglandinov PGE2 makrofagov (7).

Za makroskopsko raven pa je značilen odziv celotnega organizma na stres, ki nastane ne le zaradi delovanja različnih škodljivosti na organizem, ampak tudi zaradi nevarnosti, ki pretijo organizmu. Če izvzamemo že klasične ugotovitve, da ekstremsni stres pospešuje hipertenzijo in aterosklerozo (8), je malo znanega, kako izpostavljenost fiziološkemu stresu vpliva na staranje. Intuitivno pričakujemo, da dolgotrajna izpostavitve fiziološkemu stresu vpliva negativno na staranje. Zaradi aktivacije simpatičnega sistema predstavlja stres obremenitev kar-

diovaskularnega sistema. Poleg tega je izločanje glukokortikoidnih hormonov povezano z zvišano koncentracijo krvnega sladkorja bodisi zaradi slabše porabe glukoze v perifernih tkivih bodisi zaradi sproženja lakote, z zavoro imunskega sistema, razgradnjo beljakovin in s selektivnim uničevanjem živčnih celic hipokampusa (2), ki so pomembne za pretvorbo kratkoročnega v dolgoročni spomin.

Ne glede na to, da je staranje povezano z mnogimi dejavniki, se bomo v tem prispevku osredotočili na novejša spoznanja o staranju na celični, zlasti na molekularni ravni. Ta spoznanja najboljše povzema mrežna teorija staranja (network theory of aging) (9) kot razširjena teorija obrabe in popravljanja. Gre za oksidacijske poškodbe molekul zaradi delovanja reaktivnih snovi, ki nastajajo pri normalni oksidacijski presnovi v celici, pomembna začetna substrata pa sta kisik in glukozo. Zaradi naraščanja deleža poškodovanih mitohondrijev pride do pomanjkanja energije v celici, ki je potrebna za normalno funkcijo, poleg tega pa tudi za preprečevanje oksidacijskih poškodb in odpravljanje posledic oksidacijske škode. Posledici sta upadajoča funkcija organov in naraščanje deleža poškodovanih celičnih in medceličnih strukturalnih elementov, ki lahko pospešijo staranje prek sekundarnih procesov. Vse kaže, da so isti procesi kot pri staranju pomembni tudi pri nastanku mnogih bolezni, ki so povezane z upadanjem funkcij, npr. pri pešanju srca, ledvic in jeter, pri sladkorni bolezni, Parkinsonovi bolezni in nekaterih drugih. Zato bomo posvetili posebno pozornost temu, kako se spremembe na molekularni in celični ravni odražajo na ravni organov.

## Spremembe v starosti na različnih ravneh organizma

Staranje je zanimivo obravnavati tudi s stališča hierarhične organizacije organizma. Staranje vpliva na organizem na različnih ravneh, od molekulske in celične, pa do ravni organov in organskih sistemov, ki se med seboj razlikujejo po hitrosti nastajanja in odstranjevanja poškodb (tab. 1). Razlike so zlasti v sposobnosti za odstranjevanje nastale škode bodisi s popravljanjem ali nadomeščanjem poškodovanih delov. Na molekularni ravni je popravljanje poškodb enostavno, zlasti je mogoča zamenjava. Nadomestiti je mogoče molekule, katerih količina v celicah se spreminja, kot so npr. encimi. Bolj zapletena je zamenjava strukturalnih molekul, ker je treba poseči v strukturo celice. Pri molekulah DNA, ki nosijo dedno informacijo, pa je mogoče le popravljanje. Tudi celice je mogoče zamenjati, vendar le, če imajo celice sposobnost delitve in rasti. Sicer je na voljo le popravljanje poškodb. Na ravni organov pa je mogoče kvečjemu le odpravljanje škode. Nekateri telesni deli lahko nastanejo le enkrat v razvoju in jih je nemogoče zamenjati, če se obrabijo ali poškodujejo. Kolenski, kolčni in ramenski sklepi se npr. obrabijo po mnogih letih uporabe. Staranje prizadene vse našete ravni in vplivi se lahko razširijo iz ene ravni na drugo. Poškodbe molekul v zvezi z aterosklerozo npr. privedejo do zoženja žile, kar prizadene kak organ. Slabša prekrvitev pospeši nastajanje poškodb molekul in zmanjša sposobnost odstranjevanja poškodovanih molekul, kar lahko zapre začarani krog.

Tab. 1. Hierarhične ravni organizma in sposobnost odstranjevanja poškodb.

Molekule
- beljakovine: zamenjava enostavna
- maščobe: zamenjava enostavna, možno tudi popravljanje poškodb
- DNA: možno popravljanje poškodb
Celice
- s proliferacijskim potencialom: zamenjava (nadomeščanje) celic
- postmitotične: možno le popravljanje poškodb
Organi
- možno popravljanje, vendar slabo, kar zadeva ohranitev strukture

## Staranje na ravni organov

Najdalj časa so znane spremembe na ravni organov, povezane z upadanjem fizioloških funkcij. Tako se npr. zmanjša maksimalno delovanje srca, pljuč ali ledvic. Spremenijo se tudi strukturne lastnosti organov, ki se kažejo v večji togosti, npr. pri krvnih žilah in v opornih tkivih, ter manjši prepustnosti za telesne tekočine. Umski in telesni odziv na ustrezne dražljaje se upočasnijo, skoraj vsakdo izgubi sposobnost očesne leče za izostritev vida. Ateroskleroza navadno nastopi delno že v srednjih letih, v starejših letih pa je skoraj pri vseh že zelo izražena. Nastopijo artrične spremembe in osteoporoza, slednja zlasti pri ženskah. Izločanje hormonov se zmanjša, spolne funkcije prav tako upadejo, kar se pri ženskah kaže z menopavzo, pri moških pa z zmanjšanjem fertilitnosti. Sposobnost telesa, da se upira okužbam, se zmanjša, medtem ko se avtoimunski odgovor poveča.

## Staranje na ravni celic

Starostne spremembe na ravni celice zadevajo pretežno sposobnosti delitve in rasti. Večina somatskih celic se ne more večno podvajati zaradi procesa, ki ga imenujemo delitvena (replikativna) ostarelost (10) in ki jo najbolj razlaga hipoteza skrajševanja telomerov (11). Po njej telomeri ščitijo konce kromosomov pred razcepljanjem in medsebojnim končnim spajanjem. Telomeri se skrajšajo pri vsaki delitvi celice. Ko dosežejo kritično dolžino, se celica ne more več deliti in ostari. Z leti se torej sposobnost delitev celic (proliferacijski potencial) manjša, kar je mogoče ugotoviti tudi v tkivih darovalcev organov (12). Pri človeku se tako proliferacijski potencial fibroblastov od začetnih 50 do 60 možnih delitev zmanjša na 10 do 20 delitev v srednjih letih. Pri živalih s krajšo življenjsko dobo je replikacijski potencial manjši, npr. pri miših, ki živijo tri leta, le tipično 10 delitev (2). Na delitveno starost pa ne vpliva le kronološka starost, ampak še nekateri drugi dejavniki, kot je mehanska obremenitev celic. Tako so pri celicah intime iliakalnih arterij ugotavljali bistveno višjo delitveno starost z večjo izgubo telomerov kot pri iliakalnih venah ali interkostalnih arterijah, medtem ko pri ustreznih celicah tunike medije ni bilo razlik, kar priča o vplivu hemodinamskega stresa na staranje (13). Ostarelost celic zaradi nezmožnosti delitve deluje kot mehanizem, ki zavira nastanek tumorjev, vendar pa prispeva k staranju. Skrajševanje telomerov pa ni edini proces, ki ovira delitev celic. Za delitev celic morajo biti prisotni še nekateri stimulacijski dejavniki, kot npr. limfoblasti T potrebujejo interleukin, endotelne celice pa rastne dejavnike (8).

Nekatere, tako imenovane postmitotične celice izgubijo sposobnost delitve že pred rojstvom. Take so npr. živčne in mišične celice. Ker je njihova strukturna urejenost bistvena za funkcijo, bi sposobnost delitve lahko bistveno posegala v njihovo funkcijo. Te celice so ostarele že ob rojstvu, njihova življenjska doba pa je odvisna le od kapacite odstranjevanja poškodb. Nekatere celice pa imajo neomejen proliferacijski potencial. Pri teh celicah se aktivira encim telomeraza, ki lahko podaljša telomere, s tem pa postane celica potencialno nesmrtna. Take so npr. matične krvne celice, nekateri limfociti, matične celice kript črevesnega epitelia ali tumorske celice. Manj so znani pogoji, v katerih pride do aktivacije telomeraze. Pri levkocitih jo npr. sproži stik z antigenom (14), z vključitvijo telomeraze v človeške fibroblaste pa je uspelo podaljšati njihovo delitveno starost (15).

Poleg delitvenih sposobnosti so pomembne tudi sposobnosti celice za popraviljanje in obnavljanje poškodovanih struktur pri prilagajanju na okolje in ki s starostjo tudi polagoma usihajo. Med najpomembnejšimi je hitrost sinteze beljakovin kot strukturnih, funkcijskih in katalitičnih sestavin celice, ki se s starostjo upočasnijo za 40 do 70%. Upočasnijo pa se tudi razgradnja. Tako so pri 24 mesecev starih miših ugotovili povečanje

časa razgradnje nenormalnih beljakovin od 30 na 150 minut v primerjavi s 6-mesečnimi (16). Oboje sicer prispeva k zmanjšanju porabe energije za obnovo beljakovin, vendar pa so nenormalne ali poškodovane beljakovine znak slabšega vzdrževanja celice.

## Staranje na ravni molekul

Poškodbe na ravni molekul nastajajo pretežno zaradi oksidacije in polimerizacije molekul. Oksidacijo povzročajo reaktivne spojine, povezane s presnovo kisika, ki jih v tem prispevku imenujemo snovi ROS, polimerizacijo pa glukoza, ki ima v prisotnosti kisika velike sposobnosti neencimskega povezovalja biološko pomembnih velemolekul med seboj. Snovi ROS imajo velike oksidacijske sposobnosti, zato poškodujejo nukleinske kisline, oksidirajo beljakovine in maščobe, zlasti njihove nenasičene maščobne kisline, lahko pa celo ubijejo in raztopijo celice. Učinki oksidacije ne le okvarijo celice in spremenijo njihove funkcije, ampak lahko zaradi poškodb DNA vodijo do rakave transformacije in celo do celične smrti. Ker se škoda sčasoma kopiči, se sposobnost organizma za vzdrževanje stacionarnega stanja zmanjšuje. Harman je že leta 1955 predlagal hipotezo, da naj bi se ireverzibilno kopičenje oksidacijske škode v celicah in telesu odsevalo v staranju (17).

## Snovi ROS in oksidacijski stres

Celice pridobijo večino energije z reakcijo, katere bistvo je zgorevanje vodika iz hranilnih snovi s kisikom. Izgorevanje ni neposredno, ampak postopno v nizu reakcij, pri katerih sodelujejo encimi dehidrogenaze, prenašalci elektronov, encimi dihalne verige in encimski sistem ATPaze, ki proizvajajo visoko energetske spojine ATP. Pomembno je, da se energija odvzame elektronom postopoma in nadzorovano, da ne pride do burne reakcije. Postopno odzemanje energije omogoča, da se razmeroma veliko energije, ki jo ima par elektronov glede na kisik kot končni prejemnik, posreduje več molekulam ATP (navadno trem). Nadzorovano odzemanje pa pomeni, da se prenašajo elektroni le prek izbranih prenašalcev, ne pa prek poljubnega substrata, ki bi sicer lahko sprejel energijo in se pri tem oksidiral. Če do tega vendarle pride, steče proces nenadzorovano. Nastale snovi ROS nato naključno predajo presežno energijo molekulam v okolici in jih oksidirajo. Če se pri tem elektron iz snovi ROS prenese na novo molekulo kisika, proces ponovno steče od začetka, sprožila se je verižna reakcija. Za hitrost oksidacije ni pomembno, koliko presežne energije nosi posamezna snov ROS, ampak kako hitro in s koliko različnimi spojinami lahko reagira. To je razlog, da hidroksilni radikal napravi več škode kot vodikov peroksid kljub nižji energiji.

Prisotnost snovi ROS pomeni oksidacijsko obremenitev celic in medcelične, kar zajema pojem oksidacijski stres. Opredeljen je s stanjem vseh sistemov redoks, za katere je značilno neravnotežje med prooksidanti in antioksidanti, ki je premaknjeno v smer prooksidantov. Pri tem so prooksidanti snovi, ki pospešujejo nastajanje snovi ROS, antioksidanti pa snovi, ki jih odstranjujejo. Prooksidacijsko delovanje torej pomeni večji oksidacijski stres.

## Nastajanje kisikovih prostih radikalov

V bioloških raztopinah je sicer na voljo vedno dovolj kisika in prostih vodikovih ionov, reakcija pa teče izredno počasi zaradi pomanjkanja prostih elektronov. Če so ti na voljo, se lahko elektron ujame na kisik. Tako nastane zelo reaktiven superoksid (superoksidni anion),  $O_2^-$ . Ta lahko izgubi svojo energijo z oksidacijo drugih molekul ali pa ga encimi SOD reducirajo v razmeroma stabilen vodikov peroksid,  $H_2O_2$ . Slednji sicer ni pravi radikal, saj nima nesparjenega elektrona, vendar je

močan oksidant, ker lahko razpade v dva hidroksilna radikala,  $\text{OH}^\cdot$ .  $\text{OH}^\cdot$  je kljub električni nevtralnosti, saj mu manjka en elektron, zelo reaktiven in ima velike oksidacijske sposobnosti, ker neposredno reagira z mnogimi snovmi. Nekateri kovinski ioni, tudi  $\text{Fe}^{2+}$  ion, pospešujejo pretvorbo vodikovega peroksida v  $\text{OH}^\cdot$  (Fentonova reakcija). Sicer lahko encimi katalaze ali glutation peroksidaze razgradijo  $\text{H}_2\text{O}_2$  v vodo brez oksidacijske škode.

Energija, ki jo lahko sprosti superoksid, se porabi za nenadzorovano oksidacijo bioloških molekul, en sam superoksidni anion pa lahko oksidira več kot deset molekul. Po učinkih se tako superoksid ne razlikuje od ionizirajočih žarkov, UV žarkov ali nekaterih strupenih snovi, kot sta topilo tetraklorogljik ( $\text{CCl}_4$ ) ali herbicid parakvat (18), ki vsi učinkujejo s sproščanjem prostih radikalov. Razlika pri ionizirajočih sevanjih je v bistveno večji energiji, ki se sprosti vzdolž sledi ionizirajočega sevanja, tako da je škoda neprimerno večja, zlasti lokalno, medtem ko je škoda pri snoveh ROS razmeroma enakomerno porazdeljena po celicah. Za primerjavo navajamo energijo spajanja ene molekule kisika v vodo, ki znaša v ustreznih enotah okoli 4 eV (52 kcal/mol za  $\frac{1}{2}\text{O}_2$ ).

### Izvori prostih elektronov v mitohondrijih

Kljub temu da je izgorevanje vodika s kisikom v celicah nadzorovan proces, lahko na nekaterih mestih pride do uhajanja prostih elektronov, ki se radi ujamejo na molekulo kisika. Vodikovi atomi sicer izvirajo iz različnih kemijskih spojin, pri celičnem dihanju pa so udeleženi le tisti, ki so vezani za ogljikove atome maščobnih kislin, ogljikovih hidratov, aminokislin ali njihovih vmesnih presnovkov. Najpogosteje encim dehidrogenaza odvzame dva vodikova atoma, ločeno elektrone od protonov, ter jih posreduje enemu od prenašalcev elektronov, npr. nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) ali flavinski dinukleotid (FAD). Dehidrogenaza je več vrst, ene delujejo v citosolu, npr. tiste pri glikolizi, druge v mitohondrijih, npr. tiste pri ciklusu trikarboksilnih kislin. Ne glede na to, kje dobi  $\text{NAD}^\cdot$  elektrone, bodisi v citosolu bodisi v mitohondrijih, mora le-ta priti do notranje mitohondrijske membrane. Šele tam lahko preda elektrone encimom dihalne verige na notranji mitohondrijski membrani, ki si sledijo v zaporedju flavinskega mononukleotida (FMN), ubikinona (Q) ter citokromov b, c,  $c_1$  in aa<sub>3</sub>. Elektroni vzdolž dihalne verige počasi izgubljajo energijo, ta pa se porabi za koncentriranje vodikovih ionov (protonov), ki pri tem potujejo skozi notranjo mitohondrijsko membrano navzven v medmembranski prostor. Elektrokemični gradient, ki nastane zaradi razlik v koncentracijah vodikovih ionov med obema mitohondrijskima membranama, predstavlja energijski vir za pogon vodikove črpalke, ki je hkrati ATPaza. Energija elektronov se tako v končni stopnji pretvori v ATP, citokrom c oksidaza pa posreduje elektrone kisiku, ki se z njimi in vodikovimi ioni veže v vodo, tako da vezava ni burna. Elektronski prenašalni sistem dihalne verige pa ni idealen in pušča, tako da lahko del elektronov (okoli 1%) uide v notranjost (matriks) mitohondrija in se veže na druge akceptorje. Do uhajanja pride najpogosteje na vmesni stopnji koencima ubikinona (4).

Mitohondriji pa niso edini izvor superoksida. Ugodni pogoji za nastanek superoksida so tudi v mikrosomih pri visokem  $p_{\text{O}_2}$  in pri zvišanih koncentracijah NADH v prisotnosti laktata, potreben pa je še encim NADH oksidaza. Ugotovitve se nanašajo na goveje endotelne in mišične celice, pomembne pa so za razlago reperfuzijskih poškodb miokarda (19). Superoksid lahko nastane tudi iz homocisteina (20).

### Redoks reakcije in stanja s presežkom elektronov

Prenos elektronov obravnavajo oksido redukcijske (redoks) reakcije. Zanje je značilen prenos elektronov iz ene molekule na drugo (21). Redoks pari na začetku dihalne verige imajo

zelo majhno afiniteto za elektrone, tisti na koncu pa zelo veliko. To prispeva, da se po reakciji z NADH presežek reducentov na začetku verige hitro prenese na naslednje stopnje, FMN, ubikinon in citokrome in se na koncu verige preljuje v presežek oksidantov. Pogoji je, da se na koncu verige elektroni sproti odstranjujejo z vezavo za kisik. Če tega ni, npr. zaradi pomanjkanja kisika ali nizke aktivnosti končnega encima citokroma c oksidaze, se prenos elektronov zelo upočasnjuje ali sistem celo zaustavi v pretežno reduciranem stanju. Tedaj bo tudi večja verjetnost, da elektron na eni od vmesnih stopenj naključno preide na drug akceptor (snov ROS) namesto na izbrani prenašalec in energija za končno vezavo s kisikom se bo sprostila nenadzorovano. Slabo delovanje dihalne verige pri visokem  $p_{\text{O}_2}$  in povečanem razmerju  $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^\cdot]$  bo prav tako favoriziralo oksidacijski stres.

Učinkovit način spremljanja stanja redoks poteka prek različnih sistemov, ki so v skupni interakciji. Taka sta npr. sistema laktat/piruvat in acetoacetat/ $\beta$ -OH-butirat, ki sta značilna za laktacidozo oziroma ketoacidozo. Vzemimo npr. anaerobno razgradnjo glukoze, pri kateri v presežku nastaja piruvat, ki pa se ne more dovolj hitro razgraditi v Krebsovem ciklu, ker se nastajajoči NADH ne more regenerirati (oksidirati nazaj v  $\text{NAD}^\cdot$ ) prek dihalne verige. Tedaj so z elektroni napolnjeni vsi sistemi redoks v verigi, vključno z ubikinonom. Hkrati piruvat reagira z NADH, tako da nastaja laktat,  $\text{piruvat} + \text{NADH} + \text{H}^\cdot \leftrightarrow \text{laktat} + \text{NAD}^\cdot$ . Iz zakona o delovanju mas dobimo, da sta v ravnotežju razmerji koncentracij  $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^\cdot]$  in  $[\text{laktat}]/[\text{piruvat}]$  sorazmerni. Laktacidoza z velikim razmerjem  $[\text{laktat}]/[\text{piruvat}]$  torej povzroča oksidacijski stres v prisotnosti kisika. Ko pa koncentracija NADH zaradi delovanja dihalne verige pade, se uhajanje elektronov zopet zmanjša.

Podobno je pri ketoacidozi, ko z redukcijo  $\text{NAD}^\cdot$  nastaja  $\beta$ -OH-butirat iz acetoacetata,  $\text{acetoacetat} + \text{NADH} + \text{H}^\cdot \leftrightarrow \beta\text{-OH-butirat} + \text{NAD}^\cdot$ . Tudi takrat je mogoče iz povečanega razmerja koncentracij  $[\beta\text{-OH-butirat}]/[\text{acetoacetat}]$  sklepati na povečano razmerje koncentracij  $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^\cdot]$ , ki favorizira oksidacijo prek dihalne verige, če le je na voljo dovolj kisika. Velik oksidacijski stres je pogosto posledica slabega delovanja mitohondrijev v prisotnosti kisika. Takrat so namreč potenciali redoks vseh predhodnih stopenj na strani reduciranih oblik, torej s presežkom elektronov, ki favorizirajo nastajanje snovi ROS, če vzamemo, da sistem dihalne verige nima popolnega izkoristka elektronov. Enako velja tudi za alkoholno acidozo s kopičenjem NADH zaradi presežka očetne kisline. Raziskave kažejo, da je preživetje bolnikov po transplantaciji jeter kritično odvisno od oksidacijskega potenciala, ki so ga vrednotili s potencialom redoks; če preseže določeno vrednost, je verjetnost za preživetje majhna (22).

### Druge snovi ROS

Snovi ROS nastajajo še pri mnogih drugih bioloških procesih, npr. pri delovanju nekaterih levkocitov ali pri oksidacijski razgradnji živčnih prenašalnikov dopamina in noradrenalina. Pri okužbah in vnetju proizvajajo makrofagi in nevtrofilci reaktivne snovi, kot so dušikov monoksid (NO), prostaglandin PGE2 in vodikov peroksid, iz njega pa nastane hipoklorna kislina s pomočjo encima mieloperoksidaze (23, 24). Te snovi ne ubijejo le tujih celic, npr. mikroorganizmov, ampak poškodujejo tudi lastne molekule in celice, ki so jim izpostavljene. Zato je kronično vnetje v nekaterih tkivih dejavnik, ki zveča tveganje za nastanek raka, makrofagi pa verjetno napravijo glavnino škode pri boleznih sklepov, kot je revmatoidni artritis.

Življenjsko pomembni vazodilatator dušikov monoksid lahko tudi postane prosti radikal, če pridobi nesparjen elektron, kar lahko povzroča oksidacijo biološko pomembnih molekul. Posredno ima velik oksidacijski potencial tudi dopamin, saj proizvaja pri oksidacijski razgradnji mnoge snovi ROS, npr. vodikov peroksid, hidroksilni radikal in dopaminski kinon (25). Zato ima tudi nevrotoksične učinke, ki se kažejo v nekaterih predelih možganov, npr. v bazalnih ganglijah, s kopičenjem poškodovane mitohondrijske DNA. Zato z leti mitohondriji delujejo vedno slabše in morda izvira Parkinsonova bolezen prav iz škode, ki jo napravijo oksidacijski presnovki dopamina. Velik oksidacijski potencial ima tudi DOPEGAL (3,4-dihidroksifenilglikolaldehid), ki nastane pri oksidacijski razgradnji noradrenalina z monoaminoooksidazo A in ki lahko sproži za mitohondrije usodno spremembo prepustnosti mitohondrijskih membran (26). Med snovi ROS sodijo tudi nekateri aldehidi, ki nastanejo pri peroksidaciji maščobnih kislin (27).

## Obramba proti snovem ROS

Obramba je povezana z odstranjevanjem snovi ROS, delno s preprečevanjem nastajanja, pomembno pa je tudi odpravljanje oksidacijskih poškodb. Odstranjevanje snovi ROS poteka na več načinov. Lahko se razgradijo s pomočjo antioksidacijskih encimov ali vežejo na antioksidacijske snovi (antioksidante s.s.), ki imajo zanje veliko afiniteto. Poleg tega lahko snovi ROS difundirajo v druge predele celice ali telesa. Ko antioksidanti vežejo proste radikale, znižujejo njihovo koncentracijo. Tako preprečijo njihovo oksidacijsko delovanje ali prekinejo njihovo nadaljnjo razgradnjo po nenadzorovani poti in tako upočasnijo njihovo širjenje. Vežava z antioksidantom je lahko začasna in reverzibilna (puferska lastnost), tako da se antioksidant lahko ponovno uporabi, ali trajna in ireverzibilna, tako da antioksidant ni več uporaben in ga je treba odstraniti iz telesa.

### Antioksidacijski encimi

Celice vsebujejo antioksidacijske encime, ki razgradijo nekatere proste radikale. Tako encim superoksid dismutaza (SOD) pretvori superoksid v vodikov peroksid, ki ga lahko encima katalaza in glutation peroksidaza razgradita v vodo. Obstajata dve vrsti encimov SOD, mitohondrijska, ki vsebuje oligoelement mangan (MnSOD), in citosolna, ki vsebuje oligoelementa baker in cink (Cu/Zn SOD). Slednja se nahaja tudi v medceličnem prostoru, kamor pride verjetno z izločanjem iz celic, morda s pomočjo beljakovin toplotnega šoka. Glutation peroksidaza je glavni encim za razgradnjo  $H_2O_2$  v citosolu in tudi v mitohondrijih, kamor pride s posebnim prenosom, nahaja pa se tudi v intersticiju. Zanimivo je, da pri tem kot del glutationske peroksidaze sodeluje sicer strupeni oligoelement selen. Prav pomanjkanje selena v pitni vodi na Finskem nekateri dolžijo za tamkajšnje visoko pogostost koronarne bolezni (28) (pred leti so isto stvar razlagali s pomanjkanjem magnezija v tamkajšnji pitni vodi, o čemer je že poročal Zdravniški vestnik) (29). Katalaza se nahaja v peroksisomih, to je v celičnih organelih, kjer poteka del oksidacijske razgradnje maščobnih kislin z nastajanjem vodikovega peroksida, opisali pa so jo tudi v intersticiju. Ob prisotnosti kisika pretvori katalaza vodikov peroksid v vodo,  $H_2O_2 + O_2 = 2 H_2O$ .

Za razgradnjo superoksida v vodo je pomembno pravo razmerje med aktivnostjo encimov, ki nastopajo v verigi. Če je encima SOD preveč glede na katalazo, pride zaradi prehitrega delovanja SOD do kopičenja vodikovega peroksida in s tem do oksidacijskega stresa. Primer neuravnoteženih koncentracij antioksidacijskih encimov je znan pri eni od oblik hipertrofične kardiomiopatije (30) in pri Downovem sindromu (31). Količina antioksidacijskih encimov je pogojena genetsko, s celičnim odzivom na povečan oksidacijski stres, o čemer bo-

mo še podrobneje razpravljali. Lahko pa je posledica mehankega stresa, kot je znano pri humanih aortnih endotelnih celicah, pri katerih že fiziološke vrednosti laminarnih strižnih napetosti sprožijo povečano tvorbo Cu/Zn SOD (32).

### Antioksidacijske snovi

Učinkoviti antioksidanti, za katere je v zadnjem času veliko zanimanja (33), so vitamin E, ubikinon in beta karoten, vsi topni v maščobah, zato ščitijo zlasti celične membrane, ter vodotopna vitamin C in urična kislina za antioksidativno zaščito v citosolu. Usoda nastalih produktov po vezavi kisikovih prostih radikalov je manj znana. Pri nekaterih, npr. vitaminu E, gre za reverzibilno vezavo, kar pomeni, da je mogoče snov regenerirati z drugim antioksidantom, npr. z ubikinonom. Pri drugih, npr. pri vitaminu C, pa gre za ireverzibilno spremembo. Antioksidant se pri tem porabi in ga je treba oksidiranega izločiti in nadomestiti z drugim. Pomembni antioksidanti so še npr. flavonoidi, sestavine rdečih vin in hormon melatonin (34). Manj raziskan je taurin, ki je pogojno esencialna beta aminokislina, nahaja pa se v visokih koncentracijah v levkocitih, ki proizvajajo velike količine snovi ROS. Kot antioksidant veže taurin hipoklorno kislino, ki jo pri vnetju izločajo levkociti, nastali produkt taurinkloramin pa ima regulacijsko vlogo, saj zavira nastajanje vnetnih prenašalcev, ki so mnoge snovi ROS (35). Navadno ga je dovolj v običajni hrani, njegova plazemska koncentracija pa navadno pade po obsežni travmi, sepsi ali raku.

### Redoks snovi

Nekateri reverzibilni antioksidanti, npr. glutation ali ubikinon, sodijo v skupino redoks snovi. Glutation (GSH) sodeluje pri razgradnji vodikovega peroksida, ki jo katalizira encim glutation peroksidaza. V reakciji prispeva vodikova atoma (elektrona in protona) za presežni kisik v peroksidu in se oksidira v GS-SG. Slednji se regenerira v reakciji z reduciranim NADPH, tako da ponovno nastane  $NADP^+$ ,  $NADPH + H^+ + GS-SG \leftrightarrow NADP^+ + 2 GSH$ , reakcijo pa katalizira glutation reduktaza. Pri razgradnji velikih količin  $H_2O_2$  se porablja veliko GSH in je razmerje GS-SG/GSH veliko. Tako se namesto prek dihalne verige energija iz NADPH sprosti prek razgradnje  $H_2O_2$ . Pri kroničnem uživanju alkohola se zaradi spremenjenih metaboličnih poti zmanjša količina GSH v mitohondrijih hepatocitov. Kljub temu da je alkohol sam po sebi antioksidant, ker veže proste radikale, pa so takrat hepatociti zaradi pomanjkanja GSH bolj občutljivi na oksidacijski stres in tudi na tumorski nekrozni dejavnik, ki poveča tvorbo kisikovih prostih radikalov v mitohondrijih (36). Slednje kaže na mitohondrije kot tarčni organel za uničevanje celic v procesu apoptoze.

Za ubikinon pa menijo, da ima poleg funkcije prenašanja elektronov tudi redukcijske sposobnosti. Sposoben naj bi bil regenerirati oksidacijsko spremenjeni vitamin E (37). Tedaj lahko ubikinon v sodelovanju z vitaminom E bistveno izboljša končni izkoristek dihalne verige, potem ko vrne izgubljeni elektron, ki je ušel iz dihalne verige in začasno končal z oksidacijo vitamina E. Sicer pa antioksidacijske snovi, ki le začasno vežejo produkte ROS, brez sodelovanja sistemov za odstranjevanje snovi ROS ne morejo odpraviti oksidacijskega stresa, ampak le ublažijo.

### Kelatorji

Nastajanje snovi ROS je mogoče zmanjšati z odstranjevanjem nekaterih prooksidantov, kot je  $Fe^{2+}$ , ki pospešuje nastanek hidroksilnega radikala. Tako lahko kelatorji, ki reverzibilno vežejo kovinske ione, npr.  $Fe^{2+}$ , tudi zmanjšajo oksidacijski stres. Te snovi so lahko telesu lastne, npr. transferin ali feritin, ali zunanje, npr. desferioksamin. Z vezavo poskrbijo, da je čim manj prostega  $Fe^{2+}$  v plazmi, njegove zaloge pa vendarle veli-

ke. Oksidacijske učinke  $Fe^{2+}$  je tako mogoče zmanjšati s prisotnostjo feritina (38) ali dodajanjem desferioksamina (39). V zadnjem času zelo svarijo pred pretiranim uživanjem železa, zlasti v starosti, ko je karcinogeneza pospešena (40). Tudi po masivnih transfuzijah, kot so pri ekstrakorporealni cirkulaciji, lahko pride do nasičenosti transferina z železom in zvišanjem koncentracije prostega  $Fe^{2+}$  v plazmi, kar se kaže z večjim nastajanjem prostih radikalov in njihovih produktov, npr. aldehida hidroksinonenala (HNE) (41).

## Učinki snovi ROS

Snovi ROS poškodujejo z oksidacijo beljakovine, maščobe, zlasti njihove nenasičene kisline, nukleinske kisline in celo ogljikove hidrate (tab. 2). Oksidacija lahko inaktivira mnoge encime in druge celične in izvencelične beljakovine. Oksidacije beljakovin in maščob v celični membrani lahko vodi do porušitve integritete celice s povečanjem prepustnosti celične membrane in notranjih membran celičnih organelov. Oksidacija jedrne DNA, ki sestavlja kromosome, pa lahko vodi do zmanjšanja količine in natančnosti izdelovanja beljakovin, ki jih izdeluje celica. Na oksidacijo je posebno občutljiva mitohondrijska DNA in maščobne kisline mitohondrijskih membran (42). Ko se mitohondriji kritično poškodujejo, začne celici primanjovati energije. Oksidacija spreminja tudi glukozo, ki je neencimsko vezana na beljakovinsko molekulo ter s tem pospeši proces prečnega povezovanja beljakovin in nastajanja produktov AGE, o čemer bomo še podrobneje razpravljali. Snovi ROS tako sodelujejo v mnogih procesih, ki spremljajo staranje, vključno z aterosklerozo, rakom in artritisom.

Tab. 2. Posledice oksidacije bioloških molekul.

1.	Beljakovine
	a) Encimi - zmanjšanje aktivnosti
	b) Strukturne beljakovine - manj vredna struktura
2.	Lipidi
	a) Zmanjšanje fluidnosti celičnih membran, zlasti notranje mitohondrijske - puščanje membran
	b) Nastanek reaktivnih aldehydov
	i) Imajo oksidacijski potencial - nadaljnja oksidacija
	ii) Delujejo kot sporočilne snovi - sproženje stanja s prepustnostjo mitohondrijev (PMT), kemotakso, zaščitni odziv (?)
3.	Nukleinske kisline
	a) Mutacije jedrne DNA - redkeje zaradi popravilja poškodb, vendar bolj usodne
	b) Mutacije in delecije mitohondrijske DNA - podvajanje mutirane DNA in deletiranih fragmentov je jalovo
4.	Ogljikovi hidrati
	a) Oksidacija glikacijskih produktov - nastanek produktov AGE

## Poškodbe mitohondrijske DNA (mt DNA)

Do nedavnega je bilo malo strogih dokazov, da bi se DNA ireverzibilno poškodovala s časom, ker obstaja vrsta jedrnih genov za encime, kot so endo- ali eksonukleaze, ki omogočijo popraviti nastale napake, npr. v zaporedju amino kislin. Študije mtDNA pa kažejo, da nastaja nepopravljiva škoda v mitohondrijih, torej celičnih organelih, ki proizvajajo ATP, to je za celico uporabni vir energije (43). Ta genetska snov je posebno občutljiva, ker ne vsebuje histonskih beljakovin, ki ščitijo jedrno DNA v celici, niti je ne ščitijo encimski sistemi za popraviljanje napak. Mnoge študije kažejo, da je oksidacijsko poškodovane mtDNA vsaj 10-krat več kot tiste v jedru (27). Sicer so lahko med različnimi živalskimi vrstami velike razlike. Aktivnost popraviljanja jedrne DNA je pri primatih in človeku do 6-krat večja kot pri glodalcih, mitohondrijska mutagenaza pa je pri miših celo do 40-krat večja kot pri človeku (44).

Skoraj vsaka človeška celica, izjema so npr. eritrociti, ki nimajo mitohondrijev, vsebuje nekaj sto mitohondrijev in tisoče kopij mitohondrijskega genoma, tako da je v vsakem mitohondriju okoli pet (45) kopij genoma. Slednji je v obliki zaključene krožne molekule mtDNA in ima le 33 genov za 13 beljakovin za nekatere podenote encimov dihalne verige in ribosomsko ter prenašalno RNA za njihovo sintezo (43). Večina preostalih mitohondrijskih beljakovin izvira iz genoma celičnega jedra. Sem sodijo preostale podenote encimov dihalne verige, encimi ciklusa trikarboksilnih kislin, prenašalni beljakovine v mitohondrijski membrani (translokatorji) ter antioksidacijska encima, MnSOD in glutation peroksidaza. Slednja potrebuje za svoje delovanje glutation, ki se sintetizira v citosolu, v mitohondriju pa pride proti elektrokemičnemu gradientu s posebnim, od ATP odvisnim prenosom (36). Pri mnogih beljakovinah, ki so kot prekursorji vodotopne v citosolu in pridejo v mitohondrij s posebnim prenosom, sodelujejo tudi beljakovine toplotnega šoka, ki nastajajo zlasti v pogojih, ko je celica pod stresom (46).

MtDNA se podvaja v pogojih, ko celici primanjkuje energije, vendar v fazi celičnega ciklusa, ki ni nujno povezan z delitvijo celice. Signal za podvajanje pride iz jedra (46). Zaradi množice kopij genoma se okvare mtDNA izrazijo razmeroma poznno, saj nemutirane kopije DNA zagotavljajo dovolj encimov dihalne verige. Četudi vsebuje mitohondrijski genom eno ali več kopij z mutacijo, je na voljo še veliko nemutiranih kopij in ni težav s proizvodnjo energije. Poveča pa se neučinkovitost, saj se podvajajo tudi mutirane kopije. Težave z energijo se pojavijo torej šele, ko število mutiranih kopij bistveno preseže število nepoškodovanih. To se dogaja s starostjo.

MtDNA podedujemo le od matere, dedovanje pa je zaradi množice kopij genoma razmeroma zapleteno. V primeru, da celice v obdobju organogeneze dobijo mitohondrije, ki vsebujejo več mutiranih kopij, se s časom, ko se poškodujejo še preostale nemutirane kopije, pojavijo težave z energijo. To se zgodi zlasti v organih z intenzivno presnovo, npr. v možganih, srcu ali mišicah. Poznavanje dedovanja mitohondrijskega genoma in morebitnih mutacij, zlasti kar zadeva prenos lastnosti na hčerinske celice pri somatskih delitvah, je pomembno za razumevanje nekaterih bolezni, ki jih imenujemo mitohondrijske bolezni. Mednje sodi npr. Leberova atrofija optičnega živca, morda pa celo Parkinsonova in Alzheimerjeva bolezen. Podobno pričakujemo tudi pri pešanju srca, če bi prišlo v eni od zgodnjih somatskih delitev celic v obdobju organogeneze do naključne porazdelitve le mitohondrijev z manj vredno DNA (glede na mutacije) (43). To trditev podpira odkritje, da privede odsotnost encima MnSOD pri posebnem soju miši do akutne dilatacijske kardiomiopatije, steatoze jeter in citotoksičnih sprememb na možganih, ki se konča s smrtjo v dveh tednih po rojstvu (47). Zaradi odsotnosti Mn SOD naj se superoksid ne bi razgrajeval in tako povzročil oksidacijske poškodbe mtDNA.

Zdi se, da je za delovanje celice potrebno kritično število nepoškodovanih mitohondrijev, sicer sproži to celično smrt. Na to kaže primerjalna analiza atresije zarodnih celic v zgodnjem fetalnem življenju, ki je tem večja, čim manj mitohondrijev vsebuje posamezni oocit (48). Ne glede na vzročno razlago atresije deluje opisani mehanizem kot genetska selekcija za izločanje celic z manj vrednimi mitohondriji, kar je zlasti pomembno pri vrstah z malo potomcev. Pri mitohondrijih, kjer ne pride do rekombinacij genov, sicer ni znanega načina bogatenja genetske mase.

## Poškodbe mitohondrijskih membran

Mitohondriji imajo dve membrani, razmeroma prepustno zunanjo membrano ter neprepustno notranjo membrano, ki vsebuje zelo visok odstotek (do 76%) beljakovin. Skozi slednjo se prenašajo snovi le, če imajo ustrezne prenašalnike. Delovanje



encimov v notranji membrani in njena prepustnost sta odvisni od fluidnosti membrane, ki je kritično odvisna od sestave maščobnih kislin (49). Za fluidnost membrane so najboljše dvakrat nenasičene maščobne kisline (npr. linolna), znane tudi pod imenom vitamin F, ker le-teh sesalske celice ne morejo sintetizirati. Teh nenasičenih maščobnih kislin dobimo vedno dovolj v prehrani, pomembno pa je, da se ne vgradijo v membrano v visokem odstotku, če je prehrana preveč kalorična (50). Več kot dvakrat nenasičene kisline pa za mitohondrijsko membrano niso ugodne, ker zelo rade peroksidirajo. Če vsebuje membrana preveč nasičenih (palmitinska in stearinska) ali večkrat nenasičenih, vendar peroksidiranih maščobnih kislin, postane manj fluidna (27). To bodisi ovira delovanje nekaterih membranskih beljakovin (51) bodisi postane membrana bolj krhka in začne puščati, kar se kaže s slabšim delovanjem mitohondrijev (27).

Pri oksidaciji maščobnih kislin pa lahko pride tudi do odcepljanja aldehydnih fragmentov. V zadnjem času se zdita zelo pomembna hidroksialdehida z devetimi in šestimi ogljikovimi atomi, 4-hidroksi nonenal (HNE) in 4-hidroksi heksenal (HHE) (27). Spojini sta izredno toksični, ker sprožita prehod v stanje večje prepustnosti notranje mitohondrijske membrane (MPT, mitochondrial permeability transition). HNE deluje v mikromolarnih koncentracijah, HHE pa že v pikomolarnih koncentracijah (52). Pri MPT, ki je v začetku reverzibilen proces, mitohondriji nabreknejo, in če se v citosol sprosti citokrom c, to lahko sproži programirano celično smrt (apoptozo) (53). HNE je zanimiv tudi zato, ker nastaja tudi izven celic in ima kemotoksične lastnosti, saj privlači nevtrofilne levkocite pri miših po aseptičnem vnetju v podkožju (54) ali po perfuzijski poškobi srčne mišice (55). V zvezi s tem predpostavljajo, da predstavlja HNE, ki nastane po oksidacijskem delovanju makrofagov na maščobne kisline, sporočilo levkocitom za odstranitev poškodovanih celic (54). Pri srčnih mišičnih celicah pa se poleg tega ugotovili, da lahko HNE poškoduje tudi celični citoskelet, kar je tudi lahko ena od posledic perfuzijskih poškodb (56).

## Sistemi za odpravljanje škode

V celici obstajajo mnogi popravljalni sistemi, ki razgradijo, zamenjajo ali popravijo biološke molekule. Najbolj znani so encimi, ki popravljajo jedro DNA, kot so endonukleaze ali eksonukleaze, ki izrežejo okvarjeni del, glikozilaze in polimeraze, ki zapolnijo izpraznjeni del, in ligaze, ki spojijo popravljani del s preostalom. Podobni encimi popravljajo tudi maščobne molekule, npr. fosfolipaze, in transferaze, medtem ko gre pri beljakovinskih molekulah pretežno za razgradnjo. K popravljalnemu sistemom pa je mogoče šteti tudi že omenjene beljakovine toplotnega šoka (heat-shock), imenovane tudi chaperone (fr. chaperon, kapa; angl. governanta, zaščitnica). To so razmeroma razširjene konstitutivne beljakovine celic, ki se pomnožijo po celičnem stresu, kot je toplotna obremenitev ali bakterijska okužba celic. Chaperoni prepoznajo spremembe v terciarni in kvartarni zgradbi beljakovin in v nekem smislu nadzorujejo zvijanje polipeptidne verige beljakovin v pravilno tridimenzionalno strukturo in s tem kakovost izdelovanja beljakovin (57). Pomembni so tudi za prenos beljakovin prek celičnih membran, ker poskrbijo, da se odvita beljakovina po prenosu ponovno uredi v pravilno terciarno in kvartarno zgradbo.

Medtem ko encimi razgradijo posamezne molekule, zlasti tiste v celici, pa je v telesu na voljo sistem za odstranjevanje večjih fragmentov. To so makrofagi, ki odstranjujejo škodo zlasti iz medceličnega prostora, npr. strukturne beljakovine, kot je oksidacijsko spremenjeni kolagen ali cele celice. Tudi to je mogoče nadomestiti. Slednje je odvisno od sposobnosti okolišnih celic za nadomestitev razgrajene medceličnine, npr.

sinteze kolagena, in od replikacijskega potenciala celic, ko gre za nadomeščanje celic. Vendar pa se lahko, če je odziv preveč buren, kaže s procesi, kot sta ateroskleroza ali aseptično vnetje.

## Kinetika snovi ROS in oksidacijski stres

Proces nastajanja oksidacijske škode je zelo zapleten, ker obsega veliko reakcij, v njem sodeluje veliko snovi, od katerih so mnoge pari redoks, z izjemo nekaterih ravnotežnostnih konstant pa so hitrostne konstante praktično neznane. Zato je smiselno predpostaviti, da je oksidacijski stres sorazmeren koncentraciji snovi ROS. Ta poenostavljen opis omogoča pregledno klasifikacijo presnovne snovi ROS. Ker te snovi stalno nastajajo in izginjajo, se vzpostavi neka koncentracija, ki je odvisna od obeh procesov. Njihov učinek je tedaj načelno manjši, če jih manj nastane in če se jih čim več odstrani (tab. 3). Pomembno pa je upoštevati tudi razlike glede na lokalizacijo nastajanja teh spojin, npr. v mitohondrijih, citosolu celice, v različnih celicah in medceličnem prostoru. V ta namen je treba identificirati izvore (prooksidante) in ponore (antioksidante) snovi ROS.

Tab. 3. Vzroki oksidacijskega stresa.

Učinek snovi ROS je sorazmeren njihovi koncentraciji, ki je odvisna od

1. nastajanja snovi ROS, ta pa od
  - a) izdatnosti osnovnega procesa (oksidacijska presnova energije, oksidacijska razgradnja, sinteza nekaterih prenašalnikov, npr. NO, prostaglandinov)
  - b) izkoristka osnovnega procesa, če so snovi ROS stranski produkti
  - c) prenosa snovi ROS iz sosednjega oddelka
  - d) koncentracije potrebnih substratov (kisik, delež reduciranih oblik redoks parov, večkrat nenasičene maščobne kisline)
  - e) prisotnosti pospeševalcev nastajanja ROS (nekateri kovinski kationi)
2. odstranjevanja snovi ROS, le-ta pa od njihove
  - a) razgradnje (antioksidacijski encimi)
  - b) vezave
    - i) trajna (ireverzibilni antioksidanti)
    - ii) začasna (redoks sistemi)
  - c) izločanja iz oddelka

V **mitohondrijih** je nastajanje povezano z intenzivnostjo oksidacijskega metabolizma in izkoristkom dihalne verige, ki zadeva uhajanje prostih elektronov, pomembni pa so tudi drugi izvori, zlasti pa prisotnost prooksidantov, ki pospešujejo nastajanje snovi ROS. Izkoristek dihalne verige je dober, ko so encimi na koncu dihalne verige bolj učinkoviti, tako da se pred njimi ne kopičijo stanja s presežkom elektronov. Zato je pomembna dovolj visoka aktivnost encimov v dihalni verigi za ubikinonom, npr. citokroma c oksidaze. To se dogaja zlasti v pogojih, ko sta na voljo kisik in NADH ali FADH<sub>2</sub>, kot energijski substrat, medtem ko primanjkuje encima citokrom c oksidaze, kar povzroči kopičenje vmesne stopnje ubikinona v reducirani obliki. Slednje se lahko zgodi po oksidacijskih poškodbah mitohondrijske DNA, ki kodira citokrom c oksidazo. Ker s starostjo narašča število mutacij mitohondrijskega genoma, je manj tudi tega encima, kar prispeva k večanju oksidacijskega stresa. Od prooksidantov pa so pomembne zlasti telesu lastne snovi, kot je železo v prosti obliki, Fe<sup>2+</sup>, kot pospeševalec nastanka OH<sup>•</sup>. Pomembne so tudi večkrat nenasičene maščobne kisline, ki so substrat za nastanek reaktivnih aldehydov. Prenos snovi ROS iz mitohondrijev je odvisen od prepustnosti mitohondrijske membrane zanje. Mitohondrijska membrana za superoksid ni prepustna, razen če ni poškodovana ali je njena fluidnost zmanjšana, nevtralni vodikov peroksid pa lahko prehaja skozi membrano enako kot voda (36). Za razgradnjo vodikovega peroksida je kritično pomembna koncentracija glutationa in dovolj glutationskega translokatorja, za katerega je potreben S-adenozil metionin.

Medtem ko so izvori snovi ROS, zlasti kisikovih prostih radikalov, v mitohondrijih razmeroma znani, pa je njihov izvor v **citosolu** manj znan. Snovi ROS lahko pridejo iz mitohondrijev, zlasti če notranja mitohondrijska membrana pušča, iz peroksisomov, mikrosomov, ali pa predstavljajo biološko aktivne snovi ali njihove metabolite, npr. dopamin, prostaglandini, DOPEGAL ali dušikov monoksid. Za njihovo razgradnjo skrbijo antioksidacijski encimi Cu/ZnSOD, glutathion peroksidaza in katalaza, od antioksidantov pa zlasti vitamin C. Superoxid lahko odstranjujejo iz citosola tudi mitohondriji, pri čemer ga le-ti neencimsko metabolizirajo pri oksidacijski presnovi (58). Za ta način razgradnje superoksida je pomembno, da v mitohondrijih teče oksidacijska presnova.

Snovi ROS nastopajo tudi v **medceličnem prostoru**, kjer je zaščita še slabša. O njihovem obstoju v intersticiju priča glikoksidacija nekaterih dolgoživih strukturnih beljakovin (59). Toksične snovi, ki sprožijo nastanek snovi ROS in ki pridejo v telo s hrano, npr. parakvat, delujejo najprej v medceličnem prostoru, medtem ko do mitohondrijev morda niti ne dosežejo. Vendar pa imajo ne glede na izvor podobno usodo: učinkujejo na biološke molekule, razgradijo pa jih antioksidanti, ki so tam prisotni.

## Glikozilacija beljakovin

Druga spontano potekajoča kemijska reakcija, ki bistveno prispeva k staranju, prizadene pa zlasti strukturo izven celic, je glikozilacija. Pri tej glukoza počasi spreminja sicer zelo obstojne beljakovine, kot je kolagen, tako da jih polimerizira in jih pri tem prečno poveže (cross-linking) (60). S tem posega v kvartarno strukturo beljakovin, spremenijo pa se zlasti mehanske lastnosti beljakovin. Nastale produkte sicer odstranjujejo iz tkiv makrofagi, ki pa povzročajo s svojim delovanjem dodatno škodo. Prisotnost glukoze in kisika pospešuje nastajanje glikozilacijskih končnih produktov, količina pa narašča s starostjo.

Če beljakovine izpostavimo glukozi, se ta lahko spontano veže nanje. Gre za neencimsko kemijsko reakcijo ali glikacijo, ki jo je treba razlikovati od encimske vezave glukoze v biološko učinkovite molekule (glikozilacija v ožjem pomenu besede), pogosto prek fosfatov, in je pri tem potrebna energija v obliki ATP. Glikacija je sicer dobro poznana živilskim biokemikom kot karamelizacija ali porjavitvena reakcija, ker obarva hrano. Pri tej hitri in reverzibilni reakciji, *Beljakovina + Glukoza* ↔ *Glikozilirana beljakovina*, se vežeta aldehidna skupina glukoze in aminogrupina beljakovine v razmeroma obstojen Amadorijev produkt, ki pa počasi dehidrira.

Sledi počasna in ireverzibilna reakcija, *Glikozilirana beljakovina + Aminokislina* → *Produkt AGE*, ki daje glikozilacijski produkt rumeno rjave barve ali produkt AGE (Advanced Glycosylation End-product). Reakcija lahko teče več mesecev. Njena hitrost je odvisna od prisotnosti kisika, preprečevati pa jo je mogoče z antioksidanti, zato jo imenujejo tudi glikoksidacijo. Ker je glikoksidacija odvisna od koncentracije glukoze v prisotnosti kisika, kaže stopnja glikoksidacije na integralno izpostavljenost glukozi in kisiku, zlasti v medceličnem prostoru. Poleg tega dokazuje, da povzročajo spojine ROS oksidacijsko škodo tudi izven celic.

Če pripada aminokislinski ostanek iz počasne reakcije drugi beljakovini, *Glikozilirana beljakovina + Beljakovina* → *Produkt AGE*, nastane med obema velemolekulama prečna povezava (cross-link). Prečno povezovanje pa lahko bistveno spremeni mehanske lastnosti molekul in tkiva, kot so elastičnost ali natezna trdnost in hidravlične lastnosti, npr. poroznost. S starostjo tako prispeva glikoksidacija k naraščanju togosti vezivnega tkiva, kar se kaže z manjšo podajnostjo žil, srčne mišice in pljuč in manjšo raztegljivostjo ligamentov in kit. Poleg tega so kapilare, npr. tiste v ledvičnih glomerulih, manj pre-

pustne. Starejši ljudje so nagnjeni k razvoju katarakte in ateroskleroze.

Glikacijske (Amadorijeve) produkte so doslej izolirali že iz mnogih človeških tkiv. Eden od njih, hemoglobin A<sub>1c</sub>, katerega količina narašča z izpostavljenostjo in zvišano koncentracijo glukoze, se uporablja za ugotavljanje zvišanih koncentracij pri sladkornih bolnikih. V ta namen se uporablja tudi produkt fruktozalizin (FL), iz fruktoze in lizinskega ostanka beljakovine (59). Od končnih produktov glikoksidacije je bil najprej znan furanil-furanil-imidazol (FFI), pri katerem se dve molekuli glukoze vežeta na aminokupini iz sosednjih beljakovinskih molekul (60). Danes pogosteje določajo pentozidin, pri katerem veže glukoza lizinski ostanek ene beljakovinske molekule in argininski ostanek druge beljakovinske molekule (61). Razmeroma pogosto določajo tudi karboksimetil lizin (CML), ki predstavlja del oksidirane glukoze na lizinskem ostanku (59). Glikoksidacijo v tkivih je poleg tega mogoče ugotavljati mikroskopsko z opazovanjem fluorescenca kolagena.

## Glikozilacijski produkti in spremembe medceličnine

Glikaciji in glikoksidaciji so izpostavljene mnoge človeške beljakovine, npr. kolagen, plazemski albumin, imunoglobulini, kristalinska beljakovina iz očesne leče ali beljakovine mielinške ovojnice. Zlasti zanimiva je povezanost produktov AGE nekaterih beljakovin, npr. kolagena, mielina ali kristalinske beljakovine iz očesne leče, z ustreznimi patološkimi spremembami v tkivih. Glikoksidacija kristalinske beljakovine iz očesne leče je povezana z očesno katarakto. Pri kolagenu, dolgoživi ekstracelularni beljakovini, ki povezuje celice med seboj v mnogih organih, daje oporo, predstavlja ogrodje in oblikuje organe, so posledice glikoksidacije odvisne od lokalizacije. V primeru bazalne membrane kapilar v ledvičnih glomerulih lahko pride do odpovedi ledvic, pri sklepih do omejene gibljivosti sklepov, pri žilni steni pa do rigidnosti žile. Glikoksidacija mielina vodi do motenj v prevajanju po živcih (60), zlasti senzoričnih. Pri sladkornih bolnikih so med drugim ugotovili glikoksidacijo v sistemu encimov dihalne verige (62). Nekateri celo menijo, da proces ateroskleroze začne z nastajanjem produktov AGE (63).

Nastanek produktov AGE so sprožili tudi v eksperimentalnih pogojih. Če so kravje leče izpostavili glukozi, so dosegli stanje, podobno senilni katarakti (64). Nastal je motno rjavkast pigment s produkti AGE in s prečnim povezovanjem. Z glukozo so prav tako sprožili nastajanje produktov AGE v tkivih, bogatih s kolagenom, npr. v duri mater sladkornih bolnikov (60). Podobno so dosegli pri aorti ali repni kiti podgan, ko so tkiva izpostavili zvišani koncentraciji glukoze. V obeh primerih je prišlo do povečanja rigidnosti kolagena, ki je poleg manjše raztegljivosti prenašal sicer večje sile, se pa je že pri manjših raztezkah pretrgal. Nastale spremembe so bile podobne tistim pri kolagenu starejših ljudi v primerjavi z mlajšimi. Poleg tega so ugotovili, da lahko produkti AGE na kolagenskih vlaknih v arterijski steni ali bazalni membrani kapilar ujamejo in vežejo mnoge kratkožive plazemske beljakovine, kot so albumin, globulini, LDL ali celo von Willebrandov dejavnik, to je koagulaacijski dejavnik, ki sproži agregacijo trombocitov. Ta vezava lahko pojasni, zakaj so starejši ljudje in tisti s sladkorno boleznijo bolj nagnjeni k aterosklerozi (60). Prizadeta je lahko celo celična DNA, kar so v poskusih pokazali z neuspešnim prepisovanjem genetske informacije pri bakterijah v prisotnosti glukoze, medtem ko takega vpliva pri sesalskih celicah še niso našli (60).

## Usoda produktov AGE

Produkti AGE se lahko iz telesa izločijo z ledvicami, lahko jih odstranijo makrofagi, lahko pa ostanejo v telesu (tab. 4). Tedaj

so bodisi inertni bodisi imajo različne učinke, ki se kažejo s slabšimi mehanskimi lastnostmi tkiv, predstavljajo oksidacijska jedra ali celo sprožijo celični odziv prek receptorjev na membrani. Na ta način vplivajo na oksidacijo lipidov LDL, izločanje tkivnih dejavnikov, odstranjevanje celičnih ostankov ali celo na preoblikovanje strukture tkiva.

Nekatere produkte AGE, npr. vezane na albumin, odstranjujejo makrofagi, ker imajo na celični membrani receptorje za AGE. V poskusu so tako makrofagi odstranili več mielina iz živčnih vlaken, če so izvirala ta od diabetičnih podgan ali pa so bila v poskusu izpostavljena višji koncentraciji glukoze, kot je bilo to pri zdravih podganah (60). Na ta način so tudi sklepali, da nastaja pri diabetičnih živalih večja količina produktov AGE. Makrofagi so poleg tega hitreje fagocitirali normalne rdeče krvničke s produkti AGE na površini celic kot normalne celice. Ker število receptorjev za AGE pri mišjih makrofagih upada s starostjo, se misli, da je zato kopičenje produktov AGE pri starejši živali izdatnejše.

Na strukturne beljakovine medceličnine pa vplivajo še nekateri drugi dejavniki, ki vplivajo na odstranjevanje produktov AGE in s tem zmanjšajo glikoksidacijsko škodo. Tako je za vzdrževanje strukture ekstracelularnega matriksa pomembna tudi prisotnost rastnih dejavnikov in celični odziv nanje. Ker se s starostjo izloča manj rastnih dejavnikov, odziv pa se slabša, je to vzdrževanje slabše. S starostjo se zaradi slabšega odziva kožnih fibroblastov na citokin IL-1 tvori manj kolagena, kolagenaza pa se izdatneje izloča (65).

Tab. 4. Usoda produktov AGE.

1. Ostanje v telesu
a) So brez učinkov
b) Imajo učinke
i) Spremenijo mehanske lastnosti tkiv zaradi prečnega povezovanja
ii) Predstavljajo oksidacijska jedra
iii) Delujejo prek membranskih receptorjev nekaterih celic
(1) Povzročajo posredno oksidacijo lipidov LDL
(2) Sprožijo izločanje tkivnih dejavnikov, kasna posledica je ateroskleroza
(3) Sprožijo odstranjevanje ostankov celic
(4) Sodelujejo pri remodeliranju tkiv, npr. kosti
2. Izločijo se z ledvicami
3. Odstranijo jih makrofagi

### Produkti AGE in ateroskleroza

V zadnjem času je v ospredju zanimanja vpliv produktov AGE na celični odziv z izločanjem tkivnih dejavnikov, s katerim se po nekaterih avtorjih začne proces ateroskleroze (63). Tako lahko interakcija produktov AGE s celicami, ki jo verjetno posreduje receptor za AGE na celični membrani, vodi do celičnega odziva, ki se konča z žilno disfunkcijo, povečanjem količine medceličnega matriksa in atero- ter glomerulo skleroza. Produkti AGE, ki nastanejo na albuminu kot posledica oksidacijskega stresa, sprožijo nastanek in izločanje tkivnih dejavnikov iz makrofagov, kar lahko vodi do tromboze, zlasti pri sladkornih bolnikih (66). Celični odziv z izločanjem tkivnih dejavnikov sprožijo produkti AGE tudi z vezavo za ustrezne receptorje na membrani endotelnih celic (67). Prisotnost glukoze poveča verjetnost za oksidacijo lipoproteinov LDL v procesu, ki vključuje superoksid, kar lahko dodatno pospeši žilne spremembe in proces ateroskleroze (68). Lipoproteini LDL naj bi oksidirali posredno zaradi glikoksidacije beljakovin. Zato naj bi bila pomembna prisotnost makrofagov in njihovih receptorjev, ki prepoznajo produkte AGE, ne pa produktov AGE samih (69). Zanimivi so še receptorji za oksidirani LDL (Ox LDL), ki jih imajo mišji peritonealni makrofagi poleg običajnih receptorjev za acetyl LDL (70) in kar naj bi bil prepoznavni znak oksidacijsko poškodovanih celic in fagocitozo (71). Naštete ugotovitve podpirajo hipotezo, da se pro-

ces ateroskleroze začne z glioksidacijo nekaterih beljakovin (63).

### Nastanek produktov AGE pospešujejo oksidacijski stres, mehanska obremenitev tkiv in nekatere bolezni

Za razumevanje nekaterih bolezni so pomembne študije, v katerih so ugotavljali naraščanje glikacije in glikoksidacije s starostjo. Ugotovitve lahko povzamemo v naslednjem. Količina Amadorijevih produktov v telesu se pri ljudeh z normoglikemijo s starostjo ne spremeni bistveno. Količina produktov AGE pa s starostjo naraste bistveno, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo in v tkivih, ki so mehansko zelo obremenjena. Naraščanje je mogoče omiliti z dobro antioksidacijsko zaščito. Ta spoznanja temeljijo na določanju produktov AGE v tkivih pri zdravih ljudeh, bolnikih s sladkorno boleznijo in uremijo in različnih živalskih vrstah. Na njih podlagi lahko sklepamo, da vsaka, od nič različna koncentracija glukoze, v pogojih oksidacijskega stresa pospešuje staranje. Zato je koristno vzdrževati čim nižjo koncentracijo glukoze, kolikor dopušča homeostaza, npr. za presnovo v možganih.

Pri ljudeh brez sladkorne bolezni so ugotovili povečanje količine FL do pozne starosti le za 30%, količina različnih produktov AGE pa se je povečala do 5-krat (72). Pri diabetikih so glede na zdravo populacijo ugotavljali trikrat večje količine obeh produktov, kar so avtorji razložili le z glikacijo in brez potrebe oksidacije (72). Nekoliko novejša študija, v katerih so poleg v človeških tkivih pri različnih živalskih vrstah ugotavljali količino pentozidina v koži, normirano na količino kolagena, je pokazala sicer šibko odvisnost od koncentracije krvnega sladkorja, vendar pa obratno sorazmernost s povprečno življenjsko dobo vrste, kar nakazuje vpliv oksidacijskega stresa na nastajanje produktov AGE (61). Poleg tega je bilo mogoče z antioksidacijskimi sredstvi upočasniti naraščanje količine produktov AGE v različnih vezivnih tkivih. Tako so preprečili nastajanje produkta CML z lipoično kislino, aminogvanidinom, encimi SOD in katalazo, zlasti pa z vitaminom E ali desferriksaminom, kar kaže na oksidacijski nastanek tega produkta AGE (59).

Ugotovili so tudi, da so sladkorni in uremični bolniki bolj izpostavljeni glikaciji in glikoksidaciji, kar se je kazalo z višjimi koncentracijami produktov AGE (kolagenska fluorecencija, CML, pentozidin, FL) (73). Pri prvih zaradi višje koncentracije krvnega sladkorja, pri drugih pa verjetno zaradi slabšega izločanja teh produktov z ledvicami. S starostjo narašča količina pentozidina tudi v vezivu telesa penisa. Od pubertete do pozne starosti se poveča do 6-krat, zlasti pri uremičnih in sladkornih bolnikih, kar tudi lahko prispeva k erekcijski disfunkciji (74). Z imunskimi dokazovanjem produkta CML v nekaterih tkivih je bilo mogoče pokazati, da je nastajanje povečano na delih telesa, ki so mehansko bolj obremenjeni, zlasti pri diabetikih (59). Več produkta CML so ugotavljali v tkivih medvretenčne ploščice in aortne stene, v katerih so večje mehanske napetosti, ne pa tudi v steni arterije interkostalis ali vene ali podkožnem tkivu. Podobno so ugotovili z meritvami kolagenske fluorecencije, da s starostjo naraščata prizadetost kolagena v koži in v aortni steni, vendar pa so v slednji spremembe bistveno večje (75). Če upoštevamo, da zaradi hemodinamskega stresa pride v aortni steni do povečanega nastajanja antioksidacijskih encimov (32), ki upočasnijo nastajanje produktov AGE, pomeni da je aortna stena mehansko bistveno bolj obremenjena, kot je mogoče sklepati iz koncentracije produktov AGE. Produkti AGE verjetno sodelujejo tudi pri preoblikovanju (remodeliranju) kosti, kar posredujejo neopredeljene celice kostnega tkiva prek izločanja citokina IL-6 (76).

### Preprečevanje učinkov glikoksidacije

Učinke glikozilacije je mogoče omiliti bodisi s preprečevanjem nastanka glukoznih prečnih povezav ali s spodbujanjem

bioloških procesov, ki odstranjujejo produkte AGE. V ta namen so razvili obetajoče zdravilo, aminogvanidin, ki reagira z Amadorijevim produktom in prepreči, da bi se slednji vezal na drugo beljakovino in z njim tvoril AGE. To zdravilo so uspešno uporabili pri preprečevanju prečnega povezovanja kolagena, ko so slednjega v epruveti izpostavili glukozi (60). Poleg tega so z njim pri podganah s sladkorno boleznijo preprečili vezavo imunoglobulinov v bazalno membrano ledvičnih kapilar in vezavo plazemskih beljakovin v arterijsko steno. Kopičenje produktov AGE v celicah B Langerhansovih otočkov zavira nastajanje in izločanje insulina, kar pa je mogoče preprečiti z aminogvanidinom (77).

### Označevalci oksidacijskega stresa

Snovi ROS so neusahljiv izvor poškodb vitalnih makromolekul, zlasti DNA, beljakovin in maščob v celični membrani. V zadnjem času je na voljo nekaj označevalcev, ki kažejo na izdatnost procesa. Nekateri kažejo na trenutno aktivnost procesa, drugi pa na akumulirano škodo. Slednja ni odvisna le od delovanja snovi ROS, ampak tudi od kapacitete celičnih sistemov, ki odpravljajo škodo. Te označevalce v kratkem povzemamo (tab. 5).

V prvo skupino sodijo spremembe potenciala redoks in poškodbe na DNA, beljakovinah, maščobnih kislinah in nekaterih manjših molekul. Pri potencialu redoks se lahko izmeri razmerje med koncentracijama parov redoks, ki sodelujeta pri oksido-redukciji (22, 5). Poškodbe DNA je mogoče ugotoviti s količino 8-OH deoksigvanozina ali določanjem stopnje deležije kromosomov (43). Pri beljakovinah je mogoče ugotavljati oksidirana mesta z določanjem karbonilnih skupin (78, 79), izgubo -SH skupin, ali pa zmanjšanje aktivnosti encima (zelo hitro se npr. zmanjša aktivnost alkoholne dehidrogenaze). Pri maščobnih kislinah pa je poleg že omenjenih hidroksialdehidov HNE in HHE (27) zanimiv še dialdehid malonske kisline ali malondialdehid (MDA), ki daje s tiobarbiturno kislino rdečo oborino (zato ga imenujejo TBAR, ThioBarbituric Acid Reactants). Zaradi neobstoynosti in nizkih koncentracij je neposredno določanje koncentracije prostih radikalov sicer zahtevno, načelno pa mogoče z metodo elektronske paramagnetne resonanace (EPR) ali kemoluminiscentno beljakovino lucigeninom (19).

V drugo skupino pa sodijo zlasti spremembe po polimerizaciji beljakovin zlasti v sodelovanju z glukozo, ki tečejo v odvisnosti od oksidacijskega stresa in se kopičijo. Gre za produkte AGE, zlasti tiste, ki povzročajo prečno povezovanje. V ta namen ugotavljajo fluorescenca kolagena in določajo produkt furanil-furanil-imidazol, pentozidin, karboksimetil lizin, ki smo jih podrobneje opisali pri glikoksidaciji beljakovin. Metode so zahtevne in za enkrat na ravni eksperimentalnega dela.

Tab. 5. *Biološki označevalci oksidacijskega stresa.*

1. Trenutni učinki
a) Koncentracija snovi ROS
i) Kisikovi prosti radikali - EPR, lucigenin
ii) MDA, HNE, HHE
b) Stopnja peroksidacije
i) oksidacijski potencial
c) Trenutne poškodbe bioloških molekul
i) 8OH-deoksigvanozin
ii) zmanjšanje aktivnosti nekaterih encimov
2. Akumulirani učinki
a) Beljakovine
i) Oksidacijske poškodbe beljakovin: določanje karbonilnih skupin
b) DNA
i) Pogostost deležije DNA, zlasti mitohondrijske
c) Koncentracije končnih produktov glikozilacije
i) Pentozidin: izolacija z visokotlačno tekočinsko kromatografijo
ii) Karboksimetil lizin: imunološke metode
iii) Prečno povezovanje kolagena: fluorescenca kolagena

## Oksidacijski stres narašča s staranjem

Z leti narašča oksidacijski stres, poleg tega je slabši izkoristek pri odstranjevanju poškodb in popravljanju. Zaradi obojega se večja oksidacijska škoda. To potrjuje študija pri darovalcih organov, da koncentracija karbonilnih skupin v tkivih kot merilo deleža oksidiranih beljakovin narašča eksponentno s starostjo (4). Oksidirane in polimerizirane beljakovine ali druge velemolekule se kopičijo v telesu tudi zato, ker jih je s starostjo telo vedno manj sposobno razgraditi. Torej se tudi celični popravilni mehanizmi sčasoma okvarijo in se slabše odzovejo na oksidacijski stres. Če bi šlo za stacionarno stanje z ravnotežjem med nastajanjem in odstranjevanjem poškodb, bi oksidacijska škoda ne naraščala in ne bi bilo staranja zaradi delovanja snovi ROS.

V celicah so najbolj izpostavljeni mitohondriji, v njih pa DNA in mitohondrijska membrana. Pri miših se s starostjo kopičijo mutacije mtDNA v postmitotičnih tkivih (srce, možgani) (80). Temu ustrezno je tudi življenjska doba obratno sorazmerna s količino oksidacijsko poškodovane DNA (81). To je skladno z že opisanimi ugotovitvami, da zmanjšana aktivnost encimov dihalne verige, npr. citokroma c oksidaze, ki ga kodira mtDNA, poveča oksidacijski stres. Slednji povratno poškoduje mitohondrijski genom in tako nastane začarani krog. Zanimivo je, da s starostjo naraščajo koncentracije glikozilaze, ki je udeležena v procesu odstranjevanja poškodovanih 8OH-deoksigvanozinskih molekul, kar je morda odziv na povečan oksidacijski stres, podobno kot se dogaja s fosfolipazo A<sub>2</sub> kot odzivom na povečano nastajanje peroksidiranih lipidov (27). V sposobnost transkripcije mtDNA verjetno posega tudi glukoz, saj so ugotovili, da je ta sposobnost pri diabetikih manjša (82). Morda gre za glikoksidacijski učinek.

Membrana preneha spreminjati v fluidnosti, zlasti ker večkrat nenasičene maščobne kisline peroksidirajo. Količina HNE narašča z leti, medtem ko količina desaturaze pade z leti (27). Zaradi peroksidacije maščob postaja mitohondrijska membrana z leti vedno bolj toga. Zato menijo, da membrana bolj pušča. Respiracija v mitohondrijih se upočasni, verjetno zaradi pomanjkanja citokroma c oksidaze.

Neprestano uničevanje mitohondrijske DNA brez ustreznega popravljanja napak s starostjo počasi prizadene funkcijo mitohondrijev. Ko je poškodovanih dovolj mitohondrijev, postane celica, ki jo naseljujejo, osiromašena z energijo. In ko je okvarjenih dovolj celic v kakem organu, funkcija organa upade. To potrjuje statistično značilna negativna povezanost med hitrostjo mitohondrijske dihanja v mišičnih homogenatih in starostjo, ki so jo ugotovili pri preiskovancih med 16 in 92 leti (83). Raziskave torej kažejo na velik padec mitohondrijske oksidacijske kapacitete s starostjo, kar naj bi prispevalo k zmanjšani kapaciteti za porabo kisika pri starejših ljudeh.

Pešanje mitohondrijev prispeva k staranju tudi pri drugih organih. Znano je namreč, da mitohondrijska DNA srca in nekaterih možganskih celic pri odraslih ima napake, ki jih ni najti pri človeškem plodu (4). Prav lahko je, da so nekatere kronične bolezni, kot so npr. kasna sladkorna bolezen (tip 2), Parkinsonova in Alzheimerjeva bolezen, posledica škode, ki jo z leti napravijo prosti radikali mitohondrijem in ki se kaže z manjšo tvorbo in učinkovitostjo tvorbe ATP. To nadalje poveča produkcijo snovi ROS, pospeši nastajanje oksidacijske škode, ki nadalje zave sposobnost nastajanja ATP.

Neposredni dokaz za prizadetost fizioloških funkcij pa je s snovmi, ki lahko odpravijo oksidacijo beljakovin po delovanju snovi ROS. Taka snov je butil-fenil-nitron (PBN), s katero so pri neki vrsti glodalcev zmanjšali oksidacijsko škodo na bistveno nižjo raven kot pred začetkom poskusa, živali pa so imele v primerjavi s kontrolno skupino manj težav s kratko-ročnim spominom (84).

## Obramba proti snovem ROS in upočasnitev staranja

Po teoriji naj bi bila hitrost staranja odvisna od jakosti izvorov škodljivosti (snovi ROS) in sposobnosti (kapacitete) sistemov za preprečevanje in odpravljanje škode. Vse več je dokazov, da je življenjska doba odvisna od nastajanja snovi ROS, zlasti tistih, ki so povezane s presnovno kisika (83): čim manjši je kisikov stres in čim boljša je obramba proti njemu, tem daljša je življenjska doba. Pri počasnejšem naraščanju oksidacijske škode pričakujemo daljšo življenjsko dobo, dejavnosti, ki podaljšujejo življenje (npr. omejevanje kalorij v prehrani), pa naj bi bile povezane z manjšim oksidacijskim stresom.

V splošnem imajo živalske vrste z intenzivno presovno krajšo življenjsko dobo (2). Pokaže se, da je specifični bazalni metabolizem vrste, ki je opredeljen s porabo kisika na telesno maso, obratno sorazmeren z življenjsko dobo. Miši imajo npr. dvakrat višji bazalni metabolizem kot ljudje in redko živijo več kot tri leta. To je v skladu s trditvijo, da je nakopičena oksidacijska škoda vzrok staranju.

Po drugi strani je življenjska doba odvisna tudi od kakovosti obrambe proti škodljivim prostim radikalom. Tako je povprečna življenjska doba različnih vrst dvokrilcev obratno sorazmerna nastajanju superoksida in vodikovega peroksida ter karbohidratnih beljakovin in neposredno sorazmerna aktivnosti citokrom c oksidaze (85). Prepričljive pa so zlasti primerjave vrst ali posameznikov z istim specifičnim metabolizmom in različno antioksidacijsko zaščito. Znani so namreč genotipi vinskih mušic in nekaterih črvov, ki imajo zvišane koncentracije encimov SOD in katalaze ter živijo dlje kot normalne vrste (86). Genska razlika povzroči, da se te vinske mušice starajo počasneje od normalnih mušic zaradi boljše obrambe proti prostim radikalom. Pri mutantih vinske mušice z več SOD in katalaze je tako manj oksidacijskih poškodb beljakovin, povprečna življenjska doba se podaljša do 30%, v starosti pa jim manj pade oksidacijska presnova kot pri normalnih mušicah (87). Poleg tega so bolj odporne na obsevanje z rentgenskimi žarki, kar se kaže z manj oksidirane jedrne DNA v obliki 8OH-deoksigvanozina po obsevanju (88). Slednje govori v prid trditvi, da so učinki kisikovih prostih radikalov in ionizacijskega sevanja podobni.

Podobno, dolgo živeče oblike črva *C. elegans* z življenjsko dobo, ki je za 70% daljša od normalne, proizvajajo več antioksidacijskih encimov SOD in katalaze. Pri njih gre za mutacijo enega samega gena *age-1*, kar prepreči, da bi se tvorila beljakovina, ki normalno zavira proizvodnjo teh encimov. S starostjo je sicer več deležja mtDNA, pri živalih z genom *age-1* pa manj (89).

Tudi tkiva drugih dolgo živečih živalskih vrst in človeka izdelujejo več encima SOD (86). Kot pri vinskih mušicah in drugih vrstah je tudi pri ljudeh tako, da jih SOD ščiti pred oksidacijsko škodo, ker jim pomaga odstranjevati nevarni superoksid.

## Omejevanje kalorij in staranje

### Ugodni učinki omejevanja kalorij na upočasnitev staranja

Znana sta dva naravna načina, kako upočasniti procese staranja. To sta omejevanje kalorij v prehrani in zvečana telesna aktivnost. Za živali je že dolgo znano, da se življenjska doba podaljša za 10 do 20% pri omejevanju kalorij v prehrani, če začnejo z dieto v svojih zgodnjih srednjih letih. Pri živali z dieto sta nižji koncentraciji krvnega sladkorja in lipoproteinov, nižji je tudi arterijski tlak kot pri živalih brez omejevanja kalorij v prehrani. Omejevanje kalorij upočasnjuje naraščanje nastajanja snovi ROS z leti, prečno povezovanje dolgoživih beljakovin, insulinsko rezistenco, zadrži upadanje imunosti, sintezo beljakovin, sposobnosti učenja, in odloži nastop bolezni, ki se pojavljajo v pozni starosti, kot so rak, sladkorna bolezen, katarakta in avtoimunske bolezni (90).

## Zmanjšanje oksidacijskega stresa z omejevanjem kalorij

Za enkrat ni znano, kateri mehanizem v zvezi z omejevanjem kalorij v prehrani naj bi bil odgovoren za upočasnitev staranja (5). Delno gre za zmanjšanje celične presnove in s tem tvorbo kisikovih prostih radikalov. Morda se kisik uporablja bolj učinkovito, to je z manj tvorbe prostih radikalov. Morda pa je to povezano z nižjimi koncentracijami trijodtironina, za katerega so nedavno ugotovili, da poveča porabo kisika v mitohondrijih in zniža učinkovitost delovanja mitohondrijev z indukcijo prepustnosti mitohondrijske membrane, pri kateri so potrebni kisikovi prosti radikali (91).

Te trditve delno podpira odziv telesne temperature na omejevanje kalorij. Telesna temperatura s starostjo sicer pada, vendar je pri primatih v pogojih omejene prehrane še nekoliko nižja (okoli 0,5 °C), kar lahko prispeva k zmanjšanju oksidacijskega stresa zaradi manjše porabe energije (92). Takojšnji učinek omejevanja prehrane je celo večji, saj se presnova zmanjša do ene tretjine, temperatura pa je glede na živali z neomejeno prehrano celo do 1 °C nižja. Koncentracija glukoze po stradanju pade pri primatih šele po treh do štirih letih, odzivnost na insulin pa je kljub manjšemu upadanju z leti zaradi staranja večja kot pri normalni populaciji (93).

Omejevanje kalorij v prehrani neposredno zmanjša oksidacijsko škodo. To potrjujejo študije, v katerih so pri omejevanju kalorij ugotovili s staranjem manj oksidacijsko poškodovane mitohondrijske in tudi jedrne DNA pri jetrnih celicah (27) in manj mutacij mtDNA v nekaterih postmitotičnih tkivih, npr. srcu in možganih (80). Omejevanje kalorij v prehrani morda podaljšuje življenjsko dobo zato, ker vpliva na sestavo nenasičenih maščobnih kislin in s tem omogoča boljše lastnosti mitohondrijske membrane (27), kar prispeva k večji učinkovitosti mitohondrijev. Da vpliva omejevanje kalorij na izboljšanje lastnosti mitohondrijske membrane, potrjujejo tudi raziskave, da omejevanje kalorij v prehrani omili proces povečanja prepustnosti mitohondrijske membrane (MPT) po indukciji s kalcijem pri podganah (94). Učinek traja še nekaj mesecev.

Omejevanje kalorij v prehrani poveča celo metabolični potencial, ki je opredeljen s porabo kalorij, torej energije, v življenjski dobi, preračunani na telesno maso. Vendar ni enoličnih dokazov, da bi bilo to vedno povezano s povečanimi koncentracijami antioksidacijskih encimov (5). Spremeni pa se odzivnost genov na celični stres, kar se kaže s hitrejšo sintezo proteinov, ki sledi naraščanju koncentracij ustreznih mRNA, zlasti nekaterih antioksidacijskih encimov in beljakovin toplotnega šoka (95).

Pomembna je tudi preusmeritev presnove od sinteze maščob k sintezi ogljikovih hidratov. Pomembno je zlasti dvoje. Zave se slaba odzivnost piruvat kinaze na insulin, ki je posledica normalnega staranja, kar omogoča oksidacijsko razgradnjo glukoze prek piruvata pri nižjih koncentracijah glukoze (96). Morda lahko zato več glukoze vstopa v pentozni cikel, kar zagotavlja več NADPH, potrebnega za regeneracijo GSH in pentoz za sintezo nukleinskih kislin. Ne nazadnje nižja koncentracija glukoze prispeva k počasnejšemu nastajanju produktov AGE.

Zdi se, da omejevanje kalorij zmanjša učinke oksidacijskega stresa le v izbranih celicah, kar se je pokazalo s sicer manjšo deležjo mtDNA v jetrih, ne pa tudi v možganih (97). Vsekakor pa zmanjša učinke oksidacijskega stresa v medceličnem prostoru, o čemer priča manjša glikoksidacija pri podganah z omejevanjem kalorij v prehrani (61).

## Telesna aktivnost in staranje

### Ugodni učinki telesne aktivnosti na upočasnitev staranja

Študije kažejo, da dolgotrajno povečanje telesne aktivnosti znižuje koncentracijo krvnega sladkorja in poveča občutlji-

vost na insulin. Profil plazemskih lipidov se spremeni, tako da se poveča razmerje koncentracij HDL/LDL, vendar šele po razmeroma dolgem vzdržljivostnem treningu (navajajo 4 do 7 mesecev s pretečeno razdaljo več kot 13 km nekajkrat tedensko) (98). Telesna aktivnost poveča lipolitično aktivnost kateholaminov, torej ima ravno nasprotni učinek, kot je značilen za staranje (99). Pri treniranih starih ljudeh so tako ugotovili večjo oksidacijo maščob na račun manjše porabe ogljikovih hidratov kot pri netreniranih, vendar še zmeraj nižjo kot pri mladih ljudeh. Starejši trenirani so poleg tega imeli višje koncentracije ravnega dejavnika IGF-I (plazemski insulinski rastni dejavnik I), kar nakazuje boljše proliferativne lastnosti celic (100). Poleg tega so imeli zmerno zvišano fibrinolitično aktivnost krvi, ne pa tudi spremenjene (znižane) agregabilnosti trombocitov (101). Povečana telesna aktivnost je prispevala k zmanjšanju tonusa simpatika (102), ugotovili so tudi posredne dokaze, da naj bi bil zvečan tudi imunski odziv (103).

### Ugodni učinki telesne aktivnosti na zdravje

Umrljivost pri 70 letih je obratno povezana s stopnjo telesne aktivnosti (104). Vzdržljivostna vadba poveča kardiovaskularno, skeletnomišično in respiratorno funkcijo, podaljša obdobje življenjske neodvisnosti in samooskrbe, izboljša imunsko funkcijo, zmanjša endokrine motnje in ogroženost za raka, izboljša doživljanje zdravja in izboljša najrazličnejše vidike psihičnih funkcij (105).

Poleg zmanjševanja dejavnikov tveganja za kardiovaskularne bolezni (koncentracije krvnih lipidov, debelost, toleranca na glukozo) znižuje telesna aktivnost tveganje za koronarno bolezen neodvisno od ostalih dejavnikov ogrožanja (kajenje ali krvni lipidi) in neodvisno od vrste aktivnosti, bodisi zaposlitvene ali rekreacijske (98). Tveganje je manjše z naraščanjem intenzivnosti vadbe (učinek doze in odgovora), ki se giblje od 1,5- do 8-kratnega znižanja z naraščanjem telesne aktivnosti. Nevarnost je prav tako nižja za nastanek zvišanega krvnega tlaka (1,5-krat nižje tveganje). Poleg tega vpliva telesna aktivnost pri hipertoničnih na znižanje krvnega tlaka (znižanje sistoličnega in diastoličnega tlaka za 10 oz. 5 mm Hg). Stalna telesna aktivnost prispeva k zmanjšanju normalnega upadanja maksimalne porabe kisika z leti od 10% na 5% na dekada (106), kar lahko prispeva k relativnemu pomlajenju za 10 do 20 let (107). Poleg tega izboljša mišično maso in moč ter zavre upadanje propriocepcije (108).

### Oksidacijski stres in povečana telesna aktivnost

Pričakovali bi, da se pri povečanju oksidacijskega metabolizma poveča nastajanje snovi ROS, razen če se hkrati ne poveča antioksidacijska obramba. Pokaže se, da je to odvisno od načina povečevanja telesne aktivnosti. Pri naglem povečanju telesne aktivnosti se oksidacijski stres poveča, pri počasnem povečevanju, ki je vezano na periodično ponavljanje telesne aktivnosti, pa se oksidacijski stres celo zmanjša. Glede na mehanizem bi podobno pričakovali pri občasni, krajši hiperbarični oksigenaciji tkiv.

Ekstremno velik telesni napor in spremljajoča velika poraba kisika, pri kateri se proizvaja veliko snovi ROS, je lahko škodljiv, če povečanje oksidacijske presnove presega kapacitete zaščitnih antioksidacijskih mehanizmov. Zgodnje študije takojšnjih učinkov telesne aktivnosti so pretežno ugotovljale škodljive posledice s povečanjem oksidacijskega stresa, zlasti ko je šlo za ekstremno velike telesne napore. Tako so se pri podganah zmanjšale koncentracije antioksidantov v srčni mišici po hudem telesnem naporu z 200 ur plavanja, pri katerem se je znatno povečala masa levega prekata (109). Ekstremna telesna aktivnost 10 ur dnevno s trajanjem 30 dni pri 20 preiskovancih je vodila do povečanja naraščanja oksidacijskih sprememb DNA za 33%, ki je izvirala iz jedrne in mitohondrijske DNA (110).

Kljub temu da bi pričakovali večjo izpostavljenost snovem ROS pri intenzivni in dolgotrajni telesni aktivnosti, pa so novejšje študije pokazale prav obratno. Po triatlonski preizkušnji na svetovnem prvenstvu Ironman na Havajih leta 1995 se je pri vrhunskih atletih stopnja peroksidacije lipidov celo znižala glede na tisto pred tekmo (111). Prav tako so bile po tekmi znižane koncentracije krvnega sladkorja in lipidov. Koncentracija snovi TBAR, ki kaže na lipidno peroksidacijo, je bila pri treniranih podganah glede na netrenirane nižja že v bazalnih pogojih, po telesnem naporu je manj narasla v mišicah in srcu, kljub temu pa je bila pri treniranih nekoliko višja v jetrih (112).

Obetavne so tudi ugotovitve, da vzdržljivostni trening sproži nastajanje antioksidacijskih encimov, kar so najprej ugotovili na živalih (113). Kasneje so to potrdili tudi pri ljudeh. Tako so pri športnikih kolesarjih ugotovili večje koncentracije katalaze in glutation peroksidaze v periferni krvi, zlasti pa encima SOD v vrhunskih kolesarjih (114). Po zelo hudem naporu, kot ga predstavlja kolesarska dirka po Španiji, se je koncentracija SOD nekoliko zvišala šele čez nekaj dni, medtem ko se koncentracija ostalih encimov ni spremenila. V študiji na podganah pa se je po vzdržljivostnem treningu še povečala količina in aktivnost mitohondrijske dismutaze (Mn SOD), tako da jo smatrajo kot dober kazalnik treniranosti (115). Pri treniranih podganah so bile tudi količine citosolne dismutaze (Cu/Zn SOD) značilno višje kot pri netreniranih, slednje pa so bile tudi bolj občutljive na oksidacijski stres. Nadalje so pri podganah v pogojih kroničnega omejevanja kalorij v prehrani ali vzdržljivostnega treninga 18,5 meseca v primerjavi z normalnimi živalmi ugotovili znižane koncentracije MDA v mitohondrijih, kar je znak manjše peroksidacije lipidov ter zvišane količine antioksidacijskih encimov v srčnih mišičnih celicah (116). Edina razlika je bila pri encimu katalazi, ki se je odzval le na vzdržljivostni trening. Tudi po hipertermiji se je zvišala katalazna aktivnost, več je bilo tudi beljakovin toplotnega šoka, kar je prispevalo k antiaritmičnemu učinku pri srcu (117). Morda ima lokalna hipertermija pri telesni aktivnosti isti učinek. Zanimivo je tudi, da prispeva povečana aerobna aktivnost k večjemu izločanju nevrotrofnih dejavnikov v možganih (118), pri tem pa se izboljšajo nekatere kognitivne funkcije, vezane za frontalni in prefrontalni lobus (119).

Za dobro antioksidacijsko zaščito pri povečani telesni aktivnosti so pomembni tudi nekateri vitamini. Občutljivost mnogih subcelularnih membran na oksidacijsko škodo pri podganah se veča s pomanjkanjem nekaterih vitaminov pri telesni obremenitvi. Oksidacijski stres pri podganah po izčrpačem vzdržljivostnem treningu, ki so ga ugotavljali z zvečanjem koncentracije MDA, je bilo mogoče zmanjšati z dodajanjem vitamina E, pri tem pa niso sodelovali antioksidacijski encimi (120). Zanimivo je, da je prišlo do odziva antioksidacijskih encimov v podobni študiji, pri kateri pa vzdržljivostni trening ni bil izčrpač (113). V makrofagih mladih živali so ugotovili višje koncentracije vitamina C kot pri starih, po telesnem naporu pa se je njegova koncentracija zvišala bolj pri mladih kot pri starih (121). Ta učinek je bil večji pri vrstah (miši v primerjavi z budrami), katerih askorbinska kislina ni vitamin. Poleg tega je koncentracija superoksida v makrofagih s starostjo narasla, kar kaže na slabšo oksidacijsko zaščito s staranjem.

**Primerjava učinkov omejevanja kalorij in telesne aktivnosti na oksidacijski stres** kaže nekatere skupne in nekatere nasprotujoče si učinke. Pri obeh, omejevanju kalorij in povečani telesni aktivnosti, je prišlo do izboljšanja presnove ogljikovih hidratov in maščob, kar se je kazalo z nižjimi koncentracijami sladkorja in holesterola v krvi (122). Elemente povečanega imunskega odziva so našli zlasti pri omejevanju kalorij, zvišane koncentracije nekaterih rastnih dejavnikov pa po povečani telesni aktivnosti. Poleg tega je zvečana telesna aktivnost vplivala na znižanje simpatikotonusa, posredno pa

so dokazali, da gre tudi za izboljšanje imunskega odziva. Pri obeh pride tudi do manjšega nastajanja oksidacijske škode, ki se pri omejevanju kalorij kaže z manjšo delecijo mtDNA, pri povečani telesni aktivnosti pa z zmanjšanim oksidacijskim potencialom.

Manj jasni so mehanizmi za zmanjšanje oksidacijske škode. Po omejevanju kalorij v prehrani naj bi le delno šlo za zmanjšanje oksidacijskega metabolizma zaradi znižanja telesne temperature. Morda gre za večji izkoristek z manj nastajanja snovi ROS, zlasti manj toksičnih aldehydov zaradi ugodnejše sestave notranje mitohondrijske membrane. Pri obeh pa gre verjetno za odziv s povečanim nastajanjem antioksidacijskih encimov in beljakovin toplotnega šoka za transport le-teh v mitohondrije.

## Antioksidacijska obramba z energijskega stališča

Opisali smo že, da se nastajanju snovi ROS ni mogoče izogniti, ker so del normalne presnove. Ugodno pa je, da je njihovo nastajanje čim manjše, zaščita pred njimi čim boljša in odpravljanje škode čim uspešnejše. Z evolucijskega stališča je sicer ugodna nizka povprečna presnova, ki pa zmore doseči trenutne visoke vrednosti. Pri tem bi bil zlasti ugoden sistem, pri katerem bi antioksidacijska zaščita spremljala povečanje oksidacijskega stresa, ki bi sledil nenadnemu povečanju oksidacijske presnove. Za slednje pa je ugodno, da nastanek zaščitnih sistemov nadzirajo oksidacijski presnovki sami, morda celo nekatere snovi ROS. Kaže, da je pri tem udeležen vodikov peroksid, ki sproži vezavo beljakovine toplotnega šoka Hsp70 na DNA, čemur sledi povečano izražanje genov, ki so pomembni kot zaščita proti antioksidacijskemu stresu (123).

Dobra zaščita je povezana z dodatno porabo energije, ki gre bodisi za boljšo zaščito bodisi za odpravljanje škode (tab. 6). Prvo je povezano s sintezo, npr. antioksidacijskih encimov, drugo pa s sintezo encimov za popraviljanje poškodb. Ekonomično je povečati zaščito toliko, da je poraba energije za proizvodnjo zaščitnih sistemov približno enaka tisti za odpravljanje nastale škode. Zdi se, da je zaščita celo nekoliko bolj smotrna, zlasti če prepreči nastajanje snovi, kot so reaktivni aldehidi, ki imajo sporočilne sposobnosti. Ker pa zaščitni sistemi delujejo še nekaj časa po svojem nastanku, se pri zmanjšanju presnove na osnovno raven učinek snovi ROS bistveno zmanjša, kar predstavlja manjši oksidacijski stres. Vrste ali posamezniki, ki imajo energijsko ugoden odziv na nastanek snovi ROS s proizvodnjo zaščitnih antioksidantnih sistemov, bodo tako najmanj izpostavljene njihovim učinkom. Sicer zahteva vzdrževanje homeostaze, ki vključuje preprečevanje oksidacijskih poškodb in odstranjevanje nastale škode, razmeroma velik delež celične proizvodnje energije. Z matematičnimi modeli so ocenili, da bi bilo treba porabiti najmanj 55% celične energije za vzdrževanje, ki bi celicam omogočala nesmrtnost s stališča popolne obrambe proti oksidacijski škodi (9).

Tab. 6. *Antioksidacijska obramba, ki je vezana na porabo energije za biološko sintezo.*

1. Preprečevanje oksidacije bioloških molekul
  - a) Razgradnja ROS (antioksidacijski encimi); vezava snovi ROS je pretežno povezana z esencialnimi snovmi v prehrani (vitamini)
  - b) Smotrno podvajanje DNA, zlasti mitohondrijske (s čim manj nastajanja jalovih beljakovin)
2. Popraviljanje poškodb
  - a) Beljakovine: razgradnja okvarjenih in sinteza novih
    - i) Encimi za razgradnjo, aparat za sintezo beljakovin, vključno z nukleinskimi kislinami in ribosomi
    - ii) Beljakovine toplotnega šoka (nadzor kvalitete beljakovin - terciarne strukture, transport encimov prek celičnih membran)
  - b) Maščobne kisline
  - c) DNA

## Nasveti za zaviranje staranja

Glede na poznavanje vzrokov staranja na ravni molekul naj bi preprečevanje temeljilo na zmanjšanju izvora škodljivosti in na povečanem odstranjevanju škode. Izvoro škodljivosti je mogoče zmanjšati z zmanjševanjem in večjo učinkovitostjo oksidacijske presnove, z zniževanjem koncentracije krvnega sladkorja in z zniževanjem plazemske koncentracije lipidov LDL. Odstranjevanje ali preprečevanje škode je mogoče povečati z zvečanjem aktivnosti antioksidantov, antioksidacijskih encimov (dodatki v prehrani, stimulacija celičnih sistemov). Ne smemo pozabiti še nekaterih drugih dejavnikov, ki tudi lahko prispevajo k zaviranju staranja, kot so ojačenje imunskega odziva, odpravljanje čezmerne fiziološkega stresa, upočasnjevanje celične delitve ali spodbujanje izločanja rastnih dejavnikov.

Učinke snovi ROS, ki bistveno prispevajo k staranju, je mogoče zmanjšati tudi z načinom življenja. Gre zlasti za prehrabne navade, telesno aktivnost in izpostavljenost zunanjam škodljivostim. V zvezi s prehrano gre zato, da uživamo le toliko hrane, kot je porabimo, in da si pri tem ne ustvarjamo zaloga. To je zlasti pomembno pri moških, medtem ko lahko pri ženskah zmoti izločanje estrogenov in zlasti v menopavzi bistveno poveča tveganje za osteoporozo.

Pomembno je, da dobimo zadostno količino zaščitnih snovi, med njimi so mnogi vitamini, v primernih oblikah. Najpomembnejše zaščitne snovi sta vitamina C in E, navajajo pa še beta karoten, urično kislino (ki je imamo navadno dovolj v telesu), ubikinon in selen v obliki aminokislinske cisteina. Pri tem je treba vedeti, da se v zaščito vključi le tolikšna količina zaščitnih snovi, kot je potrebna, ostalo se izloči ali razgradi. Za sintezo encima glutation peroksidaze je npr. pomemben selenocistein, to je aminokislina cistein, ki namesto žvepla vsebuje selen. Če je cisteina s selenom premalo, ne bodo celice mogle izdelati dovolj encima. Če ga je pa preveč, pa se cistein s selenom razgradi. Sicer je elementarni selen zelo toksičen, zato je pomembno, v kakšni obliki ga zaužijemo s hrano.

Telesna aktivnost naj bo redna in pretežno v obliki vzdržljivostne vadbe, intenzivnost pa naj bo omejena na trenutno zmogljivost posameznika, tudi glede na degenerativne bolezni. Vključenih naj bi bilo čim več različnih mišic, za čim kasnejše pojavljanje starostne odvisnosti pa je koristno, da so vedno vključene mišične skupine za najpogostejše fiziološke gibe. Enkratni intenzivni telesni napor napravi verjetno več oksidacijske škode kot koristi zaradi povečanja antioksidacijske zaščite. Zato nekateri svarijo pred vikend telesno dejavnostjo.

Novejše študije torej podpirajo hipotezo, da omejevanje kalorij v prehrani in stalna ter zlasti vzdržljivostna telesna aktivnost zavreta proces staranja, ker delujeta ugodno na presnovne dejavnike, kot so tisti za presnovo sladkorja in maščob, ki sicer pospešujejo staranje. Pri tem je pridobitev motivacije za gojenje vzdržljivostne vadbe kot način življenja še vedno velik izziv. Šport ima posebno mesto med telesnimi aktivnostmi, ki vsebuje močno motivacijsko sestavino. Vendar pa naj bi bila izbira vrste aktivnosti, intenzivnosti in trajanje vadbe omejena na tiste, pri katerih se izogibamo možnim negativnim stranskim učinkom ali degenerativnim boleznim. V primeru prevelike obrabe naj bi zdravnik svetoval, katera aktivnost je ustrezna. Vendar pa bi se moral zdravnik zavedati ne samo neugodnih, ampak tudi ugodnih učinkov telesne aktivnosti. Telesna aktivnost v starosti je tako pomembna prvina kakovosti življenja.

## Povzetek

Staranje je povezano z upadanjem mnogih fizioloških funkcij. V zadnjih letih se je ne le spremenil pogled na staranje, zlasti glede poznavanja dogajanja na ravni molekul, ampak

tudi glede etiopatogeneze nekaterih pogostih bolezni, kot so pešanje srca, ledvic in jeter, sladkorna bolezen, Parkinsonova bolezen in nekatere druge.

Staranje je stohastični proces, v katerem sodeluje množica med seboj prepletenih dejavnikov, ki jih je najenostavneje razdeliti na tiste, ki izvirajo iz genetskih lastnosti, iz okolja, lahko pa so posledica medsebojne interakcije. Pri genih mislimo zlasti na tiste, ki skrbijo za procese vzdrževanja telesa in popravljanja kot odziv na zunanje dejavnike. Dejavniki okolja, ki vplivajo na staranje, lahko izvirajo iz zunanjega sveta, kot je ionizacijsko sevanje, strupene snovi, mikroorganizmi ali celo nevarnosti, ki le pretijo. Lahko pa izvirajo v organizmu samem kot molekule, ki nastajajo v običajnih življenjskih procesih, vključujoč reaktivne kisikove spojine in glukozo, ki oboji povzročajo oksidacijske poškodbe.

S stališča hierarhične organizacije organizma staranje vpliva na organizem na različnih ravneh, od molekulske in celične pa do ravni organov in organskih sistemov, ki se med seboj razlikujejo po hitrosti nastajanja in odstranjevanja poškodb. Na molekularni ravni je popravljanje poškodb enostavno, zlasti je mogoča zamenjava. Celice je mogoče nadomestiti v organizmu, če imajo sposobnost delitve in rasti. Večina celic se lahko deli okoli 50-krat, dokler se pri delitvah ne porabijo telomeri, ki ščitijo končne dele kromosomov. Potem pa sposobnost delitve usahne, celice ostarijo in na voljo ostane le popravljanje škode. Ostarelost celic zaradi nezmožnosti delitve deluje kot mehanizem, ki zavira nastanek tumorjev, vendar pa prispeva k staranju. Mnoge celice, npr. živčne in mišične, izgubijo sposobnost delitve že pred rojstvom in jih je mogoče le popravljati. S staranjem se pomembno zmanjša tudi hitrost sinteze in razgradnje beljakovin, kar prispeva k slabšemu vzdrževanju celične homeostaze.

Poškodbe na ravni molekul nastajajo pretežno zaradi oksidacije in polimerizacije molekul. Oksidacijo povzročajo reaktivne kisikove spojine, polimerizacijo pa zlasti glukozo, ki ima v prisotnosti kisika velike sposobnosti neencimskega povezovanja velemolekul med seboj. V celicah je posebno občutljiva mitohondrijska DNA in maščobne kisline celičnih membran. Ker se škoda sčasoma kopiči, se sposobnost organizma za vzdrževanje stacionarnega stanja zmanjšuje, dovzetnost za bolezni se poveča.

Oksidacijska presnova energije in oksidacijska razgradnja nekaterih snovi sprožita nastajanje reaktivnih kisikovih spojin (snovi ROS), ki imajo velike oksidacijske sposobnosti. Značilne snovi ROS so superoksidni in hidrokislilni radikal, vodikov peroksid in nekateri aldehidi ter ketoni. Nastanek hidroksilnega radikala pospešujejo nekateri kovinski ioni, zlasti železov ion, ki je pomemben tudi za življenje. Po nekaterih učinkih se oksidacijski metabolizem ne razlikuje od delovanja ionizacijskih sevanj, UV sevanja ali nekaterih strupenih snovi, ki vsi učinkujejo s sproščanjem prostih radikalov. Kisikovi prosti radikali nastanejo zlasti v mitohondrijih, če je prenos elektronov po encimih dihalne verige manj učinkovit. Ugodni pogoji za nastanek superoksida so tudi v mikrosomih, nastane pa lahko tudi sekundarno zaradi delovanja nekaterih oksidacijskih snovi. Pomembne snovi ROS so še dušikov monoksid, prostaglandin PGE<sub>2</sub> ali hipoklorna kislina pri delovanju nekaterih levkocitov ali pri oksidacijski razgradnji dopamina in noradrenalina ter aldehida hidroksiheksenal in hidroksinonenal, ki nastaneta pri oksidaciji nenasičenih maščobnih kislin.

Za potek oksidacijske razgradnje, ki je glavni izvor ROS, je pomembno stanje celičnih redoks sistemov, npr. nikotin adeninskog nukleotida (NAD). Pri tem stanja s presežkom reducirane oblike pospešujejo nastajanje snovi ROS, ker v prisotnosti kisika favorizirajo oksidacijsko presnovo. Raziskave kažejo, da je preživetje bolnikov po transplantaciji jeter kritično odvisno od oksidacijskega potenciala, ki se kaže v razmerju koncentracij nekaterih parov redoks, kot sta  $\beta$  hidroksi butirat/acetoacetat in laktat/piruvat, ki se lahko regenerirata z re-

dukcijsko NAD<sup>+</sup> v NADH. Če to razmerje preseže določeno vrednost, je verjetnost za preživetje majhna.

Neposredni učinek snovi ROS je odvisen od njihove koncentracije. Z njo je opredeljen tudi oksidacijski stres. Koncentracijo določajo procesi nastajanja in odstranjevanja snovi ROS. Njihov učinek je tedaj manjši, če jih manj nastane in če se jih čim več odstrani. Snovi, ki povečajo nastajanje, so prooksidanti, tiste, ki povečajo odstranjevanje, pa so antioksidanti. Med antioksidante štejemo antioksidacijske encime, ki katalizirajo razgradnjo ROS in snovi, ki vežejo snovi ROS. Antioksidacijski encimi so superoksidne dismutaze za razgradnjo superoksida v vodikov peroksid in encima katalaza in glutathion peroksidaza za nadaljnjo razgradnjo v vodo. V mitohondrijih, peroksisomih, citosolu in medceličnem prostoru so različni antioksidacijski encimi.

Vezava antioksidanta s snovjo ROS je lahko ireverzibilna ali reverzibilna. Pri ireverzibilni vezavi se antioksidant porabi, snov ROS pa se trajno odstrani. Pri reverzibilni vezavi pa se antioksidant ne porabi in se lahko regenerira tudi s pomočjo ireverzibilnih antioksidantov. Reverzibilna vezava zmanjšuje učinke snovi ROS, ker z začasno vezavo ublaži velika nihanja koncentracij snovi ROS po naglih spremembah presnove, z njo pa ni mogoče trajno odstraniti snovi ROS. Učinkovite antioksidacijske snovi pa so v maščobah topni vitamin E, ubikinon in beta karoten ter vodotopni vitamin C, urična kislina taurin, flavonoidi in melatonin. Nekateri reverzibilni antioksidanti, npr. ubikinon, sodijo v skupino redoks snovi. Antioksidacijsko delovanje imajo tudi kelatorji, ki vežejo kovinske ione s prooksidacijskim delovanjem. Biološki kelatorji so tudi prenašalne beljakovine, kot sta transferin in feritin za železo.

Snovi ROS poškodujejo zlasti beljakovine, maščobe in nukleinske kisline. Pri beljakovinah gre za zmanjšanje aktivnosti mnogih encimov ali prizadetost strukturnih beljakovin. Pri maščobah gre za okvaro celičnih membran in zmanjšanja fluidnosti, zaradi katere pride do puščanja membran, zlasti notranje mitohondrijske. Poleg tega nastajajo reaktivni aldehidi, ki imajo oksidacijski potencial ali delujejo kot sporočilne snovi, ki sprožijo stanje s povečano prepustnostjo mitohondrijev, kemotakso in morda celo sprožijo zaščitni odziv. Poškodbe jedrne DNA so sicer lahko usodne, ker sta v celici na voljo kvečjemu dve kopiji za vsako beljakovino, vendar so redke zaradi učinkovitega sistema popravljanja poškodb. Mutacije in delecije mitohondrijske DNA pa se zaradi večjega števila kopij ne pokažejo takoj, vendar čez daljše obdobje bistveno prizadenejo funkcijo mitohondrijev, zaradi česar s starostjo energijski izvori v celici usahnejo. Mitohondrijska DNA, ki jo podedujemo le od matere, vsebuje informacijo o ključnih encimih dihalne verige, zlasti nekaterih podenot citokrom c oksidaze. Njene napake se kažejo v nekaterih redkih mitohondrijskih boleznih, oksidacijske poškodbe pa verjetno predstavljajo bistveni element staranja.

V celici obstajajo mnogi popravljalni sistemi, ki razgradijo, zamenjajo ali popravijo biološke molekule. Najbolj znani so encimi, ki popravljajo jedrno DNA, kot so endonukleaze ali eksonukleaze, podobni encimi pa lahko popravijo tudi maščobne molekule. K popravljalnemu sistemom pa je mogoče šteti tudi beljakovine toplotnega šoka, ki nadzorujejo pravilno terciarno in kvartarno zgradbo in sodelujejo pri prenosu nekaterih drugih beljakovin prek mitohondrijske membrane.

K staranju bistveno prispeva glikozilacijska reakcija, ki prizadene zlasti strukture izven celic. Pri tej glukozo spreminja zelo obstojne beljakovine, kot je kolagen, tako da jih okvari ali celo polimerizira s prečnim povezovanjem (cross-linking). S tem posega v kvartarno strukturo beljakovin, spremenijo pa se zlasti mehanske lastnosti tkiv.

Glikozilacija poteka v dveh korakih. Po hitri in reverzibilni neencimski vezavi glukoze za aminoskupino beljakovine (glikacija) nastane Amadorijev produkt, ki v drugi počasni in ireverzibilni reakciji veže po oksidaciji drugo aminoskupino



(glikoksidacija) in nastane končni produkt glikozilacije ali krajše produkt AGE. Če izvira druga aminokislina iz beljakovine, npr. kolagena, se s prečno povezavo spremenijo mehanske lastnosti strukture. Glikoksidacija prispeva k naraščanju togosti vezivnega tkiva s starostjo, kar se kaže z manjšo podajnostjo žil, srčne mišice in pljuč in manjšo raztegljivostjo ligamentov in kit. Poleg tega so kapilare, npr. tiste v ledvičnih glomerulih, manj prepustne. Starejši ljudje so nagnjeni k razvoju katarakte in ateroskleroze.

Končni glikozilacijski produkti lahko ostanejo v telesu, lahko jih odstranijo makrofagi, ali pa se prek ledvic izločijo iz telesa. Če ostanejo v telesu, so bodisi inertni bodisi kažejo različne učinke, ki se kažejo s slabšimi mehanskimi lastnostmi tkiv, kot oksidacijska jedra ali celo sprožijo celični odziv prek receptorjev na membrani. Slednje omogoča, da se odstranjujejo celični ostanki, lahko pa sproži oksidacijo lipidov LDL in izločanje tkivnih dejavnikov, kar imajo nekateri za začetek ateroskleroze. Morda so celo udeleženi pri preoblikovanju (remodeliranju) strukture tkiva.

Glikaciji in glikoksidaciji so izpostavljene mnoge človeške beljakovine, npr. hemoglobin, kolagen, plazemski albumini, imunoglobulini, kristalinska beljakovina iz očesne leče ali beljakovine mielinse ovojnice. Pri tem lahko nastane več vrst glikacijskih produktov, kot sta hemoglobina A<sub>1c</sub> in fruktozalizin (FL) in več produktov AGE, npr. furanil-furanil-imidazol (FFI), pentozidin in karboksimetil lizin (CML). Prisotnost produktov AGE pri mnogih boleznih spremljajo ustrezne patološke spremembe v tkivih, njihov nastanek pa so sprožili tudi v eksperimentalnih pogojih. Tako je glikoksidacija kristalinske beljakovine iz očesne leče povezana z očesno katarakto, glikoksidacija kolagena v žilni steni pa z rigidnostjo žile, v bazalni membrani glomerulnih kapilar z odpovedjo ledvic, v sklepkih pa z omejeno gibljivostjo, glikoksidacija v mielinški ovojnici pa z motnjami v prevažanju po živcih. Nekateri celo menijo, da proces ateroskleroze začne z nastajanjem produktov AGE.

Količina Amadorijevih produktov v telesu se pri ljudeh z normoglikemijo s starostjo ne spremeni bistveno. Količina produktov AGE pa s starostjo naraste bistveno, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo in v tkivih, ki so mehansko zelo obremenjena. Naraščanje je mogoče omiliti z dobro antioksidacijsko zaščito. Z nekaterimi snovmi, ki preprečujejo nastajanje glukoznih prečnih povezav, npr. z aminogvanidinom, pa je mogoče omiliti učinke glikoksidacije. Spoznanja temeljijo na določanju produktov AGE pri zdravih ljudeh, bolnikih s sladkorno boleznijo in uremijo in pri različnih živalskih vrstah. Na njih podlagi lahko sklepamo, da vsaka, od nič različna koncentracija glukoze, v pogojih oksidacijskega stresa pospešuje staranje. Zato je koristno vzdrževati čim nižjo koncentracijo glukoze, kolikor dopušča homeostaza, npr. za presnovo v možganih.

V zadnjem času je na voljo nekaj bioloških označevalcev, ki kažejo na izdatnost oksidacijskih procesov. Razlikujemo med trenutno aktivnostjo in med akumulirano škodo. Slednja je poleg od delovanja prostih radikalov odvisna še od sposobnosti odstranjevanja nastale škode. Trenutno aktivnost snovi ROS je mogoče ugotoviti z določanjem koncentracije kisikovih prostih radikalov, koncentracijo reaktivnih aldehydov, s stopnjo peroksidacije, koncentracijo 8OH-deoksigvanozina in z zmanjšanjem aktivnosti nekaterih encimov. Akumulirano škodo pa s količino oksidacijskih poškodb beljakovin, pogostostjo delecije DNA, zlasti mitohondrijske in merjenjem koncentracije produktov AGE.

Oksidacijski stres narašča z leti, poleg tega je slabši izkoristek pri odstranjevanju škode in popraviljanju. Zaradi obojega se oksidacijska škoda večja eksponentno s starostjo. Na to kaže količina oksidiranih beljakovin, mutacij in delecije mtDNA, količina aldehyda HNE in zmanjševanje fluidnosti mitohondrijske membrane z leti. Ko je poškodovanih dovolj mitohondrijev, presahne vir energije v celici, ko je okvarjenih dovolj

celic v nekem organu, pa upade funkcija organa. To zlasti velja za postmitotične celice možganov in mišic, tudi srčne mišice. Že nastalo oksidacijsko škodo je mogoče zmanjšati s snovmi, kot je butil-fenil-nitron, ki odpravi oksidacijo beljakovin in povrne funkcije nekaterih organov na bistveno nižjo raven kot pred začetkom poskusa.

Po teoriji naj bi bila hitrost staranja odvisna od jakosti izvorov škodljivosti (snovi ROS) in sposobnosti (kapacitete) sistemov za preprečevanje in odpravljanje škode. Vse več je dokazov, da je življenjska doba odvisna od nastajanja prostih radikalov, zlasti tistih, ki so povezani s presnovo kisika: čim manjši je oksidacijski stres in čim boljša je obramba proti njemu, tem daljša je življenjska doba. Pri počasnejšem naraščanju oksidacijske škode pričakujemo daljšo življenjsko dobo, dejavnosti, ki podaljšujejo življenje (npr. omejevanje kalorij v prehrani), pa naj bi bile povezane z manjšim oksidacijskim stresom.

Tako imajo živalske vrste z bolj intenzivno specifično presnovo krajšo življenjsko dobo. Tiste s primerljivo specifično presnovo pa živijo dlje, če imajo višje koncentracije antioksidacijskih encimov. Velja obratno, tkiva dolgo živečih živalskih vrst in tudi človeka izdelujejo več encima SOD, ki jih ščiti pred oksidacijsko škodo, ker jim pomaga odstranjevati nevaren superoksid.

Znana sta dva naravna načina, kako upočasniti procese staranja. To sta omejevanje kalorij v prehrani in zvečana telesna aktivnost. Življenjska doba živali se pri omejevanju kalorij v prehrani podaljša tipično za 10 do 20%, poleg tega pa upočasneno naraščanje nastajanja prostih radikalov z leti, prečno povezovalje dolgo živih beljakovin, insulinsko rezistenco, zadrži upadanje imunosti, sintezo beljakovin, sposobnosti učenja in odloži nastop bolezni, ki se pojavljajo v pozni starosti, kot so rak, sladkorna bolezen, katarakta in avtoimunske bolezni.

Za enkrat ni znano, kateri mehanizem v zvezi z omejevanjem kalorij v prehrani naj bi bil odgovoren za upočasnitev staranja. Razlage so zmanjšana celična presnova, učinkovitejša presnova kisika z manj tvorbe prostih radikalov, manjše izločanje trijodtironina, zlasti pa zmanjšanje oksidacijske škode zaradi ugodnejše sestave nenasičenih maščobnih kislin v mitohondrijskih membranah, ki omogoča boljše lastnosti, npr. manjše puščanje membrane. Omejevanje kalorij zmanjša učinke oksidacijskega stresa v medceličnem prostoru in le v izbranih celicah, npr. v jetrih, ne pa tudi v možganih.

Študije kažejo, da dolgotrajna telesna aktivnost znižuje koncentracijo krvnega sladkorja in poveča občutljivost na insulin, zadrži upadanje nekaterih telesnih funkcij, zlasti kardiovaskularnih, kot je prenos kisika, raztegljivost arterij in ugodno vpliva na arterijski tlak. Deluje tudi na skeletnomišične, pri katerih poveča mišično maso in moč. Poleg tega ima ugodne učinke na zdravje, saj bistveno zmanjša tveganje na nastanek koronarne bolezni, hipertenzije in možganske kapi in ugodno deluje na sladkorno bolezen brez odvisnosti od insulina.

Pričakovali bi, da deluje telesni napor neugodno na oksidacijski stres, saj gre za povečano nastajanje snovi ROS. Razlog za ugodno delovanje je celični odziv s povečanjem antioksidacijske obrambe. Pokaže se, da je to odvisno od stopnjevanja telesne aktivnosti. Pri naglem in ekstremnem povečanju telesne aktivnosti se oksidacijski stres poveča, pri počasnem povečevanju, ki je vezano na periodično ponavljanje telesne aktivnosti, pa se oksidacijski stres zaradi indukcije nastajanja antioksidacijskih encimov celo zmanjša. Po telesnem naporu je večje tudi izločanje nekaterih ravnih dejavnikov. Kaže, da so za dobro antioksidacijsko zaščito pri povečani telesni aktivnosti pomembni tudi nekateri vitamini, zlasti vitamina C in E.

Če primerjamo učinke omejevanja kalorij v prehrani in povečane telesne aktivnosti, se pokaže, da obe vodita do zmanjšanja oksidacijskega stresa, vendar prek različnih mehanizmov, ugoden učinek pa je vezan verjetno le na določena tkiva. To nakazuje, da sta pri zaviranju staranja koristni obe dejavnosti.

S stališča razvoja vrst in optimalne porabe energije je smotno, da se zaščita proti oksidacijskemu stresu sproti prilagaja jakosti nastajanja snovi ROS. Ker pa zaščitni sistemi delujejo še nekaj časa po svojem nastanku, se pri zmanjšanju presnove na osnovno raven učinek snovi ROS bistveno zmanjša, kar predstavlja manjši oksidacijski stres. Živalske vrste ali posamezniki, ki se energijsko ugodno odzovejo na nastanek snovi ROS s proizvodnjo zaščitnih antioksidantnih sistemov, bodo najmanj izpostavljene njihovim učinkom.

Poznavanje staranja na ravni molekul in celic nakazuje možnosti za upočasnjevanje staranja. Gre za zmanjšanje izdatnosti izvora škodljivosti in za povečano odstranjevanje škode. Izvoro škodljivosti je mogoče zmanjšati z zmanjševanjem ali večjo učinkovitostjo oksidacijske presnove in z vzdrževanjem koncentracij krvnega sladkorja (tudi lipidov LDL) na spodnji meji. Odstranjevanje ali preprečevanje škode je mogoče povečati z zvečanjem aktivnosti antioksidantov, antioksidacijskih encimov (dodatki v prehrani, stimulacija celičnih sistemov), z ojačenjem imunskega sistema (eliminacijo stresa), z upočasnjevanjem celične delitve ali s spodbujanjem izločanja rastnih dejavnikov.

Pomembno je, da je mogoče doseči te cilje z ustreznim življenjskim slogom. Gre zlasti za prehrabene navade, telesno aktivnost in izpostavljenost zunanjim škodljivostim. V zvezi s prehrano gre zato, da uživamo le toliko hrane, kot je porabimo, in da si pri tem ne ustvarjamo zaloga. Pomembno je, da dobimo zadostno količino zaščitnih snovi, med njimi so mnogi vitamini v primernih oblikah. Telesna aktivnost naj bo redna in pretežno v obliki vzdržljivostne vadbe, intenzivnost pa prilagojena trenutni zmogljivosti posameznika tudi glede na degenerativne bolezni.

## Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Anici Plemenitaš in mag. Neji Potočnik za koristne pripombe.

## Literatura

- Powell DH. The nine myths of aging. New York: WC Freeman and Co., 1998.
- Ricklefs RE, Finch CE. Aging. A natural history. New York: Scientific American Library, 1995.
- Lithgow GJ, Kirkwood BL. Mechanisms and evolution of aging. *Science* 1996; 273: 80.
- Rusting RL. Why do we age? *Sci Am* 1992; 267: 130-41.
- Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996; 273: 59-63.
- Covelli V, Mouton D, Di Majo V, Bouthillier Y, Bangrazi C, Mevel JC, Rebessi S, Doria G, Biozzi G. Inheritance of immune responsiveness, life span, and disease incidence in interline crosses of mice selected for high or low multispecific antibody production. *J Immunol* 1989; 142: 1224-34.
- Beharka AA, Wu D, Han SN, Meydani SN. Macrophage prostaglandin production contributes to the age-associated decrease in T cell function which is reversed by the dietary antioxidant vitamin E. *Mech Ageing Dev* 1997; 93: 59-77.
- McCance KL. Altered cellular and tissue biology. In: McCance KL, Huether SE eds. *Pathophysiology: The biologic basis for disease in adults and children*, 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1997: 44-81.
- Kowald A, Kirkwood TBL. A network theory of ageing: the interaction of defective mitochondria, aberrant proteins, free radicals and scavengers in the ageing process. *Mutation Res* 1996; 316: 209-36.
- Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1965; 37: 614.
- Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991; 350: 569-73.
- Allsopp RC, Harley CB. Evidence for a critical telomere length in senescent human fibroblasts. *Exp Cell Res* 1995; 219: 130-6.
- Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11190-4.
- Buchkovich KJ, Greider CW. Telomerase regulation during entry into the cell cycle in normal human T cells. *Mol Biol Cell* 1996; 7: 1443-54.
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279: 349-52.
- Lavie L, Reznick A, Gershon D. Decreased protein and puromycinil-peptide degradation in livers of senescent mice. *Biochem J* 1982; 202: 47-51.

- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *UCA Rad Lab Rep* 1955; p. 3078 (cit. McCance KL/8/).
- Yang W, Sun AY. Paraquat-induced free radical reaction in mouse brain microsomes. *Neurochem Res* 1998; 23: 47-53.
- Mohazzab HKM, Kaminski PM, Wolin MS. Lactate and PO2 modulate superoxide anion production in bovine cardiac myocytes: potential role of NADH oxidase. *Circulation* 1997; 96: 614-20.
- Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 228: 1042-50.
- Lehninger AL. Principles of biochemistry. 2. izdaja. New York: Worth Publishers, Inc., 1982, pp. 476-510.
- Ozawa K. The redox theory and liver disease. *Karger Gazette* 1994; 58: 4-6.
- Marcinkiewicz J, Grabowska A, Chain BM. Modulation of antigen-specific T-cell activation in vitro by taurine chloramine. *Immunology* 1998; 94: 325-30.
- Sampson JB, Ye Y, Rosen H, Beckman JS. Myeloperoxidase and horseradish peroxidase catalyze tyrosine nitration in proteins from nitrite and hydrogen peroxide. *Arch Biochem Biophys* 1998; 356: 207-13.
- Duffy S, So A, Murphy TH. Activation of endogenous antioxidant defenses in neuronal cells prevents free radical-mediated damage. *J Neurochem* 1998; 71: 69-77.
- Burke WJ, Kristal BS, Yu BP, Li SW, Lin TS. Norepinephrine transmitter metabolite generates free radicals and activates mitochondrial permeability transition: a mechanism for DOPEGAL-induced apoptosis. *Brain Res* 1998; 787: 328-32.
- Yu BP, Chen JJ, Kang CM, Choe M, Maeng YS, Kristal BS. Mitochondrial aging and lipoperoxidative products. *Ann NY Acad Sci* 1996; 786: 44-56.
- Chaney SG. Principles of nutrition II: Micronutrients. In: Devlin TM ed. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*, 3rd ed. New York: Wiley-Liss, Inc., 1992: 1115-47.
- Zaveršnik H. Pomen magnezija v medicini. *Zdrav Vestn* 1982; 51: 159-64.
- Lin CS, Liu CY, Sun YL, Chang LC, Chiu YT, Huang SY, Lin JH, Yang PC, Chu R, Huang MC, Mao SJ. Alteration of endogenous antioxidant enzymes in naturally occurring hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Mol Biol Int* 1997; 43: 1253-63.
- De Haan JB, Francesca C, Ianello R, Bladier C, Kelner MJ, Kola I. Elevation in the ratio of Cu/Zn-superoxide dismutase to glutathione peroxidase activity induces features of cellular senescence and this effect is mediated by hydrogen peroxide. *Hum Mol Gen* 1996; 5: 283-92.
- Inoue N, Ramasamy S, Fukai T, Nerem RM, Harrison DG. Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circ Res* 1996; 79: 32-7.
- Pavlin R. Ubikinon (koencim Q<sub>10</sub>). *Zdrav Vestn* 1997; 66: 137-40.
- Pavlin R. Melatonin. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 313-20.
- Marcinkiewicz J, Grabowska A, Chain BM. Modulation of antigen-specific T-cell activation in vitro by taurine chloramine. *Immunology* 1998; 94: 325-30.
- Fernandez-Checa JC, Kaplowitz N, Garcia-Ruiz C, Colell A, Miranda M, Mari M, Ardite E, Morales A. GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am J Physiol* 1997; 273: G7-17.
- Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochem Biophys Acta* 1995; 1271: 195-204.
- Double KL, Maywald M, Schmittel M, Riederer P, Gerlach M. In vitro studies of ferritin iron release and neurotoxicity. *J Neurochem* 1998; 70: 2492-9.
- Jan J, Jiang DH. Desferrioxamine and vitamin E protect against iron and MPTP-induced neurodegeneration in mice. *J Neural Transm* 1997; 104: 469-81.
- Bostick RM. Diet and nutrition in the etiology and primary prevention of colon cancer. In: Bendich A, Deckelbaum RJ eds. *Preventive nutrition*. Totowa, NJ: Humana Press, 1997: 57-95.
- Quinlan GJ, Mumby S, Pepper J, Gutteridge JM. Plasma 4-hydroxy-2-nonenal levels during cardiopulmonary bypass, and their relationship to the iron-loading of transferrin. *Biochem Mol Biol Int* 1994; 34: 1277-82.
- Yu BP, Chen JJ, Kang CM, Choe M, Maeng YS, Kristal BS. Mitochondrial aging and lipoperoxidative products. *Ann NY Acad Sci* 1996; 786: 44-56.
- Wallace DC. Mitochondrial DNA in aging and disease. *Sci Am* 1997; 277: 40-7.
- Cortopassi GA, Wang E. There is substantial agreement among interspecies estimates of DNA repair activity. *Mech Age Develop* 1996; 91: 211-8.
- Satoh M, Kuroiwa T. Organization of multiple nucleoids and DNA molecules in mitochondria of a human cell. *Exp Cell Res* 1991; 196: 137-40.
- Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell J. *Molecular cell biology*, 3rd ed. New York: Scientific American Books, 1996.
- Melov S, Schneider JA, Day BJ, Hinerfeld D, Coskun P, Mirra SS, Crapo JD, Wallace DC. A novel neurological phenotype in mice lacking mitochondrial manganese superoxide dismutase. *Nat Genet* 1998; 18: 159-63.
- Krakauer DC, Mira A. Mitochondria and germ-cell death. *Nature* 1999; 400: 125.
- Chen JJ, Yu BP. Alterations in mitochondrial membrane fluidity by lipid peroxidation products. *Free Radic Biol Med* 1994; 17: 411-8.
- Laganiera S, Yu BP. Modulation of membrane phospholipid fatty acid composition by age and food restriction. *Gerontology* 1993; 39: 7-18.
- Chen JJ, Bertrand HA, Yu BP. Inhibition of adenine nucleotide translocator by lipid peroxidation products. *Free Radic Biol Med* 1995.

52. Kristal BS, Park BK, Yu BP. 4-hydroxyhexenal is a potent inducer of the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem* 1996; 271: 6033-8.
53. Yang JC, Cortopassi GA. Induction of the mitochondrial permeability transition causes release of the apoptogenic factor cytochrome c. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 624-31.
54. Schaur RJ, Dussing G, Kink E, Schauenstein E, Posch W, Kukovetz E, Egger G. The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal is formed by—and is able to attract—rat neutrophils in vivo. *Free Radic Res* 1994; 20: 365-73.
55. Grune T, Siems WG, Schonheit K, Blasig IE. Release of 4-hydroxynonenal, an aldehydic mediator of inflammation, during postischemic reperfusion of the myocardium. *Int J Tissue React* 1993; 15: 145-50.
56. Van Winkle WB, Snuggs M, Miller JC, Buja LM. Cytoskeletal alterations in cultured cardiomyocytes following exposure to the lipid peroxidation product, 4-hydroxynonenal. *Cell Motil Cytoskeleton* 1994; 28: 119-34.
57. Welch WJ. How cells respond to stress. *Sci Am* 1993; 268: 34-41.
58. Guidot DM, Repine JE, Kitlowski AD, Flores SC, Nelson SK, Wright RM, McCord JM. Mitochondrial respiration scavenges extramitochondrial superoxide anion via a nonenzymatic mechanism. *J Clin Invest* 1995; 96: 1131-6.
59. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation product N sup epsilon - (carboxymethyl) lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997; 99: 457-68.
60. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Glucose and aging. *Sci Am* 1987; 256: 82-9.
61. Sell DR, Lane MA, Johnson WA, Masoro EJ, Mock OB, Reiser KM, Fogarty JF, Cutler RG, Ingram DK, Roth GS, Monnier VM. Longevity and the genetic determination of collagen glycoxidation kinetics in mammalian senescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 485-90.
62. Kristal BS, Jackson CT, Chung HY, Matsuda M, Nguyen HD, Yu BP. Defects at center P underlie diabetes-associated mitochondrial dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 823-33.
63. Vlassara H. Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Ann Med* 1996; 28: 419-26.
64. Monnier VM, Stevens VJ, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation, sulphydryl oxidation, and aggregation of lens proteins in experimental sugar cataracts. *J Exp Med* 1979; 150: 1098-107.
65. Jarisch A, Krieg T, Hunzelmann N. Regulation of collagen expression by interleukin-1 beta is dependent on donor age. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 287-90.
66. Ichikawa K, Yoshinari M, Iwase M, Wakisaka M, Doi Y, Iino K, Yamamoto M, Fujishima M. Advanced glycosylation end products induced tissue factor expression in human monocyte-like U937 cells and increased tissue factor expression in monocytes from diabetic patients. *Atherosclerosis* 1998; 136: 281-7.
67. Bierhaus A, Illmer T, Kasper M, Luther T, Quehenberger P, Tritschler H, Hans, Wahl P, Ziegler R, Muller M, Nawroth PP. Advanced glycation end product (AGE) - Mediated induction of tissue factor in cultured endothelial cells is dependent on RAGE. *Circulation* 1997; 96: 2262-71.
68. Kawamura M, Heinecke JW, Chait A. Pathophysiological concentrations of glucose promote oxidative modification of low density lipoprotein by a superoxide-dependent pathway. *J Clin Invest* 1994; 94: 771-8.
69. Matsui J, Onuma T, Tamasawa N, Suda T. Effects of advanced glycation end products on the generation of macrophage-mediated oxidized low-density lipoprotein. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 338-42.
70. Otnad E, Parthasarathy S, Sambrano GR, Ramprasad MP, Quehenberger O, Kondratenko N, Green S, Steinberg D. A macrophage receptor for oxidized low density lipoprotein distinct from the receptor for acetyl low density lipoprotein: partial purification and role in recognition of oxidatively damaged cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1391-5.
71. Sambrano GR, Steinberg D. Recognition of oxidatively damaged and apoptotic cells by an oxidized low density lipoprotein receptor on mouse peritoneal macrophages: role of membrane phosphatidylserine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1396-400.
72. Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, Bailie KE, Lyons TJ, McCance DR, Baynes JW. Accumulation of maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1993; 91: 2463-9.
73. McCance DR, Dyer DG, Dunn JA, Bailie KE, Thorpe SR, Baynes JW, Lyons TJ. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 2470-8.
74. Jiaan DB, Seftel AD, Fogarty J, Hampel N, Cruz W, Pomerantz J, Zuik M, Monnier VM. Age-related increase in an advanced glycation end product in penile tissue. *World J Urol* 1995; 13: 369-75.
75. Sakata N, Meng J, Jimi S, Segawa M, Takebayashi S. Aging of aorta and atherosclerosis—role of nonenzymatic glycation of collagen. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1995; 32: 336-43.
76. Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, Motomura T, Hashimoto K, Yamamoto H, Sato B, Okada S, Kishimoto T. Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 439-46.
77. Tajiri Y, Moller C, Grill V. Long-term effects of aminoguanidine on insulin release and biosynthesis: evidence that the formation of advanced glycosylation end products inhibits B cell function. *Endocrinology* 1997; 138: 273-80.
78. Gladstone IM, Levine RL. Oxidation of proteins in neonatal lungs. *Pediatrics* 1994; 93: 764-8.
79. Levine RL, Garland D, Oliver CN et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1990; 186: 464-78.
80. Melov S, Hinerfeld D, Esposito L, Wallace DC. Multi-organ characterization of mitochondrial genomic rearrangements in ad libitum and caloric restricted mice show striking somatic mitochondrial DNA rearrangements with age. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 974-82.
81. Cutler GG. Human longevity and aging: possible role of reactive oxygen species. *Ann NY Acad Sci* 1991; 621: 1-28.
82. Kristal BS, Koopmans SJ, Jackson CT, Ikeno Y, Park BJ, Yu BP. Oxidant-mediated repression of mitochondrial transcription in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 813-22.
83. Trounce I, Byrne E, Marzuki S. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing. *Lancet* 1989; 1: 637-9.
84. Butterfield DA, Howard BJ, Yatin S, Allen KL, Carney JM. Free radical oxidation of brain proteins in accelerated senescence and its modulation by N-tert-butyl-alpha-phenylnitron. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 674-8.
85. Sohal RS, Sohal BH, Orr WC. Mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide generation, protein oxidative damage, and longevity in different species of flies. *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 499-504.
86. Jazwinski SM. Longevity, genes, and aging. *Science* 1996; 273: 54-9.
87. Orr WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in drosophila melanogaster. *Science* 1994; 263: 1128-30.
88. Sohal RS, Agarwal A, Agarwal S, Orr WC. Simultaneous overexpression of copper- and zinc-containing superoxide dismutase and catalase retards age-related oxidative damage and increases metabolic potential in *Drosophila melanogaster*. *J Biol Chem* 1995; 270: 15671-4.
89. Melov S, Lithgow GJ, Fischer DR, Tedesco PM, Johnson TE. Increased frequency of deletions in the mitochondrial genome with age of *Caenorhabditis elegans*. *Nucleic Acids Research* 1995; 23: 1419-25.
90. Weindruch R. Caloric restriction and aging. *Sci Am* 1996; 274: 32-8.
91. Castilho RF, Kowaltowski AJ, Vercesi AE. 3,5,3'-triiodothyronine induces mitochondrial permeability transition mediated by reactive oxygen species and membrane protein thiol oxidation. *Arch Biochem Biophys* 1998; 354: 151-7.
92. Lane MA, Baer DJ, Rumpler WV, Weindruch R, Ingram DK, Tilmont EM, Cutler RG, Roth GS. Calorie restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4159-64.
93. Lane MA, Ball SS, Ingram DK, Cutler RG, Engel J, Read V, Roth GS. Diet restriction in rhesus monkeys lowers fasting and glucose-stimulated glucoregulatory end points. *Am J Physiol* 1995; 268: E941-8.
94. Kristal BS, Yu BP. Dietary restriction augments protection against induction of the mitochondrial permeability transition. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 1269-77.
95. Heydari AR, You S, Takahashi R, Gutschmann A, Sarge KD, Richardson A. Effect of caloric restriction on the expression of heat shock protein 70 and the activation of heat shock transcription factor 1. *Dev Genet* 1996; 18: 114-24.
96. Feuers RJ, Duffy PH, Leakey JA, Turturro A, Mittelstaedt RA, Hart RW. Effect of chronic caloric restriction on hepatic enzymes of intermediary metabolism in the male Fischer 344 rat. *Mech Ageing Dev* 1989; 48: 179-89.
97. Kang CM, Kristal BS, Yu BP. Age-related mitochondrial DNA deletions: effect of dietary restriction. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 148-54.
98. Folsom AR, Ensrud KE. Cardiovascular benefits of endurance exercise. In: Shephard RJ, Astrand P-O eds. *Endurance in sport*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 420-33.
99. Arner P. Impact of exercise on adipose tissue metabolism in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: Suppl 4: S18-21.
100. Horber FF, Kohler SA, Lippuner K, Jaeger P. Effect of regular physical training on age-associated alteration of body composition in men. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 279-85.
101. Schuit AJ, Schouten EG, Kluff C, de Maat M, Menheere PP, Kok FJ. Effect of strenuous exercise on fibrinogen and fibrinolysis in healthy elderly men and women. *Thromb Haemost* 1997; 78: 845-51.
102. Julius S, Palatini. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypert* 1997; 15: 3-17.
103. Shephard RJ, Shek PN. Potential impact of physical activity and sport on the immune system—a brief review. *Br J Sports Med* 1994; 28: 247-55.
104. Finucane P, Giles LC, Withers RT et al. Exercise profile and subsequent mortality in an elderly Australian population. *Aust NZJ Public Health* 1997; 21: 155-8.
105. Shephard RJ. Other health benefits of physical activity. In: Shephard RJ, Astrand P-O eds. *Endurance in sport*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 516-28.
106. Pollock ML, Lowenthal DT, Graves JE, Carroll JF. The elderly and endurance training. In: Shephard RJ, Astrand P-O eds. *Endurance in sport*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 390-406.
107. Ginot J. Activités physiques et sportives et vieillissement: comment repousser la survenue de la dépendance. *Bull Acad Natl Med* 1995; 179: 1493-503.
108. Petrella RJ, Lattanzio PJ, Nelson MG. Effect of age and activity on knee joint proprioception. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76: 235-41.
109. Kihlstrom M, Ojala J, Salminen A. Decreased level of cardiac antioxidants in endurance-trained rats. *Acta Physiol Scand* 1989; 135: 549-54.

110. Poulsen HE, Loft S, Vistisen K. Extreme exercise and oxidative DNA modification. *J Sports Sci* 1996; 14: 343-6.
111. Ginsburg GS, Agil A, O'Toole M, Rimm E, Douglas PS, Rifai N. Effects of a Single bout of ultraendurance exercise on lipid levels and susceptibility of lipids to peroxidation in triathletes. *JAMA* 1996; 276: 221-5.
112. Frankiewicz-Jozko A, Faff J, Sieradzian-Gabelska B. Changes in concentrations of tissue free radical marker and serum creatine kinase during the post-exercise period in rats. *Eur J Appl Physiol* 1996; 74: 470-4.
113. Quintanilha AT, Packer L. Vitamin E, physical exercise and tissue oxidative damage. *Ciba Found Symp* 1983; 101: 56-69.
114. Mena P, Maynar M, Gutierrez JM, Maynar J, Timon J, Campillo JE. Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. *Int J Sports Med* 1991; 12: 563-6.
115. Oh-ishi S, Kizaki T, Nagasawa J, Izawa T, Komabayashi T, Nagata N, Suzuki K, Taniguchi N, Ohno H. Effects of endurance training on superoxide dismutase activity, content and mRNA expression in rat muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 326-32.
116. Kim JD, Yu BP, McCarter RJ, Lee SY, Herlihy JT. Exercise and diet modulate cardiac lipid peroxidation and antioxidant defenses. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 83-8.
117. Joyeux M, Ribouot C, Bourlier V, Verdeti J, Durand A, Richard MJ, Godin-Ribuot D, Demenge P. In vitro antiarrhythmic effect of prior whole body hyperthermia: implication of catalase. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 3285-92.
118. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996; 726: 49-56.
119. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 1999; 400: 418-9.
120. Kumar CT, Reddy VK, Prasad M, Thyagaraju K, Reddanna P. Dietary supplementation of vitamin E protects heart tissue from exercise-induced oxidant stress. *Mol Cell Biochem* 1992; 111: 109-15.
121. De la Fuente M, Hernanz A, Collazos ME, Barriga C, Ortega E. Effects of physical exercise and aging on ascorbic acid and superoxide anion levels in peritoneal macrophages from mice and guinea pigs. *J Comp Physiol [B]* 1995; 165: 315-9.
122. Ivy JL, Young JC, Craig BW, Kohrt WM, Holloszy JO. Ageing, exercise and food restriction: effects on skeletal muscle glucose uptake. *Mech Ageing Dev* 1991; 61: 123-33.
123. Crawford DR, Schools GP, Salmon SL, Davies KJ. Hydrogen peroxide induces the expression of adapt15, a novel RNA associated with polysomes in hamster HA-1 cells. *Arch Biochem Biophys* 1996; 325: 256-64.

## V tej številki so sodelovali:

asist. Tit Albreht, dr. med., specialist socialne medicine, Inštitut za varovanje zdravja RS Ljubljana, Katedra za socialno medicino, higieno in medicino dela, MF Ljubljana

prim. Matija Cevc, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za žilne bolezni, KC Ljubljana

prof. dr. Jože Drinovec, dr. med., specialist internist, Krka Ljubljana

asist. mag. Marjana Glaser, dr. med., specialistka internistka, Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, SB Maribor

dr. Damjan Glavač, dipl. ing. kemije, Inštitut za patologijo, MF Ljubljana

prof. dr. Martin Janko, dr. med., specialist nevropsihiater, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana

prof. dr. Zora Konjajev, dr. med., specialistka pediatrija, Ljubljana

Marko Korošec, dr. med., Inštitut za klinično venrofiziologijo, KC Ljubljana

prof. dr. Tomo Korošec, dipl. slavist, Fakulteta za družbene vede Ljubljana

Franc Košir, dipl. iur., Zavod za zdravstveno zavarovanje, Ljubljana

asist. dr. Mitja Košnik, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

prof. dr. Aleš Krbavčič, dipl. farm., Fakulteta za farmacijo Ljubljana

prim. prof. dr. Gorazd Lešničar, dr. med., specialist internist in infektolog, Splošna bolnišnica Celje

prof. dr. Jože Mencinger, dip.oec., Univerza v Ljubljani

dr. Pika Meško-Brguljan, dipl. ing., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

asist. dr. Mija Meznarič-Petruša, dr. med., Inštitut za anatomijo, MF Ljubljana

Vladimir Mlinarič, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za gastroenterologijo, KC Ljubljana

prof. dr. Rudi Pavlin, dr. med., Ljubljana

doc. dr. Borut Peterlin, dr. med., Ginekološka klinika, KC Ljubljana

prof. dr. Pavel Poredoš, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za žilne bolezni, KC Ljubljana

doc. dr. Anton Prijatelj, dr. med., specialist medicine dela, Nova Gorica

doc. dr. Metka Ravnik-Glavač, dipl. ing. kemije, Inštitut za biokemijo in Inštitut za patologijo, MF Ljubljana

dr. Zlata Remškar, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

prof. dr. Vito Starc, dr. med., Inštitut za fiziologijo, MF Ljubljana

Sabina Škrjat-Kristan, dr. med., Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

prof. dr. Jurij Šorli, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

dr. Bojan Tepeš, dr. med., specialist internist, Zdravilišče Rogaška Slatina

mag. Jernej Završnik, dr. med., specialist pediater, Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca Maribor

doc. dr. Janez Zidar, dr. med., specialist nevrolog, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana

prof. dr. Miha Žargi, dr. med., specialist otorinolaringolog, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, KC Ljubljana

Pregledni prispevek/Review article

# ŽIVALSKI MODELI V GENSKEM ZDRAVLJENJU CISTIČNE FIBROZE

ANIMAL MODELS IN GENE THERAPY OF CYSTIC FIBROSIS

Metka Ravnik-Glavač,<sup>1,2</sup> Damjan Glavač<sup>2</sup><sup>1</sup> Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana<sup>2</sup> Laboratorij za molekularno genetiko, Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Prispelo 1999-03-04, sprejeto 1999-09-07; ZDRAV VESTN 1999; 68: 673-9

**Ključne besede:** cistična fibroza; regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi; CFTR; živalski modeli; miš; ovca; opica; gensko zdravljenje

**Izvleček** – Izhodišča. Cistična fibroza (CF) je ena najpogostejših monogenih bolezni bele populacije. Ker še ni zdravil, ki bi pozdravila to smrtno bolezen, je eden od možnih najobetavnejših načinov zdravljenja gensko zdravljenje. Ker so pljučne bolezni pri cistični fibrozi najpogostejši vzrok smrti, so pljuča glavno tarčno mesto za gensko zdravljenje. Pri vnosu genov v celice pa so se pokazale številne zapreke, ki so predvsem povezane z učinkovitostjo vnosa gena, imunskim odgovorom na vektorje za vnos gena in izbiro najprimernejših tarčnih pljučnih celic. Da bi lahko dosegli napredek na področju genskega zdravljenja CF, je potrebno usmeriti raziskave v boljše razumevanje osnovnih principov bolezni in fiziologije pljuč, kar pa bo mogoče predvsem s pomočjo primernih živalskih modelnih sistemov.

**Zaključki.** Predstavljeni so živalski modeli cistične fibroze. Mišji model cistične fibroze, pridobljen s strategijo homologne rekombinacije, je za enkrat edini obstoječi živalski model z okvarjenim genom *Cfr*. Vendar pa miška s CF ni razvila pljučne bolezni, ki je najpogostejša značilnost CF pri človeku. Ovca s CF bo zaradi večjih podobnosti v anatomiji in delovanju ovčjih in človeških pljuč primernejši model za študij tehnik vnosa genov in vrednotenje uspešnosti in varnosti. Ovco s CF bo mogoče pridobiti z odkritjem naravnih mutacij v genu *cfr* ovce ali z uporabo homologne rekombinacije v celicah zarodka ovce in kloniranja.

Čeprav so že razvili izvorne celične linije opic, pa bo verjetno trajalo še kar nekaj časa, da bo mogoče narediti velike živalske modele človeških genetskih bolezni. Zato smo izdelali alternativno strategijo za pridobitev naravnih živalskih modelov z recesivnimi boleznimi, ki temelji na genetski analizi genomske DNA. Na kratko opisujemo naš pristop za iskanje naravnih heterozigotov v genu *cfr* opic. Če se bo izkazalo, da ima opičji homozigot za mutacijo v *cfr* zares cistično fibrozo, bodo omogočeni neposredni poskusi genskega zdravljenja na razvijajoči se patofiziologiji pljučne bolezni in vrednotenje rezultatov zdravljenja.

V prispevku razpravljamo tudi o razlogih, smiselnosti in opravičljivosti uporabe živalskih modelov pri razvoju genskega zdravljenja cistične fibroze.

**Key words:** cystic fibrosis; cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; CFTR; animal models; mouse; sheep; non-human primate; gene therapy

**Abstract** – Background. Cystic fibrosis (CF) is one of the most common monogenic disease in white population. The ultimate incurability of this lethal disease calls for novel therapeutic strategies, among them gene therapy is one of the most promising. As the respiratory consequences of the disease are largely responsible for the mortality of the CF, the lungs are the obvious target site for gene therapy. Several problems related to gene transfer have arised concerning the efficiency of transfer, immune response to viral vectors, and the choose of the most relevant lung cells to target. To achieve a progress in CF gene therapy better understanding of fundamental principles of the disease and of lung physiology are needed for what appropriate animal models are crucial.

**Conclusions.** Animal models of cystic fibrosis are represented. The mouse model of CF generated by homologous recombination is at the moment the only existing animal model with mutated *Cfr* gene. However, CF mouse didn't develop lung disease, the most characteristic feature of CF in humans.

The ovine model of CF would possibly be more appropriate model for studing gene transfer techniques and for evaluating of efficiency and safety, because of the greather similarity in anathomy and function of ovine and human lungs. Ovine model of CF could be produced from naturally *cfr* mutated sheep or with homologous recombination of embrional stem cells and cloning.

Although monkey's stem cell lines have been developed it will probably take some time before lage animal models of human genetic diseases will be generated. For this reason we have developed an alternative strategy to produce natural animal model of recessive disease based on genetic analysis of genomic DNA. We introduce our approach for searching of natural heterozygotes for *cfr* mutation in monkeys. If it will turn out that monkey homozygous for *cfr* mutations really develop CF the direct testing of gene therapy on progressive pathophysiology of lung disease will be possible along with evaluation of treatment results.

The reasons and rationales for using animal models in developing gene therapy for cystic fibrosis are also discussed.

## Uvod

Poznanih je več kot 5000 genetskih bolezní, ki jih pri ljudeh povzročajo mutacije v enem samem genu. Za večino monogenetskih bolezní ni dokončnega zdravila, zato je smiseln pristop za zdravljenje teh bolezní: 1. ugotoviti gen, ki je odgovoren za nastanek bolezní, 2. razumeti vlogo produkta tega gena pri zdravem in bolnem človeku, 3. razviti pristop za zdravljenje. Eden od možnih novih načinov zdravljenja genetskih bolezní je gensko zdravljenje (1). Gensko zdravljenje pri človeku trenutno pomeni vnos in izražanje rekombinantnih genov v somatskih, nespolnih celicah, z namenom, da bi zavrlí ali preprečili določeno bolezen. Številni poskusi genskega zdravljenja potekajo pri cistični fibrozi (CF), ki je zato postala modelna bolezen za študij genskega zdravljenja. Vendar pa to ni naključje. Cistična fibroza je namreč bolezen, ki ogroža številna mlada življenja; deduje se avtosomno recesivno, gen, ki je, kadar je mutiran, odgovoren za nastanek bolezní, pa je že bil odkrit. Poleg tega cistične fibroze s sedaj poznanimi metodami ni mogoče ozdraviti. Vsa ta dejstva, povezana še z razvojem tehnologije vnosa genov v človeške celice, so spodbudila številne poskuse na celičnih linijah in živalih in tudi že omogočila klinične poskuse prve faze genskega zdravljenja bolnikov s cistično fibrozo. Vendar pa je po začetnem navdušenju za gensko zdravljenje pred nekaj leti zdaj nastopilo tudi razočaranje, ko so se pojavile številne nove zapreke, povezane predvsem z učinkovitostjo vnosa gena, imunskim odgovorom na vektorje, s pomočjo katerih se gen vnaša, in, z novimi spoznanji o vlogi proteina CFTR v različnih pljučnih celicah, tudi z izbiro najprimernejših celic in vektorjev za vnos normalnega gena. Da bi lahko dosegli sprejemljiv napredek na področju genskega zdravljenja in prešli v drugo fazo klinične aplikacije pri ljudeh, je potrebno usmeriti raziskave v boljše razumevanje osnovnih principov bolezní in fiziologije pljuč, kar pa bo mogoče predvsem s pomočjo primernih živalskih modelnih sistemov.

## Cistična fibroza

Cistična fibroza je ena najpogostejših bolezní bele populacije, ki ogroža življenje približno vsakemu 2500. živorojenemu otroku. Bolezen je monogenetska in se deduje avtosomno recesivno. Prenašalci, to je heterozigoti za mutirani gen, so klinično zdravi. CF je povezana s številnimi napakami pri izločanju eksokrinih žlez, kar prizadene različna tkiva: pljuča, jetra, trebušno slinavko, prebavila, znojnice ter vode in žleze moških spolovil. Glavna klinična znaka bolezní sta ponavljajoča se in kronična okužba pljuč ter pankreasna insuficienca, biokemijsko pa so za CF značilne predvsem visoke vrednosti kloridnih ionov v znoju. Klinični znaki bolezní se razlikujejo od lažjih do zelo težkih oblik. Pri 5% do 10% bolnikov je prvi klinični znak bolezní meconium ileus, bolj značilna pa je podhranjenost (obilno blato, velik trebuh, slabo pridobivanje na teži), ki se pojavi v prvih letih življenja zaradi napak pri absorpciji maščob, kar vodi tudi do avitaminoze A, D ali K. Nekoliko kasneje se po navadi pojavijo problemi s pljučno boleznijo. Pljučna bolezen se razvija postopoma iz ob rojstvu normalnih pljuč, na katerih pa se že v zgodnjem otroštvu pokažejo mikroskopski znaki vnetij in okužb z bakterijami (2-4). Vnetne spremembe so opazne tudi v odsotnosti patogenov, vendar ni popolnoma jasno, ali je to začetni problem ali pa izvira iz oslabiljene možnosti s CF prizadetih pljuč, da odstranjujejo bakterije. Za pljuča bolnikov s CF je namreč značilen nenormalno viskosen mukus in slabo mukociliarno čiščenje, kar verjetno povzroči, da so pljuča dovzetna za kronične okužbe z bakterijami, predvsem s *Pseudomonas aeruginosa*. Kronične okužbe vodijo do trajnih lokalnih razširitev bronhijev (bronhiektazije) in končno do popolne okvare pljuč. Približno 90% bolnikov s CF umre zaradi pljučne bolezní. Zdravljenje CF z nado-

mestnimi encimi pankreasa in zdravili, ki omejujejo pljučne okužbe, je omogočilo, da vse več bolnikov živi do odraslosti, povprečna življenjska doba bolnikov je sedaj približno 29 let (5, 6). Vendar pa končna neozdravitev bolezní kličé po novih uspešnejših načinih zdravljenja, ki so predvsem usmerjena v zdravljenje pljučne bolezní pri CF.

## Molekularna biologija cistične fibroze

Gen, odgovoren za nastanek CF, je bil kloniran pred desetimi leti (7-9). Blizu 900 do sedaj poznanih mutacij v tem genu vodi do tvorbe okvarjenega proteina, imenovanega regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR - angleška kratica za Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) (CF Genetic Analysis Consortium), ki je s cAMP reguliran kloridni kanalček v apikalnih membranah in regulator drugih kanalčkov (10, 11). Odkritje primarne napake (mutiranega gena CFTR) je omogočilo boljše razumevanje molekularne biologije cistične fibroze. Mutacije v genu CFTR zmanjšajo ali uničijo s cAMP aktivirano prepustnost za klorove ione po vsaj dveh mehanizmih: preprečijo, da bi CFTR prišel od endoplazmatskega retikuluma do apikalne membrane v celici, ali pa CFTR izgubi svojo dejavnost (12, 13). Končni rezultat je zmanjšan prenos kloridov na apikalnih površinah epitelijskih celic. Kombinacija neprepustnosti za klorove ione in hiperabsorpcija Natrijevih ionov verjetno povzroči dehidracijo površinskih tekočin dihalnih poti, s tem pa je verjetno porušen najugodnejši volumen teh tekočin in zato tudi možnost za normalno odstranjevanje izločkov in bakterij. Drugi možni mehanizem povečane dovzetnosti za okužbe z bakterijami pa vključuje povečano količino asialoglikolipidov, receptorje za *Pseudomonas aeruginosa*, na površinah pljučnih celic (14).

Povezava med molekularno napako in klinično sliko bolezní še ni popolnoma razjasnjena in je verjetno zelo kompleksna (15). Pomanjkanje razumevanja nastanka pljučne bolezní pri CF izhaja iz nepopolnega poznavanja vloge CFTR v normalnih dihalnih poteh.

## Izražanje proteina CFTR in njegova vloga v dihalnih poteh

Z ugotovitvijo, kako se CFTR izraža v pljučih človeka, je bila dana osnova za razumevanje, katere celice v pljučih bi lahko bile patofiziološko pomembne za pljučno bolezen pri CF. Regulacija izražanja proteina CFTR in mRNA v pljučih je zelo natančno uravnavana. Raznolikost v izražanju proteina je prisotna tako z ozirom na različnost celic dihalne poti, pa tudi z ozirom na njihov anatomski položaj v pljučih. CFTR je prisoten predvsem v submukoznih žlezah in v manjši meri na površinskih epitelijskih celicah dihalnih poti (16-18). Možne tarčne celice za gensko zdravljenje CF so tako predvsem celice z migetalkami, celice brez migetalk in čašice površinskega epitelijskega dihalnih poti, kakor tudi submukozne žleze v intersticiju dihalnih poti (19).

V začetku so predpostavljali, da protein CFTR deluje le kot s cAMP regulirani membranski kanalček za kloride. Vendar je kmalu postalo jasno, da je patofiziologija pljučne bolezní pri CF mnogo bolj kompleksna, da bi jo lahko pripisovali le spremenjeni prepustnosti za klorove ione. Novejša raziskava so potrdile, da je CFTR vključen tudi v uravnavanje prevodnosti drugih membranskih kanalčkov. Prek interakcije z epitelijskimi natrijevimi kanalčki, občutljivimi na amilorid, zavira absorpcijo Na ionov (20). Kasnejši poskusi so pokazali, da CFTR uravnava tudi Na<sup>+</sup> kanalčke, ki niso občutljivi na amilorid (21). Uravnavanje prevodnosti za Na ione je v soglasju z vlogo CFTR pri uravnavanju tekočin in elektrolitov v dihalnih poteh. CFTR pa tudi olajšuje prenos ATP v navzven usmerjenih kloridnih kanalčkih (22). Nadalje je bilo pokazano, da CFTR obstaja tudi

kot znotrajcelični kloridni kanalček v epitelijskih celicah, kjer je njegova vloga povezana s sulfacijjo, sialilacijo in glikozilacijo izločenih in membransko vezanih glikoproteinov (23–25). CFtr pa ima verjetno tudi pomembno vlogo pri čiščenju bakterij iz dihalnih poti, kjer v epitelijskih celicah deluje kot receptor za *Pseudomonas aeruginosa* (26).

## Omejitve zdajšnjega zdravljenja in smiselnost razvoja genskega zdravljenja

Običajno zdravljenje cistične fibroze vključuje fizioterapijo prsnega koša, uporabo antibiotikov in encimov trebušne slinavke, ki olajšujejo absorpcijo maščob in tako izboljšajo prehranjenost. Novejše zdravljenje vključuje tudi uporabo mukolitčnih snovi, predvsem rekombinantnih človeških DNaz (rhDNase) (27), antiinflamatornih zdravil (28) in snovi, ki so usmerjene v popraviljanje napak prenosa ionov. Vendar pa so bili klinični preizkusi z zdravili, ki izboljšujejo mukociliarno čiščenje, nezadovoljivi, predvsem zaradi kratkotrajnega učinka zdravila (29). Kljub številnim novim poskusom zdravljenja pa se povprečna življenjska doba bolnikov v zadnjih petih letih ni spremenila, kar jasno kaže na to, da je potrebna nova strategija zdravljenja. Dejstvo, da ima protein CFTR številne vloge v celicah, in da zdravilo, ki bi bilo usmerjeno le v eno od teh dejavnosti, ne bi bilo popolno, kaže na to, da bo verjetno najbolj obetavna pot za nadzorovanje cistične fibroze gensko zdravljenje. Ker je pljučna bolezen najpogostejši vzrok bolehnosti in smrti pri CF, so pljuča vsekakor glavno tarčno mesto za gensko zdravljenje. S tem, da bi popravili napake v prenosu klorovih in natrijevih ionov, bi mogoče lahko normalizirali tekočine na površini dihalnih poti in tako izboljšali mukociliarno čiščenje. Če bi prišlo še do zmanjšanja števila bakterijskih receptorjev ali bi se ponovno vzpostavila dejavnost antimikrobnih peptidov, bi vse skupaj mogoče zmanjšalo in upočasnilo možnost kolonizacije bakterij (15).

## Problemi, povezani z genskim prenosom CFTR

Ker gensko zdravljenje pomeni popraviljanje okvarjenega gena v prizadetih somatskih celicah neposredno z dodajanjem ali nadomeščanjem okvarjenega gena z normalnim genom, je najpomembnejše, da se nova DNA vgradi v genom okvarjene celice na čim bolj stabilen način. Tudi izražanje te DNA mora biti pravilno uravnano. Zato je bilo največ naporov v genskem zdravljenju usmerjenih v vnos normalnih kopij okvarjenih genov v celice. Čeprav virusni in liposomski vektorji, ki se največ uporabljajo za vnos CFTR v pljučne celice, predstavljajo dokaj uspešen način za prenos gena, pa je za uspešno gensko zdravljenje CF potrebno rešiti še številne pomembne probleme, ki vključujejo:

1. Načrtovanje sistemov za prenos gena (vektorjev) in načinov za njihovo vnašanje v tarčne celice. 2. Uspešnost prenosa gena v dihalne poti. 3. Izbor najprimernejših celic za vnos gena. 4. Ugotavljanje uspešnosti vnosa gena.

1. Pri prvih poskusih genskega zdravljenja pri ljudeh je bil gen CFTR vnesen s pomočjo adenovirusov (30), kakor tudi z liposomskimi vektorji (31). Pri vnosu gena s pomočjo virusov so zasledili izražanje CFTR, tako v zgornjem kot tudi v spodnjem delu dihalnih poti. Zaskrbljujoča pa so predvsem vnetja, ki nastanejo po večkratnih aplikacijah, in kratkotrajno izražanje vnesenega gena. Za razliko od virusnih vektorjev so liposomi sorazmerno nestrupeni in ne povzročajo imunskega odgovora. Vendar pa je pri vnosu gena v nosni epitel in nižje dihalne poti s pomočjo kationskih liposomov v obliki aerosolov pri večini bolnikov prišlo le do rahlih in kratkotrajnih (nekaj dni) sprememb v funkciji CFTR kot kloridnega kanalčka (32, 33).

2. Ena od normalnih dejavnosti dihalne poti je izločanje tujkov. To omogoča zelo uspešen sistem mukociliarnega čiščenja, ki pa zato predstavlja veliko oviro za prenos gena v površinske epitelijske celice, posebno pri bolnikih s CF, pri katerih se že v otroštvu naredijo gosti izločki. Tudi ko je cDNA že v celici, je uspešnost izražanja gena omejena z uspešnostjo gibanja te cDNA prek citoplazme in njenega vstopa v jedro (34). Mehanizmi, ki so vključeni v ta proces, pa so še popolnoma neznani. Največjo oviro pri prenosu zunanjih genov predstavlja imunski sistem. Prepoznavanje virusnih proteinov in nastanek nevtralizirajočih protiteles predstavlja problem predvsem pri ponavljajočih se aplikacijah prenosa genov prek virusnih vektorjev (35).

3. Heterogenost v izražanju in dejavnosti proteina CFTR v pljučih predstavlja številne zapreke pri snovanju (načrtovanju) genskega zdravljenja za pljučno bolezen pri CF. Zastavljajo se številna vprašanja: a) Ali bo zadostovalo gensko ciljanje površinskega epitelijskega dihalnih poti ali pa bo potreben prenos gena tudi v submukozne žleze? b) Ali bo za vzpostavitev endogene dejavnosti proteina CFTR, potrebna regulacija izražanja gena, ker se CFTR izraža različno v celicah dihalnih poti, ki so po funkciji različne? c) Katere od številnih pljučnih celic, ki izražajo CFTR, so patofiziološko najbolj primerne za popraviljanje kronične okužbe z bakterijami? Z različno vrsto celic pa je povezan tudi različen sistem za vnašanje genov.

Da bi lahko odgovorili na ta vprašanja, bodo potrebni številni poskusi, ki pa bodo morali počakati, dokler se ne razvijejo primerni živalski modeli (19).

## Živalski modeli

Številni poskusi za vrednotenje uspešnosti genskega zdravljenja so bili izvedeni na modelnih živalih. Te modelne živali vključujejo miši (36–39), podgane (40–43), zajce (44), vsadke človeških bronhialnih celic v žabe (45–48) in opice (43, 49, 50). Vendar je končno uspešnost prenosa genov mogoče vrednotiti le z ugotovitvijo, ali se je patofiziologija s cistično fibrozo prizadetih dihalnih poti po genskem prenosu obrnila na bolje ali vsaj ustavila. To pa pomeni, da je treba imeti razvite živalske modele, prizadete s cistično fibrozo, s pomočjo katerih bi lahko rekonstruirali patološko napredovanje pljučne bolezni (19). Z vsaditvijo človeških bronhialnih celic v žabo so bile uspešno ugotovljene nekatere celične napake, ki nastanejo v dihalnih poteh pri CF (45, 46, 51). Vendar pa imajo ti modelni sistemi slabosti, ker ne dajejo imunskega odgovora, manjka pa jim tudi celotna fiziologija pljuč.

## Mišji model cistične fibroze

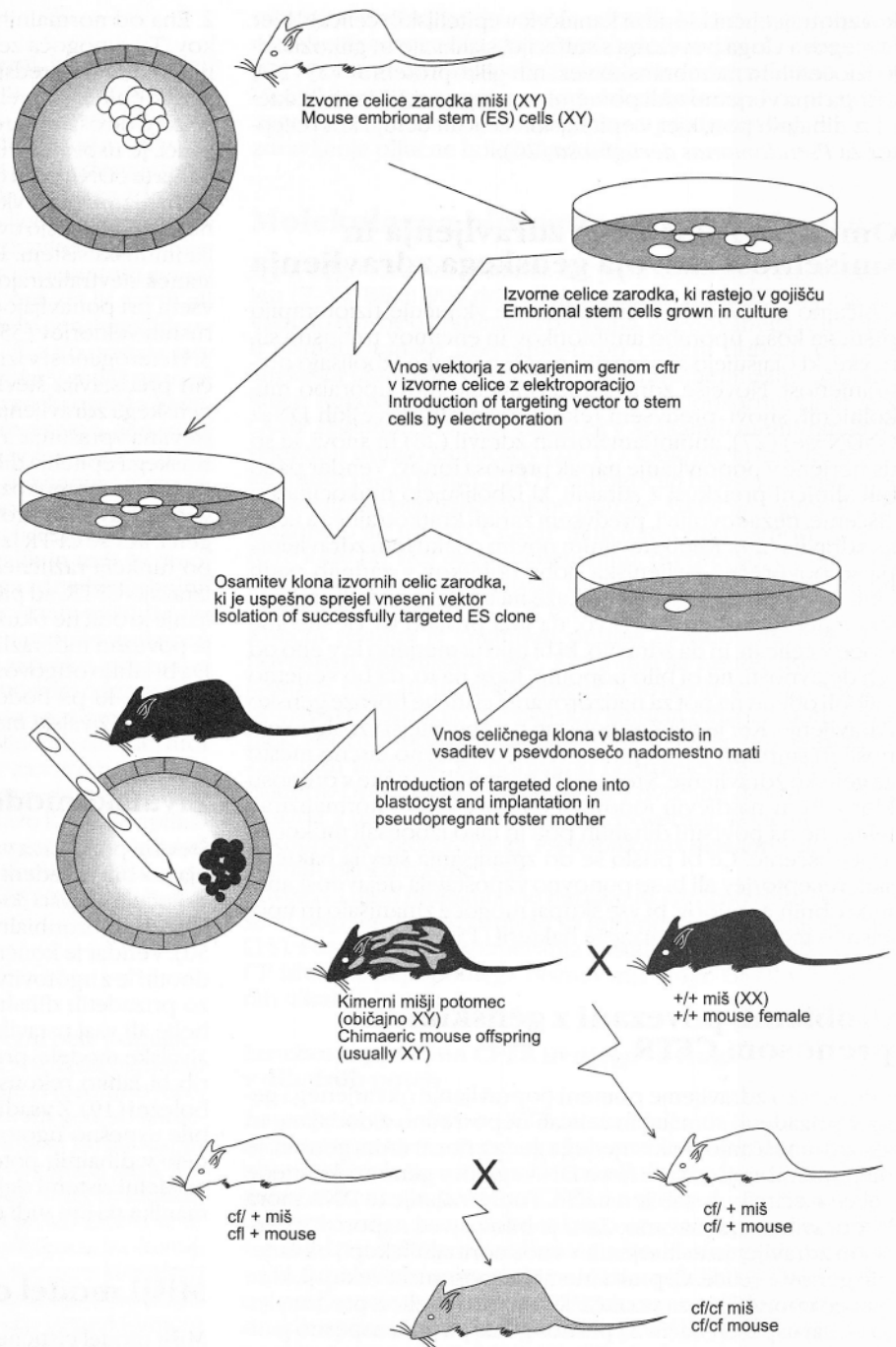
Mišji model cistične fibroze je za enkrat edini obstoječi živalski model. Tri leta po osamitvi gena CFTR pri človeku so naredili številne mišje modele te bolezni (52–54). Prva stopnja, ki je omogočila nastanek miške s CF, je bila izolacija mišjega homologa človeškega CFTR (55). Mišji cftr je v 78% aminokislinskih identičen človeškemu CFTR in večina mutacij, ki povzročajo CF pri človeku, leži v predelih, ohranjenih pri miški, kar kaže na ohranjenost funkcije tega proteina med vrstama. Najprej so v mišjem genu uničili predel okrog eksona 10 (to je mesto deltaF508 mutacije, najbolj pogoste mutacije, ki pri človeku povzroča CF) in miško s cistično fibrozo naredili s pomočjo strategije homologne rekombinacije.

## Pridobitev CF miške s homologno rekombinacijo

Homologna rekombinacija je normalen celični proces, ki dovoljuje recipročen prenos DNA med dvema sparjenima (homolognima) kromosomoma med mejozo. Ta proces pa se lahko izkoristi tudi za neposredno spreminjanje določenega ge-

na. Zunanja DNA se vnese na točno določeno mesto v genom s tem, da se uporabi predel homologije med vnese-no in tarčno DNA. Ta metoda, ki se ime-njuje ciljanje gena (angl. gene targeting), se je hitro razvila v metodo za natančno spreminjanje genov v celičnih kulturah. Eno največjih tehnoloških dosežkov v genetiki miške je možnost gojenja mno-gozmožnih (pluripotentnih) zarodko-vih izvornih celičnih linij. Embrionske izvorne celice izhajajo iz notranje celič-ne mase blastocist mišjih zarodkov, ki se lahko razmnožujejo na gojišču. Te za-rodkove izvorne celice je mogoče ge-netsko spreminjati. Ko se nato tako spre-menjene vbrizgajo v blastocisto gostitelja, se normalno razvijajo in prispeva-jo k vsem tkivom miške, vključno spol-nim celicam. Slika 1 shematsko prika-zuje stopnje pri nastanku miške, ki je homozigotna za spremenjeni gen *cftr*. Najprej je potrebno v celično linijo za-rodkovih izvornih celic, ki imajo spre-menjen gen za barvo dlak (svetla bar-va), vnesti vektor, ki vsebuje ciljani gen in označevalce, s katerimi se nadalje lah-ko loči med celicami, ki so vneseni ve-ktor sprejele ali ne. Pozitivne celice se nato očistijo in mikrovbrizgajo v blasto-cel blastociste, ki izhajajo iz miške z različ-no barvo dlak (temno). Blastocisto se nato kirurško vnese v maternico pseu-donoseče miške, kjer se začne razvoj za-rodka. Nekatere od skotenih mišk so ki-merne, kar pomeni, da so nastale iz vne-senih izvornih celic in gostiteljske bla-stociste. Te miške so lahko prepoznav-ne zaradi barve kože, ki je zmes tem-ne in svetle barve. Večina kimernih miši je moškega spola, in če so izvorne celice prispevale tudi k nastanku njih-ovih spolnih celic, bo združenje s temno-dlakimi miškami vodilo do mišk s pisa-nimi kožuhi. Vendar pa bo le polovica takih miši heterozigotnih (*cf/+*) za spre-menjeni gen. Po križanju dveh hetero-zigotov lahko nastane potomec (verjet-nost 1:4), ki je homozigot za spre-menjeni gen (*cf/cf*) (1).

Uporabljeni sta bili dve različni strate-giji genskega ciljanja za uničenje mišje-ga *Cftr*. S pomočjo nadomestnih vektor-jev so nekateri raziskovalci nadomestili predel gena *Cftr* s homolognim DNA za-poredjem, ki je bilo spremenjeno v ko-dirajočem delu (54, 56), drugi so upora-bili insercijske vektorje, s pomočjo ka-terih so vnesli nepopolni ekson 10 v plazmidu, ki je vseboval kodon za končanje prepisa (53), ali pa so ustvarili podvojeva-nje pravilnega eksona 3, kar je vodilo do spremembe bralne-ga okvira in prezgodnjega končanja prepisa (57). Ne glede na kakšen način je bil spremenjen ciljani gen, so bile pri vseh nastalih CF miših opažene nepravilnosti v s cAMP regulirani kloridni prevodnosti, kar je značilno za cistično fibrozo (54, 58-60). Vse CF miške so imele podoben patofiziološki fenotip, ki je vključeval črevesne nepravilnosti. Pri večini miši (okoli 90%) je bila črevesna napaka tako velika, da so umrle ob rojstvu ali kmalu po njem zaradi črevesnega zastoja, ki je podo-



Sl. 1. Strategija homologne rekombinacije z okvarjenim *cftr* genom za pridobitev mišjega modela cistične fibroze. Potek je natančno opisan v besedilu članka.

Fig. 1. Strategy of homologous recombination with mutated *cftr* gene for generation of mouse model for cystic fibrosis. Procedure is described in details in the text.

ben t. i. *meconium ileus*. Le večina mišk, ki so bile pridobljene z metodo insercije ciljanega gena v eksonu 10, je preživela do odraslosti (61).

Čprav pri človeku natančen mehanizem nastanka pljučne bolezni še ni poznan, pa je najbolj verjetno, da submukozne žleze igrajo najpomembnejšo vlogo. Akumulacija mucina in kronične okužbe s patogeni, kot *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* in v novejšem času tudi z *Burkholderia cepacia*, vodi do obsežnih pljučnih poškodb. Med človekom in mišjo so velike razlike v anatomiji pljuč. Miš ima zelo malo submukoznih žlez, ki so prisotne le v sapniku, zato je bilo



vprašanje, ali bo miš sploh razvila pljučno bolezen. Podobno kot pri človeku nobena miš ob rojstvu ni imela boleznih dihal. Pri nekaterih živalih so opazili razširitev acinusov in nabiranje mukoze v mukoznih žlezah žrela (57) ter atrofijo tkiva seroznih žlez v sinusih v povezavi z rahlo razširitvijo vodov nosne sluznice in zgornjega dela sapnika. Opažena je bila tudi hiperplazija čašic zgornjih dihalnih poti (56). Nadalje so pri miški s CF ugotovili zmanjšano možnost za čiščenje patogenov, ki so povezani s CF (*Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*). Nekateri miši so razvili tudi na patogen specifično histopatologijo, kar je značilno tudi za bolnike s CF (53, 61). Vendar pa miši niso razvile pljučne okužbe, najbolj razširjene značilnosti CF pri ljudeh.

Ravno tako ni bilo opaženih bolezenskih sprememb v trebušni slinavki miši s CF. Elektrofiziološka analiza mišjega pankreasa je pokazala, da se izražanje kloridnih kanalčkov močno razlikuje med glodalci in človekom in da za razliko od človeka, kjer je CFTR najmočneje izražen v trebušni slinavki, pri miši izražanje ni veliko. Možno je, da del aktivnosti kloridnih kanalčkov v mišjem pankreasu kompenzirajo s kalcijem aktivirani kloridni kanalčki, ki so tu močno izraženi (62).

Kljub temu da je bilo narejenih veliko miši z različnimi mutacijami v genu *Cftr*, lahko rečemo, da nobena od teh miši nima cistične fibroze, boleznih, katere primarna značilnost je ponavljajoča se okužba pljuč in nezadostnost v delovanju pankreasa. Miš s CF ima normalno delovanje trebušne slinavke, rahlo bolezen dihalnih poti in skrajšano življenje. Večina miši s CF pa umre zaradi črevesne boleznih. Kljub razočaranju ob teh ugotovitvah pa ni dvoma, da je miš s CF razjasnila številna in sprožila nova vprašanja, povezana z mehanizmom CF (63).

Miš z manjkajočim ali poškodovanim *Cftr* pa je kljub temu omogočala študij postopkov za varno in uspešno gensko zdravljenje. Po vnosu *Cftr* cDNA s kationskimi lipidi v respiratorne poti miši s CF se je pri le-teh popravila napaka, povezana s prevodnostjo za klorove ione (38). S pomočjo miši s CF bo mogoče določiti, kako uspešen, ponovljiv in koliko časa trajajoč bo posamezen način genskega zdravljenja, tako da bo najprimernejši način zdravljenja lahko prenesen v klinično prakso. Prav zaradi obetajočih rezultatov na miših je bila dovoljena uporaba DNA liposomov v prvi fazi kliničnih poskusov na človeku (31, 64).

## Ovca s CF

Z določitvijo *Cftr* cDNA ovce se je izkazalo, da sta ovčji in človeški protein CFTR dosti bolj podobna, kot je podobnost med mišjim in človeškim CFTR. Ovčji in človeški *cfr* sta enaka v 90,8%, mišji in človeški CFTR le v 77,7% aminokislinskega zaporedja. Prav tako je med ovco in človekom zelo velika podobnost v izražanju CFTR v različnih tkivih, tudi v času embrionalnega razvoja (65).

Z intenzivnim raziskovanjem ovčjega pljučnega epitelijskega fiziološki ravni je bilo ugotovljeno, da obstajajo velike podobnosti v anatomiji, delovanju in elektrofiziologiji ovčjih in človeških pljuč (66–68). Ugotovljena je bila tudi precejšnja podobnost v ravni izražanja CFTR v pankreasu ovce in človeka (65).

Obstaja torej velika verjetnost, da bo mutirani CFTR gen v ovci vplival na patofiziologijo pljuč in pankreasa in da bo zato ovca s CF primernejši model za študij boleznih kot miš (63).

Zaradi anatomije dihalnih poti bodo ovce tudi primernejši model za študij tehnik za vnos genov ter za vrednotenje uspešnosti in varnosti postopkov genskega prenosa. Zaradi daljšega življenja ovac v primerjavi z mišmi bo tudi lažje izvajati dlje trajajoče terapevtske postopke. S pomočjo ovčjih modelov CF se odpira tudi možnost zdravljenja CF *in utero*, saj je znano, da se začnejo že v tretjem mesecu razvoja zarodka mašiti vodi trebušne slinavke pri človeku (69).

Kakšne so možnosti za pridobitev ovce s CF? Tebbutt SJ s sod. je poročal o odkritju potencialne mutacije v genu *Cftr* ovce, kar bi lahko pomenilo možen način za pridobitev ovce s CF (70). Drug možen pristop vključuje uporabo ciljanja genov. Vendar bo za ta pristop potrebno premagati še ovire, povezane z uspešnostjo homologne rekombinacije v celicah zarodka ovce, ki jih bo nadalje mogoče uporabiti v poskusih kloniranja. Ugotoviti bo potrebno življenjsko dobo teh celic v gojišču in njihovo zmožnost, da ohranijo mnogozmožnost v fazi G0 celičnega cikla (63).

## Opičji model cistične fibroze

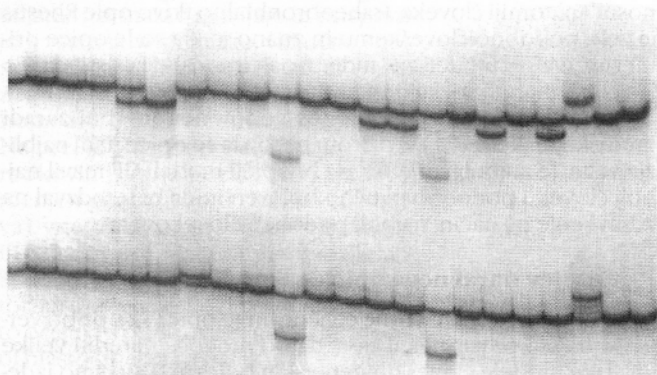
Verjetno so opice najbolj primerni modeli za proučevanje uspešnosti in varnosti genskega zdravljenja s CF prizadetih pljuč. Od vseh živalskih vrst je anatomija nosu opic najbližja nosni anatomiji človeka, traheobronhialno tkivo opic Rhesus je zelo podobno človeškemu in znano je, da so le opice primerni živalski modeli za študij napak imunskega sistema. To je zelo pomembno, kajti izkazalo se je, da so bili nekateri najbolj obetavni vektorji za prenos genov neuporabni zaradi imunske reakcije (71). Z ozirom na to, da so opice nam najbližja vrsta, je najbolj verjetno, da bi opičji modeli CF razvil najbolj človeku podobno pljučno bolezen in da bi se odzval na zdravljenje na način, najbolj podoben človekovemu.

### Pridobitev naravnega opičjega modela CF

Čeprav so že razvili izvirne celične linije opic (72), pa bo verjetno trajalo še kar nekaj časa, da bo mogoče narediti velike živalske modele človeških genetskih boleznih. Zato smo izdelali alternativno strategijo za pridobitev naravnih živalskih modelov z recesivnimi boleznimi, ki temelji na genetski analizi genomske DNA. Podrobnosti te strategije bodo objavljene (Wine JJ in sod., članek v pripravi). Tu jih bomo le na kratko opisali. Pristop za iskanje naravnih mutacij v genu *Cftr* opic so nam omogočile tri stvari: 1. že prej omenjeno odkritje gena *CFTR* pri človeku; 2. verižna reakcija s polimerazo v kombinaciji z metodo polimorfni konformacij enoverižne DNA in analizo heterodupleksov (PCR-SSCP/HA - angl. kratica za Polymerase Chain Reaction-Single-Stranded Conformational Polymorphism/Heteroduplex Analysis), ki smo jo optimizirali prav za gen *CFTR* in nam omogoča uspešno iskanje neznanih mutacij (73, 74), in 3. velike populacije opic v raziskovalnih centrih v ZDA. Naš namen je v populaciji opic najti naravnega neprizadetega prenašalca cistične fibroze, ki je heterozigot za mutacijo v genu *Cftr*. Ni namreč splošno poznano, da je celo pri redkih recesivnih genetskih boleznih sorazmerno visoka pogostost prenašalcev (heterozigotov). Tako je na primer pri recesivni bolezni s frekvenco 1/1.000.000 pogostost prenašalcev 1/500. Pri ljudeh je bilo do sedaj odkritih blizu 900 mutacij v genu *CFTR*, ki povzročajo CF. Pogostost mutacij se močno razlikuje med populacijami, od 1/20 v nekaterih severnoevropskih populacijah do 1/400 v Aziji, kar ustreza pogostosti boleznih od 1/1600 do 1/640.000. Izredno visoka frekvenca CF mutiranega gena v Evropi je predvsem zaradi zelo pogoste mutacije deltaF508.

Naše delo temelji na predpostavki, da mutacije *CFTR* v azijskih populacijah (kjer je najnižja incidenca CF med človeškimi populacijami) predstavljajo oceno za pogostost *CFTR* mutacij pri opicah. Če je naša predpostavka pravilna pri tem, da upoštevamo, da je občutljivost PCR-SSCP/HA metode za iskanje mutacij vsaj 75%, imamo 95% možnosti, da v populaciji 2000 opic najdemo prenašalca mutiranega gena *Cftr*. Da bi testirali pravilnost naše predpostavke, smo izolirali genomsko DNA iz blizu 2000 opic, izdelali začetne oligonukleotide za PCR pomnoževanje posameznih eksonov in intronskih povezav v opičjem *Cftr*, analizirali celotni gen s PCR-SSCP/HA metodo in določili nukleotidno zaporedje. V celoti smo določili genom-

sko zaporedje gena *Cftr* Rhesus opic in ugotovili, da je ta v 98,3% identičen človeškemu v kodirajočem in v 91,1% v mejnih intronskih zaporedjih (75). Naš cilj je analizirati celoten gen pri 2000 živalih, kar pomeni 50.000 eksonov. Do sedaj smo testirali 23 eksonov pri 1315 opicah, kar predstavlja 58% od zastavljenega cilja. Odkrili smo 41 različnih mutacij (primer sl. 2) in le tiste, ki so bile v delu gena, ki je popolnoma ohranjen prek 10 živalskih vrst, od morskega psa do človeka, smo obravnavali kot možne mutacije, ki povzročajo bolezen. Če smo za mutacije ugotovili, da spremenijo funkcijo proteina, je bil za nekatere opice, ki so bile heterozigotne za take mutacije, že začet program za vzrejo homozigotov. Če se bo izkazalo, da ima opičji homozigot za mutacijo v *Cftr* zares cistično fibrozo, bodo omogočeni neposredni poskusi na patofiziologiji pljučne bolezni in vrednotenje rezultatov zdravljenja.



Sl. 2. Ugotavljanje mutacij z neizotopno konformacijsko analizo. Prikazana je analiza eksona 13 gena *cftr* različnih opičjih DNA vzorcev. Sprememba v vzorcu potovanja pomeni različno v nukleotidnem zaporedju v tem delu gena. Natančen položaj in naravo spremembe nato določimo s sekvenciranjem.

Fig. 2. Mutation detection with non-isotopic conformational analysis. Analysis of *cftr* gene exon 13 of various monkeys' DNA samples is represented. Different migration pattern means altered nucleotide sequence in analyzed region of the gene. The exact position and nature of the nucleotide change is then determined with sequencing.

## Razprava, zaključki

Ali obstaja dovolj velik razlog, da vzredimo bolne živali, če predpostavimo, da bosta ovca s CF in opica s CF razvili patologijo, podobno cistični fibrozi pri človeku?

Prihodnost genskega zdravljenja bo verjetno usmerjena v gensko zdravljenje s CF prizadetih zarodkov. Pokazano je bilo namreč, da se CFTR protein izraža v zgodnji embriogenezi človeka, kar kaže na to, da ta protein verjetno igra pomembno vlogo v razvoju zarodka (76-78). Napake v CFTR lahko vodijo do zgodnjih neonatalnih patoloških sprememb (79, 80). Zato bo verjetno smiselno poskusiti gensko zdravljenje zarodkov, saj je bolezen prisotna že ob rojstvu v obliki črevesnega zastoja ali pankreasne insuficience ali pa se pokaže v zgodnjem otroštvu v obliki prebavnih in pljučnih bolezni in je povezana z nepopravljivimi in napredujočimi okvarami teh organov. Vendar pa je zaradi številnih nerazjasnenih vidikov genskega zdravljenja ključno natančno razjasniti te nove pristope zdravljenja, kar pa bo mogoče le s pomočjo živalskih modelov. Prednost velikih živalskih modelov, kot so ovce, psi, prašiči in opice, je, da je pri njih mogoč prenos genov le v posamezne organe (81, 82). Postopki, vodeni s pomočjo ultrazvoka in transabdominalna fetoskopija, bodo lahko prilagojeni za vnašanje genov (83). Čeprav gensko zdravljenje zarodkov za enkrat še

ni izvedljivo, pa je že primeren čas, da se razmišlja o etičnih problemih takega genskega zdravljenja pri človeku. Za enkrat ni etičnih ovir za somatsko gensko zdravljenje zarodka, če se je pri tem možno izogniti prenosu gena v zarodkove spolne celice. Vse to pa bo potrebno šele razjasniti na osnovi intenzivnih poskusov na primernih živalskih modelih. Današnji načini zdravljenja omogočijo v povprečju le življenje do okoli 30. leta starosti, veliko CF bolnikov s težko obliko bolezni še vedno umre v otroški dobi, zdravljenje vključuje vsakdanjo fizioterapijo, pogosto jemanje antibiotikov in pankreasnih nadomestnih encimov, kar močno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Nobenega dvoma ni, da bi živalski modeli pospešili razvoj uspešnejšega zdravljenja. Poleg tega še ne vemo, kakšno natančno bo izražanje CF bolezni pri živalih in jih bo mogoče celo lahko zdraviti z običajnimi metodami ali z novimi metodami genskega zdravljenja. Če imamo vse to v mislih, potem lahko rečemo, da je pridobivanje velikih živalskih modelov cistične fibroze smiselno in opravičljivo.

## Literatura

- Morrow BE, Kuchelapati R. Molecular genetic medicine. In: Meyers RA ed. Encyclopedia of molecular biology and molecular medicine. 1<sup>st</sup> ed. Vol. 4. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1996: 100-5.
- Drumm ML. Cystic fibrosis. In: Meyers RA ed. Encyclopedia of molecular biology and molecular medicine. 1<sup>st</sup> ed. Vol. 1. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1996: 425-35.
- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1075-82.
- Abman SH, Ogle JW, Harbeck RJ, Butler-Simon N, Hammond KB, Accurso FJ. Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. *J Pediatr* 1991; 119: 211-7.
- Elborn JS. Fourth annual North American and 1990 International Cystic Fibrosis Conference. *Thorax* 1991; 46: 72-3.
- Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis [editorial]. *Thorax* 1996; 51: 971-2.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA [published erratum appears in *Science* 1989, Sep. 29; 245: 1437]. *Science* 1989; 245: 1066-73.
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
- Bear CE, Li CH, Kartner N et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992; 68: 809-18.
- Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science* 1991; 253: 202-5.
- Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256: 774-9.
- Drumm ML, Collins FS. Molecular biology of cystic fibrosis. *Mol Genet Metab* 1993; 3: 33-68.
- Saiman L, Prince A. Pseudomonas aeruginosa pili bind to asialoGM1 which is increased on the surface of cystic fibrosis epithelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1875-80.
- Davies JC, Geddes DM, Alton EW. Prospects for gene therapy for cystic fibrosis [published erratum appears in *Mol Med Today* 1998, Sep. 4: 381]. *Mol Med Today* 1998; 4: 292-9.
- Engelhardt JF, Wilson JM. Gene therapy of cystic fibrosis lung disease. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44: Suppl 1: 165-7.
- Treize AE, Buchwald M. In vivo cell-specific expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Nature* 1991; 353: 434-7.
- Jacquot J, Puchelle E, Hinrasky J et al. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in airway secretory glands [see comments]. *Eur Respir J* 1993; 6: 169-76.
- Jiang Q, Engelhardt JF. Cellular heterogeneity of CFTR expression and function in the lung: implications for gene therapy of cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 12-31.
- Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels [see comments]. *Science* 1995; 269: 847-50.
- Zhang Y, Yankaskas J, Wilson J, Engelhardt JF. In vivo analysis of fluid transport in cystic fibrosis airway epithelia of bronchial xenografts. *Am J Physiol* 1996; 270: C1326-35.
- Egan M, Flotte T, Afione S et al. Defective regulation of outwardly rectifying Cl<sup>-</sup> channels by protein kinase A corrected by insertion of CFTR [see comments]. *Nature* 1992; 358: 581-4.

23. Lukacs GL, Chang XB, Kartner N, Rotstein OD, Riordan JR, Grinstein S. The cystic fibrosis transmembrane regulator is present and functional in endosomes. Role as a determinant of endosomal pH. *J Biol Chem* 1992; 267: 14568-72.
24. Barasch J, Kiss B, Prince A, Saiman L, Gruenert D, al-Awqati Q. Defective acidification of intracellular organelles in cystic fibrosis [see comments]. *Nature* 1991; 352: 70-3.
25. Bradbury NA, Jilling T, Berta G, Sorscher EJ, Bridges RJ, Kirk KL. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR [see comments]. *Science* 1992; 256: 530-2.
26. Pier GB, Grout M, Zaidi TS, Goldberg JB. How mutant CFTR may contribute to *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S175-82.
27. Ranasinha C, Assoufi B, Shak S et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolised recombinant human DNase I in adults with stable stage cystic fibrosis [see comments].
28. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 332: 848-54.
29. Graham A, Hasani A, Alton EW et al. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1993; 6: 1243-8.
30. Zabner J, Couture LA, Gregory RJ, Graham SM, Smith AE, Welsh MJ. Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis. *Cell* 1993; 75: 207-16.
31. Caplen NJ, Alton EW, Middleton PG et al. Liposome-mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis [see comments] [published erratum appears in *Nat Med* 1995, Mar; 1: 272]. *Nat Med* 1995; 1: 39-46.
32. Gill DR, Southern KW, Mofford KA et al. A placebo-controlled study of liposome-mediated gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Gene Ther* 1997; 4: 199-209.
33. Porteous DJ, Dorin JR, McLachlan G et al. Evidence for safety and efficacy of DOTAP cationic liposome mediated CFTR gene transfer to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *Gene Ther* 1997; 4: 210-8.
34. Zabner J, Ramsey BW, Meeker DP et al. Repeat administration of an adenovirus vector encoding cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1996; 97: 1504-11.
35. Zabner J, Zeiher BG, Friedman E, Welsh MJ. Adenovirus-mediated gene transfer to ciliated airway epithelia requires prolonged incubation time. *J Virol* 1996; 70: 6994-7003.
36. Yang Y, Nunes FA, Berencsi K, Gonczol E, Engelhardt JF, Wilson JM. Inactivation of E2a in recombinant adenoviruses improves the prospect for gene therapy in cystic fibrosis. *Nat Genet* 1994; 7: 362-9.
37. Kaplan JM, Armentano D, Sparer TE et al. Characterization of factors involved in modulating persistence of transgene expression from recombinant adenovirus in the mouse lung. *Hum Gene Ther* 1997; 8: 45-56.
38. Hyde SC, Gill DR, Higgins CF et al. Correction of the ion transport defect in cystic fibrosis transgenic mice by gene therapy. *Nature* 1993; 362: 250-5.
39. Alton EW, Middleton PG, Caplen NJ et al. Non-invasive liposome-mediated gene delivery can correct the ion transport defect in cystic fibrosis mutant mice [published erratum appears in *Nat Genet* 1993, Nov; 5: 312]. *Nat Genet* 1993; 5: 135-42.
40. Rosenfeld MA, Yoshimura K, Trapnell BC et al. In vivo transfer of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene to the airway epithelium. *Cell* 1992; 68: 143-55.
41. Logan JJ, Bebek Z, Walker LC et al. Cationic lipids for reporter gene and CFTR transfer to rat pulmonary epithelium. *Gene Ther* 1995; 2: 38-49.
42. Engelhardt JF, Litzky L, Wilson JM. Prolonged transgene expression in cotton rat lung with recombinant adenoviruses defective in E2a. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 1217-29.
43. Zabner J, Petersen DM, Puga AP et al. Safety and efficacy of repetitive adenovirus-mediated transfer of CFTR cDNA to airway epithelia of primates and cotton rats. *Nat Genet* 1994; 6: 75-83.
44. Flotte TR, Afione SA, Conrad C et al. Stable in vivo expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator with an adeno-associated virus vector. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10613-7.
45. Duan D, Sehgal A, Yao J, Engelhardt JF. Lef1 transcription factor expression defines airway progenitor cell targets for in utero gene therapy of submucosal gland in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 750-8.
46. Engelhardt JF, Schlossberg H, Yankaskas JR, Dudus L. Progenitor cells of the adult human airway involved in submucosal gland development. *Development* 1995; 121: 2031-46.
47. Goldman MJ, Yang Y, Wilson JM. Gene therapy in a xenograft model of cystic fibrosis lung corrects chloride transport more effectively than the sodium defect. *Nat Genet* 1995; 9: 126-31.
48. Engelhardt JF, Yang Y, Stratford-Perricaudet LD et al. Direct gene transfer of human CFTR into human bronchial epithelia of xenografts with E1-deleted adenoviruses. *Nat Genet* 1993; 4: 27-34.
49. Engelhardt JF, Simon RH, Yang Y et al. Adenovirus-mediated transfer of the CFTR gene to lung of nonhuman primates: biological efficacy study. *Hum Gene Ther* 1993; 4: 759-69.
50. Bout A, Perricaudet M, Baskin G et al. Lung gene therapy: in vivo adenovirus-mediated gene transfer to rhesus monkey airway epithelium. *Hum Gene Ther* 1994; 5: 3-10.
51. Goldman MJ, Litzky LA, Engelhardt JF, Wilson JM. Transfer of the CFTR gene to the lung of nonhuman primates with E1-deleted, E2a-defective recombinant adenoviruses: a preclinical toxicology study. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 839-51.
52. Snouwaert JN, Brigman KK, Latour AM et al. A murine model of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: S59-S64.
53. Dorin JR, Dickinson P, Alton EW et al. Cystic fibrosis in the mouse by targeted insertional mutagenesis [see comments]. *Nature* 1992; 359: 211-5.
54. Ratcliff R, Evans MJ, Cuthbert AW et al. Production of a severe cystic fibrosis mutation in mice by gene targeting. *Nat Genet* 1993; 4: 35-41.
55. Tata F, Stanier P, Wicking C et al. Cloning the mouse homolog of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Genomics* 1991; 10: 301-7.
56. Snouwaert JN, Brigman KK, Latour AM et al. An animal model for cystic fibrosis made by gene targeting. *Science* 1992; 257: 1083-8.
57. O'Neal WK, Hasty P, McCray PBJ et al. A severe phenotype in mice with a duplication of exon 3 in the cystic fibrosis locus. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1561-9.
58. Smith A. Pathogenesis of bacterial bronchitis in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 91-5.
59. Clarke LL, Harline MC. CFTR is required for cAMP inhibition of intestinal Na<sup>+</sup> absorption in a cystic fibrosis mouse model. *Am J Physiol* 1996; 270: G259-67.
60. Smith AE. Treatment of cystic fibrosis based on understanding CFTR. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 508-16.
61. Dickinson P, Dorin JR, Porteous DJ. Modelling cystic fibrosis in the mouse.
62. Gray MA, Wimpenny JP, Verdon B, McAlroy H, Argent BE. Chloride channels and cystic fibrosis of the pancreas. *Biosci Rep* 1995; 15: 531-41.
63. Harris A. Towards an ovine model of cystic fibrosis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2191-4.
64. Caplen NJ. Gene therapy: different strategies for different applications. *American Society of Gene Therapy: First Annual Meeting, Seattle, Washington, USA, 28-31 May 1998. Mol Med Today* 1998; 4: 374-5.
65. Tebbutt SJ, Wardle CJ, Hill DF, Harris A. Molecular analysis of the ovine cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2293-7.
66. Cotton CU, Lawson EE, Boucher RC, Gatzky JT. Bioelectric properties and ion transport of airways excised from adult and fetal sheep. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1542-9.
67. Olver RE, Robinson EJ. Sodium and chloride transport by the tracheal epithelium of fetal, new-born and adult sheep. *J Physiol (Lond)* 1986; 375: 377-90.
68. Wallace MJ, Hooper SB, Harding R. Role of the adrenal glands in the maturation of lung liquid secretory mechanisms in fetal sheep. *Am J Physiol* 1996; 270: R33-R40.
69. Reid CJ, Hyde K, Ho SB, Harris A. Cystic fibrosis of the pancreas: involvement of MUC6 mucin in obstruction of pancreatic ducts. *Mol Med* 1997; 3: 403-11.
70. Tebbutt SJ, Harris A, Hill DF. An ovine CFTR variant as a putative cystic fibrosis causing mutation. *J Med Genet* 1996; 33: 623-4.
71. Accurso FJ. Early pulmonary disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 400-3.
72. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG et al. Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7844-8.
73. Ravnik-Glavač M, Glavač D, Chernick M, di Sant'Agnese P, Dean M. Screening for CF mutations in adult cystic fibrosis patients with a directed and optimized SSCP strategy. *Hum Mutat* 1994; 3: 231-8.
74. Ravnik-Glavač M, Glavač D, Dean M. Sensitivity of single-strand conformation polymorphism and heteroduplex method for mutation detection in the cystic fibrosis gene. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 801-7.
75. Wine JJ, Glavač D, Hurlock G et al. Genomic DNA sequence of Rhesus (*M. mulatta*) cystic fibrosis (CFTR) gene. *Mamm Genome* 1998; 9: 301-5.
76. Tizzano EF, Buchwald M. Recent advances in cystic fibrosis research. *J Pediatr* 1993; 122: 985-8.
77. White NL, Higgins CF, Trezise AE. Tissue-specific in vivo transcription start sites of the human and murine cystic fibrosis genes. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 363-9.
78. Trezise AE, Ratcliff R, Hawkins TE et al. Co-ordinate regulation of the cystic fibrosis and multidrug resistance genes in cystic fibrosis knockout mice. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 527-37.
79. Boue A, Muller F, Nezelof C et al. Prenatal diagnosis in 200 pregnancies with a 1-in-4 risk of cystic fibrosis. *Hum Genet* 1986; 74: 288-97.
80. Boue J, Oberle I, Heilig R et al. First trimester prenatal diagnosis of adrenoleukodystrophy by determination of very long chain fatty acid levels and by linkage analysis to a DNA probe. *Hum Genet* 1985; 69: 272-4.
81. Pitt BR, Schwarz MA, Pilewski JM et al. Retrovirus-mediated gene transfer in lungs of living fetal sheep. *Gene Ther* 1995; 2: 344-50.
82. McCray PBJ, Armstrong K, Zabner J et al. Adenoviral-mediated gene transfer to fetal pulmonary epithelia in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1995; 95: 2620-32.
83. Coutelle C. Gene therapy approaches for cystic fibrosis. *Biologicals* 1995; 23: 21-5.

varno in učinkovito lajšanje bolečin, tudi ponoči



*zmaga nad bolečino*

**Tramal**<sup>®</sup>  
RETARD

**100 mg/150 mg/200 mg**

*samo 2 x na dan*



**Sestava:** *Tramal retard 100 mg:* V eni tableti je 100 mg tramadolijevega klorida.

*Tramal retard 150 mg:* V eni tableti je 150 mg tramadolijevega klorida.

*Tramal retard 200 mg:* V eni tableti je 200 mg tramadolijevega klorida.

**Oprema:** škatlica s 30 tabletami

**Izdeluje:** Bayer Pharma d.o.o. Ljubljana, Celovška 135, Ljubljana po licenci Grünenthal GmbH, Nemčija

**Bayer**   
Bayer Pharma d.o.o.

  
GRÜNENTHAL

Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu.

Pregledni prispevek/Review article

# PRIMERJAVA ZASEBNEGA IN JAVNEGA ZDRAVSTVA V RAZVITIH DRŽAVAH IN DRŽAVAH TRANZICIJE\*

## COMPARATION OF PRIVATE AND PUBLIC HEALTH CARE SERVICES IN THE DEVELOPED COUNTRIES AND IN COUNTRIES IN TRANSITION

Franc Košir

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Miklošičeva 24, 1000 Ljubljana

**Izvleček** – Izhodišča. V prispevku so prikazana razmerja in primerjave med zasebnim in javnim zdravstvom v nekaterih državah v tranziciji in v razvitih državah Evrope s Slovenijo. V državah, kjer je zdravstvena ureditev dobro zasidrana in ima dolgoletno tradicijo, v pretežni meri država organizira javne zdravstvene službe, v katerih delajo tako zdravniki zasebniki kot zaposleni. Več je zasebnega zdravstva, kjer se financira po posameznih področjih v pretežni meri iz zasebnih sredstev, prav tako je pomembno, kolikšen obseg zdravstvenih zmogljivosti je privatiziranih.

**Zaključki.** Države v tranziciji so šle v prehitro (pretežno) nekontrolirano privatizacijo in zasebno delo, kar je povzročilo preveliko ponudbo zdravstvenih storitev ob skromnih javnih sredstvih in majhni kupni moči prebivalstva. V Sloveniji smo pretežno uvedli le zasebno delo s koncesijo in zadržali obseg programov, s prostovoljnim zavarovanjem zdravstvu zagotovili znatna sredstva in s tem stabilizirali financiranje in poslovanje javne zdravstvene mreže. V naslednjem desetletju je pričakovati tudi v Sloveniji večanje obsega zasebnega dela in prostovoljnih zdravstvenih zavarovanj.

### Uvod

Zaradi pretekle družbene ureditve, v kateri smo v zadnjih štirih desetletjih uradno poznali le javno zdravstvo, se tudi v Sloveniji srečujemo z vprašanji in problemi privatizacije. Pred obravnavo te dokaj široke teme je potrebna natančnejša opredelitev pojmov in obsega razprave, kajti pojem privatizacije v zdravstvu pokriva: lastništvo zdravstvenih zmogljivosti, delovnopравни odnos zdravnikov in drugega zdravstvenega osebja, kot tudi način (vire) financiranja. Tako primerjamo javne in privatne zdravstvene zmogljivosti, delo v javnih (državnih) zavodih na primarni, sekundarni, terciarni ravni, lekarne, socialni in vzgojni zavodi itd., zasebno delo s koncesijo v javni mreži, zasebno delo brez koncesije, financiranje zdravstva iz javnih in zasebnih sredstev, kamor vključujemo prostovoljna (privatna) zavarovanja in neposredna plačila.

Podatki za vse te kategorije in za države v tranziciji, kot tudi za razvite države so silno nedostopni, dosegljivi so določeni podatki o zmogljivostih in načinu financiranja. Poudariti je tre-

**Abstract** – Background. This paper relates and compares private and public health care services in selected countries in transition and in the developed European countries on one side, and Slovenia. In the countries enjoying well established health care regulation with considerable tradition, the prevailing system is the state-sponsored public health care services, engaging both private practitioners and employed physicians. Private health care practice is present in notable scales, financed, by sectors, primarily from private funds; a further important factor is the extent of health care capacities privatised.

**Conclusions.** The countries in transition have embarked on a headlong (rampant) uncontrolled privatisation and promotion of private practice, which has resulted in surpluses of supply of health care services in the environment of scarce public funds and low citizens' purchasing power. In Slovenia, we have bounded these trends to instating private practice chiefly associated with a scheme of concessions while we have also retained the scope of programmes; furthermore, by means of voluntary health insurance, we have managed to provide the health care sector with considerable financial resources and thus stabilised the financing and operation of the public health care service. In the coming decade, Slovenia, likewise, envisages a progressive growth of the volume of private practice and voluntary health insurance policies.

ba, da se tržna gospodarstva v državah različno odzivajo v urejevanju »trga« na področju zdravstva, saj je to odvisno tako od večje ali manjše liberalizacije tržnega gospodarstva, sistema zdravstvenega varstva (Beverige, Bismarck, skandinavske ureditve), kot tudi stranke na oblasti. Pri zadovoljevanju zdravstvenih potreb namreč v pretežni večini demokratičnih in socialnih držav izhajajo iz javnega zdravstvenega interesa, torej z vidika čimboljšega zdravstvenega varstva vseh ljudi, ki so omejeni z razpoložljivimi viri. Zato so ves čas v iskanju kombinacije in razmerja med javnim in zasebnim zdravstvom, ki so pogojena tudi s tradicijo in stopnjo gospodarske razvitosti.

### Globalni razvoj razvitih družb in vpliv na zdravstvene sisteme

Končno poročilo Biomedicine Life Science Panela EU (1), ki so ga pripravili eksperti »FUTURES Projecta« za skupno raziskovalno službo komisije EU v Sevilli, nam ilustrira, kakšne

politične in družbeno relevantne trende lahko pričakujemo v naslednjih desetih letih. Pričakovana življenjska doba se bo še naprej podaljševala. V naslednjih 30 letih bi lahko delež ljudi, starih nad 60 let, poskočil na 50%. Zato se bo ustrezno povečalo število starostnih in kroničnih bolezni. Dejavniki ogrožanja, kot so premalo gibanja, neustrezna prehrana, tobak, alkohol in stres, povzročajo kronične bolezni, ki so v letu 1998 samo v ZDA stale 259 milijard dolarjev. Napovedi strokovnjakov kažejo, da se bo stanje še slabšalo. Zaradi vsega tega se bodo zdravstveni sistemi v Evropi gotovo spremenili, saj ne bodo mogli zagotoviti toliko storitev, kolikor jih bo zahtevalo prebivalstvo. Tudi v visoki starosti naj bi kakovost življenja zagotovili z napredno medicinsko tehniko in optimalno oskrbo (tudi na domu, za starostnike, ki potrebujejo oskrbo). Domovi za starejše občane bodo v naslednjih letih imeli posebno vlogo. V Franciji na primer zasledujejo v zadnjih 20 letih porast nege, pa tudi v primerjavi z drugimi državami so njihove številke že višje.

Privatizacija bo za gotovo ena izmed smeri razvoja v zdravstvu. Če upoštevamo število zaposlitev in izdatke, predstavlja danes zdravstvo enega glavnih sektorjev v gospodarstvu države in ga lahko primerjamo z avtomobilsko in kemično industrijo. Na Švedskem, na primer, se bo verjetno privatni sektor povečal in s tem razbremenil javni sistem zdravstvenega varstva. Tudi Anglija gre v tej smeri, saj od privatnega sektorja pričakuje hitro in fleksibilno reakcijo na zahteve pacientov, ki bodo istočasno prinesle korist ob nižjih stroških (cost-effectiv treatment).

Razvijanje novih zdravil, genske terapije in novih medicinskih tehnik je le nekaj raziskovalnih področij, ki bodo imela v naslednjih letih visoke dobičke. Vedno več privatnih raziskovalnih inštitutov si z raziskavami in patentiranjem svojih postopkov zdravljenja obeta obilno plačilo.

Številne države si zastavljajo vprašanje, do katere meje naj gre privatizacija v zdravstvu in prosto oblikovanje ponudbe in povpraševanja po zdravstvenih storitvah. Povsem privatno zdravstvo ne more zagotavljati uporabnikom enakovrednega dostopa do zadostne količine storitev, ki si jih še lahko privoščijo oz. zagotovijo (2).

## Privatizacija zdravstvenega sistema pri nas

Zdravstveno dejavnost pri nas opravljajo izvajalci (javni zdravstveni zavodi in zasebniki - koncesionarji) v mreži javne zdravstvene službe. Izven te mreže pa lahko delujejo zasebniki na primarni in sekundarni ravni zdravstvene dejavnosti, ne morejo pa delovati na terciarni ravni (3). Opravljajo lahko tudi lekarniško dejavnost. Na segmentu izven javne zdravstvene mreže se odpirajo možnosti ponudbe zdravstvenih storitev, ki niso na razpolago v javnem sektorju oziroma se ne krijejo iz obveznega zdravstvenega zavarovanja ter možnosti razvoja pravega trga zdravstvenih storitev. Privatizacija zdravstvenih zmogljivosti (zavodi, lekarne) se še ni začela.

V Sloveniji tudi nimamo jasno začrtane politike in odnosa do zasebne zdravstvene dejavnosti. Niti niso določeni kriteriji, na podlagi katerih bi se odločili, koliko naj bo delež zasebnega zdravstva v posamezni zdravstveni dejavnosti ali na kateri ravni je sploh dovoljeno opravljati zasebno dejavnost. Zakon sicer določa osnovne pogoje za zasebno zdravstveno dejavnost, vendar njen nadaljnji razvoj ni opredeljen (4).

Dinamika vstopanja v zasebno zdravniško prakso je bila največja v letih 1992 in 1993, ko je več kot polovica sedanjih zasebnikov pričela z aktivnostmi.

Po nekaterih podatkih iz ankete (Privatizacija zdravstva, 1998), ki je bila opravljena med zasebnimi zdravniki in zdravniki v javnih zavodih v Ljubljani, jih večina meni, da bi morali imeti v Sloveniji uravnoteženo razmerje med tema dvema sektorje-

ma, ki naj nudita konkurenčno iste storitve. Le peščica zasebnih zdravnikov je mnenja, da naj bodo storitve v zasebnem sektorju povsem nadstandardne ter za sloje prebivalstva z višjimi dohodki.

Z vključevanjem zasebnikov je Slovenija za enkrat dosegla dva pomembna cilja. Prvi je zadržati javne zdravstvene izdatke na okoli 7% BDP. Drugi cilj pa je bil povečati skrb za lastno zdravje in prenesti odgovornost na posameznika, ki si mora sam zagotoviti del sredstev za zdravstvene storitve. Tako se je udeležba zasebnih sredstev v zadnjih letih povzpela od 1,5% na okoli 13% v letu 1998 (niso všteta neposredna plačila, ampak le PZZ). Povsem odprta pa so še vprašanja privatizacije javnih zavodov, zdravstvenih domov, bolnišnic, lekarn. Pripravljeni naj bi bili le prvi osnutki in pogoji za privatizacijo lekarn in dveh bolnišnic.

## Javni in zasebni sektor v sistemih zdravstvenega zavarovanja v nekaterih vzhodnoevropskih državah

Večina vzhodnoevropskih držav se je v 1990. letih soočila s tranzicijo, ki je imela za posledico vzpostavitev sistemov zdravstvenega zavarovanja, večjo decentralizacijo in pojavljanje privatnih izvajalcev zdravstvenega varstva. Zaradi naraščajočih izdatkov zdravstvenih zavarovanj se je oblikovala politika prenašanja dela bremena zagotavljanja zdravstvenih storitev na pacienta, ki naj bi tako ravnal bolj racionalno. Večali pa so se predvsem programi in storitve zasebnih izvajalcev, ki jih javna zavarovanja niso mogla več pokrivati.

Tab. 1. Delež javnih in zasebnih izdatkov za zdravstvo v letu 1996.

	Javna sredstva <sup>1</sup>	Zasebna sredstva
Češka	94	6
Madžarska	85	15
Poljska	?	?
Slovaška	96	4
Slovenija	89	11

Vir: Health Care Systems in Central and Eastern Europe, öBIG, 1999.

Opomba: Sredstva za nadomestila plač in porodniške niso vključena v javne izdatke za zdravstvo.

? - ni podatka

Na Češkem se skupno število zaposlenih v zdravstvu povečuje. V zasebnem sektorju dela že kar 61% od vseh registriranih zdravnikov.

Na Madžarskem se je število zasebnih zdravnikov v osnovnem zdravstvenem varstvu povečalo, tako da je že tričetrť izmed njih zasebnikov. Število bolnišnic se je povečalo, 12 od 158 jih je zasebnih. Tudi število zasebnih lekarn se je povečalo. Na Poljskem so se prav tako v osnovnem zdravstvenem varstvu pojavili zasebniki, izven mreže javne zdravstvene službe pa predvsem kot zobozdravniki. Le majhen delež bolnišnic se je privatiziral, po letu 1990 pa so pričeli z zmanjševanjem števila postelj. Izdatki za zdravila so pri njih skokovito narasli zaradi odpiranja novih privatnih lekarn. Danes jih je več kot 90% zasebnih.

Slovaška nima zasebnih bolnišnic. Vse lekarne pri njih pa so postale zasebne. Število zasebnih zdravnikov<sup>2</sup> (njihovih medicinskih sester in ostalega osebja) se stalno povečuje v procesu privatizacije. Konec leta 1997 je bilo 40% vseh zdravnikov zasebnikov (večina zobozdravnikov).

V Sloveniji so javne vse bolnišnice, razen dveh (45 postelj), po letu 1990 se je število postelj znižalo. Več kot polovica lekarn

<sup>1</sup> To so sredstva zavarovalnic, državnih in občinskih proračunov.

<sup>2</sup> Mišljeni so zdravniki zasebniki, ki imajo sklenjene pogodbe z zdravstvenim zavarovanjem.

je zasebnih. Število zasebnikov se je povečalo. V letu 1997 je 13% osebnih zdravnikov, 34% zobozdravnikov in 12% spec. ambulantnih zdravnikov (out patient) delalo v zasebnem sektorju (6).

## Zasebni sektor v zahodnoevropskih državah

Tudi tam, kjer je zdravstvena ureditev dobro zasidrana in ima dolgoletno tradicijo, država organizira javne zdravstvene službe in zanje nosi odgovornost. Zasebniki se lahko pod določenimi pogoji vključijo v mrežo javne zdravstvene službe, lahko pa delujejo izven nje kot pravne osebe, ki ne zasledujejo javnih interesov, ampak profit. Motivi delovanja so povsem različni. Javni sektor želi zagotoviti vsem ljudem določen obseg in kakovost javnih storitev skladno s finančnimi zmogljivostmi in pravicami ljudi do teh storitev. Zasebniki pa opravljajo svojo dejavnost zaradi dobrega poslovnega uspeha in zato ravnajo bolj racionalno.

V razvitem svetu so lastniki materialnih zmogljivosti večjih zdravstvenih organizacij, ki opravljajo javno zdravstveno službo, praviloma država ali javni zavarovalni skladi. Možna pa je tudi zasebna naložba v materialne zmogljivosti zdravstvene dejavnosti, ki nudi zdravstvene storitve pacientom, ti pa si jih sami plačujejo ali pa plačila zavarujejo pri prostovoljnih zdravstvenih zavarovanjih.

### Podatki o zasebnih izvajalcih za nekatere države

Francija: V zasebni praksi dela 75% vseh splošnih zdravnikov in 68% specialistov, ki zagotavljajo večino ambulantnega zdravstvenega varstva. Veliko zdravnikov opravlja svojo dejavnost deloma na račun javnega zavarovanja, preostalo pa kot čisto zasebništvo (samoplačništvo). Najpogosteje se zasebništvo uveljavlja na področjih ginekologije, psihiatrije, radiologije, kirurgije, kardiologije in pediatrije.

V Nemčiji je ambulantno zdravljenje v rokah zasebnih zdravnikov, bolniške blagajne pa le redkim zasebnim bolnišnicam plačujejo storitve (fee for services). V letu 1992 je bilo registriranih 3590 bolnišnic, od tega manj kot 7% zasebnih. Njihova tendenca gre v smeri zmanjševanja števila bolnišnic in postelj. Predvsem pa gre za preusmeritev na nego za starejše, ki so do sedaj zasedali akutne postelje v bolnišnicah. Zasebne, vendar neprofitne bolnišnice so zasedle 14% vseh postelj. Okoli 45% specialistov dela v zasebni praksi, polovica od teh pa v bolnišnicah (7).

Tab. 2. Število bolnišničnih postelj na 1000 prebivalcev v letu 1995 v nekaterih razvitih državah in državah tranzicije.

Država	Vse postelje	Zasebne postelje	Delež zasebnih bolnišničnih postelj
Avstrija	9,3	2,8	29,7
Danska	4,9	0	0
Nemčija	9,7	4,9	50,1
Italija	6,2	1,5	24,0
Francija	8,9	3,1	35,4
Češka	9,5	0,6	6,3
Madžarska	9,2	?	?
Poljska	5,5	0	0
Španija	4,0	?	?
Grčija	5,0	?	?
Slovenija	5,7	0	0

Vir: OECD Health date, Credes, 1998 (8)

Opomba: ? - ni podatka

V Luksemburgu so vsi zdravniki zasebniki, razen nekaj izjem, ki delajo v državni bolnišnici. Vsi morajo biti vključeni v mrežo javnega zdravstvenega zavarovanja. Število zdravnikov v mreži ni omejeno, mehanizem, ki ureja to mrežo, pa gre prek plačil zdravstvenih storitev (9).

## Delitev finančnih bremen med javnim in zasebnim sektorjem

V začetku devetdesetih let se je zaradi povečanja konkurence med zasebnimi in javnimi izvajalci povečalo sodelovanje z zasebnimi (prostovoljnimi) zdravstvenimi zavarovanji. Dodatna zavarovanja (cost-sharing) so postala nov vir sredstev za financiranje naraščajočih in vse bolj zahtevnih zdravstvenih storitev. V procesu omejevanja stroškov dobivajo javna zdravstvena zavarovanja v razvitih gospodarstvih novo vlogo, ki se kaže v večji odgovornosti posameznikov za lastno zdravje. Ker državna zdravstvena zavarovanja ne zmorejo kriti vedno večjih izdatkov za zdravstvene storitve, se prenaša del odgovornosti za zdravje na posameznike, tako da si del storitev plačajo sami ali pa se še dodatno zdravstveno zavarujejo.

Ne le da imajo zahodnoevropske države v zdravstvu večje deleže zasebnih izvajalcev in zmogljivosti, tudi deleži sredstev, namenjenih za zdravstvene storitve, so večji kot v državah, ki so v prehodnih razvojnih fazah zdravstvenih sistemov.

Zaradi boljše primerjave so vsi podatki v spodnjih tabelah preračunani na prebivalca, izraženi v ameriških dolarjih po PPP metodi (omogoča primerjavo po kupni moči prebivalcev). Podatki se nanašajo na leto 1995, ker jih za leto 1996 ali 1997 ni toliko na razpolago. Tudi za Slovenijo so podatki preračunani, vendar je izračunan delež zasebnih sredstev manjši od dejanskega, saj ne razpolagamo s podatki od ostalih dodatnih zavarovanj (Adriatic), in ne s podatki, ki gredo direktno iz žepov zavarovancev.

Tab. 3. Izdatki za bolnišnično zdravljenje v USD na prebivalca po PPP metodi v letu 1995 v nekaterih razvitih državah.

V USD na prebivalca po PPP metodi	Celotni	Javni	%	Zasebni	%
Avstrija	337	204	61	133	39
Danska	1067	849	80	218	20
Nemčija	737	650	88	87	12
Italija	707	604	85	103	15
Francija	876	793	91	83	9
Španija	471	435	92	36	8
Slovenija <sup>3</sup>	360	333	93	27	8

Vir: OECD Health date, Credes, 1998

Tab. 4. Izdatki za ambulantno zdravljenje v letu 1995 v razvitih državah.

V USD na prebivalca po PPP metodi	Celotni	Javni	%	Zasebni	%
Avstrija	421	248	59	173	41
Danska	381	178	47	203	53
Nemčija	700	446	64	254	36
Italija	449	311	69	138	31
Francija	543	337	62	206	38
Španija	138	?	?	?	?
Slovenija	317	277	87	40	13

Vir: OECD Health date, Credes, 1998

Opomba: ? - ni podatka

## Približevanje Evropski uniji

Če se bo Slovenija želela pridružiti ostalim članicam Evropske unije, bo morala doseči nekatere makroekonomske kriterije (stopnja inflacije, javni dolg, ekonomska rast) in zagotavljati stabilno področje zdravstvenega varstva. Delež javne porabe za zdravstvo mora biti nekje okoli 7% BDP, ob istočasni ohranitvi obsega obveznega zdravstvenega zavarovanja na načelu solidarnosti. Razvoj mešanega javno-zasebnega izvajanja in

<sup>3</sup> Za Slovenijo so kot javni upoštevani izdatki OZZ, zasebni pa PZZ in se nanašajo na leto 1998.

financiranja zdravstvenih storitev naj bi povečal uspešnost in učinkovitost porabe virov (analize stroškov in koristi zdravstvenih programov) ter izboljšal kakovost zdravstvenega varstva. Državi je naložena skrb za preventivo in spremljanje zdravju škodljivih vzorcev življenja, posamezniku pa skrb in odgovornost za lastno zdravje.

Zagotovljen pa bo moral biti tudi prost pretok kapitala, delovne sile in storitev – tudi v zdravstvu. Slovenija ima možnosti, znanja in zmogljivosti, da zunanjemu trgu ponudi konkurenčne zdravstvene storitve.

## Pričakovanja v naslednjem tisočletju

V prihodnosti lahko pričakujemo širitev razpoložljivih storitev, na eni strani zaradi napredka v medicinski tehnologiji, po drugi pa zaradi sprememb v nekaterih populacijskih skupinah – staranje populacije. Nega starejših in zdravljenje bolni starejših ljudi bosta resna izziva v prihodnjem razvoju zdravstvenih sistemov.

V zdravstvu bodo potrebni informacijski sistemi, ki bodo zdravstvenemu managementu ponujali orodja in mehanizme za vodenje in odločanje. Razvoj bo pretežno usmerjen na več ravni hkrati, s posebnim poudarkom na kliničnem osebju oz. vodstvenem kadru (10).

Tradicionalni sistemi zdravstvenega varstva so soočeni z dolgoročnimi alternativami. Naraščajoči izdatki v zdravstvu in vse večje potrebe pacientov v moderni družbi nujno vodijo do sprememb. Spremembe bodo pomenile več trga, več konkurence in več neposrednih povezav med zavarovanji in izvajal-

ci zdravstvenih storitev. Hkrati pa pomenijo manj posegov in vplivov države in ne nazadnje manj lojalnosti za zavarovance. Izdatki za zdravstvo bodo objektivno naraščali. Vzroki so znani. Ker bo država v prihodnje lahko iz naslova javnih sredstev pokrivala postopno manjši obseg pravic, se bo večal prostor za prostovoljna zavarovanja, s tem pa tudi večje povpraševanje po kakovostnih zdravstvenih storitvah. Zato se tudi v Sloveniji pričakuje že v naslednjem desetletju povečanje zasebnega zdravstva. Ob lastnih analizah, tradiciji, upoštevanju socialne in zdravstvene varnosti prebivalcev, bo morala zdravstvena politika učinkovito in neposredno uravnjavati razmerja (pravne podlage) v javnem in zasebnem zdravstvu.

## Literatura

1. VDI - Nachrichten 1999; 32.
2. Banoob S. World Health Forum, 1994, 15: 329-34.
3. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju, Ur. list RS 9/92, 1992: 9.
4. Česen M. Moč in nemoč privatizacije v zdravstvenem varstvu. ISIS 1999; 8: 52-6.
5. Center za strateške in evalvacijske študije. Privatizacija zdravstva. Ljubljana: Fakulteta za družbene vede, 1998.
6. Garcia-Barbero M, Goicoechea J. Health care delivery profiles and innovations in selected European countries. Geneve: WHO, 1995: 216.
7. Vogler S, Habl C. Health care systems in Central and Eastern Europe. Vienna: Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen, 1999: 33.
8. OECD Health date, Credes, 1998.
9. Poročilo obiska slovenske delegacije v Luksemburgu, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, 1998.
10. Wiley MM. Health system development in the new millennium: issues and priorities. Eurohealth 1999; 5: 39.



Nekrologi

## IN MEMORIAM

PROF. DR. HERBERT ZAVERŠNIK  
(1918-1999)

*Bojan Tepeš*

Herbert Zaveršnik, eden od ustanoviteljev slovenske gastroenterologije in endoskopije, se je rodil 16. 2. 1918 v Grazu v Avstriji. Mladost je preživel v revnih razmerah v Mariboru in z veliko volje in odrekanja je v Ljubljani začel ter v Beogradu končal medicinsko fakulteto. Čeprav je nihal med glasbo in medicino, se je odločil za slednjo. V svojem zdravniškem delu je vedno užival, glasba pa mu je ostala konjiček. Kot zaveden Slovenec je med drugo svetovno vojno pokazal svojo pokončno držo najprej kot zdravnik v mariborski bolnišnici, v letih 1944 in 1945 pa kot partizanski zdravnik 13. brigade XIV. divizije. Kakor je bil zahteven do sebe, tako je znal biti kritičen in svobodomiseln do drugih in do dogajanj v družbi. Po krivici je bil zato po vojni tudi preganjan in zaprt, kar pa njegovega duha ni uklonilo. Želja po znanju in napredku v stroki ga je l. 1956 po končani specializaciji iz interne medicine pripeljala v London na izpopolnjevanje k profesorjema Sir F. Avery Jonesu in Dame Shell Scherlock. Po vrnitvi v Celje je v tamkajšnji bolnišnici ustanovil prvi samostojni gastroenterološki oddelek v Jugoslaviji, začel pa je tudi z endoskopskimi preiskavami želodca.



Leta 1962 je zagovarjal doktorsko disertacijo Dispepsija akutnega hepatitisa in problem gastritisa. V domači in tuji literaturi s področja diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije gastroenteroloških in jetrnih bolezni je objavil 56 znanstvenoraziskovalnih in strokovnih del. Leta 1967 je postal docent, l. 1972 izredni in l. 1979 redni profesor interne medicine na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Njegova predavanja so bila izredno doživeto podana, popestrjena z bogatimi strokovnimi izkušnjami in koristnimi nasveti, kar smo študentje znali ceniti. Za svoje strokovno delo je prejel številna državna odlikovanja. Poleg ljubezni do medicine in skrbi za svojo družino pa je Hari vedno našel čas za še dve svoji ljubezni: petje in planine. Od l. 1951 do l. 1969 je bil član Komornega moškega zbora Celje, od l. 1956 pa tudi član Gorske reševalne službe. Prof. dr. Herbert Zaveršnik je leta 1969 postal predstojnik Zdravstva Zdravilišča Rogaška. S tem je bil postavljen temelj za razvoj ne le rehabilitacije, ampak tudi diagnostike in zdravljenja gastroenteroloških in metabolnih bolezni. Skupaj s strokovnimi sodelavci je dokazal, da je uspešen strokovni razvoj možen le z jasno vizijo, delom in raziskovanjem ne glede na velikost in ime ustanove, ki ji pripadaš. Rogaška Slatina je postala stalni sedež Gastroenterološke sekcije Slovenskega zdrav-

niškega društva, ki ji je predsedoval štiri leta. V Rogaški se je posvečal tudi raziskavam vpliva magnezija na človekovo zdravje in je zato leta 1994 postal tudi častni član American College of Nutrition. Tudi po svoji upokojitvi l. 1988 je ostal zvest medicini in Zdravstvu Rogaške Slatine. Življenjska pot prof. dr. Herberta Zaveršnika je sklenjena, njegovo delo in njegov duh pa ostajata z nami.

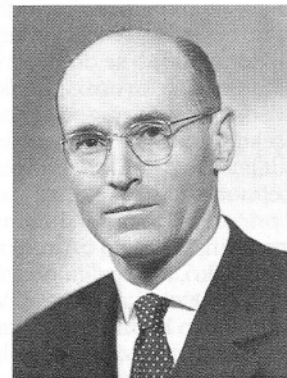
## IN MEMORIAM

PARTIZANSKI ZDRAVNIK DR. LUKA -  
AKADEMIK PROF. DR. FRANČ  
NOVAK, DR. MED., ZASLUŽNI  
PROFESOR\*

*Zora Konjajev*

Izteklo se je dolgo in bogato življenje akademika prof. dr. Franca Novaka - partizanskega zdravnika dr. Luke. Člani Zveze združenj borcev in udeležencev NOB in člani Sekcije za partizansko zdravstvo SZD se danes od njega poslavljamo in ga spremljamo na zadnji poti.

Frane je že v rani mladosti dočakal v Ljubljani začetek I. svetovne vojne. Oče je bil vpkolican v vojsko in z materjo sta se



stiskala v eni sobi v stanovanju, ki so ga zasedli avstrijski častniki. Mama je zbolela za hudo pljučnico in ker ni bilo drugega, jo je 6-letni Frane negoval in po zdravnikovem navodilu zdravil s hladnimi ovitki. Mama je ozdravela. Ali se je morda tedaj v majhnem otroškem srcu vgnezdila naravnost za poznejši zdravniški poklic?

Zaradi hude lakote sta se z materjo vrnila k dedu na Gaštej pri Kranju, kjer je ded imel furmansko gostilno. Tu je mali Frane preživel dni v zaledju soške fronte, opazoval in dojemal dogodke okoli sebe. Pri osmih letih je rešil življenje ženski, ki bi jo sicer povozil vlak. Čeprav otrok, je ravnal pogumno, prisebno in iznajdljivo. Ali je bil to zametek njegovega poznejšega ravnanja v življenju, ko je številnim ženskam, materam in ranjencem rešil življenje?

Po študiju medicine zanj ni bilo kruha, ker ni bil vključen v vladajočo klerikalno stranko in je kar sedem let volontiral. Ob stavki so ga izvolili za vodjo stavke, čeprav ni bil strankarsko opredeljen in ni bil član Komunistične partije.

\* Govor ob katafalku 6. 10. 1999.

Nekaj dni po italijanski okupaciji, v aprilu 1941. leta, sta s prijateljem dr. Pavlom Lunačkom sklenila, da se bosta okupatorju uprla. S kolesi sta se odpravila na Dolenjsko in v Belo krajino in pridobivala zdravnike za njune ideje. Naročala sta jim, naj zbirajo odvrženi sanitetni material jugoslovanske vojske in ga shranijo. Ob ustanovitvi OF sta takoj postala njena pripadnika. Še s tremi zdravniki sta oblikovala Matični odbor zdravnikov, ki je pridobival zdravnike za OF, pozival k zbiranju zdravil, sanitetnega materiala in skrbel za usposabljanje zdravstvenega osebja za vojaško saniteto. S Pavlom Lunačkom sta skrivala sanitetni material v Porodnišnici in ga s pomočjo železničarjev odpravljala k partizanom.

V letu 1941 še maloštevilna partizanska vojska ni imela dovolj usposobljenih ljudi za potrebe vojaške sanitete, ni bilo dovolj zdravil in sanitetnega materiala in zlasti ni bilo bivališč, kjer bi se ranjenci zdravili in bili do ozdravitve na varnem. Nihče tedaj ni imel izkušenj za organiziranje zdravstva v partizanskem vojskovanju, za katerega so bila neuporabna organizacijska načela redne vojaške sanitete. V maju 1942. leta je dr. Franc Novak odšel s skupino zdravnikov in medicincev v partizane. Takoj so se dogovorili o smernicah in organizaciji partizanske sanitete. Posebnost slovenskega partizanskega zdravstva je bila graditev skritih, konspirativnih bolnišnic v globokih gozdovih, kjer so ranjenci bili na varnem pred sovražnikom, ki ni upošteval mednarodnih določil in je ranjence pobijal, če jih je našel. S skritimi bolnišnicami je bila razbremenjena tudi partizanska vojska, ki ji po bitkah ob umiku ni bilo treba ranjencev nositi s seboj in je zato bila tudi bolj gibljiva. Partizansko zdravstvo je vplivalo tudi na taktiko partizanskega vojskovanja. V letu 1941 in v začetku leta 1942 še ni bilo mogoče oskrbeti velikega števila ranjencev in jim najti varnega zaklonišča. Dogovarjali so se zato s komandanti, naj se držijo partizanskega načina vojskovanja in naj bodo bitke kratke, učinkovite in s čim manj izgubami. Zdravniki so se dogovorili tudi o preprečevanju nalezljivih bolezni in slovenska vojska ni poznala pegavice, ki je morila tisoče v drugih jugoslovanskih pokrajinah. Pri oblikovanju načel organizacije partizanskega zdravstva je imel dr. Luka velik delež. Ob prihodu v partizane se je namreč dr. Franc Novak preimenoval v dr. Luko. Z zdravljenjem borcev in ranjencev je pričel kot brigadni sanitetni referent in bil ranjen ob napadu na Primskovo. Po ozdravitvi ga je pot zanesla z brigadami na Hrvaško, kjer so ga obdržali v Hrvaškem glavnem poveljstvu kot načelnika sanitete. V Slovenijo se je vrnil ob kapitulaciji Italije in bil imenovan za načelnika sanitetnega oddelka Slovenskega glavnega poveljstva. Od tedaj je vodil organizacijo partizanskega zdravstva v enotah in bolnišnicah, gradil bolnišnice, skrbel za dvig stroke, za invalide in za evakuacijo bolnih in ranjenih v Italijo.

Do konca vojne se je v enajstih roških konspirativnih bolnišnicah zdravilo prek 10.000 ranjencev in rezultati zdravljenja so primerljivi s tedanjimi zavezniškimi. V partizanih je bilo znano, da je dr. Luka pogumen, priseben, iznajdljiv in učinkovito ukrepa z najpreprostejšimi sredstvi. Vse te lastnosti so bile očitne že pri osemletnem dečku in se je z njimi odlikoval vse življenje.

Po vojni se je dr. Franc Novak posvetil stroki in kot porodničar in sijajen kirurg, ginekolog dosegel zavidljive uspehe in priznanja doma in v tujini.

Živel je dolgo, dočakal visoko starost in z njo omejeno fizično aktivnost, kar mu je grenilo življenje. V veliko oporo mu je bila družina in še posebej žena Vida. Ob Vidini smrti pred 10. meseci se mu je naenkrat podrl svet, začutil je, da je zanj življenje brez Vide izgubilo smisel. Tedaj se mu je kot drobna lučka utrnila misel, da bi vnukom in mladim posredoval spomine na svoje življenje. Na nevsihljiv način je hotel z njimi dokazati, kaj so trdo delo, požrtvovalnost, zvestoba domovini, tovarištvu in ljubezen do trpečega človeka. Misel na knjigo spominov je osmislila njegovo življenje in mu povrnila življenjsko energijo. Zbiral je in dopolnjeval gradivo in o njem razpravjal.

Nestrpno je čakal na izid knjige. Poslednja želja se mu je izpolnila, ko je nekaj dni pred smrtjo zadovoljen držal v rokah prvi odtis knjige »Zvestoba Hipokratu«, ki odraža njegovo pokončno držo v življenju. Dr. Luka se je sprijaznil z mislijo na smrt in jo pričakoval kot dobro prijateljico. Pričakal jo je. Pospremi mo ga na poti do groba s spoštovanjem in tiho žalostjo in z zavestjo, da nas je zapustil velik človek humanist. Izrekamo sožalje svojcem, prijateljem in soborcem.

Strokovno izpopolnjevanje

## POROČILO O IZOBRAŽEVANJU IZ FETALNE EHOKARDIOGRAFIJE NA GUY'S HOSPITAL V LONDONU MAJA 1999

*Jernej Završnik*

Vse skupaj je pričelo ne tako davnega leta 1978, ko je takrat mlada zdravnica, dr. Lindsey Allan, prišla v Guy's Hospital v Londonu z idejo o razvoju antenatalne diagnostike prirojenih srčnih napak s pomočjo ultrazvoka. Ni imela samo ideje, imela je celo sponzorja za financiranje prvih raziskav iz omenjenega področja – majhno destilerijo viskija iz Škotske.

V dveh letih smo dobili prve vrednosti normalnega razvoja srca v fetusu, prve normalne vrednosti velikosti srca, posameznih srčnih votlin, zaklopk, razmerij prsnega koša/srce itd. Z razvojem novih generacij ultrazvočnih aparatov, še posebej z uvedbo Dopplerjevih preiskav, tako barvnih kakor tudi meritev hitrosti s pomočjo kontinuiranega in pulznega Dopplerja, se je intenzivnost raziskav še povečala. Dobili smo prve normalne vrednosti hitrosti pretokov krvi skozi posamezne zaklopke, žile, seveda skladno z gestacijsko starostjo. Guy's Hospital v Londonu je postala prava »Meka« za izobraževanje iz področja fetalne ehokardiografije. Leta 1993 je dr. Lindsey Allan London zapustila in se preselila na Presbyterian Hospital v New York, njeno delo v Londonu pa nadaljuje dr. Gurleen Sharland s svojimi sodelavci, dr. John Simpson in anatom patolog Andrew Cook, učenec znamenitega patologa Boba Andersona. Danes je Oddelek za Fetalno ehokardiografijo nacionalni center ne samo Združenega kraljestva, temveč kar vse Evrope.

Maja 1999 sem se vključil v vsakodnevno delo in se izobraževal iz področja fetalne ehokardiografije v zibelki te preiskave, na Guy's Hospital v Londonu pod mentorstvom in budnim očesom dr. Gurleen Sharland in njenih sodelavcev. Tu opravi- jo 3000 preiskav letno. Preiskave srca ploda v 18. tednu nosečnosti z možnostjo ocenitve plodovega srca v 14. tednu nosečnosti so njihove reference.

Vse preiskave so dogovorjene, čakalna doba je odvisna od nujnosti primera, v vsakem primeru pa ne presega treh tednov. Bolnice so naročene na uro, izvid je napisan že isti dan. Preiskavo pričnejo »sonograferji«, tehnik, posebej izobraženi za UZ preglede srca pri nosečnicah. Pred pregledom so vse nosečnice pisno in ustno seznanjene s potekom preiskave, o tem, kaj vse se lahko vidi in diagnosticira in česa ne. Vsaka nosečnica se s pregledom mora strinjati in svojo pripravljenost za pregled tudi pisno potrditi. Do danes se samo tri nosečnice s pregledom niso strinjale.

Vsak pregled se snema na video kaseto, ki jo pregleda zdravnik konzultant. Če sumi o prirojeni srčni napaki oz. ugotovi spremembe srčnega ritma, opravi UZ pregled ploda še sam.

Starše o diagnozi seznanjamo zdravnik v posebnem prostoru ob prisotnosti psihologa. Sam sem takšnim sestankom prisostvoval. To je neprijetno delo, polno odgovornosti. Samo po sebi se postavlja vprašanje: »Kaj potem, ko smo diagnosticirali prirojeno srčno napako pri plodu, starem 18 tednov?« Možnosti sta seveda samo dve: nosečnost nadaljevati ali nosečnost umetno prekiniti.

Po posvetu je odločitev prepuščena staršem. Zakonodaja Združenega kraljestva o umetni prekinitvi nosečnosti je dorečena. Umetna prekinitve nosečnosti je teoretično možna do konca nosečnosti. Do 24. tedna nosečnosti po njihovi zakonodaji plod ni humano bitje, zato je moč nosečnost prekiniti brez t. i. feticida. Po 24. tednu nosečnosti je plod po njihovi zakonodaji humano bitje, zato je pred posegom treba narediti feticid, tj. aplikacijo KCl v plodovo srce in kasneje izvršiti porod mrtvega otroka. Danes težko najdemo ginekologa, ki bi bil pripravljen to tudi narediti, vendar zakonodaja je jasna.

Velike prirojene srčne napake lahko izključimo v prvi polovici nosečnosti. Manjših, za življenje nepomembnih okvar interventrikulskega septuma, odprtega foramen ovale in persistirajočega ductus arteriosusa ob preiskavi v tako zgodnji nosečnosti ne moremo izključiti. Nosečnica je o tem podrobno seznanjena in obveščena pred preiskavo, kakor tudi z dejstvom, da se stenoze velikih krvnih žil pri otroku lahko razvijejo tudi kasneje v nosečnosti. Temu primerno je tudi načrtovanje nadaljnjih preiskav.

Nosečnice preiskujejo vsak dan, razen ob sredah in četrtek popoldan. Ta popoldneva sta namenjena za sestanek s pediatričnimi kardiologi in pediatričnimi kirurgi v sredah, ter za sestanek Oddelka za fetalno ehokardiografijo, t. i. patoanatomski sestanek ob četrtek. Predstavitve patoanatomskih preparatov Andrew Cooka je pravi kongres. Najprej se predvaja video posnetek ploda, nato Andrew Cook predstavi patoanatomski preparat, tj. srce ploda, ki smo ga videli na video posnetku, sledi diskusija. Preparati src so od plodov umetno prekinjenih nosečnosti ali od otrok, umrlih med operacijami na srcu ali po njej.

Ob mojem prihodu v London je še vedno odmevala problematika pediatrične kardiokirurgije v Bristolu, po t. i. »switch operaciji« korekcije transpozicije velikih krvnih žil. Starši umrlih otrok so prizadeti ugotovili, da je smrtnost otrok, operiranih v bolnišnici v Bristolu, po omenjeni operaciji neprimerno višja kot v drugih ustanovah. Rezultat preiskave – doživljenjske sankcije za vpletene. Posledično morajo vse ustanove, ki se ukvarjajo s pediatrično kardiokirurgijo, letno podati poročilo o umrljivosti otrok za obdobje 30 dni po operaciji, specificirano po posameznih kardiokirurških posegih. Osebo so mi takšno poročilo predstavili za Guy's Hospital. To so zavirljivi rezultati cele skupine ljudi in dveh pediatričnih kardiokirurgov, ki sta število letnih posegov iz 160 leta 1996 dvignila na 380 v prejšnjem letu. V en glas poudarjajo, da je opisani dvig števila operacij pri otrocih v veliki meri prav posledica razvoja in dejavnosti fetalne ehokardiografije. Guy's ne ponuja samo antenatalne diagnostike, ponuja tudi možnost poroda in kirurške obravnave v eni hiši, na eni lokaciji z vrhunskimi strokovnjaki.

V času izpopolnjevanja sem prisostvoval več kot 70 preiskavam nosečnic. Sam sem opravil 5 preiskav.

V nadaljevanju sledi prikaz vrstnega reda in značilnosti ultrazvočnega pregleda plodovega srca:

#### 1. Prikaz štirih votlin:

- srce zaseda 1/3 prsnega koša, srčni vrh je usmerjen proti levi strani prsnega koša;
- dva preddvora približno enakih velikosti;
- dva prekata približno enakih velikosti;
- stičišče preddvornega in prekatnega septuma je na ravni preddvorno-prekatnih zaklopk, kjer skupaj formirajo t. i. »srč-

ni križ« (crux of the heart); trikuspidna zaklopka je normalno vsajena nekoliko višje proti srčnemu vrhu;

- mitralna in trikuspidna zaklopka se odpirata sinhrono;
- preddvorna okvara, foramen ovale z membrano v levem preddvoru;
- prekatni septum brez večjih defektov;
- prikaz pljučnih ven, vsaj dveh, ki se vlivata v levi preddvor.

#### 2. Prikaz velikih krvnih žil:

- dve prekatno-žilni zaklopki;
- aorta izstopa iz levega prekata, usmerjena je proti desnemu ramenu, zavije v aortni lok, prepoznamo jo po žilah za glavo in vrat;
- pljučna arterija izstopa iz desnega prekata, se deli v dve pljučni arteriji in duktus arteriosus;
- aorta in pljučna arterija sta približno enakega premera, pljučna arterija na ravni zaklopke nekoliko širša;
- zaklopka pljučne arterije se nahaja pred aortno zaklopko, postavljena nekoliko višje proti glavi;
- aorta in pljučna arterija se v svojem izhodišču križata;
- aortni lok je po velikosti enak pljučni arteriji in duktusu arteriosusu, v svojem poteku je neprekinjen.

Opisane značilnosti srca bi moral videti vsak preiskovalec, ki rutinsko ocenjuje plodovo anatomijo v 18. tednu. Od znanja (odvisno od šolanja) na prvi ravni – prav slednje predstavlja tudi prvi filter – je odvisna uspešnost diagnostike prirojenih srčnih napak.

Oddelk za fetalno ehokardiografijo na Guy's Hospital v Londonu je nacionalni, terciarni center za prenatalno diagnostiko prirojenih srčnih napak. Na pregled prihajajo nosečnice, napotene od pristojnih ginekologov (primarna raven), kakor tudi nosečnice iz drugih klinik (sekundarna raven) Združenega kraljestva.

Do danes je Kraljevo združenje ginekologov in porodničarjev pri rutinski preiskavi plodovega srca priporočalo pregled »štirih votlin«. Danes vemo, da lahko na osnovi omenjenega pregleda ugotovimo samo 50% prirojenih srčnih napak. V Kraljevem združenju ginekologov in porodničarjev zato pripravljajo novo priporočilo o rutinskem pregledu srca pri nosečnicah, ki bo vsebovalo tudi pregled velikih krvnih žil. Priporočilo bo izšlo konec letošnjega leta.

V Združenem kraljestvu so vse nosečnice z obremenilno anamnezo prirojenih srčnih napak v družini, vse nosečnice, ki imajo sladkorno bolezen, kakor tudi vse nosečnice, ki so jim ob prvem ultrazvočnem pregledu izmerili debelino zatilne svetline več kot 3 mm, rutinsko napotene na pregled plodovega srca v 18. tednu nosečnosti. Omenjene nosečnice so napotene v sekundarne oz. terciarne centre.

Razen omenjenih prihajajo na pregled nosečnice, ki jim je ob rutinskem pregledu srca lečeči ginekolog ugotovil spremembe na srcu, tako v smislu morfologije kakor tudi v smislu srčnega ritma.

Vse nosečnice, ki jim je ugotovljena prirojena srčna napaka, so napotene na kariotipizacijo. Na kariotipizacijo so napotene tudi vse nosečnice z zatilno svetlino več kot 3 mm, ne glede na izvid srca, kakor tudi vse nosečnice s prekatno prisotnostjo »žogice za golf« (»žogica za golf« je okrogla svetlina v samem levem prekatu srca). Kar 25% slednjih naj bi imelo določeno vrsto kromosomopatij.

Delo sem zaključil s certifikatom o izpopolnjevanju iz fetalne ehokardiografije. Vračam se z upanjem, da bomo tudi v Sloveniji zbrali dovolj poguma in antenatalno diagnostiko prirojenih srčnih napak razvili do evropske ravni.

Izrazoslovni predal

## POROČILO O DELU DELOVNE SKUPINE ZA MEDICINSKO PISANJE za čas od 11. 1. do 14. 6. 1999

*Jože Drinovec, Martin Janko, Tomo Korošec,  
Aleš Krbavčič, Rudi Pavlin*

To je naše drugo poročilo, prejšnje smo objavili v Zdravniškem vestniku 1999, vol. 68, stran 48, in pričakovali odziv bralcev. Pa se jih je s pripombami odzvalo le nekaj. Zato upamo, da bo zdajšnje poročilo spodbudilo kaj več odmeva. Spričo številnih izrazov, ki so potrebni rešitve, smo se odločili za sejo vsak mesec. Dogovorili smo se, da bomo obravnavali predvsem novejša tuja poimenovanja, ker so se klasična že preveč prijela.

V omenjenem času je skupina obravnavala naslednje izraze in napravila nekaj priporočil:

- Deformacija - razobličjenje.
- Monitor, monitoring - monitor je nadzornik (kot aparat), monitoring je nadziranje (človek, ki nadzira, je nadzornik).
- Endoscopic band ligation - endoskopsko podvezovanje varic (posledica je endoskopska podvezica varice).
- Agresivno zdravljenje - udarno zdravljenje. Tudi - odločno zdravljenje.
- Lokalen. Prevod iz latinščine - krajeven - ni vselej primeren izraz.
- Lečeči zdravnik - pristojni zdravnik.
- LDL holesterol ali HDL holesterol - LDL-holesterol ali HDL-holesterol.
- Okrajšava za deoksiribonukleinsko kislino je DNK.
- Naj pišemo AIDS ali aids? Pisali bomo aids.
- Nepokretnost - nepomičnost; nepokretni bolnik - nepomični bolnik.
- Perkutana angioplastika - balonska razširitev.
- Infekcija - okužba. Pustiti ustaljene izraze, npr. Infekcijska klinika ipd., sicer pa uporabljati okužba in ustrezne izpeljanke.
- Inkontinenca - skupina je razpravljala o besedah nezadrževanje in neobdržnost.
- Stent - žilna opornica.
- Prekursor - predlagamo za učinkovino predučinkovina, za živa bitja pa prednik.
- Disfunkcija - pomeni nepravilno delovanje kakega organa (npr. disfunkcija žlez).
- Anksioznost - najprimernejša beseda je tesnoba.
- Psihofarmak - ostane, vendar le v zloženkah. Farmak sam je zdravilo.
- Interakcija - medsebojno učinkovanje (delovanje).
- Trombus ali tromb in podobne besede na -us. Upoštevamo stališča v Pravopisu medicinskih izrazov (primer: ne status, stata, pač pa statusa; toda medikament medikamenta in ne medikamentuma).
- Malformacija - za zdaj nam ni uspelo najti primerne besede (nakaza, skaženost, zmaličenost, iznakaženje - vse preveč spominja na deformacijo).
- Switch (in izpeljanke: switch down, switch therapy, sequential therapy, streamlining therapy, step-down therapy) - sosedno zdravljenje (velja za vse izpeljanke s pripombo, da se ob začetnem pisanju dostavi v oklepaju ustrezna tujka).
- Preload - polnitev.
- Afterload - iztis.
- Pool - zbir.

Delo SZD

## 136. SKUPŠČINA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

Nova Gorica, 22. in 23. oktober 1999

### POROČILO PREDSEDNIKA

*Pavel Poredoš*

#### Pregled opravljenega dela v minulem letu

Pri delovanju Slovenskega zdravniškega društva (v nadaljevanju SZD) se vedno bolj uveljavlja dvojna organiziranost, ki po eni strani temelji na regijski organiziranosti in na delovanju posameznih regijskih zdravniških društev. Po drugi strani se vedno bolj uveljavlja strokovna dejavnost, ki temelji na delovanju Strokovnega parlamenta in Glavnega strokovnega sveta.

Regijska organiziranost SZD zagotavlja pogoje, da je ves slovenski prostor celostno pokrit s strokovno dejavnostjo in omogoča najširšemu krogu slovenskih zdravnikov stalno podiplomsko izpopolnjevanje. Regijska zdravniška društva so izjemno aktivna. Večina regijskih društev organizira vsak mesec najmanj eno zelo kakovostno strokovno srečanje. Na ta način je omogočen stalni pretok znanja in preverjanje strokovnih doktrin.

V minulem letu je bila zelo živahna tudi strokovna dejavnost SZD. Glavni strokovni svet se je kot najvišji strokovni organ SZD v soglasju s Strokovnim parlamentom konec minulega leta lotil priprav programov specializacij. Izhajajoč iz določil UEMSa in izhodišč, ki smo jih oblikovali skupaj z Zdravniško zbornico Slovenije, smo pripravili povsem nove programe specializacij, ki so skladni z evropskimi smernicami. Pred enim letom smo imenovali delovne skupine za posamezna področja, ki so bile sestavljene iz predstavnikov strokovnih združenj, kateder Medicinske fakultete, klinik in regijskih zdravstvenih ustanov. Tako nam je do septembra letos uspelo pripraviti večji del programov specializacij, ki smo jih sproti usklajevali na Glavnem strokovnem svetu. Doslej je bilo pripravljenih 36 programov specializacij, ki so bili posredovani v nadaljnji postopek Zdravniški zbornici. Pri desetih programih so potrebni še manjši popravki in le tri stroke se še niso lotile priprave novih programov specializacij. To je bil zelo zahteven projekt, ki je angaziral veliko strokovnjakov in veliko časa je bilo potrebno zlasti za usklajevanje stališč med različnimi strokami. Pomemben dosežek usklajevanja je bilo sprejetje enotne sheme programov specializacij, ki jo je predlagal Glavni strokovni svet. Tako so vse stroke po tej enotni shemi pripravile vsebine specializacij. Nadalje je pomembno, da so se vse večje stroke (kirurgija, interna medicina) odločile, da sprejmejo skupno deblo kot prvo fazo specializacije, kar je pomemben korak k integraciji medicine in bolj celostni obravnavi naših bolnikov. Izkazalo se je, da je takšna koordinacija med najrazličnejšimi strokami možna le v okviru strokovnih organov SZD, zato nameravamo še odločneje nadaljevati v tej smeri.

V začetku letošnjega leta smo skupaj z Zdravniško zbornico Slovenije pripravili pravilnik o ocenjevanju strokovnih srečanj in priznavanju točk (kreditov) za podaljševanje licence, ki pomeni pomembno novost pri nadzoru strokovnega izpopolnjevanja slovenskih zdravnikov. Novi pravilnik dopušča najrazličnejše oblike izpopolnjevanja in je tako prilagojen evropskim smernicam. Z novim pravilnikom je SZD prevzel pomembne dodatne naloge; pravilnik namreč določa, da bo

do vloge, ki jih bodo organizatorji strokovnih srečanj predlagali za podaljšanje licence, najprej pregledale strokovne komisije SZD. Te komisije bodo ugotovljale ustreznost predlogov in predlagale število točk, ki se bodo šteje za podaljšanje licence, Zdravniška zbornica pa bo izdala odločbo o ovrednotenju strokovnega srečanja.

Lansko jesen je bila dana tudi pobuda, da strokovna združenja pripravijo smernice za obravnavo najpogostejših bolezenskih stanj, vendar zaradi obilice dela s programi specializacij teh načrtov nismo uspeli realizirati.

V SZD smo organizirali strokovno zanimivo in medijsko odmevno okroglo mizo o zdravilstvu, ki pa ni doživela pričakovanih odmevov v strokovnih krogih. Nameravali smo organizirati še okroglo mizo o predpisovanju in porabi zdravil in o evtanaziji, vendar zaradi objektivnih razlogov ta projekta nista bila izpeljana in se ju bomo lotili v bližnji prihodnosti.

Predstavniki SZD smo aktivno sodelovali pri pripravi zdravstvene zakonodaje. Skupaj z Zdravniško zbornico in sindikatom Fides smo na novo oblikovali predlog Zakona o zdravstveni dejavnosti. Veliko truda je bilo vložene v to, da bi bil Zakon čim bolj ustrezen in naravnani v prihodnost, kar nam je v precejšnji meri tudi uspelo. S sodelovanjem nekaterih članov Parlamentarnega odbora za zdravstvo in njegove predsednice dr. Zbačnikove nam je uspelo iz predloga zakona pred drugim branjem izločiti nekaj nesmiselnih določil, ki bi bila lahko v škodo slovenskim zdravnikom. Tako je tudi po zaslugi SZD Zakon o zdravniški službi tik pred tretjim branjem v slovenskem parlamentu.

Zadnjega pol leta smo v sodelovanju z Zdravniško zbornico, predstavniki Ministrstva za zdravstvo in Zdravstvenega sveta RS sodelovali pri preoblikovanju nacionalnega programa zdravstvenega varstva do leta 2004. Dokument, ki je bil pripravljen za obravnavo v parlamentu že pred sedmimi leti, je bil v nekaterih segmentih povsem zastarel in ga je bilo potrebno temeljito dopolniti, nekatera poglavja pa povsem na novo napisati.

Na osnovi izkušenj, ki smo si jih nabrali pri pripravi zakonov, ki se nanašajo na zdravstveno varstvo, lahko zaključimo, da je bila neformalna koordinacija, ki se je oblikovala med zdravniškimi združenji, predstavniki Ministrstva za zdravstvo, Parlamentarnim odborom za zdravstvo in nekaterimi zdravniškimi poslanci, zelo pomembna in učinkovita. To je tudi edina možnost, da stroka sodeluje pri preoblikovanju zdravstvene zakonodaje in zdravstvene politike. Na tem področju pa nas vse, tudi stroko, čaka še veliko dela, kajti nastajajo številni zakoni, ki posegajo na področje delovanja zdravstvenega sistema v Sloveniji.

SZD se je odzvalo tudi na nekatere dogodke, predvsem na kritike zdravstvenega sistema in nosilce zdravstvenega varstva s strani javnih občil. Tako smo javnosti povedali naše mnenje o dogodkih v mariborski bolnišnici, organizirali smo poveset v novinarji o dveh razvpitih primerih domnevnih zdravniških napak, odzvali smo se na dogodke na Kosovu in obsodili zločin nad civilnim prebivalstvom. V minulem letu so se zgodili še številni drugi dogodki, na katere pa se SZD ni odzvalo, največkrat zaradi omejenih kadrovskega zmogljivosti. Po odstopu bivše predsednice komisije za stike z javnostmi je leta razpadla in kljub številnim poskusom nismo uspeli sestaviti nove komisije za informiranje. Tako je bilo otežkočeno obveščanje zdravnikov, članov SZD o dogajanju v društvu samem in o delovanju našega zdravstvenega sistema. Nismo pa se tudi dovolj hitro odzivali na najrazličnejše polemike in vnaprejšnje obsodbe naših kolegov.

Pri številnih akcijah v minulem letu, za katere lahko trdimo, da smo bili uspešni, je bilo zelo pomembno sodelovanje z Zdravniško zbornico Slovenije, predvsem z njenim predsednikom dr. Markom Bitencem, ki je tudi takrat, ko SZD ni bilo neposredno obveščeno o dogodkih v našem zdravstvu, poskrbel za pretok informacij in sprotno obveščanje SZD.

## Načrti za prihodnje leto

Predsednik SZD je smernice o delovanju društva v prihodnjem letu predstavil ob priliki letnega srečanja na delovnem kosilu in na skupščini.

Na delovnem kosilu, ki se ga je udeležilo več kot 40 predstavnikov strokovnih združenj in sekcij, je bilo dogovorjeno, da sekcije in združenja na novo oblikujejo in dopolnijo smernice za strokovno obravnavo najpogostejših bolezenskih stanj ter pripravijo nacionalne dogovore (smernice) za tiste bolezni, ki po epidemioloških kazalnikih sodijo v sam vrh nacionalne patologije. Dogovorjeno je bilo tudi, da se za tiste bolezni, ki sodijo med najpogostejše vzroke zbolevanja in umiranja, pripravijo registri bolezni. Strokovna združenja so bila tudi zadolžena, da poskušajo ugotoviti, če je morda katera od dejavnosti finančno podcenjena in bi bilo potrebno pri zdravstveni politiki in financerjih zagotoviti večji obseg finančnih sredstev za ta področja. Ugotovili smo tudi, da stroka mora sodelovati pri določanju prednosti in pri razporejanju finančnih sredstev. Pomembno je, da različne stroke ugotovijo, kateri so tisti prednostni programi in zdravstvene storitve, za katere morajo biti neobhodno zagotovljena javna sredstva.

Pri delovanju SZD bo tudi v bodoče ena od prednosti čim tesnejše sodelovanje z regijskimi zdravniškimi društvami in Zdravniško zbornico. Na okrogli mizi, ki je bila organizirana v okviru skupščine SZD in na kateri so poleg delegatov SZD sodelovali delegati Zdravniške zbornice in sindikata Fides, je bilo ugotovljeno, da potrebujemo vse tri zdravniške organizacije. Pomembno je čim tesnejše sodelovanje med zdravniškimi organizacijami, zlasti med SZD in Zdravniško zbornico, ni pa utemeljenih razlogov za razmišljanje o združitvi v eno samo organizacijo, kajti tako kot potrebujemo Zbornico, da v skladu z določili zakona izvaja javna pooblastila in vrši nadzor, potrebujemo tudi SZD, ki kot civilna družba zastopa interese slovenskih zdravnikov ne glede na aktualno politiko in prek svojih 63 strokovnih združenj in sekcij omogoča stalno podiplomsko izpopolnjevanje slovenskih zdravnikov.

V bodoče si bomo prizadevali tudi za čimtesnejše oblike sodelovanja med slovenskimi zdravniki v zamejstvu in zdravniški slovenskega rodu, ki delujejo po svetu.

Čimprej moramo oblikovati komisijo za informiranje, ki bo poskrbela za pretok informacij o dogajanju v zdravniških organizacijah, o postopkih zdravstvene politike, se odzivala na zapise v javnih glasilih o delovanju zdravstvenega sistema ter o domnevnih napakah.

Prizadevati si moramo, da delovanje SZD ne bo prepoznavno zgolj po strokovnih aktivnostih, katerih nosilci so regijska društva in strokovna združenja ter sekcije, ampak bo to ustanova, ki bo sposobna zastopati najširše interese slovenskih zdravnikov in ji bo omogočeno sodelovanje pri oblikovanju slovenske zdravstvene politike, zlasti pri odločanju o strokovnih prioritetah.

## POROČILO GENERALNEGA SEKRETARJA

*Matija Cevc*

Ko pregledujemo bero dela SZD v zadnjem letu, od skupščine oktobra 1998 do danes, lahko z zadovoljstvom ugotovimo, da je bila obilna. V tem času se je zvrstilo izredno veliko strokovnih srečanj in izobraževanj, ki so jih pripravile in organizirale strokovne sekcije in združenja SZD. Od oktobra 1998 do konca oktobra 1999 je bilo v Sloveniji prijavljenih 179 enodnevnih ali večdnevnih strokovnih srečanj, simpozijev, učnih delavnic in drugih oblik izobraževanja slovenskih zdravnikov in zobozdravnikov, kar skupno znese kar 337 izobraževalnih dni v enem letu. Od teh strokovnih sestankov so jih sekcije in zdru-

ženja SZD organizirali kar 122, kar znaša skupno 227 dni. Če upoštevamo, da je imelo 13 regionalnih društev v tem obdobju povprečno po 7 strokovnih sestankov, da strokovna združenja in sekcije niso najavili vseh strokovnih sestankov in izobraževanj, ki niso zabeležena v koledarju strokovnih srečanj in izobraževanj, ki ga objavlja Zdravniški vestnik in ISIS, vidimo, kako izreden strokovni potencial predstavlja organiziranost zdravnikov in zobozdravnikov v SZD. Od 55 strokovnih srečanj, ki so se upoštevala za podaljšanje licence, so jih kar 35 organizirala strokovna združenja in sekcije SZD. Mirno lahko torej trdimo, da stalno podiplomsko izobraževanje in izpopolnjevanje brez delovanja SZD ne bi bilo učinkovito, kar nam v zadnjem času priznavata Ministrstvo za zdravstvo kot tudi Zdravniška zbornica Slovenije.

Pomembno je tudi to, da so imela v zadnjem letu praktično vsa strokovna združenja in sekcije SZD vsaj po eno srečanje. Z veseljem ugotavljamo, da so številna strokovna združenja in sekcije, ki so v preteklih letih skoraj zamrle, ponovno pričele z rednim strokovnim delom in organizirale izobraževanja. Od 68 strokovnih sekcij in združenj jih v preteklem letu ni imelo sestanka le 5. Žal pa se je tudi letos pokazalo, da se številna srečanja, ki so namenjena isti ciljni populaciji, datumsko prekrivajo. To le potrjuje že znano dejstvo, da bo potrebno v prihodnje strokovna srečanja skrbneje načrtovati in jih tudi datumsko usklajevati. To nalogo bo SZD opravljalo v okviru pristojnosti, ki mu jih pripisuje novi Pravilnik o podaljševanju licenc, ki je trenutno v fazi sprejemanja.

Ob množici strokovnih srečanj se seveda ves čas postavlja vprašanje, ali njihovo delovanje odraža želje članov. Opravljena je bila anketa med slovenskimi zdravniki in zobozdravniki. Na 4220 poslanih vprašalnikov smo dobili 915 odgovorov (21,7%). Izkazalo se je, da sedanja oblika izobraževanj in usposabljanj ustrezno odraža želje zdravnikov in zobozdravnikov, saj si je velika večina želela zlasti delavnice, temu so sledili strokovni sestanki, nato pa simpoziji. Le malo jih je podprlo organiziranje strokovnih konferenc ali kongresov. Skoraj dve tretjini vprašanih je menilo, da bi morala strokovna izobraževanja vsebovati tako obnovitvena izobraževanja, kot tudi informacije o novostih na njihovem interesnem področju. Večina je menila, da bi morala biti na izobraževanjih približno polovica časa posvečena novostim v medicini, polovica pa temam, v okviru katerih bi obnovili oz. preverjali že pridobljeno znanje. Seveda se pri organizaciji stalnega podiplomskega izobraževanja in usposabljanja vedno postavlja tudi vprašanje, ali si lahko slovenski zdravniki in zobozdravniki le-to sploh lahko privoščijo. Kar 82% vprašanih je zagotovilo, da se lahko brez večjih težav udeležijo vsaj dveh strokovnih izobraževanj letno.

Z veseljem tudi ugotavljamo, da se je članstvo v SZD stabiliziralo. Čeprav smo se v Slovenskem zdravniškem društvu v preteklih letih bali, da bo zaradi novih časov nastopila kriza, saj slovenski zdravniki ne bodo več čutili potrebe po članstvu v prostovoljni organizaciji, kot je SZD, se te črne napovedi niso uresničile. Tako nas je bilo 31. septembra 1999 v društvu povezanih 4252 zdravnikov in zobozdravnikov. V zadnjem letu se je v društvo včlanilo 114 zdravnikov in zobozdravnikov, žal pa jih je umrlo 39. Zaradi več kot dve leti neplačane članarine sta bila iz društvene evidence črtana 102 zdravnik in zobozdravnik.

Zdi se, da se interes za članstvo v društvu veča tudi med študenti zadnjih letnikov Medicinske fakultete v Ljubljani. Tako je bil 19. oktobra 1999 v prostorih SZD v Ljubljani ustanovitveni sestanek Sekcije študentov medicine SZD. Ob tej priliki se je v društvo vpisalo 17 študentov in študentk zadnjega letnika MF v Ljubljani. To kaže, da tudi novi rodovi bodočih zdravnikov in zobozdravnikov verjamejo v pomen Slovenskega zdravniškega društva in s tem civilne družbe, in da v njegovem delovanju najdejo smisel. Prepričan sem, da bodo mladi kolegi prinesli nekaj svežine in prilili ogenj v delovanje zdravniške-

ga društva. Njihova 6-članska delegacija se je letos že udeležila redne skupščine društva.

Od zadnje skupščine se je število strokovnih sekcij SZD povečalo za 4. V letošnjem letu so bile ustanovljene:

- Sekcija za humano genetiko.
- Sekcija za gorniško medicino - 11. 1. 1999.
- Sekcija za glavobol, ki deluje v okviru Združenja.
- Sekcija za medicino avtonomnega živčevja nevrologov - 13. 10. 1999.

Novo članstvo in ustanavljanje novih in ambicioznih sekcij kaže, da je SZD še vedno živ organizem, ki vztrajno raste.

Za nemoteno rast pa je seveda potrebna tudi energija, ki jo v društvu predstavljajo finančna sredstva. Slovensko zdravniško društvo posluje solidno v okviru sprejetega finančnega načrta.

Glavni vzrok osipa članstva v SZD je neplačevanje članarine. Po sklepu Glavnega odbora se namreč člana SZD, ki dve leti zapored ne plača članarine, briše iz evidence SZD. V letošnjem letu smo iskali rešitve, kako olajšati zbiranje članarine, da zaradi neplačevanja ne bi prihajalo do izključitev. Predvidenih je bilo kar nekaj možnih rešitev (trajni nalog, nakazila delodajalca ipd.), a se glede na rezultate ankete, v kateri se je kar 93,5% vprašanih odločilo, naj bi članarino tudi v prihodnje plačevali enkrat letno s položnico, za spremembo sistema plačevanja članarine nismo odločili.

## POROČILO ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA ZA OBDOBJE OD 1. 1. DO 21. 10. 1999

*Jože Drinovec, Martin Janko*

Zdravniški vestnik izhaja redno mesečno v nakladi 4100 izvodov. Do vključno oktobra 1999 je izšlo 7 uvodnikov, 3 raziskovalni, 43 strokovnih in 22 preglednih prispevkov ter 9 pisem uredništvu.

Število prispevkov in strani objavljenih prispevkov v Zdravniškem vestniku v prvih 10 mesecih 1999 po posameznih rubrikah je razvidno iz spodnje razpredelnice.

Številka	1	2	3	4	5	6	7-8	9	10	11	12	S-I	S-II
Uvodniki	0	1/1	0	0	2/6	0	2/4	0	0	-	-	2/4	-
Razisk. p.	0	0	2/12	0	0	0	0	0	1/6	-	-	0	-
Strok. p.	2/8	7/31	2/7	3/11	3/15	5/24	8/29	4/14	3/12	-	-	6/22	-
Pregl. p.	3/14	0	3/14	4/18	3/14	2/9	1/4	2/6	4/8	-	-	0	-
Kakovost	0	0	0	1/4	0	0	0	0	1/5	-	-	0	-
Pisma ur.	2/5	0	1/2	0	1/2	0	1/2	2/7	2/9	-	-	0	-
Razgledi	17	9	6	5	8	5	14	12	9	-	-	4	-

Izdali smo 9 rednih števil ZV (poletna je bila dvojna) in en suplement - celjsko številko ob 70-letnici Zdravstvenega doma v Celju. Prvi del desete številke je bil po tradiciji posvečen rednemu letnemu srečanju SZD z objavo prispevkov v celoti. Naslov teme je Zasebno in javno v zdravstvu.

Do konca leta bosta izšli še dve redni številki in en suplement s prispevki s podiplomskega seminarja »Zdravljenje s krvjo v kirurgiji«.

V Zdravniškem vestniku se nam povečuje delež edukativnih kliničnih člankov tako s stališča diagnostike, zdravljenja kot preventive. Razveseljivo se povečuje zanimanje piscev na področju preventive.

Finančno poslovanje poteka skladno s finančnim načrtom, ki ga je na svoji seji sprejel Svet Zdravniškega vestnika.

Zdravniški vestnik pred 60 leti

ŠTEVILKA 11/1939

*Anton Prijatelj*

Enajsta številka Zdravniškega vestnika, strokovnega glasila slovenskega zdravništva, je izšla novembra 1939. Uredništvo in uprava Ljubljana, urednik dr. Slavka Prevec.

- Dr. Franc Novak: Zincum chloratum in radium pri zdravljenju metroragij, ki niso malignega izvora
- Dr. Henrik Heflerle: Elektrokardiografija
- Dr. Vladimir Kajzelj: Presnova tumorjev
- Dr. Mirko Černič: Sodobni preračuni
- Dr. Franjo Radšel: Bolnica ali zdravilišče?
- Dr. Anka Popovič-Prijatelj: Vejaljšče za naše strokovno besedje in izrazje
- Dr. Ivan Pintar: Bitja in žitja: Prof. Jurij Karol Starovašnik
- Iz zdravniškega slovstva
- Nove knjige
- Iz zdravniških društev

#### **Bolnica ali zdravilišče?**

Iz odseka za pljučne bolezni Banovinske splošne bolnice  
v Mariboru  
(v. d. šefa prim. dr. Franjo Radšel)

Avtor na začetku ugotavlja, da smo na široko razpredeno organizacijo protituberkulozne borbe v Sloveniji lahko ponosni in nam jo marsikdo zavida. Istočasno ugotavlja, da je za zdravljenje te bolezni slabše poskrbljeno, saj se v zadnjih desetih letih število postelj za zdravljenje tuberkuloze ni bistveno spremenilo. V tem članku polemizira z avtorjem in urednikom revije »DELA proti TUBERKULOZI«, ki se je kot zdravi-

liščni zdravnik zavzemal za zdravljenje tuberkuloznih bolnikov v sanatorijih. Vsi strokovnjaki ugotavljajo, da je potrebno število postelj povečati. Mnenja o tem, kje naj bodo te postelje, pa se razlikujejo. Eni zagovarjajo zdravilišča, drugi postelje v bolnišnicah. V tistem času (leta 1938) sta bili dve zdravilišči: Golnik in Topolščica in bolnišnice v Ljubljani, Mariboru, Celju, Slovenj Gradcu, Murski Soboti, Ptuj, Krškem, Novem mestu, Ormožu, Brežicah in Črni. V obeh zdraviliščih se je zdravilo 381 bolnikov, medtem ko se je v bolnišnicah zdravilo 2100 pljučnih bolnikov. Tako prim. dr. Radšel ugotavlja (pri tem ne upošteva članov bolniških blagajn), da se je 89,78% tuberkuloznih bolnikov zdravilo v bolnišnicah in samo 10,22% v zdraviliščih. Nato navaja: »Statistika je torej ovrgla najučinkovitejšo člankarjevo trditev, da se gredo ljudje zdraviti v zdravilišča. Tuberkulozni bolniki so pod vplivom vse boljšega poznavanja tuberkuloze že sami prišli do prepričanja, da 'dvakrat da, kdor hitro da', zato iščejo pomoči tam, kjer je dostopna takoj in brez vseh formalnosti, ne pa šele po večmesečnem čakalnju.«

Nato avtor članka trdi, da se da tuberkuloza zdraviti in ozdraviti v vsakem podnebjju in da klima predstavlja le dražljaj za organizem. Poleg vsega pa je sanatorij izolirana ustanova, ki mora poskrbeti za vse sekundarne naprave, kot so kuhinja, pralnica, ekonomija, medtem ko so te sekundarne naprave za vso bolnišnico skupne in jih ni treba posebej organizirati. V sanatoriju pa to na vsak način poveča ceno oskrbnega dne. Nizka oskrbna cena omogoča najširšemu sloju bolnikov, da se zdravijo brez strahu za svoj obstoj. Prim. dr. Radšel prizna, da udobje v bolnišnici ne more konkurirati zdravilišču.

Svoj članek zaključuje takole: »Protituberkulozna borba v Sloveniji se ne nahaja več v začetni fazi, ko je bilo treba vsak podvig, pa naj je šel tudi globoko v žep bolnika, poveličevati. Danes je potrebna širša zasnova in tudi kritika, ki bo postavila vsako dejstvo na svoje mesto in ne bo več dopuščala enostranskega reševanja problemov, ki zadevajo v živo ves narod.«

# V deželi Ceclor



Buenos Dias

## novost za odrasle!

*Za otroke še vedno suspenzija*

**Ceclor**<sup>®</sup>  
cefaklor



#### Indikacije

- infekcije dihal
- sinusitis
- vnetje srednjega ušesa
- infekcije sečil
- infekcije kože in podkožja

#### Oblika in pakiranje

Steklenička po 60 ml s praškom za pripravo suspenzije 125 mg/5 ml  
Steklenička po 60 ml s praškom za pripravo suspenzije 250 mg/5 ml



## CECLOR<sup>®</sup> MR

*2-krat dnevno*

#### Indikacije

- infekcije dihal
- sinusitis
- nezapletene infekcije spodnjih sečil
- infekcije kože in podkožja

#### Oblika in pakiranje

Škatlica z 10 tabletami po 375 mg cefaklora  
Škatlica z 10 tabletami po 750 mg cefaklora

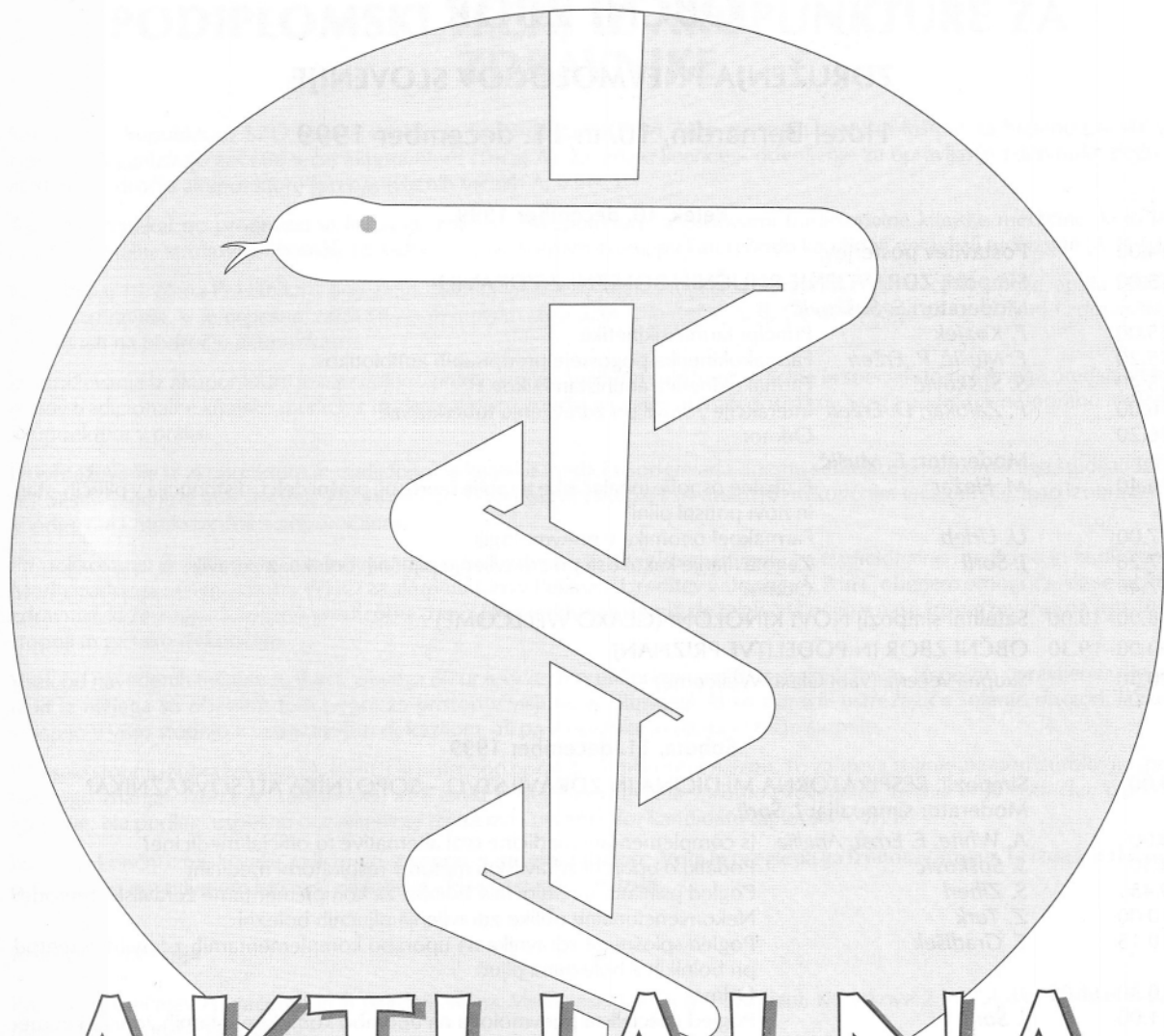
*Lilly*

**Eli Lilly** (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani

1000 Ljubljana, Vošnjakova 2, telefon: (061) 319-648, faks: (061) 319-767

Vse dodatne informacije o obeh zdravilih so na voljo v strokovnih publikacijah, ki jih dobite na našem naslovu.





# AKTUALNA SPOROČILA

# LETNA KONFERENCA

in

## OBČNI ZBOR

### ZDRUŽENJA PNEVMOLOGOV SLOVENIJE

Hotel Bernardin, 10. in 11. december 1999

Petek, 10. december 1999

14.00	Postavitev posterjev	
15.00	Simpozij ZDRAVLJENJE PLJUČNIH BOLEZNI Z ZDRAVILI	
	Moderator: S. Šuškovič	
15.00	F. Kozjek	Principi farmakokinetike
15.20	E. Mušič, R. Eržen	Farmakokinetika pogosteje predpisanih antibiotikov
15.40	S. Šuškovič	Farmakokinetika antihistaminikov H <sub>1</sub>
16.00	P. Zalokar, D. Eržen	Interakcije zdravil pri zdravljenju tuberkuloze
16.20		Odmor
	Moderator: E. Mušič	
16.40	M. Fležar	Fizikalne osnove inhalacijske terapije (aerosol, prašni delci, distribucija v pljučih, stari in novi potisni plini)
17.00	U. Urleb	Farmakoekonomika v pnevmologiji
17.20	J. Šorli	Zagotavljanje kakovosti pri zdravljenju pljučnih bolezni z zdravili
17.40		Odmor
18.00-19.00	Satelitni simpozij NOVI KINOLONI (GLAXO WELLCOME)	
19.00-19.30	OBČNI ZBOR IN PODELITVE PRIZNANJ	
20.30	Skupna večerja (vabi Glaxo Wellcome)	

Sobota, 11. december 1999

9.00	Simpozij. RESPIRATORNA MEDICINA IN ZDRAVLISTVO – SOPOTNIKA ALI SOVRAŽNIKA?	
	Moderator simpozija: J. Šorli	
9.00	A. White, E. Ernst, Anglija	Is complementary medicine real alternative to official medicine?
9.30	S. Šuškovič	Podatki o uporabi zdravilskih metod v respiratorni medicini
9.45	S. Ziherl	Pogled psihiatra na odločitev bolnika za komplementarne zdravilske metode
10.00	Z. Turk	Nekonvencionalne oblike zdravljenja pljučnih bolezni
10.15	T. Gradišek	Pogled splošnega zdravnika na uporabo komplementarnih zdravilskih metod pri bolnikih z boleznimi pljuč
10.30-11.00		Odmor
11.00	J. Šorli	Pogled specialista pnevmologa na uporabo komplementarnih zdravilskih metod pri pljučnih bolnikih
11.15	A. Polajnar-Pavčnik, Pravna fakulteta Ljubljana	Pravni vidiki uporabe komplementarnih zdravilskih metod
11.30	J. Trontelj, Republiška etična komisija	Etika in komplementarne zdravilske metode
11.45	M. Jereb, Ministrstvo za zdravstvo	Stališče ministrstva za zdravstvo do uporabe komplementarnih zdravilskih metod
12.00	Okrogla miza – sodelujejo vsi predavatelji	
13.00	Predstavitev posterjev	
	Moderator: M. Košnik	
14.00	Zaključek konference	

Prosimo, da nam čimprej sporočite naslov posterja (s poljubnimi temami), s katerim bi želeli nastopiti.

**Prijave** za konferenco sprejema ga. **Dragica Sukič**, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik, pisno ali na telefon 064 / 469 391.

**Kotizacija** je 15.000,00 SIT. Plačate jo lahko s položnico SZD pnevmološka sekcija Golnik, št. žiro računa 51500-678-86127 s pripisom »kotizacija za letno konferenco« ali osebno ob prihodu na sestanek.

MEDICINSKA FAKULTETA  
INŠTITUT ZA HIGIENO  
1105 Ljubljana, Zaloška 4

## PODIPLOMSKI TEČAJ IZ AKUPUNKTURE ZA ZDRAVNIKE

Sekcija za akupunkturo SZD, Stalna strokovna komisija za AKP pri Zdravstvenem svetu in Inštitut za higieno pri MF v Ljubljani organizirajo začetni tečaj akupunkturo (Tečaj A), za izdajo licence – dovoljenje za opravljanje zdravniške dejavnosti na področju akupunkturo (po opravljenih tečajih A, B in C).

Tečaj bo potekal po programu in katalogu znanja – akupunkturo, z osnovami tradicionalne kitajske medicine, ki jo je pripravila Stalna strokovna komisija za AKP pri Zdravstvenem svetu, pri kateri bodo kandidati opravljali tudi izpite (A, B, C).

Na podlagi 19. člena Pravilnika o posebnih znanjih, ki ga je sprejela skupščina Zdravniške zbornice Slovenije, aprila 1995, pridobi zdravnik, ki je uspešno zaključil podiplomsko izobraževanje (tečaj A, B, C), dovoljenje za opravljanje zdravniške dejavnosti na področju akupunkturo.

Izobraževanje iz akupunkturo je namenjeno predvsem zdravnikom splošne medicine in specialistom. Obsega predstavitev osnov tradicionalne kitajske medicine in akupunkturo, predstavitev modernih dosežkov s tega področja in uporabo metod akupunkturo v praksi.

Izobraževanje iz akupunkturo in tradicionalne kitajske medicine odgovarja enemu semestru podiplomskega študija (300 ur). Sestavljeno je iz treh stopenj. Začetni tečaj (A) predstavlja skupaj s srednjim (B) in končnim tečajem (C), tisto izobrazbo, ki odgovarja mednarodnim priporočilom.

Pri oblikovanju programa tečaja smo uporabili tudi kurikulum Kitajske akademije za tradicionalno medicino in kurikulum Mednarodnega učnega centra WHO za akupunkturo v Pekingu. Ureditev v stopnje A, B in C obenem omogoča, da se lahko zdravniki, ki že imajo določeno predizobrazbo iz akupunkturo v drugih deželah, vključijo v naše izobraževanje na ustrezni stopnji in ga tako dokončajo.

Vsak od navedenih tečajev A, B in C obsega 80 ur teorije, teoretični izpit in 20 ur praktičnih vaj. Uspešno opravljene vaje in izpit iz nižjega so obenem tudi pogoj za pristop v višji tečaj. Slušatelji, ki so opravili ustrezajoče šolanje drugod, lahko vstopijo v višjo stopnjo z ustrezajočim dokazilom, ali pa z opravitvijo izpita iz nižje stopnje.

Po vsaki stopnji izobraževanja (A, B in C) je potrebno opraviti pisni teoretični izpit. To zahteva znanje akupunkturologije (po katalogu znanja). Izpita A (začetni del) in B (srednji del) predstavljata sprotne preverjanje znanja in ju vodi član izpitne komisije. Na podlagi uspešno opravljenega izpita izda organizator kandidatu diplomu A oz. B.

Izpit C je končni izpit, ki velja za licenco, za opravljanje akupunkturo. Vodi in pregleda ga izpitna komisija. Ta izda kandidatu po uspešno opravljenem izpitu C diplomu C, ki velja za končni izpit.

### Kraj izobraževanja

Predavanja tečajev A (začetni) in B (srednji) so na Medicinski fakulteti v Ljubljani, Korytkova 2 in Zaloška 4 (Inštitut za higieno Medicinske fakultete).

Vaje A in B bodo potekale individualno po dogovoru z mentorji.

Termine določijo posamezni mentorji.

Vaje A in B potekajo v naslednjih inštitucijah:

- Terme Topolšica
- Terme Portorož
- Bolnišnica Maribor
- Inštitut RS za rehabilitacijo, Linhartova 51, Ljubljana
- Inštitut za higieno Medicinske fakultete, Ljubljana, Zaloška 4

Tečaj C z vajami v celoti poteka na inštituciji: China International Acupuncture Training Center, Beijing, Dongzimen.

Teoretični izpiti A in B potekajo v prostorih Inštituta za higieno MF, Zaloška 4, Ljubljana.

Tečaj se začne 26. novembra 1999.

Tečaji bodo potekali v osmih vikendih, po 10 ur na en vikend; pričetek bo vedno ob petkih ob 16. uri, in sobotah ob 8. uri.

## Termini za začetni tečaj (tečaj A):

November 1999	26. 11. in 27. 11.
December 1999	10. 12. in 11. 12.
Januar 2000	14. 1. in 15. 1.
	28. 1. in 29. 1.
Februar 2000	4. 2. in 5. 2.
Marec 2000	3. 3. in 4. 3.
April 2000	7. 4. in 8. 4.
Maj 2000	13. 5. in 14. 5.

Število udeležencev je omejeno na najmanj 20 oseb. V primeru premajhnega števila prijavljenih bo tečaj organiziran v naslednjem letu.

**Vodji tečaja sta:** *prof. dr. Dražigost Pokorn, dr. med.* (Ljubljana) in  
*prim. dr. Zmago Turk, dr. med.* (Maribor)

Cena šolanja (tečaj A) je 200.000,00 SIT.

Znesek vplačate na račun Medicinske fakultete – Inštitut za higieno, s pripisom: »tečaj iz akupunkturo«, št.: 50103 603 41175, davčna št. MF: 44752385.

Prijave in podrobnejše informacije dobite na Inštitutu za higieno MF v Ljubljani, tel.: 061 / 13 18 182;  
E-mail: d.pokorn@mf.uni.lj.si

*Ministrstvo za zdravstvo*  
*Stalna strokovna skupina za akupunkturo*  
*Prim. dr. Zmago Turk, dr. med.*

*Inštitut za higieno*  
*Predstojnik*  
*Prof. dr. Dražigost Pokorn, dr. med.*

MEDICINSKA FAKULTETA UNIVERZE V LJUBLJANI  
INŠTITUT ZA PATOLOGIJU

*predstojnik akademik prof. dr. Dušan Ferluga*

INŠTITUT ZA ANATOMIJO

*predstojnik prof. dr. Dean Ravnik*

INŠTITUT ZA HISTOLOGIJU IN EMBRIOLOGIJU

*predstojnica prof. dr. Metka Zorc*

INŠTITUT ZA SODNO MEDICINO

*predstojnik doc. dr. Jože Balažič*

ob sodelovanju

KLINIČNEGA ODDELKA ZA REVMATOLOGIJO INTERNE KLINIKE  
KLINIČNEGA CENTRA LJUBLJANA

*predstojnik prof. dr. Blaž Rozman*

SEKCIJE ZA REVMATOLOGIJO

in

ZDRUŽENJA ZA PATOLOGIJU IN SODNO MEDICINO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

vljudno vabijo na

**XXX. MEMORIALNI SESTANEK  
PROFESORJA JANEZA PLEČNIKA  
XXXth MEMORIAL MEETING  
FOR PROFESSOR JANEZ PLEČNIK**

z mednarodnim simpozijem  
with International Symposium

**AUTOIMUNSKE SISTEMSKÉ BOLEZNI  
AUTOIMMUNE SYSTEMIC DISEASES**

pod okriljem  
Evropskega društva za patologijo

ob 80. obletnici ustanovitve Medicinske fakultete  
in Univerze v Ljubljani

Častni predsednik

*profesor dr. Ivan Franc Lenart*

2.-3. decembra 1999, Velika predavalnica Medicinske fakultete, Ljubljana, Korytkova 2

Pokrovitelji

Medicinska fakulteta v Ljubljani  
Klinični center Ljubljana  
Slovensko zdravniško društvo

**Organizacijski odbor**

*Predsednik:* D. Ferluga  
*Podpredsednik:* N. Gale  
*Glavni tajnik:* A. Vizjak  
*Blagajnik:* O. Staniša  
*Člani:* J. Balažič, D. Ravnik, M. Zorc, V. Ferlan-Marolt, A. Hvala, V. Jurčič, M. Kos, Z. Ovčak  
*Tehnična tajnica:* V. Krfogec

**Znanstveni odbor**

*Predsednik:* B. Rozman  
*Podpredsednik:* A. Mašera  
*Tajnik:* B. Luzar  
*Člani:* I. Krajnc, T. Rott, J-P. Cosyns, B. Iványi, G. Mariuzzi

Za udeležbo na sestanku ni kotizacije.

Zdravniška zbornica Slovenije bo strokovno izpopolnjevanje na sestanku upoštevala pri podaljšanju licence zdravnikom.

**PROGRAM**

Četrtek, 2. decembra 1999, 8.15–18.00

- 8.15 **Svečana otvoritev**  
 Pozdravni nagovor  
 D. Ferluga, predsednik Organizacijskega odbora  
 M. Žargi, dekan Medicinske fakultete  
 Glasbeni program  
 T. Habe: Nostalgija, po prekmurski narodni  
 L. Boccherini: Menuet, prir. G. Corroyez  
 H. Mancini: The pink panther, prir. A. Frackenpohl  
 Kwartert saksofonistov medicincev: L. Loštrek, M. Ivšek, T. Nedoh, T. Bregar
- 9.00 Odmor z zakusko
- 9.35 **Plečnik's Memorial Lecture of newly elected Visiting Professor at the Faculty of Medicine University of Ljubljana**  
 Plečnikovo spominsko predavanje novo izvoljenega gostujočega profesorja Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani  
 Y. Shoenfeld Israel Endothelial cell, atherosclerosis and autoimmunity  
 Endotelna celica, ateroskleroza in avtoimunost
- SISTEMSKI VASKULITISI / SYSTEMIC VASCULITIDES**
- 10.15 **Keynote Lecture**  
 J. C. Jennette USA Overview of the nomenclature and diagnostic categorization of vasculitis  
 Pregled poimenovanja in diagnostične razvrstitve vaskulitsov
- 10.55 **State of the Art Lecture**  
 C. G. M. Kallenberg Netherlands Clinical aspects of vasculitis  
 Klinični vidiki vaskulitsov
- 11.35 **Invited Lecture**  
 D. Kerjaschki Austria The human lysosomal associated membrane protein – a novel antigenic target of ANCA with pathogenic implications  
 Humani lizosomski membranski protein – nova antigenska tarča ANCA in njegov pomen v patogenezi
- 12.00 A. Vizjak, B. Nagode,  
 T. Rott,  
 M. Koselj, B. Rozman,  
 S. Kaplan-Pavlovčič,  
 M. Košnik, V. Petric,  
 D. Ferluga Slovenia ANCA antigen specificity – diagnostic implications and renal pathology  
 Antigenske specifičnosti ANCA – diagnostični pomen in patologija ledvic
- 12.20 T. Rott, A. Vizjak Slovenia Organ involvement in ANCA positive vasculitis  
 Prizadetost organov pri ANCA pozitivnih vaskulitilih.
- 12.40 S. Praprotnik,  
 M. Blank,  
 Y. Shoenfeld Slovenia, Israel Pathogenetic role of antibodies against endothelial cells in vasculitis  
 Patogenetska vloga protiteles proti endotelnim celicam pri vaskulitilih
- 13.00 Opoldanski odmor

- 15.00 *N. Zidar, M. Volavšek, I. Kern, C. Trček, N. Gale* Slovenia Wegener's granulomatosis in upper respiratory tract  
Wegenerjeva granulomatoza v zgornjih dihalnih poteh
- 15.15 *E. Kralj, A. Vizjak, H. Strokol, B. Krivec, I. Žuran* Slovenia Fulminant Wegener's granulomatosis with pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. Case report  
Fulminantna Wegenerjeva granulomatoza s pljučnim kapilaritisom in difuzno alveolno krvavitvijo. Prikaz primera
- 15.25 *I. Holc, A. Pahor, I. Krajnc* Slovenia Wegener's granulomatosis - disease of multiple appearances  
Wegenerjeva granulomatoza - bolezen z mnogoterimi obrazi
- 15.45 *T. Avčin, M. Sedmak, J. Anžič, M. Accetto* Slovenia Antiphospholipid antibodies in a 1.5-year-old girl with a history of probable intrauterine thrombosis  
Antifosfolipidna protitelesa pri 1,5-letni deklici z verjetno intrauterino trombozo
- 15.55 *K. Bračič, A. Gregorič, A. Vizjak, B. Nagode* Slovenia Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in children with past history of Schönlein-Henoch purpura and renal involvement  
Antinevotrofilna citoplazemska protitelesa (ANCA) pri otrocih s predhodno purpuro Schönlein-Henoch in ledvično prizadetostjo
- 16.05 *T. Perkovič, V. Jurčič, M. Tomšič, A. Vizjak* Slovenia Temporal arteritis - histomorphologic and immunohistochemical study  
Temporalni arteritis - histomorfološka in imunohistološka študija
- 16.20 *I. Kern, N. Triller* Slovenia Churg-Strauss syndrome: from pathologic to clinical diagnosis of systemic vasculitis  
Churg-Straussin sindrom: od patološke h klinični diagnozi sistemskega vaskulitisa
- 16.35 *I. Hočevnar-Boltežar, N. Zidar, M. Žargi, A. Župevc, B. Lestan, D. Andoljšek* Slovenia Laryngeal amyloidosis  
Amiloidoza larinksa
- 16.50 *A. Rotter, D. Keše, M. Pezdirc, U. Batista, V. Jurčič* Slovenia E-selectin and VCAM-1 expression on human umbilical vein endothelial cell culture after stimulation with *Borrelia burgdorferi*  
Izražanje E-selektina in VCAM-1 na kulturi humanih endotelnih celic popkovne vene po stimulaciji z *Borrelia burgdorferi*
- 17.05 Odmor s kavo
- v17.20 *T. Warner* United Kingdom NSAIDs and the specificity of COX-2 inhibitors  
NSAIDs in specifičnost COX-2 inhibitorjev  
Presentation organized by Merck Sharp&Dohme  
Predavanje organizira Merck Sharp&Dohme

Petek, 3. decembra 1999, 8.15-17.30

SISTEMSKÉ VEZIVNO TKIVNE BOLEZNI / SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

- 8.15 **State of the Art Lecture**  
*P. Maddison* Great Britain Systemic connective tissue diseases  
Sistemske vezivno tkivne bolezni
- 8.55 **Keynote lecture**  
*S. V. Seshan* USA Vascular complications of lupus nephritis and lupus-like syndromes  
Prizadetost žil pri lupusnem nefritisu in lupusu podobnih sindromih
- 09.35 *D. Ferluga, A. Hvala, M. Kuhar, M. Accetto, A. Vizjak* Slovenia Peculiar hyalinizing lupus microangiopathy in childhood mimicking clinically urticarial hypocomplementemic vasculitis  
Posebna oblika hialinizirajoče lupusne mikroangiopatije pri otrocih klinično posnema urtikarični hipokomplementni vaskulitis
- 09.55 *M. Jerše, A. Vizjak, A. Hvala, B. Rozman, M. Kos, A. F. Bren, D. Ferluga* Slovenia Correlation between WHO classes and forms of glomerulonephritis in SLE  
Korelacija med WHO razredi in oblikami glomerulonefritisa pri SLE

- 10.10 **J. Jeruc, V. Jurčič,  
A. Vizjak, A. Hvala,  
R. Kveder, S. Praprotnik,  
D. Ferluga** Slovenia WHO classes of lupus nephritis and tubulo-interstitial involvement  
WHO razredi lupusnega nefritisa in tubulo-intersticijska prizadetost
- 10.25 Odmor
- 10.40 **Invited Lecture  
B. Iványi, G. Pokorny** Hungary Kidney involvement in primary Sjögren´s syndrome: a review  
Prizadetost ledvic pri primarnem Sjögrenovem sindromu: pregled
- 11.00 **A. Šipek, M. Hojnik,  
B. Božič, T. Kveder,  
B. Rozman, A. Vizjak,  
D. Ferluga** Slovenia Small vessel thrombosis without major thrombotic events in SLE patients with antiphospholipid syndrome. Case reports  
Tromboze drobnih žil brez trombotičnih zapletov na velikih žilah pri bolnikih s SLE z antifosfolipidnim sindromom. Prikaz primerov
- 11.15 **A. Hvala, T. Kobenter,  
D. Ferluga** Slovenia Fingerprint and other organized deposits in lupus nephritis  
Prstnim odtisom podobni in drugi organizirani depoziti pri lupusnem nefritisu
- 11.30 **B. Luzar, M. Koselj,  
D. Ferluga** Slovenia Renal lipid deposits and progression of lupus nephritis  
Odlaganje maščob v ledvicah in napredovanje lupusnega nefritisa
- 11.45 **M. Arnoč, V. Jurčič,  
A. Vizjak, T. Perkovič,  
D. Ferluga** Slovenia Expression of cell adhesion molecules on endothelial cells of kidney and chorioid plexus in SLE. Autopsy study  
Izražanje celičnih adhezijskih molekul na endotelnih celicah ledvic in horioidnega pleteža pri SLE. Avtopsijska študija
- 12.00 **D. Bosnić, M. Harjaček,  
J. Sertić, N. Čikeš,  
M. Sentić, B. Anić,  
L. Tambić-Bukovac,  
M. Ščukanec-Špoljar** Croatia ACE gene polymorphism and lupus nephritis  
Polimorfizem ACE genov in lupusni nefritis
- 12.15 **Invited Lecture  
W. Burny, J. P. Cosyns,  
J. M. R. Saint-Remy** Belgium Nephritis can be induced in non-lupus prone mice with anti-DNA antibodies through idiotypic interactions independent of the presence of the 16/6 idio-type  
Nefritis pri miših, ki ne nagibajo k razvoju lupusa, je možno sprožiti z anti-DNA protitelesi preko idiotipskih interakcij, neodvisno od 16/6 idiotipa
- 12.30 **E. Ponte, N. Gorji,  
M. Melato** Italy Vascular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma)  
Prizadetost žil pri progresivni sistemski sklerozi (sklerodermi)
- 12.45 **N. Čikeš, M. Sentić,  
D. Bosnić, B. Anić,  
M. Mayer, J. Markeljevič,  
J. Franjič, N. Zurak** Croatia Central nervous system involvement in connective tissue diseases  
Prizadetost centralnega živčnega sistema pri vezivno tkivnih boleznih
- 13.00 Opoldanski odmor
- 15.00 **Predstavitve posterjev in razprava  
M. Polenaković, L. Grčevska,  
M. Milovančeva-  
Popovska** Macedonia Treatment of renal failure in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)  
Zdravljenje ledvične odpovedi pri bolnikih s sistemskim lupusom (SLE)
- M. Milovančeva-Popovska,  
L. Grčevska,  
M. Polenaković** Macedonia Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the diagnosis of idiopathic crescentic glomerulonephritis and systemic vasculitis  
Antinevotrofilna citoplazemska protitelesa (ANCA) v diagnostiki idiopatskega polmesečastega glomerulonefritisa in sistemskega vaskulitisa
- S. Čužič, B. Božič,  
M. Ščukanec-Špoljar** Croatia Polyarteritis nodosa presenting as a rapidly progressive glomerulonephritis. A case report  
Nodozni poliarteritis s sliko hitro napredujočega glomerulonefritisa. Prikaz primera



- |  |                                  |  |
|--|----------------------------------|--|
| <b>G. Petruševska,<br/>S. Kostadinova</b>                                    | <i>Macedonia</i>                 | Immunophenotypic characterisation of the inflammatory substrate in aortitis similar to Takayasu's arteritis<br>Imunofenotipska opredelitev vnetnega substrata pri aortitisu, podobnemu Takaysujevem arteritisu |
| <b>I. Kern, M. Košnik,<br/>N. Bajrovič</b>                                   | <i>Slovenia</i>                  | Prevalence of autoallergy in chronic urticaria<br>Pojav avtoalergije pri kronični urtikariji   |
| <b>J. Ambrožič, D. Štajer,<br/>D. Logar, V. Gorjup,<br/>M. Horvat</b>        | <i>Slovenia</i>                  | Recurrent sepsis and seronegative arthritis in a patient with selective IgG3 deficiency<br>Ponavljajoča se sepsa in seronegativni artritis pri bolnici s pomanjkanjem IgG3                                     |
| <b>S. Banev</b>  | <i>Macedonia</i>                 | Ulcerative interstitial cystitis (Hunner's ulcer) - 3 cases<br>Ulcerozni intersticijski cistitis (Hunnerjev ulkus) - 3 primeri   |
| <b>B. Ilievski, P. Cvetkovski,<br/>N. Gjorgov</b>                            | <i>Macedonia</i>                 | The generalized systemic reactive amyloidosis - a case report<br>Generālizirana sistemska reaktivna amiloidoza - prikaz primera  |
| <b>M. Tolovska, S. Banev,<br/>G. Petruševska,<br/>S. Kostadinova</b>         | <i>Macedonia</i>                 | Nodular form of lung amyloidosis - a case report<br>Nodularna oblika pljučne amiloidoze - prikaz primera   |
| 15.30 <b>Invited Lecture<br/>K. Derfler</b>                                  | <i>Austria</i>                   | IgG-apheresis in the therapy of severe systemic autoimmune diseases<br>IgG-afereza pri zdravljenju hudih oblik sistemskih avtoimunskih bolezni   |
| 15.50 <b>Invited Lecture<br/>H. Holzer</b>                                   | <i>Austria</i>                   | Involvement of the kidney in autoimmune systemic diseases<br>Prizadetost ledvic pri sistemskih avtoimunskih boleznih   |
| 16.10 <b>B. Rozman, B. Božič,<br/>T. Kveder, M. Kos,<br/>W. van Venrooij</b> | <i>Slovenia,<br/>Netherlands</i> | Immunoserological aspects of idiopathic inflammatory muscle diseases<br>Imunoserološki vidiki idiopatskih miozitisov   |
| 16.30 <b>M. Tomšič, F. Šifrer</b>  | <i>Slovenia</i>                  | Polymyositis with interstitial lung disease and acute respiratory distress syndrome. Case report<br>Polimiozitis z intersticijsko pljučno boleznijo in sindromom akutne respiratorne stiske. Prikaz primera    |
| 16.45 <b>Ž. Novak-Antolič,<br/>V. Šlajpah</b>                                | <i>Slovenia</i>                  | Pregnancy and autoimmune systemic diseases<br>Nosečnost in avtoimunske bolezni   |
| 17.00 <b>V. Ferlan-Marolt,<br/>B. Luzar</b>                                  | <i>Slovenia</i>                  | The spectrum of autoimmune liver diseases<br>Spekter avtoimunskih bolezni jeter  |
| 17.15 <b>B. Rozman, A. Vizjak</b>  | <i>Slovenia</i>                  | <b>Zaključne besede</b>  |

## SPREMLJAJOČE PRIREDITVE

### Razstava akademske slikarke Smiljane Didek

Otvoritev razstave akademske slikarke Smiljane Didek, umetnice medicinske risbe in ilustratorke številnih zdravniških učbenikov, bo v avli Medicinske fakultete v četrtek, 2. decembra 1999, ob koncu svečane otvoritve XXX. Memorialnega sestanka profesorja Janeza Plečnika.

### Razstava učbenikov učiteljev Medicinske fakultete

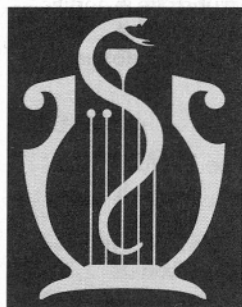
V času XXX. Memorialnega sestanka profesorja Janeza Plečnika bodo v seminarju II v pritličju Medicinske fakultete razstavljeni pomembnejši učbeniki učiteljev Medicinske fakultete, nastali v teku 80 let njenega obstoja.

### Jubilejni 30. Koncert zdravnikov s podelitvijo:

Spominskih diplom profesorja Janeza Plečnika za najboljši študijski uspeh na Medicinski fakulteti v Ljubljani pri predmetih anatomija, histologija z embriologijo in patologija študentkam Saški Bizimoski, Karmen Meško in Leni Perger; Priznanj profesorja Franceta Hribarja za vrhunske dosežke v stroki in znanosti ter pomemben prispevek k razvoju patologije v Sloveniji Veri Ferlan-Marolt, Borisu Kavčiču in Alenki Vizjak; Priznanj Kulturno-umetniškega društva KC in MF dr. Lojz Kraigher profesorjem Ivanu Francu Lenartu, Antonu Dolencu in Pavlu Kornhauserju.

V petek, 3. decembra 1999, ob 19. uri

Narodna galerija, Ljubljana, Cankarjeva cesta 20



**TEDEN UNIVERZE V LJUBLJANI  
80-LETNICA USTANOVITVE MEDICINSKE FAKULTETE**

KULTURNO UMETNIŠKO DRUŠTVO KLINIČNEGA CENTRA IN MEDICINSKE FAKULTETE  
DR. LOJZ KRAIGHER OB 20-LETNICI USTANOVITVE

in

INŠTITUT ZA PATOLOGIJO MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI

vabita na

**30. JUBILEJNI KONCERT ZDRAVNIKOV  
OB XXX. MEMORIALNEM SESTANKU PROFESORJA JANEZA PLEČNIKA**

Podelitev

Spominske diplome profesorja Janeza Plečnika  
Priznanja profesorja Franceta Hribarja

Petek, 3. decembra 1999 ob 19. uri, Narodna galerija, Ljubljana, Cankarjeva ul. 20

**SPORED**

M. Držečnik: Votum Hippocratis  
Zbor študentov Medicinske fakultete COR

Slavnostni govorniki

**Janez Podobnik**, predsednik Državnega zbora  
**France Bernik**, predsednik Slovenske akademije znanosti  
in umetnosti  
**Marjan Jereb**, minister za zdravstvo

Podelitev Spominske diplome profesorja Janeza Plečnika  
za najboljši študijski uspeh na Medicinski fakulteti v Ljubl-  
jani pri predmetih anatomija, histologija z embriologijo in  
patologija

Podelitev priznanja profesorja Franceta Hribarja za po-  
memben prispevek k razvoju patologije v Sloveniji  
Priznanji bosta podelila dekan Medicinske fakultete Uni-  
verze v Ljubljani **prof.dr. Miha Žargi** in predstojnik Inšti-  
tuta za patologijo **akademik prof. dr. Dušan Ferluga**

B. Adamič: Pomladanska

M. Šurbek: Prišel bo dan  
Vokalna skupina Kliničnega centra Vox medicorum  
Umetniški vodja Matjaž Vrtovec

Joseph Kreutzer: Trio v D-duru za flavto, violino in kitaro  
Allegro  
Andante

**Andreja Černe**, flavta  
**Nina Ostaševski**, violina  
**Alenka Okorn**, kitaro

Pojdam v Rute, koroška, prir. S. Vremšak  
Mravla je v mlin pelala, prir. R. Gobec  
A. Sachs: Lastovki v slovo, prir. L. Kramolc  
Mešani pevski zbor dr. Bogdan Derč  
Zborovodja Venčeslav Zadravec

A. Dvorák: Godalni kvartet v F-duru op. 96 »Ameriški«  
Lento  
Vivace ma non troppo

Zdravniški godalni kvartet  
**Andrej Mašera**, 1. violina  
**Miha Benedik**, 2. violina  
**Igor Ravnik**, viola  
**Zvonimir Rudolf**, violončelo

Josip Verbič: Vasovalec, ponarodela  
B. Ipavec: Arija iz opere Teharski plemiči, prir. F. Steban  
F. Leder Lesičjak: Pesem o rojstvu, koroška ponarodela,  
prir. L. Kramolc  
Moški vokalni kvintet dr. Janez Plečnik  
**Tomaž Rott**, prvi tenor  
**Pavle Berden**, drugi tenor  
**Tomo Brezovar**, bariton in umetniški vodja  
**Matej Mis**, prvi bas  
**Miran Arbeiter**, drugi bas

Paddy on the turnpike, tradicionalna irska plesna viža  
Golden anniversary waltz, avtor neznan  
Durham's bull, stara ameriška skladba  
**Anton Cerar**, violina  
**Ivan Volarič**, kitaro  
**Sašo Debeleč**, kontrabas

J. Gallus: Sperne Lucrum  
G. F. Händel: Zbor št. 4 in Glory of the Lord iz Oratorija  
Mesija  
Ljubljanski zdravniški orkester Camerata medica in  
Zbor študentov Medicinske fakultete COR  
Umetniški vodja **Mateja Stambek**  
Dirigent **Andrej Ožbolt**

Skozi umetniški spored bo vodila **Zvonka Zupanič-Slavec**

Vstop prost

Po koncertu dekan Medicinske fakultete v Ljubljani **prof.dr. Miha Žargi** prisrčno vabi na sprejem v obnovljenih prostorih  
v pritličju Narodne galerije.

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER, LJUBLJANA – SPS KIRURŠKE KLINIKE  
ZAVOD RS ZA TRANSFUZIJO KRV  
ZDRAVSTVENI DOM LJUBLJANA  
EVROPSKA ŠOLA TRANSFUZIJSKE MEDICINE

## ZDRAVLJENJE S KRVJO V KIRURGIJI AVTOTRANSFUZIJA

Portorož, 9. do 11. decembra 1999

Koordinatorja: *U. Rossi, V. Brubnjak-Jevtič*

### PROGRAM

Četrtek, 9. decembra 1999

16.00 Prijava  
18.00 Otvoritev in sprejem

Petek, 10. decembra 1999

#### Transfuzijska medicina v kirurgiji

8.30–8.40	<i>U. Rossi</i>	Vloga in pomen avtotransfuzije v transfuzijski medicini
8.40–9.10	<i>L. Lukič</i>	Komponentna terapija
9.10–9.40	<i>F. Mercuriali</i>	Kriteriji in indikacije za transfuzijo eritrocitov v kirurgiji
9.40–10.10	<i>J. F. Baron</i>	Sprožilci vzrokov za transfuzijo
10.10–10.30		Razprava
10.30–11.00		Odmor

#### Alternative pri uporabi krvi

11.00–11.25	<i>G. Inghilleri</i>	Načini zmanjševanja perioperativne izgube krvi
11.25–11.50	<i>F. Mercuriali</i>	Načini zviševanja tolerance za izgubo krvi
11.50–12.15	<i>P. Earnshaw</i>	Alternative v transfuziji – pogled kirurga
12.15–12.30		Razprava
12.30–14.00		Kosilo

#### Avtotransfuzija

14.00–14.15	<i>D. Domanovič,</i> <i>M. Šalehar</i>	Obvestilo bolniku in privolitev za transfuzijo
14.15–14.30	<i>L. Lukič</i>	Preoperativno zbiranje krvi
14.30–14.45	<i>B. Starc, N. Vintar</i>	Akutna normovolemična hemodilucija
14.45–15.00	<i>V. Brubnjak-Jevtič</i>	Perioperativno zbiranje krvi
15.00–15.15	<i>D. Paškvan</i>	Perioperativno (filtracija) in postoperativno zbiranje krvi
15.15–15.30		Razprava
15.30–16.00		Odmor

#### Integrirani avtotransfuzijski program

16.00–16.25	<i>W. Mempel</i>	Organizacija integriranega avtotransfuzijskega programa
16.25–16.50	<i>G. Inghilleri</i>	Rezultati integriranega programa obstoječih avtotransfuzijskih tehnik

#### Avtotransfuzija danes in jutri Okrogla miza

17.00–18.00	Zakonodaja o pripravi, uporabi in zagotovitvi kakovosti krvi v nekaterih evropskih državah in v Sloveniji Priporočila Sveta Evrope. Vloga institucij: WHO, Rdeči križ Slovenije, Ministrstvo za zdravstvo, Zdravniška zbornica Slovenije, Zdravniško društvo Slovenije, Zbornica zdravstvene nege Slovenije pri promociji avtotransfuzije
19.30	Slavnostna večerja

## UČNE DELAVNICE

Sobota, 11. decembra 1999

### Avtotransfuzijske tehnike

- 9.00–12.00 Učne delavnice in video prezentacije – ločene za zdravnike in medicinske sestre
1. Perioperativno zbiranje krvi
  2. Perioperativno zbiranje krvi
  3. Postoperativno zbiranje krvi

### Osnovne informacije

Seminar je namenjen zdravnikom in medicinskim sestram in tehnikom, ki se pri svojem delu srečujejo z avtotransfuzijo in vsem tistim, ki jih to področje zanima.

### Navodila za prijavo

Izpolnite prijavnico in jo čimprej po faksu pošljite v tajništvo organizacijskega odbora 2. podiplomskega seminarja »Zdravljenje s krvjo v kirurgiji«. Na prijavnici označite znesek kotizacije. K prijavnici priložite fotokopijo potrdila o plačilu kotizacije, iz katerega morata biti razvidna priimek in ime udeleženca. Poslana prijavnica brez plačila kotizacije ne zadošča za prijavo. Prijava in plačilo kotizacije bosta mogoča tudi med trajanjem seminarja.

Kotizacijo za učne delavnice plačate ob prijavi na recepciji seminarja in znaša 7.000,00 SIT.

	Zgodnja registracija do 1. 12. 1999	Pozna registracija
Zdravniki	30.000,00 SIT	35.000,00 SIT
Medicinske sestre in zdravstveni tehniki	25.000,00 SIT	30.000,00 SIT

### Kotizacija zagotavlja

udeležbo na predavanjih in razstavi, knjigo, potrdilo o udeležbi, osvežitve med odmori ter udeležbo na družabnih prireditvah in osvežitve med odmori.

### Družabni program

Na otvoritveno slovesnost in sprejem so povabljeni vsi udeleženci in spremljevalci. Za slavnostno večerjo s plesom je za spremljevalce potrebno doplačati 5.000,00 SIT.

### Plačilo

Znesek kotizacije nakažite v slovenskih tolarjih za vsakega udeleženca posebej in sicer na Univerzitetni klinični center – SPS Kirurške klinike, 1525 Ljubljana, Zaloška 7 (davčna številka 52111776) na ŽR 50103-603-51820 z izklicno številko 125-99 in pripisom »2. podiplomski seminar – Zdravljenje s krvjo v kirurgiji«.

Glede višine kotizacije bo upoštevan datum nakazila.

### Hotelska namestitve

Priporočamo Hotel Bernardin zaradi neposredne bližine kongresnega centra. Cena zajema nočitev z zajtrkom (cena dvoposteljne sobe zajema nočitev in zajtrk za dve osebi).

	Gh Emona	Hotel Bernardin
Enoposteljna soba, superior	17.500,00 SIT	10.500,00 SIT
Enoposteljna soba, standard	12.600,00 SIT	9.600,00 SIT
Dvoposteljna soba, superior	19.500,00 SIT	12.500,00 SIT
Dvoposteljna soba, standard	14.600,00 SIT	11.600,00 SIT

### Rezervacije

Udeleženci naj rezervirajo sobe neposredno v Hotelih Bernardin po telefonu: 066 / 475 51 04, 066 / 475 51 06; faksu: ++386 66 75 491 ali po elektronski pošti: hoteli.bernardin@siol.net.

### PRIJAVNICA

(izpolnite in pošljite po faksu 061 316 889)

Priimek \_\_\_\_\_ ime \_\_\_\_\_

Institucija \_\_\_\_\_ zdravnik  vms/vmt

Ulica \_\_\_\_\_ mesto \_\_\_\_\_ Poštna številka \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_ Faks \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

**Kontaktna oseba:** prim. Vanda Brubnjak-Jevtič, tel: 061 / 316 268, faks: 061 / 316 889

MEDICINSKA FAKULTETA  
KATEDRA ZA KIRURGIJO

KLINIČNI CENTER LJUBLJANA  
SPS KIRURŠKA KLINIKA

**XXXVI. PODIPLOMSKEGA TEČAJA KIRURGIJE  
ZA ZDRAVNIKE SPLOŠNE MEDICINE**

Ljubljana, 3. do 5. februarja 2000, velika predavalnica Medicinske fakultete v Ljubljani, Korytkova 2

PROGRAM

Četrtek, 3. februarja 2000

9.00–9.55	<b>Pregled maksilofacialne in oralne kirurgije</b> Moderator: <i>V. Koželj</i>	
9.55–10.20	<i>N. Ihan-Hren</i>	Dentofacialne nepravilnosti
10.20–10.40	<i>D. Dovšak</i>	Odontogena vnetja
10.40–11.00	<i>B. Sotošek</i>	Zdravljenje tumorjev glave in vratu
11.00–11.20		Razpravljanje
11.20–11.35		Odmor za kavo
11.35–11.55	<i>A. Vesnaver</i>	Netumorska obolenja žlez slinavk
11.55–12.20	<i>M. Gorjanc</i>	Obrazne poškodbe I.
12.20–12.40	<i>A. Eberlinc</i>	Obrazne poškodbe II.
12.40–13.00		Razpravljanje
13.00–14.00		Odmor za kosilo
14.00–14.30	<i>A. Kansky</i>	Predprotetična kirurgija in implantologija
14.30–15.00	<i>T. Šiler</i>	Motnje v tenporomandibularnem sklepu
15.00–15.15		Odmor za kavo
15.15–15.45	<i>Z. Boris</i>	Obrazna bolečina
15.45–16.00		Razpravljanje

DELAVNICA: od 10.00–12.00, skupina 1 *U. Ahčan, J. Vidmar*  
od 14.00–16.00, skupina 2 *F. Planinšek*

Petek, 4. februarja 2000

9.00–17.00	<b>Poškodbe in bolezni mehkih tkiv vratu</b> Moderator: <i>J. Eržen</i>	
9.00–9.15	<i>J. Eržen</i>	Uvodno predavanje
9.15–9.30	<i>S. Lotrič-Furlan</i>	Najpogostejše vnetne bolezni vratnih bezgavk – klinična slika – diagnostika in zdravljenje
9.30–9.45	<i>A. Pogačnik</i>	Citološka diagnostika povečanih bezgavk na vratu
9.45–10.00	<i>B. Zakotnik, M. Volk</i>	Povečane bezgavke na vratu zaradi malignih bolezni
10.00–10.15	<i>V. Jevtič</i>	Slikovna diagnostika bolezni in poškodb vratne hrbtenice
10.15–10.30		Razpravljanje
10.30–10.45		Odmor za kavo
10.45–11.00	<i>A. Perovič</i>	Ocena bolezni vratu z ultrazvokom
11.00–11.15	<i>E. Brenčič</i>	Prikaz in zamejitev bolezni vratu s CT in MR
11.15–11.30	<i>M. Sok</i>	Funkcionalne bolezni in divertikli vratnega požiralnika
11.35–11.45	<i>J. Eržen</i>	Zožitve sapnika
11.45–12.00	<i>S. Vidmar</i>	Traheozofagealna fistula
12.00–12.15	<i>B. Geršak</i>	Travmatske poškodbe velikih žil aortnega loka
12.15–12.30	<i>I. Knežević</i>	»Kinking« arterije karotis interne
12.30–12.45		Razpravljanje
12.45–13.45		Odmor za kosilo
13.45–14.00	<i>J. Breclj</i>	Razvojne nepravilnosti vratne hrbtenice in pridobljena postranoglavost

14.00-14.15	<b>A. Tomažič</b>	Vnetja vratne hrbtenice
14.15-14.30	<b>M. Ponikvar</b>	Neoplastične lezije
14.30-14.45	<b>F. Vrevc</b>	Osteosinteze zlomov densa
14.45-15.00		Razpravljanje
15.00-15.15		Odmor za kavo
15.15-15.30	<b>I. Štravs</b>	Zlomi in izpahi vratne hrbtenice
15.30-15.45	<b>M. Vesel</b>	Nihajne poškodbe vratne hrbtenice
15.45-16.00	<b>S. Herman</b>	Ocenjevanje invalidnosti in telesnih okvar po poškodbah vratne hrbtenice
16.00-16.15	<b>J. Fischinger</b>	Benigni tumorji vratu
16.15-16.30	<b>L. Šmid</b>	Rak žrela
16.30-16.45	<b>A. Župevc</b>	Rak grla
16.45-17.00		Razpravljanje

**DELAVNICA:** od 9.00-11.00, skupina 3 **U. Ahčan, J. Vidmar**  
od 14.00-16.00, skupina 4 **F. Planinšek**

### Sobota, 5. februarja 2000

9.00-12.20	<b>Poškodbe kolena</b> Moderator: <b>M. Veselko</b>	
9.00-9.20	<b>M. Veselko, P. Jeretina</b>	Uvod. Pregled poškodovanega kolena
9.20-9.30	<b>M. Krkovič, M. Veselko</b>	Diagnostična vrednost punktata poškodovanega kolena
9.30-9.40	<b>V. Jevtič</b>	Osnovne in specialne RTG preiskave poškodovanega kolena
9.40-9.50	<b>V. Jevtič</b>	UZ, MRI in CT preiskave poškodovanega kolena
9.50-10.00	<b>M. Tonin</b>	Diagnostična artroskopija poškodovanega kolena
10.00-10.10	<b>M. Kastelec, M. Veselko</b>	Imobilizacija poškodovanega kolena
10.10-10.20		Razpravljanje
10.20-10.30		Odmor za kavo
10.30-10.40	<b>V. Senekovič</b>	Artroskopska oskrba sklepnih zlomov in oskrba osteohondralnih poškodb kolen
10.40-10.50	<b>I. Pilih</b>	Poškodbe meniskusov
10.50-11.00	<b>S. Fokter</b>	Akutne poškodbe ligamentnega aparata kolena
11.00-11.10	<b>F. Štefanič, M. Veselko</b>	Izpah pogačice
11.10-11.20	<b>R. Komadina</b>	Izpah kolena
11.20-11.30	<b>B. Geršak, N. Lakič</b>	Žilne komplikacije pri izpahu kolena
11.30-11.40	<b>V. Pavlovčič</b>	Kronično nestabilno koleno
11.40-11.50	<b>V. Vengust</b>	Poškodbe kolena zaradi preobremenjevanja
11.50-12.00	<b>A. Demšar</b>	Medicinska rehabilitacija bolnikov po poškodbah kolena
12.00-12.20		Razpravljanje, test
		<b>Zaključek tečaja</b>

#### Informacije in prijave

Medicinska fakulteta, Katedra za kirurgijo, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, tel.: 061 / 447 384, 13 13 113 int. 25 25 ali sprejemna pisarna XXXVI. podiplomskega tečaja kirurgije.

#### Lokacija

Velika predavalnica Medicinske fakultete v Ljubljani, Korytkova 2.

#### Kotizacija

Za udeležence, ki bodo plačali kotizacijo do 15. 1. 2000 je 24.000,00 SIT, po tem datumu 30.000,00 SIT, za sekundarije velja kotizacija v znesku 15.000,00 SIT. **Za udeležence delavnice šivalne tehnike znaša kotizacija dodatnih 12.000,00 SIT**, v kotizacijah je vračunan davek na dodano vrednost. Delavnice se lahko udeležijo samo udeleženci tečaja. Kotizacijo nakažite na žiro račun Medicinske fakultete v Ljubljani, št.: 50103-603-41175 - sklic na št. 230-10 - za XXXVI. podiplomski tečaj kirurgije. Ob registraciji bo potrebno kot dokazilo poprejšnjega plačila predložiti kopijo virmana.

Vsak udeleženec s plačano kotizacijo prejme zbornik del tega podiplomskega tečaja in zbirko testnih vprašanj; v kotizacijo sta vračunani tudi dve kosili in kava med odmori.

Vsi udeleženci bodo prejeli potrdilo o udeležbi na tečaju.

Tistim, ki bodo uspešno opravili preskus znanja, bomo po pošti poslali potrdilo o aktivni udeležbi in uspešnem preskusu znanja.

Zdravniška zbornica Slovenije bo XXXVI. Podiplomski tečaj kirurgije za zdravnike splošne medicine upoštevala ob podaljševanju licence zdravnikom v skladu z 71. in 85./II členom Zakona o zdravstveni dejavnosti in 6. členom Pravilnika o podeljevanju, podaljševanju in odvzemanju dovoljenja za samostojno opravljanje dela zdravnikov oziroma zobozdravnikov.

#### Sprejemna pisarna (med prireditvijo)

Avla pred veliko predavalnico Medicinske fakultete v Ljubljani, Korytkova 2.  
Odrpta bo med 8. in 16. uro vsakega dne predavanj.

Vodja tečaja:  
**prof. dr. Vladimir Smrkolj, dr. med., svetnik**

KATEDRA ZA KIRURGIJO  
SPS KIRURŠKA KLINIKA

XXXVI. podiplomski tečaj kirurgije za zdravnike splošne medicine

## PRIJAVNICA

Udeleženec/udeleženka

Priimek in ime: \_\_\_\_\_

Naslov stalnega bivališča: \_\_\_\_\_

Telefon št.: \_\_\_\_\_

Izjava – davčni zavezanec (obkroži) DA / NE

Davčna št.: \_\_\_\_\_

*Izpolniti v primeru, ko udeleženec ni plačnik, plačnik je bolnišnica oz. zavod:*

Plačnik udeležbe – kotizacije

Naziv bolnišnice oz. zavoda: \_\_\_\_\_

Točen naslov sedeža bolnišnice oz. zavoda: \_\_\_\_\_

Telefon/faks št.: \_\_\_\_\_

Kontaktna oseba: \_\_\_\_\_

Izjava – davčni zavezanec (obkroži) DA NE

Davčna št.: \_\_\_\_\_

Podatke potrebujemo zaradi izstavitve računa po Zakonu o davku na dodano vrednost.

KLINIČNI ODDELEK ZA TRAVMATOLOGIJO LJUBLJANA  
KATEDRA ZA KIRURGIJO MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI  
INŠTITUT ZA ANATOMIJO MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI

organizirajo

Mednarodni simpozij z delavnico

**POŠKODBA MEDENICE IN KOLČNEGA SKLEPA  
TRAUMA OF THE PELVIS AND ACETABULUM**

11. do 13. maja 2000, Ljubljana, Slovenija

- Organizacijski komite:** *Matej Cimerman (predsednik), Dean Ravnik, Vladimir Smrkolj, Martin Tonin, Endre Varga, Matjaž Veselko, Simon Herman*
- Mesto simpozija:** Medicinska fakulteta in Klinični center
- Glavne teme:** Medenična anatomija in biomehanika  
Klasifikacija poškodb medenice in diagnostični postopki  
Načrtovanje in problemi pri zdravljenju  
Prikaz in razprava o kliničnih primerih  
Možni pristopi v prihodnosti  
Delavnica s praktičnim delom na kadavrih (omejeno na 30 udeležencev)
- Vabljeni predavatelji:** *M. Tile (Toronto, Kanada), D. Mears (Albany NY, ZDA), M. H. Hessmann (Mainz, Nemčija), Eero Hirvensalo (Helsinki, Finska), O. Roeise (Oslo, Norveška), E. Varga (Szeged, Madžarska), W. Strecker (Ulm, Nemčija), M. Cimerman (Ljubljana, Slovenija)*
- Uradni jezik:** Angleščina
- Informacije:** <http://www.kclj.si/kg/travma>
- Informacije o simpoziju in prijave:** *Matej Cimerman*, Klinični oddelek za travmatologijo, Zaloška 7, SI - 1525 Ljubljana, [Matej.Cimerman@kclj.si](mailto:Matej.Cimerman@kclj.si)
- Informacije glede pisnih prispevkov, potovanja, namestitve in pošiljanja materialov po elektronski pošti:** [Simon.Herman@kclj.si](mailto:Simon.Herman@kclj.si)



## ZDRUŽENJE ZA PEDIATRIJO SZD

prireja

## STROKOVNO SREČANJE

**BOLEZNI BEZGAVK PRI OTROKU IN MLADOSTNIKU**

Ljubljana, 3. december 1999 ob 14. uri  
Gospodarsko razstavišče, dvorana FORUM, Dunajska c. 18

## PROGRAM

Občni zbor  
Čestitke jubilentom

## STROKOVNI PROGRAM

Moderatorja: *M. Benedik-Dolničar, M. Čižman*

<i>M. Benedik-Dolničar</i>	Uvodno predavanje
<i>R. Radešček-Rakar</i>	Povečane bezgavke pri virusnih okužbah
<i>M. Čižman, J. Jazbec</i>	Akutni bakterijski limfadenitis
<i>S. Kopriva</i>	Povečane bezgavke pri okužbah z mikobakterijami
	Odmor

Moderatorja: *M. Benedik-Dolničar, R. Radešček-Rakar*

<i>J. Jazbec, M. Čižman</i>	Bolezen mačje praske
<i>M. Arnež</i>	Bezgavke pri okužbi s toksoplazmo gondii
<i>J. Anžič</i>	Bezgavke pri rakavi bolezni
<i>D. Pleterski-Rigler</i>	Povečanje bezgavke pri Kawasakijevi bolezni
<i>M. Kuhar, M. Acceto</i>	Bezgavke pri boleznih vezivnega tkiva, prirojenih imunskih pomanjkljivostih in alergijah
<i>L. Kitanovski, P. Mali</i>	Prikaz vzrokov obiska zaradi povečanih bezgavk v hematološki ambulanti Pediatrice klinike v letih 1996-98

## SPLOŠNA BOLNIŠNICA MARIBOR

## želi zaposliti:

- dva zdravnika specializanta iz transfuziologije,
- dva zdravnika specialista oziroma specializanta nevrologije,
- zdravnika specialista oziroma specializanta iz anesteziologije in reanimacije.

## Pogoji:

- zdravnik specialist ali specializant iz navedenih dejavnosti ali
- zdravnik z licenco po opravljenem sekundariatu.

## Delovno razmerje bo sklenjeno:

- za določen čas, s štirimesečnim poskusnim delom, do opravljenega specialističnega izpita, za zdravnika specializanta oziroma zdravnika s strokovnim izpitom;
- za nedoločen čas, s štirimesečnim poskusnim delom za zdravnika specialista.

Prijave z dokazili o izpolnjevanju pogojev pošljite v 15 dneh po objavi na naslov:

Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor.

Direktor:  
Gregor Pivec, dr. med.

## INŠTITUT ZA VAROVANJE ZDRAVJA RS

organizira

## UČNO DELAVNICO

**OBRAVNAVA BOLNIKA S SPOLNO PRENOSLJIVO OKUŽBO**

IN

**USTANOVNO SREČANJE MREŽE ZA EPIDEMIOLOŠKO SPREMLJANJE SPO V SPLOŠNIH AMBULANTAH**Ljubljana, 17.-18. decembra 1999, hotel Austrotel, Miklošičeva 9  
(konferenčni prostori v 5. nadstropju)

## PROGRAM

Petek, 17. decembra 1999

8.00-8.30		Registracija
8.30-8.45		Otvoritev
8.45-9.15	<i>I. Klavs</i>	Cilji in udeleženci srečanja
9.15-10.00	<i>M. Rogelj-Butina</i>	Bolnik z izcedkom iz sečnice
10.00-10.45	<i>D. Keše</i>	Laboratorijska diagnostika ob bolniku z izcedkom iz sečnice
10.45-11.15		Odmor
11.15-12.00	<i>E. Vrtačnik-Bokal</i>	Bolnica z izcedkom iz nožnice in/ali pelvično bolečino
12.00-12.45	<i>M. Poljak</i>	Laboratorijska diagnostika ob bolnici z izcedkom iz nožnice in/ali pelvično bolečino
12.45-14.15		Kosilo
14.15-16.00	<i>M. Potočnik</i>	Bolniki z vezikularnimi razjedami na spolovilu
16.00-16.30	<i>J. Marin</i>	Laboratorijska diagnostika ob bolniku z vezikularnimi razjedami
16.30-17.00	<i>A. Štorman</i>	Laboratorijska diagnostika ob bolniku z nevezikularno razjedo
17.00-17.15		Odmor
17.15-17.45	<i>M. Potočnik,</i> <i>E. Vrtačnik-Bokal</i>	Bolniki z genitalnimi bradavicami
17.45-18.00	<i>M. Poljak</i>	Laboratorijska diagnostika ob bolniku z genitalnimi bradavicami

Sobota, 18. decembra 1999

8.30-9.00	<i>D. Rotar</i>	Zdravnik družinske medicine in bolnik s spolno prenosljivo okužbo
9.00-9.15	<i>I. Klavs</i>	Epidemiološko spremljanje SPO v Sloveniji
9.15-10.00	<i>M. Grgič-Vitek</i>	Enotni nabor podatkov in definicije SPO za epidemiološko spremljanje SPO
10.00-10.30		Odmor
10.30-10.40	<i>I. Klavs</i>	Mreža splošnih ambulant za epidemiološko spremljanje SPO
10.40-11.00	<i>Delovne skupine</i>	Sodelovanje v mreži splošnih ambulant za epidemiološko spremljanje SPO
11.00-11.30	<i>I. Klavs</i>	Poročila z delovnih skupin in sprejetje soglasja
11.30-12.00	<i>J. Mrak-Korsika</i>	Obveščanje in oskrba kontaktov
12.00-13.15		Kosilo
13.15-15.30	<i>M. Matičič</i>	Svetovanje ob bolniku s SPB v splošni ambulanti
15.30-16.00		Zaključek in podelitev potrdil o udeležbi

**Kotizacije ni.** Učno delavnico namenjamo predvsem tistim zdravnikom splošne/družinske medicine, ki so pripravljene sodelovati v mreži za epidemiološko spremljanje spolno prenosljivih boleznih. Udeleženci učne delavnice bodo prejeli zbornik prispevkov predavanj.

**Prijava in informacije:** *Zdenka Kastelic*

Inštitut za varovanje zdravja RS, Center za nalezljive bolezni, Oddelek za aids in SPB  
Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana  
tel.: 061 / 13 23 245, int. 155

Prijave zbiramo do 3. decembra 1999, število udeležencev je omejeno na 20 do 25.



# Diflazon®

flukonazol

kapsule

raztopina za intravensko infundiranje

**NOVA**  
farmacevtska oblika

*tudi v parenteralni obliki  
za zdravljenje sistemskih mikoz*

*Skrajšano navodilo*

Flukonazol je sistemski antimikotik iz skupine triazolov. **Odmerjanje pri različnih indikacijah:** Dnevni odmerki so pri intravenski in peroralni uporabi enaki. Sistemska kandidoza: 400 mg prvi dan, nato 200 mg do 400 mg (največ 800 mg) enkrat na dan. Mukozna kandidoza: 50 mg do 100 mg enkrat na dan. Preprečevanje kandidoze: 50 mg do 400 mg enkrat na dan. Kriptokokni meningitis: 400 mg prvi dan, nato 200 mg do 400 mg enkrat na dan. Preprečevanje kriptokoknega meningitisa: 200 mg enkrat na dan. Vaginalna kandidoza: 150 mg v enkratnem odmerku. Dermatomikoze: 50 mg enkrat na dan ali 150 mg enkrat na teden. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za flukonazol, druge azolne spojine ter preostale sestavine zdravila. **Interakcije:** Pri enkratnem odmerku flukonazola za zdravljenje vaginalne kandidoze klinično pomembnih interakcij ni. Pri večkratnih in večjih odmerkih so možne interakcije s terfenadinom, cisapridom, astemizolom, varfarinom, derivati sulfonilureje, hidroklorotiazidom, fenitoinom, rifampicinom, ciklosporinom, teofilinom, indinavirom, midazolamom in zidovudinom. **Nosečnost in dojenje:** Nosečnica lahko jemlje zdravilo le, če je korist zdravljenja za mater večja od tveganja za plod. Doječe matere naj med zdravljenjem s flukonazolom ne dojijo. **Stranski učinki:** Slabost, napenjanje, bruhanje, bolečine v trebuhu in driska, glavobol, krči, alopecija, zelo redko preobčutljivostne reakcije; pri bolnikih s hudimi glivičnimi obolenji lahko pride do levkopenije, trombocitopenije, povečane aktivnosti jetrnih encimov in hujših motenj v delovanju jeter. **Oprema in način izdajanja:** 7 kapsul po 50 mg, 28 kapsul po 100 mg, 1 kapsula po 150 mg – na zdravniški recept, 1 viala po 200 mg/100 ml – v bolnišnicah. 11/99.

*Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.*

 **KRKA**

Krka, d. d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto



# ODLIČNO ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE ZA DALJŠE ŽIVLJENJE

IZKORISTITE

VSE

PREDNOSTI,

KI JIH PRINAŠA

NOVO ZDRAVILO

DIOVAN®

DIOVAN je močan, visokoselektiven antagonist  
angiotenzina II, ki uravnava krvni tlak 24 ur,  
z odlično prenosljivostjo, saj ga bolniki  
prenašajo enako dobro kot placebo.



korak bliže k idealnemu antihipertenzivu

**Oblika:** Zdravilna učinkovina je valsartan. 1 trda kapsula vsebuje 80 mg ali 160 mg valsartana. **Indikacije:** Zdravljenje arterijske hipertenzije. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek Diovana je 80 mg enkrat na dan. Antihipertenzivni učinek nastopi v dveh tednih, največji učinek pa po štirih tednih. Pri bolnikih, pri katerih ni zadostnega učinka na krvni tlak, lahko dnevni odmerek povečamo na 160 mg ali pa dodamo drug antihipertenziv (npr. diuretik). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za valsartan ali katerikoli sestavino Diovana, nosečnost. **Stranski učinki:** V kliničnih raziskavah, v katerih so Diovan primerjali s placebom, je bila skupna pogostost stranskih učinkov primerljiva s pogostostjo pri placebu. Opažena pogostost kašlja je bila pomembno manjša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze in je bila primerljiva s pogostostjo pri placebu. **Previdnostni ukrepi:** Možnost hipotenzije pri bolnikih, ki imajo hiponatriemijo in/ali so hipovolemični; zniževanje ledvičnega očistka manjši od 10 ml/min; jetrna okvara. **Nosečnost in dojenje:** Medsebojno delovanje zdravil: Klinično pomembnega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso ugotovili. Pri sočasnem jemanju diuretikov, ki ohranjajo kalij in kalijevih dodatkov, lahko pride do povečanja koncentracije kalija v serumu. **Vpliv na psihofizične sposobnosti:** Kot velja za druga antihipertenzivna zdravila je tudi med jemanjem Diovana potrebna previdnost pri vožnji motornih vozil in pri upravljanju strojev. **Način izdajanja:** Samo na zdravniški recept. **Oprema, odličba:** Zložbenka z 28 kapsulami po 80 mg ali 160 mg (2 x 14 kapsul v pretisnem omoču); odličbi z dne 4. 1. 1999. **Izdovolavec:** NOVARTIS PHARMA AG, Basel, Švica. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** NOVARTIS PHARMA SERVICES INC., Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana. **Pred uporabo, preberite vsebeto celotno navodilo!**

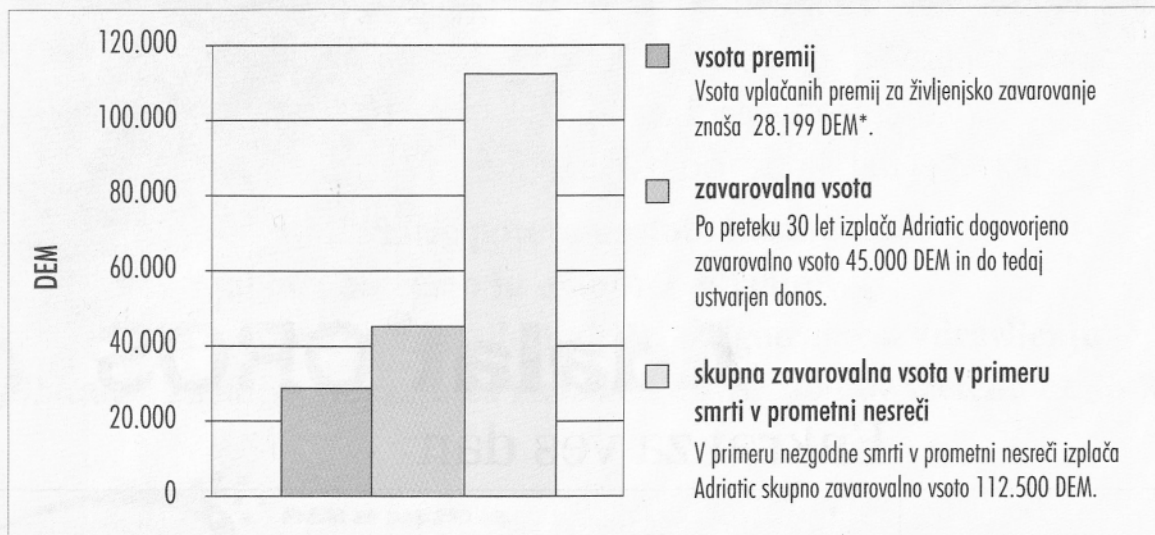
NOVARTIS

# Zakaj kličem 080-11-10?

- Zato, ker v domačem naslonjaču izvem vse o življenjskem zavarovanju.
- Zato, ker mi je Janez zadnjič povedal, da ima Adriatic najugodnejšo ponudbo.
- Zato, ker priložnost zamujena ne vrne se nobena.
- In zato, ker me vse to nič ne stane!

## Adriaticova življenjska zavarovanja nudijo številne ugodnosti, zato si pozorno oglejte primer:

Možnost sklenitve celovitega paketa osebnih zavarovanj pri eni zavarovalnici, saj Adriatic nudi tudi prostovoljna zdravstvena zavarovanja in nadstandardna zdravstvena zavarovanja. Pri življenjskih zavarovanjih Adriatic nudi nagrado za prvega otroka, ki se rodi po prvem letu trajanja zavarovanja. Zavarovanci lahko k življenjskemu zavarovanju sklenejo tudi **nezgodno zavarovanje**: za smrt zaradi nezgode, invalidnost zaradi nezgode, smrt v prometni nesreči in dnevno nadomestilo za bolnišnične dneve zaradi nezgode in bolezni. (Adriatic je edina zavarovalnica, ki vam povrne dnevno nadomestilo tudi zaradi bolezni).

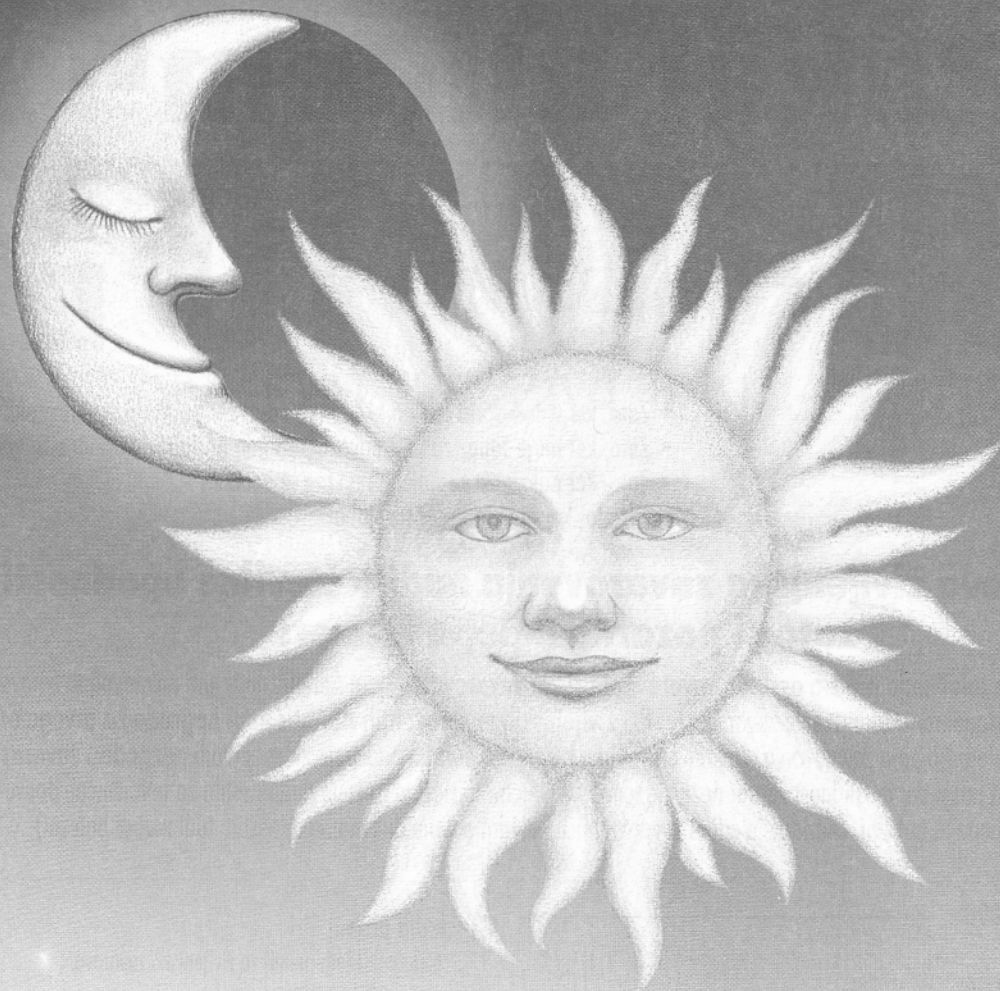


Mojca, stara 27, si je izbrala življenjsko zavarovanje za dobo 30 let in tri dodatna nezgodna kritja, in sicer za smrt, invalidnost zaradi nezgode ter smrt v prometni nezgodi. **Mesečno bo plačevala 89,73 DEM.** Po izteku te dobe bo prejela 45.000 DEM v tolaški protivrednosti in donos.

\* Navedene premije so izražene v DEM in so plačljive v tolaški protivrednosti po srednjem tečaju Banke Slovenije.



**brezplačni modri telefon zavarovalne družbe Adriatic**



# Adalat<sup>®</sup> OROS

Enkrat za ves dan



Tablete s podaljšanim sproščanjem  
za zdravljenje arterijske hipertenzije  
in koronarne srčne bolezni

- ▶ 24 ur na dan učinkovito uravnava krvni tlak in varuje bolnike pred pojavom koronarnih dogodkov

Bayer 

Bayer Pharma d.o.o.

# Zdravilo za zdravljenje osteoporoze, ki mu lahko zaupate

dokazano  
z raziskavo PROOF  
(Prevent Recurrence  
of Osteoporotic Fractures)<sup>1</sup>

Petletna raziskava zdravljenja  
1255 pomenopavzalnih bolnic  
z 200 i.e. Miacalcica na dan.

Vmesni rezultat, po treh letih, je pokazal, da

- Miacalcic poveča gostoto kostne mase
- ublaži bolečino in omogoči gibanje
- dokazano varno zdravilo tudi pri dolgotrajnem zdravljenju
- Miacalcic zmanjša tveganje za nastanek novih zlomov vretenc za 36 %

 Pršilo za nos 200 i.e.  
**Miacalcic**<sup>®</sup>

**Sestava:** Zdravilna učinkovina je sintezni lososov kalcitonin.

**Indikacije:** Osteoporoza, bolečine v kosteh povezane z osteolizo in/ali osteopenijo, Pagetova kostna bolezen, hiperkalcemična kriza, nevrodistrofične motnje (Sudeckova bolezen). Glej celotno navodilo.

**Odmerjanje:** Odvisno od indikacije, do 400 i. e. na dan v dveh odmerkih po 200 i. e. Glej celotno navodilo.

**Kontraindikacije:** Preobčutljivost za Miacalcic.

**Interakcije:** Ne poročajo o medsebojnem delovanju zdravil.

**Previdnostni ukrepi:** Nosečnost in dojenje. Uporaba pri otrocih je omejena na nekaj tednov. Intranasalna absorpcija kalcitonina se

pri rinitisu lahko poveča.

**Stranski učinki:** Slabost in včasih bruhanje, občutek vročine v glavi z rahlo rdečico obraza, poluriija, izpuščaj. V redkih primerih se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije v obliki generalizirane kožne reakcije. Glej celotno navodilo.

**Način izdajanja:** Samo na zdravniški recept.

**Oprema, odločba:** Zloženka s stekleničko z nosnikom. V steklenički je 2 ml raztopine nosnega pršila Miacalcic 200 i. e.; številka odločbe 512/B-460/98 z dne 4. 1. 1999.

**Izdelovalec:** NOVARTIS PHARMA S.A., Huingue, Francija za NOVARTIS PHARMA AG, Basel, Švica.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:**

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC., Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana.

**Literatura:** 1. Stock JL, Avioli LV, Baylink DJ, et al. Three-Year Interim Results of the PROOF Study. Presented at ASBMR 19th Annual Meeting; sept. 1997; Cincinnati, OH. Abstract.

 NOVARTIS

Vlijete srcu moč in voljo!

STIMOKAL<sup>®</sup>

NIKORANDIL

V PRIPOROČENEM TERAPEVTSKEM ODMERKU  
10—20 mg 2-KRAT NA DAN  
NUDI 24-URNO ZAŠČITO  
BREZ RAZVOJA TOLERANCE

NOVOST V ZDRAVLJENJU ANGINE PEKTORIS!

**Skrajšano navodilo za predpisovanje**

**INDIKACIJE:** stabilna, nestabilna in Prinzmetalova angina pectoris.

**KONTRAINDIKACIJE:** Znana preobčutljivost za nikorandil, nikotinamid ali nikotinsko kislino. Uporaba nikorandila je kontraindicirana pri bolnikih s kardiogenim šokom, levostransko prekatno insuficienco z majhnim polnitvenim tlakom in hipotenzijo. **PREVIDNOSTNI UKREPI IN OPOZORILA:** Uporabe nikorandila pri otrocih ne priporočamo. Uporabi nikorandila se izogibamo ali pa ga dajemo še posebej previdno bolnikom s hipovolemijo, hipotenzijo, akutnim ali pred kratkim prebolelim miokardnim infarktom ali akutnim pljučnim edemom. Nikorandil je treba previdno dajati bolnikom z možgansko krvavitvijo ali nedavno poškodbo glave. **Med nosečnostjo in dojenjem** se uporabi nikorandila izogibamo, razen če ni varnejšega alternativnega zdravila. Dokler ni potrjeno, da nikorandil ne vpliva na telesne in duševne sposobnosti, naj bolniki, zdravljeni z nikorandilom, ne vozijo ali upravljajo strojev. **MEDSEBOJNA UČINKOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Doslej niso odkrili medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. **ODMERJANJE IN UPORABA:** Pri odraslih je običajen **terapevtski odmerek 10 do 20 mg dvakrat na dan.** Največji odmerek je 30 mg dvakrat na dan. Z manjšimi začetnimi odmerki (5 mg dvakrat na dan) lahko zmanjšamo pogostost in hudost glavobola. **Odmerka pri starostnikih, bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in pri bolnikih z jetrno boleznijo ni treba zmanjšati.** Hrana pomembno zmanjša hitrost nikorandilove resorpcije, ne pa tudi njenega obsega. Klinični pomen tega ni znan.

**STRANSKI UČINKI:** Najpogostejši neželeni učinek nikorandila je glavobol, ki je prehoden in se mu izognemo z začetnim zmanjšanjem odmerka (5 mg dvakrat na dan). Manj pogosto se pojavijo: ortostatska hipotenzija, palpitacije, utrujenost, tinitus, motnje spanja, navzeja, bruhanje, trebušne bolečine, neješčnost in driska. Dolgotrajno zdravljenje z nikorandilom ne povzroča pomembnih sprememb krvnega tlaka ali srčne frekvence in ne vpliva na krčljivost srčne mišice. **PREVELEKO ODMERJANJE:** Znaki sistemske zastrupitve so periferna vazodilatacija, hipotenzija in refleksna tahikardija. Zdravljenje je simptomatsko. Zelo pomembno je nadomeščanje tekočin. Pri smrtno nevarnih primerih uporabimo vazopresorne snovi. **IZDAJANJE ZDRAVILA:** Zdravilo se sme izdati samo na zdravniški recept. **OPREMA:** škatlice s 30 tabletami po 10 mg in škatlice s 30 tabletami po 20 mg. **IZDELUJE:** Lek d.d. Dovoljenje za promet z zdravilom je bilo izdano 2. 4. 1998.



Lek, tovarna farmacevtskih  
in kemičnih izdelkov, d.d.

Verovškova 57  
1526 Ljubljana

Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu.



N A D O B R I P O T I

# rosilip®

tablete po 10 mg in 20 mg simvastatin

## Ciljne vrednosti krvnih maščob:<sup>1</sup>

- ♥ skupni holesterol pod 5 mmol/l
- ♥ holesterol LDL pod 3 mmol/l
- ♥ holesterol HDL nad 1 mmol/l
- ♥ trigliceridi pod 2 mmol/l

Skrajšano navodilo

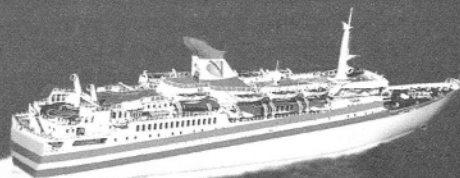
### Indikacije

- ♥ koronarna bolezen srca
- ♥ primarna hiperholesterolemija tipa IIa in IIb

### Odmerjanje

začetni odmerek	10 mg
največji odmerek*	40 mg

\* Za bolnike s presajenim organom, ki jemljejo ciklosporin, je 10-miligramski odmerek relativno varen, povečevanje odmerka pa odsvetujemo.



#### Kontraindikacije:

Preobčutljivost za katerokoli sestavino zdravila, aktivno jetrno obolenje ali trajna povišana aktivnost serumskih transaminaz najspesneja povečanja do vrednosti, ki so več kot trikrat večje od normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Lahko pride do povečanja aktivnosti mišičnega encima kreatin fosfokinaze, ki je vztrajno in pomembno, v redkih primerih pa se lahko razvije miopagija. To se kaže kot trzavilo povečanje omejenega encima nad desetkratno normalno vrednost in/ali kot bolečina, utrujenost in šibkost mišic. V najhujših primerih se lahko povečanje razvije v rhabdomiolizo, ki lahko vodi v akutno ledvično odpoved. Opatenost zaradi miopagije je večja pri bolnikih, ki poleg simvastatina jemljejo zdravila, ki povečujejo koncentracijo simvastatina v serumu ali stopnjevanje njegove absorpcije. Izogibanje za nastanek miopagije je povečano tudi pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo. Raziskave simvastatina s ciklosporinom, derivati fibrične kisline, niacinom, etirnicinom, karitromicinom, katekolaminom, trakuksolom in nefazodonom niso lahko za posledico pojave miopagije z rhabdomiolizo in ledvično odpovedjo. Pri sočasni jemanju simvastatina in ritonavira se lahko poveča koncentracija simvastatina v serumu. Sočasno jemanje simvastatina z varfarinom lahko poveča učinek slednjega na shranjevanje krvi, s čimer se poveča tveganje krvavitve. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo simvastatin in digoksin, lahko pride do povečanih vrednosti digoksina v serumu, zato je treba ta bolnike ustrezno nadzorovati. Stranski učinki: Večina bolnikov simvastatin dobro prenoša. Stranski učinki so večinoma blagi in prehodni. Lahko se pojavijo zaprtost, slabost, flatulenca, dispneja, bolečina v trebuhu, driska, bruhanje, glavobol, motnje spanja in povečane koncentracije jetrnih encimov, redkeje pa omotica, utrujenost, šibkost mišic, srbež in čezmerna izpadanje las. Pomembno, o zelo redki sklop stranskih učinkov simvastatina predstavlja težave z mišicami (miopagija), ki se kažejo kot mišične bolečine, utrujenost mišic in povečane vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi (mišična frakcija). Izredno redko se razvije rhabdomioliza, ki lahko vodi celo v ledvično odpoved. Če se pojavijo težave z mišicami, je treba o tem takoj obvestiti zdravnika. Oprema: 20 tablet po 10 mg in 20 mg, 5/99.

Drobnejše informacije  
so na voljo pri proizvajalcu.



Krka, d. d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto

<sup>1</sup> Wood D, Backer GD, Faergeman O, Graham I, Mancio G, Pyörälä K et al. Preventiva koronarne bolezni v klinični praksi. Povzetek pripravil drugo skupno delovno skupino evropskih in drugih združenj za koronarno preventivo. Ljubljana 1998: 1-12.

## NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

Zdravniški vestnik (ZV) je glasilo Slovenskega zdravniškega društva. Naslov uredništva je: Zdravniški vestnik, Komenskega 4, 1000 Ljubljana, telefon (061) 317 868, telefaks (061) 301 955.

### Splošna načela

ZV objavlja le izvorna, še ne objavljena dela. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je članek pisalo več soavtorjev, je treba navesti natančen naslov (s telefonsko številko) tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju teksta za objavo ter mu pošiljalo prošnje za odtis.

Če prispevek obravnava raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene skladno z načeli Kodeksa medicinske deontologije in Deklaracije iz Helsinkov/Tokija.

Če delo obravnava poizkuse na živalih, mora biti razvidno, da je bilo opravljeno skladno z etičnimi načeli.

Prispevki bodo razvrščeni v eno od naslednjih rubrik: uvodnik, raziskovalni prispevek, strokovni prispevek, pregledni članek, kakovost v zdravstvu, pisma uredništvu in razgledi.

Raziskovalna poročila morajo biti napisana v angleščini. Dolga naj bodo do 8 tipkanih strani. Slovenski izvleček mora biti razširjen in naj bo dolg do tri tipkane strani. Angleški ne sme biti daljši od 250 besed.

Če besedilo zahteva aktivnejše posege angleškega lektorja, nosi stroške avtor.

Ostali prispevki za objavo morajo biti napisani v slovenščini jedrnato ter strokovno in slogovno neoporečno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Članki so lahko dolgi največ 12 tipkanih strani (po 30 vrstic) s tabelami in literaturo vred.

V besedilu se uporabljajo le enote SI in tiste, ki jih dovoljuje Zakon o merskih enotah in merilih.

### Spremnii dopis

Spremnii pismo mora vsebovati: 1. izjavo, da poslano besedilo ali katerikoli del besedila (razen abstrakta) ni bilo poslano v objavo nikomur drugemu; 2. da so vsi soavtorji besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami; 3. kdaj je raziskavo odobrila Etična komisija; 4. da so preiskovanci dali pisno soglasje k sodelovanju pri raziskavi; 5. pisno dovoljenje za objavo slik, na katerih bi se morebiti lahko prepoznala identiteta pacienta; 6. pisno dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice, za ponatis slik, shem ali tabel.

### Tipkopis

Prispevki morajo biti poslani v trojniku, tipkani na eni strani boljšega belega pisarniškega papirja formata A4. Med vrsticami mora biti dvojni razmik (po 30 vrstic na stran), na vseh straneh pa mora biti rob širok najmanj 30 mm. Avtorji, ki pišejo besedila s pomočjo PC kompatibilnega računalnika, jih lahko pošljejo uredništvu v enem izpisu in na 5.25 ali 3.5 inčni disketi, formatirani na 360 KB ali 1,2 MB, kar bo olajšalo uredniški postopek. Ko je le-ta končan, uredništvo disketo vrne. Besedila naj bodo napisana z urejevalnikom Word for Windows ali z drugim besedilnikom, ki hrani zapise v ASCII kodi.

V besedilu so dovoljene kratice, ki pa jih je treba pri prvi navedbi razložiti. Že uveljavljenih okrajšav ni treba razlagati (npr. L za liter, mg za miligram itd.).

Naslovna stran članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in

akademskega naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka. Če je naslov z avtorjevim imenom in priimkom daljši od 90 znakov, je potrebno navesti še skrajšano verzijo naslova za tekoči naslov. Na naslovni strani naj bo navedenih tudi po pet ključnih besed (uporabljene naj bodo besede, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka in ne nastopajo v naslovu; v slovenščini in angleščini) ter ev. financierji raziskave (s številko pogodbe).

Druga stran naj vsebuje slovenski izvleček, ki mora biti strukturiran in naj vsebuje naslednje razdelke in podatke:

**Izbodišča** (Background): Navesti je treba glavni problem in namen raziskave in glavno hipotezo, ki se preverja.

**Metode** (Methods): Opisati je treba glavne značilnosti izvedbe raziskave, opisati vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poizkus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Navesti je treba način izbora preiskovancev, kriterije vključitve, kriterije izključitve, število preiskovancev, vključenih v raziskavo in koliko jih je vključenih v analizo. Opisati je treba posege, metode, trajanje jemanja posameznega zdravila, kateri preparati se med seboj primerjajo (navesti je treba generično ime preparata in ne tovarniško) itd.

**Rezultati** (Results): Opisati je treba glavne rezultate študije. Pomembne meritve, ki niso vključene v rezultate študije, je treba omeniti. Pri navedbi rezultatov je treba vedno navesti interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami. Navedene morajo biti absolutne številke.

**Zaključki** (Conclusions): Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba je navesti ev. klinično uporabnost ugotovitev. Navesti je treba, kakšne dodatne študije so še potrebne, preden bi se zaključki raziskave klinično uporabili. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitve.

Ker nekateri prispevki (npr. pregledni članki) nimajo niti običajne strukture članka, naj bo pri teh strukturiranost izvlečka ustrezno prilagojena. Dolg naj bo od 50 do 200 besed; na tretji strani naj bodo: angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvlečka.

Na naslednjih straneh naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina podčrtavanja naslova oz. podnaslova, morebitna zahvala in literatura. Odstavki morajo biti označeni s spuščeno vrstico. Tabele, podpisi k slikam in razlaga v tekstu uporabljenih kratic morajo biti napisani na posebnih listih.

### Tabele

Natipkane naj bodo na posebnem listu. Vsaka tabela mora biti oštevilčena z zaporedno številko. Tabela mora imeti najmanj dva stolpca. Vsebovati mora: naslov (biti mora dovolj poveden, da razloži, kaj tabela prikazuje, ne da bi bilo treba brati članek; če so v tabeli podatki v odstotkih, je treba v naslovu navesti bazo za računanje odstotka; navesti je treba od kod so podatki iz tabele, ev. mere, če veljajo za celotno tabelo, razložiti podrobnosti glede vsebine v glavi ali čelu tabele), čelo, glavo, morebitni zbirni stolpec in zbirno vrstico ter opombe ali pa legendo uporabljenih kratic v tabeli. Vsa polja tabele morajo biti izpolnjena in mora biti jasno označeno, če morebiti podatki manjkajo.

V besedilu prispevka je treba označiti, kam spada posamična tabela.

## Slike

Risbe morajo biti risane s črnim tušem na bel trd papir. Pri velikosti je treba upoštevati, da bodo v ZV pomanjšane na širino stolpca (81 mm) ali kvečjemu na dva stolpca (168 mm). Morebitno besedilo na sliki mora biti izpisano z laserskim tiskalnikom. Pri velikosti črk je treba upoštevati, da pri pomanjšanju slike za tisk velikost črke ne sme biti manjša od 2 mm. Grafikoni, diagrami in sheme naj bodo uokvirjeni.

Na hrbtni strani vsake slike naj bo s svinčnikom napisano ime in priimek avtorja, naslov članka in zaporedna številka slike. Če je treba, naj bo označeno kaj je zgoraj in kaj spodaj.

V besedilu prispevka je treba označiti, kam spada posamična slika.

## Literatura

Vsako trditev, dognanje ali misel drugih je treba potrditi z referenco. Neobjavljeni podatki ali osebno sporočilo ne spada v seznam literature. Navedke v besedilu je treba oštevilčiti po vrstnem redu, v katerem se prvič pojavijo, z arabskimi številkami v oklepaju. Če se pozneje v besedilu znova sklicujemo na že uporabljeni navedek, navedemo številko, ki jo je navedek dobil pri prvi omembi. Navedki, uporabljeni v tabelah in slikah, naj bodo oštevilčeni po vrstnem redu, kakor sodijo tabele in slike v besedilo. Pri citiranju več del istega avtorja dobi vsak navedek svojo številko, starejša dela je treba navesti prej. Vsi navedki iz besedila morajo biti vsebovani v seznamu literature.

Literatura naj bo zbrana na koncu članka po zaporednih številkah navedkov. Če je citirani članek napisalo 6 avtorjev ali manj, jih navedite vse; pri 7 ali več je treba navesti prve tri in dodati et al. Če pisec prispevka v originalni objavi ni imenovan, se namesto njega napiše Anon. Naslove revij, iz katerih je navedek, je treba krajšati kot določa Index Medicus.

## Primeri citiranja

### –primer za knjigo:

1. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Ljubljana: Dopsna delavska univerza Univerzum, 1983: 182–3.

### –primer za poglavje iz knjige:

2. Garnick MB, Brenner BM. Tumors of the urinary tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Fauci AS eds. Harrison's principles of internal medicine. 11<sup>th</sup> ed. Vol 2. New York: McGraw Hill, 1987: 1218–21.

### –primer za članek v reviji:

3. Šmid L, Žargi M. Konikotomija – zakaj ne. Med Razgl 1989; 28: 255–61.

### –primer za članek iz revije, kjer avtor ni znan:

4. Anon. An enlarging neck mass in a 71-year-old woman. Am J Med 1989; 86: 459–64.

### –primer za članek iz revije, kjer je avtor organizacija:

5. American College of Physicians. Clinical ecology. Ann Int Med 1989; 111: 168–78.

### –primer za članek iz suplementa revije:

6. Miller GJ. Antithrombotic therapy in the primary prevention of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989; 64: Suppl 4: 29B–32B.

### –primer za članek iz zbornika referatov:

7. Schneider W. Platelet metabolism and membrane function. In: Ulutin ON, Vinazzer H eds. Proceeding of 4<sup>th</sup> international meeting of Danubian league against thrombosis and haemorrhagic diseases. Istanbul: Goetzlem Printing and Publishing Co, 1985: 11–5.

## Sodelovanje avtorjev z uredništvom

Prispevke oddajte ali pošljite le na naslov: Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 1000 Ljubljana. Za prejete prispevke izda uredništvo potrdilo. V primeru nejasnosti so uredniki na voljo za posvet, najbolje po poprejšnjem telefonskem dogovoru (tel. 061 / 317 868).

Vsak članek daje uredništvo v strokovno recenzijo in jezikovno lekturo. Po končanem redakcijskem postopku, strokovni recenziji in lektoriranju vrnemo prispevek avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in oskrbi čistopis, ki ga vrne s popravljenim prvotnim izvornikom. Med redakcijskim postopkom je zagotovljena tajnost vsebine članka.

Avtor dobi v korekturo prvi krtačni odtis s prošnjo, da na njem označi vse tiskovne napake. Spreminjanja besedila ob tej priliki uredništvo ne bo upoštevalo. Korekture je treba vrniti v treh dneh, sicer uredništvo meni, da avtor nima pripomb.

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

Dovoljenje za ponatis slik, objavljenih v ZV, je treba zaprositi na Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 1000 Ljubljana.

## Navodila za delo recenzentov

Če zaprošeni recenzent prispevka ne more sprejeti v oceno, naj rokopis vrne. Hvaležni bomo, če v tem primeru predlaga drugega primerne recenzenta. Če meni, naj bi uredništvo poleg njega prosilo za oceno prispevka še enega recenzenta (multidisciplinarna ali mejna tema), naj to navede v svoji oceni in predlaga ustreznega strokovnjaka.

Recenzentovo delo je zelo odgovorno in zahtevno, ker njegovo mnenje največkrat vodi odločitev uredništva o usodi prispevka. S svojimi ocenami in sugestijami recenzenti prispevajo k izboljšanju kakovosti našega časopisa. Po ustaljeni praksi ostane recenzent avtorju neznan in obratno.

Če recenzent meni, da delo ni vredno objave v ZV, prosimo, da navede vse razloge, zaradi katerih delo zasluži negativno oceno. Negativno ocenjen članek po ustaljenem postopku skupaj z recenzijo (seveda anonimno) uredništvo pošlje še enemu recenzentu, kar se ne sme razumeti kot izraz nezaupanja prvemu recenzentu.

Prispevke pošiljajo tudi mladi avtorji, ki žele svoja zapažanja in izdelke prvič objaviti v ZV; tem je treba pomagati z nasveti, če prispevek le formalno ne ustreza, vsebuje pa pomembna zapažanja in sporočila.

Od recenzenta uredništvo pričakuje, da bo odgovoril na vprašanja na obrazcu ter bo ugotovil, če je avtor upošteval navodila sodelavcem, ki so objavljena v vsaki številki ZV, in da bo preveril, če so podane trditve in misli verodostojne. Recenzent mora oceniti metodologijo in dokumentacijo ter opozoriti uredništvo na ev. pomanjkljivosti, posebej še v rezultatih.

Ni potrebno, da se recenzent ukvarja z lektoriranjem in korigiranjem, čeprav ni napak, če opozori na take pomanjkljivosti. Posebej Vas prosimo, da ste pozorni na to, ali je naslov dela jase in koncizen ter ali ustreza vsebini; ali izvleček povzema bistvene podatke članka; ali avtor citira najnovejšo literaturo in ali omenja domače avtorje, ki so pisali o isti temi v domačih časopisih ali v ZV; ali se avtor izogiba avtorjem, ki zagovarjajo drugačna mnenja, kot so njegova; ali navaja tuje misli brez citiranja; ali so literaturni citati točni. Preveriti je treba dostopne reference. Prav tako je treba oceniti, če so slike, tabele in grafi točni in da se v tabelah ne ponavlja tisto, kar je že navedeno v tekstu; da ne vsebujejo nepojasnjenih kratic, da so številčni podatki v tabelah ustrezni onim v tekstu ter da ni napak.

Če recenzent meni, da delo potrebuje dopolnilo (komentar) ali da bi ga sam lahko dopolnil (s podatki iz literature ali lastnimi izkušnjami), se lahko dogovori z urednikom, da se tak komentar objavi v isti številki kot ocenjevano delo.

Recenzij ne plačujemo.



# Zdravniški vestnik

JOURNAL OF SLOVENE MEDICAL ASSOCIATION, LJUBLJANA, YEAR 68, November 1999, Page 631-718, Number 11

## CONTENTS

### ON THE PLACE OF LEADING ARTICLE

**The 80<sup>th</sup> anniversary of the Faculty of Medicine in Ljubljana**, J. Mencinger, M. Žargi 631

### PROFESSIONAL ARTICLES

**Hypercalcaemia in chronic lymphocytic leukaemia**, M. Glaser 633

**Bulbospinal muscular atrophy - A case report on two patients (brothers)**, M. Korošec, M. Meznarič-Petruša, B. Peterlin, J. Zidar 635

**D-dimer in the diagnostic procedure of pulmonary embolism**, S. Škrgat-Kristan, P. Meško-Brguljan, M. Košnik, J. Šorli 639

**Sarcoidosis in a patient with chronic hepatitis C treated with interferon  $\alpha$  - Case report**, Z. Remškar, V. Mlinarič, G. Lešničar 643

### REVIEW ARTICLES

**Analysis of physicians' and dentists' professional demography in Slovenia between 1986 and 1995 with estimates for the period 1996 until 2010**, T. Albreht 647

**New sight on biology of aging**, V. Starc 655

**Animal models in gene therapy of cystic fibrosis**, M. Ravnik-Glavač, D. Glavač 673

**Comparison of private and public health care services in the developed countries and in countries in transition**, F. Košir 681

### NEWS AND VIEWS