



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 67, JULIJ-AVGUST 1998, str. 401-484, ŠT. 7-8

VSEBINA

STROKOVNI PRISPEVKI

- Možganska smrt – informiranost zdravnikov**, D. Avsec-Letonja, Z. Zabavnik 401
- Sindrom HELLP – patofiziologija, diagnostika in zdravljenje**, B. Zorn 405
- Antifosfolipini sindrom**, Z. Remškar, Z. Fras 411
- Mikroalbuminurija kot kazalnik periferne arterijske okluzivne bolezni pri diabetikih tipa 2**, B. Mlačak, A. Starc, R. Kapš, M. Piletič 415
- Socialnomedicinski vidiki šolske medicine**, M. Premik 419

PREGLEDNI PRISPEVKI

- Vloga tumorsko zaviralnih genov v molekularni genetiki dednega raka**, M. Ravnik-Glavač, D. Glavač 427
- Tipizacija proti meticilinu odpornega Staphylococcus aureusa s pulzno elektroforezo**, M. Müller-Premru, I. Muzlovič 437

KAKOVOST V ZDRAVSTVU

- Smernice za imunoterapijo alergije za strup žuželk iz reda kožekrilcev**, M. Košnik, E. Mušič, S. Šuškovič, J. Šorli 441

RAZGLEDI

- Obletnice** 445
- Jubileji** 446
- Nekrologi** 446
- Izrazoslovni predal** 448
- Nove knjige** 449
- Aktualna sporočila** 451
- V tej številki so sodelovali** 411
- Oglasi** 404, 426, 451 - 484

Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, P. Dolenc

Uredniški svet/Editorial Council:

P. Kapš (predsednik/president),
I. Švab (namestnik predsednika/vice-president),
J. Bedernjak, F. Dolšek, J. Drinovec, M. Janko, M. Jereb
I. Kapelj, V. Kostevc-Zorko, F. Košir, M. F. Kenda,
S. Levak-Hozjan, V. Petrič, A. Prijatelj, P. Rode, B. Šalamun,
Z. Turk, F. Urlep, T. Vahtar, F. Verovnik, G. Voga, M. Žargi

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. Milič,
Montreal - Kanada,
A. P. Monaco, Harvard - ZDA, D. Pokorn, S. Primožič, M. Rode,
E. Ståhlberg, Uppsala - Švedska,
J. Šorli, J. Trontelj, B. Vrhovac, Zagreb - Hrvaška, B. Žekš

Poslovna tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

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.sz.d.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 številko 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 regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society

is included in the membership amounting.

The issue is subsidized by Ministry for Research and Technology,

Ministry for Health

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

Strokovni prispevek/Professional article

//98528

MOŽGANSKA SMRT – INFORMIRANOST ZDRAVNIKOV

BRAIN DEATH – HOW ARE THE DOCTORS INFORMED AND WHAT DO THEY THINK?

Danica Avsec-Letonja, Zoran Zabavnik

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Splošna bolnišnica Maribor, Učna bolnišnica
Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 1997-07-10, sprejeto 1998-05-13; ZDRAV VESTN 1998; 67: 401-3

Ključne besede: možganska smrt; informiranost zdravnikov; osebni pogled; anketa

Key words: brain death; specialists information level; personal opinion; a survey

Izvleček – Izhodišča. Prvi kriteriji za možgansko smrt so bili v svetu objavljeni leta 1968. Po tem času so se večkrat spremenili in delno poenostavili. Utečeno diagnosticiranje možganske smrti je predpogoj za presajanje organov, ki v Sloveniji še ni na zavidljivi ravni.

Avtorja sta želela preveriti, kakšen je odziv zdravnikov specialistov, povezanih s presaditveno dejavnostjo, na tretjo generacijo kriterijev za ugotavljanje možganske smrti in kakšno je razmišljanje o možganski smrti v tej populaciji.

Cilji in metode. Avtorja sta z anonimno anketo anketirala 58 zdravnikov specialistov. Razdelila sta jih v dve skupini. V prvi skupini so bili zdravniki, ki naj bi bili odgovorni za diagnosticiranje možganske smrti (anesteziologi, nevrokirurgi, nevrologi), v drugi pa tisti, ki niso neposredno udeleženi v diagnostičnem postopku, pa naj bi bili kot terapevti zainteresirani za presaditveno dejavnost (internisti). Z anketo sta poskušala ugotoviti, kakšno je poznavanje kriterijev in postopkov v zvezi z ugotavljanjem možganske smrti in po ugotovitvi možganske smrti. Ugotavljala sta tudi, kakšni so osebni pogledi anketirancev na možgansko smrt in presaditev. Poleg tega sta želela z anketo spodbuditi razmišljanje o možganski smrti in postopkih po postavitvi te diagnoze, saj morajo biti vse dileme o tem pomembnem področju najprej popolnoma razjasnjene v strokovnih krogih.

Rezultati in zaključki. Poznavanje kriterijev za ugotavljanje možganske smrti in postopkov po ugotovitvi možganske smrti je bilo bolj primerno v prvi skupini, še zlasti med anesteziologi. Treba bo vzbuditi več zanimanja za to področje tudi med zdravniki, ki niso neposredno vpleteni v diagnostiko možganske smrti, saj je zdravljenje s presaditvijo edini možni način ozdravitve pri mnogih težkih kroničnih boleznih.

Abstract – Background. First criteria for brain death were published in the USA in 1968. After this date they were changed many times, and became more simple. Today brain death still worries professional and lay people equally. A routine and precise diagnostic approach is a vital and essential condition for a good transplantation programme. This programme is still not satisfactory in Slovenia. We wanted to establish a level of knowledge and the personal opinion of the Slovene specialists regarding brain death. Only specialists involved in the treatment of the brain death patients or transplantations were interviewed. We wanted to ascertain what the specialists thought about the third criteria of brain death and also about new rules following diagnostics of brain death.

Method. We carried out a survey. This survey was also intended to encourage rethinking about this very special medical field. Brain death and the criteria for diagnosis first have to be completely clear in professional circles, and as a consequence lay people would be well informed when asking about donations. The survey was anonymous.

We distributed questionnaires to 58 doctors, who were divided into two groups. The first group consisted of doctors who were in contact directly with brain death patients. The second group consisted of those doctors who were interested in transplantation as a treatment for seriously ill patients.

Results and conclusions. The knowledge of criteria for brain death is better in the first group, and also the personal opinion is more appropriate in the first group. However, we would like to stimulate other colleagues to feel confident about the knowledge of brain death and to promote transplantation because we are placed between two very depressive situations – on the one hand an irreversible damage of the brain resulting in brain death, and on the other one seriously ill chronic patients in need for transplantation. If we are well informed, we can work better.

Uvod

Možganska smrt buri duhove že več kot tri desetletja. Leta 1968 so bili prvič objavljeni Harvardski kriteriji o možganski smrti (1). Zajehali so vse zahteve, ki se upoštevajo še danes,

vendar so se ti kriteriji pozneje večkrat preoblikovali. Končni cilj je bil omogočiti in pospešiti darovalski program, saj so potrebe po organih veliko večje, kot pa je organov na razpolago.



V Sloveniji je bila v letu 1996 izdelana tretja generacija kriterijev za možgansko smrt in izdan novi pravilnik, ki vključuje navodilo o nadaljnjem ukrepanju pri možgansko mrtvem (2). Komisija za ugotavljanje možganske smrti se je od tričlanske skrčila na dvočlansko. Za klinično diagnostiko so odgovorni predvsem intenzivisti in anesteziologi, ki imajo najmanj petletne izkušnje pri delu v intenzivni terapiji in ki sodelujejo pri zdravljenju takšnih bolnikov.

Obstajata dva koncepta možganske smrti: koncept, po katerem človek umre, ko mu dokončno in nepovratno odpove možgansko debla, in koncept, po katerem človek umre, ko dokončno in nepovratno preneha funkcija celotnih možganov, možganskih hemisfer in možganskega debla (3). Mi smo povzeli ameriški koncept, ki predvideva prenehanje funkcije hemisfer in možganskega debla.

Transplantacijski program v Sloveniji še vedno ni zaživel v polni meri. Trenutne razmere v zdravstvu še niso najbolj naklonjene pospeševanju darovalskega programa. Še vedno je neurejena zakonodaja, ki naj bi uredila organiziranost in financiranje. A vendar predstavlja novi pravilnik iz leta 1996 korak k ureditvi zakonodaje in postopkov. Tudi laično prebivalstvo je slabo informirano o možganski smrti. Pravila, po katerih se ravnamo v stikih s svojci in zahteve glede pristanka na odvzem organov, so različna od države do države. Po novem zakonu bo treba svojece o odvzemu samo obvestiti, odklonilno stališče do odvzema organov pa upoštevati.

Želela sva preveriti, kakšna je informiranost in razumevanje diagnoze možganske smrti med zdravniki specialisti, ki so neposredno povezani z bolniki, pri katerih je nastopila možganska smrt, in tistimi, ki niso neposredno v stiku s takšnimi bolniki, a so kot terapevti zainteresirani za presaditev.

Cilji in metode dela

Sestavila sva anketo s sedmimi vprašanji in anketirala 58 kolegov specialistov, ki sva jih razdelila v dve skupini:

1. skupina: zdravniki, ki so v neposrednem stiku z možgansko smrtjo (anesteziologi, nevrologi in nevrokirurgi);
2. skupina: zdravniki, ki naj bi bili zainteresirani za presaditev in zdravljenje na ta način (internisti).

Cilji ankete:

- ugotoviti, kakšno je poznavanje predpisov in postopkov v zvezi z ugotavljanjem možganske smrti in po ugotovitvi možganske smrti;
 - ugotoviti, kakšni so osebni pogledi in odnos zdravnikov do problema možganske smrti in postopkov presaditve.
- Anketo sva izvedla v Sloveniji v marcu 1997. V prvi skupini je bilo 39 vprašanih, trije so odklonili sodelovanje. V drugi skupini je bilo 22 vprašanih in nihče ni odklonil sodelovanja. Anketa je bila anonimna. Podatkov o veri niso podali vsi vprašani. Starost anketiranih zdravnikov je bila med 30 in 58 leti. V prvi skupini je odgovarjalo 22 žensk in 14 moških. V drugi skupini so odgovarjale 3 ženske in 19 moških.

Vprašanja, ki smo jih zastavili v anketi:

(Anketiranec se je opredelil za odgovore z »DA« ali »NE«. Ustrezni odgovori so pripisani.)

1. Možgansko smrt opredeljujem kot dokončno, nepovratno prenehanje delovanja
 - možganskih hemisfer - »NE«
 - možganskega debla - »NE«
 - možganskega debla in hemisfer - »DA«
 - možganov in drugih organov - »NE«
2. Postopek ugotavljanja možganske smrti se lahko začne pri osebi, ki ima klinično sliko apnoične neodzivne kome, ki je opredeljena z naslednjimi znaki:
 - globoka nezavest - »DA«

- ni spontanah dihalnih gibov - »DA«
- obstaja aktivnost možganskega debla - »NE«
- lahko so prisotni hrbtenjačni refleksi - »DA«
- lahko so prisotni hemodinamski refleksi - »DA«

3. Bolnik je po hudi poškodbi glave in možganov v globoki nezavesti, diha spontano. Ali so pri takšnem bolniku izpolnjeni pogoji za ugotavljanje možganske smrti? - »NE«

4. Ali pomeni ugotovljena možganska smrt tudi smrt osebe? - »DA«

5. Ali diagnoza možganske smrti zavezuje odgovornega zdravnika, da brez odlašanja in dokončno ustavi vse nadaljnje terapevtske postopke (tudi umetno razdihavanje)? - »DA«

6. Kdaj je strokovno in etično dopustno po ugotovitvi možganske smrti nadaljevati medicinske ukrepe?

- na zahtevo svojcev - »NE«
- kadar je umrla možen dajalec organov - »DA«

7. Kot čas smrti velja

- čas dokončne diagnoze možganske smrti - »DA«
- čas prenehanja srčne akcije po ugotovitvi možganske smrti - »NE«

Rezultati in razpravljanje

Odgovore sva analizirala ločeno za vsako skupino posebej. V prvi skupini sva še dodatno analizirala odgovore anesteziologov, ker so po novem pravilniku pristojni za klinično diagnostiko možganske smrti.

Poznavanje koncepta možganske smrti je zadovoljivo med zdravniki prve skupine (77% ustreznih odgovorov), posebej dobro pa med anesteziologi (89% ustreznih odgovorov).

Nekoliko zaskrbljujoče je, da klinično sliko apnoične neodzivne kome, pri kateri lahko pričnemo s postopkom ugotavljanja možganske smrti, pozna manj kot tretjina zdravnikov (31%). Za pravilni odgovor je bilo treba zajeti vse naštetosti, razen aktivnosti možganskega debla.

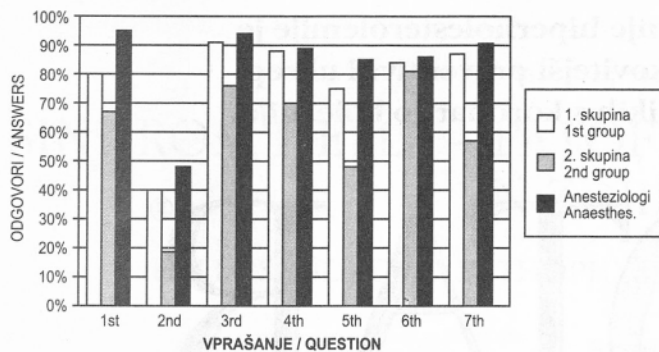
Poznavanje klinične slike ni najboljša niti med anesteziologi (42%). Če ne upoštevamo v pravilnem odgovoru prisotnosti hrbtenjačnih in hemodinamskih refleksov, dobimo nekoliko boljši rezultat (47% ustreznih odgovorov). Prisotnost hemodinamskih refleksov se upošteva po najnovejših kriterijih in je omenjena šele v novejši literaturi.

V tretjem vprašanju je bil predstavljen globoko nezavesten bolnik s še prisotno funkcijo možganskega debla, pri katerem možganske smrti po našem konceptu ne smemo ugotavljati. Desetina anketiranih zdravnikov prve skupine in tudi anesteziologov (11%) bi pri takem bolniku pričela s postopki za ugotavljanje možganske smrti. V drugi skupini bi tako ukrepala skoraj tretjina vprašanih (29%).

S četrtem in sedmim vprašanjem smo ugotavljali možne osebne kriterije za smrt osebe. Skoraj 90% zdravnikov iz prve skupine je odgovorilo, da pomeni ugotovljena možganska smrt tudi smrt osebe. Skoraj enak odstotek zdravnikov iz prve skupine je čas dokončne diagnoze možganske smrti opredelil za čas smrti osebe.

V drugi skupini pa je le dve tretjini zdravnikov mnenja, da pomeni ugotovljena možganska smrt tudi smrt osebe. V tej skupini komaj dobra polovica zdravnikov postavlja čas dokončne diagnoze možganske smrti tudi za čas smrti. Kar 47,6% zdravnikov te skupine meni, da kot čas smrti velja čas prenehanja srčne akcije. V prvi skupini meni tako le 17% zdravnikov.

Novi pravilnik zavezuje odgovornega zdravnika, da brez odlašanja in dokončno ustavi vse nadaljnje terapevtske postopke pri bolniku po ugotovitvi možganske smrti. To pravilo pozna in z njim soglaša 71% zdravnikov iz prve skupine, 79% anesteziologov in le 43% zdravnikov iz druge skupine.



Graf 1. Ustrezni odgovori.

Graph 1. Appropriate answers.

Pravila ministrstva predvidevajo nadaljevanje medicinskih ukrepov po ugotovljeni možganski smrti le, kadar je umrla možen darovalec organov. S tem je seznanjenih in se opredeljuje za tak postopek 80% zdravnikov prve skupine in 76% zdravnikov druge skupine. Desetina zdravnikov prve skupine, prav tako anesteziologov, ter četrtnina zdravnikov druge skupine bi nadaljevala terapevtske postopke na željo svojcev. V drugi skupini sicer vsi anketirani zdravniki odobravajo nadaljevanje medicinskih ukrepov, če je umrla možen darovalec, vendar ne samo takrat. V sorazmerno visokem odstotku bi upoštevali tudi mnenje svojcev. To je že problematično, saj je že iz pietete do umrlega in svojcev treba upoštevati etična načela in ne do nerazumnih meja vleči brezizhodno stanje. Po drugi strani pa takšno gledanje zavira presaditveni program.

Poznavanje diagnoze možganske smrti, predpisov in postopkov v zvezi z ugotavljanjem možganske smrti in po postavitvi diagnoze je veliko boljše v prvi skupini. Med anesteziologi so odgovori še nekoliko ugodnejši in pogledi na možgansko smrt kot smrt osebe so bolj izoblikovani.

Pogled nevrologov in nevrokirurgov je nekoliko presenetil, saj so odgovori manj enotni. Večina takšnih bolnikov je prvotno prav nevroloških in nevrokirurških. Razlog je verjetno v tem, da je možganska smrt dogajanje, ki se odvija najpogosteje za vrati intenzivnih terapij in je tako odmaknjeno zdravnikom, ki ne delajo na teh oddelkih.

Prav tako skupina internistov nekoliko nepoglobljeno gleda na to problematiko. Njihova večja zainteresiranost za problematiko bi bila zelo pomembna za informiranje laičnega prebivalstva, saj se laiki pogosto obračajo prav nanje in na splošne zdravnike s svojimi vprašanji v zvezi z možnostmi transplantacije in v zvezi s transplantacijsko dejavnostjo.

V manjši skupini anesteziologov smo anketo izvajali dvakrat. Pri drugem anketiranju so bili odgovori še boljši. Pravilnih odgovorov je bilo nad 89%.

Ustreznost odgovorov anketirancev iz prve skupine lahko primerjamo z rezultati ameriških avtorjev (4). Tudi v njihovi raziskavi več kot tretjina zdravnikov ni znala pravilno opisati

nepovratne izgube vseh možganskih funkcij kot kriterija možganske smrti.

Zaključek

Diagnoza možganske smrti je varna in zanesljiva, če se postopek ugotavljanja izvaja tehtno in pravilno (3). Tudi pomanjkanje konceptualne jasnosti glede smrti bolnika s težko ireverzibilno okvaro možganov dela veliko zmedo v zdravniških krogih in v socialnem okolju. Ko je možganska smrt ugotovljena in dokončno potrjena, je tako ugotovljena ireverzibilna izguba vseh možganskih funkcij, kar pomeni smrt osebe (2, 3). Izogibati se moramo izraza »možganska smrt« od trenutka, ko smo možgansko smrt ugotovili in potrdili in ko moramo sodelavcem in svojem razložiti smrt bolnika. Z mešanjem in uporabo obeh izrazov lahko posredno razlagamo, da takšen bolnik umre dvakrat. Zato ne govorimo več o možganski smrti, ampak o smrti osebe oziroma bolnika.

Na osnovi ugotovljene možganske smrti se odločamo o nadaljnjem vzdrževanju preostalih funkcij posameznih organov in organskih sistemov s pomočjo aparatov in zdravil. Kljub intenzivnemu zdravljenju se takšnim bolnikom zavest in dihanje nikoli ne povrne (2, 3). Do cirkulatorne odpovedi in asistolije pride v nekaj urah, dneh, zelo redko tednih (3). Z možno podporo in vzdrževanjem funkcij posameznih organov in organskih sistemov so takšni bolniki lahko darovalci organov in samo v teh primerih je smiselno in umestno nadaljevati z vzdrževalnimi medicinskimi ukrepi.

S pomočjo ankete ugotavlja, da bo treba vložiti še precej dela v informiranje zdravstvenega osebja o dognanjih v zvezi z ugotavljanjem možganske smrti in postopki po ugotovitvi možganske smrti. Šele dobro informirano, dobro poučeno in v mišljenju poenoteno zdravništvo in zdravstveno osebje bo vzbudilo zaupanje in podobno razmišljanje pri laični populaciji. To bo lahko osnova za nadaljnji prepotrebni pospešeni razvoj presaditvene dejavnosti v naši državi in osnova za povezavo z razvitimi državami na tem področju v Evropi.

Zahvala

Zahvaljujemo se prim. dr. Jasni Vončina za razgovor o rezultatih ankete in spodbudo za objavo članka ter kolegicam in kolegom, ki so sodelovali v anketi.

Literatura

1. Kennedy S. Declaration of brain death. *Anesthesiol Clin North Am* 1994; 12: 643-54.
2. Trontelj J. Diagnoza možganske smrti: tretja generacija kriterijev. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 175-81.
3. Trontelj J. Možganska smrt in presajanje organov: biološka, etična in filozofska vprašanja. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 165-70.
4. Youngner SJ, Landefeld CS, Coulton CJ et al. »Brain death« and organ retrieval. *JAMA* 1989; 261: s2205-10.

Zdravljenje hiperholesterolemije je najučinkovitejši preventivni ukrep pri bolnikih s koronarno boleznijo.

HOLSTAR[®]

tablete po 20 mg

lovastatin

- učinkovito in varno zdravi izolirano primarno hiperholesterolemijo
- upočasni napredovanje ateroskleroze
- zmanjša tveganje za ponovitev kardiovaskularnih zapletov pri bolnikih z angino pectoris in prebolelim srčnim infarktom

Skrajšano navodilo

Indikacije

- primarna hiperholesterolemija tipa IIa in IIb
- kombinirana hiperlipidemija, če je hiperholesterolemija osnovna motnja

Doziranje

začetna doza 1 tableta po 20 mg, zvečer med obrokom

največja doza* 80 mg**

* 40 mg za bolnike, ki jemljejo tudi imunosupresive.

** Večjo dozo zdravila bolnik lahko vzame v celoti zvečer ali pa v dveh odmerkih.

Dozo po potrebi spremenimo po 4 tednih.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za katerokoli sestavino zdravila, aktivna faza jetrne bolezni, trajno povečana aktivnost serumskih transaminaz, nosečnost in dojenje. **Previdnostni ukrepi:** Zdravljenje z lovastatinom moramo prekiniti, če se izrazito poveča aktivnost kreatinske fosfokinaze (10-kratno povečanje zgornje meje normalne vrednosti), če ugotovimo miopatijo, pri bolnikih s hudimi akutnimi obolenji, ki kažejo na miopatijo ali pomenijo potencialno nevarnost za razvoj ledvičnega odpovedovanja po rhabdomiolizi. **Interakcije:** Sočasno jemanje lovastatina in antikoagulantov lahko podaljša protrombinski čas, ki ga je treba redno kontrolirati. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo imunosupresive, niacin v odmerkih, ki zmanjšujejo koncentracijo maščob, ali fibrate, je nevarnost pojava miopatije večja. **Stranski učinki:** Napenjanje in bolečine v trebuhu, driska, zaprtje, prebavne motnje, anoreksija, krči in bolečine v mišicah, slabost, vrtoglavica, zamegljen vid, glavobol in kožni izpuščaji. Redkeje se pojavijo utrujenost, srbečica, suha usta, nespečnost, motnje spanja in okusa, sindrom preobčutljivosti, rhabdomioliza. Nenormalno povečane vrednosti laboratorijskih testov (povečana aktivnost transaminaz, alkalne fosfataze in nekardialne frakcije kreatinske fosfokinaze ter povečana koncentracija bilirubina) so večinoma začasne. **Oprema:** 20 tablet po 20 mg.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

Strokovni prispevek/Professional article

SINDROM HELLP – PATOFIZIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

HELLP SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND THERAPY

Branko Zorn

Ginekološka klinika, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

 Prispelo 1997-12-30, sprejeto 1998-04-09; ZDRAV VESTN 1998; 67: 405-10

Ključne besede: *preeklampsija; nosečnost; hemoliza; jetrne poškodbe; trombocitopenija*

Izvleček – Izhodišča. *Sindrom HELLP (H-hemolysis, EL-elevated liver enzymes, LP-low platelets) je posebna oblika preeklampsije.*

Materiali in metode. Prikazan je primer omenjenega sindroma pri privesnici v 32. tednu nosečnosti s prevladujočim kliničnim simptomom epigastrične bolečine in vsemi znaki preeklampsije. Narejen je bil urgentni carski rez. V prispevku so prikazani: pogostnost tega sindroma, laboratorijsko značilni znaki in klinična slika, patofiziologija, dejavniki tveganja za razvoj sindroma in zdravljenje.

Zaključki. Klinični prikaz in teoretični vidiki so dokaz o pomembnosti sindroma HELLP. Tako hitra prekinitev nosečnosti, kot tudi konservativno zdravljenje zahtevata stalno multidisciplinarno obravnavo matere in ploda.

Klinična slika bolnice s sindromom HELLP

V 32. tednu nosečnosti se je na urgentni pregled zaradi abdominalnih bolečin javila 34-letna privesnica. Iz družinske in osebne anamneze nismo izvedeli posebnosti. Potek nosečnosti je bil normalen in primerno nadzorovan z rednimi mesečnimi pregledi krvnega tlaka, krvne slike, telesne teže in urina. Ultrazvočna preiskava v 4. mesecu nosečnosti je pokazala normalno rast in morfologijo ploda. Dan pred urgentnim prihodom je bilo ugotovljeno le, da se od prejšnjega pregleda pred mesecem dni maternica ni dovolj povečala (zastoj rasti ploda). Bolnica se je sicer slabo počutila, imela je glavobol, drugih težav ni navajala. Poslana je bila na ultrazvočno preiskavo in določanje pretokov v umbilikalni arteriji. Kot vzrok za urgentni prihod v ambulanto je bolnica navajala uro trajajoče bolečine v epigastriju. Ob sprejemu je bilo s kliničnim pregledom ugotovljeno, da je razdalja med simfizo in vrhom maternice 26 cm, da so plodovi srčni utripi prisotni, predvsem pa, da je krvni tlak 160/110 mm Hg in da gre za hudo albuminurijo (3g/L). Omenjena simptomatika je bila vzrok za takojšnjo hospitalizacijo.

Ob sprejemu so bile zaradi znakov preeklampsije opravljene laboratorijske preiskave. Izvidi so pokazali anemijo (hemoglobinemija = 95 g/l, hematokrit = 29%), hemolizo (vrednost laktatdehidrogenaze - LDH - je dosegla 15 μ kat/L), trombo-

Key words: *pre-eclampsia; pregnancy; hemolysis; liver injury; low platelets*

Abstract – Background. *HELLP syndrome, characterized by association of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets, is a severe form of pre-eclampsia.*

Materials and methods. The author reports a case of a 34-year old primigravida who complained of an epigastric pain with all signs of pre-eclampsia at the 32nd week of gestation; a caeserean delivery was urgently performed.

Conclusions. Discussion was made upon the prevalence, the biological and clinical features, the pathophysiology, the risk factors and therapy of the HELLP syndrome. Both rapid termination of pregnancy or conservative approach require permanent multidisciplinary materno-fetal follow-up.

citopenijo (trombociti = 88,10⁹/L) in povišane transaminaze v plazmi, aspartat aminotransferaze (AST) = 10 μ kat/L in alanin aminotransferaze (ALT) = 8 μ kat/L. Diagnoza sindroma HELLP je bila potrjena dve uri kasneje s padcem trombocitov in zvišanjem LDH. Ultrazvok je pokazal normalno rast ploda, oligohidramnij in odsotnost diastoličnega pretoka. Pacientki so naredili carski rez zaradi nezrelega materničnega ustja. Rodila se je 1650 g težka deklica, ki so jo sprejeli na oddelek za intenzivno nego. Poporodni potek je bil normalen. Pacientko so odpustili 10. dan po porodu. Laboratorijski izvidi so se normalizirali v 48 urah.

Razpravljanje

Definicija sindroma HELLP

Hipertenzija je eden izmed najpogostejših zapletov v nosečnosti in se pojavlja pri 10% vseh nosečnic. Ko je hipertenzija povezana s proteinurijo, govorimo o preeklampsiji. Preeklampsija je bolezen, ki v ZDA prizadene približno 6% vseh nosečnic (1, 2). V obdobju 1995-1996 je bilo v Sloveniji 35. 469 porodov. Pri 5,7% nosečnic je prišlo do preeklampsije. Pri nosečnicah s preeklampsijo obstaja nevarnost akutne maligne hipertenzije, eklampsije, predčasnega luščenja normalno ležeče posteljice, akutne odpovedi jeter in ledvic ali možganske ishemije. Poškodbe na jetrih so podobne poškod-

bam ledvic ali možganov. Gre za fokalno periportalno ishemično nekrozo parenhima ali infarkte, žarišča krvavitve v parenhimu s fibrinskimi mikrotrombusi. Ti infiltrirajo sinusoide in lahko povzročajo subkapsularne hematome, ki so vzrok za bolečine in rupturo jeter. Zvišanje encimov laktatdehidrogenaze in transaminaz potrди moteno delovanje jeter (ishemija in citoliza). Ko se temu pridruži še trombocitopenija in hemoliza, nastane sindrom HELLP, ki ga je prvič opisal Weinstein leta 1982 (3). Ta laboratorijski sindrom je navadno povezan s preeklampsijo in je najboljši kazalnik visceralne prizadetosti. Pojavlja se pri 3 do 13% vseh preeklampsij in lahko prizadene prvorođnice ali mnogorođnice.

Diagnoza: klinična slika in laboratorijske preiskave

Prikazani primer je zelo značilen. Triada bolečine, hipertenzije in laboratorijskega sindroma povezuje sindrom HELLP s preeklampsijo. Oligohidramnij in anomalija diastoličnega pretoka potrjujeta resnost hipertenzivne bolezni.

Sindrom HELLP diagnosticiramo skoraj vedno v tretjem trimesečju nosečnosti, redko med 20. in 22. tednom, včasih tudi po porodu (tab. 1). Sindrom HELLP je večinoma povezan s preeklampsijo: sistolični tlak je 140 mm Hg ali več, diastolični pa 90 mm Hg ali več; preeklampsijo spremlja proteinurija (več kot 0,3 g na 24 ur). Prisotna je abdominalna bolečina – večkrat s središčem v epigastriju – ki se pojavlja v nekajminutnih ali nekajurnih napadih. Boleči napadi se zelo razlikujejo po obsegu in po intenzivnosti; lahko se pojavljajo kot podrebrna bolečina ali bolečina v križu in prsnem košu. Znači so lahko neznatni in jih pacientka ne omeni, zato jo je treba po njih natančno vprašati. Pri preeklampsiji, ki jo spremljajo epigastrična bolečina, slabost in navzeja, je treba pomisliti na sindrom HELLP in narediti osnovne preiskave. Hemoliza se kaže posredno z znižanjem vrednosti hemoglobine-mije ali hematokrita za vsaj 10%, z zvišanjem celotnega in predvsem indirektnega bilirubina. Neposredno hemoliza zviša vrednosti laktatdehidrogenaze (LDH) in zniža haptoglobin, katerega vrednost je najzgodnejši in najzanesljivejši znak za sindrom HELLP. Zvišana LDH in znižan haptoglobin v povezavi sta značilen znak za sindrom HELLP. Intravaskularno hemolizo potrjuje tudi prisotnost shizocitov v razmazu krvi. Prizadetost jeter se kaže z zvišanimi transaminazami. Aktivnost encimov aspartat-aminotransferaze (AST) in alanin aminotransferaze (ALT) v plazmi je lahko zelo zvišana, ni pa sorazmerna z resnostjo hipertenzivne bolezni. Prav tako se zviša aktivnost laktatdehidrogenaze, predvsem jetrna frakcija LDH5. Število trombocitov se zmanjša pod $100 \cdot 10^9/L$. Biološki znaki se izrazijo postopno. Njihova intenzivnost je različna. Dokazano je, da se hemoliza in dvig LDH pojavita pred trombocitopenijo.

Poleg specifičnih bioloških znakov se pogosto pojavita hiperurikemija in hiperkreatininemija, ki govorita za resno hipertenzivno bolezen v nosečnosti. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) z znižanjem fibrinogena, s povišanjem razgradnih produktov fibrina, trombocitopenijo, s podaljšanim protrombinskim in deloma tromboplastinskim časom se pojavi le redko pri hudi obliki sindroma HELLP s komplikacijami (predčasno luščenje posteljice, jetrni hematom ali sepsa).

Izključiti je treba ostale bolezni s trombocitopenijo, s citolizo ali z DIK. To so trombotična trombocitopenična purpura, hemolitično-uremični sindrom in akutna steatoza jeter (tab. 2). Zelo pomembno je upoštevati klinično sliko (nevrološki in dermatološki znaki), rezultate laboratorijskih preiskav (glikemija, kreatininemija) in spremljati spremembe dejavnikov citolize, trombocitopenije, hemolize in DIK (4).

Pogosto slika ni tako jasna, predvsem v začetni fazi, ko je arterijski tlak nekoliko zvišan ali normalen (v 10 do 20% primerov sindroma HELLP naj sploh ne bi bilo arterijske hiper-

Tab. 1. *Klinična slika sindroma HELLP.*
Tab. 1. *Clinical features of HELLP syndrome.*

- Tipično:	- v 3. trimesečju nosečnosti	
	- bolečine (opozorilni znak)	
	- navzeja - slabost	
	- visok krvni tlak	
	- edemi ± proteinurija	
	brez hipertenzije	blaga hipertenzija
	10-20% pacientk	30% pacientk
- Typically:	- in the 3 rd trimester of pregnancy	
	- pains (warning signals)	
	- nausea - faintness	
	- high blood pressure	
	- oedema ± proteinuria	
	without hypertension	slight hypertension
	10 - 20% of patients	30% of patients
- Pogosto:	med 24. do 35. tednom nosečnosti	
- Frequently:	between the 24 th and 35 th week of pregnancy	
- Velikokrat je sindrom HELLP skrit v:	- eklampsiji	
	- in/ali drugih zapletih	
- Many a time HELLP syndrome is hidden in:	- eclampsia	
	- and/or other complications	
- 20-30% pacientk	- po porodu	
- 20 - 30% of patients	- after delivery	

Tab. 2. *Diferencialne diagnoze sindroma HELLP.*
Tab. 2. *Differential diagnosis of HELLP syndrome.*

	HELLP	TTP	HUS	ASJN
1. Navzeja Nausea	+ /+++		+ /+++	+++
2. Nevrološki znaki Neurological signs		0 /+++		0 /+++
3. Akutna ledvična odpoved Acute renal failure			+++	
4. Glikemija Glycemia				↓
5. Citoliza Cytolysis	++	0/+	0/+	+++
6. Trombocitopenija Thrombocytopenia	++	++	0/+	++
7. Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) Disseminated intravascular coagulation (DIC)	0/++	0	0/+	++

TTP - trombotična trombocitopenična purpura, HUS - hemolitično-uremični sindrom, ASJN - akutna steatoza jeter v nosečnosti
TTP - thrombotic thrombocytopenic purpura, HUS - haemolytic-uraemic syndrome, ASJN - acute liver steatosis during pregnancy

tenzije), proteinurija pa komaj zaznavna ali odsotna. V takih primerih lahko sindrom HELLP prezremo. Odkritje ene ali več laboratorijskih sestavin sindroma HELLP pri abdominalni ali torakalni bolečini omogoča diagnozo. Najtežje je postaviti diagnozo, ko se ob odsotnosti ali podcenjevanju bolečin sindrom HELLP pojavi v obliki zapleta preeklampsije ali eklampsije. V tem primeru diagnoza temelji na odkrivanju trombocitopenije ali zvišanja transaminaz. Izraz sindrom HELLP se večkrat uporablja v primerih s samo dvema izraženima laboratorijskima znakoma. Audibert (5) loči delni od celotnega (s tremi biološkimi znaki) sindroma

Tab. 3. *Maternalna in perinatalna zbolewnost in umrljivost pri sindromu HELLP.*Tab. 3. *Fetomaternal morbidity and mortality related to HELLP syndrome.*

Maternalna umrljivost	0-24% povezava s komplikacijami sindroma HELLP (ruptura jeter, akutna ledvična odpoved, eklampsija)
Maternal mortality	0-24% connection with HELLP syndrome complications (liver rupture, acute renal failure, eclampsia)
Maternalna zbolewnost	DIK akutni pljučni edem (6%) akutna odpoved ledvic (7%) subkapsularni hematomi jeter (0,9%) predčasno luščenje normalno ležeče posteljice
Maternal morbidity	DIC acute pulmonary oedema (6%) acute renal failure (7%) subcapsular liver haematoma (0,9%) premature detachment of a normally situated placenta
Perinatalna umrljivost	od 7,7 do 60% smrt in utero - predčasno luščenje normalno ležeče posteljice
Perinatal mortality	from 7.7% to 60% death in utero - premature detachment of a normally situated placenta
Perinatalna zbolewnost	prematurnost (82%) fetalni distress zastoj rasti (32% do 60%)
Perinatal morbidity	prematurity (82%) fetal distress growth retardation (32% to 60%)

HELLP. Zaradi resne ogroženosti matere in otroka (tab. 3) je nujno čimprejšnje diagnosticiranje bolezni.

Patofiziologija

Sindrom HELLP je bolezen s številnimi nejasnostmi in mnoge hipoteze jo poskušajo razjasniti. Prva govori o tem, da naj bi bil sindrom HELLP posledica trombocitne mikroangiopatije, ki že sama sledi preeklampsiji ali ne. Druge razlagajo sindrom kot obliko preeklampsije z disseminirano intravaskularno koagulacijo (DIK) in prizadetostjo jeter. Vzrok za hemolitično anemijo naj bi bil arterijski vazospazem nejasnega izvora (relativna hipovolemija ali imunski pojav posteljicega izvora). Hemoliza je lahko tudi posledica povečane membranske prepustnosti za eritrocite. Trombocitopenija naj bi bila perifernega izvora in povezana s povečano adhezijo trombocitov na mestu s poškodovanim endotelijem. Nekateri menijo, da je neuravnoteženost prostaglina (PGI₂) – tromboksan (TXA₂) z zmanjšanjem PGI₂ (vazodilatator in antiagregator trombocitov) in zvišanjem TXA₂ (vazokonstriktor in proagregator trombocitov) vzrok za krče ožilja in agregacijo trombocitov. Patofiziologija sindroma HELLP je torej samo eden izmed vidikov preeklampsije, patogeneze, v katero je vključenih več mehanizmov.

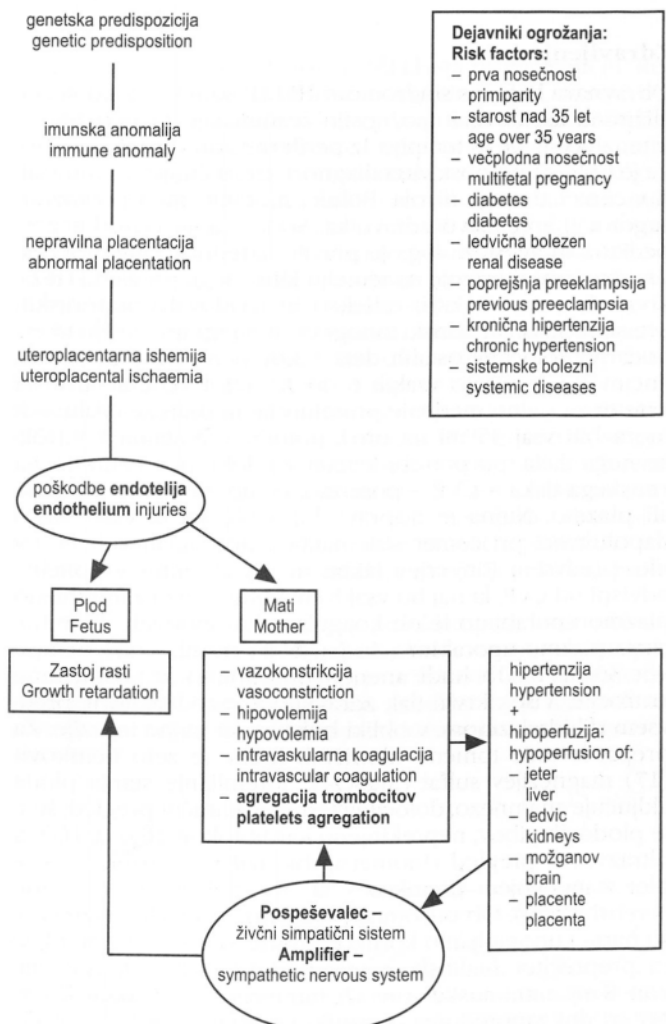
Dejavniki tveganja za razvoj preeklampsije so številni in različni. Nekateri so dobro znani: prva nosečnost, večplodna nosečnost, diabetes, ledvične bolezni, primarna hipertenzija, sistemske bolezni in poprejšnja preeklampsija. Pri nosečnicah s sindromom HELLP se ta lahko ponovi: Sibai (6) naveda ponovitev sindroma pri 3% bolnic, Sullivan (7) pa pri 19 do 27% bolnic.

Preeklampsija vključuje genetsko sestavino, ki naj bi bila dedna, vendar so podatki o tem še zelo nejasni. Študije kažejo, da ne gre za monogeno dednost in da bi gen preeklampsije lahko bil na kromosomu 1, 3, 9 ali 18. Ward s sodelavci (8)

je opisal povezavo med preeklampsijo in spremembo gena za angiotenzin na kromosomu 1. To je edini do danes poznani gen, udeležen v pojavu preeklampsije. V prihodnosti se nakazuje odkritje nepravilnosti genov, ki nadzirajo sintezo dušikovega monoksida (kromosomi 7, 12 in 17). Haig (9) meni, da pride v razmerju med materjo in plodom do pravega »genetskega konflikta«. Preeklampsija naj bi bila posledica neprimerne odgovora organizma matere na prisotnost ploda. Nekateri avtorji so zasledili etnično pogojeno nagnjenost k sindromu HELLP: črne rase po Martinu (10) in Sebbanu (11) ali bele rase po Sibaiu (6).

Mnogi avtorji omenjajo večji pojav preeklampsije pri privesnicah in večjo incidenco pri mnogorodnicah v primeru menjave partnerja in sumijo na imunski vzrok za preeklampsijo. Poprejšnje transfuzije to tveganje odpravijo. Normalna nosečnost poteka z materino imunsko toleranco. Zapleti v nosečnosti se pojavijo, ko je to stanje moteno, še posebno, če obstaja močna histokompatibilnost med očetom in materjo na mestu sistema humanega levkocitnega antigena (HLA). Schuiling (12) zagovarja hipotezo, da je preeklampsija posledica neuspešnega napada materinega nespecifičnega imunskega sistema na plod. Posledica tega napada ni izločitev ploda, temveč neučinkovita implantacija in dolgotrajna stimulacija materinega imunskega sistema.

Slika 1 prikazuje patogenezo preeklampsije. Genetska neusklajenost in/ali imunske spremembe povzročajo nepravilno



Sl. 1. Patogeneza preeklampsije.

Fig. 1. Pathogenesis of pre-eclampsia.

placentacijo. Ob preeklampsiji druge trofoblastične invazije spiralnih arterij ni. Spiralne arterije obdržijo sposobnost kontrakcije. Pretok krvi je znižan, kar povzroča zmanjšanje posteljične prekrvitve. Ob posteljični ishemiji naj bi se v materni krvni obtok sproščal citokin, ki povzroča endotelijske poškodbe. Verjetno gre za tumor necrosis factor alfa (TNF alfa) z znanimi metaboličnimi in toksičnimi učinki. Njegova vrednost je visoka predvsem pri bolnicah, pri katerih se razvije sindrom HELLP (13). Na celičnem nivoju je preeklampsija povezana s pomembnimi spremembami:

- zmanjšano sintezo dušikovega monoksida, ki je močan vazodilatator in inhibitor agregacije trombocitov (14);
- spremembo ravnotežja med prostaglandini TXA2 (tromboksan) in PGI2 (prostaciklin) v prid tromboksana, ki pospešuje agregacijo trombocitov;
- preveliko količino nasičenih maščobnih kislin (predvsem jetrnih), ki pospešujejo disfunkcijo endotelija (15);
- maščobno peroksidacijo, ki prek povečanih prostih radikalov kisika zaustavi sintezo prostaciklina (PGI2), ne da bi bila motena sinteza tromboksana (TXA2);
- spremembami celične membrane, ki postane občutljivejša na vazokonstriktorne snovi,
- in povečano celično prepustnostjo za kalcij.

Razumevanje pojava preeklampsije je čedalje boljše. Najnovejše ugotovitve vključujejo simpatično vazokonstriktorno aktivnost (16) s škodljivimi vplivi na del endometrija in miometrija, vključenega v proces nenormalne placentacije.

Zdravljenje

Obravnavajo bolnice s sindromom HELLP sodi v visoko specializirane ustanove z možnostjo reanimacije in neonatalne intenzivne nege in terapije. Iz periferne zdravstvene ustanove je bolnico po postavitvi diagnoze treba čimprej premestiti v center tretjega nivoja. Bolnici moramo med prevozom zagotoviti spremstvo zdravnika. Sodelovanje porodničarja, pediatra in anesteziologa je pravilo. Izredno pomembno je pravilno oceniti stanje na temelju kliničnega pregleda (teža, krvni tlak, zavest, kitni refleksi) in izvidov laboratorijskih preiskav (krvni in urinski ionogram, hemogram, število trombocitov, določitev ostalih dejavnikov hemostaze in jetrnih encimov s kontrolo vsakih 6 do 12 ur). Uvedemo urinski kateter za stalno merjenje proteinurije in diureze (volumen mora biti vsaj 35 ml na uro), potrebna je stalna kontrola krvnega tlaka, po potrebi kateter za določanje centralnega venskega tlaka – CVP – posebno, če uporabljamo albumin ali plazmo. Nujna je poprava hipovolemije z vaskularno napolnitvijo, pri čemer sistematično uporabljamo kristaloide, predvsem Ringerjev laktat in 2% albumin v količini, odvisni od CVP, ki naj bo vsaj 8 cm vode. Svežo zamrznjeno plazmo uporabimo le ob koagulacijskih motnjah. Trombocitno plazmo uporabimo, če je število trombocitov manjše kot $30 \cdot 10^9/L$. Ob hudi anemiji uporabimo koncentrirane eritrocite. Visok krvni tlak zdravimo z vazodilatatorji, predvsem dihidralazinom, v obliki bolusov ali trajne infuzije. Za preprečevanje tonično kloničnih krčev je zelo učinkovit (17) magnezijev sulfat ($MgSO_4$). Spremljanje stanja ploda vključuje anamnezo, določitev termina, klinični pregled, stetje plodovih gibov, neprekinjeno kardiokotografijo (CTG) in ultrazvočni pregled (biometrija, biofizikalni profil, ehodopler z merjenjem pretokov v arteriji umbilicalis in arteriji cerebri medii). Ob odsotnosti vnetja od 26. tedna nosečnosti naprej uporabljamo kortikosteroide za dozorevanje pljuč in preprečitev hialinsko-membranske bolezni: deksametazon 8 mg intramuskularno ali intravenozno dvakrat dnevno, tri dni zaporedoma. Terapijo ponovimo vsak teden do 34. tedna (18). Dokončno zdravljenje je le porod. Odločitev o prekinitvi nosečnosti je težka in je odvisna od stanja matere in gestacijske starosti ploda.

Čimprejšnja prekinitve nosečnosti je utemeljena, ko le-ta doseže ali presega 34 tednov in/ali je sindrom HELLP hujše oblike, ko se preeklampsija poslabša z zvišanjem krvnega tlaka, s povečanjem trombocitopenije in motnjami koagulacije. Intravaskularna diseminirana koagulacija (DIK) je glavni zaplet sindroma HELLP. Kar tretjina do polovica bolnic s sindromom HELLP ima DIK. Zaplet nastane predvsem v primeru, ko smo sindrom HELLP prezrli ali ga konservativno zdravili. Če gre za DIK, ne smemo nadaljevati s konservativnim zdravljenjem. Drugi zapleti pri materi so povezani z multivisceralno odpovedjo in so posledica DIK predvsem, ko je trombocitov manj kot $50 \cdot 10^9/L$. To so akutna odpoved ledvic, subkapsularni hematomi ali ruptura jeter, ki zahteva hiter kirurški poseg, odstop mrežnice s prehodno amavrozjo, možganska krvavitev ali akutni pljučni edem ter respiratorni distres. Prežgodnje luščenje posteljice je zelo nevarno ob trombocitopeniji. Takojšnja prekinitve nosečnosti je prav tako indicirana, če so prisotne motnje plodovih srčnih utripov in/ali odsoten diastolični pretok. V 60 do 100% primerov (19) nosečnost dokončajo s carskim rezom. Med operacijo moramo biti še posebno pozorni na hemostazo. Nekateri svetujejo navpično hysterotomijo za preprečitev razširitve rane v parametrije in travmatične ekstrakcije otroka. Vezikouterinega peritoneja ne zašijemo in vedno dreniramo podfascialni in/ali pelvični prostor. Antibiotično terapijo je smiselno dati vsem bolnicam. Priporočljiv je vaginalni porod, ker je znano, da otrok nima trombocitopenije in ker je carski rez za mater tvegan zaradi koagulopatij. Indukcija poroda pride v poštev po 30. tednu nosečnosti, če je maternično ustje zrelo. Regionalna anestezija je kontraindicirana zaradi trombocitopenije. Po porodu navadno ni potrebno kortikosteroidno zdravljenje, ker se število trombocitov normalizira po 36-72 urah. Nekateri ga sicer uporabljajo, vendar brez večjega učinka (20). Če trombocitopenija traja več kot 72 ur, je treba diagnozo sindroma HELLP preveriti. Martin (10) je uporabil plazmaferezo pri 18 bolnicah s trajno trombocitopenijo in je uspel le pri 50% primerov.

Če nosečnost še ni dosegla 32 tednov in stanje matere in ploda z merjenjem pretokov in kardiokotografijo dopušča, lahko poskusimo zdravljenje z deksametazonom (12 mg dvakrat na 24 ur) in porodimo plod hitro po drugem odmerku. Nekateri predlagajo čakanje v upanju, da se bo stanje izboljšalo ali da bi prišlo celo do ozdravljenja. Nizozemska skupina (21) je poročala o konservativnem intenzivnem zdravljenju bolnic. Pod strogo kontrolo s katetrom Swan-Ganz je terapija temeljila na zdravljenju z vazodilatatorji (hidralazin) in na vaskularni napolnitvi. Laboratorijska slika se je izboljšala pri 43% bolnic. S tem so nosečnost podaljšali za 15 dni, perinatalna umrljivost pa je bila 140 pro mila. Tako ravnanje je utemeljeno le, ko porodničnica razpolaga z oddelkom za intenzivno neonatalno nego. Sibai (4) dopušča konservativno terapijo le v primerih delnega sindroma HELLP, medtem ko je treba v primerih celotnega sindroma porod dokončati v 48 urah. Tabela 4 prikazuje različne terapije sindroma HELLP. Prognoza novorojenčkov se je v zadnjih letih izboljšala, saj se umrljivost, pljučna zboleznost in pogostnost možganske krvavitve takih otrok približuje značilnostim otrok s težo pod 1500 g, rojenih v drugačnih okoliščinah (22).

Zdravljenje sindroma HELLP sta predvsem preventiva in zdravljenje preeklampsije. Opravljenih je bilo že več testov (laboratorijskih, kliničnih in ultrazvočnih), s katerimi bi že v zgodnji nosečnosti odkrili, pri katerih ženskah sta nevarna preeklampsija ali sindrom HELLP. Gre za laboratorijske, klinične in ultrazvočne teste. Od laboratorijskih testov je že dalj časa znan angiotenzinski test, ki ga ne uporabljamo rutinsko. Nulipare, pri katerih se krvni tlak med nosečnostjo ne spremeni, so neobčutljive za infuzijo angiotenzina, medtem ko tiste, pri katerih se pritisk zviša, izgubijo to neobčutljivost, preden se pritisk razvije. V zadnjem času se uporablja tudi merjenje kal-

Tab. 4. Različne možnosti zdravljenja sindroma HELLP.

Tab. 4. Different therapies of HELLP syndrome.

Avtorji	Število pacientk Termin nosečnosti Način terapije	Rezultati
Authors	Number of patients Pregnancy term Therapy method	Results
Weinstein (1982)	57 pacientk med 18. in 39. tednom krvna nadomestitev, antihipertenzivna terapija, magnezijev sulfat in hitro dokončanje poroda	maternalna umrljivost: 3,7% bolnic perinatalna umrljivost: 7,9% otrok povprečna otroška teža: 1898g
	57 patients between 18 th and 39 th week blood substitution, antihypertensive therapy, magnesium sulphate and fast delivery termination	maternal mortality: 3.7% of patients perinatal mortality: 7.9% of children average child weight: 1898 g
Magann (1994)	25 pacientk (12 pacientk s terapijo, 13 brez terapije) med 24. in 37. tednom konservativna terapija visoka količina kortikosteroidov v prvih 48 urah (10 mg i.v. vsakih 12 ur)	manj neonatalnih zapletov hemoliza hitreje preneha manj koagulopatije
	25 patients (12 patients with therapy, 13 without therapy) between 24 th and 37 th week conservative therapy high quantity of corticosteroids in first 48 hours (10 mg intravenous each 12 hours)	less neonatal complications haemolysis stops faster less coagulopathy
Wisser-Wallenburg (1995)	128 pacientk s sindromom HELLP manj kot 34 tednov	sindrom HELLP preneha pri 43% bolnic perinatalna umrljivost 140‰ maternalne umrljivosti ni
	konservativna terapija (vazodilatatorji, vaskularna napolnitev)	
	128 patients with HELLP syndrome less than 34 weeks conservative therapy (vasodilators, vascular refilling)	HELLP syndrome stops in 43% of patients perinatal mortality 140‰ no maternal mortality

cija oziroma kalikreina in kreatinina v urinu (23), medtem ko določanje D-dimerov, razgradnih produktov fibrina, lahko pomaga pri odkrivanju žensk z večjo ogroženostjo za sindrom HELLP (24). Inhibin A in aktivin A, izdelana v citotrofoblastu, sta povečana v primeru preeklampsije (25). Poleg laboratorijskih testov so uporabni tudi klinični testi. Pri večini nulipar, pri katerih se med 28. in 32. tednom nosečnosti zviša diastolični tlak za vsaj 20 mm Hg, ob spreminjanju lege iz bočne na hrbtno, se kasneje razvije visok krvni tlak (roll over test). Najbolj uporabni pa so ultrazvočni testi, predvsem določanje nepravilnosti pretoka (zareze) v maternični arteriji z doplerjem med 18. in 22. tednom nosečnosti (26).

Ko se hipertenzija pojavi, sta bistvena telesni in duševni počitek. Počitek v postelji na levem boku znižuje tlak in izboljša plodovo rast. Posebnih higienskih in dietičnih priporočil ni, vemo pa, da neslana dieta lahko samo poveča hemodinamične motnje. Dodatek kalcija, kot ga nekateri zagovarjajo, je še v fazi preizkušanja (27). Če pa hipertenzija kljub počitku ostaja, je priporočljiv sprejem bolnice v bolnišnico.

Pogosto je predpisano antihipertenzivno zdravljenje z inhibitorji centralnega simpatičnega ali periferne živčnega sistema, kot so npr. alfametildopa, kalcijevi antagonisti, blokatorji beta in dihidralazin. Vendar antihipertenzivno zdravljenje ne izboljša prognoze preeklampsije in ne izboljša rasti ploda. Praviloma krvnega tlaka ne smemo znižati prehitro in preveč intenzivno.

Za preventivo preeklampsije pri nosečnicah je bilo narejenih več poskusov terapije z aspirinom v nizkih odmerkih do 100 mg dnevno. Aspirin zavira ciklooksigenazo, ki v trombocitih regulira sintezo prostaciklina in tromboksana. S tem znižuje količino tromboksana. Indikaciji za aspirin sta preventiva ponovite preeklampsije in ponovnega zastoja rasti ploda v maternici (28). Zdi pa se, da je aspirin neučinkovit in celo nevaren, če sta preeklampsija in sindrom HELLP že prisotna.

Poleg aspirina vplivajo na ciklooksigenazo tudi druge snovi, ki se uporabljajo za preventivo preeklampsije. To so naravna olja (predvsem ribja) in n-3 nenasičene maščobne kisline, ki inhibirajo sintezo TXA2 in ne vplivajo na sintezo PGI2 (29). Danes so raziskave usmerjene k uporabi dušikovega monoksida (NO) pri živalih in ljudeh. NO je dostopen v obliki obližev ali za intravenozno uporabo. Giles (30) je prvi uporabljal posredne dajalec NO v obliki lingvalet v primerih zastoja plodove rasti. Opazil je izboljšanje umbilikalnega pretoka in prekrvitve v maternični arteriji ter znižanje hipertenzije pri materi. Poleg teh sprememb je Lees (31) opisal še povišanje števila trombocitov pri desetih ženskah, pri katerih je uporabljal derivate NO v infuziji. De Belder (32) je uspešno zdravil poporodni sindrom HELLP, ki je bil prej z magnezijevim sulfatom neozdravljiv. Normaliziral je krvni tlak v nekaj urah in število trombocitov v nekaj dneh.

Zaključek

Diagnoza in terapija sindroma HELLP sta problematični. Resno moramo upoštevati definicijo tega sindroma, saj nam bo to pomagalo pri izbiri zgodnjega in prilagojenega zdravljenja. V glavnem gre za prekinitve nosečnosti ne glede na način poroda, če gre za nosečnost nad 32 tednov ali če je pljučna zrelost ploda dokazana. Enako se odločamo, ko se stanje matere slabša, se pojavi fetalni distres ali diseminirana intravaskularna koagulacija v katerikoli višini nosečnosti. Pred 32. tednom lahko uporabimo konservativno zdravljenje za dozorevanje otrokovih pljuč in transport in utero v center z neonatalno nego in terapijo. Vendar mora biti tako ravnanje pod strogim nadzorom, saj vemo, da s tem otrok malo pridobi, pri materi pa obstaja veliko tveganje zapletov.

Bistvena je preventivna preprečitev nastanka sindroma HELLP. Zato je potreben stalni nadzor vseh nosečnic, še posebno ogroženih, žensk z anamnezo osebne ali družinske hipertenzije, preeklampsije ali zastoja plodove rasti, nulipar, žensk, starejših od 35 let, bolnic z diabetesom ali s sistemskimi boleznimi. Znano je, da se pogostnost zapletov zaradi nosečnosti hipertenzije zmanjšuje z večanjem števila predporodnih pregledov.

Rezultati raziskav fiziopatologije preeklampsije bodo pospešili razvoj preventivnega zdravljenja. Veliko upanje zbujajo uporaba dušikovega monoksida, ki je učinkovit tako za posteljico prekritev in preprečevanje preeklampsije kot tudi za zdravljenje najhujše oblike hipertenzivne bolezni - sindroma HELLP.

Literatura

1. Lenfant DA, Gifford RW, Zuspan FP. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1689-712.
2. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 892-8.
3. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 141: 159-67.
4. Pušnar S. Sindrom HELLP. In: Cerar V, Novak-Antolič Ž eds. Arterijska hipertenzija v nosečnosti. Zbornik prispevkov. Kranjska Gora: Slovensko zdravniško društvo - Sekcija za perinatalno medicino, 1995: 30-51.

5. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460-4.
6. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome: subsequent pregnancy outcome and long term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 125-9.
7. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG et al. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 940-3.
8. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with pre-eclampsia. *Nature Genetics* 1993; 4: 59-61.
9. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Quart Rev Biol* 1993; 68: 495-532.
10. Martin JN Jr, Files JC, Blake PG et al. Post-partum plasma exchange for atypical pre-eclampsia as HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1107-25.
11. Sebban E, Benifia JL, Pennehouat G et al. Prédiposition ethnique de la sévérité du Hellp syndrome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994; 23: 181-7.
12. Schuiling GA, Koiter TR, Faas MM. Why preeclampsia? *Hum Reprod* 1997; 12: 2087-92.
13. Visser W, Beckmann I, Bremer HA et al. Bioactive tumour necrosis factor alpha in pre-eclamptic patients with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 1081-2.
14. Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 4-15.
15. Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 614-20.
16. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K et al. Preeclampsia - a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996; 335: 1480-5.
17. The Eclampsia Trial Collaborating Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-63.
18. Magann EF, Bass D, Chauhan SP et al. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1148-53.
19. Magann EF, Roberts WE, Perry KG et al. Factors relevant to mode of preterm delivery with syndrome of HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1828-31.
20. Magann EF, Perry KG, Meydrech EF et al. Post-partum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrom of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1154-8.
21. Visser W, Wallenburg HC. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 111-7.
22. Harms K, Rath W, Herting E, Kuhn W. Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. *Am J Perinatol* 1995; 12: 1-6.
23. Millar JGB, Campbell SK, Albano JDM et al. Early prediction of pre-eclampsia by measurement of kallikrein and creatinine on a random urine sample. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 421-6.
24. Neiger R, Trofatter MO, Trofatter KF Jr. D-dimer test for early detection of HELLP syndrome. *South Med J* 1995; 88: 416-9.
25. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP et al. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet* 1997; 349: 1285-8.
26. Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K et al. Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 625-9.
27. Carroli G, Duley I, Belizan JM, Villar J. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 753-8.
28. Uzan S, Merviel Ph, Beaufils M et al. Aspirine pendant la grossesse: indications et modalités de prescription apres la publication des derniers essais. *La Presse Médicale* 1996; 25: 31-6.
29. Broughton Pipkin F, Crowther C, de Swiet M et al. Where next for prophylaxis against pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 603-7.
30. Giles W, O'Callaghan S, Boura A, Walters W. Reduction in human fetal umbilical-placental vascular resistance by glyceryl trinitrate. *Lancet* 1992; 340: 856-6.
31. Lees C, Langford E, Brown AS et al. The effects of S-nitrosoglutathione on platelet activation, hypertension, and uterine Doppler in severe pre eclampsia. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 14-9.
32. De Belder A, Lees C, Martin J, Moncada S, Campbell S. Treatment of HELLP syndrome with nitric oxide donor. *Lancet* 1995; 345: 124-5.

Strokovni prispevek/Professional article

ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM

PRIKAZ DVEH PRIMEROV

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

TWO CASES REPORT

Zlata Remškar,¹ Zlatko Fras²¹ Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik² Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Klinični center, Riharjeva 24, 1525 Ljubljana

Prispelo 1998-01-12, sprejeto 1998-05-11; ZDRAV VESTN 1998; 67: 411-4

Ključne besede: antifosfolipidna protitelesa; tromboza**Key words:** antiphospholipid antibodies; thrombosis

Izvleček – Izhodišča. Prikazana sta dva bolnika s kliničnimi in laboratorijskimi kriteriji za diagnozo antifosfolipidnega sindroma. V prvem primeru smo ga opredelili za primarnega in v drugem primeru za zelo verjetno aloimunsko obliko antifosfolipidnega sindroma.

Abstract – Background. Two patients with clinical and laboratory criteria for antiphospholipid syndrome are presented. In the first case we have classified the patient into the primary group of antiphospholipid syndrome, and in the second case into the alloimmune group of antiphospholipid syndrome.

Zaključki. Poudarjena je pomembnost prepoznavanja antifosfolipidnega sindroma zaradi ustreznega antikoagulantnega zdravljenja.

Conclusions. We have emphasized the importance of recognition of antiphospholipid syndrome in order to start a proper anticoagulation therapy.

Uvod

Antifosfolipidni sindrom je bolezensko stanje, za katero je značilna ugotovitev specifičnih imunoglobulinov v serumu, poimenovanih lupusni antikoagulantni (LA) in antikardiolipinska protitelesa (ACA). Ti imunoglobulini povzročajo po zaenkrat še ne dokončno pojasnjenem mehanizmu povečano nagnjenost k tromboziranju v arterijskem in venskem krvotoku (1-4). V osnovi gre pri antifosfolipidnem sindromu za vaskulopatijo zaradi tromboze, in ne vaskulitisa (3-6). Osnovni kriteriji za diagnozo antifosfolipidnega sindroma so po Ashersonu izpolnjeni, ko ob klinično ugotovljeni trombozi v serumu prizadetega v razmiku treh mesecev dvakrat zapovrstjo najdemo LA in/ali ACA (7). Nekateri avtorji se pri postavitvi diagnoze opirajo predvsem na klinično sliko bolezni ter upoštevajo kot diagnostično tudi že enkratno ugotovitev antifosfolipidnih protiteles v serumu. Vrednosti antifosfolipidnih protiteles IgG in IgM morajo biti ob tem višje od 5 E/ml (8).

Sindrom je bil prvič opisan že v šestdesetih letih (9). Leta 1987 so opredelili njegove diagnostične kriterije in ga poimenovali s sedanjim imenom (10). V zadnjih 10 letih je nedvomno ena od najbolj proučevanih bolezni (11).

Razdelimo ga v avtoimuno in aloimuno obliko (1, 12). V avtoimuno skupino štejemo primarni, sekundarni in z zdravili povzročeni antifosfolipidni sindrom. Pri primarnem antifosfolipidnem sindromu ni ugotovljene sočasne bolezni veziva (7). Sekundarna oblika pa nastane v povezavi s sistemskim lupusnim eritematodesom in drugimi sistemskimi boleznimi veziva. Opazovan je tudi po zaužitju zdravil (fenotiazini, kinidin, kinin, sintetični penicilini in hidralazin). Aloimuna oblika antifosfolipidnega sindroma se pojavlja ob infektiv-

nih in malignih boleznih. Opisani so tudi prehodi med oblikami, predvsem primarnega v sekundarno obliko antifosfolipidnega sindroma (1, 12).

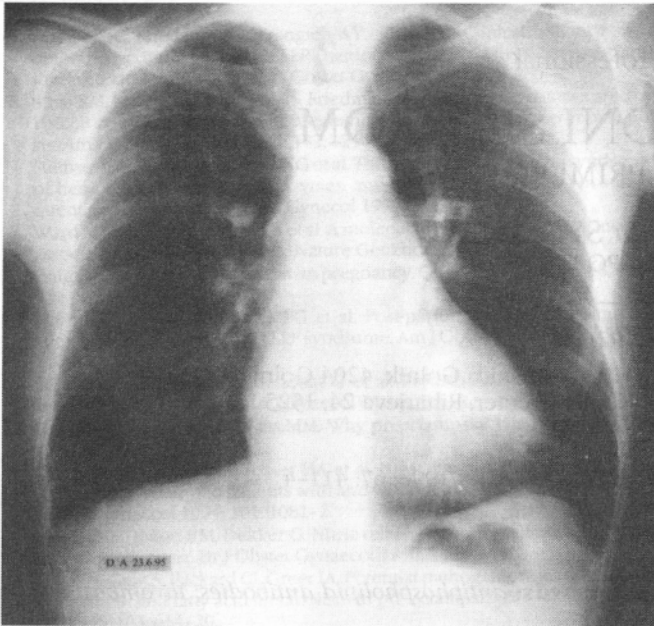
Običajno ga zdravimo z antikoagulantnimi sredstvi do konca življenja.

Klinična slika sindroma je odvisna od mesta, kjer nastane tromboza in je zato lahko zelo različna (12-14). Povzroči lahko med drugim tudi miokardni infarkt, jetrni infarkt, sindrom Budd-Chiari, ledvično prizadetost, suprarenalno krizo, spontane splave in možganski infarkt (14). Venske tromboze pogosto spremlja prisotnost ACA IgG protiteles v serumu. Pri arterijskih trombozah so pogosto ugotovljeni LA (10).

V nadaljevanju bomo prikazali potek bolezni pri dveh bolnikih, katerih bolezensko stanje smo opredelili za antifosfolipidni sindrom.

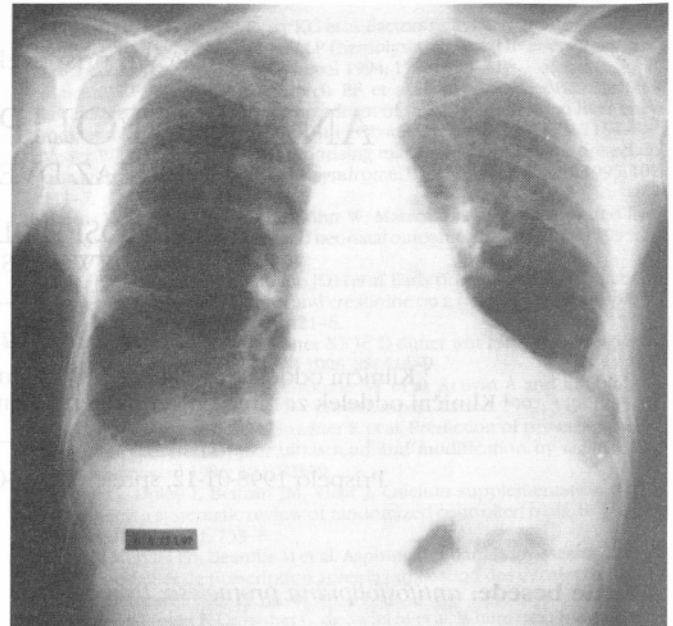
Prvi primer

51-letni moški je bil decembra 1979 pri starosti 32 let prvič zdravljen zaradi globoke venske tromboze leve goleni. Diagnoza globoke venske tromboze leve goleni je bila ugotovljena s kliničnim pregledom bolnika in radioizotopno flebografijo ven spodnjih udov. Ker je bolnik v anamnezi navedel, da mu je dan pred pojavom globoke venske tromboze traktorska guma stisnila levi spodnji ud, je bila globoka venska tromboza ocenjena za posledico poškodbe. Eno leto je prejemal antikoagulantno zdravljenje, ki je bilo nato ukinjeno. Junija 1982 je bolniku ponovno otekla leva golen. Po kliničnem pregledu bolnika in ponovljeni radioizotopni flebografiji spodnjih udov je bilo ocenjeno, da gre za recidiv globoke venske tromboze leve goleni. Ponovno je bilo uvedeno antikoagulantno zdravljenje za pet let, do leta 1987. V začetku leta 1990 pri starosti 43 let se je pojavila zmanjšana zmogljivost za vsakodnevne fizične obremenitve. Konec leta 1990 je občutil pomankanje zraka že pri hoji po ravnem. Opustil je kajenje, kar pa ni



Sl. 1. Rentgenogram prsnih organov bolnika D. M. junija 1995.

Fig. 1. Chest X-ray of the patient D. M. in June 1995.



Sl. 2. Rentgenogram prsnih organov bolnika D. M. januarja 1997.

Fig. 2. Chest X-ray of the patient D. M. in January 1997.

vplivalo na izboljšanje stanja. Ponovila se je oteklina leve goleni. Januarja 1991 je bil zaradi razjasnitve dispnoičnih težav sprejet v Bolnišnico Golnik. Ob sprejemu je imel normalno telesno temperaturo 36,7 °C, zadihal se je pri slačenju in oblačenju, periferne ali centralne cianoze ni bilo, imel je betičaste prste, obseg leve goleni je bil 4 cm širši od desne. Laboratorijski izvidi krvi, kot so SR, CRP, ionogram, sečnina, kreatinin, hepatogram, krvni sladkor, proteinogram, in urin so bili normalni. Plinska analiza arterijske krvi v mirovanju je bila normalna. S preiskavo pljučne funkcije smo izmerili restriktivno motnjo ventilacije z za 30% zmanjšano ventilatorno rezervo. Transforni dejavnik za CO je bil znižan na 55% normale. Izmerjena je bila respiratorna insuficienca difuzijskega tipa z znižanjem pO₂ v arterialni krvi po triminutni obremenitvi s 25W z 10 kPa na 8,1 kPa. Rentgenogram prsnih organov je pokazal v celoti razširjeno silhueto srca z izbočenim pulmonalnim segmentom in razširjenima centralnima pulmonalnima arterijama. Vidna je bila tudi prerazporeditev perfuzije pljuč proti zgornjim režnjem. V EKG je bila prisotna sinusna tahikardija 105/min, desna srčna os, kompletni desnokračni blok, pomik tranzitorne cone v V6, inverzija T-valov od V1-3, P pulmonale. Radioizotopna flebografija ni prikazala svežih trombotičnih sprememb globokih ven leve goleni. Vidna pa je bila starejša, že delno rekanalizirana tromboza vene iliake levo. Ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pljuč je pokazala veliko verjetnost pljučnih embolizmov. Že tretjič mu je bilo uvedeno antikoagulantno zdravljenje. Bolnikovo stanje je bilo ob tej terapiji stabilno do junija 1995 (sl. 1). Takrat se je izmerilo napredovanje respiratorne insuficienca difuzijskega tipa. UZ srca je potrdil diagnozo kroničnega pljučnega srca. Izvid ponovljene flebografije ven levega spodnjega uda in ventilacijsko-perfuzijske scintigrafije pljuč je bil enak letu 1991. Konec leta 1996 je bolnik pričel kašljati ter gnojno izkašljevati. Občasno je imel povišano telesno temperaturo do 37,5 °C. Izgubil je apetit, shujšal 3 do 4 kilograme ter postal splošno zelo oslabelel. Januarja 1997 je bil zaradi tega tretjič sprejet v Bolnišnico Golnik. Ob sprejemu je bil subfebrilen 37,5 °C, tahipnoičen 28/min, centralno cianotičen, tahikarden 106/min, RR 100/70 mmHg, brez znakov srčnega popuščanja. Rentgenogram prsnih organov je tokrat pokazal obojestranski plevralni izliv (sl. 2). SR je bila pospešena na 82 mm/h, CRP povišan na 121 mg/l in fibrinogen 11,2 g/l. Ostali laboratorijski izvidi krvi in urina so bili normalni. Plevralni punktata desno je bil eksudat, plevralna punkcija levo je bila suha. Citološki izvid plevralnega punktata je bil neznačilen. Iz plevralnega punktata desno so v BK kulturi porastle 3 kolonije bacila tuberkuloze.

Zaradi simptomatike inapetence in hujšanja je bila opravljena endoskopska preiskava zgornjih prebavil, ki je pri bolniku odkrila varice I. do II. stopnje v proksimalnem delu korpusa in forniksu želodca. UZ in

CT abdomna sta pokazala, da so odkrite varice v želodcu posledica tromboze debela vene porte z značilno sliko kavernozne transformacije. Prikazale so se tudi periportalne kolateralne vene in kolaterale gastrične vene. Odsotni so bili drugi znaki portalne hipertenzije.

Revma faktor, ANA, ENA, anti DNA in ANCA so bili negativni. Dvakrat v razmiku treh mesecev je bila ugotovljena v serumu šibka prisotnost LA ter ACA IgG 10 oz. 12 E/ml in ACA IgM 4 oz. 10 E/ml.

Revmatolog ni našel kazalnikov sistemske bolezni veziva.

Na podlagi prikazanega 19-letnega poteka bolezni in izvidov preiskav je razvidno, da je bilo pri 51-letnem bolniku že od starosti 32 let ves čas v ospredju klinične slike trombofilno stanje s trombozami v področju globokih ven levega spodnjega uda, vene iliake levo ter debela vene porte. Venske tromboze so bile izvor ponavljajočih se pljučnih tromboembolizmov s posledičnim razvojem kroničnega pljučnega srca. Ker so bila ob zadnji hospitalizaciji v Bolnišnici Golnik ugotovljena v serumu antifosfolipidna protitelesa, se je bolnikovo stanje opredelilo za primarni antifosfolipidni sindrom. Pri nadaljnjem vodenju antikoagulantne terapije smo upoštevali priporočila za antikoagulantno zdravljenje pri antifosfolipidnem sindromu z vzdrževanjem INR med 3 in 3,5.

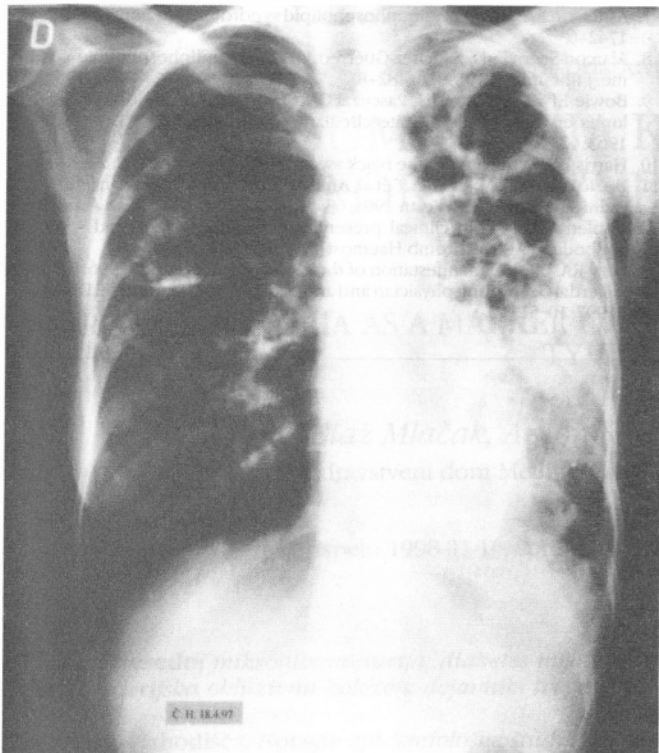
Dodatno smo ob zadnji hospitalizaciji ugotovili pri bolniku še tuberkulozni plevritis desno, ki smo ga zdravili z antituberkulotiki.

Klinično in rentgenološko se je stanje bolnika nato postopoma izboljšalo, parametri vnetja so se normalizirali.

Po odpustu iz bolnišnice ga spremljamo še naprej ambulantno in do sedaj ni imel dodatnih trombotičnih zapletov. 16. 3. 1998 je bila pri bolniku v serumu ugotovljena zmerna prisotnost LA ter prisotnost ACA IgG 9 E/ml.

Drugi primer

27-letna ženska je bila sprejeta v Bolnišnico Golnik 21. 4. 1997. Do pred tremi meseci je bila glede na anamnestične podatke povsem zdrava. V družini ni bilo posebnih bolezni. Julija 1996 je rodila zdravega otroka. Nikoli ni kadila. Zadnje leto je bila nezaposlena, prej pa je delala v kuhinji. V zadnjih treh mesecih se je pričela splošno slabše počutiti. Shujšala je 6 kg. 14 dni pred sprejemom na Golnik se je pojavil izrazitejši produktiven kašelj z rumeno-zeleno obarvanim izmečkom in povišana telesna temperatura tudi do 39,5 °C. Za pregled pri zdravniku pa se je odločila predvsem zaradi stopnjujočih se bolečin v spodnjih udih, ki so se pojavile istočasno s kašljem. Najprej so jo boleli prsti obeh nog, nato pa so se bolečine razširile navzgor v obe goleni. Noge je niso hotele več ubogati, izgubila je mišično moč in postala slabo pomična.



Sl. 3. Rentgenogram prsnih organov bolnice Č. H. ob sprejemu v Bolnišnico Golnik.

Fig. 3. Chest X-ray of patient Č. H. on admission to Hospital Golnik.

Ob sprejemu je bila prizadeta, kahektična. Ob višini 170 cm je tehtala 40 kg. Bila je visoko febrilna 39,5 °C, tahipnoična v mirovanju 26/min, brez cianoze, tahikardna 130/min, RR 100/70 mm Hg. Dihala je s pomožno dihalno muskulaturo. Nad pljuči so bili slišni inspiratorni poki. Periferne bezgavke niso bile povečane. Trebuh je bil brez posebnosti. Periferni pulzi so bili dobro tipni, edemov ni imela. Nevrolog je na podlagi kliničnega pregleda menil, da gre pri bolnici najverjetneje za subakutno polinevropatijo.

Rentgenogram prsnih organov je pokazal obojestransko praktično povsem destruirana pljuča (sl. 3). V EKG smo ugotovili vertikalno srčno os in sinusno tahikardijo 127/min. V arterijski krvi je bila izmerjena hipoksemija (pO₂ 7,34 kPa) in hipokapnija (pCO₂ 4,17 kPa) s pomikom acido-baznega ravnotežja v bazično (pH 7,50). Vitalna kapaciteta je bila znižana na 1375 ml, forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi je bil znižan na 1000 ml.

SR je bila pospešena na 80 mm/h, levkociti in DKS so bili normalni. Ugotovili smo hudo mikrocitno hipokromno anemijo (Hb 66 g/L, MCV 72,8 fL, MCH 23,7 pg), ki smo jo pripisali predvsem povečanim izgubam krvi z močnimi menstrualnimi krvavitvami in deficitarnemu vnosu železa. Trombociti so bili normalni. Celokupne beljakovine v serumu so bile znižane na 54 g/l (normalne vrednosti nad 65 g/l). Ostali laboratorijski izvidi so bili normalni. Revma faktor, ANA, ENA, anti DNA in ANCA so bili negativni. Bolnica je bila HIV negativna. Sputum na BK je bil direktno masivno pozitiven ter neskončno pozitiven v kulturah. Izolirani sev bacila tuberkuloze je bil občutljiv na vse testirane standardne antituberkulotike. Zaradi dokazane aktivne tuberkuloze je bilo pri bolnici drugi dan po sprejemu uvedeno zdravljenje z antituberkulotiki (izoniazid 300 mg/dan, rifampicin 450 mg/dan ter pirazinamid 1,5 g/dan, prejemale je tudi vitamin B6). Zaradi mikrocitne hipokromne anemije je bila zdravljena z železovimi preparati. UZ abdominalna je pokazal ptotični ledvici in jetra. Okulistični pregled je bil brez posebnosti. Elektromiografski izvid je prikazal znake izrazite aksonske motorično-senzorične polinevropatije. Po nasvetu nevrologa so bile izvršene še biokemične, citološke in bakteriološke analize možganskega likvorja, elektroencefalogram in računalniška tomografija glave, ki niso pokazali odstopov od normale. Nevrološko končno mnenje je bilo, da gre za ugotovljene nevrološke motnje pri bolnici v sklopu poline-

vropatije. Diferencialno diagnostično je pomislil tudi na verjetnost Guillain-Barrejevega sindroma. 11. 6. 1997 smo opazili razvoj oteklina celega levega spodnjega uda. UZ pregled ven levega spodnjega uda je prikazal svežo poplitealno in ileofemoralno venosko trombozo. Ob trombotičnem zapletu smo ugotovili v serumu šibko prisotnost LA ter ACA IgG 19 E/ml. Bolnici je bilo zato uvedeno antikoagulantno zdravljenje z vzdrževanjem INR med 3 do 3,5. V nadaljnjem poteku zdravljenja je bilo ugotovljeno delno rekanaliziranje ven levega spodnjega uda ter tudi z EMG objektivizirano izboljševanje polinevropatije. Zdravljenje tuberkuloze je potekalo brez pomembnejših zapletov. Po šestih mesecih zdravljenja je bila bolnica odpuščena domov izboljšana z normalno krvno sliko. Naročena je bila na kontrolni pregled, na katerega pa se ni javila.

Razpravljanje in zaključek

Oba prikazana bolnika izpolnjujeta kriterije za diagnozo antifosfolipidnega sindroma. Pri obeh smo v serumu ugotovili prisotnost antifosfolipidnih protiteles. Pri obeh bolnikih smo opazovali tudi trombotične zaplete.

Razdobje sledenja obeh bolnikov je bilo različno. Prvega bolnika smo kontrolirali 19 let, medtem ko je bila druga bolnica kontrolirana pol leta. Obema bolnikoma je skupna diagnoza tuberkuloze. Klinični pomen diagnoze tuberkuloze v bolezenskem dogajanju pri obeh bolnikih pa smo ocenili kot bistveno različen.

Pri prvem bolniku lahko retrogradno ugotovimo, da bi bilo možno diagnozo antifosfolipidnega sindroma s poliorgan-skimi trombotičnimi zapleti postaviti že poprej. Ob odsotnih kazalnikih sistemski boleznii veziva smo ga opredelili za primarni antifosfolipidni sindrom. Ugotovljena aktivna tuberkuloza je bila le spremljajoče bolezensko dogajanje.

Spremljanje klinične slike pri bolnici je bilo, kot smo že ugotovili, le nekajmesečno. Pri bolnici je bila ugotovljena bilateralna destruktivna pljučna tuberkuloza s pojavom nevrološke simptomatike tik pred sprejemom na Golnik. Simptomatika je bila ocenjena za nevropatijo, pri čemer se je diferencialno diagnostično posumilo tudi v smeri Guillain-Barrejevega sindroma. Dva meseca po sprejemu smo opazili trombozo ven levega spodnjega uda. Tudi pri njej kaže prisotnost LA in ACA na antifosfolipidni sindrom, ki pa bi ga pri tej bolnici lahko opredelili za aloimunskega v sklopu močno razširjene aktivne tuberkuloze. Pričačkavali bi lahko, da se bo pri bolnici trombofilno stanje izboljšalo po zazdravljenju tuberkuloze (12). Tudi ugotovljene nevrološke motnje pri bolnici bi lahko po nekaterih avtorjih pripisali mikrovaskulopatiji v sklopu antifosfolipidnega sindroma (13). Zgoraj navedene dileme bi pojasnilo zasledovanje bolničnega stanja, ki pa je bilo z bolnične strani prekinjeno.

Po spoznanju antifosfolipidnega sindroma je bila pri obeh bolnikih uvedena antikoagulantna terapija po priporočilih za zdravljenje antifosfolipidnega sindroma (3, 4).

Zaključimo lahko, da je spoznanje antifosfolipidnega sindroma pomembno predvsem zaradi ustreznega zdravljenja z antikoagulantnimi sredstvi, ki naj bi trajalo po priporočilih do konca življenja. Na antifosfolipidni sindrom bi morali pomisliti pri vsakem trombofilnem stanju, ki ga ne moremo pojasniti z drugimi splošno znanimi vzroki, kot so poporodno obdobje, srčno popuščanje, poškodbe predvsem spodnjih udov, kronična globoka venska insuficienca spodnjih udov, dolgotrajno ležanje, debelost, pa tudi prirojene nenormalnosti v koagulacijski kaskadi, na primer prirojeno pomanjkanje antitrombina III. Smiselno pa je tudi dolgoročno klinično zasledovanje bolnikov zaradi že omenjenega možnega prehoda primarnega antifosfolipidnega sindroma v sekundarni antifosfolipidni sindrom in morebitne potrebe po kombiniranju antikoagulantnega zdravljenja s protivnetnimi zdravili (1, 12, 14). V prikazanem prvem primeru takega prehoda zaenkrat nismo opazovali. Spremljanje druge bolnice pa je bilo kratkotrajno.

Literatura

- Carreras LO, Forastiero RR. Patogenic role of antiprotein-phospholipid antibodies. *Haemostasis* 1996; 26: Suppl 4: 340-57.
- Shapiro SS. The lupus anticoagulant antiphospholipid syndrome. *Ann Rev Med* 1996; 47: 533-53.
- Petri M. Pathogenesis and treatment of the antiphospholipid syndrome. *Med Clin N Am* 1997; 81: 151-77.
- Lie JT. Vasculopathy of the antiphospholipid syndromes revisited: thrombosis is the culprit and vasculitis the consort. *Lupus* 1996; 5: 368-71.
- Cervera R, Asherson RA, Lie JT. Clinicopathologic correlation of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 262-72.
- Kandiah DA, Sheng YH, Krilis SA. β 2-glycoprotein I: target antigen for autoantibodies in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996; 5: 381-5.
- Asherson RA. A primary antiphospholipid syndrome? *J Rheumatol* 1988; 15: 1742-6.
- Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerreo J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989; 16: 482-8.
- Bowie EJW, Thomson JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416-30.
- Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 324-6.
- Božič B, Hojnik M, Kveder T et al. Antifosfolipidna protitelesa in antifosfolipidni sindrom. *Zdrav Vestn* 1994; 63: 311-4.
- Triplett DA. Protein clinical presentation of antiphospholipid - protein antibodies (APA). *Thromb Haemost* 1995; 74: 329-37.
- Levy RA. Clinical manifestation of the aPL syndrome. *Lupus* 1996; 5: 393-7.
- Hillerdal G. The lung physician and antiphospholipid syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 511-2.

V tej številki so sodelovali:

Danica Avsec-Letonja, dr. med., specialistka anesteziologinja, Splošna bolnišnica Maribor

mag. Zlatko Fras, dr. med., specializant interne medicine, Klinični oddelek za žilne bolezni, KC Ljubljana

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

prim. mag. Anton Gradišek, dr. med., specialist splošne medicine, Dagra d.o.o. Ljubljana

Rafko Kapš, dr. med., specialist internist, Splošna bolnišnica Novo mesto

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

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

prof. dr. Miha Likar, dr. med., Ljubljana

doc. dr. Anton Mesec, dr. med., specialist nevrolog, Nevrološka klinika, KC Ljubljana

doc. dr. Blaž Mlačak, dr. med., specialist splošne medicine, Zdravstveni dom Metlika

asist. mag. Manica Mueller-Premru, dr. med., specialistka klinične mikrobiologije, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF Ljubljana

prof. dr. Ema Mušič, dr. med., specialistka internistka, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

asist. mag. Igor Muzlovič, dr. med., specialist internist, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana

Milivoj Piletič, dr. med., specialist internist, Splošna bolnišnica Novo mesto

doc. dr. Marjan Premik, dr. stom., specialist ortodont in specialist socialne medicine z organizacijo zdravstva, Inštitut za socialno medicino, MF 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

Anton Starc, dr. med., specialist internist, Splošna bolnišnica Novo mesto

mag. Maja Šeruga, dr. med., specialistka internistka, Splošna bolnišnica Murska Sobota

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

doc. dr. Stanislav Šuško, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, Bolnišnica Golnik

prof. dr. David B. Vodusek, dr. med., specialist nevrolog, Nevrološka klinika, KC Ljubljana

prim. Zoran Zabavnik, dr. med., specialist anesteziolog, Splošna bolnišnica Maribor

asist. Branko Zorn, dr. med., specialist ginekolog in porodničar, Ginekološka klinika, KC Ljubljana

asist. mag. Zvonka Zupanič-Slavec, dr. med., Inštitut za zgodovino medicine, MF Ljubljana

Strokovni prispevek/Professional article

MIKROALBUMINURIJA KOT KAZALNIK PERIFERNE ARTERIJSKE OKLUZIVNE BOLEZNI PRI DIABETIKIH TIPA 2

MIKROALBUMINURIA AS A MARKER OF PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE IN TYPE 2 DIABETICS

Blaž Mlačak, Anton Starc, Rafko Kapš, Milivoj Piletič

Zdravstveni dom Metlika, Cesta bratstva in enotnosti 71, 8330 Metlika

Prispelo 1998-01-16, sprejeto 1998-03-11; ZDRAV VESTN 1998; 67: 415-8

Ključne besede: mikroalbuminurija; diabetes mellitus; periferna arterijska okluzivna bolezen; dejavniki tveganja

Key words: microalbuminuria; diabetes mellitus; peripheral arterial occlusive disease; risk factors

Izvleček – Izhodišča. Novejše epidemiološke študije so ugotovile, da sta mikroalbuminurija in proteinurija pomembna dejavnika tveganja za razvoj ateroskleroze. Cilj naše raziskave je bil ugotoviti pogostost mikroalbuminurije v skupini diabetikov in skupini brez diabetesa ter periferno arterijske okluzivne bolezni (PAOB) pri osebah z mikroalbuminurijo.

Abstract – Background. More recent epidemiologic studies have determined that microalbuminuria and proteinuria are significant risk markers for the development of atherosclerosis. The aim of this study was to determine the frequency of microalbuminuria in patients with and without diabetes mellitus with a group which had arterial peripheral occlusive disease and microalbuminuria.

Metode. V testni skupini je bilo 60 diabetikov (tip II diabetesa) med 28. in 87. letom starosti, od tega 24 moških in 36 žensk. Kontrolna skupina, ki je imela 60 varovancev brez diabetesa, je bila primerljiva s testno po starosti, spolu in poklicu. Za mikroalbuminurijo smo imeli vrednosti albumin: kreatinin kvocient $\geq 2,5$.

Patients and methods. The test group contained 60 patients with type II diabetes mellitus, between 28 and 87 years of age, 24 males and 36 females. The control group consisted of 60 patients without diabetes, who were comparable to the test group by age, sex, and profession. Microalbuminuria was considered to be present if the albumin: creatinine ratio was ≥ 2.5 . Peripheral arterial occlusive disease was diagnosed in the lower extremities by Doppler a ultrasound.

Periferno arterijsko okluzivno bolezen na spodnjih udih smo diagnosticirali s pomočjo ultrazvočnega Dopplerjevega detektorja.

Results. Peripheral arterial occlusive disease was diagnosed in 26.7% of patients with diabetes mellitus, in 10% of the control group. The difference is statistically significant ($P < 0.05$). In the diabetic group 19 (31.7%) had microalbuminuria but only 7 (11.7%) of the control group. In the presence of microalbuminuria the incidence of arterial occlusive disease was 79%, but in those without it only 4.9%. The difference is statistically significant ($P < 0.001$).

Rezultati. Periferno arterijsko okluzivno bolezen smo diagnosticirali pri 26,7% diabetikov in pri 10% varovancev kontrolne skupine. Razlika je statistično pomembna ($P < 0,05$). V diabetični skupini je 19 (31,7%) varovancev imelo mikroalbuminurijo, medtem ko je v kontrolni skupini mikroalbuminurija ugotovljena pri 7 (11,7%) varovancev. 79% diabetikov z mikroalbuminurijo je imelo PAOB, medtem ko je pri sladkornih bolnikih brez albuminurije PAOB najdena pri 4,9% bolnikov. Razlika je statistično pomembna ($P < 0,001$).

Conclusions. Our study has demonstrated that microalbuminuria is frequently present in diabetes mellitus and peripheral arterial occlusive disease. We are certainly justified in determining the presence of microalbuminuria in diabetes with the aim of early prevention and therapy.

Zaključki. Raziskava je pokazala, da je mikroalbuminurija pogosta pri varovancev z diabetesom in periferno arterijsko okluzivno boleznijo. Upravičeno je ugotavljanje mikroalbuminurije pri diabetikih s ciljem pravočasnega zdravljenja drugih dejavnikov tveganja pri tistih bolnikih in preprečevanja aterosklerotičnih zapletov.

Uvod

Framinghamska študija je pokazala, da je diabetes mellitus samostojni dejavnik tveganja za aterosklerozo; to pa so pozneje potrdile tudi druge epidemiološke študije (1-3). Na podlagi skupne analize podatkov večjega števila raziskav sta incidenca in prevalenca kardiovaskularnih zapletov pri diabetikih 1,5-3-krat večja kot v splošni populaciji (2, 4, 5).

Pri diabetesu tipa I je za relativno umrljivost odločilna navzočnost albuminurije ali proteinurije, ki je izraz diabetične nefropatije. Slednje razvije 35 do 40% bolnikov, ki pa močno zapadajo aterosklerotičnim zapletom. Skupni imenovalec nefropatije in ateroskleroze je verjetno genetsko pogojeno pomanjkanje heparan-sulfat proteoglikana v žilni steni. Proteinurija je znanilec slabe prognoze tudi pri bolnikih z diabetesom tipa II. Pri teh je ateroskleroza posledica metaboličnega kompleksnega stanja, ki ga označujejo rezistenca na insulin, arterijska hipertenzija, dislipidemija, debelost z akumulacijo visceralnega maščevja, v zgodnji fazi diabetesa in pri moteni toleranci za glukozo, pa tudi hiperinsulinemija (Sindrom X) (4, 6-8). Novejše epidemiološke študije so ugotovile večjo incidenco aterosklerotičnih zapletov pri diabetikih z albuminurijo, kot tudi večjo mortaliteto pri teh osebah (8-11).

Cilj naše raziskave je ugotoviti razliko v pogostosti mikroalbuminurije in dejavnikov tveganja za aterosklerozo med skupino bolnikov z diabetesom tipa II in skupino varovancev brez sladkorne bolezni. Istočasno smo želeli ugotoviti razliko v pogostosti periferne arterijske okluzivne bolezni (PAOB) med varovanci z albuminurijo in tistih brez nje.

Varovanci in metode

Uporabili smo metodo vzporejanja vezanih parov. Z metodo naključnega vzorčenja smo med registriranimi diabetiki v Metliki določili 60 varovancev z diabetesom tipa II med 28. in 87. letom starosti, povprečna starost je bila 67 let; od tega 24 moških in 36 žensk. Vsakemu diabetiku smo našli njegov par, najbližnjega sosedo po mestu bivanja približno iste starosti (± 1 leto), spola in po možnosti enakega poklica. Skupini sta bili primerljivi po starosti, spolu in zahtevnosti poklica, oziroma na poklic vezano fizično aktivnost. V kontrolno skupino je bila oseba uvrščena, če so vrednosti glukoze v krvi na tešče bile 5,6 mmol/L ali nižje.

Periferno arterijsko okluzivno bolezen na spodnjih udih smo diagnosticirali z merjenjem sistoličnega krvnega tlaka s pomočjo ultrazvočnega Dopplerjevega detektorja. Sistolični tlak na nadlahti smo merili s pomočjo živosrebrnega tlakomera po Riva-Rocciju, medtem ko smo tlak na arterijah stopala merili s pomočjo ultrazvočnega Dopplerjevega detektorja v mirovanju in minuto po obremenitvi. Obremenitev z dviganjem na prste stopala smo standardizirali s tridesetimi dvigi v eni minuti, pri čemer je bila višina pete ob dvigu najmanj 5 cm (13). Za patološko vrednost, PAOB, smo imeli vrednost gledenjskega indeksa $\leq 0,9$ (12).

Med hipertonične smo uvrstili paciente, ki so verificirani v ambulantnih kartonih, in osebe, ki se zdravijo zaradi povišanega krvnega tlaka, a so bile v trenutku pregleda normotenzivne ali hipertenzivne. V to skupino smo zajeli tudi varovance, ki so imeli pri treh merjenjih treh različnih časovnih presledkih najmanj 2-krat zvišan krvni tlak, oziroma če je bilo povprečje treh meritev sistoličnega krvnega tlaka višje od normalnega. Arterijski krvni tlak smo merili posredno z avskultatorno metodo po Korotkovu.

Kriteriji za povišan krvni tlak so bili: za povišan sistolični tlak smo imeli, če je znašal 160 mm Hg (21,3 kPa) ali več, za povišan diastolični tlak pa je bila vrednost 95 mm Hg (12,7 kPa) ali več.

Sladkorna bolezen je diagnosticirana po sprejetih kriterijih WHO leta 1985: v primeru, če je glukoza v krvi na tešče 8,0 mmol/L ali več ali če je vrednost glukoze 11,0 ali več v kate-remkoli času. Prav tako je sladkorna bolezen diagnosticirana v primeru, ko so izmerjene vrednosti glukoze v krvi 11,0 mmol/L ali več v drugi uri po standardizirani oralni obremenitvi s 75 g glukoze.

Med kadilce smo uvrstili vse osebe, ki kadijo, ne glede na število dnevno pokajenih cigaret, kot tudi bivše kadilce. Debelost smo določili s pomočjo Queteletovega indeksa. Ta je kvocient telesne teže, izražene v gramih, in kvadrata višine, izražene v centimetrih. Normalna vrednost indeksa je od 2,2 do 2,4; tako da so v skupino »debeli« uvrščene osebe z vrednostjo indeksa, večjo od 2,4; v skupino »zelo debeli« pa tiste z vrednostjo Queteletovega indeksa, večjo od 3. Fizično aktivnost smo določali s pomočjo znanih dejavnikov: poklic, delo, ki ga varovanec opravlja, maksimalna fizična aktivnost pri posamezniku in aktivnosti po rednem delu. Poklici so klasificirani po fizični aktivnosti na težke, srednje težke in lahke. Pri vsakem posamezniku smo na podlagi omenjenih kriterijev določili nivo celotne fizične aktivnosti in ga rangirali po definirani klasifikaciji na lahko, srednje težko in težko fizično aktivnost (13).

Lipide in fibrinogen smo določali s pomočjo standardnih encimatskih metod (Cholesterol CHOD-PAP method, Triglycerides GPO-PAP) ob uporabi standardov podjetja Boehringer Mannheim. Kri za določanje koncentracije fibrinogena in lipidov smo odvzeli 12 ur po zadnjem obroku. Za hiperholesterolemijo smo imeli vrednosti celotnega holesterola, večje od 5,2 mmol/L, medtem ko smo hipertrigliceridemijo določili v primeru, ko je bila raven trigliceridov v plazmi večja od 2,3 mmol/L. Raven fibrinogena v plazmi nad 3,0 g/L smo imeli za povečano (14-16).

Za določanje albuminurije smo odvzeli vzorec jutranjega urina. Z določanjem levkocitov v krvi in analizo sedimenta v urinu smo izključili morebitno urinarno okužbo kot vzrok albuminurije. Uporabili smo imunokemično nefelometrično metodo na aparatu BNII podjetja Boehringer z antiserumi in ob uporabi standarda istega proizvajalca. Standard je pripravljen in usmerjen po IFCC z referenčnim materialom CRM 470. Mikroalbuminurija je diagnosticirana v primeru, ko so bile v dveh merjenjih v časovnem intervalu 4-6 tednov vrednosti albumina v vzorcu jutranjega urina zvišane - patološke. Za patološko vrednost smo imeli albumin: kreatinin kvocient $> 2,5$ mg/mmol, kar ustreza vrednostim UAER > 30 mg/24h in izločanju albuminov 30 μ g/min (4).

S pomočjo testa hi-kvadrat smo določili značilnost razlike v zastopanosti posameznih dejavnikov tveganja za aterosklerozo med testno (skupina sladkornih bolnikov) in kontrolno skupino. Z isto metodo smo testirali značilnost razlike v prevalenci PAOB med osebami z mikroalbuminurijo in tistimi brez nje.

Rezultati

Periferno arterijsko okluzivno bolezen smo ugotovili pri 16 (26,7%) diabetikih in pri 6 (10%) varovancih v kontrolni skupini. Razlika je statistično pomembna ($P < 0,05$). Pogostost dejavnikov tveganja pri varovancih z diabetesom in v kontrolni skupini je prikazana na tabeli 1. Pri bolnikih z diabetesom so bili dejavniki tveganja za aterosklerozo pomembno pogostejše zastopani kot pri kontrolni skupini: hipertenzija, 66,7% : 45% ($P < 0,01$), zvečana raven fibrinogena, 61,7% : 33,3% ($P < 0,01$), in hipertrigliceridemija, 55% : 20% ($P < 0,05$). V diabetični skupini je imelo 19 (31,7%) varovancev mikroalbuminurijo, medtem ko je bila v kontrolni skupini mikroalbuminurija ugotovljena pri 7 (11,7%) varovancev. Razlika v pogostosti mikroalbuminurije med diabetično in kontrolno

skupino je bila statistično pomembna ($P < 0,01$). 79% diabetikov z mikroalbuminurijo je imelo PAOB, medtem ko je pri sladkornih bolnikih brez mikroalbuminurije PAOB najdena pri 4,9% bolnikov.

Tab. 1. Pogostost dejavnikov tveganja pri diabetikih ($N = 60$) in pri kontrolni skupini ($N = 60$).

Tab. 1. The frequency of risk factors in the group of patients with diabetes mellitus ($N = 60$) and the control group ($N = 60$).

Dejavniki tveganja Risk factors	Diabetes Diabetes %	Kontrola Control %	Signifikantnost razlik Significance of differences $P <$
Kajenje Smoking	15	23,3	NS
Hipertenzija Hypertension	66,7	45	0,01
Hiperlipemija (HOL + TRG) Hyperlipemia (HOL + TRG)	76,4	58,1	0,05
Zvišana telesna teža Increased body weight	84,5	71,6	0,05
Fizična neaktivnost Physical inactivity	66,7	67,5	NS
Fibrinogen Fibrinogen	61,7	33,3	0,01

HOL - holesterol / cholesterol
TRG - trigliceridi / triglycerides

Razlika je statistično pomembna ($P < 0,001$). Istočasno je v kontrolni skupini 57,1% varovancev z mikroalbuminurijo in 3,8% varovancev brez mikroalbuminurije imelo PAOB.

Razpravljanje

Naša raziskava je potrdila zastopanost velikega števila dejavnikov tveganja za aterosklerozo pri bolnikih s PAOB, in to pri bolnikih testne in kontrolne skupine. Pri sladkornih bolnikih smo registrirali pomembno večje število hipertenzivov, oseb s hiperlipemijo in oseb z zvečano koncentracijo fibrinogena v krvi. Istočasno ni bilo značilne razlike v številu fizično neaktivnih in kadilcev med obema skupinama. Kajenje cigaret je neodvisni dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze, vendar kot življenjska razvada ni povezan z diabetesom.

Tudi v naši raziskavi pri kadilcih nismo našli pomembno večje število oseb s PAOB. To pojasnjujemo z relativno majhno zastopanostjo kadilske razvade v našem vzorcu, kot tudi z dejstvom, da je v skupini kadilcev vključeno veliko število bivših kadilcev, pri katerih je aterogeni učinek cigaretne dima že izzvenel. V diabetični skupini je bilo 8,6% aktualnih kadilcev, medtem ko je v kontrolni skupini kadilo 16,2% varovancev. Zaradi relativno majhnega števila aktualnih kadilcev ni bila možna statistična analiza, oziroma ugotavljanje pomembnosti razlik v zastopanosti PAOB med kadilci in nekadilci.

Ni bila najdena značilna razlika v številu fizično neaktivnih oseb med obema skupinama. Tudi nismo ugotovili pomembno večje število oseb s PAOB pri fizično manj aktivnimi. Fizična aktivnost zmanjšuje število dejavnikov ogrožanja za aterosklerozo, vendar je dejavnik zmanjšana fizična aktivnost zelo pogosto združen z drugačnim načinom prehrane, višjim socioekonomskim statusom tistih oseb in pogostejšim pojavljanjem diabetesa in hipertenzije. Zaradi tega je težko vrednotiti vlogo fizične neaktivnosti kot samostojnega dejavnika tveganja (13).

Pri diabetikih, kot tudi pri varovancih brez diabetesa z mikroalbuminurijo smo našli pomembno večje število oseb s PA-

OB. To se sklada z rezultati drugih študij, ki so dokazale, da je persistentna mikroalbuminurija pri diabetikih dejavnik tveganja; ne samo za nefropatijo, ampak tudi za proliferativno retinopatijo in kardiovaskularne bolezni. Celotno osebo brez diabetesa, ki imajo mikroalbuminurijo, v naši raziskavi varovanci kontrolne skupine, imajo večjo nevarnost, da zbolijo za PAOB ali drugimi ishemičnimi kardiovaskularnimi boleznimi (8, 11, 17, 18).

Do sedaj znani dejavniki tveganja za aterosklerozo, kot so kajenje, hipertenzija, hiperlipidemija, hiperfibrinogenemija, so pomembno pogosteje zastopani pri diabetikih s persistentno mikroalbuminurijo ali proteinurijo kot pri diabetikih brez albuminurije iste starosti, spola in trajanja diabetesa. Rezultati prospektivne epidemiološke študije, ki so jo vodili Klein s sodelavci, so pokazali, da je incidenca proteinurije v desetletnem intervalu bila 40% pri osebah z IDDM in 33% pri osebah z NIDDM (17). Avtorji sugerirajo kontrolo in zdravljenje oziroma odstranjevanje treh dejavnikov tveganja: hipertenzije, hiperglikemije pri diabetikih in kajenja s ciljem zmanjšanja incidence mikroalbuminurije in proteinurije. Pri varovancih brez diabetesa je mikroalbuminurija ugotovljena pri približno 9% oseb srednje in starejše življenjske dobe (4). V naši raziskavi je mikroalbuminurija ugotovljena pri 31,7% varovancev diabetične in 11,7% kontrolne skupine. V diabetični skupini je imelo šest (10%) varovancev proteinurijo (albumin: kreatinin kvocient je bil večji od 25 mg mmol), vendar to nismo posebej statistično vrednotili zaradi majhnega števila oseb. Domnevamo, da sta incidenca in prevalenca mikroalbuminurije in proteinurije odvisni od značilnosti raziskovanega vzorca populacije ali skupine (starost varovancev, prisotnost diabetesa in drugih dejavnikov tveganja ter njihovo zdravljenje) in časovnega intervala prospektivnega opazovanja. Na podlagi analize podatkov več študij je incidenca kardiovaskularnih zapletov pri diabetikih 1,5–3-krat večja kot v splošni populaciji (2, 5). V obsežni študiji MRFIT je bila 3,2-krat večja, medtem ko je bila v Framinghamski študiji incidenca miokardnega infarkta pri diabetikih pomembno pogostejša že pri osebah v 35. letu (1, 5, 10). V naši raziskavi je bila prevalenca PAOB in albuminurije v diabetični skupini okrog 2,5-krat večja kot v kontrolni skupini.

Pogostost PAOB in dejavnikov tveganja za aterosklerozo pri varovancih z albuminurijo ter ugodni rezultati antihipertenzivne terapije in optimalne regulacije diabetesa opravičujejo odkrivanje mladih bolnikov z začetno nefropatijo (19, 20). Te je možno odkriti z določanjem mikroalbuminov v urinu. Z dokazovanjem mikroalbuminurije se omenjeni bolniki odkrivajo 5–10 let prej kot v primeru dokazovanja proteinurije (20, 21). Preiskava je potrebna pri mlajših bolnikih z IDDM in NIDDM, morda pa tudi pri osebah brez diabetesa z več dejavniki tveganja za aterosklerozo.

Zaključek

Naša raziskava je pokazala, da je prevalenca PAOB pomembno pogostejša pri diabetikih z mikroalbuminurijo. Tudi dosedanje prospektivne epidemiološke študije so ugotovile večjo incidenco aterosklerotičnih zapletov pri sladkornih bolnikih z mikroalbuminurijo (8, 11, 17, 18). Glede na to, da so diabetiki z nefropatijo posebej ogrožena podskupina, je določanje mikroalbuminurije s ciljem pravočasnega zdravljenja drugih dejavnikov tveganja za aterosklerozo ter preprečevanja aterosklerotičnih zapletov upravičeno.

Literatura

1. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46–51.

2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 434-44.
3. Widmer LK, Stahelin HB, Nissen C, Da Silva A. *Venen-Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen*. Bern-Stuttgart-Wien: H. Huber Verlag, 1981: 181-203.
4. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K et al. Microalbuminuria. *Diabetes Care* 1992; 15: 1181-91.
5. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham Study. *Am Heart J* 1984; 8: 1347-52.
6. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26.
7. Gall MA, Rossing P, Skott P et al. Prevalence of micro and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (noninsulindependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34: 655-61.
8. Haffner SM, Stern MP, Gruber MKK, Hazuda HP, Mitchell BD, Peterson JK. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects. *Arteriosclerosis* 1990; 727-31.
9. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ 3d et al. The epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus: population based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* 1988; 37: 405-12.
10. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 1990; 300: 297-300.
11. Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up-study of 503 patients. *Diabetic Med* 1988; 5: 126-34.
12. Straub H, Ludwig M. *Der Doppler Kurs*. München-Bern-Wien: W Zuckschwerdt Verlag; 1990: 80-100.
13. Mlačak B. Fizička neaktivnost kao rizički faktor za nastanak arterijske okluzivne bolesti. *Liječ Vjesn* 1985; 107: 184-7.
14. Heinrich J, Schulte H, Balleisen L, Assman G, van de Loo J. Predictive value of haemostatic variables in the PROCAM-Study. *Thromb Haemostas* 1991; 65: 815-5.
15. Wilhelmsen L, Svaerdsudd K, Korsan-Bengsten K, Larson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-5.
16. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-63.
17. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Incidence of gross proteinuria in olderonset diabetes: a population-based perspective. *Diabetes* 1993; 42: 381-9.
18. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988; 2: 530-3.
19. Reddi A, Ramamurthi R, Miller M, Dhuper S, Lasker N. Enalapril improves albuminuria by preventing glomerular loss of heparan sulfate in diabetic rats. *Biochemical Med Metab Biol* 1991; 45: 119-31.
20. Yudkin JS. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. *Be Med J* 1993; 306: 1313-18.
21. Marshall SM. Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabetic Med* 1991; 8: 706-11.

Strokovni prispevek/Professional article

SOCIALNOMEDICINSKI VIDIKI ŠOLSKE MEDICINE

SOCIO-MEDICAL ASPECTS OF THE SCHOOL MEDICINE

Marjan Premik

Inštitut za socialno medicino, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1105 Ljubljana

Prispelo 1998-03-26, sprejeto 1998-05-08; ZDRAV VESTN 1998; 67: 419-26

Ključne besede: zdravstveno varstvo; otroci; umrljivost; zbolelost; nevarnostni dejavniki; kakovost; zdravje**Key words:** health care system; children; mortality; morbidity; perilous factors; quality; health

Izvleček – Izhodišča. Iz zgodovine zdravstvenega varstva otrok v Sloveniji izhaja, da so se programi, dejavnosti in institucije na tem področju spreminjale s spreminjanjem tehnologij in družbenih vrednot, vendar so zdravstveni cilji (čim boljše zdravje, čim višja kakovost oskrbe in čim bolj približana dejavnost) ostali nespremenjeni. V tem razvojnem smislu lahko tudi vrednotimo šolsko medicino.

Zaradi bioloških in socialnih značilnosti klasični kazalniki zdravstvenega stanja šolarjev (umrljivost, zbolelost ipd.) ne odsevajo vseh njihovih zdravstvenih potreb. Raznoliki in intenzivni nevarnostni dejavniki, ki so jim izpostavljeni šolarji, kažejo bolezenske posledice šele v odraslem obdobju. Takšna narava problemov zahteva predvsem odkrivanje nevarnostnih dejavnikov in preventivno ukrepanje v kontekstu izobraževanja šoli, medsebojnih odnosov v družini, specifičnih potreb mladih (spolne težave, zlorabe, duševne motnje, prestopništvo itd.) in koordinacije različnih dejavnosti za mladino. Šolska medicina je specifična dejavnost, ki lahko z zdravjem povezane probleme obvladuje, če deluje iz socialnomedicinskih stališč na ravni primarnega zdravstvenega varstva. Za uresničitev socialnomedicinskega poslanstva šolske medicine so potrebni jasni nacionalni programi, določene javnozdravstvene pristojnosti in posebej usposobljeni zdravniki.

Zaključki. Šolska medicina (ne samo) v Sloveniji je vpeta med klinično pediatrijo na eni in socialno medicino oz. javnim zdravstvom na drugi strani. Ustrezna integralna umestitev šolske medicine znotraj tega razpona je izziv za naše in evropsko zdravstvo ter širšo socialno politiko.

Abstract – Background. It derives from the children health protection history in Slovenia that programmes, activities and institutions in this field have been being modified by changing of technologies and social values, but the health objectives (the best possible health, the highest possible quality of care, and the most possible accessibility) have remained unchanged.

Due to biological and social characteristics the classical indexes of the pupils state of health (mortality, morbidity, etc.) do not reflect all their medical needs. Heterogeneous and intensive perilous factors which the pupils are exposed to, show the consequences of illness in the adult period. Such a nature of problems demands to reveal above all the perilous factors and the preventive measure in the context of the school education, interactive relations in the family, specific needs of the youth (sexual troubles, abuses, mental disturbances, delinquency, etc.), and co-ordination of different activities youth. The school medicine is a specific activity which can control the problems connected with health if it functions, from socio-medical viewpoints, on the level of the primary health protection. To realise the socio-medical mission of the school medicine, precise national programmes, defined public medical competence, and specially qualified physicians are necessary.

Conclusions. The school medicine (not only) in Slovenia is inserted between the clinical paediatrics on one, and the social medicine or public health service on the other side respectively. A proper integral inclusion of the school medicine inside this span is a challenge for our and European health care service, and a more comprehensive social policy.

Uvod

Vpogled v zgodovino šolske medicine v Sloveniji kaže (1), da je ta z določenim časovnim zaostankom sledila razvojnim obdobjem javnega zdravstva (tab. 1).

Čeprav so osnovni cilji in naloge šolske medicine v smislu čim boljšega zdravja, čim višje kakovosti oskrbe in čim bolj približane dejavnosti (equity) ostali enaki, se je njen javnozdravstveni pomen spreminjal. Na začetku je bila šolska medicina izrazito preventivna dejavnost. S postopnim povečevanjem kadrovskih zmogljivosti pa je ta dejavnost sledila načelu celovitosti v medicini (preventiva, kurativa in socialna medicina). Poleg preventive (nadzor in ukrepanje) se je v

šolsko medicino vključevalo vse več elementov kurative, ki v zadnjem času močno prevladuje (graf 5). Sodeč po teh znakih se v šolski medicini kažejo pojavi neuravnoteženosti in ogroženosti tako glede načela celovitega pristopa kot tudi možnosti šolskih zdravnikov, da bi socialnomedicinsko intervenirali.

Nedvomno je več dejavnikov, ki pogojujejo takšno novodobno razvojno tendenco šolske medicine v Sloveniji. Med dejavniki, ki pomembneje socialnomedicinsko izstopajo, so: sprememba socialne filozofije, spremembe v sistemu zdravstvenega varstva, spremembe v organizaciji zdravstvene dejavnosti, obveznega opredeljevanja zavarovancev za osebnega zdravnika, zlasti pa nedorečenost nacionalnih preven-

Tab. 1. Pomembnejša razvojna obdobja javnega zdravstva in šolske medicine.

Tab. 1. More important public health and school medicine developing periods.

Razvojna obdobja javnega zdravstva	Nekateri mejniki šolske medicine
I. obdobje Sanitarna faza javnega zdravstva (1840-1900)	
II. obdobje Razvoj preventivnih institucij (1900-1930)	1909 dva šolska zdravnik 1929 40 šolskih dispanzerjev
III. obdobje Terapevtska faza javnega zdravstva (1930-1974)	1956 prvi specialisti šolske higiene 1973 specializacija iz šolske medicine
IV. obdobje »Novo javno zdravstvo« (1974-)	1980 dispanzer v vsaki občini 1987 strok. navod. za šol. disp. 1991/1992 Ustava - Zdr. zakoni 1994 predlog opustitve specializacije iz šolske medicine?
- jasni cilji, lastne izkušnje, equity	
- kritično raziskovanje determinant zdravja	

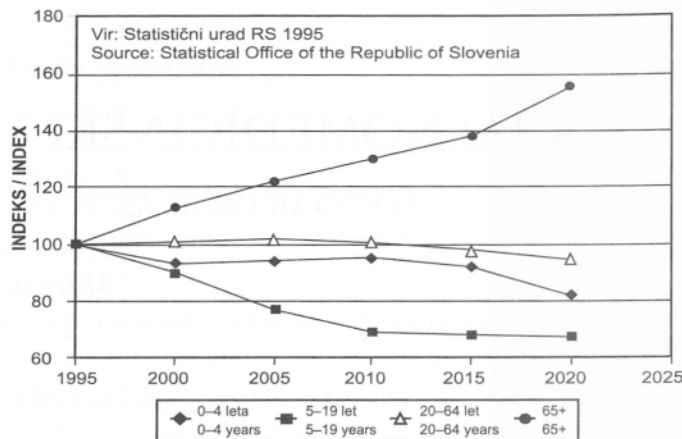
tivnih programov. S tega, socialnomedicinskega zornega kota želimo prispevati k analizi šolske medicine v Sloveniji in nakazati možne usmeritve za njen nadaljnji razvoj.

Socialna filozofija in zdravstveno varstvo otrok

Po letu 1991 se v Sloveniji spreminja teorija in praksa zdravstvenega varstva (ZV), katerih odraz najdemo v Zakonu o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju ter Zakonu o zdravstveni dejavnosti (2, 3). Prejšnji vidik samoupravne in socializiranega, k populacijskim problemom orientiranega sistema zdravstvenega varstva se nadomešča z globalnim nacionalnim planiranjem in prepuščanjem skrbi za lastno zdravje posameznikom. Čeprav bi težko govorili o stabilno izoblikovanem in usklajenem konceptu ZV v Sloveniji, lahko v grobem ugotovljamo, da postaja v Sloveniji dominanten individualističen model socialne blaginje, katere glavne značilnosti so utilitarizem, selektivnost, pluralizem in svobodna izbira. Medtem ko prehod na individualistično sociopolitično filozofijo pri zagotavljanju zdravstvenega varstva odraslih ne povzroča večjih težav, pa je zaradi bioloških (rast in razvoj), socialnih (nesamostojnost) in zdravstvenih značilnosti (zaščita, preventiva in promocija) populacija otrok postala bolj ogrožena (za otroka po Konvenciji o otrokovih pravicah štejemo vsako osebo, ki še ni dopolnila osemnajst let) (4). Populacije otrok ni mogoče v celoti prepustiti utilitarizmu in individualističnemu pristopu k zdravju, med drugim tudi zaradi mednarodno sprejetih pravic otrok in tradicionalnih vrednot socialnega varstva v Sloveniji, kot tudi zaradi specifičnega, na otroke vezanega javnozdravstvenega obvladovanja nalezljivih bolezni.

Za področje zdravstvenega varstva otrok je treba ohraniti model socialnega blagostanja, za katerega je značilna univerzalnost, enakost, pravice do zdravstvenega varstva in solidarnost. Navidezni konflikt dveh nasprotujočih se socialnih filozofij je na doseženi socialni, gospodarski in kulturni razvojni stopnji Slovenije mogoče preseči s tankočutno kombinacijo pristopov, ki so najbolj prilagojeni zdravstvenim potrebam različnih skupin prebivalstva. Socialna medicina se torej zavzema za uveljavitev socialnega modela blaginje na posebnem področju zdravstvenega varstva otrok in mladostnikov. Takšna usmeritev izhaja iz preteklega razvoja in uspehov, ki smo jih v Sloveniji na tem področju dosegli, pri čemer je zaradi demografske ogroženosti Slovenije (5) poudarek na vzdrževanju in zviševanju dosežene kakovosti zdravstvenega varstva otrok še posebej pomemben (graf 1).

Razlike med zdravstvenim varstvom odraslih in zdravstvenim varstvom otrok (tab. 2) so poleg tradicionalno socialnih vrednot pogojene še z biološkimi, medicinskimi, ekonom-



Graf 1. Predvideni indeks gibanja posameznih starostnih skupin prebivalstva v Republiki Sloveniji do leta 2020.

Graph 1. Anticipated index of the particular population age groups movement in the Republic of Slovenia till 2022.

Tab. 2. Prevladujoče razlike med zdravstvenim varstvom odraslih in zdravstvenim varstvom otrok.

Tab. 2. Prevailing differences between adults and children health care.

Značilnosti	Zdravstveno varstvo odraslih	Zdravstveno varstvo otrok
Odgovornost	osebna	javna
Namen	odgovor na zahteve uporabnikov	odgovor na potrebe varovancev
Cilji	dostopne in kakovostne storitve	enakost do zdravja in zdrav. varstva (equity)
Strokovno delo	kurativa	preventiva
Financiranje	plačevanje po storitvah	financiranje programov
Dosežki	zadovoljstvo bolnikov	boljše zdravje populacije
Merjenje rezultatov	uspešnost - opravljeno delo	učinkovitost - kazalniki zdravstvenega stanja
Vloga države	majhna	velika

skimi in organizacijskimi značilnostmi ter potrebami (tab. 3). Iz shematskega prikaza značilnih socialnomedicinskih podarkov zdravstvenega varstva otrok izhaja, da se pretežno biološka ogroženost v zgodnjem otroštvu postopoma zamenjuje s pretežno socialno ogroženostjo v kasnejšem obdobju (adolescenca).

Spremembe v sistemu zdravstvenega varstva

Glavne spremembe v sistemu zdravstvenega varstva, ki posredno in neposredno vplivajo na izvajanje zdravstvenega varstva otrok v Sloveniji, so: uvajanje novih subjektov, spremembe na področju mreže, uvedba pogodbenih odnosov ter vzpostavitev obveznega in prostovoljnega zavarovanja in opredelitev ter način zagotavljanja osnovnega zdravstvenega varstva.

Uvajanje novih subjektov oziroma nove vloge posameznih nosilcev v sistemu zdravstvenega varstva se kaže predvsem v poudarjeni odgovornosti posameznikov za svoje zdravje ter dejstvu, da je odgovornost za določitev in vzdrževanje primarne zdravstvene dejavnosti prepuščena občinam. Odgovornost države za zdravje se kaže v tem, da je vlada zadolžena za zagotavljanje zdravega okolja in zdravega življenja, s

Tab. 3. *Shematski prikaz značilnih socialnomedicinskih vidikov zdravstvenega varstva otrok.*Tab. 3. *Schematic presentation of the children characteristic socio-medical health care aspects.*

Socialnomedicinski vidiki varstva otrok	Dojenčki	Predšolski in šolski otroci 1-11 let	Adolescenti 12-18 let
Demografija	18.380 (0,92%)	127.367 (6,4%)	204.301 (10,2%)
Umrljivost	4,8 na 1000 (NMR: 3,2; PNMR: 7,9)	0,2 na 1000	0,7 na 1000
Trend	padajoč	padajoč	padajoč
Vzroki smrti	neonatalni: - prematurusi - zahirančki - kong. anom. postneonatalni: - okužbe - kongenit. anom. - poškodbe	poškodbe, kongenit. anom., malignomi, nalezljive bolezni, gastroenteritis	poškodbe neoplazme
Zbolewnost	postneonatalni: - okužbe - kong. anom. - poškodbe	ak. somatske bol.: - respiratorne bolezni - infekcijske in parazitarne bolezni - poškodbe kron. somat. bol.: - kong. anom. - astma »Nova obolevnost« (vedenjske, čustvene in učne motnje)	telesni in duševni problemi, kronične bolezni, hibe, oviranost, problemi zob, patologija kože
Dejavniki tveganja	Biol. ogrož. Socioek. ogrož.	Socioek. ogrož. Biol. ogrož.	Način življenja: - alkohol - kajenje - zloraba drog - spolna aktiv. - nosečnost - SPB Prehr. nav.: - anorexia nerv. - bulimija - debelost
Socialnomedicinska obravnava in preventiva	Iden. rizič. staršev: starost mater intraut. infekc. prejšnje bol. matere reprodukcija hered. bol. nezaž. noseč. visoko riz. noseč. ogroženi dojenčki	Imunizacija - cepilni program Presejavanja: - kriteriji - vrsta skriningov Prevenција spec. zdrav. prob. - poškodb, - psihosoc., - zobni karies, - preprečevanja zbole- vanja odraslih	- spolnost - zloraba drog - poškodbe
Organizacijsko zdravstveni dejavniki na primarni ravni	Otroški dispanzerji, spec. pediatrična dejavnost	Otroški in šol. dispan- zerji, spec. ped. dejav- nost, splošna medicina	Šolski dispanzerji, dejavnost sploš. med. spec. dejavnosti

tem pa tudi za izvajanje preventivnih javnozdravstvenih programov in promocijo zdravja.

Spremembe na področju mreže izvajalcev zdravstvenih storitev se kažejo predvsem z uvajanjem zasebnosti. Slovenija je v preteklosti razvila razvejano mrežo javnih zavodov na primarni, sekundarni in terciarni ravni. Zakonodajalec je želel z uvedbo zasebnega dela v zdravstvu kakovostno dopolniti obstoječo mrežo javnih zdravstvenih zavodov. Vendar je do sprejema plana zdravstvenega varstva omejil širjenje mreže zdravstvenih institucij in s tem vezal podelitev koncesije za zasebno delo le v okviru obstoječe mreže (mreža se ne sme povečevati).

Nova zakonodaja je uvedla obvezno in prostovoljno zavarovanje. Sistem zdravstvenega zavarovanja pri nas temelji na tako imenovanem Bismarkovem modelu (primer: Nemčija, Francija itd.), ko se sredstva za obvezno zdravstveno zavarovanje zberejo na osnovi prispevkov delodajalcev in delojemalcev ter drugih zavezancev (za razliko od tako imenovanega Beveridgovega modela, kjer se sredstva zbirajo s po-

močjo davkov; primer: Velika Britanija, Švedska itd.). Model obveznega zdravstvenega zavarovanja je v Sloveniji, tako kot v večini drugih evropskih držav, dopolnjen s prostovoljnim zavarovanjem z možnostjo zagotavljanja višjega standarda ali širših pravic. Z vzpostavitvijo zdravstvenega zavarovanja so se uvedli pogodbeni odnosi. Na osnovi pogajanj se predstavniki poglavitnih nosilcev sistema (države, izvajalcev in nosilca obveznega zavarovanja - ZZS) dogovorijo za program zdravstvenih storitev in globalno delitev sredstev, določenih s finančnim načrtom ZZS. V Sloveniji so se razpoložljiva javna finančna sredstva za zdravstvo v zadnjih letih uokvirila na višino okoli 7% BDP (6).

Temeljita analiza celotnega sistema bo lahko šele v daljšem časovnem obdobju odgovorila, kakšne prednosti in pomanjkljivosti so prinesle te spremembe v sistem zdravstvenega varstva v Sloveniji. Danes lahko predvsem z vidika primarnega zdravstvenega varstva otrok ugotovljamo, da je več dela usmerjenega v kurativno usmeritev in nazadovanje nekaterih preventivnih aktivnosti ter pomanjkanje javnozdravstvenega ukrepanja.

Seveda je treba ločiti pomanjkljivosti, ki izhajajo iz zakonodaje, in pomanjkljivosti, ki izhajajo iz neuresničene zakonodaje, ker še ni dokumentov, ki bi jih po zakonu morali pripraviti ustrezni državni organi. Z vidika zdravstvenega varstva otrok je pomembna pomanjkljivost zakonodaje v tem, da na primarni ravni ne določa več aktivnega (dispanzerskega) zdravstvenega varstva otrok, kar bega izvajalce preventivnih programov. Izvedbeno določilo obveznega opredeljevanja zavarovancev za osebnega zdravnika pa predvsem mladostnikom lahko pomeni resno oviro glede dostopnosti do zdravstvenega varstva. Te in podobne težave v velikem delu slonijo tudi na dejstvu, da pristojni državni organi do kon-

ca leta 1997 niso uspeli pripraviti nacionalnih preventivnih programov (v pogledu: vsebine, obsega, kakovosti, izvajalcev, sredstev in nadzora) ali vsaj navodil za njihovo izvajanje. Izvajanje nacionalnih preventivnih programov so v glavnem prepustili delovni inerciji izvajalcev ter »dobri volji« financerjev (največkrat ZZS). Te pomanjkljivosti imajo za posledico oz. se odražajo v zmanjšani intenzivnosti preventivnega dela, v preusmerjanju strokovnega razvoja in v krčenju specifične mreže (npr. zmanjševanje specializacij iz šolske medicine, nedoločen obseg in viri finančnih sredstev za preventivno delo, zapiranje šolskih zobnih ambulant in podobno).

Demografske značilnosti

Če izhajamo iz demografskih kazalnikov za Slovenijo v letu 1996, ugotovimo, da predstavlja populacija otrok od 0 - 18 let le 17,5% prebivalstva (dojenčki: 18.380 ali 0,92%; otroci od 1 do 11 let: 127.367 ali 6,4% in adolescenti 204.301 ali 10,2%).

Razvojno gledano, je zaradi neugodne starostne strukture in trendov (5) Slovenija demografsko ogrožena (graf 1).

Umrljivost

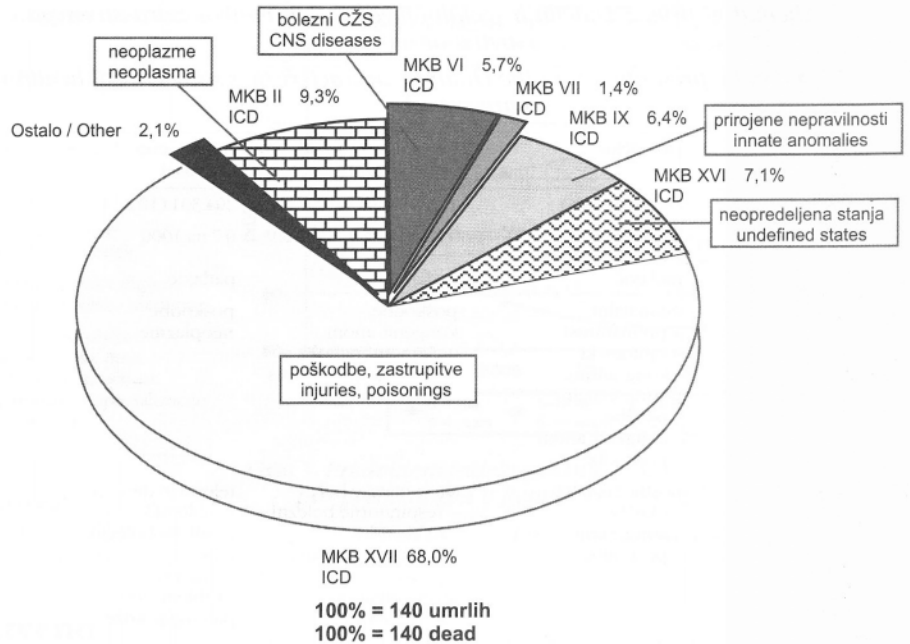
V zvezi s specifično umrljivostjo ugotavljamo, da so trendi specifične umrljivosti otrok v Sloveniji še vedno padajoči. V Sloveniji je leta 1996 umrlo: 4,8 dojenčka na 1000 živorojenih (neonatalna umrljivost 3,2 na tisoč in perinatalna umrljivost 7,9 na tisoč), 0,2 otroka na tisoč v starosti 1 do 11 let in 0,7 adolescenta na tisoč. Vzroki smrti se z višanjem starosti kvantitativno spreminjajo in kažejo v različnih starostnih obdobjih značilne razlike. Struktura vzrokov smrti (graf 2) kaže (7), da sodi velik del te umrljivosti v okvir preventabilnih smrti (eksogeni vzroki zlasti v obdobju adolescence).

Zbolevnost

Poleg umrljivosti lahko zdravstveno stanje šolarjev prikažemo s klasičnimi kazalniki zbolevnosti, ki pa zaradi bioloških in socialnih značilnosti šolarjev ne odsevajo večinskih zdravstvenih problemov oziroma potreb te populacije (graf 3). Pogostost bolezni, poškodb in stanj (po skupinah MKB), ugotovljenih v dejavnosti šolske in splošne medicine pri šolarjih v Sloveniji leta 1996 (7), kaže, da se poleg klasične patologije z vse večjo intenzivnostjo pojavlja tudi tako imenovana »nova zbolevnost«, ki se izraža v vedenjskih, čustvenih in učnih motnjah. Pogosti in značilni telesni in duševni problemi so največkrat povezani s samopodobo posameznika (zunanji videz, hibe, problemi z zobmi, kožo ipd.) in socialno vpetostjo v družinsko, vrstniško in šolsko okolje. Problem te populacijske skupine so izjemna intenziteta in raznolikost dejavnikov, ki so jim posamezniki izpostavljeni v tem obdobju. Kronične somatske in duševne posledice te izpostavljenosti pa se velikokrat pokažejo šele pozneje v odraslem obdobju.

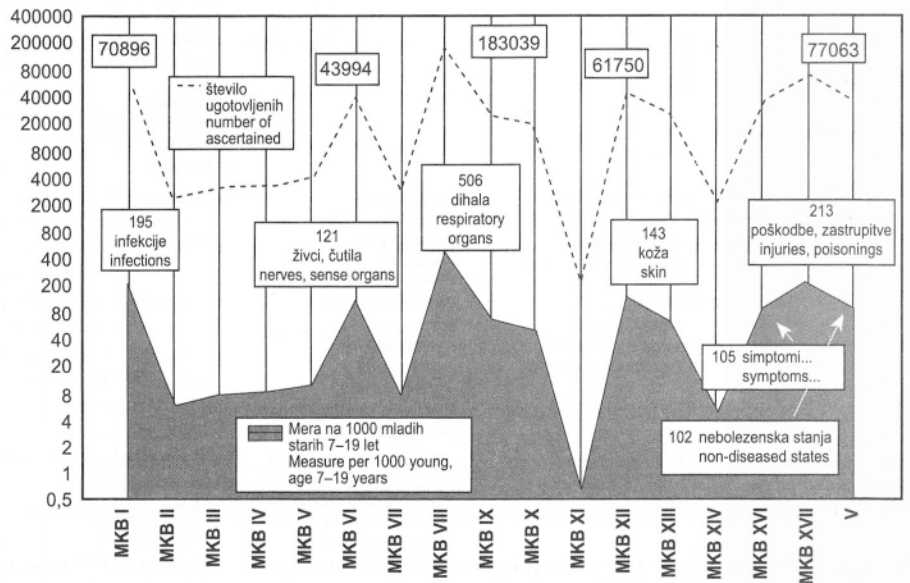
Dejavniki tveganja

Šolarji pomenijo biološko homogeno, vendar psihosocialno izjemno dinamično populacijsko skupino. Poleg biološke ogroženosti zaradi hitrega razvoja in rasti so posamezniki v tej skupini močno ogroženi tudi zaradi številnih dejavnikov okolja. Obdobje od otroštva do odraslosti je zaznamovano s procesom prehoda od pogojev relativne odvisnosti od staršev do samostojnosti, kar ima seveda izjemen pomen za njihovo kasnejše »odraslo« zdravje. Šolarji v večji ali manjši meri trpijo zaradi teh globokih sprememb. Rastejo v višino, spreminjajo obliko telesa, razvijajo sekundarne spolne znake, dozori jim spolni organi, kar spremljajo spolne



Graf 2. Struktura vzrokov smrti pri šolskih otrocih (7-19 let) v Sloveniji v letu 1996.

Graph 2. Schoolchildren (7-19 years) cause of death percentage in Slovenia in 1996.



Graf 3. Bolezni, poškodbe in stanja, ugotovljena v dejavnosti šolske in splošne medicine po skupinah MKB v Sloveniji v letu 1996.

Graph 3. Selected diagnoses documented in school children health services and general practices per ICD groups in Slovenia in 1996.

potrebe in fantazije. Vse to pri njih povzroča velikanske čustvene preobrate, izgubo samozaupanja, strah, tesnobo in zmedenost. Razvije se razumska kritičnost, ki jo spremlja potreba po odklanjanju vrednot staršev, medtem ko se istočasno pojavlja potreba po ohranjanju drugačnih odnosov s starši, kar lahko pri enih in drugih izzove jezo, strah in bolečino.

Potrebo po avtonomiji ter razvoju življenjskega stila, kariere in dela doživljajo mladostniki z negotovostjo glede lastne identitete, kar se lahko sprevrže v obup ali pa v spreminjajoča se razpoloženja (muhavost).

Blodeče, brezciljne, včasih vznemirjljive in moteče otroške občutke želijo mladostniki zapustiti, hkrati pa vzdržujejo hrepenenje po tem, da bi jih obdržali.

Mladostnikom primanjkuje izkušenj in pogosto imajo globoko usidrano nezaupanje do odraslih in sebe. Čeprav se močno trudijo, da bi dosegli svobodo, občutijo veliko breme odgovornosti za odločitve pri posameznih akcijah. Zaradi pomanjkanja izkušenj pogosto prihaja do napačnih odločitev in preizkusov različnih vedenjskih vzorcev, kar lahko povzroča trpljenje njih samih in drugih. Ker težko živijo in delajo z dvomi, ki jih obkrožajo, so bolj občutljivi za pritiske, kot so sami pripravljene priznati. Vrstniki in mediji lahko npr. izvajajo velik pritisk na odraščajočo mladino, ki se jim le težko upira.

Pogosto hipohondrični mladostniki izkazujejo malo zaupanja do zdravnikov, njihova notorična kljubovalnost in trma kljub veliki potrebi po sodelovanju in podpori staršev ter šolnikov ustvarja na tem področju velike probleme. Neustrezno razumevanje samih sebe, nelagodnost (ženiranost) v javnosti, težave pri vzpostavljanju medsebojnih odnosov so dobro poznane. Pojavijo se lahko agresivna in nasilna dejanja ter druge oblike slabega vedenja in prestopništva. Nekatere napačne odločitve se kažejo tako, da se mladostniki pridružujejo različnim kultom in izkazujejo svojo drugačnost s tem, da imajo posebna oblačila in svojevrstne pričeske. Bolj resne za njih in za družbo pa so nevarne poti za doseganje navideznih rešitev, ki vključujejo (8, 9):

- pitje alkohola, uporabo in zlorabo drog,
- agresivno obnašanje in delikvenca,
- bežanje od doma in beganje,
- promiskuitetno spolno vedenje, nosečnost, SPB,
- potrto, prestrašeno, nezmožnost učenja in dela,
- odmikanje družabnim stikom in osamljenost,
- ogrožanje življenja zaradi prehitre vožnje in drugih »junaštev«,
- anorexia in druge prehrabene motnje,
- predoziranje zdravil in poskusi samomorov.

Socialnomedicinska obravnava in preventiva

Šolska populacija je zlasti v obdobju mladostništva manj biološko, zato pa mnogo bolj socialno ogrožena, kar se vidi v številnih, pretežno psihičnih in socialnih, manj pa somatskih problemih. Zgodnja identifikacija nevarnostnih dejavnikov in prilagojeno preventivno ukrepanje ima pomembno, na daljši čas tudi merljivo prognostično vrednost. Specialne, specifičnim potrebam mladih prilagojene preventivne aktivnosti, ki jih izvaja šolska medicina, vključujejo sistematično imunizacijo, preventivne preglede (screeningi), zdravstveno vzgojne aktivnosti ter svetovanja in posvetovanja (za šolarje, učitelje in starše), največkrat v povezavi s spolnimi težavami, zlorabami vseh vrst, duševnimi motnjami in prestopništvom. Povezanost oz. sodelovanje šolske medicine z drugimi medicinskimi (psihiatrija, stomatologija, splošna medicina ipd.) in nemedicinskimi strokami (psihologija, socialno delo, pedagogika, sociologija ipd.) je nujno potrebno.

Tudi Svetovna zdravstvena organizacija opozarja (10), da je treba zaradi zdravja mladostnikov razvijati posebno strategijo, ki se nanaša predvsem na:

- zbiranje, analiziranje in širjenje znanj, ki zadevajo zdravje in razvoj mladostnikov,
- zagovarjanje politike zdravja mladostnikov v vseh sektorjih družbe,
- ustvarjanje in krepitev aktivnosti, naravnanih v bolj zdrav način življenja, in preprečevanje zdravstvenih problemov pri mladih,

- usposabljanje in senzibiliziranje ključnih skupin in posameznikov za vzpostavljanje in izboljšanje stikov z mladostniki,

- krepitev zdravstvenih dejavnosti, ki zdravijo in obravnavajo zdravstvene probleme mladih, in

- vključevanje mladih v razvojne in uporabne raziskovalne, edukacijske, zagovorniške in intervencijske programe, ki so namenjeni mladini.

Za takšen programski okvir se mora šolska medicina posebej usposablјati tako, da bo lahko zdravstvene probleme aktivno (dispanzersko) obvladovala s širših socialnomedicinskih stališč na ravni primarnega zdravstvenega varstva.

Kadri, delo in organizacija dejavnosti šolske medicine

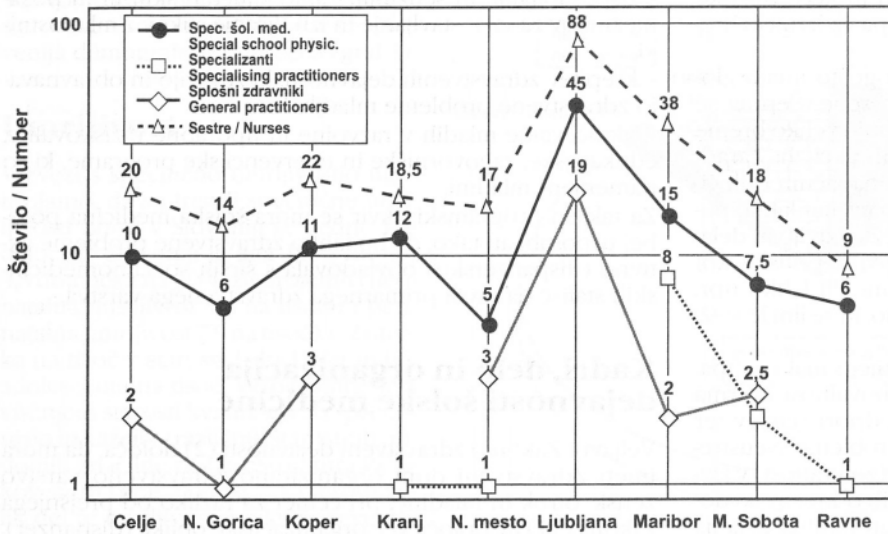
Veljavni Zakon o zdravstveni dejavnosti (2) določa, da mora imeti Zdravstveni dom organizirano zdravstveno varstvo žensk, otrok in mladine, pri čemer za razliko od prejšnjega zakona (11) ne določa več organizacijske oblike (dispanzer), niti dispanzerske metode dela (aktivno zdravstveno varstvo). Program dejavnosti šolske medicine v Sloveniji izvajajo zdravniki in drugo zdravstveno osebje, ki glede na številčnost, specializiranost ter naravo opravljenega dela kažejo različno območno razporejenost. Stanje na tem področju v letu 1996 kaže (7), da v šolski medicini ni homogene kadrovske zasedbe in da prevladuje kurativno delo nad preventivnim (graf 4 in 5).

Relativno zadovoljiva specializirana kadrovska zasedba v dejavnosti šolske medicine se kaže na območjih Ljubljane in Maribora. To se odraža tudi v manjšem številu posegov zdravnikov splošne medicine pri šolski populaciji na teh dveh območjih. Obnavljanje specialistov šolske medicine je v zadnjem času upočasnjeno zaradi novih zamisli (delno podprtih s pravili zdravstvenega zavarovanja), ki jih po eni strani zagovarja družinska medicina (po načelu splošnosti ji pripada celotna populacija - od rojstva do smrti) in pediatrija, ki verjetno zaradi »racionalizacije« specializacij ne priznava šolske medicine kot samostojne stroke, ampak jo uvršča v pediatrijo - dispanzerska šolska pediatrija)

Razprava o nekaterih razvojnih dilemah šolske medicine

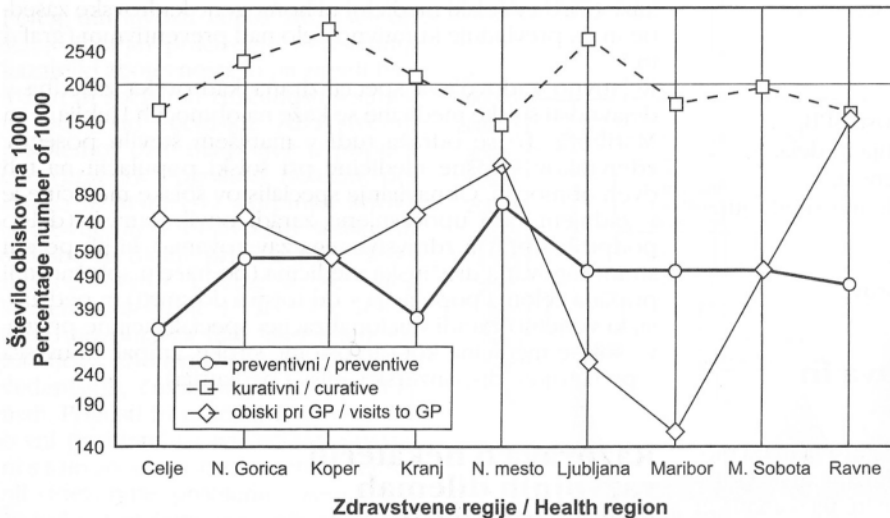
Pobude, da se šolska medicina kot samostojna specializacija ukine oz. da se usposabljanje za obvladovanje zdravstvenih problemov šolarjev uvrsti v program specializacije iz pediatrije, bo treba še proučiti, zlasti z vidika socialnomedicinskih razsežnosti in nadaljnega razvoja zdravstvenega varstva šolarjev v Sloveniji. Med drugim bi ukinitve naziva in programa specializacije iz šolske medicine šolarjem otegnila neposrednega javnozdravstvenega zagovornika v odnosu do šolskih, upravnih in civilnih institucij.

Posebna usposobitev šolske medicine kot razpoznavne strokovne dejavnosti zahteva svojo pedagoško in raziskovalno infrastrukturo, ki jo slovenska šolska medicina do sedaj ni zadovoljivo razvila. Naslanjanje na Katedro in Kliniko za pediatrijo ustrezno pokriva kurativni del potreb šolske medicine, medtem ko je potrebno javnozdravstveni oziroma socialnomedicinski del potreb zagotoviti na Katedri za higieno, socialno medicino in medicino dela v sodelovanju z Inštitutom za varovanje zdravja (analitične metode, komunikacije, svetovalne tehnike, javnozdravstveno ukrepanje, aktivno zdravstveno varstvo ipd.). Za vzpostavitev tako sestavljene pedagoške in raziskovalne infrastrukture bodo morala poleg ožje stroke (šolske medicine) svoj interes izraziti tudi



Graf 4. Distribucija kadrov v šolski medicini po regijah v letu 1996.

Graph 4. Distribution of personnel in the school children health services by regions in 1996.



Graf 5. Relativne frekvence registriranih obiskov šolskih otrok po zdravstvenih regijah v letu 1996.

Graph 5. Registered schoolchildren attendances relative frequency by health regions in 1996.

ustrezna ministrstva (Ministrstvo za zdravstvo, Ministrstvo za šolstvo in šport), načelno soglašati pa tudi kompetitivne strokovne asociacije. Obvladovanje socialnomedicinskih potreb šolarjev bo možno, če jim bo šolska medicina približana v kontekstu sprejemljivosti in dostopnosti ter analitično in intervencijsko usposobljena za celostno odpravljanje telesnih, duševnih in socialnih problemov.

Nasprotujoči si (včasih celo izključujoči se) mnenji: eno, da lahko splošni/družinski zdravniki, drugo pa, da lahko specialisti pediatri v celoti zamenjajo šolske zdravnike, sta zaradi subtilnih, z naravo šolarjev povezanih zdravstvenih problemov, sedanjim sistemom izobraževanja, načinom dela ter pričakovanji uporabnikov pristranski in do neke mere zavajajoči. Specifična znanja in metode dela, ki jih razvijata obe specialnosti, jima vsekakor omogočajo, da lahko ustrezno in učinkovito odgovorita na klasične medicinske zahteve v

zvezi z diagnozo bolezni in zdravljenjem in sta glede tega temeljni, komplementarni in nepogrešljivi stroki na področju primarnega zdravstvenega varstva. Obe našteti stroki pa brez dopolnilnega izobraževanja in specifičnega usposabljanja nista dovolj pripravljene oz. strokovno prilagojene za aktivno poseganje pri odpravljanju dejavnikov tveganja in ukrepanju z zdravjem povezanih psihosocialnih motenj in težav pri mladostnikih. Ta dejstva vse močnejše spoznava tudi razviti zahodni svet, ki v preteklosti zaradi socioekonomskih razmer ni razvil šolske medicine, kot jo poznamo pri nas. Na »novo« iščejo strokovne in organizacijske oblike za pomoč mladostnikom (12-15), ki na razvojni poti med otroštvom in odraslostjo potrebujejo svoje centre/dispanzerje, ki jih poznajo in jim zaupajo. Posebna značilnost teh centrov/dispanzerjev je, da lahko v njih mladostniki »uletijo« brez napotitve ali posebnega razloga. Pestrost psiholoških, socialnih in zdravstvenih razlogov je tako velika (najpogosteje povezana s spolnostjo, družino, stanovanjem, civilnimi pravicami, delom in zaposlitvijo, vzpostavljanjem socialne mreže, problemi drog, alkoholom, anorexio ali preobilno prehrano, aknami, menstrualnimi motnjami, zaskrbjenostjo s spolnimi značilnostmi), njihove možne posledice pa tako hude, da morajo ti centri biti ves čas odprti. Sodelovanje šolskih zdravnikov v teh centrih z drugimi strokovnjaki za mladostniške probleme je neogibno potrebno. Ustrezna nevsiljiva organiziranost in velika dostopnost šolske medicine že sama po sebi pomeni del tehnologije dela z mladimi.

Starostni dejavnik igra pomembno vlogo glede uporabe zdravstvene dejavnosti. Nekateri mladostniki čutijo, da so prerasli pediatrične otroške dispanzerje. Ne počutijo se prijetno v čakalnicah z dojenčki in malimi otroci. Neradi obiskujejo tudi splošne ambulante zaradi občutka, da bo motena njihova zasebnost in obsojano njihovo obnašanje. Idealno je, da ima vsaka oseba svo-

je medicinsko pribežališče. Če to v določeni organizacijski shemi ni možno, je treba iskati druge možnosti.

Napovedovano »ukinjanje« oziroma spreminjanje specializacije iz šolske medicine se pogostoma utemeljuje s približevanjem Evropski uniji (EU) in uskladitvijo regulacij, za kar pa ni dokumentiranih osnov. V okviru EU namreč velja sporazum (Treaty on European Union - Maastricht, art.129), da ostaja preventivno zdravstveno varstvo mladih še naprej v nacionalni pristojnosti posameznih držav članic. EU se zavzema za transnacionalno sodelovanje vseh, ki so vključeni v preventivno zdravstveno varstvo mladih, zlasti prek skupnih raziskovalnih projektov (16), izmenjave rezultatov dela, s pomočjo publikacij in strokovno-znanstvenih sestankov. Javnozdravstveni strokovnjaki iz EU dajejo poseben poudarek širitvi evropske mreže zdravih šol (European Network of Health Promoting Schools - ENHPS). Na osnovi

dosedanjih izkušenj pričakujejo, da se bo prek ENHPS izkazala učinkovitost in inovativnost multisektorskega dela (posebej med izobraževalnim in zdravstvenim sektorjem). Šola je priznana kot pomembna povezava med zdravstvom in edukacijo. V tem kontekstu so tudi slovenske izkušnje s šolsko medicino zanimive in vredne mednarodne evalvacije.

Z vidika socialne medicine zagovarjam kontinuiteto šolske medicine v Sloveniji kot samostojne stroke in dejavnosti, čeprav jo je treba stalno preverjati in dograjevati tako glede vsebin, mreže, načina, obsega in kakovosti dela ter ciljev, ki morajo biti opredeljeni v nacionalnem preventivnem programu. Vsekakor je dejavnost treba prilagoditi novim potrebam, nikakor pa jo ukinjati. V tem smislu je pomembna funkcija države, da kot »naročnik« nacionalnega preventivnega programa zdravstvenega varstva šolarjev poskrbi, da bo ustrezno financiran in nadzorovan. V tej funkciji države ne morejo zamenjati šolske, zdravstvene ali zavarovalne institucije. Brez izkazanega interesa in podrobno določene odgovornosti države do preventivnega zdravstvenega varstva šolarjev socialnomedicinskega poslanstva šolske medicine ne bo mogoče uresničevati.

Zaključek

Skladno z razpravo o socialnomedicinskih vidikih šolske medicine v Sloveniji se zavzemam za vzdrževanje naziva šolske medicine. Šolska medicina mora poleg temeljnih pediatričnih znanj, usposobljenosti in veščin, za katere sta razvojna in doktrinarna nosilca Katedra za pediatrijo in Pediatrična klinika, obvladovati tudi socialnomedicinska znanja, usposobljenosti in veščine, za katere sta razvojna in doktrinarna nosilca Katedra za higieno, socialno medicino in medicino dela ter Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije. S tako sestavljenim jedrom pedagoške in raziskovalne infrastrukture ter v

povezavi z mrežo šolskih dispanzerjev (mentorji) bo šolska medicina kot razpoznavna stroka v sodelovanju z drugimi strokami lahko še naprej razvijala svoje specifične kadrovske, organizacijske, delovne in druge, potrebam šolarjev prilagojene zmogljivosti in aktivnosti.

Literatura

1. Arko U. 80 let obstoja šolske medicine na Slovenskem. Zdrav Var 1990; 29: 2-4.
2. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju. Uradni list R Slovenije 9/92.
3. Zakon o zdravstveni dejavnosti. Uradni list R Slovenije 9/92.
4. Slovenski odbor za Unicef: Konvencija o otrokovih pravicah. Ljubljana: Slovenski odbor za Unicef, 1997.
5. Statistični urad Republike Slovenije. Projekcije prebivalstva Republike Slovenije 1995-2020. Ljubljana: Statistični urad Slovenije, 1995.
6. ZZZS. Obvladovanje sprememb v korist ljudi. Predlog strateškega razvojnega programa zdravstvenega zavarovanja v Republiki Sloveniji. Ljubljana: ZZZS, 1997: 19-9.
7. Inštitut za varovanje zdravja. Zdravstveno statistični letopis, Slovenija 1996. Zdrav Var 1997; 36: Suppl 4: 131-62.
8. Spicer RF. Adolescent. In: Holland WW, Detels R, Knox G eds. Oxford textbook of public health. Application in public health. Volume 3. New York: Oxford University Press, 1991: 417-28.
9. Blum RW. Global trends in adolescent health. JAMA 1991; 20: 2711-9.
10. Ferguson J. The health of adolescents and youth - WHO's expanded programme for the 1990s. Health promotion international. Oxford: University Press, 1990; 5: 173-6.
11. Zakon o zdravstvenem varstvu. Uradni list Republike Slovenije 1/80.
12. Hein K. Turning adolescent medicine inside out. J Adol Health 1992; 13: 436-41.
13. WHO. Objectives of youth advisory services. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1997.
14. Department of Education and Science: Youth services review: Experience and participation report Cmnd 8686 HMSO, London 1987.
15. Council on Scientific Affairs, AMA. Providing medical services through school-based health programs. J School Health 1990; 60: 87-91.
16. WHO. The health of youth. A cross national survey. WHO Regional Publication, European Series No. 69.

TUDI V TABLETI S POČASNIM SPROŠČANJEM
NESTEROIDNI ANTIREVMATIK

ELDERIN®

*Da bi telo v gibanju,
ostalo v gibanju.*

ELDERIN® SR
etodolak

ELDERIN® FORTE
etodolak



lek

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

Ljubljana

Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu

Pregledni prispevek/Review article

VLOGA TUMORSKO ZAVIRALNIH GENOV V MOLEKULARNI GENETIKI DEDNEGA RAKA

THE ROLE OF TUMOUR SUPPRESSOR GENES IN MOLECULAR GENETICS OF HEREDITARY CANCER

Metka Ravnik-Glavač,^{1,2} Damjan Glavač²

¹ Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1105 Ljubljana

² Laboratorij za molekularno genetiko, Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1105 Ljubljana

Prispelo 1997-12-03, sprejeto 1998-05-27; ZDRAV VESTN 1998; 67: 427-36

Ključne besede: *karcinogeneza pri človeku; tumorsko zaviralni geni; molekularna genetska diagnostika*

Key words: *human carcinogenesis; tumour suppressor genes; molecular genetic diagnosis*

Izvleček – Izhodišča. Podan je pregled odkritih in karakteriziranih tumorsko zaviralnih genov, povezanih z dednimi predispozicijami za nastanek številnih sindromov raka. Z odkritjem genov, ki so neposredno povezani z nastankom dednih rakavih bolezni, je molekularna genetska diagnostika teh bolezni postala realnost.

Abstract – Background. Cloned and characterized tumour suppressor genes connected with inherited predisposition for several cancer syndromes are reviewed. With the identification of genes involved in the initiation of hereditary cancers molecular genetic diagnosis has become a reality.

Zaključki. Pomembnost molekularne genetske diagnostike je obravnavana iz več vidikov. Predstavljen je tudi pomen pre-simptomatične diagnostike in etični problemi, povezani s testiranjem DNA.

Conclusions. The meaning of molecular genetic diagnosis is discussed from various points of view. The importance of pre-symptomatic diagnosis and ethical problems connected with DNA testing are discussed.

Uvod

Sodobna molekularna genetika odkriva prvinske genetske dejavnike pri različnih boleznih, tudi pri raku. Po dveh desetletjih in pol raziskav v molekularni genetiki ni več dvoma o tem, da je rak genetska bolezen. Vsaka rakava bolezen pa je genetsko heterogena bolezen, katere genetske osnove še niso dokončno razjasnjene.

Rak je rezultat akumulacije zadostnega števila mutacij, da podrejo harmonično ravnotežje, ki obstaja znotraj normalnih celic. Mutacije nastanejo v genih, ki igrajo pomembno vlogo pri regulaciji celične rasti in diferenciaciji in ne v genih, ki so pomembni za celično preživetje. V normalnih celicah obstaja interakcija med pozitivnimi (celična rast) in negativnimi signali (diferenciacija in ustavitev rasti celic), kar ohranja ravnovesje v celici. Glavni molekularni dogodek, ki povzroča nastanek raka, je odstranitev prevlade negativnega signala nad pozitivnim signalom. Značilnost rakastih celic je torej njihova nenehna rast in nezmožnost končne diferenciacije (1).

Onkogeni

Geni, ki so odgovorni za pozitivne signale, se imenujejo onkogeni. Onkogeni so mutirane oblike človeških celičnih genov, protoonkogenov, ki so najpogosteje vključeni v prenos signalov ali regulacijo izražanja genov. Skupno vsem onkogenom je, da mutacije v teh genih vodijo do dodatnih funkcij njihovih proteinov oz. povečajo aktivnost njihovih proteinov. Čezmerna stimulacija pa povzroči nekontrolirano celično de-

litev. Onkogeni delujejo prevladovalno, kar pomeni, da je čezmerno delovanje enega samega alela dovolj za povečano rast celice, katere rezultat je klonalna ekspanzija te celične linije. Ker je rak sistemski problem, lahko vsaka motnja celične homeostaze prispeva k nastanku neoplastičnega procesa. V resnici onkogeni delujejo na vseh ravneh biokemijskih procesov, vključujoč hormone, receptorje, encime in transkripcijske dejavnike. K dolgi listi odkritih onkogenov se še vedno dodajajo novi. Do sedaj so prepoznali že okoli sto onkogenov, vendar so le nekateri med njimi pomembni pri nastanku tumorjev. Znana je npr. neposredna povezava med *RET* protoonkogenom in nekaterimi boleznimi, saj so podedovane mutacije v *RET* protoonkogenu povezane s tremi oblikami dednega rakavega sindroma, poznanega kot multipla endokrini neoplazija tipa 2 (MEN2A, MEN2B in FMTC), mutirani ali heterozigotno deletirani *RET* gen pa povzroči tudi avtosomno prevladovalno obliko Hirschsprungove bolezni, prirojene napake živčnega sistema.

Tumorsko zaviralni geni

Zamisel o skupini genov, ki imajo pomembno vlogo v negativni regulaciji celične rasti, je bila postavljena že pred desetletji (2), vendar pa preizkus te hipoteze ni bil mogoč zaradi težav, da bi take gene izolirali in identificirali. Knudson je namreč predpostavil, da obstajajo geni, ki zavirajo raka. Prva odkritja, da zlitje normalnih in tumorskih celic vodi do zaviranja raka, je bilo treba dokazati še na nižjih, molekularnih ravneh. Poskusi somatske hibridizacije normalnih celic s tu-

morskimi celicami so bili namreč prvi dokazi o tem, da celotni normalni genom lahko ponovno vzpostavi nadzor nad rastjo tumorskih celic (3). Novejše raziskave so vključevale vplive prenosa le posameznih kromosomov. Vnos enega samega kromosoma iz normalnih celic v rakave celice je lahko obrnil fenotipske značilnosti določenih rakavih celic. Celotni tumorjem, ki so nastali zaradi več sprememb v številnih genih na različnih kromosomih, se je zavrta rast zaradi vnosa enega samega kromosoma iz normalnih celic. Iz teh raziskav se je dalo zaključiti, da posamezni tumorsko zaviralni geni lahko presežejo vpliv številnih sprememb, ki so povezane z nastankom tumorjev (4-6). Take gene so zato imenovali tumorsko zaviralni geni.

Prvi izolirani in karakterizirani tumorsko zaviralni gen je *RB* (retinoblastom) gen (7-9). Z odkritjem tega gena je bila potrjena Knudsonova teorija. Že v poznih 60. letih so epidemiološke značilnosti, ki jih je opazil pri družinskih in sporadičnih retinoblastomih pri otrocih, Knudsona vodile, da je postavil sedaj že klasično dvostopenjsko (»two-hit«) hipotezo o nastanku raka (2). Hipoteza predpostavlja, da družinska bolezen nastane zaradi ene podedovane mutacije v določenem genu, ki je prisotna v vseh celicah, in druge mutacije na drugem alelu v istem genu, ki nastane spontano v eni sami celici. Pri sporadični obliki bolezni pa sta potrebni dve spontani mutaciji znotraj ene celice, ki nastaneta vsaka na enem alelu istega tumorsko zaviralnega gena. Medtem ko se nagnjenost za raka deduje prevladovalno, je sama onkogeneza recesivna. En normalni alel je dovolj, da preprečuje nastanek raka, zato so gen imenovali tumorsko zaviralni gen.

Knudsonova teorija je bila potrjena na molekularni ravni, tako da so en normalni alel retinoblastomnega gena vnesli v človeško rakavo celico, ki ni imela aktivnega retinoblastomnega proteina. S tem poskusom je bilo jasno pokazano, da je en sam normalni alel retinoblastomnega gena dovolj za normalno funkcijo RB proteina in da je za sprožitve neomejene celične rasti potrebna inaktivacija obeh alelov gena. Recesivni značaj retinoblastomnega gena na molekularnem nivoju je značilnost tudi vseh ostalih genov, ki so odgovorni za negativne signale v celicah (tumorsko zaviralni geni).

Približno eno desetletje je minilo od izolacije prvega tumorsko zaviralnega gena. V tem obdobju so se na tem področju nakopičila številna nova spoznanja. Tumorsko zaviralni geni kodirajo raznoliko skupino proteinov, ki po številnih mehanizmi negativno uravnavajo celično rast in razvoj. Najnovejša odkrita biokemijskih in funkcionalnih študij tumorsko zaviralnih genov so pokazala, da so ti geni vključeni v številne interakcije protein-protein. Raziskave so bile najbolj intenzivno usmerjene v spoznavanje uravnavanja celičnega cikla. Z izkoriščanjem spoznanj o medsebojnem vplivanju tumorskih zaviralcev in onkogenov v tem procesu so bili odkriti številni novi tumorski zaviralci, predvsem negativni regulatorji ciklin odvisnih kinaz (CDK - angl. kratica za cyclin-dependent kinases). Med dejavniki, ki nadzorujejo celično delitev, so CDK namreč tisti, ki so najpomembnejši pri pozitivni regulaciji celične delitve in delujejo kot prevladujoči onkogeni. Zato so bile raziskave tumorskih zaviralcev prvenstveno usmerjene v izolacijo proteinov, ki so negativni regulatorji CDK in ciklinskih kompleksov.

Zato je verjetno največ tumorsko zaviralnih genov, ki so bili do sedaj izolirani, neposredno vključenih v regulacijo teh procesov, predvsem v povezavi z zaviranjem delovanja ciklin odvisnih kinaz. Na ta način je bilo v zadnjih treh letih odkritih veliko novih genov, t. i. *CIP/KIP* družina genov ter *INK4A* in sorodni geni (10).

Z novimi odkritji se razkriva vedno večja kompleksnost procesov ohranjanja celične homeostaze in vloge tumorskih zaviralcev pri tem procesu, kakor tudi pomembnost mehanizmov, ki omejujejo in uničujejo vlogo tumorsko zaviralnih genov in njihovih produktov.

Da postanejo tumorsko zaviralni geni vključeni v onkogenezo, morajo biti mutirani, tako da izgubijo svojo normalno vlogo pri negativni regulaciji. Najpogostejše mutacije so zato velike delecije ali manjše mutacije, ki povzročijo prezgodnje končanje translacije in tvorbo skrajšanega proteina, ki izgubi svojo normalno vlogo. Do sedaj je bilo izoliranih in karakteriziranih približno trideset tumorsko zaviralnih genov. Večina med njimi je celo bolj pomembna pri nastanku dednih in sporadičnih oblik raka, kot je bilo mogoče slutiti na začetku raziskav. V tem delu smo se omejili na vlogo tumorsko zaviralnih genov, ki so vključeni v dedne oblike različnih oblik raka.

Dedne oblike raka

Razumevanje nastanka raka, ki bi lahko vodilo do uspešnega zdravljenja, je eno najpomembnejših področij medicinskih raziskav. Iskanje genov v dednih rakavih boleznih je enostavnejše zaradi Mendlovega načina dedovanja. Čeprav penetranca za rakavo bolezen odgovornih genov v družinah z dednimi oblikami raka skoraj nikoli ni popolna, pa skoraj vedno preseže 50%. Dobro so poznani številni primeri prevladovalno dedovanih oblik raka, ki, gledano v celoti, predstavljajo le majhen del vseh primerov. Začetna pričakovanja, da bi znanje o njihovih genih lahko bilo ustrezno tudi v splošnih, nedednih oblikah iste vrste raka, so se z odkritjem številnih genov, ki so povezani tako z družinskimi kakor tudi sporadičnimi oblikami enakih rakov, tudi potrdila.

Velika večina dednih rakavih sindromov se prenaša na avtosomno dominanten način, kar pomeni, da je podedovanje enega samega mutiranega alela dovolj za povečano verjetnost za razvoj raka. Vendar pa večina genov, ki so povezani s sindromi raka, deluje kot tumorsko zaviralni geni, kar pomeni, da morata biti oba alela teh genov inaktivirana na somatskem nivoju v celici, ki postane rakava. V posameznikih, ki že podedujejo en mutirani alel, je verjetnost, da se bo zgodila mutacija še v drugem alelu, močno povečana (50-100%), kar razloži prevladovalno dedovanje večine družinskih rakavih sindromov.

Heterozigotnost za mutacijo je torej predpogoj za nastanek raka pri teh posameznikih v družinah, vendar pa razlike v starosti, pri kateri se bolezen pojavi, kakor tudi dejstvo, da se tumorji lahko pojavijo na različnih organih, kažejo na to, da podedovana mutacija še ni dovolj za nastanek tumorja.

Večina družinskih rakavih bolezni vključuje podedovano mutacijo v tumorsko zaviralnem genu, ki predstavlja začetek procesa nastanka raka, tej pa sledi vrsta mutacijskih dogodkov v drugih tumorsko zaviralnih genih in onkogenih. Mutacija v enem samem tumorsko zaviralnem genu, ki nosi podedovano mutacijo, verjetno sproži niz nadaljnjih mutacij, ki vodijo do neoplastičnega fenotipa v številnih dednih oblikah raka. Zato do sedaj poznani mehanizmi nastanka raka kažejo na to, da tumorji pri človeku težijo bolj k izgubi genov (tumorsko zaviralni geni) kot k njihovi aktivaciji (onkogeni), kar pomeni, da je vloga tumorsko zaviralnih genov pri nastajanju tumorjev prevladovalna.

Kloniranje tumorsko zaviralnih genov, povezanih z dednimi oblikami raka, vključuje metode analize genetske vezave in pozicijskega kloniranja ter študij izgube heterozigotnosti tumorskih celic. Kloniranje človeških genov vključuje tehnike rekombinantne DNA tehnologije in je eksperimentalno zelo naporen in dolgotrajen proces, ki zahteva tudi po nekaj let intenzivnega dela skupine vrhunskih raziskovalcev.

Do sedaj je bilo odkritih približno 20 različnih tumorsko zaviralnih genov, ki so povezani s družinskimi rakavimi sindromi. Ti sindromi vključujejo: dedne oblike retinoblastoma, WAGR/Denys-Drash sindrom (Wilmsov tumor), Li-Fraumeni sindrom, družinsko adenomatozno polipozo, neurofibroma-

tozo tip 1 in tip 2, von Hippel-Lindau sindrom, dedni nepolipozni kolorektalni karcinom, družinski rak dojke in ovarijski, družinsko obliko raka prostate, sindrom nevoidnih bazalnih celic (tab. 1).

Tab. 1. Izbrani odkriti tumorsko zaviralni geni, vključeni v nastanek raka pri človeku.

Tab. 1. Selected identified tumour suppressor genes involved in the initiation of cancer in man.

Gen Gene	Lokalizacija Localization	Bolezni Diseases
RB	13p14	Retinoblastomi, osteosarkomi, limfoidne levkemije, rak pljuč, dojke, ovarijski, prostate, mehurja Retinoblastoma, osteosarcoma, lymphoid leukaemia, lung, breast, ovary, prostate, bladder cancer
p53	17p13	Sindrom Li-Fraumeni, rak prostate, dojke, pljuč, črevesa, mehurja, jeter, možganov, nadledvične žleze, limfomi, levkemije Li-Fraumeni syndrome, prostate, breast, lung, intestine, bladder, liver, brain, suprarenal gland cancer, lymphoma, leukaemia
WT1	11p13-15	Wilmsov tumor Wilms tumour
NF-1	17q11.2	Nevrofibromatoza, periferni neurofibromi Neurofibromatosis, peripheral neurofibroma
NF-2	22q	Nevromi sluhovoda, schwannom, meningiomi, rak dojke, črevesa Acoustic duct neuroma, schwannoma, meningioma, breast, intestine cancer
VHL	3p26	Rak ledvičnih celic Renal cells cancer
APC	5q21	Rak črevesa (FAP - družinska adenomatozna polipoza) Intestine cancer (FAP - familial adenomatosis polyposis)
MSH2	2p16	Rak črevesa (HNPCC - dedni nepolipozni kolorektalni karcinom), endometrija, želodca, pankreasa, mehurja, ovarijski Intestine cancer (HNPCC - hereditary non-polyposis colorectal carcinoma), endometrium, stomach, pancreas, bladder, ovary cancer
MLH1	3p21.3-23	Rak črevesa (HNPCC - dedni nepolipozni kolorektalni karcinom), endometrija, želodca, pankreasa, mehurja, ovarijski Intestine cancer (HNPCC - hereditary non-polyposis colorectal carcinoma), endometrium, stomach, pancreas, bladder, ovary cancer
PMS1	2q31-33	Rak črevesa (HNPCC - dedni nepolipozni kolorektalni karcinom), endometrija, želodca, pankreasa, mehurja, ovarijski Intestine cancer (HNPCC - hereditary non-polyposis colorectal carcinoma), endometrium, stomach, pancreas, bladder, ovary cancer
PMS2	7p22	Rak črevesa (HNPCC - dedni nepolipozni kolorektalni karcinom), endometrija, želodca, pankreasa, mehurja, ovarijski Intestine cancer (HNPCC - hereditary non-polyposis colorectal carcinoma), endometrium, stomach, pancreas, bladder, ovary cancer
BRCA1	17q21	Rak dojke, ovarijski Breast, ovary cancer
BRCA2	13q	Zgodnji rak dojke (rak dojke pri moških) Early breast cancer (breast cancer in man)
NBCCS	9q22	Rak nevoidnih bazalnih celic Invisible basal cell carcinoma

Tumorsko zaviralni geni in njihovi proteini

Gen RB

Prvi tumorsko zaviralni gen, ki so ga klonirale številne skupine raziskovalcev, je gen *RB* (retinoblastom) (7-9), ki je odgovoren za nastanek družinske oblike retinoblastoma. Gen je

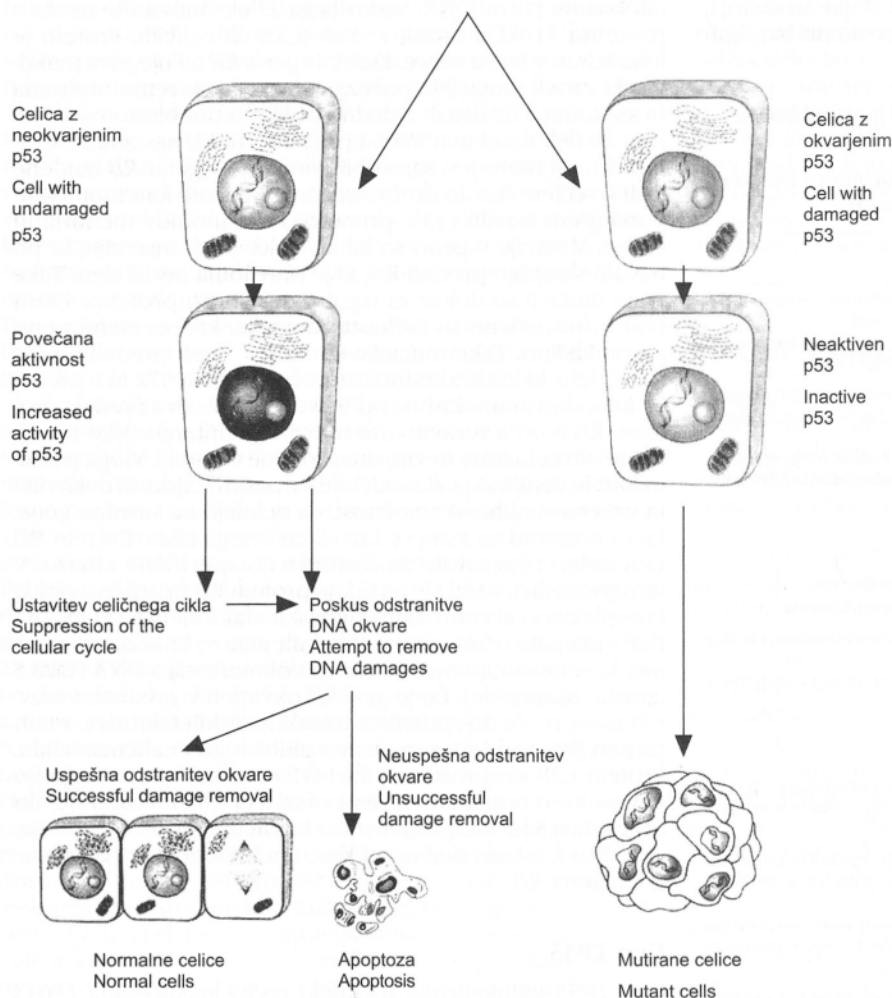
lokaliziran na kromosomu 13q14 in obsega približno 200 kilobaznih parov DNA. Sestavlja ga 27 eksonov in se izraža v proteinu 110kDa skoraj v vseh telesnih celicah. Protein je lokaliziran v jedru celice. Delecija gena *RB* ali njegova inaktivacija zaradi mutacij je povezana z razvitjem retinoblastoma in sarkoma v družinah z dedno obliko retinoblastoma. Mutirani ali deletirani gen *RB* pa prispeva tudi k nastanku številnih drugih tumorjev, saj so bile mutacije v genu *RB* najdene tudi v večjem številu drobnoceličnih pljučnih karcinomov in v manjšem številu (33% primerov) karcinomov mehurja in dojke. Mutacije v genu so lahko delecije ali insercije, ki po navadi skrajšajo protein RB, ki je praviloma nestabilen. Take vrste mutacij so dokaz za izgubo dejavnosti proteina. Dosti bolj informativne so točkaste mutacije, ki spremenijo eno aminokislino. Take mutacije so našli v dveh predelih gena *RB*, v delu, ki kodira aminokislino med 393 in 572 in v predelu, ki kodira aminokislino od 646 do 772. Ta dva predela proteina RB tvorita vezavno mesto oziroma interakcijsko mesto za številne celularne in virusne proteine (11-14). Vloga proteina RB je verjetno ta, da sodeluje s transkripcijskimi dejavniki in uravnava njihovo zmožnost, da delujejo na številne gene, ki so potrebni za vstop v fazo S celičnega cikla. Protein RB vsaj delno uravnava za fosforilacijo specifične kinaze. V mirujoči celici, v fazi G0 ali G1, je protein RB prisoten v obliki kompleksa s celičnim transkripcijskim faktorjem E2F (15, 16). E2F vpliva na učinkovitost številnih genov, ki kodirajo encime, ki sintetizirajo nukleotide in polimerizirajo DNA (faza S genske ekspresije). Če je gen *RB* okvarjen v predelih vezavnih mest, pride do sprostitev transkripcijskih faktorjev, s tem pa gen *RB* izgubi svojo nadzorovalno vlogo v celičnem ciklu. Protein E2F se sprostí že v fazi G1 in stimulira transkripcijo genov, ki so normalno dejavni v fazi S (17, 18). Veliko število celic v fazi S je slab prognostični kazalec za različne tumorje, vključno z rakom dojke, pri katerem je pogosto prisotna izguba gena *RB*.

Gen TP53

Gen *TP53* je lokaliziran na kratki ročici kromosoma 17p13 (19, 20). Sestavljen je iz 11 eksonov in proizvaja 2,2 do 2,5 kb mRNA, ki se izraža v skoraj vseh tkivih v telesu, najbolj v vrtnici in ščitnici (21). Čeprav celotna dejavnost tega izrednega proteina še ni v celoti dognana, se ve, da se lahko veže na številne različne gene, ki vsebujejo kratke posebne predele za vezanje na p53 (22, 23). Nekateri od teh genov so vključeni v razraščanje celic. Mogoče lahko p53 zaradi vezave teh genov in zaradi njihove kasnejše negativne regulacije ustavi sintezo DNA. Ostali geni, ki nimajo predelov za vezanje na p53, nekateri med njimi nadzorujejo proces diferenciacije, pa se istočasno sprožijo ali spodbudijo. Vse te dejavnosti p53 so spodbudile Laneja, da je p53 imenoval »varuh genoma« (24). Še bolj pomemben pa je odgovor p53 na poškodbe DNA. Poškodbe DNA (npr. zaradi sevanja) povečajo izražanje proteina p53, kar ima za posledico ustavitve rasti celice, to pa celici omogoči, da popravi svojo DNA. Če pa je okvara DNA prevelika, pa se izvrši apoptotična smrt celice (25) (sl. 1). Mutacije v *TP53* so našli v približno 50 do 60 odstotkih človeških rakavih boleznih: v sporadičnih osteosarkomih, sarkomih mehkih tkiv, možganskih tumorjih, levkemijah, karcinomih pljuč, dojke in črevesa (26-31). Najpogostejše so točkaste mutacije (87%) na enem alelu gena, ki povzročijo nastanek napačnega proteina, drugi alel gena pa se izgubi. Večina mutacij je v predelu aminokislin 120 in 290. V sarkomih in limfoidnih tumorjih pa so pogoste delecije in premestitve, ki vodijo do izgube p53 proteina (32, 33).

Sindrom Li-Fraumeni je družinska bolezen, ki se deduje dominantno. Bolniki iz teh družin imajo potomce, ki imajo osteosarkom v zgodnji življenjski dobi, in druge sorodnike z adrenokortikoidnim rakom, rakom dojke ali možganskim tumor-

Okvara na nivoju DNA / Damage on the DNA level



Sl. 1. Vloga gena *TP53* pri ohranjanju neokrnjenosti genoma (prirejeno po Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*, W. B. Saunders Company, London, 1997).

Fig. 1. The role of the *TP53* gene in preserving the intactness of genome (adapted to Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*, W. B. Saunders company, London, 1997).

jem. Pri teh bolnikih so našli prirojene mutacije v genu *TP53*. Večina mutacij je točkastih, ki vodijo do spremenjenega ali skrajšanega proteina (34). V inaktivacijo proteina p53 so vključeni številni mehanizmi. Najpogostejši mehanizem inaktivacije proteina p53 v človeških tumorjih je zaradi mutacij v genu *TP53*. p53 pa inaktivirajo tudi produkti virusnih in celičnih onkogenov.

Gen VHL

Sindrom Von Hippel-Lindau (VHL) je avtosomno prevladovalna bolezen, pri kateri prizadeti posamezniki razvijejo angiome očesne mrežnice, hemangioblastome osrednjega živčnega sistema, obojestranske ciste ledvic, nepapilarne karcinome ledvičnih celic, ciste in tumorje pankreasa in cistadenome epididimisa (35, 36). Incidenca bolezni je približno 1:35.000, penetranca je popolna pri 65. letu, povprečna življenjska doba je 49 let. Najpogostejši vzrok smrti je ledvični rak. Vzrok bolezni so spremembe v strukturi in funkciji gena *VHL*, ki smo ga odkrili s pozicijskim kloniranjem (37). Gen *VHL* je tumorsko zaviralni gen. Kodirajoči del gena vsebuje

852 nukleotidov, razdeljenih v tri eksonne. Gen *VHL* se izraža v vseh človeških tkivih, protein sestoji iz 213 aminokisljin. V družinah z boleznijo VHL so prisotne podedovane napake v genu *VHL*, v rakavih celicah pa je opažena izguba heterozigotnosti v področju tega gena. Mutacije *VHL* pa so našli tudi v sporadičnih ledvičnih tumorjih. Vendar pa so pri sporadičnih primerih te mutacije večinoma v drugih predelih gena kot pri dedni obliki bolezni, kar kaže na to, da so nekateri predeli gena *VHL* verjetno bolj dovzetni za interakcijo s karcinogeni iz okolja (38). Med podedovanimi mutacijami je bila odkrita povezava med vrsto mutacije in izražanjem bolezni. Tako so točkaste mutacije, ki spremenijo eno aminokisljino proteina VHL, v glavnem povezane z razvojem feokromocitomov, medtem ko mutacije, ki protein skrajšajo, povzročijo nastanek ledvičnih tumorjev in tumorjev pankreasa (39–41). Pri približno 20% ledvičnih tumorjev pa je bila opažena tudi hipermetilacija v 5' področju gena *VHL* (42–44), ki povzroči preprečitev prepisa gena *VHL* in s tem izgubo proteina VHL. Približno 85% vseh ledvičnih tumorjev, družinskih in sporadičnih, spremljajo napake v genu *VHL*, zato gen *VHL* opravičeno lahko imenujemo gen ledvičnega raka.

Geni WT

Wilmsov tumor je nefroblastom otrok, ki prizadane približno 1 na 10.000 otrok in obsega 85% vseh ledvičnih rakov pri otrocih. Kot retinoblastom se tudi Wilmsov tumor lahko pojavlja v sporadični ali dedni obliki. Sporadična oblika, ki predstavlja več kot 95% vseh Wilmsovih tumorjev, se običajno pojavi kot enostranski tumor. Družinska oblika bolezni je lahko enostranska ali obojestranska. Družinska oblika tumorja je pogosto povezana z bilateralno aniridijo, genitourinarnimi nepravilnostmi in mentalno zaostalostjo. Bolezen so imenovali sindrom WAGR (45). Pri bolnikih s sindromom WAGR so opazili delecije v predelu kromosoma 11p13. Bolniki z Beckwith-Wiedemannovim sindromom tudi razvijejo Wilmsov tumor in še nekatere druge simptome (hepatoblastome in rhabdomyosarkome), vendar pa pri njih niso našli napak v predelu 11p13, temveč v predelu 11p15, kar kaže na prisotnost še enega gena (*WT 2*), odgovornega za nastanek Wilmsovega tumorja. Še več, redek primer Wilmsovega tumorja, ki ni povezan ne z WAGR sindromom ne z Beckwith-Wiedemannovim sindromom, je povezan s tretjim genom, ki je lociran na kromosomu 16q in kaže na to, da so številni različni geni vključeni v nastanek Wilmsovega tumorja. Pred kratkim so poročali o novem možnem tumorsko zaviralnem lokusu, povezanem z Wilmsovim tumorjem na kromosomu 7p (46). Do sedaj so le iz predela 11p13 uspeli izolirati tudi gen in ga imenovali *WT 1*. *WT 1* je tumorsko zaviralni gen, vpleten v nastanek Wilmsovega tumorja (47, 48). Gen obsega približno 50kb in se prepiše v vsaj štiri različne mRNA, ki kodirajo podobne, 46–49kDa proteine, ki se razlikujejo v prisotnosti ali odsotnosti dveh majhnih insercij (17 in 3 ami-

nokisline [49]). Protein je t. i. »zinc finger« protein, sestavljen iz štirih delov. Protein se veže na specifična DNA zaporedja (50) in vsebuje predele, bogate s prolinom in glutaminom, kar je značilnost številnih transkripcijskih dejavnikov. WT 1 mRNA so odkrili le v ledvicah, vranici, spolnih žlezah in maternici (51). Najpogostejše mutacije v genu so majhne delecije in insercije in so jih našli tako v sporadičnih Wilmsovih tumorjih (52, 53), kakor tudi v Wilmsovih tumorjih, povezanih z WAGR (54) in sindromom Denys-Drash (55).

Geni, vključeni v dedne oblike kolorektalnega karcinoma

Obstajata dve glavni obliki dednega kolorektalnega karcinoma: družinska (familiarna) adenomatozna polipoza (FAP) in njena variantna oblika, Gardnerjev sindrom, ki zajemata približno 1% vseh rakov kolona in dedni nepolipozni kolorektalni rak, ki so ga določili pri približno 5% do 15% vseh kolorektalnih rakov. V obeh primerih se predispozicija za nastanek raka deduje v avtosomno dominantni obliki (56). Gen *APC* (adenomatozna polipoza coli) leži na kromosomu 5q21. Mutacije v tem genu so našli v dedni bolnikov s FAP, pa tudi v somatskih tumorskih celicah ne FAP bolnikov z rakom črevesa, kar kaže na to, da je gen *APC* kritičen za nastanek raka črevesa pri dednih in sporadičnih oblikah tega raka (57-59). Več kot 90% mutacij v genu *APC* povzročijo skrajšanje proteina na njegovem karboksilnem koncu (60). Mutacije, ki skrajšajo protein na njegovem amino koncu, so povezane z manj težko obliko FAP (61).

Pred kratkim so odkrili novo vrsto genov (62-65), katerih produkti nadzorujejo in vzdržujejo točnost procesa prepisovanja DNA s tem, da prepoznajo napake, ki nastanejo med podvojevanjem DNA in koordinirajo njihovo popraviljanje. Prepoznanje teh genov pomeni odkritje dramatičnega procesa, ki je evolucijsko ohranjen od bakterije do človeka in predstavlja nov pojem v našem razumevanju, kako je genomska celovitost zavarovana oziroma destabilizirana. Zaradi okvar v teh genih pride namreč do t. i. mikrosatelitske nestabilnosti (variacije v dolžini kratkih ponavljajočih se zaporedij DNA - mikrosatelitov) kjerkoli v genomu. Z nastankom dednega nepolipoznega kolorektalnega karcinoma so povezani vsaj štirje do sedaj odkriti geni, ki sodelujejo pri popraviljanju napak, ki nastanejo pri replikaciji DNA. Ti geni so: *hMLH1*, *hMSH2*, *hPMS1* in *hMPS2* in vsi evolucijsko izhajajo iz bakterijskih genov *MutHLS*. Vsi štirje geni in njihovi kodirajoči proteini delujejo skupaj, tako da tvorijo kompleks z napačno bazo in med seboj (66). Določitev mikrosatelitske nestabilnosti v tumorski DNA lahko pomeni okvaro v enem od teh genov. Mikrosatelitska nestabilnost (MSI) je bila določena tudi v 12-15% sporadičnih oblik raka črevesa. Vendar pa MSI v sporadičnih primerih v glavnem ni povezana z mutacijami v že odkritih tumorsko zaviralnih genih, ki so povezani z rakom črevesa, kar pomeni, da so pri nedružinskih oblikah raka črevesa vključeni še drugi, še neodkriti geni, ki tudi povzročajo mikrosatelitsko nestabilnost.

Gen NF-1 in NF-2

Nevrofibromatoza (NF) tip 1 ali von Recklinghausen NF je dedna napaka, ki prizadane živčne celice perifernega živčnega sistema. Ta sindrom prizadane enega na vsakih 3500 ljudi. Bolezen se po navadi izrazi v drugem desetletju življenja v obliki t. i. *café-au-lait* kožnih lis, neurofibromov, nenormalnega razvoja oči in včasih tudi težav z učenjem. Dedovanje okvarjenega alela je prevladovalno, izguba drugega alela pa vodi do nastanka raka. Gen (*NF1*) je bil mapiran na kromosom 17q11.2 (67) in kloniran v letu 1990 (68-70). Do sedaj je bilo v genu opisanih več kot 80 različnih mutacij, ki so razporejene po celotnem kodirajočem delu gena. Te mutacije povzročijo ali nastanek nestabilne mRNA ali nestabilnega

oziroma skrajšanega proteina. Somatske mutacije v *NF1* genu so našli tudi v kolorektalnem karcinomu in melanomu, kar kaže na to, da je produkt gena *NF1* kritični rastni regulator v številnih celičnih sistemih in tako vključen v etiologijo več vrst tumorjev. Gen je zelo velik, sestavlja ga kar 59 eksonov in kodira 12 kilobaznih parov velik prepis (10). Protein NF 1 se veže na produkt p21 *ras* proto-onkogene in spodbuja delovanje GTPaze (71).

Nevrofibromatoza tip 2 je avtosomno prevladovalna napaka, ki se izraža v obliki tumorjev osrednjega živčnega sistema. Ta bolezen je v primerjavi z NF1 približno desetkrat manj pogosta, značilni so bilateralni vestibularni schwannomi in drugi tumorji osrednjega živčnega sistema, ki vključujejo številne meningiome (72). Kandidatni *NF2* gen so mapirali na 22q12 (73). cDNA je bila izolirana leta 1993 (74). Mutacije v genu so odkrili tako pri dedni obliki bolezni kakor tudi v sporadičnih tumorjih (75). Mutacije *NF2* pa so našli tudi v številnih tumorjih ne-NF2, kot npr. v raku dojke in malignih melanomih. Gen vsebuje 17 eksonom in kodira protein, imenovan *merlin*. Domnevno se prek svojega N-terminalnega dela povezuje s celično membrano, prek svojega C-terminalnega dela pa s citoskeletom in tako povezuje dve celični strukturi. Poleg strukturne vloge pa naj bi imel protein tudi vlogo pri prenosu sporočil med celično membrano in citoskeletom. (76).

BRCA-1 in BRCA-2

Odkritje genov *BRCA-1* (77) in *BRCA-2* (78) ima velik pomen za razumevanje dedovanja raka dojke in ovarija, kakor tudi raka prostate in črevesa. Mutacije v teh dveh genih povzročijo nastanek približno 5-10% vseh rakov dojke in ovarija. Mutacije v *BRCA-1*, ki so večinoma povezane z rakom ovarija, se lahko prenesejo od matere ali od očeta, vendar oče praviloma ni prizadet z boleznijo (79). Dedne mutacije v *BRCA-1* so nadalje povezane tudi s povečano dovzetnostjo za rak prostate in rak črevesa (80). Nad 100 različnih mutacij so že odkrili v tem genu, približno 85% jih povzročijo skrajšanje proteina (81). Mutacije v genu *BRCA-1* so povezane z družinskimi oblikami raka dojke in ovarija, vendar so bile mutacije v tem genu odkrite tudi v spolnih celicah pri približno 10% mladih bolnic brez družinske zgodovine te bolezni. Razlaga za to je lahko: pomanjkanje podatkov o bolezni v družini, nepopolna penetracija, vpliv modificirajočih genov ali nastanek *de novo* mutacij. *BRCA-1* je pomemben gen v družinskih oblikah raka dojke in ovarija, medtem ko v sporadičnih tumorjih dojke še ni bilo odkritih mutacij v tem genu (82).

Poskusi na miškah so pokazali, da je gen *BRCA-1* močno izražen v tkivih, ki se močno diferencirajo, kar kaže na pomembno vlogo tega proteina v procesu diferenciacije in pri razvoju zarodka (83).

Gen *BRCA-2* ni povezan s predispozicijo za nastanek raka ovarija, ampak s povečano predispozicijo za rak dojke pri moških (78). Kot *BRCA-1* je tudi *BRCA-2* velik gen, ki kodira 10-12 kb mRNA. Večina mutacij v genu povzročijo skrajšani protein (84). Struktura in funkcija proteina še nista poznani.

Gen NBCCS

Novo odkriti tumorsko zaviralni gen je povezan s sindromom raka nevoidnih bazalnih celic (85). To je avtosomno dedovana bolezen, za katero so značilni številni raki bazalnih celic. Raki bazalnih celic so sploh najpogostejša oblika raka pri človeku (86). Čeprav bolniki zaradi teh tumorjev redko umrejo, pa so z njimi povezane številne tegobe. Gen *NBCCS* kodira protein, ki ima veliko homologijo s t. i. »patched« proteinom pri *Drosophili*, ki ima pomembno vlogo signalne molekule pri embrionalnem razvoju. Z odkritjem tega gena se zato odpira prva pomembna povezava med tumorsko zaviralnimi geni in geni, pomembnimi za embrionalni razvoj.

NBCCS je velik protein, s številnimi membranskimi predeli in dvema velikima izvenceličnima zavojema. Regulira obsežno signalno kaskado. Mutacije različnih vrst so našli v družinskih in sporadičnih oblikah bolezni (87).

Pomen odkritja tumorsko zaviralnih genov v molekularni diagnostiki dednega raka

Izvor in razvoj raka je povezan z vplivi okolja, podedovanimi predispozicijami in najbolj pogosto, čeprav v različnem razmerju, z obema dejavnikoma. Molekularno-genetske študije družin z dednimi oblikami raka so privedle do spoznanj o genih, povezanih z rakom, ki se dedujejo po Mendlovem načinu dedovanja (88, 89). Spoznanje, da imajo določeni tumorji pri dednih rakavih sindromih mutacije v istih genih kot enaki sporadični tumorji v zgodnji fazi razvoja, je vodilo do zaključka, da je verjetno inaktivacija teh genov ključna za začetek in razvoj določenih neoplazm. Vogelstein in Kinzler sta pred kratkim predstavila koncept »genov vratarjev«. Inaktivacija teh genov naj bi bila potrebna za prestop genetskega praga neoplastičnega procesa v danem tkivu. Ko je enkrat gen vratar inaktiviran (tumorsko zaviralni gen) ali aktiviran (protoonkogen) v celici, se zgodi klonalna ekspanzija, ki ji sledijo številni genetski dogodki. Tudi če se že prej zgodijo drugi genetski dogodki v določenem tkivu, preden pride do sprememb v genu vratarju, pa se morfološko zaznavne spremembe morda ne bodo klinično razvile (90).

Odkrivanje napak v genih vratarjih ima torej bistveni pomen v molekularno genetski diagnostiki raka. Z odkritjem številnih tumorsko zaviralnih genov (tab. 1) in protoonkogenov *RET*, ki so neposredno povezani (geni vratarji) z nastankom dednih rakavih sindromov, je molekularna genetska diagnostika teh sindromov postala realnost.

Prednosti molekularno genetske diagnostike

Molekularna genetska diagnostika je pomembna iz vsaj štirih vidikov:

Nekateri dedni raki, ki vključujejo več genov (predvsem dnevni rak črevesa in rak dojke), so relativno pogosti, saj predstavljajo od 5% do 10% vseh rakov z istim histotipom (91). Vendar pa zaradi pomanjkanja točnih fenotipskih značilnosti pri teh boleznih diagnostika temelji le na zdravstveni zgodovini družine in brez molekularne analize točna frekvenca teh patologij ne more biti z gotovostjo določena. Poznavanje incidence določene patologije v dani populaciji pomeni pomembno informacijo tudi iz socialnega vidika. Le z molekularno genetsko analizo je mogoče razlikovati med družinskimi primeri bolezni, ki jih povzročajo nededne sestavine, in tistimi družinskimi primeri, ki nastanejo zaradi dedovanja mutacije, ki močno poveča verjetnost za nastanek bolezni (60–100%) pri družinskem članu, ki je to mutacijo podedoval. Dnevni nepolipozni rak črevesa je primer dednega rakavega sindroma, ki temelji izključno na družinski zgodovini. Dokončna diagnoza o dednem nepolipoznem raku črevesa se lahko določi le, če družina izpolnjuje naslednje minimalne zahteve: v družini so vsaj trije sorodniki z rakom črevesa v vsaj dveh generacijah in vsaj en bolnik mora biti mlajši od 50 let. Vendar pa so družine lahko manjše, s samo enim ali dvema bolnikoma, tumorji so lahko prisotni na drugih delih telesa, ali pa se bolezen pojavi v kasnejšem življenjskem obdobju. V vseh takih nejasnih primerih je le z molekularno genetsko analizo mogoče potrditi ali ovreči diagnozo o dednem nepolipoznem raku črevesa. Po drugi strani pa molekularna genetska analiza omogoča razlikovanje med boleznimi, ki so klinično podobne, kot sta na primer sindrom von Hippel-Lindau (VHL) in multipla endokrini neoplazija tip II (MEN-II) (92).

Druga pomembna uporaba molekularne diagnoze je pri spoznavanju tumorjev pri bolnikih, ki imajo podedovano mutacijo. Čeprav so nekatere najbolj splošne vrste dednih rakov povezane z nekaterimi posebnimi kliničnimi in patološkimi značilnostmi (93, 94), pa se po navadi ne razlikujejo od sporadičnih oblik. Vendar pa je izsledenje dednih oblik bolezni zelo pomembno, saj je s tem lahko povezan tudi postopek zdravljenja, kajti veliko posameznikov s podedovano mutacijo razvije številne tumorje. Na primer ženska z rakom dojke in podedovano mutacijo v genu *BRCA-1* ima zelo veliko verjetnost, da razvije tudi rak ovarijskega tkiva.

Molekularne genetske analize so nadalje pokazale, da so pri različnih družinskih rakavih sindromih nekatere genetske napake povezane s točno določeno fenotipsko obliko bolezni. Te korelacije med genotipom in fenotipom imajo pomembne posledice za prognozo bolnika. Tako imajo na primer bolniki s podedovanimi mutacijami v 3' - predelu gena *APC* dosti večjo verjetnost, da razvijejo desmoidne tumorje, kot tisti, ki imajo mutacije v 5' - predelu tega gena (95). Podobno imajo bolniki z dednim nepolipoznim rakom črevesa, ki imajo mutacije v genu *hMSH2*, večjo verjetnost, da razvijejo rak urinarnega trakta, želodca in ovarijskega tkiva, v nasprotju z bolniki, ki imajo napake v genu *hMLH1* (96). Vendar pa to ne velja za vse gene in so še drugi dejavniki (zunanji in genetski), ki vplivajo na izražanje bolezni.

Verjetno pa je z vidika molekularne diagnostike skoraj najpomembnejše od vsega ugotavljanje ogroženih družinskih članov. Ko se enkrat odkrije mutacija v bolnem posamezniku iz družine z dedno obliko raka, se ta mutacija lahko sledi tudi pri vseh ostalih (zdravih ali še zdravih) članih družine. Z identifikacijo vseh heterozigotov v tej družini, to je posameznikov z močno povečano genetsko predispozicijo, da zbolijo za rakom, je tem posameznikom omogočena zgodnja ali presimptomatična diagnostika in preprečevanja nastanka bolezni s pogostimi pregledi, dietami ali celo preventivnimi kirurškimi posegi. Posameznikom brez mutacije v tej družini pa so prihranjeni nepotrebni psihični naporji in pogosto klinično testiranje.

Omejitve, ki spremljajo molekularno genetsko diagnostiko

Znanje o genetiki dednih oblik rakavih bolezni še ni dokončno. Zaradi velike genetske heterogenosti številnih rakavih sindromov in zato, ker vsi geni, povezani z dednimi rakavimi boleznimi, še niso bili odkriti, pri vseh analiziranih družinah še ne moremo ugotoviti genetske napake, ki povzroča povečano verjetnost za razvoj bolezni.

Drugo omejitev v molekularni diagnostiki pa predstavlja sama genetska analiza. Tumorsko zaviralni geni so večinoma veliki geni. Iskanje mutacij v teh genih pomeni, da je treba pri vsakem bolniku (predvsem, kadar je družina premajhna in onemogoča izvedbo analize genetske vezave) analizirati vse do sedaj znane gene, ki so vključeni v določen rakavi sindrom. Analiza posameznega gena lahko zaradi njegove velikosti poteka le po delih, kar pomeni, da je treba za analizo samo enega gena pri enem človeku narediti in analizirati tudi do petdeset različnih *in vitro* sintez posameznih delov gena. Za dokončno potrditev rezultatov pa je treba uporabiti vsaj dve neodvisni metodi. To pomeni, da lahko analiza traja tudi nekaj mesecev.

Detekcija mutacij in interpretacija rezultatov genetske analize bolezenskih genih je izredno pomembno področje molekularne diagnostike. V svetu potekajo zelo intenzivne raziskave za izboljšanje občutljivosti, povečanje hitrosti in znižanje cene detekcije mutacij. Hkrati pa potekajo tudi mednarodni programi za ugotavljanje kakovosti laboratorijev, ki se ukvarjajo ali se v prihodnosti nameravajo ukvarjati z molekularno diagnostiko, saj so nekatere mednarodne študije poka-

zale, da imajo laboratoriji lahko težave pri analizi, predvsem pa pri interpretaciji rezultatov genetskih analiz (97).

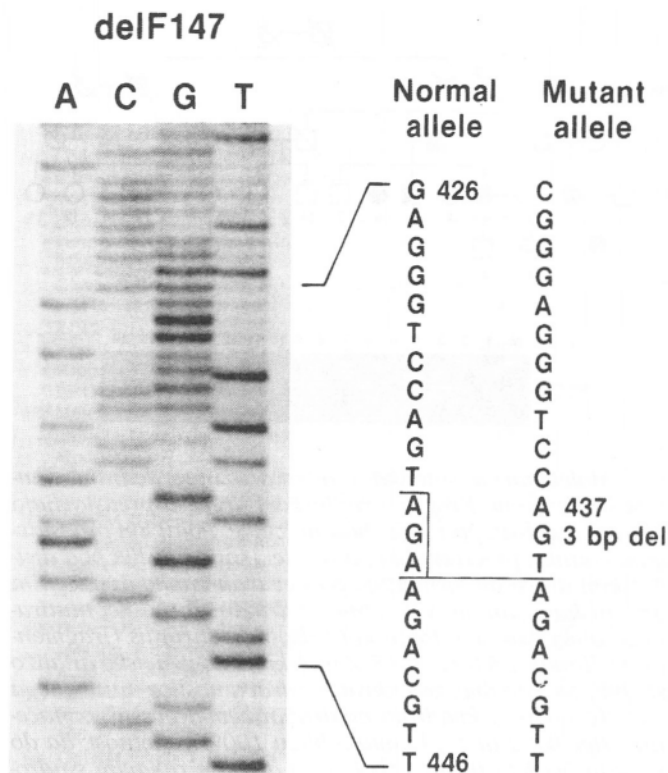
V Laboratoriju za molekularno genetiko Inštituta za patologijo uporabljamo za detekcijo mutacij v genih predvsem naslednje metode: analizo tvorbe heteroloških verig DNA (HA – angl. kratica za Heteroduplex Analysis), analizo polimorfni konformacij enoverižnih DNA (SSCP – angl. kratica za Singel Strand Conformation Polymorphism) in analizo konformacije dvoverižnih DNA (DSCA – angl. kratica za Double-Strand Conformation Analysis), ki smo jih testirali na več kot 300 različnih mutacijah v številnih genih in izboljšali do zelo visoke občutljivosti (98–103).

Primeri aplikacije molekularno genetske analize

V svetu že potekajo programi za identifikacijo, zbiranje ter genetsko testiranje družin z nekaterimi pogostejšimi dednimi oblikami raka. V Laboratoriju za molekularno genetiko Inštituta za patologijo MF v Ljubljani poteka genetska analiza tumorsko zaviralnih genov pri dednih predispozicijah za razvoj sindroma von Hippel-Lindau, družinske adenomatozne polipoze, dednega nepolipoznega raka črevesa in Wilmsovega tumorja. Tako smo s študijo 28 družin s sindromom von Hippel-Lindau v centralni Evropi (104) identificirali 28 podegovanih mutacij v VHL genu (sl. 2). Zasledili smo 15 presimptomatičnih prenašalcev okvarjenega gena. Zaradi odkritja mutacije, ki poveča verjetnost za nastanek angioma retine, je bila pri dveh mladih bolnikih uspešno izvedena presimptomatična laserska terapija. Hemangioblastom osrednjega živčnega sistema je bil odkrit pri šele enajstletni deklici, bolniku s feokromocitomom in povečano možnostjo za intoksikacijo s kateholamini pa je bilo nudeno ustrezno kirurško zdravljenje. Prav tako smo določili, da član družine z boleznijo VHL, ki je imel cisto ledvic, ni prenašalec mutiranega gena VHL. Redni medicinski pregledi so sedaj omejeni in preskrbljeni le prenašalcem, da se zagotovi primeren čas za kirurške intervencije. To na eni strani pomeni zmanjšanje psiholoških naporov pri neprenašalcih okvarjenega gena VHL, na drugi strani pa je to tudi finančno bolj ugodno. Ker pa je gen VHL tudi ključni gen pri sporadičnih primerih raka ledvic, smo določili mutacije v več kot dvesto tumorjih ledvic pri slovenskih bolnikih (43, 44). Prav tako v Laboratoriju za molekularno genetiko poteka genetska analiza in diagnostika dednih oblik kolorektalnega karcinoma ter multiple endokrine neoplazije v slovenski populaciji. V genih, odgovornih za nastanek dednih oblik kolorektalnih karcinomov, smo odkrili že nove mutacije in polimorfizme, za enkrat specifične za slovensko populacijo (105, 106). Odkrili smo tudi genetsko stanje ogroženih sorodnikov, ki so želeli izvedeti te rezultate (sl. 3). Na osnovi rezultatov našega dela v molekularni genetiki dednega kolorektalnega karcinoma smo bili izbrani tudi kot predstavniki in koordinatorji za Slovenijo v Mednarodni skupini za dedni nepolipozni kolorektalni karcinom (»International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)«). Glavno poslanstvo te mednarodne skupine je izboljšati življenjske možnosti družin z dednim kolorektalnim rakom. To pomeni, da je te družine treba prepoznati, genetsko analizirati bolnike in bližnje sorodnike bolnikov in ogrožene prenašalce spremljati v klinični praksi.

Etični problemi

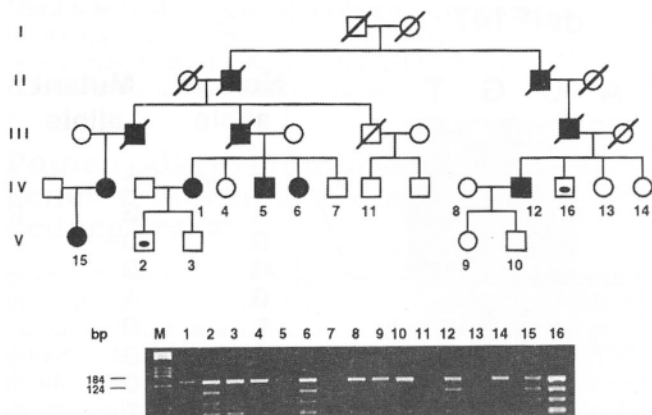
Ko govorimo o genetiki in genetski analizi, se ne moremo izogniti etičnim vprašanjem. Genetska analiza posameznikov v družinah, ki se zavedajo, da so dedno obremenjene z



Sl. 2. Nukleotidno zaporedje dela gena VHL pri bolniku z boleznijo VHL. En alel gena je normalen, na drugem alelu je delecija treh nukleotidov, ki se začne pri nukleotidu 437. Ta mutacija na aminokislinskem nivoju povzroči delecijo fenilalanina na položaju 147 (delF147). Nukleotidno zaporedje smo določili neposredno iz produktov polimerazne verižne reakcije. Uporabili smo reakcijo s sekvenazo (USB) in reakcijo končali z dideoksi nukleotidi.

Fig. 2. Nucleotide sequence of a VHL gene part in a patient with VHL disease. One gene allele is normal, on the second allele there is a deletion of three nucleotides which initiates in nucleotide 437. This mutation on the amino acid level causes a deletion of phenylalanine in the position 147 (delF147). We determined the nucleotide sequence directly from the polymerase chain reaction products. We used the reaction with sequenase (USB), and terminated the reaction with dideoxy nucleotides.

močno povečano verjetnostjo, da zbolijo v relativno zgodnji življenjski dobi za rakom, je verjetno ena od etično najbolj opravičenih. Vsak posameznik iz take družine ima pravico, da se, po pogovoru z zdravnikom in genetikom, odloči ali ne odloči izvedeti svojo genetsko usodo. Posamezniki iz družin z dednimi nagnjenji za razvoj karcinoma, ki se odločijo za genetsko testiranje, so lahko ali nosilci kritične mutacije, ali pa je pri njih mutacija odsotna. Posameznikom brez mutacije so prihranjene psihične obremenitve in pogosti klinični pregledi. Nosilci mutacije se verjetno po začetnem psihičnem naporu počutijo varneje, saj so pogosto klinično pregledani, kar v primeru, da ne bi vedeli za svojo genetsko predispozicijo, ne bi bili. Vsi namreč vemo, da je uspešnost zdravljenja raka močno povezana s stadijem bolezni, v kateri je bila bolezen odkrita. Zato periodični pregledi pri, z genetsko analizo odkritih, nosilcih mutiranega gena, ki imajo veliko verjetnost (v večini primerov okoli 90%), da v relativno zgodnji življenjski dobi zbolijo za rakom, omogočajo zgodnje odkrivanje bolezni in uspešnejše zdravljenje.



Sl. 3. Molekularna genetska analiza družine z dednim raka-vim sindromom. Krogi v družinskem drevesu predstavljajo ženske, kvadrati pa moške posameznike. Polni liki predstavljajo bolnike, prečrtani liki pa umrle. Linije na sliki pod družinskim drevesom pripadajo po številkah enako označenim družinskim članom. Vsi bolniki v družini so nosilci mutiranega alela, kar se odraža kot prisotnost štirih lis (fragmentov) v linijah 1, 5, 6, 12 in 15. Z molekularno genetsko analizo sta bila odkrita dva, za enkrat še zdrava nosilca mutiranega alela (črna lisa v kvadratu na družinskem drevesu), označena s številko 2 in 16, ki imata blizu 100% verjetnost, da do svojega 50. leta starosti zbolita za dednim rakavim sindromom.

Fig. 3. Molecular genetic analysis of a family with the hereditary cancer syndrome. Circles in the family tree represent individual women, and squares individual men. Filled in figures represent patients, crossed off figures the dead. Lines in the Fig. under the family tree belong by numbers to the equally marked family members. All patients in the family are carriers of a mutant allele, what is reflected as a presence of four blurs (fragments) in the lines 1, 5, 6, 12 and 15. By the molecular genetic analysis two were identified, at the moment still healthy carriers of the mutant allele (black spot in the square on the family tree), marked by numbers 2 and 16 which both have almost 100% of probability to fall sick with the hereditary cancer syndrome to their 50th year of age.

Dejstvo je, da se je umrljivost za rakom v družinah z dednimi predispozicijami za denimo razvoj kolorektalnega karcinoma v nekaterih severnoevropskih državah (Finska, Nizozemska), ki že nekaj let s periodičnimi kliničnimi pregledi spremljajo vse rizične člane iz registra družin z dednim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom, zmanjšala za približno 60% (107).

Henry Lynch je zdravnik in raziskovalec, ki je vseskozi verjel, da ima pri družinskih oblikah kolorektalnega karcinoma dednost prevladovalno vlogo nad vplivom okolja, kar je bilo z odkritji mutacij, ki so se dedovale v takih družinah, tudi dokazano. Njemu v čast so sindrom dednega nepolipoznega kolorektalnega karcinoma imenovali tudi sindrom Lynch. Zavzema se za genetsko svetovanje, za genetsko testiranje za zgodnje odkrivanje bolezni in za preventivne kirurške posege. Preventivne kirurške posege priporoča predvsem zato, ker se pri dednih oblikah bolezni karcinomi ponavljajo. Večino svojega dela je posvetil delu z družinami z dednimi oblikami kolorektalnega karcinoma, zato je verjetno eden najizkušenejših na tem področju. V zvezi z etiko genetske analize na področju dednega kolorektalnega karcinoma piše v eni od svojih številnih publikacij: »Vemo, da je kolorektalni rak ozdravljiv, če je odkrit v zgodnji obliki. Zato verjamemo, da

je naša odgovornost, da preskrbimo DNA informacijo vsem dobro obveščenim članom, ki privolijo v analizo DNA, v družinah z dednimi oblikami kolorektalnega raka. Kako naj jim zanikamo znanje, ki lahko reši njihova življenja« (108)?

Genetsko zdravljenje

Genetsko zdravljenje bo v prihodnje verjetno mogoče. Predvsem zato, ker transfekcija tumorsko zaviralnih genov v večini primerov zavre tumorsko rast v rakavih celičnih linijah. Prvi eksperimenti, ki izražajo možnosti genetskega zdravljenja s *TP53* v miški, so zelo obetavni (109). Vendar pa bo pred vpeljavo genetskega zdravljenja pri človeku treba odgovoriti še na precej vprašanj, tako socioloških kot tehničnih, povezanih z genetskim zdravljenjem embriov s podedovano mutacijo v tumorsko zaviralnih, kakor tudi pri zdravljenju somatskih celic v sporadičnih tumorjih.

Zaključek, razprava

Nobena od zgoraj navedenih dednih predispozicij za nastanek raka pri slovenski populaciji še ni bila genetsko raziskana. Zato je treba določiti incidenco teh bolezni v slovenski populaciji v primerjavi z ostalimi evropskimi populacijami, saj je le z genetsko analizo mogoče potrditi ali ovreči sindrome v primerih, kadar je na osnovi družinskih in kliničnih podatkov opredelitev težka (razlikovanje med *MEN2* in *VHL*, potrditev diagnoze v družinah z dednim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom, ki drugače temelji le na družinski zgodovini).

Tumorsko zaviralni geni, povezani z dednimi predispozicijami za nastanek raka, so bili v glavnem odkriti šele pred kratkim. Zato v večini še ni podatkov o pogostosti in prevladovanju posameznih mutacij med različnimi populacijami. Število odkritih mutacij zato tudi še ni dokončno. Vsaka odkrita mutacija v tumorjih predstavlja potrditev hipoteze o pomembnosti teh genov pri nastanku določenih rakavih bolezni in je prispevek k razumevanju osnovnih mehanizmov raka, k povezavi med genotipom in fenotipom in k ugotavljanju genetskih specifičnosti v vsaki populaciji ali etnični skupini. Odkritje mutacije v družini z dednim rakavim sindromom pomeni možnost predsimptomatskega testiranja, to je identifikacije vseh heterozigotov (nosilcev enega mutiranega alela) v tej družini, ki so še zdravi, vendar imajo močno povečano predispozicijo, da v svojem življenju zbolijo za rakom. Ti posamezniki potem potrebujejo posebno skrb. Preskrbeti jim moramo genetsko svetovanje, psihosocialno skrb, periodične preglede za zgodnje odkrivanje in preprečevanje bolezni in profilaktične kirurške posege, če se rak ponovi več kot dvakrat. Svetovati jim je treba tudi spremembe v načinu življenja, predvsem prehranske in kadijske navade.

Cilj molekularne genetskih raziskav in predsimptomatske molekularne diagnostike dednih oblik raka je izboljšanje življenjskih možnosti družin, prizadetih z dednimi predispozicijami za razvoj rakov. Želimo si, da bi s sodelovanjem zdravnikov, genetikov in družin, predvsem s kakovostnim delom, tudi v Sloveniji postopoma lahko zapisali, da se je preživetje bolnikov v družinah z dednimi rakavimi sindromi povečalo.

Literatura

1. Lee WH. Tumor suppressor genes-the hope. *FASEB J* 1993; 7: 819-9.
2. Knudson AG Jr, Di Ferrante N, Curtis JE. Effect of leukocyte transfusion in a child with type II mucopolysaccharidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 1437-43.
3. Anderson MJ, Stanbridge EJ. Tumor suppressor genes studied by cell hybridization and chromosome transfer. *FASEB J* 1993; 7: 826-33.

4. Noda M. Mechanisms of reversion. *FASEB J* 1993; 7: 834-40.
5. Wiman KG. The retinoblastoma gene: role in cell cycle control and cell differentiation. *FASEB J* 1993; 7: 841-5.
6. Hamel PA, Phillips RA, Muncaster M, Gallie BL. Speculations on the roles of RB1 in tissue-specific differentiation, tumor initiation, and tumor progression. *FASEB J* 1993; 7: 846-54.
7. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM, Dryja TP. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-6.
8. Fung YK, Murphree AL, Tang A, Qian J, Hinrichs SH, Benedict WF. Structural evidence for the authenticity of the human retinoblastoma gene. *Science* 1987; 236: 1657-61.
9. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LJ, Shew JY, Lee EY. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science* 1987; 235: 1394-9.
10. Brown MA. Tumor suppressor genes and human cancer. *Advances in Genetics* 1997; 36: 45-135.
11. Munger K, Scheffner M, Huibregtse JM, Howley P. The interactions of the HPV E6 and E7 oncoproteins with tumor suppressor gene products. *Cancer Surv* 1992; 12: 197-7.
12. Livingston DM. Functional analysis of the retinoblastoma gene product and of Rb-SV40 T antigen complexes. *Cancer Surv* 1992; 12: 153-3.
13. Buchkovich K, Duffy LA, Harlow E. The retinoblastoma protein is phosphorylated during specific phases of the cell cycle. *Cell* 1989; 58: 1097-105.
14. Ludlow JW, Shon J, Pipas JM, Livingston DM, DeCaprio JA. The retinoblastoma susceptibility gene product undergoes cell cycle-dependent dephosphorylation and binding to and release from SV40 large T. *Cell* 1990; 60: 387-96.
15. Chellappan SP, Hiebert S, Mudryj M. The E2F transcription factor is a cellular target for the TB protein. *Cell* 1991; 65: 1053-61.
16. Bandara L, Adamczewski J, Hunt T, La Thangue N. Cyclin A and the retinoblastoma gene product complex with a common transcription factor. *Nature* 1991; 352: 249-9.
17. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989; 243: 934-7.
18. Dyson N, Harlow E. Adenovirus E1A targets key regulators of cell proliferation. *Cancer Surv* 1992; 12: 161-95.
19. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 1989; 57: 1083-3.
20. Eliyahu D, Michalovitz D, Eliyahu S, Pinhasi-Kimhi O, Oren M. Wild-type p53 can inhibit oncogene-mediated focus formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8763-7.
21. Oren M. The p53 cellular tumor antigen: Gene structure, expression and protein properties. *Biochim Biophys Acta* 1985; 823: 67-78.
22. El-Deiry WS, Kern SE, Pietenpol JA, Kinzler KW, Vogelstein B. Definition of a consensus binding site for p53. *Nature Genet* 1992; 1: 45-9.
23. Kern SE, Pietenpol JA, Thiagalingam S, Seymour A, Kinzler KW, Vogelstein B. Oncogenic forms of p53 inhibit p53-regulated gene expression. *Science* 1992; 256: 827-30.
24. Lane DP. Cancer, p53, guardian of the genome. *Nature* 1992; 358: 15-6.
25. Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, Osborne BA, Jacks T. p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993; 362: 847-9.
26. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989; 342: 705-8.
27. Romano JW, Ehrhart JC, Dutha A, Kim CM, Appella E, May P. Identification and characterization of a p53 gene mutation in a human osteosarcoma cell line. *Oncogene* 1989; 4: 1483-8.
28. Iggo R, Gatter K, Bartek J, Lane D, Harris AL. Increased expression of mutant forms of p53 oncogene in primary lung cancer. *Lancet* 1990; 335: 675-9.
29. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244: 217-21.
30. Takahashi T, Nau MM, Chiba I et al. p53: a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science* 1989; 246: 491-4.
31. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260: 812-6.
32. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T et al. Mutation hot spot in the p53 gene in human hepatocellular carcinoma. *Nature* 1991; 350: 427-8.
33. Miller CW, Aslo A, Tsay C, Slamon D, Ishizaki K, Toguchida J, Yamamoto T, Lampkin B, Koeffler HP. Frequency and structure of p53 rearrangements in human osteosarcoma. *Cancer Res* 1990; 50: 7950-4.
34. Malkin D, Li FP, Strong LC et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250: 1233-8.
35. Neumann HP. Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in von Hippel-Lindau syndrome. *Vasa* 1987; 16: 220-6.
36. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 1988; 332: 268-9.
37. Latif F, Tory K, Gnarr J et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317-20.
38. Gnarr JR, Tory K, Weng Y et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nature Genet* 1994; 7: 85-90.
39. Brauch H, Glavač D, Neumann HP. Germline mutations in the VHL tumor suppressor gene in patients with von Hippel-Lindau disease: correlation with phenotypes and presymptomatic diagnosis. In: Muller HJ, Scott RJ, Weber W eds. *Hereditary Cancer*. Basel: Karger, 1996: 122-5.
40. Brauch H, Kishida T, Glavač D et al. Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. *Hum Genet* 1995; 95: 551-6.
41. Chen F, Kishida T, Yao M et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Human Mutat* 1995; 5: 66-75.
42. Herman JG, Latif F, Weng Y et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9700-4.
43. Glavač D, Ravnik-Glavač M, Ovčak Z, Mašera A. Genetic changes in the origin and development of renal cell carcinoma (RCC). *Pflugers Arch* 1996; 431: R193-4.
44. Ravnik-Glavač M, Mašera A, Ovčak Z, Glavač D. Methylation of the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene in renal cell carcinoma (RCC). In: Osmak M, Škrk J eds. *Molecular oncology today*. Zagreb: Kratis, 1996.
45. Miller RW, Fraumeni JF, Manning MD. Association of Wilms' tumour with aniridia, hemihypertrophy and other congenital abnormalities. *New Engl J Med* 1964; 207: 922-7.
46. Miozzo M, Perotti D, Minioletti F et al. Mapping of a putative tumor suppressor locus to proximal 7p in Wilms tumors. *Genomics* 1996; 37: 310-5.
47. Call KM, Glaser T, Ito CY et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 1990; 60: 509-20.
48. Gessler M, Poustka A, Cavenee W, Neve RL, Orkin SH, Bruns GA. Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature* 1990; 343: 774-8.
49. Haber DA, Sohn RL, Buckler AJ, Pelletier J, Call KM, Housman DE. Alternative splicing and genomic structure of the Wilms tumor gene WT1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9618-22.
50. Rauscher FJ, Morris JF, Tournay OE et al. Binding of the Wilms' tumor zinc finger protein to the EGR1 consensus sequences. *Science* 1990; 250: 1259-305.
51. Call KM, Glaser T, Ito CY et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 1990; 60: 509-20.
52. Cowell JK, Wadley RB, Haber DA, Call KM, Housman DE, Pritchard J. Structural rearrangements of the WT1 gene in Wilms' tumour cells. *Oncogene* 1991; 6: 595-9.
53. Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T, Housman DE. WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour. *Nature* 1991; 353: 431-4.
54. Baird PN, Groves N, Haber DA, Housman DE, Cowell JK. Identification of mutations in the WT1 gene in tumours from patients with the WAGR syndrome. *Oncogene* 1992; 7: 2141-9.
55. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991; 67: 437-47.
56. Ytsunomiya J, Lynch T eds. *Hereditary colorectal cancer*. New York: Springer-Verlag, 1990.
57. Groden J, Thliveris A, Samowitz W et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
58. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661-5.
59. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992; 359: 235-7.
60. Nakamura Y, Nishisho I, Kinzler KW, Vogelstein B, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene in FAP (familial polyposis coli) patients and in sporadic colorectal tumors. *Tohoku J Exp Med* 1992; 168: 141-7.
61. Groden J, Gelbert L, Thliveris A. Mutational analysis of patients with adenomatous polyposis: identical inactivating mutations in unrelated individuals. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 263-72.
62. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75: 1027-38.
63. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75: 1215-25.
64. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homolog hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368: 258-61.
65. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, Ruben SM et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263: 1625-9.
66. Prolla TA, Pang Q, Alani E, Kolodner RD, Liskay RM, MLH1, PMS1, and MSH2 interactions during the initiation of DNA mismatch repair in yeast. *Science* 1994; 265: 1091-3.
67. Barker D, Wright E, Nguyen K et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987; 236: 1100-2.
68. Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, Cell et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990; 62: 599-608.
69. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 1990; 62: 193-201.

70. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990; 249: 181-6.
71. Martin GA, Viskochil D, Bollag G et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with *ras* p21. *Cell* 1990; 63: 843-9.
72. Martuza RL, Eldridge R. Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). *N Engl J Med* 1988; 318: 684-8.
73. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993; 363: 515-21.
74. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993; 72: 791-800; erratum 75 (4): 826-6.
75. Jacoby LB, MacCollin M, Luis DN et al. Exon scanning for mutation of the NF2 gene in schwannomas. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 413-9.
76. Arpin M, Algrain M, Louvard D. Membrane-actin microfilament connections: An increasing diversity of players related to band 4.1. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6: 136-41.
77. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 264: 66-71.
78. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-90.
79. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 1994; 266: 120-2.
80. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994; 343: 692-5.
81. Xu CF, Solomon E. Mutations of the *BRCA-1* gene in human cancer. *Semin Cancer Biol* 1996; 7: 33-40.
82. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, Ostrander EA. *BRCA-1* mutations and breast cancer in the general population: analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *JAMA* 1998; 279 (12): 922-9.
83. Gowen LC, Johnson BL, Latour AM, Sulik KK, Koller BH. *BRCA-1* deficiency results in early embryonic lethality characterized by neuroepithelial abnormalities. *Nat Genet* 1996; 12: 191-4.
84. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA 2*. *Nature (London)* 1995; 378: 789-92.
85. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 1996; 85: 841-51.
86. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1-13.
87. Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ et al. The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nature Genet* 1996; 14: 78-81.
88. Mulvihill JJ. Genetic repertory of human neoplasia. In: Mulvihill JJ, Miller RW, Fraumeni JF eds. *Genetic of human cancer*. New York: Raven Press, 1977: 137-43.
89. Mulvihill JJ. *McKusick's Mendelian Inheritance in Man for Oncology*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1996.
90. Sidransky D. Is human patched the gatekeeper of common skin cancers? *Nature Genet* 1996; 14: 7-8.
91. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1114-25.
92. Neumann HP, Eng C, Mulligan LM, Glavač D, Zauner I, Ponder BA, Crossey PA, Maher ER. Consequences of direct genetic testing for germline mutations in the clinical management of families with multiple endocrine neoplasia, type II. *JAMA* 1995; 274: 1149-51.
93. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994; 145: 148-56.
94. Jacquemier J, Eisinger F, Birnbaum D, Sobol H. Histoprognostic grade in BRCA1-associated breast cancer. *Lancet* 1995; 345: 1503-3.
95. Caspari R, Olschwang S, Friedl W et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 337-40.
96. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-7.
97. Dequeker E, Cassiman JJ. Evaluation of CFTR gene mutation testing methods in 136 diagnostic laboratories: report of a large European external quality assessment. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 165-75.
98. Glavač D, Dean M, Ravnik-Glavač M. Non-isotopic conformation analysis methods for mutation detection in disease genes. San Francisco: 1997. CRC Press (v tisku).
99. Glavač D, Dean M. Technologies for detection of DNA damage and mutations. *Heteroduplex analysis*. London: Plenum Press, 1996: 241-51.
100. Glavač D, Dean M. Application of heteroduplex analysis for mutation detection in disease genes. *Human Mutation* 1995; 6: 281-7.
101. Neumann HPH, Eng C, Glavač D et al. Consequences of direct genetic testing for germline mutations in the clinical management of families with multiple endocrine neoplasia. Type 2. *JAMA* 1995; 274: 1149-51.
102. 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 Molec Genet* 1994; 3: 801-7.
103. Ravnik-Glavač M, Glavač D, Chernick M, di Sant'Agnes P, Dean M. Screening for CF mutations in adult cystic fibrosis patients with a directed and optimized SSCP strategy. *Human Mutation* 1994; 3: 231-8.
104. Glavač D, Neumann HP, Wittke C et al. Mutations in the VHL tumor suppressor gene and associated lesions in families with von Hippel-Lindau disease from central Europe. *Hum Genet* 1996; 98: 271-80.
105. Ravnik-Glavač M, Potočnik U, Koželj M, Križman I, Glavač D. Molekularna genetska analiza dednega kolorektalnega karcinoma v slovenski populaciji. *Gastroenterolog* 1997; 1 (2): 20-9.
106. Ravnik-Glavač M, Potočnik U, Koželj M, Križman I, Glavač D. A novel in-frame deletion of codons 188-190 in hMSH2 gene of Slovenian HNPCC patient. *Hum Hered* 1998 (v tisku).
107. Vasen HFA, Taal BG, Nagengast FM et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995; 31A (7/8): 1145-8.
108. Lynch HT, Lemon S, Smyrk T et al. Genetic counseling in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an extended family with MSH2 mutation. *Am J Gastroenterology* 1996; 91: 2489-93.
109. Fujiwara T, Cai DW, Georges RN et al. Therapeutic effect of a retroviral wild-type p53 expression vector in an orthotopic lung cancer model. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1458-62.

Pregledni prispevek/Review article

TIPIZACIJA PROTI METICILINU ODPORNEGA STAPHYLOCOCCUS AUREUSA S PULZNO ELEKTROFOREZO

TYPING OF THE METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS BY PULSED-FIELD GEL ELECTROPHORESIS

Manica Mueller-Premru,¹ Igor Muzlovic²

¹ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1105 Ljubljana

² Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1105 Ljubljana

Prispelo 1998-02-26, sprejeto 1998-05-16; ZDRAV VESTN 1998; 67: 437-40

Ključne besede: proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus*; epidemiologija; tipizacija; pulzna elektroforeza

Izvleček – Izhodišča. Ker se proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA, od angl. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) pojavlja na nekaterih oddelkih bolnišnic, smo s tipizacijo želeli ugotoviti, ali na posameznem oddelku kroži en epidemični sev ali več sevov. Ugotoviti smo želeli tudi, ali je za tipizacijo MRSA dovolj razširjen antibiogram oziroma ali je treba uporabiti še pulzno elektroforezo (PFGE, od angl. pulsed-field gel electrophoresis).

Metode. Devet izolatov MRSA iz aspiratov traheje pri devetih bolnikih v intenzivni enoti Infekcijske klinike smo primerjali s tipizacijo. Prve tri smo izolirali pri bolnikih, ki so se zdravili v juniju, drugih šest pa pri bolnikih, ki so se zdravili v septembru 1997.

Za tipizacijo smo uporabljali dve metodi: pulzno elektroforezo, s katero ločujemo *Staphylococcus aureus* znotraj vrste na osnovi razlik v kromosomski DNA, in razširjeni antibiogram.

Rezultati. Med devetimi izolati MRSA smo s pulzno elektroforezo dobili štiri PFGE vzorce (A, B, C in D), kar pomeni, da je šlo za štiri različne tipe ali seve. Z razširjenimi antibiogrami pa smo dobili dva tipa (A in B). Prvi trije izolati MRSA so imeli različne PFGE vzorce (A, B in C) in isti antibiogram (A). Drugih šest izolatov je imelo isti ali zelo podoben PFGE vzorec (D ali D1) in isti antibiogram (B), ki pa sta bila drugačna kot pri prvih treh izolatih.

Zaključki. Znotraj intenzivne enote smo našli v juniju tri različne seve MRSA, v septembru pa en sev. S pulzno elektroforezo smo bakterije natančneje ločevali znotraj vrste kot z razširjenimi antibiogrami. V juniju je prišlo do vnosa različnih sevov, ki se niso razširili na druge bolnike na oddelku, v septembru pa do vnosa novega seva, ki se je razširil med bolniki. Čeprav je število tipiziranih izolatov majhno, se zdi, da prihajajo v intenzivno enoto različni sevi MRSA, od katerih se nekateri razširijo znotraj enote.

Key words: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; epidemiology; typing; pulsed-field gel electrophoresis

Abstract – Background. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is common in some hospital units. We introduced typing to establish whether a certain unit has one epidemic MRSA strain, or more strains. We tried to define whether typing with extended antibiotic susceptibility testing is enough, or pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) should be used in addition to type MRSA.

Materials. Nine MRSA isolates from tracheal aspirates of nine patients in the intensive care unit of the Department for Infectious diseases were compared by typing. The first three isolates were obtained from patients, hospitalized in June, and the second six isolates from patients hospitalized in September 1997.

Two typing methods were used: one was PFGE, which differentiates *Staphylococcus aureus* inside species on the basis of differences in chromosomal DNA, and the second one was extended antibiotic susceptibility testing.

Results. Among nine MRSA isolates four PFGE patterns (A, B, C and D) representing four different types or strains and two extended antibiotic susceptibility types (A and B) were obtained. The first three isolates from June had different PFGE patterns (A, B and C) and the same extended antibiotic susceptibility type (A). The second six isolates had identical or very similar PFGE pattern (D or D1) and the same antibiotic susceptibility (B), and were different from the first three isolates.

Conclusions. In June 1997 three different MRSA strains were found in the intensive care unit, but in September there was one MRSA strain. With PFGE we discriminated MRSA more accurately than with extended antibiotic susceptibility testing. Different MRSA strains were introduced into the unit in June, and did not spread but one strain was introduced in September, and spread among six patients. Although the number of typed isolates is small, it seems that different strains are being introduced into the intensive care unit and some of them spread inside the unit.

Uvod

Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA) je intrinzično odporen proti vsem antistafilokoknim penicilinom in drugim beta laktamskim antibiotikom. Ta odpornost nastane, ker bakterija nosi na kromosomu gen *mec A*. Gen *mec A* povzroči v celični steni nastajanje beljakovin PBP 2a. Te beljakovine slabo vežejo beta laktamske antibiotike, ki so zato neučinkoviti. MRSA je pogosto odporen tudi proti makrolidom, kinolonom, tetraciklinom, aminoglikozidom in proti kloramfenikolu (1-5).

V sedemdesetih letih, ko so se MRSA začeli pojavljati, je epidemijo v bolnišnici običajno povzročil en sev, ki se je razširil. Obstajajo številna poročila o tem, da se je isti sev MRSA prenesel tudi med mesti v državah in med državami (1, 6-8). Danes se MRSA pojavljajo pogosteje takrat, kadar sprejemamo bolnike, ki so že kolonizirani s to bakterijo, kadar je povečan bolnišnični prenos ali kadar sta navzoča oba pojava hkrati. Prvi primer MRSA na oddelku običajno ni posledica mutacije *Staphylococcus aureus*, ki je občutljiv na meticilin, ampak bakterijo na oddelek prinesejo kolonizirani ali okuženi bolniki od drugod ali pa osebe (1). Prenos MRSA je treba preprečevati vsaj iz treh razlogov: nekateri sevi MRSA so epidemični in povzročijo visoko zbolevnost in umrljivost; MRSA predstavljajo terapevtski problem; prenos MRSA je, ko postane endemičen, težko preprečevati (2, 3, 6, 7).

Da bi ugotovili, kateri ukrepi bi bili najprimernejši za kontrolo MRSA, je treba izolirati, za katere domnevamo, da so epidemiološko povezani, to je, da jih izoliramo na istem oddelku ali v kratkem časovnem obdobju, tipizirati (1, 7). S tipizacijo ugotovimo, ali različni izolati pripadajo istemu sevu. Sevi so izolati kake bakterijske vrste, med katerimi opazimo drobne razlike. Epidemiološko povezani izolati iste vrste so iz istega izvora, zato se ne razlikujejo in predstavljajo en sam sev ali tip. Epidemiološko nepovezani izolati pa se razlikujejo v številnih lastnostih in predstavljajo številne seve (9). Za tipizacijo uporabljamo laboratorijske metode epidemiološke tipizacije, s katerimi z različno natančnostjo ugotovimo, ali izolati iste vrste predstavljajo isti sev. Kadar je tipizacija zelo natančna, lahko ugotovimo, ali imamo opravka s potomci ene same celice, ki so genetsko istovetni in jih imenujemo klon.

Za različne bakterijske vrste uporabljamo različne tipizacijske metode. MRSA lahko tipiziramo s fenotipskimi metodami in z molekularno biološkimi ali genotipskimi metodami. S fenotipskimi metodami ugotavljamo zunanje lastnosti bakterij, z molekularno biološkimi pa neposredno pregledujemo genom. Med fenotipskimi metodami za tipizacijo MRSA in drugih stafilokokov najpogosteje uporabljamo običajni ali pa razširjeni antibiogram in fagotipizacijo, med molekularno biološkimi pa plazmidne profile in pulzno elektroforezo ali PFGE (PFGE, od angl. pulsed-field gel electrophoresis) (6, 7, 10, 11). Izberemo metodo, s katero lahko tipiziramo vse izolate, dobro ločujemo med sevi in dobimo rezultate, ki so ponovljivi. Lahko uporabimo tudi kombinacijo dveh ali več metod (1, 7).

S tipizacijo z antibiogrami ne dobimo dobre ločljivosti, saj imajo lahko različni sevi isti antibiogram in epidemiološko povezani sevi različne antibiogramne, vendar jo lahko uporabljamo kot orientacijsko metodo. S fagotipizacijo se nekateri izolati MRSA ne dajo tipizirati; tudi ločljivost in ponovljivost te metode nista dobri (6, 7).

Ugotovili so, da so najprimernejše metode molekularne biologije. Kadar za razjasnjevanje epidemioloških situacij uporabljamo te metode, tipizacijo imenujemo molekularno epidemiološka tipizacija (7). Namen molekularno epidemiološke tipizacije je, da zelo natančno ugotovimo, da so epidemiološko povezani izolati tudi genetsko sorodni. Največ uporabljamo pulzno elektroforezo, s katero analiziramo kromosomsko DNA bakterij po restrikciji z restrikcijskimi endonu-

kleazami (1, 6-12). Tako dobimo vzorce PFGE, ki so sestavljeni iz delcev kromosomske DNA. S primerjavo vzorcev PFGE različnih izolatov lahko do klona natančno ločujemo med sevi (1, 7, 13).

Cilji

V naši nalogi smo s tipizacijo želeli preučiti, koliko različnih sevov MRSA v kratkem časovnem obdobju najdemo na oddelku, kjer se MRSA občasno pojavljajo in kjer uporabljajo kontaktno izolacijo za vse z MRSA kolonizirane in okužene bolnike. S tem bi ugotovili, ali je pojavljanje MRSA na tem oddelku posledica vnosa z drugih oddelkov ali širjenja med bolniki. Ugotoviti smo želeli tudi, ali je za tipizacijo MRSA dovolj razširjeni antibiogram oziroma ali je treba uporabiti še pulzno elektroforezo.

Material in metode

Devet izolatov MRSA iz aspiratov traheje pri devetih bolnikih v intenzivni enoti Infekcijske klinike smo primerjali s tipizacijo. Pri treh smo izolirali MRSA v juniju, pri šestih pa v septembru 1997. Bolniki so večinoma prišli na oddelek z drugih oddelkov ali bolnišnic. V kontaktni izolaciji so bili od dneva, ko je bil pri njih izoliran MRSA.

MRSA smo določili tako, da smo jim določili vrsto z običajnimi postopki razpoznavanja (4), občutljivost za meticilin pa po navodilih NCCLS (NCCLS, od angl. National Committee for Clinical Laboratory Standards) (14). Tipizirali smo jih s pulzno elektroforezo (11-13) in z razširjenimi antibiogrami (7, 15).

Pulzna elektroforeza ali PFGE

Pulzna elektroforeza ali PFGE je relativno nova molekularno biološka metoda za tipizacijo stafilokokov in drugih bakterij, ki sta jo l. 1984 uvedla Schwartz in Cantor (10, 12, 13).

S to metodo stafilokoke tipiziramo tako, da izoliramo kromosomsko DNA in jo razgradimo z restrikcijskim encimom, ki cepi DNA na redkih mestih. Kromosomska DNA stafilokokov je namreč velika molekula, ki ima 1000 ali več kilobaznih parov (kb). Če bi jo razgradili z običajnimi restrikcijskimi encimi, kot je *Eco R I*, bi dobili preveliko število restrikcijskih fragmentov ali delcev DNA, da bi lahko ločevali seve znotraj vrste.

Če uporabimo encim, ki cepi DNA na redkih mestih, dobimo manjše število relativno velikih delcev DNA in lažje ločujemo seve. Za stafilokoke najpogosteje uporabljamo restrikcijski encim *Sma I*, ki prepozna zaporedje CCC/GGG v kromosomu. S tem encimom dobimo od 10 do 20 delcev DNA, ki so veliki med 10 in 700 kb. Tako veliki delci DNA ne potujejo v običajni elektroforezi, zato je za analizo potrebna posebna oblika elektroforeze, pulzna elektroforeza.

Pulzna elektroforeza je različica horizontalne elektroforeze (10). Ima pulzirajoče električno polje. Tega ustvarja 24 elektrod, razporejenih v obliki šestokotnika, med katerimi pod določenim kotom spreminjamo smer električnega toka in trajanje pulznih valov. Kot spreminjanja smeri električnega toka in pogostnost spreminjanja smeri določimo glede na pričakovano velikost delcev DNA. Majhni delci DNA potujejo v pulzirajočem polju hitro, veliki delci pa počasi. Za ločevanje delcev kromosomske DNA pri *Staphylococcus aureus* običajno spreminjamo smer električnega toka pod kotom 120° glede na smer potovanja delcev. Pulzni valovi trajajo od 1 do 80 sekund. V postopek vključimo tudi označevalec velikosti delcev DNA ali marker (7-13). Po elektroforezi gel obarvamo z etidijevim bromidom in ga fotografiramo. Iz števila in velikosti delcev DNA, ki jih vidimo na sliki kot pasove,

dobimo vzorce PFGE, ki jih primerjamo med seboj. Vzorce PFGE označimo s črkami. Če obstaja vzorec, ki se večkrat ponavlja, določimo velikost in število delcev DNA tega vzorca in jih primerjamo z vzorci PFGE drugih izolatov. Kadar gre za epidemijo, imajo izolati enake ali zelo podobne vzorce PFGE, kar pomeni, da gre za genetsko sorodne izolate, ki pripadajo istemu epidemičnemu sevu ali celo klonu. Označimo jih z isto črko. Tisti izolati, ki se razlikujejo v enem do treh delcih DNA, so podtipi epidemičnega seva in so tesno povezani z epidemičnim sevom; označimo jih z isto črko, podtipom pa dodamo še številko podtipa. Če se vzorci razlikujejo v več kot treh delcih DNA, predstavljajo različne seve, ki niso epidemiološko povezani in jih označimo z različnimi črkami (9–13).

Razširjeni antibiotogram

S to metodo ugotovljamo občutljivost stafilokokov za čim več antibiotikov iz različnih skupin: kloramfenikol, linkomicin, eritromicin, tetraciklin, streptomycin, penicilin, gentamicin, kanamicin, neomicin, fucidinsko kislino, rifampicin, vancomycin, ciprofloksacin, mupirocin, minociklin in meticilin. Ugotovimo, ali so bakterije občutljive ali odporne. Kadar se izolati razlikujejo v občutljivosti za enega ali več antibiotikov, pripadajo različnim tipom in jih označimo z različnimi črkami (7, 14, 15).

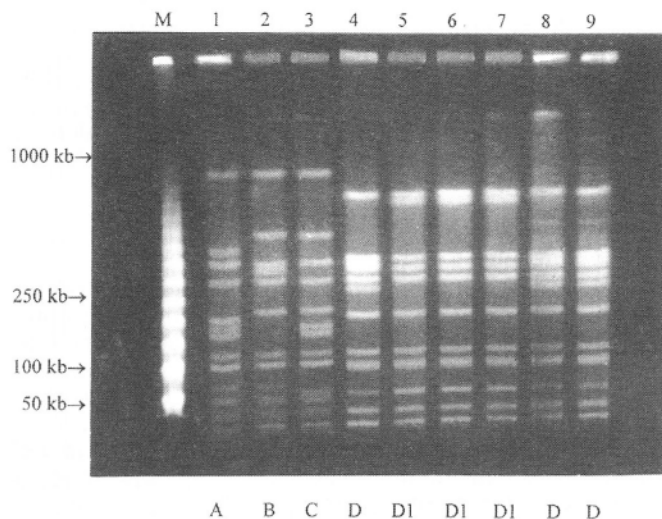
Rezultati

Pri devetih izolatih MRSA smo s pulzno elektroforezo dobili štiri vzorce PFGE, A, B, C in D, ki so predstavljali štiri različne seve, z razširjenimi antibiotogrami pa le dva tipa, A in B. Med tremi izolati iz junija je pri prvem (izolat št. 1) PFGE vzorec sestavljalo 16 delcev DNA, velikih od manj kot 50 kb do 700 kb, pri drugem in pri tretjem (izolata št. 2 in 3) pa po 15 delcev. Ker so se izolati med seboj razlikovali v velikosti več kot treh delcev, so imeli različne vzorce PFGE A, B in C, ki so predstavljali različne seve. Vsi so imeli isti razširjeni antibiotogram A (sl. 1). Pri vseh šestih izolatih iz septembra 1997 je vzorec PFGE sestavljalo po 11 delcev DNA. Izolati št. 4, 8 in 9 so imeli popolnoma identičen vzorec PFGE D, izolati št. 5, 6 in 7 pa so se razlikovali od njih v dveh delcih DNA, zato so predstavljali podtip D1 vzorca D (sl. 1). Vsi so imeli isti razširjeni antibiotogram B. Izolati iz septembra so se razlikovali od izolatov iz junija 1997 v več kot treh delcih DNA in v občutljivosti za antibiotike (sl. 1). Izolati iz junija so bili namreč odporni proti tetraciklinu, rifampicinu in minociklinu, izolati iz septembra pa občutljivi za te antibiotike.

Razpravljanje

Namen molekularno epidemiološke tipizacije je, da natančno ugotovimo, ali so izolati, za katere menimo, da so epidemiološko povezani, tudi genetsko sorodni in zato predstavljajo isti sev. Z nobeno tipizacijsko metodo pa ne moremo ugotoviti, ali so bakterije genetsko identične. Da so bakterije genetsko identične, bi lahko ugotovili le s sekvencioniranjem celotnega genoma. Tipizacija je smiselna le skupaj s kliničnimi in epidemiološkimi podatki in je lahko v pomoč pri razjasnjevanju epidemij. Kriteriji za ugotovitev, ali izolati predstavljajo isti sev ali ne, morajo biti točno definirani, da lahko natančno interpretiramo dobljene vzorce.

V naši nalogi so imeli trije izolati MRSA znotraj intenzivne enote v juniju tri različne PFGE vzorce, A, B in C, kar pomeni, da so predstavljali različne seve, ki niso bili epidemiološko povezani in so jih bolniki verjetno prinesli iz drugih oddelkov ali bolnišnic. V septembru pa je imelo šest izolatov isti ali zelo soroden PFGE vzorec D oziroma D1, ki se je razlikoval



Sl. 1. Vzorce PFGE devetih izolatov MRSA v intenzivni enoti; M = marker λ concatemer; 1–3 = PFGE vzorci A, B in C prvih treh izolatov MRSA iz junija 1997, ki so imeli antibiotogram A; 4–9 = PFGE vzorec D in D1 drugih šest izolatov MRSA iz septembra 1997, ki so imeli antibiotogram B – smer potovanja delcev DNA je od zgoraj navzdol.

Fig. 1. PFGE patterns of nine MRSA isolates from the intensive care unit; M = marker λ concatemer; 1–3 = PFGE patterns A, B and C of MRSA isolates from June 1997, which had antibiotic susceptibility A; 4–9 = PFGE pattern D and D1 of MRSA isolates from September 1997, which had antibiotic susceptibility B – the direction of DNA fragment migration is from the top to the bottom.

od vseh vzorcev PFGE iz junija, kar pomeni, da je šlo za nov, epidemični sev. Za restrikcijo smo uporabili restrikcijski encim *Sma* I, ki reže DNA na mestih, ki so bogata z gvaninom in s citozinom. Taka mesta pa so redka v kromosomski DNA stafilokokov, ki ima veliko adenina in timina. S tem encimom smo po elektroforezi dobili vzorce PFGE z 11–16 delci DNA, zato smo izolate lahko ločevali med seboj.

Pulzna elektroforeza je bila za ločevanje MRSA bolj natančna kot metoda razširjenih antibiotogramov, kar opisujejo tudi Maslow, Linhardt, Tenover, Goering in drugi (12, 13, 16–20). Z razširjenimi antibiotogrami smo dobro ločili izolate iz junija od izolatov iz septembra, nismo pa mogli ločiti izolatov iz junija med seboj. Izolati iz junija smo ločili med seboj le s pulzno elektroforezo, s katero smo znotraj antibiotograma A dobili vzorce PFGE A, B in C. Vsi izolati so se dali tipizirati z obema metodama, tudi ponovljivost obeh metod je bila dobra. Med izolati iz septembra smo s pulzno elektroforezo opazili majhne razlike. Ker se bakterije hitro razmnožujejo in si izmenjujejo genetski material, so tudi genetske lastnosti lahko nestabilne. Razlike v enem do treh delcih DNA namreč lahko povzročijo že ena genetska sprememba, npr. delecija, insercija ali točkasta mutacija. Naši izolati iz septembra so se razlikovali med seboj v dveh delcih DNA, kar pomeni, da so bili podtipi epidemičnega seva MRSA. To opazijo pri izolatih bolnikov, ki so dolgo nosilci te bakterije, kakršni so bili tudi naši bolniki (7).

Tenover trdi, da s pulzno elektroforezo lahko ločujemo endemične od epidemičnih sevo MRSA (16). Najbolj učinkovita je, kadar jo opravimo na majhni skupini do 30 epidemiološko povezanih izolatov (12, 16). Pri MRSA imajo lahko tudi epidemiološko nepovezani izolati podoben ali identični vzorec PFGE, ker je pri njih genetska raznolikost znotraj vrste majhna (16). V naši nalogi smo med devetimi izolati

MRSA našli štiri različne vzorce PFGE, kar pomeni, da so v intenzivno enoto prihajali bolniki z različnimi sevi MRSA. Glede na to, da je imelo septembra šest bolnikov isti ali zelo soroden vzorec PFGE, smo ugotovili, da je v tem času prišlo do vnosa novega epidemičnega seva, ki se je prenesel med bolniki, kar opisujejo tudi drugi avtorji (1, 16, 17).

Zaključek

S tipizacijo si skupaj s kliničnimi in epidemiološkimi podatki pomagamo pri razjasnjevanju epidemij. Pulzna elektroforeza in druge molekularno epidemiološke tipizacijske metode se vse bolj uveljavljajo, ker z njimi analiziramo genom bakterij in natančno ugotovimo sorodnost izolatov. S pulzno elektroforezo smo v intenzivni enoti našli v juniju tri različne seve MRSA, v septembru pa en sev. Z metodo razširjenih antibiogramov pa smo našli v juniju in v septembru po en sev. S pulzno elektroforezo smo bakterije natančneje ločevali znotraj vrste kot z razširjenimi antibiogrami. Ugotovili smo, da je v juniju prišlo do vnosa različnih sevov, ki se niso razširili na druge bolnike na oddelku, v septembru pa do vnosa novega seva, ki se je razširil med bolniki in povzročil epidemijo. Čeprav je število tipiziranih izolatov majhno, kaže, da v intenzivno enoto prihajajo bolniki z različnimi sevi MRSA, od katerih se nekateri razširijo znotraj enote.

Literatura

1. Boyce J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and long-term care facilities: microbiology, epidemiology and preventive measures. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1992; 13: 725-37.
2. Mueller-Premru M, Dragaš AZ, Škerl M, Černelc P. Proti metilinu odporni *Staphylococcus aureus*. *Zdrav Vestn* 1995; 64: 577-9.
3. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94: 313-28.
4. Kloos WE, Bannerman TL. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC eds. *Manual of clinical microbiology*. 6th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1995: 282-99.
5. Lyon BR, Skurray R. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus*: genetic basis. *Microbiol Rev* 1987; 51: 88-120.
6. Mulligan ME. Epidemiologic and clinical utility of typing systems for differentiating among strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1991; 12: 20-8.
7. Tenover FC, Arbeit R, Archer G et al. Comparison of traditional and molecular methods of typing isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 407-15.
8. El Adhami W, Stewart PR. Genome organization of *Staphylococcus aureus* isolates from different populations. *J Med Microbiol* 1996; 46: 297-306.
9. Arbeit RD. Laboratory procedures for the epidemiologic analysis of microorganisms. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC eds. *Manual of clinical microbiology*. 6th ed. Washington: American Society for Microbiology, 1995: 190-209.
10. Maslow J, Mulligan JM. Epidemiologic typing systems. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1996; 17: 595-604.
11. Swaminathan B, Matar GM. Molecular typing methods. In: Persing DH, Smith TF, Tenover FC, White TJ eds. *Diagnostic molecular microbiology*. Washington: American Society for Microbiology, 1993: 26-49.
12. Maslow JN, Slutsky AM, Arbeit RD. Application of pulsed-field gel electrophoresis to molecular epidemiology. In: Persing DH, Smith TF, Tenover FC, White TJ eds. *Diagnostic molecular microbiology*. Washington: American Society for Microbiology, 1993: 563-72.
13. Linhardt F, Ziebuhr W, Meyer P, Witte W, Hacker J. Pulsed-field gel electrophoresis of genomic restriction fragments as a tool for epidemiological analysis of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 95: 181-6.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards 1997. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 6th ed. Approved standards, M2-A6, vol 17. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.
15. Richardson JF, Marples RR. Changing resistance to antimicrobial drugs and resistance typing in clinically significant strains of *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol* 1982; 15: 475-84.
16. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233-9.
17. Goering RV. Molecular epidemiology of nosocomial infection: analysis of chromosomal restriction fragment patterns by pulsed-field gel electrophoresis. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1993; 14: 595-600.
18. Saulnier P, Bourneix C, Prevost G, Andreumont A. Random amplified polymorphic DNA assay is less discriminant than pulsed-field gel electrophoresis for typing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 982-4.
19. Musser JM, Kapur V. Clonal analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from intercontinental sources: association of the *mec* gene with divergent phylogenetic lineages implies dissemination by horizontal transfer and recombination. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2058-63.
20. Boyce JM. Should we vigorously try to contain and control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1991; 12: 46-52.

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

SMERNICE ZA IMUNOTERAPIJO ALERGIJE ZA STRUP ŽUŽELK IZ REDA KOŽEKRIKILCEV

Mitja Košnik, Ema Mušič, Stanislav Šuškovič, Jurij Šorli

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik

Uvod

Smernice je sprejela Stalna strokovna skupina za pulmologijo pri Republiškem strokovnem kolegiju za pulmologijo decembra 1996. Imunoterapija naj sledi smernicam, ki jih je priporočila Evropska akademija za alergologijo in klinično imunologijo (1, 2). Mehanizmi imunoterapije niso znani dovolj. Njeni učinki niso povsem predvidljivi. Odločitev o uvedbi in izvajanje imunoterapije lahko temelji le na osnovi kakovostne diagnostike, pravilni oceni vloge alergije pri bolezni, poznavanju in spremljanju rezultatov raziskav na področju zdravljenja alergijskih bolezni ter ob stalnem izpopolnjevanju znanja za urgentno zdravljenje zapletov.

Alergija za strup žuželk iz reda kožekrilcev

Reakcije po piku žuželke iz reda kožekrilcev (prirejeno po Muellerju) (3):

- Normalna reakcija: Bolečina, eritem in oteklina na mestu pika.
- Velika lokalna reakcija: Oteklina premera nad 10 cm na mestu pika prisotna več kot 24 ur.
- Sistemska preobčutljivostna reakcija:
 - I. stopnje: Generalizirana urtikarija, srbenje, oslabeledost, anksioznost.
 - II. stopnje: Poleg znakov I. stopnje še vsaj dva od naslednjih: angioedem, stiskanje v prsih, slabost, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu, omotica.
 - III. stopnje: Poleg znakov II. stopnje še vsaj dva od naslednjih: dispneja, piskanje, stridor, disfagija, disartrijska, hripavost, zmedenost.
 - IV. stopnje: Poleg znakov III. stopnje še vsaj dva od naslednjih: Hipotenzija, kolaps, izguba zavesti, inkontinenca vode in blata, cianoza.
- Toksične reakcije (po piku velikega števila žuželk).
- Psihogene reakcije: Vazovagalna sinkopa, hiperventilacijski sindrom.

Približno 0,5% ljudi ima po piku žuželk iz reda kožekrilcev (čebele, ose, sršeni, poljske ose, čmrlji) sistemsko preobčutljivostno reakcijo. Taka reakcija je praviloma dramatična in se lahko konča tudi s smrtjo ali trajno invalidnostjo (ishemična okvara možganov, srca).

Diagnoza alergije za strup žuželk iz reda kožekrilcev temelji na anamnezi in na dokazu specifičnih IgE proti strupom žuželk (s kožnim testiranjem ali z metodami in vitro).

Izvajanje imunoterapije s strupi kožekrilcev

Razlogi za imunoterapijo s strupi kožekrilcev

Namen imunoterapije je zmanjšati tveganje življenje ogrožajoče preobčutljivostne reakcije pri morebitnem ponovnem piku žuželke.

Koga zdravimo z imunoterapijo:

- Imunoterapija je absolutno indicirana pri bolnikih, ki so imeli težjo sistemsko reakcijo (III. ali IV. stopnja po Muellerju).
- Imunoterapija ni indicirana, če je imel bolnik blažjo sistemsko reakcijo (le urtikarija in angioedem). **Izjema so:**
 - bolniki, pri katerih se zaradi velike izpostavljenosti pikom take reakcije pogosto pojavljajo;
 - bolniki, ki jim strah pred žuželkami pomembno manjša kakovost življenja;
 - bolniki, ki imajo bolezni, zaradi katerih jih lahko blaga anafilaksa ali njeno zdravljenje (z adrenalinom) življenjsko ogrozi (npr. ishemična bolezen srca).

Pred uvedbo imunoterapije je treba pretehtati, ali teža bolezn (teža prejšnjih reakcij, tveganje ponovnega pika, ostale bolezni) in nepredvidljivi učinek imunoterapije odtehtata tveganje zapletov in neprijetnosti, povezane z imunoterapijo. Pomembno je, da se bolnik kljub imunoterapiji še vedno izogiba aktivnostim, pri katerih je večje tveganje pika žuželke in da ima pri sebi set zdravil za samopomoč pri anafilaksi.

Koga ne zdravimo z imunoterapijo:

- Bolnikov, ki slabo sodelujejo.
- Bolnikov z boleznimi imunskega sistema ali rakom.
- Bolnikov, pri katerih je večje tveganje zapletov ob morebitnem dajanju adrenalina (zdravljenje z blokatorji beta adrenergičnih receptorjev).
- Imunoterapije ne začinjamo med nosečnostjo. Vzdrževalne imunoterapije med nosečnostjo ni potrebno prekinjati.

Alergeni

Uporabljamo standardiziran prečiščeni strup žuželk. Priporočamo ALK Reless.

Bolnike, alergične za strup čebele ali čmrlja, zdravimo s čebeljim strupom. Bolnike, alergične za strup ose ali sršena, zdravimo z osjim strupom. Bolnike, alergične za strup poljske ose, najbolj pravilno zdravimo s strupom poljske ose, dopustno pa je uporabiti tudi osji strup. Kadar bolnik žuželke ni prepoznal, alergološki testi pa kažejo senzibilizacijo z obema strupoma, bolnika zdravimo s strupom ose in čebele.

Način izvajanja imunoterapije:

Imunoterapijo izvajamo s podkožnim vbrizgavanjem vodnih alergenskih pripravkov. Depo pripravke je možno uporabljati med vzdrževalno imunoterapijo, čeprav njihova prednost pred vodnimi ni nedvomno potrjena.

Začetna faza imunoterapije naj bo hitra, tako da vzdrževalni odmerek dosežemo v 4-5 dneh. Vzdrževalni odmerek nato ponavljamo v čedalje daljših intervalih (npr. na 4-8 tednov). Vzdrževalni odmerek naj bo 100 µg strupa; pri bolnikih, ki jih verjetneje lahko piči več žuželk hhrati (čebelarji) in pri bolnikih, ki imajo po piku žuželke kljub imunoterapiji še vedno reakcije, pa 200 µg.

Priporočila za prilagoditev odmerka alergena po zapletu imunoterapije:

- Velika lokalna reakcija: ponoviti prejšnji odmerek.
- Subjektivna sistemska reakcija: ponoviti prejšnji odmerek. Če se podobna reakcija ponovi, premedikacija z antihistaminikom.
- Objektivna sistemska reakcija: zmanjšanje odmerka za en do dva koraka in premedikacija z antihistaminikom pri naslednjih odmerkih. Ob premedikaciji z antihistaminikom moramo bolnika skrbno opazovati, ker antihistaminik dobro prepreči blage reakcije, ne pa težkih.

Trajanje imunoterapije:

- Imunoterapija praviloma traja 3-5 let.
- Če po prenehanju ugotovimo ponovitev bolezni, imunoterapijo ponovno uvedemo in jo nadaljujemo dolgotrajno.
- Dlje zdravimo bolnike, ki so imeli sistemske reakcije med imunoterapijo.
- Izjemoma prej kot po treh letih prenehamo z imunoterapijo, kadar se kožni testi povsem negativizirajo in specifični IgE postanejo nezaznavni.
- Slabo sodelovanje bolnika je razlog za prenehanje imunoterapije.

Spremljanje učinkov imunoterapije:

- Zaželeni: Najboljši kazalnik učinkovitosti imunoterapije je podatek, da je bolnik brez zapleta prenesel pik žuželke. Spremljanje kožne reaktivnosti in specifičnih protiteles (IgE, IgG) ima majhno napovedno vrednost.
- Nezaželeni: Večina težjih zapletov se zgodi v začetni fazi imunoterapije med večanjem odmerkov alergena, praviloma v eni uri po injekciji.

Organizacija izvajanja imunoterapije

Kdo indicira in kdo izvaja imunoterapijo

Specifično diagnozo alergijske senzibilizacije, indikacijo za zdravljenje z imunoterapijo, trajanje in način izvajanja imunoterapije ter izbiro pripravka za imunoterapijo naj postavi alergolog (s priznanim posebnim znanjem iz alergologije, opravljenim dvosemestrskim podiplomskim študijem alergologije). Začetno hitro fazo imunoterapije s strupi žuželk se sme izvajati le v specializirani alergološki ustanovi bolnišnično ali v dnevnem hospitalu pod neposrednim nadzorom izkušenega alergologa. Vzdrževalne odmerke lahko daje ustrezno izobražen zdravnik (specialist internist z osnovnim tečajem iz alergologije in obnovitvenim tečajem v zadnjih petih letih) v ustrezno usposobljenih ustanovah primarne zdravstvene oskrbe v tesnem sodelovanju z alergologom.

Zagotavljanje varnosti imunoterapije

Pred vsako injekcijo je treba bolnika pregledati in ugotoviti morebitne zadržke za nadaljevanje imunoterapije ter prilagoditi odmerek alergena (pojav zgoraj navedenih kontraindikacij, prekratek ali predolg interval od prejšnje injekcije, zaplet po prejšnji injekciji). Po injekciji se bolnik opazuje še vsaj 30 minut, bolj optimalno pa eno uro. Na voljo morajo biti zdravila, oprema in usposobljenost za oskrbo anafilaktičnega šoka.

Dokumentacija

Namen dokumentiranja je:

- Spremljanje aktivnosti bolezni in beleženje zapletov imunoterapije.
- Vrednotenje učinka imunoterapije.
- Zbiranje podatkov za strokovne analize in analize kvalitete.

Za vsakega bolnika, ki se zdravi z imunoterapijo, je treba dokumentirati naslednje:

- Diagnozo bolezni, teže alergijske reakcije.
- Potrditev alergijske senzibilizacije.
- Pisni obveščeni pristanek bolnika za zdravljenje z imunoterapijo.
- Pred vsako injekcijo je treba bolnika pregledati in ugotovke zapisati. Iz zapisa mora biti razvidno:
 - alergijski pripravek in odmerek,
 - zapleti imunoterapije in način zdravljenja le-teh,
 - potek bolezni med imunoterapijo (pik žuželke).

V ambulanti, kjer se izvaja imunoterapija, naj bo knjiga s seznamom bolnikov, ki se zdravijo z imunoterapijo. V knjigi naj bodo zabeležene vsaj evidenčne številke bolnikovega ambulantnega kartona. Zaželeno je zabeležiti tudi datum začetka (in konca) imunoterapije, alergijski pripravek in diagnozo.

Približno enkrat letno naj specialist (praviloma tisti, ki je imunoterapijo indiciral) vrednoti uspeh zdravljenja pri vsakem bolniku:

- Ocena učinka in varnosti imunoterapije.
- Priporočilo za nadaljnje zdravljenje.

Strokovni nadzor izvajanja imunoterapije

Opravljal naj bi se vsakih 6-12 mesecev. Opravi naj bi ga alergolog iz Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergijo Golnik.

V poročilu s strokovnega nadzora naj bi se navedlo:

- Ustreznost strokovne usposobljenosti izvajalcev imunoterapije.
- Ustreznost opremljenosti ambulante; ustreznost vodenja dokumentacije.
- Analiza podatkov iz dokumentacije:
 - število bolnikov,
 - število in teža zapletov,
 - učinkovitost imunoterapije.

Priloge

- Obrazec za spremljanje imunoterapije.
- Seznam zdravil in opreme za zdravljenje sistemskih reakcij.
- Ukrepi ob zapletih imunoterapije.
- Obveščeni pristanek za zdravljenje z imunoterapijo.

Literatura

1. Malling HJ, Wecke B. Position paper: Immunotherapy. Allergy 1993; 48: S1-35.
2. Müller U, Mosbeck H. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. Allergy 1993; 48: S36-46.
3. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. J Asthma Res 1966; 3: 331-3.

OBRAZEC ZA SPREMLJANJE IMUNOTERAPIJE

ZAP. ŠT. _____

ZDRAVNIK _____ IME _____

ALERGEN _____ LETNIK _____

PREPARAT _____

Datum	Anamneza	PEF	ALERGEN		ura inj.	Podpis	Zapleti
			Konc	Vol (ml)			

SEZNAM ZDRAVIL IN OPREME ZA ZDRAVLJENJE SISTEMSKIH REAKCIJ

1. Stetoskop, sfigmomanometer
2. Zažem, brizga, injekcijske igle
3. Adrenalin za injiciranje in inhaliranje
4. Antihistaminik (tablete in ampule)
5. Kortikosteroid (tablete in ampule)
6. Beta₂ agonist (aerosol, tablete in ampule)
7. Kisik
8. Infuzijske raztopine in sistemi
9. Laringoskop in endotrahealni tubus
10. Defibrilator
- (11. Aminofilin)

UKREPI OB ZAPLETIH IMUNOTERAPIJE

VELIKA LOKALNA REAKCIJA:

antihistaminik p.o., hladni obkladek ali lokalni kortikosteroid

RINITIS:

antihistaminik p.o.

BLAGA URTIKARIJA:

antihistaminik p.o. ali i.v.

SISTEMSKA REAKCIJA (urtikarija, angioedem ali astma):

adrenalin 0,3–0,5 mg s.c. ali i.m. ali 10–20 vdihov skozi usta (Medihaler-Epi);

mesto injekcije infiltrirati z adrenalinom 0,2–0,5 mg;

izmeriti krvni tlak in utrip;

antihistaminik p.o. ali i.v.;

kortikosteroid p.o. ali i.v.

Pri bronhialni obstrukciji še β_2 -agonist ali (pri FEV1<50%) adrenalin spray 10–20 vdihov; β_2 -agonist 0,25–0,5 mg i.v.; teofilin;

Hospitalizacija?

ANAFILAKTIČNI ŠOK:

adrenalin 0,5–0,8 mg globoko i.m.; ali i.v. v odmerkih po 0,1 mg; adrenalin ponavljati na 5–15 minut;

Trendelenburgov položaj;

izmeriti krvni tlak in utrip;

intravenski kanal; nadomestki plazme p.p.;

kisik;

tourniquet proksimalno od mesta injekcije;

mesto injekcije infiltrirati z adrenalinom 0,2–0,5 mg;

antihistaminik i.v.;

kortikosteroid i.v.

Pri bronhialni obstrukciji še β_2 -agonist 0,25–0,5 mg i.v. in teofilin

Hospitalizacija!

OBVEŠČENI PRISTANEK ZA ZDRAVLJENJE Z IMUNOTERAPIJO

Seznanjen sem z načinom, učinkovitostjo in morebitnimi zapleti imunoterapije. O tem me je seznanil zdravnik,

dr. _____, ki mi je odgovoril tudi na dodatna vprašanja.

Strinjam se s tem načinom zdravljenja.

Vem, da so po injekciji možni tudi težji zapleti, zato moram vsaj 30 minut po injekciji ostati na opazovanju v ambulanti.

Ime in priimek bolnika: _____

Podpis bolnika: _____

Datum: _____

Obletnice

DR. ROBERT HLAVATY
(Trst 1897 - Ljubljana 1982)

OB STOLETNICI ROJSTVA

Stojan Plesničar, Zvonka Zupanič-Slavec

Pred kratkim je minila stota obletnica rojstva našega, nam vsem znanega slikarja, humanista in tudi zdravnika, dr. Hlavatyja. Njegova življenjska pot je tekla mnogokje, vendar je najbolj ostal v spominu povsod tam, kjer žive Slovenci. Bil je izreden slikar akvarelist, ki je z živahnostjo in radostjo svoje ga značaja in bogastvom barv odkril nam vsem lepote naše ga Primorja in morja, Krasa in tamkajšnjih ljudi.



Robert Hlavaty
4. dec. 1970

Bil je češkega rodu, a njegovo življenje je bilo od mladostnih let v takrat kozmopolitskem Trstu vtakano v slovensko življenje in dogajanje in temu narodu je podaril ne samo svoj slikarski talent, temveč tudi vso svojo življenjsko silo in znanje. Kot zobozdravnik je po diplomski služboval v Trstu in pogosto zamenjeval kolega dr. Sardoča v njegovi ambulanti. Namreč, dr. Sardoč, soustanovitelj TIGR-a, prve tajne protifašistične organizacije na Primorskem, je bil takrat že konfiniran na Liparskih otokih. Kot številni primorski zdravniki se je moral dr. Hlavaty 1931. leta umakniti v Ljubljano. Ljubljanski čas je bil zanj kot slikarja zelo pomemben. V svoji ambulanti se je srečal s pomembnimi takratnimi slikarji, med te štejejo Pavlovca, Vavpotiča, Čarga in Slapernika ter kasneje Mušiča, ki so bili tudi njegovi »pacienti«. Trajno prijateljstvo pa ga je vezalo na slikarja Alberta Sirka; z njim je navadno preživljal počitnice na Kornatih. Po koncu druge svetovne vojne ga je hrepenenje pripeljal nazaj domov, na Primorsko.

Dr. Hlavaty je bil poverjenik za zdravstvo v Trstu, dve leti pozneje pa je prevzel še poverjeništvu za zdravstvo v takratni coni B tržaškega ozemlja. Po l. 1950 se je za stalno naselil na Opčinah nad Trstom in tam imel svojo zobozdravstveno

ambulanto. Nenehno je bil udeležen v društvenem dogajanju na Opčinah, in če bo bralca pot zanesla tja, naj se ustavi v kavarnici v središču tega kraja, ob glavni poti v Trst, kjer bo na steni našel sliko s portreti takratne opčinske družine možakov, med katere je spadal tudi dr. Hlavaty. Obrazi so narisani v slogu njegovega portretiranja, tako da že od daleč zaznaš Hlavatyjev čopič.

Hlavatyjevo obdobje na Opčinah sovпада z ustvarjalnostjo zrelega umetnika, ki je znal poslušati naravo. Njegovo delo je po obilici slik naravnost vulkansko. Vedno znova se od nekd pojavljajo novi akvareli, nova platna, za katere nismo vedeli. Tako je bilo z njegovo pred kratkim odprto razstavo v Katoliški knjigarni v stari Gorici. Prikazala je dela, slike, raztresene po domovih goriških Slovencev. In ni jih bilo malo, teh akvarelov!

Težko je nam zdravnikom govoriti o dr. Hlavatyju kot umetniku. Vendar odkar se ga spomnimo, iz tržaških let, nam je vedno pomenil slikarja, ki zna morje naslikati in prikazati tudi v njegovi globini, rekli bi trodimenzionalno. Njegovo morje je videti vedno tako, da bi človek kar pomočil roko vanj in jo potegnil ven mokro.

Ko govorimo o Hlavatyjevem čopiču, lahko rečemo, da je začel z ilustracijo in karikaturo in tega vse življenje ni opustil, razvijal in izkazal pa je tudi globljo psihološko vsebino. Z vinjetami je ponazarjal pomembne svetovne in domače dogodke; drugi si dogodek zapišemo, on ga je narisal. Hlavaty je edinstven primer slikarja samorastnika, in kot je zapisal M. Rener, ga domača kot tuja kritika priznavata za enega najboljših in umetniško najpomembnejših akvarelistov. Nenehno je odkrival krajino in ona mu je sproščala čopič.

Ob realistični zasnovi takoj zaslutimo lirično doživljanje narave. Marine v Hlavatyjevem akvarelu so razkošna igra prelivajočih se barv. Počasi se mu črta stanjša in vse se prepusti govoric barv. Kasneje se mu tudi barvna lestvica krči in motivika ostaja vse do konca pri kraški pokrajini. Kot je nekdo rekel, gre »za pravi odpev Kosovelove pesmi«, ker je njegov Kras nizko uglasen v vetru, snegu in sivini kraške zime.

Prav pa je tudi, da se spomnimo še dela dr. Hlavatyja kot poverjenika za zdravstvo v bivši coni B. Naj omenimo leto 1945 in kasnejša leta, ko sta obstajali v Kopru in Piranu pravzaprav bolj hiralnici kot pa bolnišnici. Dotlej so vse bolnike, ki jih je bilo treba operirati, vozili v tržaško bolnišnico. V teh razmerah se je začelo Hlavatyjevo delo in lotil se ga je. Prvo, kar so te bolnišnice dobile, so bili hematološki laboratoriji in potem za takratne razmere zelo moderni biokemični laboratoriji. Izredno dobro sta se razumela pri modernizaciji obalne ga zdravstva dr. Hlavaty in sedaj že pokojni internist dr. L. Ferfoglija, čigar znanje in požrtvovalnost sta nam ostala trajno v spominu - kot zgled, kakšen naj bo in mora biti zdravnik. To so bili časi, ko ni bilo urnika dela in ne drugih vprašanj, pač, bilo je delo, ki ga je bilo treba opraviti za dobro bolnika. Nepozaben dogodek je bila nabava prvega rentgenskega aparata za kirurgijo v izolski bolnišnici. Tako pomemben je bil ta dogodek, da se spominjamo, da je imel ta aparat ime »Chirana« in je bil češke izdelave. In tako je šlo postopoma naprej, tudi z ustanovitvijo novih oddelkov. Tu naj omenimo samo dva, pediatrični in ginekološko-porodniški oddelek. Prihajali so mladi zdravniki, ki so z navdušenjem in predanostjo prijeli za trdo delo. Dana je bila zasnova za moderno in dovolj široko zastavljeno zdravstvo v Primorju. Da imamo danes nad Izolo in v Šempetru dve lepi in moderni bolnišnici, gre zasluga tudi dr. Hlavatyju; on je zasnoval tako zdravstvo in med svojim mandatom tudi trmasto, a tvorno delal zanj.

Ko smo bili poslednji s Hlavatyjem, na njegovem pogrebu, je bil tak dan, mrzlo je pihalo na Žalah, po tleh so ležale krpe snega, pomešane z rjavim, mrtvim listjem, redka drevesa so bila upognjena v vetru, povsem gola. Kot njegova kraška krajina, smo si šepetali. Toda ostali so nam spomini, ki postajajo

vedno lepši in bolj kristalni. Spomini na človeka, ki nam pripoveduje s svojim življenjem in s svojimi slikami, kaj je lepega v življenju in zakaj je vredno živeti. Ob počastitvi stoletnice rojstva je bilo na Žalah kljub decembru prijazno in sončno vreme. Zapeli so mu tržaški prijatelji in zbor Ave iz Ljubljane, o njem so govorili tržaški umetniki in stanovski kolega Stojan Plesničar, niso ga pozabili tudi v ljubljanski Zvezi borcev in Ciril Zlobec mu je namenil svoje stihe iz kraške pokrajine. Program je vodila in povezovala Zvonka Zupanič-Slavec.

Ob njegovem jubileju je tudi Kulturno-umetniško društvo Kliničnega centra in Medicinske fakultete dr. Lojz Kraigher pripravilo na pobudo svoje predsednice dr. Z. Slavec priložnostno razstavo njegovih karikatur v avli Medicinske fakultete in Kliničnega centra.

Jubileji

OB ŽIVLJENJSKEM JUBILEJU DR. ELIZABETE – BETKE VRANČIČ, PREDSEDNICE SEKCIJE UPOKOJENIH ZDRAVNIKOV SZD

Zora Konjajev

V življenju dr. Betke Vrančičeve se strokovna dejavnost in izreden dar za organizacijo ves čas prepletata. Po gimnaziji je po vojni od leta 1945 delala kot zobna asistentka v številnih zobnih ambulantah: v Vojni bolnišnici, v Javni zobni kliniki v



Mariboru, v zobni ambulanti Nebotičnik in v zobni ambulanti v Bolnišnici Petra Držaja. Nekatere je pomagala ustanoviti, organizirati njihovo delo in ga tudi voditi. Uspešno delo zobne asistentke je ni zadovoljevalo in se je odločila ob treh otrocih za nadaljevanje študija. Študirala je v Višji stomatološki šoli v Mariboru in je po diplomi dobila naziv in mesto višjega dentista v ambulanti Nebotičnik. Tudi s tem se ni zadovoljila. Vpisala se je na stomatološko fakulteto v Ljubljani in leta 1970 diplomirala. Nato je delala kot zobozdravnica za odrasle in se pozneje posvetila predšolskemu zobozdravstvu. Z njenimi odličnimi strokovnimi in organizacijskimi sposobnostmi je od leta 1976 do upokojitve leta 1982 uspešno opravljala odgovorno delo direktorice ZD Vič-Rudnik, ki je pod njenim vodstvom razširil svojo dejavnost. Posvečala se je tudi pedagoškemu delu. Bila je med organizatorji dveletne šole za zobne asistentke v Mariboru, kjer je poučevala, prav tako kot dolga leta na zobotehnični šoli.

Doktorica Betka se je rodila 2. 4. 1928 v Trebinju (BiH) in je zato svoj rojstni dan praznovala v krogu upokojenih zdravnikov v Zdravilišču Strunjan. Ob jubileju, zlasti pa ob tem, kaj

Betka pomeni upokojenim kolegom, je bilo treba Betki posvetiti tudi nekaj naših misli in ji izreči zahvalo za vse, kar načrtuje, dela in izvaja v prid upokojenim zdravnikom.

O vlogi dr. Betke Vrančičeve kot dolgoletne predsednice Sekcije upokojenih zdravnikov SZD sem preiščevala na sprehodih v čudoviti pomladni obmorski pokrajini v strunjanskem rezervatu. V tem okolju se je porajala sproščena ocena pomena obstoja in delovanja sekcije in delovanja njene predsednice. Sekcija je skupina 187 zdravnikov, članov, različnih specialnosti, ki imajo za seboj bogato strokovno življenje in pomeni zanje upokojitev koronito spremembo. Po težškem in odgovornem delu je za mnoge upokojitev osiromašenje nekoč živahnega, polnega, aktivnega življenja. Mnogim počasi, a vztrajno grenijo življenje boleznimi, omejena aktivnost, poškodbe. Zdravnikom, tako kot vsem ljudem, niso prihranjena v starosti vprašanja in čustvovanja, ki sicer prizadevajo druge starostnike. Grozi jim osamljenost, zlasti ob izgubi življenjskega sopotnika, in v poznih letih je vse več prijateljev, ki za vselej odhajajo. Grozi jim dolgočasje, zaradi pomanjkanja stikov z ljudmi. V Sekciji najdejo nova poznanstva in prijateljstva. Sekcija upokojenih zdravnikov SZD se razlikuje od sekcij SZD, ki skrbijo skoraj izključno samo za strokovno izpopolnjevanje svojih članov. Za sekcijo upokojenih zdravnikov je značilno njeno kompleksno in vsestransko delovanje, ki skrbi za telesno zdravje in duševno počutje svojih članov. Ponuja jim zanimiva strokovna predavanja in različne prezentacije zdravil in preparatov naših farmacevtskih družb. Organizira ogled galerij, razstav, muzejev in udeležbo na kulturnih prireditvah. Organizira enodnevne izlete z vodstvom v zanimive kraje naše dežele. Pomembno je organizirano zdraviliško zdravljenje oziroma rekreacija v naših termalnih zdraviliščih. Doselej so upokojeni zdravniki izkoristili rekreativni oddih že petintridesetkrat. Srečanja z upokojenimi zdravniki iz Hrvaške se vrstijo že enajst let in jih je bilo že dvajset. Vseh prireditvev, ki privabijo večino članstva k udeležbi, se jih zvrsti vsako leto 27-34.

Spiritus agens, ki kar naprej načrtuje, organizira in izvaja načrtovano, je naša dolgoletna predsednica dr. Betka Vrančičeva. Za svoje delo je dobila visoki priznanji – častno članstvo SZD in častno članstvo Sekcije upokojenih zdravnikov. Vendar ob teh časteh Betki veliko pomeni dejstvo, da jo upokojeni zdravniki spoštujemo, občudujemo njeno neusahljivo aktivnost, vedno prisotno dobro voljo in sijajne organizacijske sposobnosti. Za njeno delo smo ji hvaležni, želimo ji, da bi ji bilo življenje prijazno in da bi nam, upokojenim zdravnikom, s svojo dejavnostjo v sekciji še dolgo lepšala življenje.

Nekrologi

IN MEMORIAM

MAG. ŠTEFANU VUČAKU, DR. MED.
(1931–1997)

Maja Šeruga

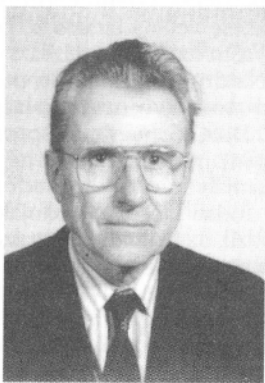
Težko se je posloviti od svojega učitelja, zato je morda moralo preteči nekaj mesecev in dni, da je stekla beseda po papirju. Življenje je minljivo in tega se zavedamo komaj takrat, ko kdo tiho odide, ne da bi utegnili reči z bogom, čeprav je posvetil vse svoje življenje tisti magični meji med večnostjo in minljivostjo. Vsaka izguba na novo mu je pomenila dokaz več, da medicina ni vsemogočna in da včasih moraš priznati premoč hada, in to za ceno bolečine, ki prazni notranjost in te pusti nemočnega. Vsak gib z endoskopom me spomni na

njegove učne korake in me pospremi v zgodovino mesta Murska Sobota.

Govorim o prvem gastroenterologu z leve strani reke Mure, mag. Štefanu Vučaku, zdravniku, ki je oral ledino te ozke specialnosti v interni medicini.

Izhajal je iz družine, kjer je bila medicina že del življenja njegovega očeta in priimek sinonim ljudskega zdravnika. Svojo življenjsko pot je začel 4. maja 1931 v Murski Soboti. Po osnovni šoli je nadaljeval svoj uk na soboški gimnaziji in maturiral leta 1949. Bil je tudi dober športnik in večina plavanja mu je pomagala marsikdaj v življenju, da se je izognil čerem in nadaljeval v mirnem toku reke življenja.

Vpisal se je na zagrebško veterinarsko fakulteto in po enem letu, z dovoljenjem takratnega ministrstva za prosveto Ljudske Republike Slovenije, nadaljeval študij medicine na fakulteti v Zagrebu. Naslov doktor vsega zdravilstva mu je bil podeljen 1956. Prve izkušnje v svojem poklicu si je pridobil kot marsikateri mladi zdravnik v splošni ambulanti in na tere-



nu v domačem kraju. Od leta 1958 pa do upokojitve leta 1995 je delal na internem oddelku Splošne bolnišnice M. Sobota. Ni bil samo internist. Zaradi pomanjkanja zdravnikov je v prvih letih službovanja pomagal ali vodil porode na ginekološkem oddelku, asistiral pri kirurških operacijah, bil rentgenolog in delal na transfuzijski enoti. Vedno se je zavedal, da je znanje moč in da ga je treba znati prenesti na mlajše generacije. Bil je predavatelj več generacijam medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov na srednji zdravstveni šoli v Murski Soboti in učitelj številnim mladim zdravnikom, ki so njegove bogate izkušnje in znanje vtkali v svoje vsakodnevno delo. Vedel je, kaj hoče biti, in leta 1964 je opravil specialistični izpit iz interne medicine v Ljubljani.

Neznano mu je bilo vedno izziv in ker je znal dobro plavati, se je ponovno odločil za začetek. Izbral je novo vejo v interni medicini, ki ni imela tradicije kot na primer kardiologija, vendar pa je ponujala nekaj novega, skrivnostnega, še neodkrita. To je bila gastroenterologija s hepatologijo. S svojim bogatim znanjem in navdušenjem je hitro dosegel za tiste čase zavirljivo strokovno raven. Učil se je ob takrat že uveljavljenih gastroenterologih, profesorju Satlerju in profesorju Matku. Prvo ezofagogastroduodenoskopijo je opravil leta 1967, in to s semifleksibilnim inštrumentom, nato pa je sledila eksplozija diagnostičnih posegov, od kolonoskopij, sklerozacij žil v požiralniku do slepih biopsij jeter, ker ultrazvoka še ni bilo na razpolago.

Bil je poln načrtov in idej, obogatениh s potovanj po svetu. Nabiral si jih je pri profesorju Gasparovu v Beogradu, pot ga je vodila tudi v Luzern in v Zürich k profesorju Hafterju, ves čas pa je tesno sodeloval z gastroenterološko kliniko v Ljubljani.

V šolskem letu 1974/75 je končal podiplomski študij iz gastroenterologije in hepatologije na Medicinski fakulteti v Zagrebu in leta 1979 uspešno zagovarjal magistrsko nalogo z

naslovom: »Urgentne endoskopije pri akutnih krvavitvah iz zgornjega prebavnega trakta.«

Med kolegi in bolniki je bil znan po tem, da je bolnika obravnaval izrazito celostno, vključno z njegovo psiho. S svojim načinom govora, odnosom do ljudi, življenjskim elanom in duhovnostjo je znal pritegniti sodelavce in bolnike, na kate-re je vedno od pravem trenutku napravil velik vtis. Kot predstojnik internega oddelka je deloval skoraj eno desetletje.

Imel je rad naravo in se ji je posvetil kot lovec, vendar brez trofeje. Skrbelo ga je, kako brezbrizno ravnamo z naravo in kaj bomo pustili zanamcem. »Divjih zajcev v naravi skoraj več ni,« je govoril.

Presenetil nas je, da se je še poln načrtov in elana, sicer s kančkom pelina, odločil za upokojitev, toda razumeli smo ga. Žal je po upokojitvi ostal nekoliko odmaknjen od nas in se je bolj navezal na naravo. Nova vinčesterka mu je bila v ponos in lovska družčina za sprostitev, vendar pa za seboj nikoli ni zaprl vrat. Bil si vedno dobrodošel na njegovem domu in zapuščal si ga vedno z novim elanom in spoznanjem, da je enkratni človek.

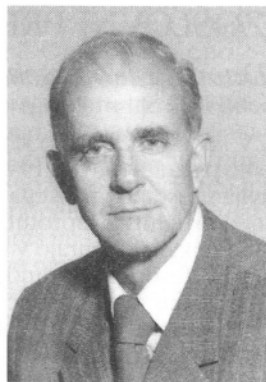
S svojim delom in obnašanjem nas je spominjal na že odmi-kajoče se, sicer garaške, a romantične čase zdravniškega poklica. Hvaležni mu ostajajo številni bolniki in vsi, ki smo imeli možnost delati z njim.

IN MEMORIAM

PRIM. DR. BORIS JEREB

Anton Mesec

Sedemnajstega aprila smo se na ljubljanskih Žalah za vedno poslovili od upokojenega nevrologa prim. dr. Borisa Jereba. Poleg svojcev in njegovih prijateljev so se ob grobu zbrali tudi številni zdravniki starejše in srednje generacije.



Prim. dr. Boris Jereb se je rodil pred 76 leti v uradniški ljubljanski družini. Maturiral je na klasični gimnaziji in se leta 1941 vpisal na Medicinsko fakulteto. Zaradi vojne je moral študij nasilno prekiniti, zato ga je končal šele leta 1949. Po krajši zaposlitvi na Anatomskem inštitutu je od leta 1952 vse do upokojitve delal na Nevrološki kliniki. Primarij je postal leta 1968 in leta 1977 uspešno zagovarjal doktorsko disertacijo. Ni bilo v njegovi naravi, da bi se gnal za naslovi. Njegov prispevek nevrologiji je bil vseeno opažen, zato je bil nagrajen z redom dela z zlatim vencem leta 1985. Upokojil se je leta 1987.

Veljal je za izrednega in vsestranskega kliničnega nevrologa. Poglobljeno se je ukvarjal z diagnostiko in zdravljenjem multiple skleroze in miastenije gravis ter uvedel številne novosti

na tem področju. Zaznal je probleme, ki jih multipla skleroza prinese v življenje bolnika, v njegovo družino in na njegovo delovno mesto. Bil je med ustanovitelji Društva za multiplo sklerozo in kasneje je v njem sodeloval pri različnih dejavnostih. Nesporna je bila tudi njegova veljava na področju sodnega izvedeništva iz nevrologije.

Suhoparni podatki o njegovi poklicni poti in strokovni dejavnosti vse premalo povedo o prim. dr. Borisu Jerebu kot o človeku, zdravniku in kolegu. Temeljita klasična izobrazba in nadpovprečni uspehi pri študiju medicine so mu zagotavljali široko razgledanost in hkrati zavidljivo znanje na svojem strokovnem področju. Znal se je približati bolnikom vseh slojev in človeški toplini je pogosto dodal še svoj značilen humor. Od njega smo se lahko veliko naučili vsi, ki smo imeli srečo, da smo delali z njim. Bil je vzor zdravnika z danes vse prereditim pristnim in toplim odnosom do bolnikov. Hkrati nam je s svojim znanjem in strokovno radovednostjo demonstiral, kako naj bi se lotevali kliničnih problemov. V časih daleč pred današnjimi informacijskimi možnostmi je znal sistematično poiskati potrebne strokovne podatke in jih nato kombinirati s svojimi izkušnjami. Nepozabne so bile tudi njegove pripovedi o preteklih in sprotnih dogodivščinah. Pošaliti se je znal celo na račun svojih zdravstvenih težav. Na Nevrološki kliniki je bil dobrodošel tudi po upokojitvi, vendar se je oglašal bolj poredko, saj se je - v skladu s svojo skromno naravo - izgovarjal, da noče motiti pri delu. Zadnjič smo ga videli nekaj tednov pred njegovim nenadnim odhodom za zmeraj.

Sodelavci smo ga pospremili na zadnji poti s hvaležnostjo za njegov strokovni prispevek naši nevrologiji. Vsem, ki smo ga poznali, bo ostal v spominu kot dober človek in spoštovan zdravnik.

Izrazoslovni predal

PISMO UREDNIŠTVU - ZA IZRAZOSLOVNI PREDAL

David B. Vodušek

V marčni številki ZV sta izšla zapisa o »Delovni skupini za slovensko medicinsko pisanje« (Pavlin 1998, Drinovec 1998). Z veseljem pozdravljam ustanovitev tega delovnega telesa, ki bi naj skrbelo (med drugim) za sprotno »reševanje zagat« ob novih medicinskih tujkah, ki vdirajo v naš jezik.

Povsem se strinjam s profesorjem Pavlinom, da je potrebno našemu strokovnemu jeziku posvetiti več pozornosti. Ohlapnost naše vsakdanje uporabe besed in pomanjkljiva občutljivost oziroma odgovornost, da bi strokovnjaki dovolj hitro predlagali ustrezen domači izraz (preden se neustrezen tuj »ugnezdi«), je več kot očitna. Pri tem se vsi zavedamo, da so bili tako v preteklosti kot so tudi sedaj strokovnjaki, ki s pravo mero za jezik opozarjajo na pravilno izrazje. Eden od teh je gotovo lektor Zdravniškega vestnika, ki - kakor lahko sklepamo tudi iz njegovega prispevka o lektoriranju zdravniških besedil (Korošec 1996) - z veliko preudarnosti predlaga slovenske izraze za tiste tujke, ki imajo »dobro« slovensko različico, ne sili pa vedno in za vsako ceno. Včasih pa tudi »hlabro« predlaga zamenjavo za tuj izraz, ki ga sicer strokovnjaki »brez zavor« ne samo govorijo, ampak tudi zapišejo. Med slednjimi se mi zdi še posebej posrečen njegov predlog »porod v zibko« za »rooming-in« (Tekauc-Golob in Velikonja 1996, Korošec 1996). Ne vem, kako slovenski porodničarji govorijo in pišejo dve leti kasneje; gotovo pa bi izrazu »porod v zibko«

bilo lažje, če bi ga rodili in mu botrovali porodničarji! Zato menim, da bi naj v prvi vrsti predvsem slovenski zdravniki pravočasno skrbeli za ustrezne izraze - ob pomoči in iznajdljivosti lektorja in večših kolegov, kadar je stiska... Sedaj, z »Delovno skupino...«, imamo tudi »dežurnega« za to področje!

Eno od zanimivih vprašanj je, ali so med tujkami »bolj« in »manj« primerne (tako namreč menim jaz). Naj to ponazorim s primerom, ki ga s svojim prispevkom »ponuja« kolega Starc (Starc 1998). Začeti moram s kratkim uvodom.

Somnologija (veda, ki preučuje spanje) v medicinsko prakso na Slovenskem prihaja šele v zadnjih letih bolj organizirano, poprej smo se z motnjami budnosti in spanja pri nas posamezni strokovnjaki ukvarjali zelo sporadično. Bolj organizirano smo se s tem že dolga leta želeli ukvarjati na Inštitutu za klinično nevrofiziologijo, kjer smo občasno tudi ponoči med spanjem posneli poligrafsko meritev fizioloških parametrov; šele od leta 1996 to delamo zares »rutinsko«. V zadnjem času sta v zvezi s tem delom izšli dve publikaciji (Dolenc 1997, Dolenc in Vodušek 1997). Eden od problemov, ki smo ga srečali, je dejstvo, da je večina izrazja že jasno »udomačenega« iz tujega slovstva, in da se nam ti izrazi vrivajo v vsakdanji (žargonski) jezik. Na drugi strani pa so poskusi dobesednih prevodov »nerodni«, sodelavcem gredo lažje z jezika tuji (oziroma tuje kratice). Domačo varianto sprti pozabljamo oziroma sprti spreminjamo, tako da se ne »more prijeti... V omenjenih publikacijah smo zatorej tudi skušali uveljavljati domače izraze in dodali kratek besednjak (Dolenc 1997).

Z veseljem sem opazil, da je nekatere izraze povzel tudi prof. Starc. Razhajava pa se v izbiri izrazov za označitev faz spanja. V svojem članku prof. Starc predvsem pogosto uporablja izraza spanje »REM« in »ne-REM« (iz »Rapid Eye Movement«). Zavedam se, da »uveljavljenih« tujih kratic ne preganjamo (Korošec 1996). Vendar: kdaj je tuja kratica uveljavljena? »V tujini uveljavljena« je iz našega zornega kota tedaj, ko jo uporablja anglosaški svet, morda Nemci in še kakšen majhen narod. Francozi gredo pogosto svojo pot, morda še kdo. Pri nas je kratica uveljavljena pač takrat, ko jo začnemo na veliko uporabljati, ne da bi pravočasno uporabili lasten izraz ali kratico! (Primerjaj: ZDA - USA in medicinske kratice!) No, jaz slovenske kratice za REM nisem »pravočasno« ustvarjal, sem pa se bolj ogrel za privzem druge dvojice izrazov, ki se mi zdi manj nasilno vnesena v slovenščino: »ortodoksno« (ne-REM) in »paradoksno« (REM) spanje. Izraza sta uveljavljena predvsem v francoskem strokovnem slovstvu.

Priznam, da sta izraza tujki, vendar v vsakdanjem govoru povsem »udomačeni«. Kakorkoli, pri našem strokovnem delu za enkrat skušamo uporabljati izraza ortodoksno in paradoksno spanje (pri odčitavanju in vrednotenju posnetkov, izvidih ipd.). Seveda pa se z motnjami spanja ukvarjajo tudi drugi strokovnjaki, o spanju predavajo na bazičnih inštitutih Medicinske fakultete ipd. Ni moj namen na prvem mestu vsiljevati »naša izraza« kot »boljša«, vidim pa za priložnost, da bi se sedaj širše razmislilo o somnološkem izrazju in nato prišlo do ustreznega besednjaka, ki bi ga vsi uporabljali. »Neutrarno« telo - omenjena delovna skupina - je najprimernejši predlagatelj takega besednjaka (pri čigar pripravi seveda lahko vsi sodelujemo).

Primer somnološkega izrazja se zdi skratka zelo primeren zato, ker bi besednjak verjetno prišel še v pravem trenutku, ko se izrazi še niso povsem utrdili v slovenskem zdravniškem občestvu.

Literatura

1. Dolenc L. Nespečnost. Ljubljana: Lek, 1997.
2. Dolenc L, Vodušek DB. Narkolepsija - opis treh bolnikov. Zdrav Vestn 1997; 66: 639-43.
3. Drinovec J. Izrazoslovni predal. Zdrav Vestn 1998; 67: 182-2.
4. Korošec T. Jezik in lektoriranje v Zdravniškem vestniku. Zdrav Vestn 1996; 65: 709-11.

5. Pavlin R. Popravek in dopolnilo k poročilu Tretji pogovor v Domu slovenskih zdravnikov. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 181-2.
6. Starc V. Cirkadiani ritmi in pripravljenost za delo. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 147-57.
7. Tekauc-Golob A, Velikonja V. Primerjava stališč otročnic o metodi rooming-in in ob njeni uvedbi v ljubljanski in mariborski porodnišnici. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 311-5.

Nove knjige

PRIKAZ

Zgodovina medicine

Marko Anton Plenčič: *O bolezenskem kontagiju (Nova ideja)*.

Inštitut za zgodovino medicine Medicinske fakultete in Slovensko zdravniško društvo sta izdala prevod dragocene knjige našega rojaka iz 18. stoletja, Marka Antona Plenčiča, ki je bil profesor na dunajski univerzi. Prevod iz latinščine tistega časa je zahtevno delo, zato ni nenavadno, da je trajalo tako dolgo časa, preden so se pri nas opogumili za to opravilo. Delo je prevedla Jakopina Slapar v sodelovanju z Zvonko Zupanič-Slavec in Stankom Baničem. Gre za prvi traktat *Opera medico physica* z naslovom *Contagii morborum*. Prevajalci so se odločili in prevedli naslov v O bolezenskem kontagiju. Mislim, da so pri tem dalj časa razmišljali, kajti navaden prevajalec brez upoštevanja časa in medicinske latinščine sredi 18. stoletja bi najbrž prevedel naslov »Nalezljivost boleznii«. Prevajalci so se v besedilu pogosto morali zateči k izrazoma »nalezljiv ali nalezljivost«. Najbrž se jim je zdelo preveč drzno kontagij prevajati z nalezljivost. Ali je boljši nov sorazmerno redko uporabljen izraz kontagij?

Pomen »nove ideje« Pleščiča presega vse, kar smo slovenski zdravniki doslej prispevali svetovni znanosti. Zamisel, da je nalezljivost boleznii bistvena pri nastajanju boleznii, smo navadno pripisovali geniju Louisu Pasteurju, ki pa je misel dokazal šele sto let pozneje. Res pa je Pleščič poznal dela Fracastora, ki je v 16. stoletju govoril in pisal o sifilisu kot o nalezljivi bolezni. Zinsserjev učbenik mikrobiologije je že sredi 1920. let pisal o Pleščiču (Plenzicu) kot nasledniku Leeuwenhoeku, ki je v začetku 18. stoletja opisal drobne živalice s svojim mikroskopom. V Zinsserju (knjiga je še danes po 20. izdajah temeljni veliki učbenik za mikrobiologe) iz leta 1924 pišejo avtorji v uvodu, da je »najbolj osupljiva trditev in zamisel, da boleznii povzročajo kontagijii«. Takšne boleznii Pleščič razlikuje od epidemičnih boleznii in govori o bistveni lastnosti nalezljivih boleznii, njihovi specifičnosti. Nova zamisel Pleščiča tisti čas ni napravila na medicince posebnega vtisa in Zinsser pravi, da zato, »ker Pleščič svojih trditev ni potrdil s preizkusi«. Kakšna zmota! Pleščič je v začetku 18. stoletja opravil docela zanesljive preizkuse o nalezljivosti rastlinske rje in dokazal svoje zamisli. Ali tudi medicinski zgodovinarji niso dobro razumeli njegovega besedila ali pa mu tisti čas take daljnovidnosti niso pripisovali. Latinščina pa je bila res težko razumljiva, kajti medicinski pojmi in izrazi so se v zadnjih dveh stoletjih v marsičem spremenili. Prav v tem pa so prevajalci opravili izredno delo, kajti bralcu poskušajo približati Pleščičevo razmišljanje in sklepanje ter pisati za nas razumljivo medicinsko besedilo.

Pri nas so o Pleščiču kot o znamenitem Slovencu pisali že ob koncu 19. stoletja (Kavčič), med medicinci pa se je o njem prvi razpisal Ivan Pintar po drugi svetovni vojni, ki je tudi imel primerek te redke knjige. Ob neki priložnosti mi jo je posodil in naslovno stran sem uporabil za učbenik mikrobiologije za medicinske sestre pred tremi desetletji. Pintarjeva

knjiga se je pozneje izgubila in prevajalci so knjigo dobili z Dunaja.

Sedanji prevod se je omejil le na prvi traktat z dodatkom. Opustili so prevod še treh traktatov o goveji kugi, črnih kozah, škrlatinki in potresu. Videti je, da je bila težko prevedljiva latinščina ovira tudi za tuje zgodovinarje. Marsikdo bi se spraševal, kakšna je povezanost med nalezljivostjo boleznii in potresom. Ali ni bil ta naš solkanski rojak tako širok, da je bil tudi prvi slovenski preventivec, ker je ocenjeval potres podobno kakor epidemije goveje kuge, črnih koz in škrlatinke?

Kritiko je lahko pisati, ko je delo opravljeno, vendar pa mislim, da je v sedanji podobi Pleščičevo delo prikazano le v malem; mož je bil očitno mislec, ki je presegal svoj čas in ... tudi našega?

Miha Likar

PRIKAZ

Leposlovje

Jože Felc: *Preklic obsednega stanja*. Roman. Izdala in založila Sanjska knjiga d. o. o. Ljubljana 1996. Za založbo Janez Bizjak, opremila in oblikovala Heda Petrič-Moravec. Spremnna mnenja akad. prof. dr. France Bernik, Alenka Höferle, Jeja Jamar-Legar. 305 strani.

Ljubezenski roman slovenske pomladi. Ona: Rita Fuks – Flamka. On: pesnik iz Rovt. Kraj: Rovte, Ljubljana, Amsterdam. Čas: leto 1989.

Ona: študentka etnologije. On: študent slavistike, pavzer, delavec pri stroju.

Ona. Prijateljice in prijatelji: Sara, Elvis, Ksenija, Rovše. On: jih nima.

Ona: v mladih letih poskusila droge, živela svobodno življenje. On: soliden, le pijača, kdaj pa kdaj.

Ona: družine nima, mati ločena in ponovno poročena, oče sam. On: navezan na družino, še zlasti na mater, manj na očeta, stric Matevž, sestra Elvira, svak Ernest, mali Vitek.

Ona: beži iz Evrope. On: želi v Evropo.

Zgodba je nenavadna, saj opisuje Flamko Rito Fuks, ki se na poti v Izrael ali Turčijo ali Indijo ali k Rdečim Kmerom ustavi v popolnoma neznanem mestu Ljubljani. Vpiše se na univerzo na etnologijo. Uči se slovenščine, pogrukuje pri tem, dvojina ji dela težave. Spozna pesnike. Med njimi njega – pesnika in študenta. Ta jo popelje domov v Rovte. Vaščani se zmrdujejo nad tujko, »ki ima ime tako, da ti da misliti«. Oba hodita na zborovanja, ona ne more in ne more razumeti naroda, o katerem ni nikoli nič slišala. Počasi spoznava tako jezik kot razmere. Živi v študentskem naselju s prijateljico Ksenijo iz Haloz. Spozna pesnika Jožeta. Njen pesnik pa ne uspe opraviti pogojev za letnik. Pavzira. On – pesnik se spominja tudi mnogih dogodkov iz otroštva. Najzanimivejši je otroški spomin, ko je padel ob sestrimem porodu v skledo toplega loja. Ob tem se dogodki vrstijo eden za drugim, kongresi, zborovanja. »Slovenska pomlad«. Življenje se zamotava. Riti umre oče. Ksenijin Jože se obesi. Rita živi v Rovtah. On – začne delati v svakovi tovarni za tekočim trakom. V vasi kar pozabijo, da je izdal knjigo pesmi. Vsi doma preživljajo »pomladanske trenutke« in padce socialističnih in komunističnih sistemov. On je še vedno ujetnik mame in Rite. Rite, ki pravi: »Bežala sem pred Evropo, da bi nazadnje prišla v pravo Evropo.«

Družine Rita nima, on jo ima. Vendar on: »Eni mislijo, da so tudi srečne družine na svetu, vendar se mi zdi, da se motijo. Vsaka se slej ko prej razkolje na dvoje. Svetost nekaterih članov družine, ki je mogoče daleč naokoli priznana in spošto-

vana dobrina prav te skupnosti, se včasih čez noč, drugič pa počasi razcepi. En pol ostane tak, kot je bil, in naprej razsvetljuje sebe in čas, drugi pa potone v mlakuži ničevosti, ki ima v besednjaku našega slovarja več imen: neumnost, nerodnost, prešuštvo, grehi vseh vrst in stopenj.«
Zgodba o dveh mladih se prepleta z zgodbami drugih mladih. Prepleta se z ljubeznimi, prepleta se s pesnikovanjem, prepleta se s političnim razmišljanjem. Preteklost. Režim. Samoupravljanje. Polom samoupravljanja. Vendar vedno ljubezen. Obsedno stanje pa se konča tisti hip, ko Rita pove njemu, da bo mati njegovega otroka.

Anton Prijatelj

PRIKAZ

Psihijatrija

Shizofrenija, čustvovanje, spoznavanje, življenje z drugimi. Zbornik predavanj, II. mednarodni simpozij, Ljubljana, 20.-21. marec 1998. Izdala Psihiatrična klinika v Ljubljani, Center za izvenbolnišnično psihijatrijo. Uredila Marga Kocmur. Zbornik ima 174 strani.

Prvi ugodni vtis, ko vzamemo zbornik v roke, je ta, da nima reklam. Generalni pokrovitelj in ostali sponzorji so navedeni v seznamu, kar pomeni korak naprej v sodelovanju zdravnikov in farmacevtov. Zbornik je razdeljen v tri poglavja: Čustvovanje, Spoznavanje in Življenje z drugimi. Poleg slovenskih avtorjev so članke prispevali tudi štirje tuji strokovnjaki. Rdeča nit zbornika sta dve temi: neločljiva povezanost biološkega, psihološkega in socialnega ter druga: razlike med kvalitativnimi in kvantitativnimi metodami v psihopatologiji shizofrenije. Kakor za psihiatre je zbornik zanimiv tudi za splošne/družinske zdravnike. Zlasti poglavje o Življenju z drugimi je za družinske zdravnike bližje. Pohvalno je, da je vključeno razmišljanje o konceptu kakovosti življenja v psihijatriji (Heinz Katschnig), tako da kljub težki psihopatologiji govorimo o kakovosti življenja. Prispevek podaja realne temelje za uporabo pojma kakovosti v psihiatričnem kontekstu. Obravnava bolnika s shizofrenijo v družinskem krogu (Martina Tomori) je članek, ki je izredno pomemben tudi za družinske zdravnike, saj ima vsak zdravnik splošne/družinske prakse tudi deset in več bolnikov s shizofrenijo na svojem seznamu. Shizofrenija med boleznimi skoraj najbolj dolgoročno prodre v celotno dogajanje v bolnikovi družini. Poleg ostalih socialnih sistemov je družina v občutljivih fazah bolezni za bolnika najpomembnejša. Vključevanje družinskih članov v vse faze terapevtskega procesa olajšuje bolniku sodelovanje. Zavedati se moramo obojesmerne povezave družine in shizofrenije, to nam daje širše možnosti v sodobni celostni obravnavi.

Odmik od šablonskega gledanja: shizofrenija = nevroleptik = redne ambulantne kontrole pri psihiatru, nam odpirata prispevka o shizofrenem bolniku v skupinski psihoterapiji (Dubravka Trampuž) in Suportivna psihodinamsko usmerjena

psihoterapija shizofrenih bolnikov (Ana Marija Žunter-Nagy). Pomembna je faza stabilizacije, ko se terapevt osredotoči na izgradnjo delovne zveze, psihoedukacije in vzpostavljenega obojestransko sprejemljivega psihofarmakološkega režima. Seveda ostajajo vrata v tepajijo zaradi narave bolezni vedno odprta. Brane Kogovšek in Ladi Škerbinek v prispevku o skupinskem delu ugotavljata, da jima je prijetno, ko v družinah pridejo do spoznanja, da morajo člani drug drugemu nuditi tisto, kar lahko nudijo, in to brez pogojevanja. Osvetliti skušata dobra področja. Udeleženci v skupini dobijo možnost čustvenih razbremenitev, večji uvid v bolezen in s tem strpnejši odnos do posledic bolezni, ki jih ima ta za zakon ali družino. Pomoč bolnikom in družinam je večplastna, interdisciplinarna in skupinska.

Dileme med merljivim in opisljivim prinaša poglavje Spoznavanje. To je za nepsihiatra težje in počasneje berljiv del, a ga vseeno priporočam družinskim zdravnikom, zlasti zaradi obravnave kognitivnih motenj. Odličen je prispevek specialista »merljivih spremenljivk« (Zvezdan Pirtošek) o kognitivni nevrofiziologiji in shizofreniji. Janez Mlakar nadaljuje o Realitetnem in intrapsihičnem nadzoru pri bolnikih s simptomi vplivanja. Veseli nas, da je tudi naša raziskovalna skupina za kognitivno nevropsihiatrijo Psihiatrične klinike v Ljubljani dala področju svoj prispevek: potrdila je, da so kognitivne motnje intrapsihičnega in realitetnega nadzora prisotne pri bolnikih s fenomenom vplivanja, ne pa tudi pri bolnikih z drugimi shizofrenskimi sindromi. Poglavje zaključujeta prispevka Cognitive Behaviour Therapy for Psychosis Maxa Birchwooda in Virginije Novak-Grubič O nevroleptikih in kognitivnih funkcijah. Novejši atipični nevroleptiki naj bi nekoliko manj sami od sebe, ne v sklopu bolezni, vplivali na kognitivne funkcije, kar je posebej pomembno pri bolnikih, ki opravljajo intelektualne dejavnosti in še posebej potrebujejo ohranjene spominske funkcije, koncentracijo in pozornost.

Nasilnost, kriminalno vedenje, suicidalnost in shizofrenija (Jiri Modestín) so v zborniku tudi kvantitativno obravnavane. Končno, tudi shizofreni bolniki so lahko depresivni (Andrej Žmitek) in/ali agresivni (Vera Folnegovič-Šmalc), prepoznavanje tega in ustrezno ukrepanje pomeni boljšo kakovost oskrbe bolnikov. Prispevek Suicidalnost shizofrenih (Tone Šteblaj, Nada Perovšek-Šolinc) nas spomni, da je samomor glavni razlog prezgodnje smrti bolnikov s shizofrenijo, zlasti so v nevarnosti tisti, ki imajo za seboj že poskus samomora, so depresivni, se izrazito osamijo ali izgubijo podporo zanj pomembnega drugega.

Glede na težavnost shizofrenih bolnikov, kot jih občutimo v naših ambulantah, lahko družinskemu zdravniku priporočim, da vzamejo v roke ta zbornik, ki ga nikakor ne bodo prebrali kot roman. Bodo pa spoznali, kako pametno je bil s strani urednice (Marga Kocmur) zasnovan koncept treh vodilnih sklopov in uvodoma omenjenih dilem in različnih pomenov psihiatričnih diagnoz. Spoznali bodo, da je zasnova blizu konceptualnemu pristopu družinske medicine. Dodatno znanje nam olajša delo in razumevanje shizofrenih bolnikov, s tem zmanjša zdravnikov stres. Kakovostni napredek sedaj samostojne Psihiatrične klinike se odraža tudi s pričujočim zbornikom.

Anton Gradišek



AKTUALNA SPOROČILA



Bayer 

GORENJSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

Vas vljudno vabi na

VOLILNO SKUPŠČINO GZD

Bled, Bela dvorana hotela Park, 29. septembra 1998 ob 18. uri

DNEVNI RED

Društveni del

1. Izvolitev delovnega predsedstva in volilne komisije
2. Poročilo predsednika GZD
3. Poročilo blagajnika GZD
4. Poročilo predsednika nadzornega odbora GZD
5. Poročilo predsednika komisije GZD za priznanja
6. Podelitev priznanj dr. Gregorja Voglarja in Zlatega prstana GZD
7. Podelitev plaket donatorjem GZD
8. Razrešitev starega vodstva in izvolitev novega
9. Imenovanje prestavnikov za redno srečanje SZD

Strokovni del

10. **Marija Godec** Lajšanje akutne postoperativne bolečine
11. **Drago Ažman** Zdravljenje kronične bolečine z opiatnimi analgetiki s podaljšanim delovanjem

Sodelujeta baritonist **Damjan Ristič** in pianistka **Aleksandra Vremšak**.

Po končanem strokovnem delu Vas vabi na večerjo tovarna zdravil Bayer.

Alpetour Remont Vam bo omogočil poskusno vožnjo z avtomobili znamke VOLVO.

Predsednik GZD
mag. sci. **Branko Lubej**, dr. med.



ZAVOD ZA ZDRAVSTVENO ZAVAROVANJE SLOVENIJE

REMONT  d.d KRANJ

135. LETNA SKUPŠČINA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

v Radencih dne 16 in 17. oktobra 1998

PROGRAM

Petek, 16. oktobra 1998

10.00	Tenis, plavanje
15.00	Otvoritev skupščine
16.00	Odmor
16.30	Program skupščine
19.00	Zaključek
20.30	Večerja v hotelu Radin

Sobota, 17. oktobra 1998

9.00-13.00 Strokovni program

P. Poredoš

M. Premik

B. Kutin, M. Dovjak-Plešej

J. Zajec

F. Košir

M. Bitenc

A. Butala

J. Drinovec

T. Pačnik

Zdravnik - bolnikov zagovornik

Zdravnik v tranziciji

Kakovost v zdravstvu skozi oči pacienta

Odnos bolnik-zdravnik s stališča zdravstvenega zavarovalništva

Pritožbene možnosti v zdravstvu

Odnos zdravnik-bolnik - njegovo ocenjevanje in merjenje

Psihološki elementi v odnosu bolnik-zdravnik

Rezervacija prenočišč v recepciji hotela Radin (možnost koriščenja vikend paketa). Kotizacija 10.000,00 SIT plačljiva na žiro račun Zdravniškega društva Pomurja št. 51900-67848412 sklic na občni zbor 00 1998-10 ali ob prihodu.

Informacije: **dr. Arpad Norčič**

tel. 069 / 32-010, int. 202

in

mag. dr. Maja Šeruga

tel. 069 / 32-010, int. 522

**SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SLOVENIAN MEDICAL SOCIETY**

Sekcija za klinično mikrobiologijo
in hospitalne infekcije

**INŠTITUT ZA MIKROBIOLOGIJO IN IMUNOLOGIJO
MEDICINSKE FAKULTETE**

1000 Ljubljana, Zaloška 4
Tel.: 061 / 302-795, 316-593; faks 061 / 302-895

PROGRAM SREČANJA

IMUNOLOGIJA IN KLINIKA

13. in 14. novembra 1998, srednja predavalnica nove Medicinske fakultete,
Ljubljana, Korytkova 2

Petek, 13. novembra 1998

10.00	<i>V. Kotnik</i>	Imunologija in klinika
10.25	<i>A. Ihan</i>	Kaj pričakujemo od imunoloških testov – metode, rezultati, interpretacija
10.50	<i>J. Tomažič</i>	Pomen imunskih testov pri bolnikih z zmanjšanim imunskim odzivom
11.15–11.45		Odmor za kavo
11.45	<i>S. Koren</i>	Interferoni – pomembni dejavniki v imunskem odzivu
12.10	<i>B. Wraber</i>	Citokini v kliniki – koristna informacija ali podatek odveč
12.35	<i>P. Černelč</i>	Citokini – perspektiva za terapijo
13.00	<i>J. Pretnar</i>	Transplantacija – korist ali škoda
13.25–14.30		Odmor za kosilo
14.30	<i>A. Skralovnik-Štern</i>	Imunski odziv pri tuberkulozi
14.50	<i>M. Terčelj</i>	Humoralna imunost pri pljučnicah
15.10	<i>M. Turelj</i>	Mediatorji eozinofilnega granulocita in astma
15.30	<i>Š. Grosek</i>	Sindrom sistemskega imunskega odziva pri otroku (SIRS)
15.50–16.15		Odmor
16.15	<i>Jochen Barths</i>	External quality control as contribution to standardization
16.40	<i>Francis Vanlangendonck</i>	Interpretation of FACS analysis results
17.05–17.45	Občni zbor sekcije	
18.00	Okrogla miza	Akreditacija mikrobiološko-imunološkega laboratorija
19.00		Družabno srečanje

Sobota, 14. novembra 1998

9.00	<i>V. Glavnik</i>	Pogostnost prirojenih imunskih pomanjkljivosti v Sloveniji
9.25	<i>S. Simčič</i>	Klinični pomen dokazovanja sestavin in naravne odpornosti – fagocitoza
9.50	<i>T. Malovrh</i>	Celična imunost pri spoznavi imunskih pomanjkljivosti in mikrobnih bolezni
9.10	<i>M. Škobrne</i>	Kemotaksa – merilo prizadetosti fagocitnih celic
10.30–11.00		Odmor za kavo in pecivo
11.00	<i>B. Kremžar</i>	Imunski odziv pri politravmatiziranem bolniku
11.25	<i>M. Kuhar</i>	Zdravljenje bolnikov s prirojenimi imunskimi pomanjkljivostmi
11.50	<i>T. Lužnik-Bufon</i>	Prirojene pomanjkljivosti komplementa
12.15	<i>M. Škerl</i>	Zaščita imunske oslabelega bolnika v bolnišnici
12.30		Razprava in zaključek srečanja

Kotizacija za udeležence znaša **10.000,00 SIT, za člane** Sekcije za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije **8.000,00 SIT** in **5.000,00 SIT za sekundarije**. Študenti MF in upokojeni zdravniki kotizacije ne plačajo.

Udeležba na srečanju se priznava za podaljšanje licence vsem udeleženiim zdravnikom in zobozdravnikom.

Prijavo s potrdilom o plačani kotizaciji pošljite najkasneje **do 1. novembra 1998 na naslov:**

prim. dr. Marjeta Škerl, dr. med.

Klinični center Ljubljana

Bohoričeva 28, 1000 Ljubljana

tel. 061 / 321-682

Kotizacijo nakažite na žiro račun SZD št. 50101-678-48620 sklic na številko 22-600 s pripisom Imunologija in klinika.

PRIJAVNICA

IMUNOLOGIJA IN KLINIKA

13. do 14. novembra 1998

Priimek in ime _____

Poklic _____ Datum in kraj rojstva _____

Naslov _____

Ustanova _____

Tel./faks _____ Podpis _____

Pravilno in čitljivo izpolnjeno prijavnico pošljite skupaj s potrdilom o plačilu kotizacije ali jo prinesite s seboj (podatki za podaljšanje licence).



GORENJSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

Spoštovane kolegice in kolegi



Sporočam vam, da se odpravljamo na izlet na Bavarsko v Bamberg 28. avgusta 1998 v lastni režiji. Prevoz financira Alpetour. Vodil nas bo g. Janez Fajfar, umetnostni zgodovinar. GZD delno krije stroške vsem, v celoti pa vozniku in vodji. V hotelu imamo polpension.

Stroški	za prijatelje in znance	22.000,00 SIT
	za člane in svojce SZD	20.000,00 SIT
	za člane GZD in svojce	19.000,00 SIT
	za član eUO in NO GZD, nosilce Zlatega prstana GZD,	
	častne člane GZD-SZD in nosilce priznanj dr. Voglarja	17.000,00 SIT
	Za predšolske otroke je izlet zastonj.	

Število mest je omejeno – velja do zasedbe prostih mest.

Prijave in denar pošljite čimprej, najkasneje pa do 15. avgusta zaradi predplačila rezervacije v hotelu, na naslov:

Branko Lubej, Bled, Mladinska 1

Informacije po telefonu 064 / 741 400 ali 064 / 743 379

Odhod avtobusa v petek, 28. avgusta 1998	Zdravstveni dom	Bled	ob 7,30
Hotel Creina	Kranj		ob 7,00
Avtobusna postaja	Radovljica		ob 7,20
Avtobusna postaja	Lesce		ob 7,25
	Zdravstveni dom	Jesenice	ob 7,50
	Bolnišnica	Jesenice	ob 7,50
	Avtobusna postaja	Hrušica	ob 8,00

Vračamo se 30. avgusta 1998 zvečer.

ZDRUŽENJE INTERNISTOV SZD

in

SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO SZD

vabita zdravnike interniste in zdravnike splošne medicine
na strokovni sestanek**NAJNOVEJŠA DOGNANJA NA PODROČJU INTERNE
MEDICINE**18. in 19. septembra 1998, srednja predavalnica Medicinske fakultete, Korytkova
2, Ljubljana

PROGRAM

Petek, 19. septembra 1998

9.30	<i>P. Vidali</i>	Odprtje sestanka in poročilo
10.00	<i>M. Ravnik-Oblak</i> <i>F. Mrevlje</i> <i>M. Medvešček</i>	Etiopatogeneza, opredelitev, diagnoza in razvrstitev sladkorne bolezni tipa 2 Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 Ambulantna obravnava bolnika s tipom 2 sladkorne bolezni Razprava
11.30	<i>J. M. Cruickshank</i> <i>P. Rakovec</i>	Današnja vloga β -blokatorjev pri kardiovaskularni bolezni β -blokatorji pri srčnem popuščanju Razprava
13.30–15.00		Kosilo
15.00	<i>S. Julius</i> <i>J. Dobovišek</i> <i>K. Fazarinc</i>	Patofiziologija povezave hiperaktivnosti simpatikusa, tveganja za koronarno bolezen in hipertenzijo Hipertenzija in hipertrofija levega prekata Današnji pogledi na preprečevanje in razvoj hipertenzivne okvare ledvic – vpliv strukturnih in funkcionalnih sprememb ledvic na izbiro antihipertenzivov Razprava
19.00		Podelitev diplom častnim članom Združenja internistov SZD
20.30		Slavnostna večerja

Sobota, 19. oktobra 1998

9.00	<i>V. Videčnik</i> <i>P. Peternel</i> <i>A. Blinc</i>	Diagnostični postopek pri sumu na vensko trombozo Zdravljenje venske tromboze Zdravljenje motenj arterijske prekrvitve udov
10.30		Društvene informacije in problematika

Udeležbo na strokovnem sestanku priznava Zdravniška zbornica Slovenije kot strokovno izpopolnjevanje zdravnikov in jo upošteva pri podaljšanju licence (št. odločbe 98085).

Kotizacija 20.000,00 ST (ta vključuje certifikat ZZS, Zbornik predavanj, obisk predavanj, kosilo in slavnostno večerjo) plačate pred pričetkom predavanj.

Študentje, sekundariji in upokojeanci kotizacije ne plačajo.

UNIVERZA V LJUBLJANI
MEDICINSKA FAKULTETA
KATEDRA ZA INTERNO MEDICINO

in

KLINIČNI CENTER LJUBLJANA
SPS INTERNA KLINIKA

organizirata

40. TAVČARJEVE DNEVE

6. in 7. novembra 1998 v Grand hotelu Emona v Portorožu

PRVO OBVESTILO

Organizacijski odbor

Prof. dr. Andreja Kocijančič, dr. med., predsednica

Prim. Franc Mrevlje, dr. med., generalni sekretar

Prim. mag. Miha Koselj, dr. med., blagajnik

Jana Mrak, dr. med. (LEK)

Doc. dr. Maja Ravnik-Oblak, dr. med.

Asist. dr. Dušan Štajer, dr. med.

Marjeta Tomažič, dr. med.

Mag. Vilma Urbančič-Rovan, dr. med.

Prim. mag. Matjaž Vrtovec, dr. med.

Programski odbor

Asist. mag. Hugon Možina, dr. med., predsednik

Asist. mag. Ivo Ferkoj, dr. med.

Prof. dr. Irena Keber, dr. med.

Prof. dr. Polona Peterneš, dr. med.

Prof. dr. Blaž Rozman, dr. med.

Kraj in čas

Grand hotel Emona, Kongresni center Bernardin

Portorž, 6. in 7. november 1998

Prijava

Prijavnico pošljite na naslov: **Katedra za interno medicino**
Medicinska fakulteta v Ljubljani
Zaloška 7, 1105 Ljubljana, Slovenija

Prijava bo možna tudi na recepciji srečanja v hotelu Emona. Število udeležencev ni omejeno.

Kotizacija 4.000,00 SIT vključuje udeležbo na strokovnem programu, zbornik, prigrizke in svečano večerjo s plesom. Po prejemu vaše prijavnice vam bomo poslali položnico za plačilo kotizacije. Kotizacijo boste lahko vplačali tudi neposredno na recepciji strokovnega srečanja. Kotizacije so oproščeni sekundariji, mladi raziskovalci in študenti medicine.

Namestitev v hotelu ni vključena v kotizacijo. Organizira si jo vsak udeleženeec sam.

Rezervacija namestitev:

- po pošti: Hoteli Bernardin, Obala 2, 6320 Portorož
- po telefonu: 066 / 475 51 04 ali 475 51 06
- po faksu: 066 / 75 491

PROGRAM

Petek, 6. novembra 1998

10.00–11.30		Satelitski simpozij LEK Pozdravni nagovor Obravnavna bolnika z angino pektoris Nove možnosti zdravljenja bolnika z angino pektoris
	<i>I. Kranjec</i> <i>P. Rakovec</i>	
11.30–12.00		Odmor
12.00–13.00		Pogovor s strokovnjakom Ateroskleroza in prehrana Obstipacija Ocena krvne slike s hematološkim analizatorjem Oralno zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2
	<i>I. Keber</i> <i>I. Križman</i> <i>D. Andoljšek</i> <i>M. Medvešček</i>	
13.00–14.00		Prigrizek (sponzor LEK)
14.00–15.00		Otvoritev 40. Tavčarjevih dnevov Prehospitalna obravnava bolnikov z akutnim miokardnim infarktom. Ali kje zamujamo?
15.00–15.45	<i>M. Noč</i>	
15.45–16.10	<i>S. Kržišnik-Zorman</i>	Mesto novejših in že ustaljenih laboratorijskih kazalcev nekroze srčne mišice
16.10–16.30	<i>V. Gorjup</i>	Telefonski EKG, opora zdravniku splošne medicine – enoletne izkušnje
16.30–17.00		Odmor s kavo
17.00–18.30		Sekundarna preventiva po srčnem infarktu (vodja sklopa <i>I. Keber</i>) Doktrina Nefarmakološki ukrepi Antitrombocitno in antikoagulacijsko zdravljenje Zdravljenje z lipolitiki Beta-adrenergični blokatorji in druga zdravila ACE-zaviralci in druga kardioprotektivna zdravila
	<i>I. Keber</i> <i>T. Zorko</i> <i>N. Vene-Klun</i> <i>B. Gužič-Salobir</i> <i>M. Šabovič</i> <i>Z. Fras</i>	
20.00		Večerja s plesom

Sobota, 7. novembra 1998

9.00–9.30	<i>M. Tomšič</i>	Kdaj je stanje v revmatologiji urgentno?
9.30–10.00	<i>T. Plešivčnik-Novljan</i>	Osteoartroza
10.00–10.30	<i>P. Černelc</i>	Pospešena sedimentacija eritrocitov – pomen koncentracije globulinov gama
10.30–12.00		Kronične vnetne črevesne bolezni (vodja sklopa <i>I. Ferkolj</i>) Zakaj, kako in kje se bolezen pojavlja Diagnostični algoritem Posebne oblike Skupinski pristop k zdravljenju Ocena delazmožnosti in invalidnosti
	<i>I. Ferkolj</i> <i>S. Štepec</i> <i>M. Hafner</i> <i>I. Ferkolj</i> <i>B. Kocijančič</i>	
12.00–13.00		Prigrizek
13.00–13.30	<i>A. Bren</i>	Razpoznava in obravnava nujnih stanj v nefrologiji
13.30–14.00	<i>R. Kveder</i>	Novosti pri zdravljenju kronične ledvične odpovedi
14.15–16.00		Pogovor s strokovnjakom Ateroskleroza in prehrana Obstipacija Ocena krvne slike s hematološkim analizatorjem Oralno zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2
	<i>I. Keber</i> <i>I. Križman</i> <i>D. Andoljšek</i> <i>M. Medvešček</i>	
16.00–16.15		Odmor s kavo
16.15–17.15		Predstavitve kliničnih primerov
17.15–18.30		Ambulantno antikoagulantno zdravljenje (vodja sklopa <i>P. Peternel</i>) Kdo naj nadzira antikoagulantno zdravljenje Antikoagulantno zdravljenje pred operacijo in po njej Krvavitev med antikoagulacijskim zdravljenjem. Kaj jo napoveduje in kako ukrepamo? Preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo in undulacijo
	<i>P. Peternel</i> <i>A. Mavri</i> <i>B. Salobir-Pajnič</i> <i>N. Vene-Klun</i>	

Spoštovana kolegica in spoštovani kolega

Tudi letos vas vljudno vabim k aktivnemu sodelovanju. To lahko storite bodisi v obliki krajše predstavitve kliničnega primera, ki bi utegnil biti po vašem mnenju dovolj zanimiv in poučen za slušatelje (predstavitve bodo v soboto popoldan), bodisi v obliki posterja.

Teme posterskih predstavitev naj bodo čim bližje predavanjem, ki jih najdete v programu. Na vašo željo vas lahko povežemo tudi s predavatelji.

Tako za predstavitev kliničnega primera kot posterja pošljite povzetek. Po pregledu poslanega povzetka vas bomo obvestili o tem, ali je vaš prispevek izbran za samostojno predstavitev ali za poster.

Povzetek vašega prispevka bo objavljen v zborniku 40. Tavčarjevih dnevov.

Povzetek pošljite na naslov: *Asist. mag. Hugon Možina, dr. med.*

40. Tavčarjevi dnevi

Katedra za interno medicino

Medicinska fakulteta

Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Povzetek pošljite najkasneje do 15. 9. 1998. Povzetkov, ki bodo prispeli po tem datumu, ne bomo mogli natisniti v zborniku, lahko pa jih boste predstavili, če bodo prispeli do 15. 10. 1998.

Najboljši prispevek bo nagrajen s plačilom vseh stroškov obiska izbranega evropskega kongresa s področja interne medicine.

Navodila za izdelavo posterja bomo poslali tistim udeležencem, ki se bodo prijaviili za postersko predstavitev.

Organizacijski odbor 40. Tavčarjevih dnevov se veseli srečanja z vami.

Odrežite in pošljite v kuverti na naslov

PRIJAVNICA

Katedra za interno medicino

Medicinska fakulteta

Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prijavljam se za 40. Tavčarjeve dneve v Portorožu, 6. in 7. novembra 1998.

Ime in priimek: _____

Naslov: _____

Datum: _____ Podpis: _____

SPOŠTOVANI ORAŽNOVCI, DRAGE KOLEGICE, DRAGI KOLEGI!

Naslednje leto bo minilo 130 let od rojstva dobrotnika in mecena Medicinske fakultete v Ljubljani, dr. Ivana Oražna, ki je z oporoko zapustil revnim slovenskim študentom medicine stavbi v Wolfovi ulici in na Dolenjski cesti v Ljubljani. Tako je že leta 1925 Oražnov dom na obeh lokacijah sprejel kot stanovalce prve študente naše fakultete. Številne generacije medicink in medicincev so se v tem času zvrstile v obeh domovih in vsem je čas, ki smo ga preživeli v Oražnovem domu, ostal v lepem spominu.

Z namenom počastitve 130. obletnice rojstva tega velikega moža in z željo po osvežitvi njegovega spomina in prijetnih trenutkov, ki smo jih preživeli kot stanovalci Oražnovega doma, prireja Medicinska fakulteta

SREČANJE »ORAŽNOVCEV VSEH GENERACIJ«

v soboto, dne 10. oktobra 1998 v Kostanjevici na Dolenjskem

Z avtobusi se bomo iz Ljubljane, oz. glede na prijave tudi iz drugih središč Slovenije, odpeljali v Kostanjevico, kjer si bomo pod strokovnim vodstvom ogledali rojstno hišo in spominsko sobo dr. Ivana Oražna. Po kulturnem delu programa bomo nadaljevali z družabnim srečanjem do poznih popoldanskih ur.

Poleg Medicinske fakultete, ki je generalni pokrovitelj, so svojo aktivnost pri organizaciji potrdili tudi Ministrstvo za zdravstvo, Zdravniška zbornica in Zdravniško društvo.

Pričakujemo, da se bo tega srečanja, ki bo pomenilo uvod v praznovanje 80-letnice Medicinske fakultete, udeležila velika večina nekdanjih stanovalk in stanovalcev Oražnovega doma ter njihovih zakoncev, ne glede na starost in kraj bivanja.

Ker žal nimamo seznama stanovalcev Oražnovega doma, prosimo, da izpolnite natisnjeni obrazec in ga pošljete na naslov:

Tajništvo Medicinske fakultete
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
s pripisom »Srečanje Oražnovcev«

Če se srečanja ne morete udeležiti, Vas vljudno prosimo, da kot Oražnovec kljub temu izpolnite prvi del formularja, saj bomo tako z vašo pomočjo prišli do skupnega seznama stanovalcev Oražnovega doma. Obvestite tudi druge, še posebej kolege, ki bivajo v tujini in zamejske Slovence, ki so v času študija prebivali v Oražnovem domu in ne prejema Zdravniškega vestnika.

V pričakovanju snidenja Vas toplo pozdravljamo.

*Predsednik organizacijskega odbora:
Prof. dr. Stane Repše*

PRIJAVNICA

»Srečanje Oražnovcev vseh generacij«
Kostanjevica – 10. 10. 1998

Ime: _____

Priimek: _____ dekliški: _____

Naslov: _____

LL _____

Telefon: _____

Stanovalec/ka Oražnovnega doma od: _____ do: _____

Leto diplome: _____

Akademski naziv/i in leto podelitve: _____

Sedanje delovno mesto: _____

Srečanja se bom udeležil (označite v kvadratu):

DA NE sam z _____ družinskim/i članom/i

z lastnim prevozom

z organiziranim prevozom – avtobus

- iz Ljubljane
- iz Maribora*
- iz Celja*
- iz Nove Gorice*
- iz Kopra*

* Prevoz iz teh mest samo pri prijavi najmanj 30 udeležencev!

Potrjujem, da bom prispevek 6.000,00 SIT na osebo za udeležbo na srečanju nakazal ob prijavi na ŽR Medicinske fakultete št. 50103-603-41175 sklic na št. 23004501.

ZDRUŽENJE ZA PEDIATRIJO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

organizira

2. SLOVENSKI PEDIATRIČNI KONGRES

Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Portorož, Grand hotel Emona, 8. do 10. oktober 1998

Pokrovitelj

MINISTRSTVO ZA ZDRAVSTVO REPUBLIKE SLOVENIJE
MINISTRSTVO ZA ZNANOST IN TEHNOLOGIJO REPUBLIKE SLOVENIJE

Četrtek, 8. 10. 1998

- 8.30-12.00 Satelitski simpozij
Obporodna poškodba brahialnega pleteža
Organizatorja: *Hilda Veličkov* in *David Neubauer*
- 12.00-13.30 Prijava udeležencev
- 13.30-14.30 Slavnostna otvoritev kongresa
- 14.30-15.00 Odmor
- 15.00-19.00 Privolitev otroka v zdravljenje in raziskavo
Organizator teme: *Alojz Gregorič*
- 15.00-16.45 Moderatorja: *Jože Trontelj*, *Alenka Šelih*
Ronald Kurz (Avstrija) Pediatrov pristop k načelu »le najboljše za otroka«
Vojko Flis Načelo svobodne in zavestne privolitve
Alenka Šelih Pravice bolnega otroka in staršev
Janez Primožič Etične odločitve pri kritično bolnem otroku
Jože Trontelj Privolitev in nadomestno soglasje k zdravljenju in raziskavi na otroku: načela Oviedske konvencije
- 16.45-17.00 Odmor
- 17.00-18.30 Moderatorja: *Alojz Gregorič*, *Janez Primožič*
Pavle Kornhauser Razvoj pediatrične etične misli v Sloveniji
Majda Benedik-Dolničar,
Mojca Brecelj-Kobe Otrok - onkološki bolnik
Janez Babnik Nerojeni otrok z anomalijami
David Neubauer, *Štefan*
Grosek, *Janez Primožič* Etične odločitve pri otroku z napredujočo nevrološko okvaro
Pavle Kornhauser Pravice hospitaliziranega otroka
Dušica Pleterski-Rigler Raziskava ob zdravljenju akutno bolnega otroka v bolnišnici
Alojz Gregorič Predsimptomatska genetska diagnostika pri otrocih
- 18.30-19.00 Okrogla miza
Moderator: *Jože Trontelj*
- 20.00 Sprejem za udeležence kongresa

Petek, 9. 10. 1998

- 9.00-13.00 Rast in razvoj otrok in mladostnikov
Organizator teme: *Ciril Kržišnik*
- 9.00-10.30 Moderatorja: *Ciril Kržišnik*, *Nataša Uršič-Bratina*
Ciril Kržišnik Rast in razvoj - uvod
Zvi Laron (Izrael) Nizka rast - koga in kako zdraviti
Ciril Kržišnik Laronov sindrom
- 10.30-10.45 Odmor

- 10.45–11.45 **Moderatorja: Tadej Battelino, Mojca Žerjav-Tanšek**
Mirjana Kočova (Makedonija) Zdravljenje nanosomije z rastnim hormonom v Makedoniji – indikacije, rezultati, dileme
Tadej Battelino Motnje rasti in presnove pri intrauterini distrofiji
Ciril Kržišnik, Tadej Battelino, Nevenka Bratanič, Mojca Žerjav-Tanšek, Nataša Uršič-Bratina Trideset let zdravljenja hipofizne nanosomije v Sloveniji
- 11.45–12.10 Odmor
- 12.10–13.00 **Moderatorja: Nevenka Bratanič, Martin Bigec**
Boštjan Baebler Kirurško zdravljenje motenj rasti
Mojca Žerjav-Tanšek, Ciril Kržišnik, Tadej Battelino, Nevenka Bratanič, Gregor Novljan, Nataša Uršič-Bratina, Martin Bigec Zdravljenje delne rezistence na rastni hormon
 Antropometrične meritve pri otrocih
- 13.30–14.30 Kosilo
- 15.00–18.20 Proste teme
 Organizatorica teme: **Metka Derganc**
- 15.00–16.20 **Moderatorja: Metka Derganc, Štefan Grosek**
Gregor Novljan, Anton Kenig, Sergej Hojker, Jure J. Fettich, Rajko B. Kenda, Andreja Tekauc-Golob, Tomaž Tomažič, Igor Japelj, Štefan Grosek, Metka Gerganc, Alenka Briški Ultrazvočni mikcijski cistogram pri otrocih
 Ultrazvočni pregled kolkov pri novorojenčku – pregled 13-letnih izkušenj
 Elastazni alfa-1 proteinazni inhibitorski kompleks v zgodnji diagnostiki hude neonatalne okužbe
Marjeta Tomšič-Matič, Metka Derganc, Branka Wraber Interlevkin-6 (IL-6) in topni receptorji za interlevkin-2 (TIL-2) v diagnostiki hudih okužb pri kritično bolnih novorojenčkih
Gorazd Kalan, Metka Derganc, Janez Primožič, Borut Bratanič, Darja Paro-Panjan, Marjeta Novosel-Sever Fosfatni metabolizem v eritrocitih kritično bolnih novorojenčkov
 Merjenje deleža telesnega maščevja z metodo spektroskopije Near infrared (NIRS) pri novorojenčkih
Aco Kostovski (Makedonija), Polona Brcar-Štrukelj, Martina Žmuc-Tomori Področje kislega refluxa ($\text{pH} < 4$) je veliko pri refluksnem ezofagitisu pri otrocih
 Spolno vedenje slovenskih osmošolk in osmošolcev v luči modela načrtovane vedenja
- 16.20–16.40 Odmor
- 16.40–18.10 **Moderatorja: Rajko B. Kenda, Ivan Vidmar**
Janez Dolenšek, David Neubauer, Janez Primožič, Gorazd Kalan, Andrej Aleš, Irena Cetin-Lovšin, Nedeljko Krevs, Marija Kač-Vičar, Milena Kremesec, Andreja Pogorelc-Erjavec, Janez Primožič, Miroslav Kovačević (ZDA), Maja Skerbinjek-Kavalar, Rajko Kavalar, Milojka Molan-Štiglic Ogrožajoči dejavniki nenadne nepričakovane smrti dojenčkov v Sloveniji
 Lahke poškodbe glave in njihove posledice pri otrocih
 Neonatalni narkotični abstinenčni sindrom
 Perkutano zapiranje odprtega Botallovega voda s spiralami DUCT-OCCLUD
 Alergija na lateks pri otrocih
 Analiza vzrokov nenadne hude bolečine v trebuhu pri otrocih
 Usmerjanje kliničnega dela z navodili in algoritmi: nova veja medicine
Milojka Molan-Štiglic Subkutani anularni granulom – prikaz primera
- 18.10–18.20 **Predstavitev plakatov in razprava**
Zlatka Kanič, Zlatan Turčin, Zdravko Roškar Zastupitev z alkaloidi navadnega kristavka (*Datura stramonium*)

20.00 *Marija Kač-Vičar,
Milena Kremesec* Operativni poseg in pooperativna oskrba otrok z alergijo na lateks
Svečana večerja

Sobota, 10. 10. 1998

9.00-13.30 Alergologija
Organizatorica teme: *Marijana Kuhar*

9.00-10.30 Moderatorji: *Marijana Kuhar, Maja Skerbinjek-Kavalar, Marija Božič-Vargazon*

Marijana Kuhar Alergologija danes
Alojz Ihan Nastajanje in regulacija IgE protiteles
Dragan Dekaris (Hrvaška) Patofiziologija alergijskih reakcij
Vesna Glavnik,
Andreja Čampa-Šircelj Alergija in psevdoalergija na hrano
Meta Accetto,
Aleksander Brunčko Alergija dihalnih poti

Razprava

11.00-11.30

Odmor

11.30-13.30 Moderatorji: *Vesna Glavnik, Aleksander Brunčko, Vlasta Dragaš*

Božana Podrumac,
Vlasta Dragaš Klinična slika alergijskih reakcij kože in lokalno zdravljenje
Meta Accetto, Vesna
Glavnik, Tadej Avčín,
Breda Slavec Diagnostični testi v alergologiji
Ljubica Deisinger,
Ruben Bizjak Alergeni slovenskega primorja
Vesna Vodušek-Plevnik,
Marijana Kuhar Delo v alergoloških ambulantah
Štefan Plut,
Marijana Kuhar Sedemletno spremljanje razvoja alergije pri izbranem vzorcu otrok
Marijana Kuhar,
Irena Puntarec,
Vlasta Porenta-Bešič Rezultati imunoterapije na strupe insektov

Razprava

13.30

Zaključek kongresa

Tajništvo kongresa do njegovega pričetka: *Ga. Alenka Lipovec*
Pediatrska klinika
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana
Tel./faks: 061 / 442 198

Prijava udeležencev: - s priloženo prijavnico in kopijo potrdila o plačilu kotizacije (na naslov tajništva kongresa)
- na mestu kongresa pred njegovim pričetkom

Kotizacija: - do 30. 9. 1998: 35.000,00 SIT (za člane Združenja za pediatrijo in Sekcije za šolsko medicino, ki so poravnali članarino, je znižana cena 28.000,00 SIT)
- od 1. 10. 1998: 40.000,00 SIT (za člane Združenja za pediatrijo in Sekcije za šolsko medicino, ki so poravnali članarino, je znižana cena 32.000,00 SIT) - pri prijavi na mestu kongresa pred njegovim pričetkom je vsakdo upravičen do znižane cene le ob istočasni predložitvi potrdila (položnice), da je poravnal članarino
- enodnevna kotizacija: 12.500,00 SIT (za člane ob predložitvi dokazila 10.000,00 SIT)
- nakazilo na žiro račun Slovenskega zdravniškega društva 50101-678-48620, sklicna številka 00 23 313 z oznako za Pediatrski kongres

Prijava in kotizacija za satelitski simpozij: - s priloženo prijavnico in kopijo potrdila o plačilu kotizacije (na naslov tajništva kongresa)
- 9.000,00 SIT (za člane Združenja za pediatrijo in Sekcije za šolsko medicino, ki so poravnali članarino, je znižana cena 7.200,00 SIT)
- nakazilo na žiro račun Medicinske fakultete 50101-603-41175, sklicna številka 00 230 16 z oznako za Poškodba brahialnega pleteža



VABILO NA MEDNARODNI STROKOVNI SEMINAR

NEIONIZIRNA ELEKTROMAGNETNA SEVANJA

POENOTENJE STANDARDOV IN ZAKONODAJE

Organizator

INŠTITUT ZA VAROVANJE ZDRAVJA RS

v sodelovanju s

Svetovno zdravstveno organizacijo (WHO)
Mednarodno komisijo za zaščito pred neionizirnimi sevanji (ICNIRP)
U.S. Airforce - Armstrong Laboratory
Fakulteto za elektrotehniko, Ljubljana

Pokroviteljstvo

Ministrstvo za zdravstvo

9. oktober 1998

v dvorani Hermes Softlab v Ljubljani

Problematika neionizirnih elektromagnetnih sevanj in njihovih vplivih na človeka je pri nas že dobro poznana. Mejniki predstavlja leto 1996, ko je Vlada RS sprejela uredbo o elektromagnetnih sevanjih.

Pred sprejetjem je tudi novi zakon o varstvu pred sevanji, ki ga pripravlja Ministrstvo za zdravstvo in bo natančno opredelilo nadzor nad problematiko neionizirnih elektromagnetnih sevanj. Na novo bo potrebno sprejeti tudi precej pravilnikov za posamezna področja, ki pa bodo morali biti harmonizirani z direktivami Evropske unije ter z usmeritvami vodilnih mednarodnih institucij s tega področja. To je še toliko bolj pomembno v času, ko se išče skupni globalni konsenz o priporočilih za omejevanje izpostavljanja človeka elektromagnetnim sevanjem (EMS).

Z željo, da bi predstavili trenutno stanje na področju škodljivih učinkov EMS in vizijo globalne harmonizacije zakonodaje in standardov, smo povabili najvidnejše predstavnike domačih in mednarodnih institucij, ki si že vrsto let prizadevajo za uravnotežen dogovor o konceptu varovanja človekovega zdravja.

Poleg aktivnega sodelovanja vabljenih strokovnjakov je seminar namenjen tudi domači javnosti, saj bodo predstavljena plenarna predavanja, ki bodo na pregleden način prikazala relevantnost problematike in izhodišča za varovanje zdravja ljudi pred EMS.

V uvodu bo predstavljena strategija reševanja problematike na področju EMS v Sloveniji, ki jo zastopa Ministrstvo za zdravstvo. To je do sedaj največji specializirani seminar v Sloveniji, kjer bodo mednarodno priznani strokovnjaki podali celovit pregled stanja na področju EMS doma in v svetu.

PROGRAM

Petek, 9. oktober 1998

9.00-9.15 **Minister za zdravstvo**
Otvoritev in pozdravni govor

9.15–10.00	<i>Mike Repacholi (CH)</i>	Pregled najnovejših raziskav o bioloških učinkih EMS (0-300 GHz)
10.00–10.30	<i>Jurgen Bernhardt (D)</i>	Nova priporočila ICNIRP
10.30–11.00	<i>Peter Gajšek (SLO)</i>	Stanje in strategija na področju EMS v Sloveniji
11.00–11.30	<i>Paolo Vecchia (I)</i>	Aktivnosti za reševanje problematike EMS v EU
11.30–12.00	<i>Russ Owen (USA)</i>	Stanje na področju EMS v ZDA
12.00–13.00		Opoldanski odmor
13.00–13.15	<i>Michael Murphy (USA)</i>	Stanje na področju NEMS v ameriški vojski
13.15–13.30	<i>Eleanor Adair (USA)</i>	Vloga NCRP pri oblikovanju standardov – prednosti in slabosti harmonizacije standardov
13.30–14.00	<i>John Osepchuk (USA)</i>	Stališče IEEE do problematike EMS
14.00–14.30	<i>Jon Klauenberg (USA)</i>	Aktivnosti NATO pri harmonizaciji standardov s področja EMS
14.30–15.00	<i>Yuri Gregoriev (RUS)</i>	Stanje v Rusiji na področju EMS

Seminar je namenjen:

- vsem, ki skrbijo za varovanje zdravja izpostavljenih oseb;
- vsem, ki so v delovnem ali domačem okolju pogosteje ali stalno izpostavljeni virom EMS;
- vladnim službam, ki so odgovorne za razvoj strategije na področju varovanja zdravja in skrb prekomernega onesnaženja delovnega in bivalnega okolja z viri EMS;
- zdravstvenim delavcem v terapiji, diagnostiki in na znanstvenem področju;
- projektantom strojev in naprav, ki so vir EMS;
- vsem, ki načrtujejo postavitev novih virov EMS v okolju (daljnovodi, oddajniki, telekomunikacijski sistemi...);
- vsem, ki se srečujejo s problematiko EMS pri svojem delu (elektrogospodarstvo, zdravstvo, industrija, telekomunikacije...);
- strokovnjakom v ekološko usmerjenih dejavnostih.

Vabljeni predavatelji:

- *dr. Repacholi (CH)* – prvi človek svetovne zdravstvene organizacije za področje EMS
- *dr. Bernhardt (D)* – predsednik mednarodne komisije za zaščito pred neionizirnimi sevanji (ICNIRP)
- *dr. Murphy (USA)* – vodja Armstrong Research Laboratories – U.S. Airforce
- *dr. Gregoriev (RUS)* – generalni direktor Centra za varstvo pred EMS
- *dr. Osepchuk (USA)* – predsednik odbora IEEE za področje EMS
- *dr. Owen (USA)* – vodja Centra za biološke raziskave s področja neionizirnih sevanj – FDA
- *dr. Adair (USA)* – član nacionalnega Sveta za varstvo pred sevanji (NCRP) za področje EMS

Splošne informacije: Strokovni seminar bo 9. oktobra 1998 v dvorani Hermes Softlab, Litijska 51 v Ljubljani. Udeleženci bodo prejeli zbornik referatov. Predavanja bodo simultano prevajana. V času simpozija bodo razstavljavci predstavljali različno merilno opremo in storitve s področja EMS. Število udeležencev je omejeno, zato se prijavite čim prej.

Kotizacija: 28.000 SIT
23.000,00 SIT, za posameznika, če se seminarja udeležita dva ali več iz istega podjetja

Kotizacijo nakažite na ŽR 50100-603-41773, v rubriko sklicevanje vpišite kodo EMS. Kotizacija vključuje: zbornik referatov in druge materiale seminarja ter prigrizek.

Prijava: Pisne prijave z dokazilom o plačilu kotizacije pošljite najpozneje do 30.9.1998 na naslov: IVZ, Trubarjeva c. 2, 1000 Ljubljana, s pripisom: ZA SEMINAR EMS

Za dodatne informacije se obrnite na *Suzano Guštin* (tajništvo)
Tel.: +061 313 276,
Fax: +061 323 955
e-mail: suzana.gustin@gov.si

PSIHIATRIČNA BOLNIŠNICA BEGUNJE

vabi na strokovno srečanje

URGENTNA STANJA V PSIHIATRIJI

Psihiatrična bolnišnica Begunje, 16. in 17. oktober 1998

PROGRAM SREČANJA

Petek, 16. oktober 1998

11.30		Registracija udeležencev
12.30	<i>J. Romih</i>	Pozdravne besede
	<i>A. Žmitek</i>	Samomorilnost – klinični vidik
	<i>L. Milčinski</i>	Dileme pri obravnavi samomorilnih oseb
14.30		Odmor
15.00	<i>M. Kobal</i>	Nasilje kot urgentno stanje v psihiatriji
	<i>V. Žvan</i>	Urgentna stanja v okviru funkcionalnih psihoz
	<i>D. Resman</i>	Nevrotske motnje kot urgentna stanja
16.30		Odmor
17.00	<i>M. Pišljar</i>	Odvisnost od alkohola in urgentna stanja
	<i>A. Kastelic</i>	Odvisnost od drog in urgentna stanja
	<i>M. Možina</i>	Najpogostejše zastrupitve z drogami
20.00		Večerja

Sobota, 17. oktober 1998

8.30	<i>O. Grad-Tekavčič</i>	Delo s svojci po samomoru družinskega člana
	<i>M. Kocmur</i>	Krizna stanja
	<i>M. Breclj,</i>	
	<i>V. Martinčič</i>	Urgentna stanja v otroški psihiatriji
10.30		Odmor
11.00		Predstavitve posterjev
11.30	<i>A. Kogoj</i>	Psihiatrična urgentna stanja pri starostnikih
	<i>M. Mohor</i>	Psihiatrična urgentna stanja in zdravnik splošne medicine
	<i>R. Tavčar,</i>	
	<i>M. Z. Dernovšek</i>	Stranski učinki psihotropnih zdravil kot urgentna stanja
13.00		Odmor
13.30	<i>A. Mesec</i>	Nevrolška stanja z akutno psihiatrično simptomatiko
	<i>J. Zaletel</i>	Internistična stanja z akutno psihiatrično simptomatiko
15.00		Zaključek

Vsa predavanja bodo v slovenščini.

Kotizacija znaša 18.000,00 SIT za nakazila na ŽR (Psihiatrična bolnišnica Begunje 51540-603-31525 s pripisom »Za strokovno srečanje«) do 1. 10. 1998 oziroma 20.000,00 SIT za kasnejša nakazila in vplačila ob registraciji. Organizator bo iz zneska kotizacije poravnal prispevek Zdravniški zbornici Slovenije, ki bo srečanje upoštevala pri podaljševanju zdravniških licenc. Vsi registrirani udeleženci bodo naknadno prejeli zbornik predavanj. V kotizacijo so všteti še prigrizki in skupna večerja.

Udeležencem, ki bodo želeli prenočiti, priporočamo hotel Podvin (Mošnje 1, 4240 Radovljica, tel.: 064 / 738 881, fax: 064 / 738 885), v katerem bo tudi večerja. Okvirne cene prenočišč: enoposteljna soba 5.800,00 do 8.000,00 SIT, dvoposteljna soba 9.000,00 do 11.000,00 SIT. Možnost prenočevanja je zagotovljena za rezervacije do 30. 9. 1998, kasneje glede na zasedenost hotela.

Naslov za prijave in dodatne informacije: *Andrej Žmitek, dr. med.*
Psihiatrična bolnišnica Begunje
4275 Begunje
tel.: 064 7 733 315, fax: 064 / 733 019.

KLINIČNI CENTER LJUBLJANA
SPS KIRURŠKA KLINIKA
KLINIČNI ODDELEK ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO

**8. KIRURŠKA DELAVNICA IN SIMPOZIJ
KILE**

Ljubljana, 15. do 17. 10. 1998

PROGRAM

Četrtek, 15. 10. 1998

- 8.00 Sprejem udeležencev delavnice – seminar KC IV. nadstropje
Navodila
Predstavitel OP programa
- 8.30–14.00 **Učna delavnica** – OP blok KC, operacijski 44 in 54
Demonstracijske operacije – domači in tuji operaterji
Asistence, spremljanje v živo in video prenos
- 14.00 Kosilo
- 14.45 Skupinska fotografija udeležencev na ploščadi KC
- 15.00 **Predavanja***
Moderator: *V. Pegan*
- | | | |
|------------------|----------|---|
| <i>D. Ravnik</i> | (10 min) | Anatomija in fiziologija trebušne stene |
| <i>R. Cvetko</i> | (10 min) | Predilekcijska mesta v trebušni steni za nastanek kil |
| <i>M. Strlič</i> | (10 min) | Diastaza rektusov in popkovne kile pri otrocih |
| <i>M. Wahl</i> | (10 min) | Epigastrične in popkovne kile pri odraslih |
| <i>F. Jelenc</i> | (10 min) | Vrste laparotomij, šivalni materiali in načini zapore |
- 16.30 Odmor za kavo
- Moderator: *S. Repše*
- | | | |
|---------------------------|----------|--|
| <i>I. Rauch</i> | (10 min) | Pooperativne ventralne kile – oskrba in rezultati |
| <i>S. Repše</i> | (10 min) | Velike pooperativne ventralne kile – oskrba z aloplastičnimi materiali |
| <i>V. Pegan</i> | (10 min) | Kile po laparoskopskih operacijah in prevencija |
| <i>D. Stanisavljevič,</i> | | |
| <i>A. Guček</i> | (5 min) | Peritonealna dializa in trebušne kile |
| <i>J. Novak, I. Rauch</i> | (10 min) | Parastomalne kile |

Petek, 16. 10. 1998

- 8.00 Predstavitel OP programa – seminar KC IV. nadstropje
- 8.30–14.00 **Učna delavnica** – OP blok KC, operacijski 44 in 54
Demonstracijske operacije – domači in tuji operaterji
Asistence, spremljanje v živo in video prenos
- 14.00 Kosilo
- 15.00 **Predavanja***
Moderator: *S. Repše*
- | | | |
|---------------------------|----------|--|
| <i>S. Repše</i> | (5 min) | Epidemiologija in ekonomski aspekti zdravljenja dimeljskih kil |
| <i>M. Omejc</i> | (5 min) | Oskrba dimeljskih kil v Sloveniji – anketa kirurških oddelkov za leto 1996 |
| <i>Diana Gvardijančič</i> | (5 min) | Oskrba dimeljskih kil pri otrocih |
| <i>L. Pleskovič</i> | (15 min) | Klasične operacije ingvinalnih in femoralnih kil |
| <i>S. Rakovec</i> | (15 min) | Nenapetostne hernioplastike |
| <i>M. Sever</i> | (5 min) | Naši rezultati – anketa operiranih bolnikov |
- 16.30 Odmor za kavo
- Moderator: *S. Rakovec*
- | | | |
|------------------|----------|---|
| <i>S. Škapin</i> | (10 min) | Laparoskopske hernioplastike – transabdominalni način |
| <i>A. Glavič</i> | (10 min) | Laparoskopske hernioplastike – preperitonealni način |
- Okrogla miza – predavatelji in diskusija z udeleženci: Problemi in dileme pri oskrbi dimeljskih kil – izbira metode in izvedba operacije (45 min)

Sobota, 17. 10.1998

- 8.00 **Predavanja***
Moderator: L. Pleskovič
Saša Bučar (10 min) Izbira vrste anestezije za operacijo dimeljske kile – lokalna, regionalna ali splošna
C. Triller (5 min) Lokalna anestezija za operacijo dimeljske kile – tehnična izvedba
V. Sojar (10 min) Vrste šivalnih materialov za oskrbo dimeljskih kil
B. Žakelj (10 min) Intra- in pooperativne komplikacije pri klasičnih operacijah dimeljskih kil
L. Pleskovič (10 min) Intra- in pooperativne komplikacije pri laparoskopskih operacijah dimeljskih kil
Neva Požar (5 min) Ocenjevanje bolečine po operaciji dimeljske kile
- 9.30 Odmor za kavo
- 10.00 **REFERATI UDELEŽENCEV SIMPOZIJA**
Moderator: F. Jelenc
 Načini oskrbe dimeljskih kil na kirurških oddelkih bolnišnic v Sloveniji – izkušnje in rezultati.
 Pričakujemo vsaj 5 referatov iz slovenskih kirurških oddelkov. Prijave referatov možne do 15. 09. 1998!
- 11.00 **VABLJENA PREDAVANJA TUJIH STROKOVNJAKOV**
Moderator: V Pegan
 Predavanja tujih gostov, ki bodo v četrtek in petek dopoldne operirali bolnike z dimeljskimi kilami in tako predstavili svojo metodo izbire za oskrbo dimeljskih kil. Udeležbo so potrdili: E. Eypasch (G), M. Kux (A), R. Stoppa (F), M. Travaglini (I), V. Schumpelick (G).
- 13.00 **ZAKLJUČEK SIMPOZIJA IN PODELITEV POTRDILO O UDELEŽBI NA DELAVNICI IN SIMPOZIJU**

* Po vsakem predavanju je predvidena 5-minutna diskusija

Splošne informacije:

- Kraj:** Klinični center Ljubljana
- Delavnica:** Operacijski blok KC, operacijski dvorani 44 in 54
- Simpozij:** Predavalnica II KC
- Število udeležencev:** za delavnico omejeno, do 30
za simpozij neomejeno
- Ciljni udeleženci:** Delavnica: specialisti in specializanti kirurgije
Simpozij: vsi udeleženci delavnice, specialisti in specializanti, kirurgi, splošni zdravniki in študenti medicine
- Kotizacija:** Delavnica in simpozij: 35.000 SIT
Simpozij: 5.000 SIT
Kotizacijo nakazati na račun št. 50100-603-43619-05-102-96, HBS d.o.o. Ljubljana, z oznako »8. kirurška delavnica – KILE«. Kotizacijo za simpozij je možno vplačati tudi na mestu.
- vOrganizator:** *Prof. dr. Stane Repše*
Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo
Klinični center Ljubljana, Zaloška 7
- Prijave in informacije:** *ga. Saša Rus*
Tajništvo Kliničnega oddelka za abdominalno kirurgijo
Klinični center
Zaloška 7, 1525 Ljubljana
tel.: 061 / 322-282, fax: 061 / 316-096

Termin za prijavo udeležbe na delavnici: do 30. 9. 1998, oziroma do zasedbe mest (30).

Termin za prijavo udeležbe na simpoziju: zaželeno do 30. 9. 1998, ni omejitev.

Termin za prijavo referata na simpoziju: do 15. 9. 1998 s povzetkom referata (do 20 vrstic na A4 formatu s podatki o avtorju in ustanovi).

Vstop na predavanja je prost, potrdilo o udeležbi na simpoziju samo ob plačani kotizaciji.

Udeležbo na delavnici in/ali simpoziju o Zdravniška zbornica Slovenije upoštevala pri podaljševanju licence.

Pokroviteljstvo nad delavnico in simpozijem je prevzela EuroSurgery, udeležba bo štela tudi za evropsko licenco!

INŠTITUT ZA PATOLOGIJU MEDICINSKE FAKULTETE UNIVERZE V LJUBLJANI
in
KLINIČNI ODDELEK ZA NEFROLOGIJO KLINIČNEGA CENTRA V LJUBLJANI

organizirata 8. in 9. oktobra 1998

**INTERNATIONAL CONFERENCE ON
TRANSPLANTATION WITH EMPHASIS ON KIDNEY**
CLINICO-PATHOLOGICAL OVERVIEW WITH HONORARY GUEST SPEAKER
STEEN OLSEN (DENMARK)

Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Korytkova 2

Organizacijski in programski odbor: *predsednik – Dušan Ferluga*
podpredsednik – Andrej F. Bren
generalni sekretar – Alenka Vizjak
člani – Jadranka Buturovič, Asta Hvala, Vesna Jurčič, Aljoša Kandus, Staša Kaplan-Pavlovčič, Mira Koselj-Kajtna, Rado Kveder, Boštjan Luzar, Raško Ponikvar, Tomaž Rott, Aleksandar Vodovnik
tehnični tajnici – Mida Kandus, Vlasta Krfojec

Preliminary Scientific Programme

Thursday, October 8

Main Lecture Room

9.00–13.00 Transplantation Programme in Slovenia
Pathology of Renal Allograft (Guest Lecture by Steen Olsen)
Mechanisms of Rejection
Clinical Diagnosis of Rejection and Allied Conditions
Immunosuppression
15.00–18.00 Clinico-Pathological Overview with Case Reports
Round Table Discussion

Ground Floor Entrance Hall

9.00–18.00 Poster Exhibition

Friday, October 9

Main Lecture Room

9.00–13.00 Native and Transplant Acute Renal Failure
(Introductory Guest Lecture by Steen Olsen)
Clinical Aspects of Acute Renal Failure
Case Presentations
Concluding Remarks

Uradni jezik bo angleščina. Kotizacije ni.
Udeležba na konferenci bo priznana za podaljšanje licence.
Skrajni rok za oddajo prispevka je 15. september 1998.

Podrobnejši podatki o konferenci so dostopni na ICTK WEB naslovu:
<http://www.informatik.uni-rostock.de/HUM-MOLGEN/meetings/meetings/>

Kontaktne osebi: *Boštjan Luzar, dr. med.*

Aleksandar Vodovnik, dr. med.

Inštitut za patologijo Medicinske fakultete
Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija
telefon: 061 / 1403 042 int. 265, faks: 061 / 301 816

REGISTRATION FORM

INTERNATIONAL CONFERENCE ON TRANSPLANTATION
WITH EMPHASIS ON KIDNEY

Ljubljana, October 8-9, 1998

For registration please, fill out the form below and fax it directly

To:

Boštjan Luzar MD, Aleksandar Vodovnik MD,
Institute of Pathology, Korytkova 2, 1000 Ljubljana
Fax: 061 / 301 816

From:

Last Name _____

First Name _____

Title and Position _____

Institution _____

Address _____

City _____

State _____

Country _____

Zipcode _____

Fax _____

Telephone _____

E-mail _____

I wish to have a presentation at the Conference YES NO

Authors (underline the presenter) _____

Title _____

Signature



APIMONDIA, Rim

in

MEDEX International d. d., Ljubljana

vabita na

8. MEDNARODNI SIMPOZIJ O APITERAPIJI

Portorož, Hoteli Bernardin, 17.-19. septembra 1998

TEME

Apiterapija včeraj, danes, jutri
Farmakologija
Mikrobiologija
Alergologija s toksikologijo
Prehrana

Apiterapija
- v interni medicini
- v dermatologiji in kozmetiki
- pri poškodbah in opeklinah
- v stomatologiji

Informacije so na voljo: Sekretariat simpozija
Medex International d. d.
1000 Ljubljana, Linhartova 49/a
Tel.: 061 / 175 75 00, fax: 061 / 175 75 22

SVETOVNI SLOVENSKI KONGRES

organizira

SREČANJE SLOVENSKIH ZDRAVNIKOV PO SVETU

od 16. do 20. septembra 1998

Sreda, 16. 9. 1998
18.00 Plesna dvorana Kazina Bled
Spoznavni večer

Petek, 18. 9. 1998
10.00-18.30 Hotel Šport Otočec
Predavanja

Četrtek, 17. 9. 1998
9.00-9.30 Hotel Golf, Bled
10.00-17.00 Uradni začetek kongresa
18.00 Predavanja
Odhod na Otočec na Krki

Sobota, 19. 9. 1998
8.30 Trška gora
Piknik

Nedelja, 20. 9. 1998 Šmarješke Toplice
Maša, prosto za kopanje in posamez-
ne izlete

Informacije in natančen program dobite na naslovu: Svetovni slovenski kongres
1000 Ljubljana, Cankarjeva 1/IV
telefon: 061 / 125 24 40

ZDRUŽENJE KARDIOLOGOV SLOVENIJE

organizira svoj redni letni edukativni sestanek

7. KARDIOLOŠKI DNEVI V ŠMARJEŠKIH TOPLICAH

Šmarješke Toplice, 20. in 21. novembra 1998

Glavna tema sestanka

PREVENTIVA V KARDIOLOGIJI

v najširšem smislu besede

Simpozij je namenjen kardiologom, internistom in zdravnikom splošne medicine.

Kotizacija: 15.000,00 SIT (do 15. novembra) se lahko plača na žiro račun Združenja kardiologov Slovenije, št. 50101-678-56715 s pripisom: za kardiološke dneve v Šmarjeških Toplicah 1998, oziroma 20.000,00 SIT pred pričetkom srečanja. Sekundariji in medicinske sestre plačajo znižano kotizacijo 10.000,00 SIT, upokojeni zdravniki so kotizacije oproščeni.

Prijava in informacije: Prijavnico in kopijo potrdila o plačilu pošljite na naslov:
Združenje kardiologov Slovenije
Klinični center, Klinični oddelek za kardiologijo
Zaloška 7, 1525 Ljubljana
tel.: 061 / 317 057, faks: 061 / 302 455

Udeležbo na strokovnem sestanku priznava Zdravniška zbornica Slovenije kot strokovno izpopolnjevanje zdravnikov in jo upošteva pri podaljševanju licence.

Rezervacije prenočišč: **Zdravilišče Šmarješke Toplice**
tel.: 068 / 73 230
Šport hotel Otočec
tel.: 068 / 75 700, 75 701



MEDICA

30. svetovni forum
za zdravniško prakso
in bolnišnice

Informacije:

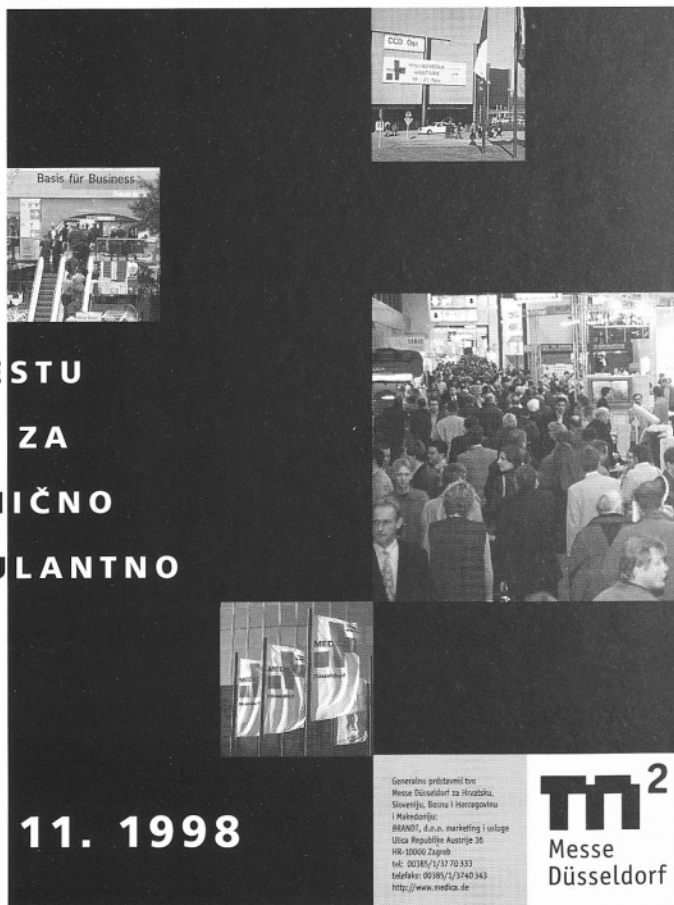
telefon: 00385/1/37 70 333

telefaks: 00385/1/37 40 343

Internet: <http://www.medica.de>

DÜSSELDORF, 18.-21. 11. 1998

NA 1 MESTU
V SVETU ZA
BOLNIŠNIČNO
IN AMBULANTNO
OSKRBO



Generalno prilizami tvo
Messe Düsseldorf za Hrvatsku,
Slovenijo, Bosno i Hercegovino
i Makedonijo.
BRANDT, d.o.o. marketing i usluge
Ulica Republike Austrije 36
HR-10000 Zagreb
tel: 00385/1/37 70 333
telefaks: 00385/1/37 40 343
<http://www.medica.de>

M²
Messe
Düsseldorf



iflazon®

kapsule flukonazol

- *v svetu največ predpisovani sistemski antimikotik*
- *edini peroralni sistemski antimikotik za zdravljenje vaginalne kandidoze, ki ga je odobril FDA*

Skrajšano navodilo
Flukonazol je sistemski antimikotik iz skupine triazolov.

Odmerjanje pri različnih indikacijah:

vaginalna kandidoza	150 mg v enkratnem odmerku
mukozna kandidoza	50 do 100 mg na dan
dermatomikoze	50 mg na dan ali 150 mg na teden
sistemska kandidoza	prvi dan 400 mg, nato od 200 do 400 mg na dan Največji dnevni odmerek je 800 mg.
preprečevanje kandidoze	50 do 400 mg na dan
kriptokokni meningitis	prvi dan 400 mg, nato od 200 do 400 mg na dan
vzdrževalno zdravljenje	200 mg na dan

Kontraindikacije: Preobčutljivost za zdravilo ali 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 in midazolamom. **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:** Povezani so predvsem s prebavnim traktom: slabost, napenjanje, bolečine v trebuhu, driska, zelo redko se pojavijo preobčutljivostne kožne reakcije, anafilaksija in angioedem – v tem primeru takoj prenehamo jemati zdravilo. Pri bolnikih s hudimi gliivičnimi obolenji lahko pride do levkopenije in trombocitopenije in do povečane aktivnosti jetrnih encimov. **Oprema in način izdajanja:** 7 kapsul po 50 mg, 28 kapsul po 100 mg, 1 kapsula po 150 mg. Na zdravniški recept. 5/98.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.



Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto

Za bolnike z depresijo

**Pomaga povrniti
mirne noči**



**Pomaga povrniti
aktivne dni**

**Pomaga pri
nadaljevanju
terapije**

Indikacije

- depresija
- obsesivno-kompulzivne nevroze
- bulimia nervosa


Oblika in pakiranje

- kapsule 14 x 20 mg
- kapsule 28 x 20 mg
- oralna raztopina, steklenička à 70 ml raztopine

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

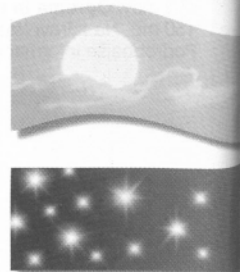
Izberite najboljšo možnost

PROZAC[®]
fluoksetin hidroklorid
Za mirne noči in aktivne dni

 **NEUROSCIENCE**
Improving lives, restoring hope



Eli Lilly (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani
Vošnjakova 2, 1000 Ljubljana
telefon: 061 319-648, telefaks: 061 319-767



Razred zase

Lamisil[®]
terbinafinum
TABLETE, KREMA

Zdravilo prve izbire za zdravljenje glivičnih infekcij kože, nohtov in lasišča

LAMISIL - antimikotik za sistemsko in lokalno zdravljenje.

Sestava: Tablete vsebujejo 125 mg in 250 mg terbinafina v obliki hidroklorida.

1 g 1% kreme vsebuje 10 mg terbinafinovega hidroklorida.

Indikacije: Tablete: glivične infekcije kože, nohtov in lasišča. Krema: glivične infekcije kože.

Odmerjanje: Otroci (do 40 kg telesne teže): 62,5 do 125 mg 1-krat na dan.

Odrasli: 250 mg 1-krat na dan. Kremo nanesimo na obolelo mesto in okolico zjutraj in zvečer. Zdravljenje traja glede na indikacijo in resnost infekcije.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za terbinafin ali katerokoli sestavino zdravila.

Previdnostni ukrepi: Tablete: nosečnice in matere, ki dojijo, stabilno kronično moteno delovanje jeter, oslabiljeno delovanje ledvic. Krema: samo za zunanjo uporabo. Ne sme priti v stik z očmi.

Interakcije: Tablete: zdravila, ki inducirajo encime (rifampicin), zaviralci citokroma P450 (cimetidin).

Stranski učinki: Tablete: prebavne motnje, kožne reakcije, motnje okusa.

Krema: na mestu uporabe se lahko pojavi rdečica, srbeč in pekoč občutek.

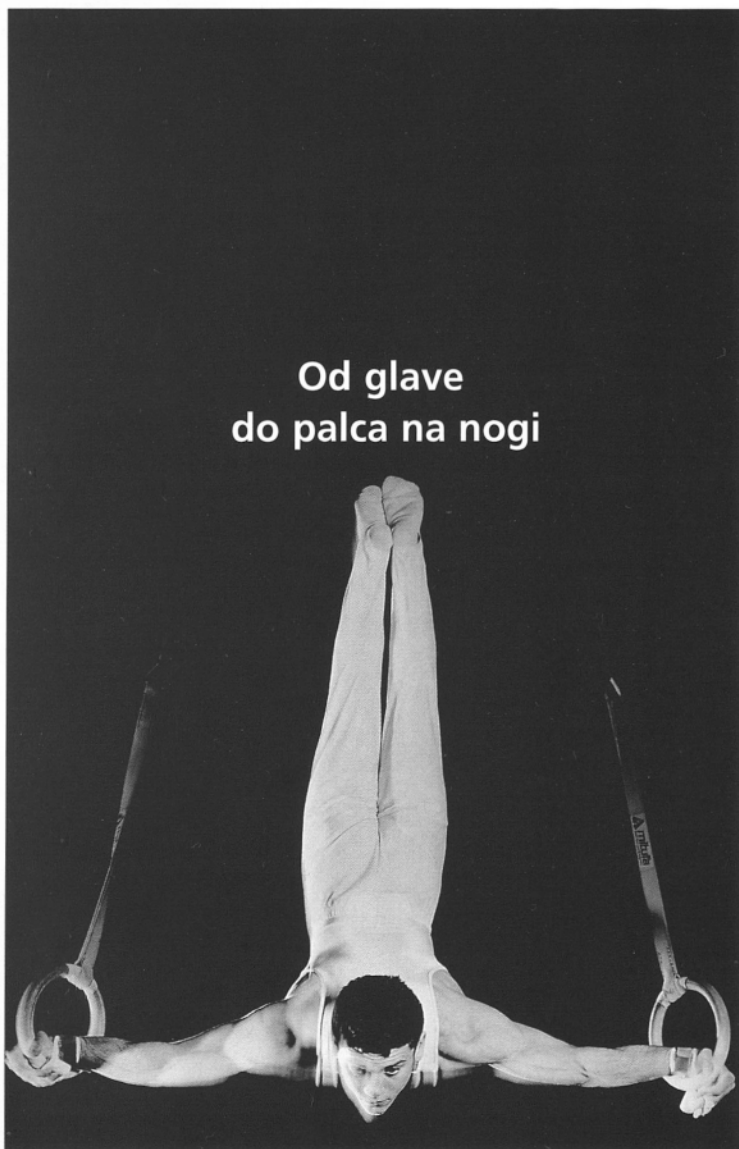
Oprema: Tablete: 14 tablet po 125 mg ali 250 mg; 28 tablet po 250 mg. Krema: 15 g.

Informacije in literatura so na voljo pri Novartis Pharma Services Inc.,

Podružnica v Sloveniji,
Dunajska 22, 1511 Ljubljana,
tel. 061/133 04 04,
faks 061/133 96 55.

Pred uporabo preberite celotno navodilo!

 **NOVARTIS**



Od glave
do palca na nogi

Neprekosljiv nastop v dermatologiji

Kaj je LCAS?

LCAS - The Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study je prva angiografska raziskava narejena s fluvastatinom, ki je pokazala, da je za bolnike z blago do zmerno povečano koncentracijo holesterola in koronarno srčno boleznijo koristno, če se zdravijo s hipolipemikom. Ugotovili so, da zdravljenje s fluvastatinom pomembno upočasni napredovanje aterosklerotičnih sprememb na koronarnih arterijah.¹

"Do sedaj so bila mnenja strokovnjakov o agresivnem zdravljenju bolnikov z blago do zmerno povečano koncentracijo holesterola deljena. Vendar je tudi blago ali zmerno povečana koncentracija holesterola previsoka za bolnika, pri katerem se razvije koronarna srčna bolezen."

*Prof. dr. Antonio M. Gotto,
Cornell University, New York*

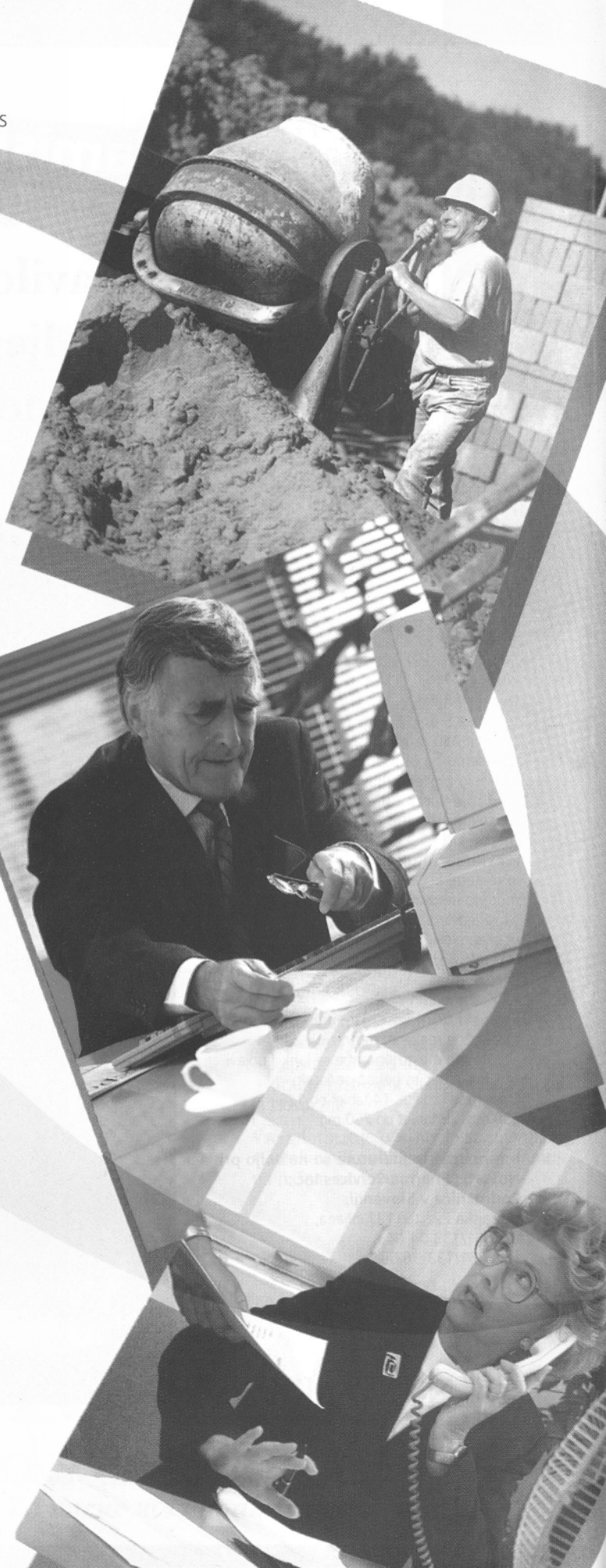
Fluvastatin je registriran v Sloveniji pod imenom LESCOL® in je razvrščen na pozitivno listo.
Na voljo je 28 kapsul po 20 mg in 40 mg.

LESCOL®
FLUVASTATIN
nadzorovano uravnavanje holesterola

1. Herd JA et al. Effects of Fluvastatin on Coronary Atherosclerosis in Patients With Mild to Moderate Cholesterol Elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study /LCAS/). American Journal of Cardiology 1997; Vol. 80. No. 3: 278 - 286

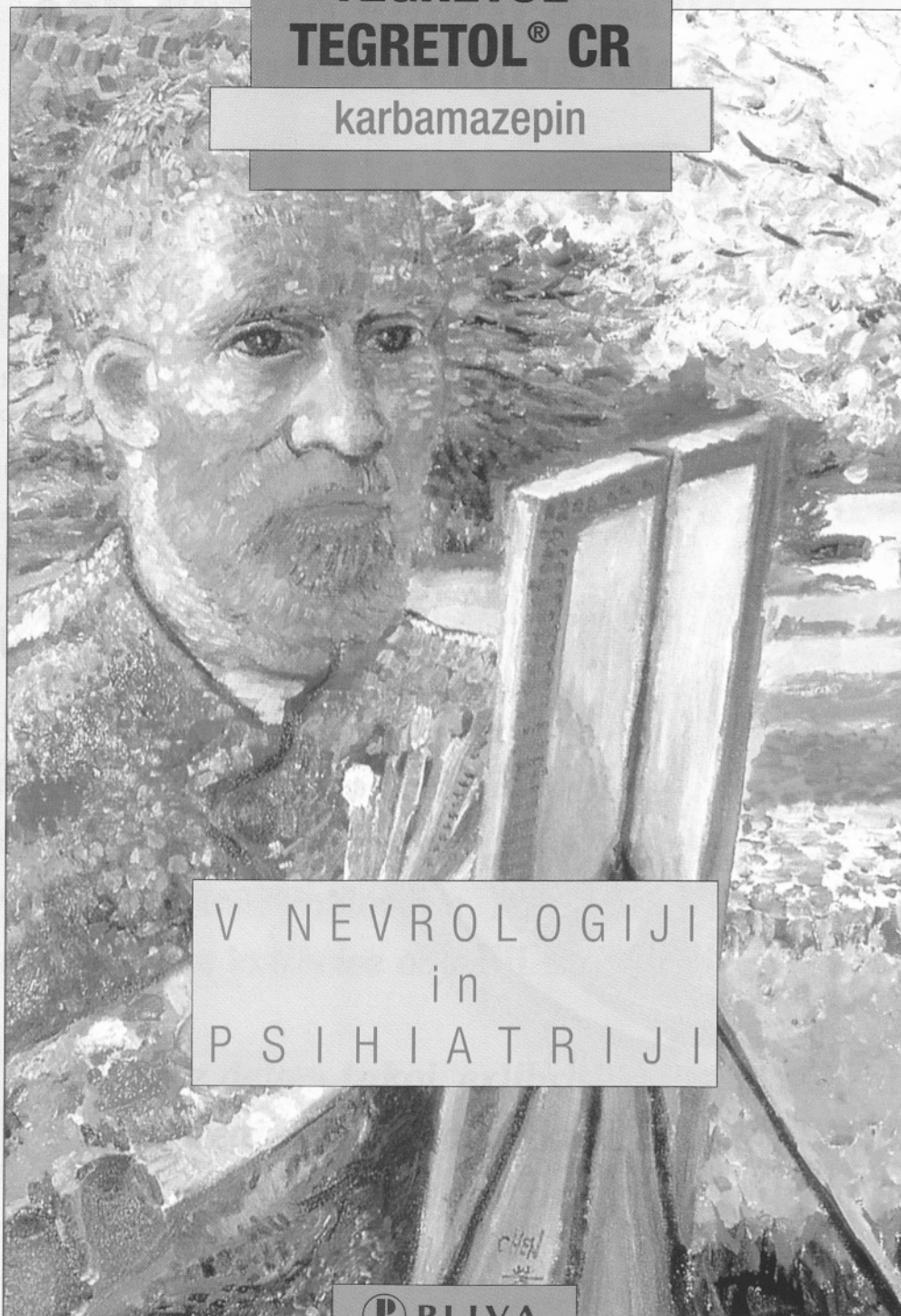
 **NOVARTIS**

Informacije in literatura so na voljo pri Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana.



TEGRETOL®
TEGRETOL® CR

karbamazepin



V NEVROLOGIJI
in
PSIHIATRIJI



PLIVA

Cynt[®]
moksonidin

pomeni učinkovito in fiziološko uravnavanje krvnega pritiska tekom celega dne z enkratnim odmerkom



★ Preprečuje skoke krvnega tlaka v **zgodnjih jutranjih urah** in s tem varuje pred srčnim infarkt in možgansko kapjo.

★ Zmanjšuje nevarne padce krvnega tlaka **ponoči**.

★ Učinkovito uravnava tlak v **dnevni urah** z enkratnim odmerkom.

Zato je Cynt najboljša izbira za bolnike:

- s povišanim simpatikotonusom
- z motnjami v presnovi lipidov
- s prizadetim respiratornim sistemom
- s sladkorno boleznijo
- za starejše bolnike
- ki ne prenašajo drugih antihipertenzivov

Indikacije: Esencialna arterijska hipertenzija

Oblika in pakiranje: 30 filmskih tablet po 0,2 mg moksonidina
30 filmskih tablet po 0,3 mg moksonidina
30 filmskih tablet po 0,4 mg moksonidina

Dodatne informacije o zdravilu so na voljo v strokovnih publikacijah, ki jih dobite na našem naslovu.

Čas je za Cynt



Eli Lilly (Suisse) S. A., Podružnica v Ljubljani,
Ljubljana, Vošnjakova 2, tel.: (061) 319-648, faks: (061) 319-767

EXLIBRIS 98 - RAZPIS ZA ZDRAVNIKE

*Vodstvo Slovenskega zdravniškega društva
in uredništvo Zdravniškega vestnika*

razpisujemo

zbiranje in izdelavo zdravniških in medicinskih exlibrisov.

*Na 135. rednem letnem srečanju SZD oktobra 1998
nameravamo pripraviti razstavo starih in novih exlibrisov
v sodelovanju s predsednikom društva Exlibris Slovenije
prof. dr. Rajkom Pavlovcem. Po razstavi bomo izbor ali
morda celo vse exlibrise objavili v Zdravniškem vestniku.*

*Začnimo z delom takoj, exlibrise pa bomo zbirali
v uredništvu Zdravniškega vestnika
do konca septembra 1998.*

POMEMBNO OBVESTILO

Trental[®] 400 mg dražeji **OSTAJAJO NA VMESNI LISTI ZDRAVIL**

**NOVA RAZVRSTITEV ZDRAVIL NA LISTE JE PRINESLA VELIKO
SPREMENB...**

...in z njimi precej nejasnosti. Tudi za Trental.

ZATO DOVOLITE, DA VAM POJASNIMO

Na negativno listo je razvrščen samo Trental 400 v embalaži po 50 oz. 100 dražejev. **Trental 400 dražeji 20 x 400 mg, ki se v Sloveniji predpisujejo že vrsto let, pa so še nadalje razvrščeni na vmesno listo zdravil.**

IN SE VAM ZAHVALIMO ZA ZAUPANJE

Trental[®] (pentoksifilin)

Hoechst Marion Roussel

Zmagovita kombinacija...

ULTOP®

omeprazol
kapsule po 20 mg

FROMILID®

klaritromicin
tablete po 250 mg in 500 mg

EFLORAN®

metronidazol
tablete po 400 mg



...za zdravljenje ulkusne bolezni

Zdravilo	1. teden	2. in 3. teden
Ultop	2-krat po 20 mg na dan	20 mg na dan (zjutraj)
Fromilid	2-krat po 250 mg ali 500 mg na dan	
Efloran	2-krat po 400 mg na dan	

Opisano zdravljenje je primerno za bolnike z nedvomno ugotovljeno ulkusno boleznijo in potrjeno okužbo z bakterijo *H. pylori*. Odmerki zdravil in trajanje zdravljenja, navedeni v tabeli, predstavljajo enega od najuspešnejših načinov zdravljenja ulkusne bolezni. Za tako zdravljenje je treba predpisati eno škatlco Fromilida in po dve škatlici Eflorana in Ultopa. Če namesto Eflorana uporabimo Hiconcil (2-krat po 1000 mg), dnevni odmerek Fromilida naj ne bo manjši od 1000 mg. Na zdravniški recept. 2/98. Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.



Krka, d. d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto

Objavo slike igralnih kart je dovolil Ferdinand Piatnik, Dunaj.

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.

Spremni dopis

Spremno 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. financerji 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 navedke, 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. 11th 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 4th 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 izvirnikom. 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 primernega recenzenta. Če meni, naj bi uredništvo poleg njega prislo 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 opažanja in izdelke prvič objaviti v ZV; tem je treba pomagati z nasveti, če prispevek le formalno ne ustreza, vsebuje pa pomembna opažanja 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 jasn 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 SOCIETY, ZDRAV VESTN, YEAR 67, JULY-AUGUST 1998, Pages 401-484, Number 7-8

CONTENTS

PROFESSIONAL ARTICLES

- Brain death – how are the doctors informed and what do they think?,** 401
D. Avsec-Letonja, Z. Zabavnik
- HELLP syndrome: pathophysiology, diagnosis and therapy,** B. Zorn 405
- Antiphospholipid syndrome,** Z. Remškar, Z. Fras 411
- Mikroalbuminuria as a marker of peripheral arterial occlusive disease in type 2 diabetics,** B. Mlačak, A. Starc, R. Kapš, M. Piletič 415
- Socio-medical aspects of the school medicine,** M. Premik 419

REVIEW ARTICLES

- The role of tumour suppressor genes in molecular genetics of hereditary cancer,** 427
M. Ravnik-Glavač, D. Glavač
- Typing of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis,** M. Müller-Premru, I. Muzlovič 437

QUALITY IN HEALTH SERVICE

NEWS AND VIEWS