



# Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 62, NOVEMBER 1993, str. 513-552, ŠT. 11

## VSEBINA

### RAZISKOVALNI PRISPEVKI

**Preprečevanje intraabdominalnih adhezij s površinsko aktivnimi snovmi,**  
M. Snoj 513

### STROKOVNI PRISPEVKI

**Pogostnost malignih neoplazem v Kutini in sosednjih občinah  
v primerjavi s prebivalstvom Hrvatske od leta 1976 do 1986,** P. Konjević 515

**Delež bakterij iz rodu Salmonella in Campylobacter  
pri bolnikih s prebavnimi motnjami v dvoletnem obdobju (1989-1991),**  
R. Ščuka, M. Matjašič, R. Minovič 519

**Negenetski vidiki pogostosti idiopatske hipertrofične stenoze pilorusa,**  
M. Prodan 523

**Pretočna citometrija v diagnostiki izlivov v serozne votline,**  
B. Jezeršek, K. Stanič, M. Us-Krašovec 527

**Prognostični pomen količine deoksiribonukleinske kisline (DNK)  
pri raku dojke,** M. Us-Krašovec, M. Bračko, T. Čufer,  
W. Goehde, J. Lamovec, K. Košmelj, A. Pogačnik 531

### PREGLEDNI PRISPEVKI

**Diagnostika alergijskih bolezni,** E. Mušič, J. Furlan, A. Rus 535

### RAZGLEDI

**Nekrologi** 541

**Medikohistorična rubrika** 541

**Mednarodno sodelovanje** 542

**Delo SZD** 543

**Nove knjige** 543

**Errata corrigé** 522

**V tej številki so sodelovali** 518

**Oglasi** 526, 546, 547, 548, 549, 550, 551

**Navodila sodelavcem** 552



# Zdravniški vestnik

---

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

J. Drinovec

---

**Odgovorni urednik/Responsible Editor:**

M. Janko

---

**Urednika/Editors:**

M. Cevc, T. Žgur

---

**Tehnični urednik/Technical Editor:**

P. Dolenc

---

**Uredniški svet/Editorial Council:**

P. Kapš (predsednik/president), I. Švab (namestnik predsednika/  
vice-president), M. Bartenjev, J. Bedernjak, F. Dolšek, J. Drinovec,  
M. Janko, I. Kapelj, V. Kostevc-Zorko, F. Košir, M. Kotnik,  
S. Levak-Hozjan, V. Petrič, A. Planinšek, A. Prijatelj, S. Rakovec,  
P. Rode, D. Rotar-Pavlič, E. Stok, B. Salamun, Z. Turk, T. Vahtar,  
F. Verovnik, G. Voga, B. Voljč

---

**Uredniški odbor/Editorial Board:**

L. Andolšek-Jeras, V. Dolenc, D. Hadži, S. Herman, P. Kapš,  
D. Keber, M. Kožuh, I. Krajnc, G. Lešničar, M. Likar, D. Pokorn,  
S. Primožič, M. Rode, Z. Rudolf, J. Trontelj, B. Žekš

---

**Tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:**

K. Jovanovič

---

**Lektor za slovenščino/Reader for Slovenian:**

T. Korošec

---

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

J. Gubensek

---

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

61000 Ljubljana, Komenskega 4, tel. (061) 317-868

---

**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,  
Excerpta Medica, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino,  
ki znaša 4.800,00 SIT, za študente 1.200,00 SIT, za ustanove 30.000,00 SIT,  
za tujino 300 US \$, posamezna številka stane 1.000,00 SIT.

To številko sta financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo,

Ministrstvo za zdravstvo

- Tisk Tiskarna »Jože Moškrič«, Ljubljana - Naklada 4200 izvodov

The Journal appears regularly every month.  
Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society  
is included in the membership amounting to 4.800,00 SIT,  
for students 1.200,00 SIT, for institutions 30.000,00 SIT, for foreign  
countries 300 US \$; single number costs 1.000,00 SIT.

The issue is subsidized by Ministry for Research and Technology  
and Ministry for Health

- Printed by Tiskarna »Jože Moškrič«, Ljubljana - Printed in 4200 copies

Research article/Raziskovalni prispevek

# INTRA-ABDOMINAL ADHESION PREVENTION BY SURFACE ACTIVE MATERIALS\*

PREPREČEVANJE INTRAABDOMINALNIH ADHEZIJ S POVRŠINSKO AKTIVNIMI SNOVMI

Marko Snoj

Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61105 Ljubljana

Arrived 1993-02-26, accepted 1993-03-19, ZDRAV VESTN 1993; 62:513-4

**Key words:** *intra-abdominal adhesions; surface active materials***Ključne besede:** *intraabdominalne adhezije; površinsko aktivne snovi*

**Abstract** – Background. *Intra-abdominal adhesions are among the most frequent causes of bowel obstruction and female infertility. All previous experiments in intra-abdominal adhesion prevention were unsuccessful. In present article surface active materials were used.*

Results. *Phosphatidylcholine in a single 20-mg dose reduces adhesions after small bowel anastomosis (P<0.01). DL-phosphatidylcholine reduces the adhesions after bacterial peritonitis (<0.01).*

Methods. *Small intestine anastomosis model and bacterial peritonitis model in the rat were used.*

Conclusions. *Surface-active materials reduce intra-abdominal adhesion formation after anastomosis and bacterial peritonitis in the rat.*

## Introduction

Intra-abdominal adhesions are among the most frequent causes of small intestine obstructions (1) and female sterility (2). Mostly they develop after surgical operations in the abdominal area, and more rarely, as a result of inflammation or irradiation (3).

Over the years there have been several attempts at prevention of intra-abdominal adhesions (3, 4), but they usually ended the same way. After initial enthusiasm, the preventive measures failed to bring any significant results in reducing the adhesions if compared with control groups, therefore, they were finally abandoned (5). More recently, two new physiologically based methods have gained ground in intra-abdominal adhesion prevention. The first method is based on local application of recombinant tissue plasminogen activator(6), the second one, however, which is to be discussed in this article, is based on the application of surface-active materials. It has been proven on animal models that phosphatidylcholine reduces the incidence of adhesions (7).

This article aims to establish exactly how effective the surface-active materials are in adhesion prevention after small intestine anastomosis or bacterial peritonitis in rats.

## The effects of phosphatidylcholine on small bowel anastomosis in rats

The experiment was performed on 120 rats (8), in which the small bowel anastomosis was created using a continuous or eight interrupted 5/0 silk sutures. Adhesions were evaluated by measuring the maximal length of adhesions around the anastomosis and

the number of organs involved in the adhesions. Phosphatidylcholine was administered intraperitoneally either as a single dose or as three doses in three consecutive days. Postoperative adhesions developed in all the animals, but the degree of intra-abdominal adhesion formation was independent of the suture technique used. Three doses of phosphatidylcholine, as well as a single 20-mg dose reduced the adhesion formation (P<0.01). However, the increasing of the single phosphatidylcholine dose to 40 or 60 mg resulted in anastomotic dehiscence and subsequent peritonitis.

## The effects of phospholipase resistant phosphatidylcholine on adhesion prevention after bacterial peritonitis

The experiment was performed on 130 rats, in which peritonitis was induced by ligating the caecum and puncturing it twice with a needle (9). After 12, 15 and 18 hours, the excision of caecum was performed. Adhesions were evaluated after seven days according to a special scoring scale. L-phosphatidylcholine and DL-phosphatidylcholine were applied in the experiment. The latter is hydrolyzed by phospholipase A2 only by 50 %.

If the excision of caecum was performed 18 hours after ligation and puncture, the mortality rate after seven days reached 90 %. But if the excision was performed after 12 hours, all the rats survived, and the adhesion score was low. In cases where the excision of caecum was performed 15 hours after ligation and puncture, the mortality rate was 25 %, and adhesion score was high. After intraperitoneal instillation of L-phosphatidylcholine or DL-phosphatidylcholine in three consecutive days, the adhesions were significantly reduced (P<0.01). However, after the L-phosphatidyl-

\* Article is a part of dissertation with the same title, which was presented on November 9, 1992, with commission : Prof.dr. Vladislav Pegan, prof.dr. Eldar Gadžijev and prof.dr. Albert Juteršek.

choline instillment, the mortality rate was increased, while after the DL-phosphatidylcholine instillment it remained unchanged.

## Discussion

In this research it was proven that the surface-active materials are effective in prevention of intra-abdominal adhesions after small bowel anastomosis and bacterial peritonitis.

Surface-active materials are present in peritoneal fluid in 11 to 25 mg/L concentration. It is assumed that they are attached to the peritoneal mesothelium by their polar part, so that their hydrophobic parts are oriented to the cavity and interact with those from the opposing surface (10). Thus they provide for good lubrication and prevent the organs from coming into a constant and close position, which is the prerequisite for intra-abdominal adhesion formation (7).

The surface-active materials prevent the adhesions on the one hand, but have unfavourable side-effects on the other. Although in the experiment with small bowel anastomosis, the increasing of the dosage reduced the adhesions, it also increased the incidence of anastomotic dehiscence and subsequent peritonitis. And in the experiment with bacterial peritonitis, the instillment of L-phosphatidylcholine reduced the adhesions, but increased the mortality rate as well.

This unfavourable side-effects can be avoided, in the case of anastomosis, by proper dosage of surface-active materials, and in the case of bacterial peritonitis, by switching to another surface-active material, i.e. DL-phosphatidylcholine. The bacterial peritonitis namely activates the phospholipase A2 (11) which hydrolyzes L-phosphatidylcholine into lysophosphatidylcholine (12), which is toxic, as well as into arachidonic acid, which is the precursor of biologically very effective eicosanoids. However, the phospholipase A2 hydrolyzes only 50 % of the DL-phosphatidylcholine (14). In the research experiments we used numerous models described in literature, but also developed our own model to study adhesions after bacterial peritonitis (9). Since there was no standard clinically acceptable model yet available, we developed a model which correlates well with clinical practice: the focus of intra-abdominal infection was removed by a second operation. The model has shown good reproducibility.

**Izveček** – Izhodišča. *Intraabdominalne adhezije so med najpogostejšimi vzroki zapore črevesja in sterilnosti pri ženskah. Številni poizkusi preprečevanja do sedaj še niso obrodili sadu. V pričujočem delu smo poizkusili preprečiti intraabdominalne adhezije s površinsko aktivnimi snovmi.*

Metode. *Uporabili smo model z anastomozo ozkega črevesa ter model z bakterijskim peritonitisom pri podgani.*

The knowledge obtained by using different experimental models is the first step to clinical application of phospholipides for intra-abdominal adhesion prevention in the future. As for the clinical applicability, it is most favourable that they can be used in a single dose at the end of operations, except in cases of bacterial peritonitis. In the future, the phospholipides will most probably be used at the end of every abdominal surgery, so as to prevent the formation of the annoying intra-abdominal adhesions, which cause small bowel obstruction and female sterility.

## References

1. Bizer LS, Leibling RW, Delany HM, Gliedman ML. Small bowel obstruction: The role of nonoperative treatment in simple intestinal obstruction and predictive criteria for strangulation obstruction. *Surgery* 1981; 89: 407–13.
2. Holtz G. Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 1984; 41: 497–507.
3. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982; 69: 241–3.
4. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 497–510.
5. Ellis H. Internal over-healing: the problem of intraperitoneal adhesions. *World J Surg* 1980; 4: 303–6.
6. Menzies D, Ellis H. The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 362–6.
7. Ar'Rajab A, Ahren B, Rozga J, Bengmark S. Phosphatidylcholine prevents postoperative peritoneal adhesions. *J Surg Res* 1991; 50: 212–5.
8. Snoj M, Ar'Rajab A, Ahren B, Bengmark S. Effect of phosphatidylcholine on postoperative adhesions after small bowel anastomosis in the rat. *Br J Surg* 1992; 79: 427–9.
9. Snoj M, Ar'Rajab A, Ahren B, Bengmark S. Phospholipase resistant phosphatidylcholine reduces intraabdominal adhesions induced by bacterial peritonitis. *Res Exp Surg* 1993; 193: 117–22.
10. Grahame GR, Torchia MG, Dankewich KA, Ferguson IA. Surface active material in peritoneal effluent of CAPD patients. *Bull Periton Dial* 1985; 5: 109–11.
11. Wright GW, Ooi CE, Weiss J, Elsbach P. Purification of a cellular (granulocyte) and extracellular (serum) phospholipase A2 that participate in the destruction of *E. coli* in rabbit inflammatory exudate. *J Biol Chem* 1990; 265: 6675–81.
12. Chi LM, Wu WG, Sung KLP, Chien S. Biophysical correlates of lysophosphatidylcholine- and ethanol-mediated shape transformation and hemolysis of human erythrocytes. Membrane viscoelasticity and NMR measurement. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1027: 163–71.
13. Garcia MC, Fernandez-Gallardo S, Gijon MA, Garcia C, Nieto ML, Sanchez-Crespo M. Biosynthesis of platelet-activating factor (PAF) in human polymorphonuclear leucocytes. *Biochem J* 1990; 268: 91–8.
14. Van Deenen LLM, De Haas GH. The substrate specificity of phospholipase A. *Biochim Biophys Acta* 1963; 70: 538–53.

Rezultati. *Fosfatidilbolin v enem 20 mg odmerku po končani operaciji uspešno zmanjšuje adhezije po anastomози ozkega črevesa ( $P < 0,01$ ). DL-fosfatidilbolin uspešno zmanjšuje adhezije po bakterijskem peritonitisu ( $P < 0,01$ ).*

Zaključki. *Površinsko aktivne snovi zmanjšujejo intraabdominalne adhezije po anastomози in po bakterijskem peritonitisu pri podgani.*

Strokovni prispevek/Professional article

# POGOSTNOST MALIGNIH NEOPLAZEM V KUTINI IN SOSEDNJIH OBČINAH V PRIMERJAVI S PREBIVALSTVOM HRVATSKE OD LETA 1976 DO 1986

INCIDENCE OF MALIGNANT NEOPLASMS IN KUTINA AND THE NEIGHBOURING COMMUNITIES IN COMPARISON WITH THE TOTAL POPULATION OF CROATIA FROM 1976 TO 1986

Petar Konjević

Higiensko-epidemiološki oddelek, Dom zdravlja, 41320 Kutina, Hrvatska

Prispelo 1991-06-17, sprejeto 1992-05-13, ZDRAV VESTN 1993; 62: 515-8

**Ključne besede:** neoplazme; register raka; onesnaženje okolja; epidemiologija; prebivalstvo; občina; Hrvatska

**Key words:** neoplasms; cancer registry; environment pollution; epidemiology; population; community; Croatia

**Izvleček** – Izhodišča. V krajih z izrazitejšim onesnaževanjem življenjskega okolja, kot je kutinski, je močnejše izražen strah pred vplivom onesnaževanja na zdravje prebivalstva. O taki povezavi se razmišlja ob večjem zbolevanju za rakom.

**Abstract** – Background. In towns like Kutina, with increasing environment pollution, there is much concern as to the effects of pollutants on the health of the population. The connection is particularly often investigated in case of increased incidence of cancer.

Materiali in rezultati. Primerjalna analiza zbranih podatkov Registra raka Republike Hrvatske o pogostosti raka v Kutini in sosednjih moslavinskih občinah ter celotni Hrvatski take povezave ni potrdila. Nasprotno, pogostost raka je večja v kontrolni skupini, ki se po standardizaciji znižuje, tako da je pogojena z demografsko razliko prebivalstva.

Materials and results. The comparative analysis of data from the Croatia Cancer Registry on cancer incidence in Kutina, the neighboring communities in Moslavina and the whole of Croatia did not confirm such a connection. On the contrary, the incidence of cancer was even higher in the control group, but reduced after standardization, depending on the demographic difference in the population.

Zaključki. Če razvrstimo pogostost raka po posameznih organih, vodi pljučni rak pri moških in rak na dojki pri ženskah. Sledi rak na želodcu pri obeh spolih. Naslednje so neoplazme genitalij, pri katerih je rak na materničnem ustju pogostejši pri moslavinskem prebivalstvu in ni odvisen od razvrščenosti kemične industrije.

Conclusions. Most frequent cancer types are lung cancer in males and breast cancer in females. Second on the list is stomach cancer in both genders. The third place hold the neoplasms of genitalia; there is an increase in incidence of cervix uteri cancer in Moslavina, but it is independent on the location of chemical industry.

## Uvod

Pogostnost malignih bolezni se povečuje v svetu in pri nas (1, 2). Čeprav v strukturi zbolewnosti nanje odpade manj kot 1% registriranih bolezni pri nas (3), so velik javno-zdravstveni problem zaradi velike smrtnosti. Kot vzrok smrti so takoj za kardiovaskularnimi boleznimi. Zaradi dolgotrajnega, zapletenega in dragega zdravljenja so maligne bolezni predmet zanimanja zdravstvenega zavarovanja in laikov, vključenih v sistem družbene skrbi za zdravje. Nesistematično preučevanje lokalnih podatkov nas lahko zavede v spekulativno razmišljanje, še posebej na področjih, na katerih so možnosti večjega onesnaževanja življenjskega okolja. Zato so v tem delu primerjalno uporabljeni enotno pridobljeni podatki Registra raka Zavoda za zdravstveno varstvo R Hrvatske.

Namen dela je odkrivanje specifičnosti zbolewnosti za rakom v kutinski občini ter strokovno in objektivno informiranje strokovne in širše javnosti.

## Materiali in metode

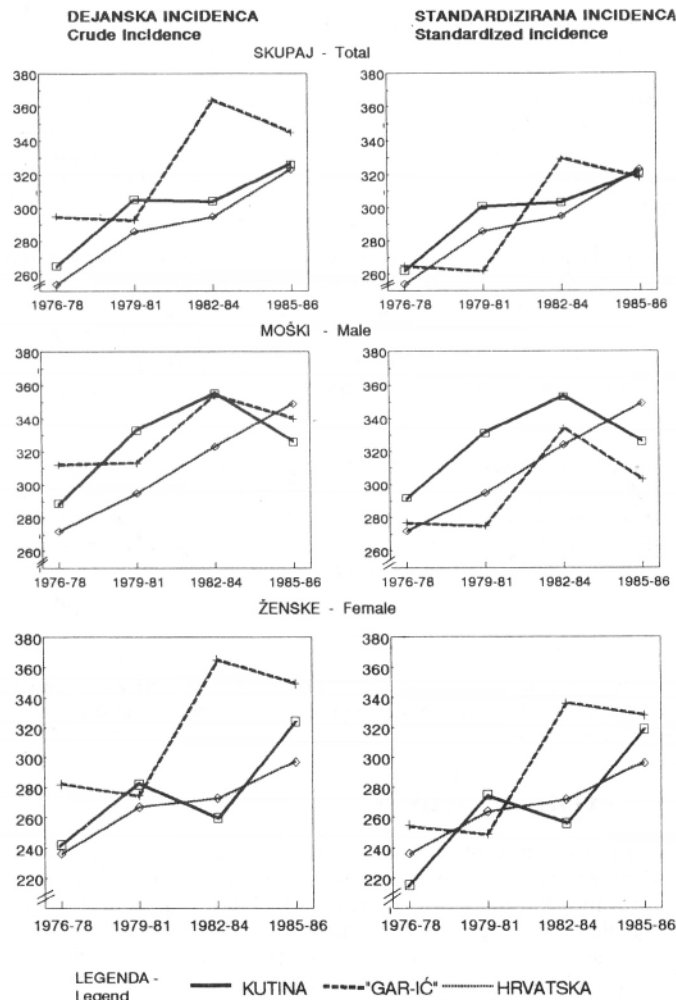
Raziskava o pogostosti raka je bila opravljena med prebivalci občin Kutina in dveh sosednjih občin, ki sta bili združeni v kontrolno skupino »GAR-IĆ«. Kot vir so bili uporabljeni do sedaj objavljeni rutinski podatki Biltena Registra raka za leta 1976-1986. Iz tabele 5 posameznega letnika Biltena (4) je vzeto število zbolelih po spolu in šifrah bolezni za petnajst najpogostejših oblik raka, razen kožnega raka, za občine Kutina, Garešnica in Ivanić grad ter za vso R Hrvatsko.

Zaradi velikega nihanja evidentiranih primerov so podatki združeni za leta 1976–1978, 1979–1981, 1982–1984 in 1985–1986. Izračunana je incidenca raka na 100.000 prebivalcev po popisu iz leta 1981 (5) po skupinah in združena po šifrah bolezni za deset let. To je tudi grafično prikazano.

Zaradi natančnejše epidemiološke analize so prikazani diagrami serije kategorij po starostnih skupinah, po katerih so bile neoplazme navedene v Biltenu. Opažene razlike v kategorijah so preverjene s testom  $h^2$ , z dovoljenim odstopanjem ene stopinje. Incidenca raka v triletnih intervalih za prebivalstvo Kutine in kontrolne skupine »GAR-IC« je izračunana z metodo direktne standardizacije glede na starostne skupine. Kot standardno je bilo vzeto prebivalstvo Hrvatske.

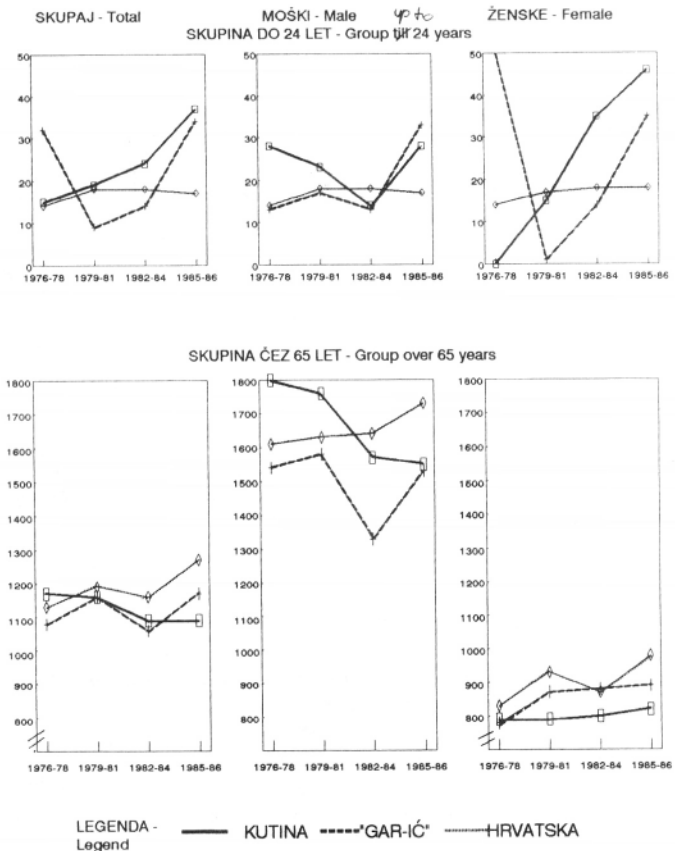
## Rezultati

Potrjena incidenca je prikazana vzporedno s standardiziranimi za vse rakave bolezni skupaj in posebej po spolu v sliki 1. Opazi se, da je pogostost raka pri prebivalcih Kutine nekje med kontrolno skupino »GAR-IC« in celotnim hrvaškim prebivalstvom. Na diagramu po spolu prevladuje pogostost raka pri ženskah iz kontrolne skupine »GAR-IC«, medtem ko je pri moških prebivalcih Kutine zboleznost za rakom malenkost višja kot pri primerjalnih



Sl. 1. Skupna dokazana in standardizirana incidenca raka na 100.000 prebivalcev po području in spolu v letih 1976–1986.

Fig. 1. Total established and standardized cancer incidence pro 100.000 inhabitants in the period 1976–1986, given separately for each sex and region.



Sl. 2. Incidenca raka na 100.000 prebivalcev za starostni skupini do 24 in več kot 65 let po spolu in području v letih 1976–1986.

Fig. 2. The cancer incidence pro 10.000 inhabitants in the age groups up to 24 years and above 65 years in the period 1976–1986, given separately for each sex and region.

skupinah. Po standardizaciji po starosti postajajo razlike pri moških izrazitejše, pri ženskah pa je to obratno. Statistično značilna razlika pogostosti zbolevanja za rakom v kontrolni skupini »GAR-IC« pada ( $h^2 = 1,197$ ), v kutinski pa ni pomembna ( $h^2 = 2,088$ ).

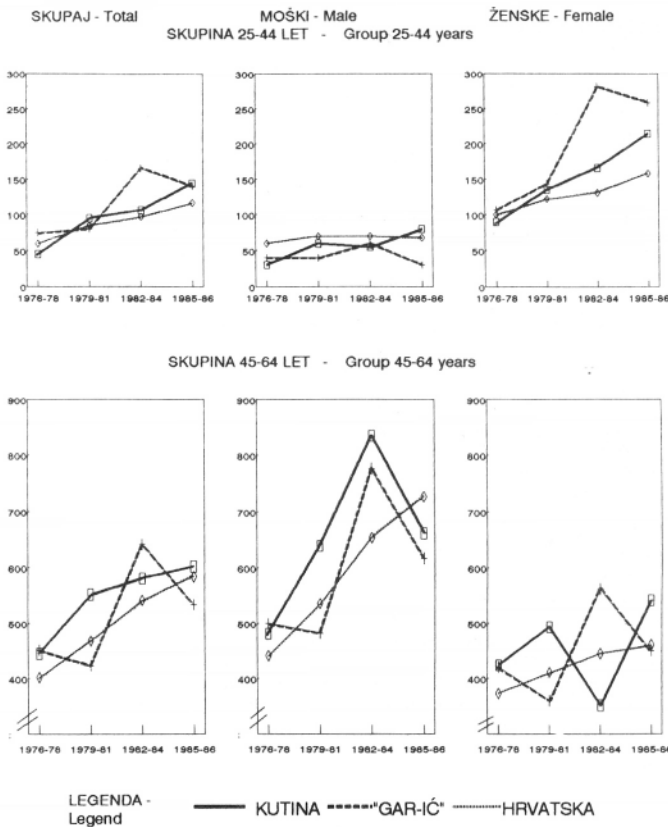
Specifična zboleznost po starostnih skupinah za najmlajše in najstarejše prebivalce je prikazana v sliki 2. Vidi se trend rasti pri mladih ženskah v vseh treh primerjanih skupinah, medtem ko se pri moških porast opaža pri koncu serije.

Pri starejših od 65 let je zboleznost za rakom pri moslavinskem prebivalstvu pod republiškim povprečjem. Ločeno po spolu je incidenca pri moških dvakrat večja, kot pri ženskah s trendom upadanja, kar je nasprotno tendenci.

Pri aktivnem prebivalstvu srednjih let v sliki 3 je porast zboleznosti večji pri moslavinskem prebivalstvu zaradi večje zboleznosti žensk do 44 let. Tudi v starostni skupini 45–64 let je trend rasti zboleznosti za rakom izrazitejši kot pri celotnem prebivalstvu Hrvatske; nekoliko večja je incidenca pri moških kutinske občine. Zboleznost med ženskami moslavinskih občin asinhrono niha ob rastoči zboleznosti v Hrvatski (sl. 3).

Zastopnost posameznih lokalizacij raka za vse tri analizirane skupine prebivalstva je prikazana v sliki 4. Pri vseh moških prevladuje rak bronhov in pljuč, najizraziteje pa pri kontrolni skupini »GAR-IC«. Incidenca je pomembno večja od kutinske ( $h^2 = 4,450$ ), še bolj pa od hrvaške ( $h^2 = 20,280$ ) (sl. 4).

Pri ženskah vodi rak dojke, ki se pri kutinski skupini ne razlikuje bistveno od zboleznosti v vsej Hrvatski ( $h^2 = 0,071$ ) niti od žensk v skupini »GAR-IC« ( $h^2 = 0,421$ ).



Sl. 3. Incidenca raka na 100.000 prebivalcev za starostni skupini od 24–44 let in od 45–64 let po spolu in področju v letih 1976–1986.  
 Fig. 3. The cancer incidence pro 100.000 inhabitants in the age groups of 24–44 years and 45–65 years in the period 1976–1986, given separately for each sex and region.

Pri obeh spolih je drugi po pogostosti rak na želodcu. Za to obliko raka zbolijo značilno manj žensk iz Kutine ( $hi^2 = 5,005$ ). Brez bistvenih odstopanj sledita pri moških kolorektalni karcinom in rak na prostati ( $hi^2 = 0,761$ ). Znatno več je raka materničnega vratu in maternice pri ženskah iz Kutine in iz kontrolne skupine »GAR-IČ« kot pri vseh prebivalkah Hrvatske ( $hi^2 = 24,663$ ).

Od vrst raka, katerih nastanek povezujemo z naftno industrijo (6), smo primerjali zbolevnost za možganskim rakom pri moških iz Kutine s kontrolno skupino »GAR-IČ«. Razlika ni pomembna ( $hi^2 = 1,243$ ). Za druge oblike raka nismo iskali pomembnosti razlik. Sledijo rak na grlu, požiralniku, pankreasu, možganih, jetrih in neoznačenih lokalizacij. Pri ženskah po vrsti sledijo rak na jajčnikih, pljučih, žolčniku, pankreasu in na drugih lokalizacijah, ki pa so primerjane le vizualno.

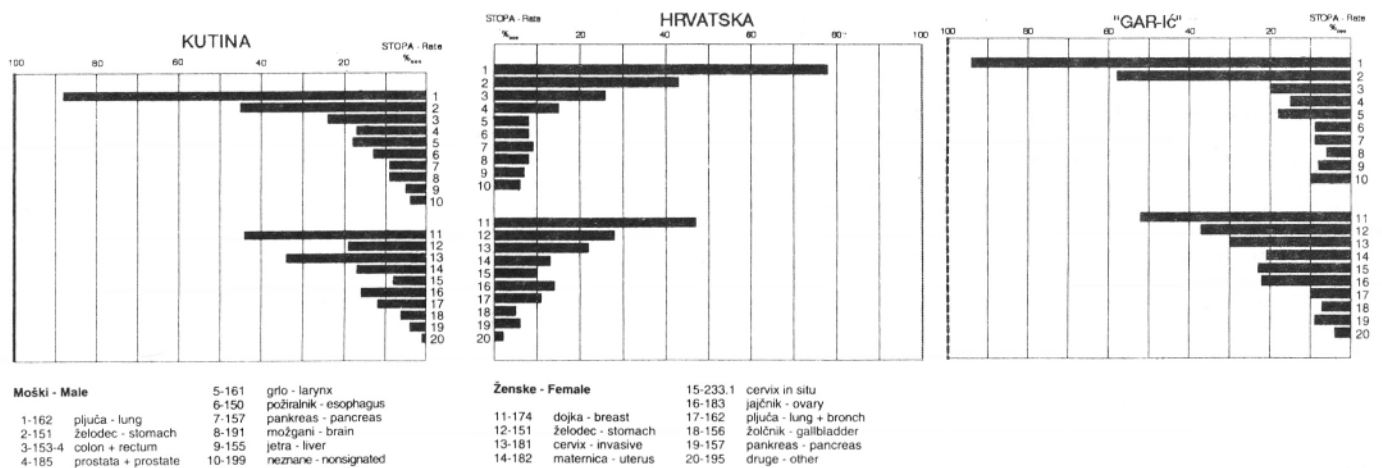
### Razpravljanje

Čeprav je bila primerjalna raziskava zbolevnosti za rakom v Kutini medijsko spodbujana, je bila analiza razširjena z najvažnejšimi epidemiološkimi spremenljivkami, da bi bilo delo tudi znanstveni prispevek k preučevanju raka v vsaki občini, kot priporoča Kulčar (7). K temu prispevata vir podatkov in uporabljena metodologija. Z grafičnim prikazom obsega zbolevnosti za rakom postanejo rezultati epidemiološke analize dostopnejši tudi laikom, strokovnjakom pa so ponudena zapažanja, ki morda ne bodo pomembna in zadovoljivo obravnavana.

V Kutini je namreč v zadnjih desetletjih zgrajen kompleks naftne industrije, kar ima za posledico večje onesnaževanje življenjskega okolja. Ob tem smo z analizo strukture zbolevnosti na podlagi rutinske zdravstvene evidence opazili rast boleznih dihal, primerjalno s skupinami prebivalstva, ki jih tudi sedaj primerjamo (3). V reakcijah na posebnosti okolja v Kutini se poudarja tudi rast zbolevnosti za rakom, čeprav ni bila potrjena domneva, da je vzrok temu onesnaženje okolja zaradi naftne industrije (8).

Iz rezultatov te raziskave se vidi, da zbolevnost za rakom raste tudi drugje, tako da rak ni najzanesljivejši kazalnik vpliva onesnaženosti okolja. Zaradi dolgega latentnega obdobja do manifestacije raka je ta skupina boleznih v našem primeru neugoden indikator škodljivega vpliva okolja na zdravje. V razvitem svetu se spremlja geografska razporeditev posameznih vrst raka z željo po povezovanju z vplivom okolja (9). Slovenski Register raka (2) je tudi kartografsko prikazal pogostost raka na pljučih in drugih lokalizacijah t.i. »nekadilcev« po občinah, kar kaže na drugačno gledanje na onesnaženje okolja in prenos kancerogenih snovi. Pogostost raka na bronhijih in pljučih tudi v naši raziskavi, posebej še v kontrolni skupini »GAR-IČ«, kaže, da tovarniška onesnaževanja niso na prvem mestu.

V mednarodni raziskavi umrljivosti za rakom v šestih najrazvitejših državah (10) so izvzeli najpogostejši obliki raka na pljučih in želodcu in analizirali preostale lokalizacije. Te so pokazale tako



Sl. 4. Incidenca najpogostejših oblik raka na 100.000 prebivalcev po šifri lokalizacije in spolu za prebivalce Kutine, kontrolno skupino »GAR-IČ« in celotno Hrvatsko v letih od 1976–1986.

Fig. 4. The incidence of most common cancer types pro 100.000 inhabitants in the period 1976–1986, given separately for each sex and region, as well as for Croatia as a whole.

hitre in velike spremembe, da to zahteva po mnenju priznanih strokovnjakov intenzivno preučevanje.

Na rangiranih prikazih zbolewnosti za rakom na posameznih organih (sl. 4) tudi v naši analizi vidimo, da prevladujeta rak na pljučih in na želodcu pri moških in rak na dojki in na želodcu pri ženskah, pri kutinskih ženskah pa rak na materničnem ustju. Čeprav ne moremo primerjati pogostosti raka na pljučih z razvado kajenja, menimo, da je povezava navzoča. Proti vplivu okolja kot vzroku za večjo zbolewnost za rakom govori tudi večja zbolewnost v skupini »GAR-IC«.

Rak na dojki je razširjen enako pri vseh treh preiskovanih skupinah, povečana incidenca raka na materničnem ustju pri ženskah iz Kutine pa je posledica zgodnejših sistematskih ginekoloških pregledov, kar opažajo tudi drugje (11).

Velika razširjenost raka na želodcu je odraz vplivov življenjskih in prehrabnih navad tega področja, bistveno manjšemu zbolewnanju žensk iz Kutine pa za sedaj ne najdemo razlage.

Ostale lokalizacije raka ne odstopajo od zbolewnosti v Hrvatski in je manj verjetno, da bi kazale na lokalno posebnost.

Na splošno gledano kaže rak intenzivnejšo rast in zgodnejši padec pogostosti pri ženskah, kar je verjetno povezano z reprodukcijo in morda tudi s hormonsko kontracepcijo (12). Pri moških poteka pojav počasneje in ga pripisujemo poklicni izpostavljenosti in vplivu slabih navad. Pomik trenda rasti k mlajšim ljudem, ki je opazen v tekočih analizah, narekuje potrebo po nadaljnjem epidemiološkem preučevanju.

V zaključku lahko potrdimo, da v Kutini za sedaj ni dokazane povezave med onesnaženjem okolja in zbolewnostjo za rakom.

## Literatura

1. Savezni zavod za zdravstveno zaštitu. Smrtnost od malignih neoplazmi u Jugoslaviji od 1969–1987. god. Beograd: Savezni zavod za zdravstveno zaštitu, 1990: 1–24.
2. Onkološki inštitut. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 1987. Rep. 29. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1991: 1–53.
3. Konjević P. Retrospektivna komparativna analiza strukture ukupnog pobola u općini Kutina i mogući utjecaji životne okoline. In: Konjević P ed. Zbornik radova 17. stručnog sastanka Epidemiološke sekcije ZLH. Kutina: Dom zdravlja HEO Kutina, 1985: 10–23.
4. Republički zavod za zaštitu zdravlja Hrvatske. Incidencija raka u SR Hrvatskoj. Bilteni Registra za rak SRH 1976–1986. Zagreb: Republički zavod za zaštitu zdravlja Hrvatske, 1989: 1–11.
5. Republički zavod za statistiku SRH. Popis stanovništva, domaćinstava i stanova 1981. Stanovništvo 1982; 501: 29–9.
6. Waxweller RJ, Alexander V, Leffingwell SS, Haring M, Lloyd JW. Mortality from brain tumor and other causes in a cohort of petrochemical workers. J Nat Cancer Inst 1983; 70: 75–81.
7. Kulčar Ž. Epidemiologija. In: Piljac G et al. Rak – Klinička onkologija 2. Čakovec: Zrinski, ZLH, 1977: 20–8.
8. Fraser P, Chilvers C, Goldblatt P. Census-based mortality study of fertilizer manufacturers. Br J Ind Med 1982; 39: 323–9.
9. Curnen MGM. Epidemiological outlook on cancer. Bull NY Acad Med 1978; 54: 349–65.
10. Davis DL, Hoel D, Fox J, Lopez A. International trends in cancer mortality in France, West Germany, Italy, Japan, England and Wales, and USA. Lancet 1990; 336: 474–81.
11. Pompe-Kim V, Kovačič J, Primic-Žakelj M. Epidemiološka ocena zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu v Sloveniji v letih 1977–1986. Zdrav Vestn 1991; 60: 347–50.
12. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Stolley P, Warshauer ME, Shapiro S. Breast cancer before age 45 and oral contraceptive use: new findings. Am J Epidemiol 1989; 129: 269–80.

### V tej številki so sodelovali:

Matej Bračko, dr. med., specialist patolog, Onkološki inštitut Ljubljana  
 Jamez Burnik, dr. med., specialist internist, Nova Gorica  
 mag. Tanja Čufer, dr. med., specialistka internistka-onkologinja, Onkološki inštitut Ljubljana  
 prof. dr. Jana Furlan, dr. med., specialistka internistka, Inštitut za pljučne bolezni in TBC Golnik  
 prof. dr. Wolfgang Goehde, Institut für Radiobiologie, Universität Münster, Germany  
 dr. Jože Groselj, dr. med., specialist nevropsihiater, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana  
 Barbara Jezeršek, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana  
 prof. dr. Pavle Jezeršek, dr. med., specialist internist, Ljubljana  
 prof. dr. Gojmir Južnič, dr. med., Fiziološki inštitut, MF Ljubljana  
 prim. Petar Konjević, dr. med., specialist epidemiolog, ZD Kutina, Hrvatska  
 doc. dr. Katarina Košmelj, Biotehnična fakulteta Ljubljana  
 prim. Jurij Kurillo, dr. med., specialist pediater, ZD Ljubljana  
 Janez Lamovec, dr. med., specialist patolog, Onkološki inštitut Ljubljana  
 prof. dr. Marko Matjašič, dr. med., specialist epidemiolog, Inštitut za varovanje zdravja Ljubljana

Romana Minovič, dipl. biol., specialistka mikrobiologinja, Inštitut za varovanje zdravja Ljubljana  
 prof. dr. Ema Mušič, dr. med., specialistka internistka, Inštitut za pljučne bolezni in TBC Golnik  
 dr. Ana Pogačnik, dr. med., specialistka citopatologinja, Onkološki inštitut Ljubljana  
 doc. dr. Marjan Prodan, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana  
 prim. mag. Dušan Repovš, dr. med., specialist socialne medicine z organizacijo zdravstvenega varstva, Ljubljana  
 mag. Alenka Rus, dipl. biol., specialistka medicinske biologije, Inštitut za pljučne bolezni in TBC Golnik  
 asist. dr. Marko Snoj, dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut Ljubljana  
 Karmen Stanič, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana  
 prof. dr. Marija Us-Krašovec, dr. med., specialistka citopatologinja, Onkološki inštitut Ljubljana  
 prof. dr. Bogomil Vargazon, dr. med., specialist internist, Ljubljana  
 dr. Rogerij Ščuka, dr. vet., specialist mikrobiolog, Inštitut za varovanje zdravja Ljubljana



Strokovni prispevek/Professional article

# DELEŽ BAKTERIJ IZ RODU SALMONELLA IN CAMPYLOBACTER PRI BOLNIKI S PREBAVNIMI MOTNJAMI V DVOLETNEM OBDOBJU (1989–1991)

PARTICIPATION OF SALMONELLA AND CAMPYLOBACTER SPECIES IN PATIENTS WITH  
INTESTINAL DISTURBANCES IN TWO-YEARS PERIOD (1989–1991)

Rogerij Ščuka, Marko Matjašič, Romana Minovič

Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 61000 Ljubljana

Prispelo 1992-11-16, sprejeto 1993-05-13, ZDRAV VESTN 1993; 62: 519–22

**Ključne besede:** *Salmonella; Campylobacter; laboratorijski dokaz; prebavne motnje; dvoletno obdobje*

**Izvleček** – Izhodišča. Vnetja želodčne in črevesne sluznice so pogosto posledice delovanja različnih dejavnikov. Vendar ni lahko določiti povzročitelja prebavnih motenj brez ustrezne laboratorijske preiskave. Med mikrobi, ki s svojim enterotoksičnim delovanjem povzročajo poškodbe črevesne sluznice, so tudi salmonele in kampilobakteri.

Zaključki. Prikazani so rezultati laboratorijskih preiskav 12.885 vzorcev humanih iztrebkov glede navzočnosti salmonel in kampilobaktrov v dvoletnem obdobju (1989–1991) v ljubljanskem območju. Neprilagojene salmonele so bile ugotovljene v 5,98% vzorcev, pripadale so 33 različnim serovarom. Campylobacter jejuni/coli sta bila zastopana v 6,13% vzorcev.

**Key words:** *Salmonella; Campylobacter; laboratory testing; intestinal disturbances; two years period*

**Abstract** – Background. The inflammation of gastric and intestinal mucous membrane are frequently the consequence of different factors. But it is not easy to determine aetiological agents without adequate laboratory examination. Among microbes, which with their enterotoxic and enteroinvasive activities affect the intestinal mucous membrane, there are also the Salmonellas and Campylobacters.

Conclusions. The laboratory testing results of 12,885 samples of human feces are shown according to the presence of Salmonellas and Campylobacters in two years period (1989–1991) in the area of Ljubljana. Non-adapted Salmonellas were proved in 5.98% of samples and they belonged to 33 different serotypes. The Campylobacter jejuni/coli were found in 6.13% of samples.

## Uvod

Črevesne nalezljive bolezni so razširjene po vsem svetu. V nekaterih deželah so tako številne, da predstavljajo že zdravstveni in socialni problem in imajo tudi velik vpliv na neposredno gospodarstvo in produktivnost.

Med mikrobi, ki s svojim enterotoksičnim in enteroinvazivnim delovanjem povzročijo poškodbe črevesne sluznice, so tudi salmonele in kampilobakteri.

Salmoneloza in kampilobakterioza spadata k endemskim črevesnim kužnim boleznim z zoonoznim karakterjem. Povzročitelji so neprilagojene salmonele in kampilobakteri, ki imajo zelo širok krog znanih in neznanih gostiteljev. V zadnjem desetletju so poročila o njihovih pojavih povsod, kjer so jih iskali. Glavni naravni rezervoarji in viri okužb za ljudi naj bi bile domače živali in živila živalskega izvora (meso, mleko, jajca), ki omogočajo neposreden ali posreden fekalno-oralni krog okužbe. Fekalni asimptomatski bacilonosci niso pogosti, a z iztrebki nemoteno izločajo bakterije v okolje. Mesto naselitve omenjenih bakterij je v glavnem črevesna sluznica. Klinična in patološka anatomska slika je odvisna od kraja naselitve povzročitelja. Čeprav sta si boleznici klinično in epidemiološko precej podobni, se mikroba salmonela in kampilobakter razlikujeta v bioloških lastnostih.

Epizootiološki in epidemiološki problem s salmonelami in kampilobakteri v celoti še ni rešen. Izkoreninjenje okužb z neprilagojenimi salmonelami pri ljudeh ni mogoče. Število salmoneloz pri ljudeh bi lahko zmanjšali z učinkovitim iskanjem načinov za zmanjšanje primarnih virov okužb živali. Znana sta tudi kot povzročitelja hišnih-bolnišničnih okužb (1–4).

Salmonelozo danes povzroča okrog 3000 serovarov neprilagojenih salmonel, ki v humani in veterinarski medicini izpodrivajo prilagojene salmonele in navadno povzročajo vnetja črevesne sluznice, le redkokdaj pa sistemske bolezni kot prilagojene salmonele. Človeku so prilagojeni serovari *S. typhi*, *S. paratyphi A*, *B* in *C*. Živalskim vrstam pa so prilagojene salmonele *S. gallinarum* perutnini, *S. choleraesuis* in *S. typhisuis* prašičem in *S. abortusequi* in *S. abortusovis*, ki povzročata zvriganje in sepsa pri kobilah in ovcah. Posebno mesto v patologiji salmoneloz pri ljudeh imata *S. choleraesuis* in *S. dublin*, ki pogosto povzročata sepsa in so ju pogosto osamili iz izvenčrevesnih materialov. Številni avtorji poročajo, da so neprilagojene salmonele *S. java*, *S. abony*, *S. virchow* pogoste povzročiteljice nozokomialnih okužb na otroških oddelkih. *S. wien*, ki ima pomembno vlogo tudi pri teh okužbah, pa je neznana v patologiji domačih živali. Glavni gostitelj je verjetno človek, živila pa so samo nosilci v širjenju agensa (4–9).

Brglezova je s sodelavci od leta 1961 spremljala biološke lastnosti salmonel pri živalih in krmnih mešanica. V svojih številnih razpravah daje predloge za zmanjšanje primarnih virov okužb pri živalih, s tem pa bi se posredno zmanjšalo število okužb pri ljudeh (4).

Statistični podatki epidemiološke službe Univerzitetnega zavoda za zdravstveno in socialno varstvo v Ljubljani kažejo, da prevladujejo neprilagojene salmonelle.

V Sloveniji so leta 1974 pri ljudeh ugotovili 103 različne serovare salmonel, v zadnjem 10-letnem obdobju pa kar 122 (6, 10).

Zbolevanja ljudi, ki jih povzročajo *Campylobacter jejuni/coli*, so znana od začetka sedemdesetih let tega stoletja in so v zadnjih letih vse bolj pogosta in marsikje po številu presegajo klasične črevesne okužbe, kot so salmoneloza in šigeloz. Za razvoj kliničnih znakov je potrebno 500 bakterij kampilobaktrov. Inkubacijska doba navadno traja 2 do 3 dni, pa tudi več. Običajno je prizadeta sluznica tankega črevesa (močna vodena driska) in debelega črevesa (v fecesu je kri, gnoj ali sluz) (11, 12).

V zadnjem času so tudi *C. upsaliensis*, *C. cryaerophilia*, *C. butzleri* in druge vrste kampilobaktra patogene za ljudi (13–15). *Campylobacter upsaliensis* so osamili iz krvi otrok (16) in pri bolnikih z različnimi primarnimi boleznimi. Smatrajo ga za možnega povzročitelja vnetja prebavnega trakta in bakteriemije pri ljudeh, psih in mačkah (13, 17).

V Sloveniji je leta 1962 Brglezova s sodelavci poročala (18) o izolaciji (V. fetus) *Campylobacter fetus* pri govedu.

Gubina je že leta 1971 uspela osamiti *Campylobacter* (*C. fetus*, subsp. *intestinalis*), leta 1977 pa je izvedla prvo izolacijo *C. jejuni* pri ljudeh v Sloveniji (19).

Janc in Zajc-Satler leta 1981 poročata, da sta *Campylobacter* osamila iz 4,9% iztrebkov bolnih ljudi z drisko, ki so bili v bolnišnici (20).

Mehle s sodelavci poroča o številnih navzočnostih kampilobaktrov pri domačih živalih (21, 22).

Isti avtor (17) s sodelavci priporoča poleg preiskave nativnega preparata suspenzije iztrebkov še metodo osamitve z uporabo neselektivnih gojišč. Meni, da vloga kampilobaktrov pri diarejah pri psih (in verjetno tudi pri ljudeh) ni jasna.

## Material in metode dela

V delu so opisani rezultati primozolacije salmonel in kampilobaktrov iz iztrebkov bolnikov v domači negi, ki so imeli drisko. Zbolevali so sporadično, razen v dveh primerih, ko sta se pojavili dve manjši epidemiji s *S. enteritidis*, in sicer 12 oseb v letu 1990 in 51 oseb v letu 1991. Preiskave so bile opravljene v bakteriološkem laboratoriju Univerzitetnega zavoda za zdravstveno in socialno varstvo, Trubarjeva 2, Ljubljana.

Material za laboratorijske preiskave iztrebkov smo dobili od zdravstvenih ustanov z ljubljanskega območja. V času od 01. 11. 1989 do 31. 10. 1991 smo pregledali 12.885 vzorcev iztrebkov na salmonelle in kampilobakte ter ostale črevesne patogene oz. pogojno patogene mikroorganizme.

Za osamitev salmonel smo uporabljali SS-agar (Torlak) in selenitni bujon, ki smo ga po 18-urnem termostatanju precepili na SS-agar (Torlak) in agar po Wilson-Blairovi. Vsa cepljena gojišča smo izpostavili temperaturi 37°C. Porasle sumljive kolonije smo biokemično in serološko determinirali po že opisanih metodah (23). Pri preiskavi na kampilobakter smo prispele vzorce fecesa cepili na modificirano gojišče po Skirrowu, kjer smo kot bazo uporabljali Columbia agar z 10% defibrinirane goveje krvi in kombinacijo antibiotikov (v 1 ml gojišča smo dodali 2,5 IE Polymyxina B, 5 µg Trimethoprima, 10 µg Vancomycina in 15 µg Cephalotina). Cepljena gojišča smo izpostavili 48–72 ur pri temperaturi 42°C v mikroaerofilnih pogojih (Bio-Merieux) v anaerobnih loncih.

Iz poraslih sumljivih kolonij smo napravili razmaze in jih obarvali s karbolfuksinom. V mladih kulturah so bile bakterije navadno v

obliki vejice, črke S ali pa galebvih kril. V starih kulturah pa so bile poleg redkih vibrijev tudi kokoidne in svedraste oblike.

V čistih kulturah kampilobaktrov smo ugotavljali navzočnost katalaze in oksidaze. Z difuzijsko metodo z diski 30 µg substance smo pri sevih ugotavljali občutljivost za cefalotin in nalidiksinsko kislino ter rast pri 25° in 42°C. Hidrolizo hipurata smo ugotavljali po metodi Hwanga in Edererja (24).

Vsi sevi so proizvajali katalazo, oksidazo, rasli so pri temperaturi 42°C in bili rezistentni proti cefalotinu, niso pa rasli pri 25°C in so bili občutljivi za nalidiksinsko kislino.

Seve, ki so proizvajali hipurikazo, smo imeli za *Campylobacter jejuni*, seve, ki pa tega encima niso proizvajali, smo imeli za *Campylobacter coli*.

## Rezultati

Pri 12.885 vzorcih iztrebkov bolnikov z drisko, ki so bili v domači negi, je bilo 770 vzorcev pozitivnih na salmonelle in 790 vzorcev pozitivnih na kampilobakte. Izolirane salmonelle smo uvrstili v 32 različnih serovarov, netipiziran pa je ostal en izolat. 642 kampilobaktrov (ali 81,27%) je pripadalo vrsti *Campylobacter jejuni*, 148 izolatov (ali 18,73%) pa vrsti *Campylobacter coli* (tab. 1).

Tab. 1. Zastopnost vrst kampilobaktrov v fecesu.

Tab. 1. Representation of the *Campylobacter* species in fecal specimens.

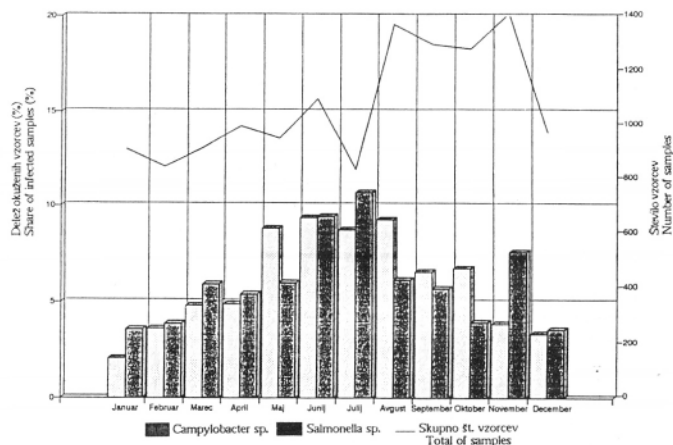
Zap. št. No.	<i>Campylobacter</i>	Štev. izolatov No. of isolations	%
1.	<i>C. jejuni</i>	642	81,27
2.	<i>C. coli</i>	148	18,73
Skupaj Total		790	100,00

Salmonelle in kampilobakte smo osamili iz iztrebkov vsak mesec v letu (sl. 1) in pri vseh starostnih skupinah (tab. 2 in sl. 2); pogostnost pojavljanja serovarov salmonel v mesecih pa je različna (tab. 3).

Tab. 2. Prikaz izolacij salmonel in kampilobaktrov pri 12.885 vzorcih fecesa glede na starost bolnikov od 01. 11. 1989 do 31. 10. 1991.

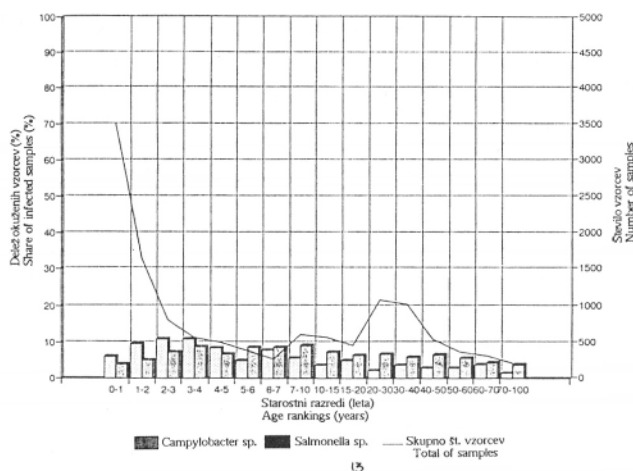
Tab. 2. *Salmonellas* and *Campylobacters* isolation 12,885 fecal specimens, according to the patients' age, from 01. 11. 1989 to 31. 10. 1991.

Starost v letih Age (years)	Število preiskav No. of examinations	<i>Salmonella</i> spp.		<i>Campylobacter</i> spp.	
		Število No.	%	Število No.	%
0–1	3512	143	4,07	217	6,18
1–2	1647	84	5,10	158	9,59
2–3	809	60	7,41	89	11,00
3–4	568	51	8,97	62	10,91
4–5	504	34	6,74	43	8,53
5–6	388	34	8,76	19	4,80
6–7	265	23	8,68	21	7,92
7–10	609	56	9,20	35	5,75
10–15	574	42	7,31	21	3,66
15–20	463	30	6,48	23	4,97
20–30	1080	73	6,76	23	2,13
30–40	1026	61	5,94	37	3,61
40–50	547	36	6,58	16	2,92
50–60	373	21	5,63	11	2,95
60–70	312	14	4,49	12	3,85
70–100	208	8	3,84	3	1,44
Skupaj Total	12885	770	5,98	790	6,13



Sl. 1. Prikaz izolacij salmonel in kampilobaktrov glede na mesec v letu.

Fig. 1. The season distribution of Salmonellae and Campylobacter isolation.



Sl. 2. Prikaz izolacij salmonel in kampilobaktrov glede na starost bolnikov.

Fig. 2. Patients' age distribution of Salmonellae and Campylobacter isolation.

Tab. 3. Število izoliranih serovarov salmonel in pogostnost pojavljanja v mesecih v 2-letnem obdobju.

Tab. 3. Number of Salmonellas isolated in the two-years period and number of months when isolations appeared.

Zap. št. No.	Serovar	Štev. izoliranih serovarov No. of isolated strains	Štev. mesecev izolacije No. of months of isolation
1.	S. agona	13	8
2.	S. anatum	1	1
3.	S. bovismorbificans	9	4
4.	S. braenderup	2	2
5.	S. brandenburg	5	3
6.	S. bredeney	5	4
7.	S. chester	1	1
8.	S. corvallis	1	1
9.	S. cubana	1	1
10.	S. edinburg	4	3
11.	S. emek	1	1
12.	S. enteritidis	487	24
13.	S. essen	2	1
14.	S. give	1	1
15.	S. gloucester	1	1
16.	S. hadar	30	15
17.	S. heidelberg	2	2
18.	S. infantis	3	3
19.	S. java	1	1
20.	S. manhattan	1	1
21.	S. mbandaka	3	2
22.	S. montevideo	1	1
23.	S. muenchen	1	1
24.	S. newport	2	2
25.	S. sandiego	1	1
26.	S. tennessee	4	1
27.	S. thompson	12	6
28.	S. typhimurium	50	21
29.	S. uganda	3	2
30.	S. virchow	117	22
31.	S. westhampton	3	3
32.	S. wien	1	1
33.	S. skupine B	1	1

Iz štirih vzorcev iztrebkov smo istočasno osamili salmonelo in kampilobakter, iz dveh vzorcev iztrebka salmonelo in patogeno E. coli, iz enega vzorca iztrebka pa salmonelo in šigelo.

V času naših raziskav iz iztrebkov bolnikov nismo osamili prilagojenih salmonel. Med neprilagojenimi salmonelami so bili najpogostejši naslednji serovari: S. enteritidis (487 izolatov ali 63,25%), S. virchow (117 izolatov ali 15,19%), S. typhimurium (50

izolatov ali 6,49%), S. hadar (30 izolatov ali 3,90%) in S. agona (13 izolatov ali 1,69%), skupaj 697 izolatov ali 90,52%. Ti serovari so bili v istem zaporedju tudi najpogostejše osamljeni v posameznih mesecih. Preostali serovari (28) neprilagojenih salmonel pa so bili osamljeni le po enkrat (14 serovarov), po dvakrat (4 serovari), po trikrat (4 serovari), po štirikrat (2 serovara), po petkrat (2 serovara), po devetkrat (1 serovar) in po dvanajstkrat (1 serovar). Rezultati so razvidni na tabeli 3.

V nadaljnjih 1776 vzorcih iztrebkov smo ugotovili druge možne povzročitelje bolezni prebavil, 9549 vzorcev iztrebkov pa je bilo negativnih.

### Razpravljanje

Pri 12.885 pregledanih vzorcih fecesa so bile salmonele osamljene v 5,98%, kampilobaktiri v 6,13% vzorcev. Podobne rezultate so dobili tudi drugi avtorji (20). Ostale povzročitelje (šigele, E. coli, rota viruse...) smo osamili v 13,78%. Skupni odstotek pozitivnih preiskav ni velik; verjetno je temu vzrok neustrezno obravnavanje etiologije diarealnega sindroma.

Različne vrste salmonel in kampilobaktrov je možno najti v črevesju mnogih živali in ljudi, ne da bi povzročili klinične znake bolezni. Številni avtorji menijo, da so domače živali glavni vir okužb za ljudi. Zato so in bodo domače živali predmet še številnih razprav.

Ekologija salmonel in kampilobaktrov in epidemiologija salmonelez in kampilobakterioz ni v celoti pojasnjena. Proti razširjenosti mikroorganizmov se lahko borimo s splošnimi in specialnimi preventivnimi ukrepi in tu je močno poudarjena higiena, ki je ne more nadomestiti zdravljenje z antibiotiki oziroma kemoterapevtiki. Nastanek salmoneloze in kampilobakterioze pogojuje industrijsko pridobivanje hrane, intenzivno in množično gibanje ljudi, promet z živalmi in živili ter sodoben način prehranjevanja ljudi. Vzroki bolezni v prvih letih življenja kažejo na nizko higiensko raven, kjer gre verjetno za ponovno okužbo že pripravljene hrane. V Sloveniji je bilo do leta 1989 ugotovljenih več kot 150 serovarov različnih salmonel pri ljudeh (6, 10), pri živalih pa nad 80 različnih vrst neprilagojenih salmonel (4). Pri ljudeh so glavni vir okužbe kontaminirana živila živalskega izvora. Vendar se človek okuži tudi iz drugih virov, kajti 59% serovarov, izoliranih pri človeku, ni bilo ugotovljenih pri živalih.

Tab. 4. Število salmonel in kampilobaktrov glede na starost bolnikov.

Tab. 4. Number of Salmonellas and Campylobacters according to the patients' age.

Starost (leta) Age (years)	1	2	3	4	5	6	7	7-10	>10	Skupaj Total
Salmonela Salmonella	143	84	60	51	34	34	23	56	285	770
Kampilobakter Campylobacter	217	158	89	62	43	19	21	35	146	790
Signifikantno Significance										
prevlada prevail	C	C	C			S		S	S	
hi <sup>2</sup> chi square test	***	***	*			*		*	***	

\* - Pogostnost pojavljanja po letih  
Frequency occurrence by years

S - Salmonella spp.

C - Campylobacter spp.

Če statistično analiziramo pogostnost okužbe s salmonelo oziroma kampilobaktrom glede na starost bolnikov, zlasti otrok, ugotovimo, da prva tri leta življenja prevladujejo okužbe s kampilobaktrom. Od četrtega do sedmega leta razlike niso značilne ali pa so le na meji značilnosti, po sedmem letu pa prevladujejo okužbe s salmonelo.

Menimo, da bi rezultati preučevanja okužb pri ljudeh in živalih dali osnovo za celovit pristop k reševanju problematike alimentarnih okužb in zastupitev z zdravstvenega in ekonomskega vidika.

## Literatura

- Miklič D. Primoizolacije salmonel v Sloveniji. Zb Bioteh Fak Vet 1974; 11 (Suppl 2): 29-40.
- Zajc-Satler J. Determinante patogenosti salmonel. Zb Bioteh Fak Vet 1984; 11 (Suppl 2): 7-23.
- Beganovič AH. Aktualne alimentarne infekcije i intoksikacije sa gledišta veterinarsko-sanitarnog nadzora namirnica. Zbornik radova i kratkih sadržaja VI Savetovanja o veterinarsko-sanitarnoj preventivi u proizvodnji i prometu sirovina i namirnica životinjskog porekla. Portorož, 1989: 1-12.

- Brglez I, Batis J, Mehle J, Josipovič J. Salmonelle pri perutnini in krmilih v Sloveniji. Razdobje 1979-1988. Zb Vet Fak 1990; 27: 125-38.
- Hansen HC. Epidemiology and control of salmonella infections in connection with production of day-old chickens. Priority aspects of Salmonellosis research. Brussels, 1983: 217-26.
- Zajc-Satler J. Dvajset let izkušenj v laboratorijski diagnostiki humanih salmoneloz. Premik v epidemiologiji in pomen neprilagojenih salmonel za humano patologijo. Zb Bioteh Fak Vet 1974; 11 (Suppl 2): 41-50.
- Braine BW, Gangarosa EJ, Bennett JV, Barker WH. Institutional salmonellosis. J Inf Dis 1973; 128: 357-60.
- Lester A, Eriksen NH, Nielsen H et al. Nontyphoid salmonella bacteraemia in greater Copenhagen 1984 to 1988. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 486-90.
- Hrabar A, Tiljak-Mišić Ž. Neke epidemiološke osobitosti salmoneloza u SR Hrvatskoj u razdoblju 1968-1985. Liječ Vjesn 1977; 99: 465-7.
- Ščuka R. Primoizolacije salmonel pri ljudeh v Sloveniji v razdoblju 1979-1988. Zb Vet Fak 1992; 29: 197-207.
- Dillon AR, Boosinger TR, Blevins WT. Campylobacter enteritis in dogs and cats. Cont Educ 1987; 9: 1176-83.
- Mandal BK, Del Mol P, Butzler JP. Clinical aspects of campylobacter infections in humans. In: Butzler JP ed. Campylobacter infection in men and animals. Florida: CRC Press, 1984: 21-32.
- Patton MC, Shaffer N, Edmonds P et al. Human disease associated with «Campylobacter upsaliensis» (Catalase - Negative or Weakly Positive Campylobacter Species) in the United States. J Clin Microbiol 1989; 27: 66-73.
- Wee Tee, Baird R, Dyll-Smith M, Dwyer B. Campylobacter cryaerophila isolated from a Human. J Clin Microbiol 1988; 26: 2469-73.
- Kiehlbauch JA et al. Campylobacter butzleri sp. nov. Isolated from Humans and Animals with Diarrhoeal Illness. J Clin Microbiol 1991; 29: 376-85.
- Lastovica AJ, Le Roux E, Penner JL. «Campylobacter upsaliensis» isolated from blood cultures of pediatric patients. J Clin Microbiol 1989; 27: 657-9.
- Mehle J, Kren M, Mali M, Janc M, Bole-Hribovšek V. Proučevanje ukuženosti psov z vrstami Campylobacter v Sloveniji. Zb Bioteh Fak Vet 1989; 26: 187-93.
- Brglez I, Batis J. Vibrio fetus kod goveda u Sloveniji. Vet Arh 1962; 32: 300-0.
- Blatnik-Gubina M. Mikrobiološki vidiki kampilobakterioze pri človeku. Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze Edvarda Kardelja, 1979.
- Zajc-Satler J, Janc M. Yersinia enterocolitica in Campylobacter fetus kot povzročitelja akutnih diarej pri otrocih. Med Razgl 1981; 20: 140-53.
- Mehle J, Gubina M, Gliha B. Contamination of chicken Meat with Campylobacter jejuni during the progress of Industrial slaughter. Newell DG: Campylobacter, MTP Press Limited, Lancaster-Boston-The Hague, 1982: 267-9.
- Mehle J, Pogačnik M, Skušek F, Brglez J, Bole V. Kampilobakteriozno (vibriozno) zrvgavanje pri ovcah v Sloveniji. Zdravstveno varstvo drobnice. Ljubljana: 1985: 32-7.
- Edwards PR, Ewing WH. Identification of Enterobacteriaceae. 4<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier, 1986.
- Hwang M, Ederer GM. Rapid hippurate hydrolysis method for presumptive identification of group V streptococci. J Clin Microbiol 1975; 1: 114-5.

## ERRATA CORRIGE

Iz seznama sodelavcev v številki 10/93 je izpadel doc. dr. Igor Švab, dr. med., specialist splošne medicine, Inštitut za varovanje zdravja Ljubljana. Avtorju se opravičujemo.

Strokovni prispevek/Professional article

# NEGENETSKI VIDIKI POGOSTOSTI IDIOPATSKE HIPERTROFIČNE STENOZE PILORUSA

## NON-GENETIC ASPECTS OF THE INCIDENCE OF IDIOPATHIC HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS

Marjan Prodan

Univerzitetna pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 61104 Ljubljana

Prispelo 1993-02-19, sprejeto 1993-07-15, ZDRAV VESTN 1993; 62: 523-5

**Glavne besede:** idiopatska hipertrofična stenoza pilorusa; epidemiologija; magnezij v pitni vodi

**Key words:** idiopathic hypertrophic pyloric stenosis; epidemiology; magnesium in drinking water

**Izveček** – Izhodišča. Vzroki časovne in področne različnosti pogostosti hipertrofične stenoze pilorusa (IHSP) niso znani, predloženih je bilo več hipotez. V poprejšnji raziskavi je bila najdena razlika v pogostosti te bolezni v zabodnem in vzhodnem delu Slovenije (1979). Ugotovitev je spodbudila avtorja k iskanju stalnega področnega zunanjskega dejavnika z možnimi biološkimi učinki.

**Abstract** – Background. The causes of time and place variability related to the incidence of idiopathic hypertrophic pyloric stenosis (IHPS) are not clearly understood and many hypotheses have been suggested. Regional differences have been established in a former study between the western and eastern part of Slovene territory (1979). The finding encouraged the author to search for a constant regional environmental factor with possible biological effects.

**Metode.** Opazovali smo 10-letno pogostost IHSP v Sloveniji, v njenih devetih zdravstvenih področjih in ločeno v zabodnem in vzhodnem delu ozemlja. Za primerjavo med pogostostjo HSP in magnezijem v pitni vodi v dveh geološko različnih delih Slovenije so bile uporabljene meritve magnezija v 79 izvorih.

**Methods.** The 10 year incidence of IHPS in Slovenia, in their 9 health districts and separately in the western and eastern part has been observed. The data of measurements of magnesium of 79 sources of drinking water have been used to compare the levels of magnesium and the incidence of IHPS in two geologically different parts of territory.

**Rezultati.** V 10-letnem obdobju 1981-90 je bilo prijavljenih 445 primerov IHSP, pogostost bolezni je bila 1,72 na 1000 živorojenih s pomembnimi razlikami med devetimi zdravstvenimi področji (maks. 3,12, min. 0,59 na 1000 živorojenih). V zabodnem delu je bila pogostost 2,03, v vzhodnem 1,40 na 1000 živorojenih. Med obema področjema je bila najdena razlika razmerja med deležema s 15 in več mg magnezija v litru in z nižjimi vrednostmi (1,13 v zabodnem, 1,93 v vzhodnem delu).

**Results.** During the period 1981-90 445 cases of IHPS have been registered, the mean incidence of disorder has been 1.72 per 1000 live births with remarkable variations among 9 health districts (max. 3.12, min. 0.95 per 1000 live births). The established incidence has been in the western part 2.03 and in the eastern 1.40 per 1000 live births. The difference in proportions of water sources with magnesium level 15 mg or more in 1 L and those with lower values has been revealed (1.13 in the western and 1.93 in the eastern part).

**Zaključek.** Ugotovitev dopušča hipotezo, ki povezuje pogostost IHSP z vrednostmi magnezija v pitni vodi. Pomanjkanje magnezija in hipergastrinemija na koncu nosečnosti lahko ob endogeni (prirojeni) nagnjenosti sproži v prvih mesecih starosti nastanek bolezni.

**Conclusion.** The findings suggest the hypothesis that different regional incidence of IHPS might be related to the magnesium levels in drinking water. In the presence of endogenous (hereditary) disposition the lack of magnesium together with hypergastrinemia at the end of the pregnancy might act as a triggering factor for disorder in the very young baby.

## Uvod

Idiopatska hipertrofična stenoza pilorusa (IHSP) je v Mednarodni klasifikaciji bolezni, poškodb in vzrokov smrti (poglavje XIV, 750.5) razvrščena med prirojene anomalije (1). Bolezen, ki se pojavi v zgodnjih tednih in mesecih življenja in ogrozi otrokovo življenje, navaja k iskanju dednih in nedednih dejavnikov, ki

privedejo do usodnega zoženja prebavne cevi. Epidemiološke analize opozarjajo na pomembno različnost pogostosti od 0,5 do 8,8 na 1000 živorojenih. Bolezen je pri dečkih 4- do 6-krat pogostejša. Ugotovljene so etnične, geografske in časovne razlike v pogostosti bolezni, več je je pri belcih kot pri obarvanih. Tudi v istem področju se pogostost bolezni časovno spreminja, izraziteje pri dečkih kot pri deklicah (2-8).

Večja pogostnost IHSP v sorodstvih kot v splošni populaciji je vodila od enojno lokusnega dominantnega in recesivnega dednega vzorca z različno penetranco do večgenskega in večfaktorskega vzorca, ki vključuje tudi nededne dejavnike. Tako vzorec enojnega lokusa kot večfaktorski vzorec zahtevata upoštevanje »pragov« za spol, obremenitev po očetu oziroma materi, stopnjo sorodstva, zaporednost rojstva; v vzorcu enojnega lokusa pa tudi homozigotnost oziroma heterozigotnost (9–11). IHSP se pojavlja v zvezi z različnimi boleznimi in anomalijami, npr. fenilketonurijo, propionsko acidemijo in multiplimi malformacijskimi sindromi. Pri znatnem delu IHSP ni najti dednih dejavnikov (12, 13).

Področna in časovna različnost pogostosti IHSP je navajala opazovalce k iskanju zunanjih dejavnikov, ki bi jih bilo možno povezati s pojavom bolezni in z njeno pogostostjo. Tak dejavnik naj bi deloval na žensko v nosečnosti, na plod ali na otroka v najzgodnejšem obdobju življenja. Mnenja o učinku dojenja na pogostost IHSP niso enotna. Večja pogostost pri prvorojencih spodbuja iskanje drugih pred in poporodnih zunanjih dejavnikov (4, 14). Stalni dejavnik, ki bi vplival na področno pogostost IHSP, bi bil lahko značilen za geografsko-geološko področje, kjer bi izkazoval svoj biološki učinek (6, 7). Tak zunanji dejavnik bi lahko deloval sprožilno ob dedni nagnjenosti za IHSP.

V epidemiološki raziskavi pogostosti IHSP v Sloveniji smo v 5-letnem obdobju 1973–77 ugotovili močno negativno korelacijo med pogostnostjo IHSP in povprečno koncentracijo magnezijevega iona v izvorih pitne vode ( $r = -0,89$ ). Na osnovi tega opažanja smo dopustili hipotezo, da nižja vsebnost magnezija v pitni vodi lahko vpliva kot biološko pomemben ekološki dejavnik na pogostost IHSP (7).

## Epidemiologija IHSP v Sloveniji

Predstavljamo desetletno incidenco IHSP v Sloveniji (tab. 1), incidenco IHSP v zdravstvenih področjih Slovenije (tab. 2) ter letna gibanja incidence v zdravstvenih področjih Slovenije (tab. 3). Za epidemiološko študijo smo uporabili podatke Zavoda za zdravstveno varstvo Slovenije o hospitalizacijah pod šifro te bolezni v obdobju 1981–90 (15).

Tab. 1. *Incidenca IHSP v Sloveniji, 1981–90. V primerjavi z obdobjem 1973–77, ko smo ugotovili incidenco IHSP 0,97‰, je pogostost v obdobju 1981–90 višja, razlika je statistično pomembna ( $p < 0,0005$ ). Letno spreminjanje incidence IHSP v obdobju 1981–90 sicer ni statistično pomembno.*

Tab. 1. *Incidence of idiopathic hypertrophic pyloric stenosis (IHPS) in Slovenia, 1981–1990, compared to the period 1973–77, when IHPS had an incidence of 0.97‰, its incidence in the period 1981–1990 increased; the difference is statistically significant ( $p < 0.0005$ ). The variations in incidence IHSP over the period 1981–90 are statistically not significant.*

Leto Year	Živorojenih Live births	IHSP IHPS	
		N	%
1981	28.802	43	1,49
1982	27.694	55	1,98
1983	26.703	40	1,49
1984	26.073	44	1,68
1985	25.838	47	1,81
1986	25.027	38	1,51
1987	25.480	52	2,04
1988	25.441	49	1,92
1989	23.641	41	1,73
1990	22.623	36	1,59
Skupaj Total	257.322	445	1,72

Tab. 2. *Incidenca IHSP v zdravstvenih področjih Slovenije, 1981–90. Razlika v incidenci IHSP med zdravstvenimi področji Slovenije v letih 1981–90 je statistično pomembna ( $p < 0,0005$ ).*

Tab. 2. *Incidence of IHPS in the health districts of Slovenia, 1981–1990. The differences in the incidence of IHPS between the health districts of Slovenia observed in the years 1981–1990 are statistically significant ( $p < 0.0005$ ).*

Zdravstveno področje Slovenije Health district of Slovenia	Živorojenih Live births	IHSP IHPS	
		N	%
Celje	31.036	40	1,28
Nova Gorica	12.468	15	1,20
Koper	15.978	50	3,12
Kranj	26.668	48	1,79
Ljubljana	78.752	159	2,01
Maribor	38.491	50	1,29
Murska Sobota	15.664	22	1,40
Novo mesto	18.852	18	0,95
Ravne	19.413	43	2,21
Skupaj Total	257.322	445	1,72

Tab. 3. *Incidenca IHSP (‰) v zdravstvenih področjih Slovenije, 1981–90. Incidencija IHSP se v področjih močno spreminja, majbna absolutna števila ne dopuščajo statistične ocene razlik.*

Tab. 3. *Incidence of IHPS (‰) in the health districts of Slovenia, 1981–1990. Annual incidence of IHPS in the observed areas shows a remarkable variation, but the absolute numbers are too small to allow statistical evaluation of the differences.*

Zdravstveno področje Slovenije Health district of Slovenia	Leto Year									
	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Celje	1,17	1,48	0,92	0,92	1,89	1,33	0,99	1,93	0,73	1,46
Nova Gorica	1,36	2,17	1,57	0,76	–	1,70	0,82	1,61	–	1,91
Koper	4,98	0,56	1,76	1,95	3,15	3,10	1,25	3,88	4,84	5,75
Kranj	2,45	1,83	3,76	1,47	2,14	3,48	2,51	1,47	0,81	1,25
Ljubljana	1,35	2,88	2,85	1,79	1,83	1,16	2,67	1,38	2,40	1,82
Maribor	0,66	1,62	0,48	2,77	1,26	0,53	1,93	1,90	0,87	0,91
Murska Sobota	1,68	2,23	1,82	1,18	2,42	0,56	1,94	–	1,43	–
Novo mesto	1,02	0,49	–	1,07	1,07	1,68	0,52	1,55	1,65	0,57
Ravne	0,45	2,45	1,45	2,04	2,53	1,56	3,56	5,21	2,31	0,59
Skupaj Total	1,49	1,98	1,49	1,68	1,81	1,51	2,04	1,92	1,73	1,59

Ozemlje Slovenije smo razdelili v zahodno in vzhodno geografsko področje. Zahodnemu delu so pripadla štiri administrativno zdravstvena področja (Nova Gorica, Koper, Kranj, Ljubljana), vzhodnemu delu pa pet področij (Novo mesto, Celje, Ravne, Maribor, Murska Sobota). Prikazana je incidencija IHSP v zahodnem in vzhodnem delu Slovenije.

Tab. 4. *Incidencija IHSP v zahodnem in vzhodnem področju Slovenije, 1981–90. Razlika incidence IHSP v zahodnem in vzhodnem področju Slovenije je v razdobju 1981–90 statistično močno pomembna ( $p < 0,0005$ ).*

Tab. 4. *Incidence of IHPS in the western and the eastern region of Slovenia, 1981–1990. The difference in incidence of IHPS between the western and the eastern region of Slovenia established for the period 1981–1990 is highly significant ( $p < 0.0005$ ).*

Področji Slovenije Regions of Slovenia	Živorojenih Live births	IHSP IHPS	
		N	%
Zahodno Western	133.869	272	2,03
Vzhodno Eastern	123.436	173	1,40

## Magnezij v izvorih pitne vode v Sloveniji

Z namenom opazovati povezanost incidence IHSP in vsebnosti magnezija v izvorih pitne vode, smo primerjali število izvorov s 15 mg magnezija in več v litru vode s številom izvorov z magnezijem pod to vrednostjo v zahodnem in vzhodnem geografskem področju Slovenije. Za prikaz koncentracije magnezija v izvorih pitne vode v Sloveniji smo uporabili meritve Centra za razvoj in znanstveno raziskovanje mineralnih vod Maribor (16). Oba dela Slovenije sta geološko heterogena, vendar v zahodnem delu prevladuje kraški karbonatni in dolomitni sestav, v vzhodnem pa usedlinski značaj tal z nekaj starokameninskimi gmatami. Geološka raznolikost in načini pridobivanja vode (zajetja, črpališča, vodnjaki) se odražajo v hidrokemičnem sestavu in z razlikami vsebnosti magnezija od 1,1 mg do 55,1 mg v litru vode (16).

Tab. 5. Število izvorov pitne vode s  $\geq 15$  mg/L (a) in  $< 15$  mg/L (b) magnezija. Razlika v deležih izvorov pitne vode z višjo vsebnostjo magnezija med zahodnim in vzhodnim področjem Slovenije je statistično pomembna z nekoliko večjim tveganjem ( $p < 0,10$ ).

Tab. 5. Number of drinking water sources with  $\geq 15$  mg/L (a) and  $< 15$  mg/L (b) of magnesium. The difference in the proportion of drinking water sources with a high magnesium content between the west and the east of the country is of low statistical significance ( $p < 0,10$ ).

Področji Slovenije Regions of Slovenia	a	b	a : b
Zahodno Western	17	15	1,13
Vzhodno Eastern	31	16	1,93

Ugotovljene razlike v pogostosti IHSP in v vsebnosti magnezija v izvorih pitne vode zahodnega in vzhodnega geografskega področja Slovenije dopuščajo hipotezo, da je nižja koncentracija magnezija v pitni vodi lahko eden od zunanjih dejavnikov, ki vplivajo na višjo pogostost IHSP.

## Razpravlanje

Idiopatska hipertrofična stenoza pilorusa je po nastanku in razvoju še vedno skrivnostna bolezen. Odrešljivo kirurško zdravljenje je morda odvrnilo medicinsko znanost od iskanja prave narave IHSP. Za epidemiološko analizo je IHSP nadvse primerna, saj diagnoza sloni na nedvomni operativni potrditvi.

Gastrinska hipoteza o patogenezi IHSP vključuje v circulus vitiosus »perpetuirano kontrakcijo pilorusa«, povzročeno po endogeni gastrinemiji, hiperacidnosti in retenciji želodčne vsebine (17). Trajna ali pogostna kontrakcija naj bi vodila v hipertrofijo krožnega mišičja prepiloričnega dela želodca. Gastrinska hipoteza se opira na eksperimentalno povzročeno hipertrofično stenozo pilorusa pri psičkih, katerih materam je bil v brejosti injiciran sintetični pentagastrin (18). Kljub navidezno smiselni povezanosti »perpetuirane kontrakcije« in nastanka mišične »delovne« hipertrofije ostaja ta povezanost brez vključitve razvojno-starostnih in zunanjih dejavnikov nepojasnjena.

Epidemiološko opazovanje IHSP se opira na pojavljanje bolezni v področno-geografskih in časovnih (sezonskih, regularnih, neregularnih) dimenzijah. Različna incidenca bolezni v geografskih področjih opozarja na možnost stalnih ali občasnih pojavov in dejavnikov, ki bi jih bilo možno povezati s pogostostjo IHSP. Voda v človekovi uporabi ni najpomembnejši vir magnezija, vendar pa je magnezij v vodi značilen ekološki kazalnik geološko-geografskega področja. Vrednost 15 mg magnezija v litru vode je bila izbrana arbitrarno in ne odraža stopnje z biološkimi učinki. Podatkov o pomanjkanju magnezija kot neposrednem dejavniku nastanka IHSP v literaturi nismo našli. Odtegnitev magnezija v prehrani med nosečnostjo je povzročila v živalskem poskusu

različne malformacije v 20% (19). V zvezi z nastankom IHSP nas je posebej zanimal učinek relativnega pomanjkanja magnezija v nosečnosti. V tem obdobju je potreba po magneziju višja in zato tudi možnost relativnega pomanjkanja večja (19). Psihosomska dogajanja v nosečnosti utegnejo vplivati tako na relativno pomanjkanje magnezija kot na višjo gastrinemijo. Različna občutljivost za pomanjkanje magnezija je povezana z biološkimi, starostno-razvojnimi in bolezenskimi dogajanja. Spreminjanje incidence IHSP v istih področjih s konstantnimi dejavniki okolja nakazuje pomen notranjih (dednih, rodbinskih, maternalnih, plodovih, otrokovih) lastnosti. Morda se nakazujejo reproduktivna obdobja v sorodstvih, ki so obremenjena z IHSP.

## Zaključek

Večja pogostost IHSP v področjih z nizko vsebnostjo magnezija v vodi zaradi biokemične sestave tal, topnosti kamenin, načina zbiranja in hitrosti pretoka vode nas je navedla na misel o možnosti učinka nižje vsebnosti magnezija v pitni vodi kot možnega zunanjega dejavnika višje incidence IHSP v nekaterih področjih Slovenije. Skušali smo si razložiti možnost relativnega pomanjkanja magnezija in višje gastrinemije ob koncu nosečnosti kot dejavnikov za nastanek IHSP.

V večfaktorske vzorce pojavljanja IHSP je primerno vključiti več dejavnikov, med njimi morda tudi vsebnost magnezija v pitni vodi kot pomemben področni ekološki dejavnik. Tak pristop bi zblížal ali celo združil »dedno« in »nededno« IHSP.

## Zahvala

Zahvaljujem se Dunji Obersnel-Kveder, dr. med., za podatke o pogostosti bolezni, Damjanu Jurjcu, dipl. ing. biokem., za podatke o hidrokemičnih analizah in mag. Roku Orlu, dr. med., za statistične analize podatkov.

## Literatura

1. Mednarodna klasifikacija bolezni, poškodb in vzrokov smrti. IX. revizija, 1975. Inštitut za dokumentacijo zaštite na radu, Centar za informativnu izdavačku delatnost. Niš, 1978.
2. Knox EG, Armstrong E, Haynes R. Changing incidence of infantile hypertrophic pyloric stenosis. Arch Dis Child 1983; 58: 582-5.
3. Adelman PH, Fedrick J. Pyloric stenosis in the Oxford record linkage study area. J Med Genet 1976; 13: 439-9.
4. Jedd MB, Melton JL, Griffin MR et al. Factors associated with infantile hypertrophic pyloric stenosis. AJDC 1988; 142: 334-7.
5. Shim WKT, Campbell A, Wright SW. Pyloric stenosis in the racial groups of Hawaii. J Pediatr 1970; 76: 89-9.
6. Swiatkowska A. Zapadalność na wrodzone przerotowe zżewienie odzwiermiaka w latach 1964-1974 na terenie województwa Gdanskiego. Ped Pol 1977; 52: 731-1.
7. Prodan M. Genetski vidiki hipertrofične stenozе pilorusa. Disertacija. Medicinska fakulteta, Ljubljana, 1979.
8. Jedd MB, Melton JL, Griffin MR et al. Trends in infantile hypertrophic pyloric stenosis in Olmsted County, Minnesota, 1950-1984. Pediatric and Perinatal Epidemiology 1988; 2: 148-57.
9. Carter CO, Evans KA. Genetics of hypertrophic pyloric stenosis. J Med Genet 1969; 6: 233-54.
10. Kidd KK, Spence MA. Genetic analyses of pyloric stenosis suggesting a specific maternal effect. J Med Genet 1976; 13: 290-4.
11. Lalouel JM et al. Recurrence risk in complex inheritance with special regard to pyloric stenosis. J Med Genet 1977; 14: 408-17.
12. Schäfer KH. Spastic hypertrophic pyloric stenosis as embryonal malformation caused by thalidomide. Acta Paed Scand 1972; 61: 497-7.
13. Nyhan WL. Structural abnormalities. A systematic approach to diagnosis. Clin Symposia. Ciba-Geigy 1990; 42,2: 13-3.
14. Habbick BF, To T. Incidence of infantile hypertrophic pyloric stenosis in Saskatchewan, 1970-85. CMAJ 1989; 140: 395-8.
15. Podatki Univerzitetnega zavoda za zdravstveno varstvo Slovenije 1981-90. Izvleček iz statističnih podatkov zavoda na željo avtorja.
16. Zaveršnik H, Ozim V, Ozim V. Magnezij v naših pitnih vodah. Zdrav Vestn 1983; 52: 179-82.
17. Werlin S et al. Congenital hypertrophic pyloric stenosis. The role of gastrin reevaluated. Pediatrics 1978; 61: 883-3.
18. Dodge JA. Production of duodenal ulcers and hypertrophic pyloric stenosis by administration of pentagastrin to pregnant and newborn dogs. Nature 1970; 225: 284-4.
19. Spätling L. Magnesium in pregnancy and children's diseases. Metal ions in biological systems. 1990; 26: 514-29.



## MOČNO PROTIVNETNO IN PROTIBOLEČINSKO ZDRAVILO V VSEH OBLIKAH

- ŠIROKE MOŽNOSTI DOZIRANJA
- DOBRO PRENAŠANJE
- HITER NASTOP UČINKA
- ZADOSTUJE ŽE ENA RETARDNA TABLETA DNEVNO

**Indikacije:** Vnetne, degenerativne, zunajsklepne, metabolne revmatične bolezni. Gel uporabljamo samostojno ali v kombinaciji z drugimi oblikami v zdravljenju različnih poškodb in revmatičnih bolezni. **Kontraindikacije:** Peptični ulkus. Preobčutljivost za diklofenak, acetylsalicilno kislino in druge nesteroidne antiflogistike. Prvi trije meseci nosečnosti. **Opozorila:** Bolnike s hudimi okvarami jeter in ledvic je potrebno večkrat kontrolirati in prilagoditi odmerek zdravila. **Doziranje in način uporabe:** Odrasli: na začetku dajemo 100 do 150 mg dnevno, odvisno od stopnje težav, in sicer 1 tableto po 50 mg 2- do 3-krat dnevno ali 1 retardno tableto po 100 mg 1-krat dnevno. Za vzdrževanje učinka dajemo navadno 100 mg dnevno. Bolnikom, ki težko prenašajo oralno jemanje, lahko damo svečke, največkrat 1 svečko zvečer, kombinirano z eno ali dvema oralnima dozama podnevi. Proti hudim bolečinam dajemo 1 ampulo 1- do 2-krat dnevno intramuskularno, potem preidemo na tablete ali svečke. Otroci: Starejšim od 6 let dajemo 2 do 3 mg na kg telesne teže dnevno v dveh ali treh enakih dozah. Tablete je treba pogoltniti cele med obrokom ali takoj po njem. Gel: Na oboleli predel iztisnemo 3- do 4-krat na dan 5 do 10 cm gela in ga rahlo vtremo v kožo. **Stranski učinki:** Redko se pojavi peptični ulkus ali gastrointestinalna krvavitev. Izjemoma lahko pride do anafilaktične reakcije, perifernih edemov in neznatnega zvišanja vrednosti transaminaz. Včasih se lahko na mestu uporabe gela pojavijo rdečina, srbenje ali pekoč občutek. Pri posameznikih lahko pride do fotosenzibilizacije. **Oprema:** 20 tablet po 50 mg, 20 retardnih tablet po 100 mg, 10 svečk po 50 mg, 5 ampul po 75 mg/3 ml, 60 g gela.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

RETARDNE TABLETE  
TABLETE  
INJEKCIJE  
SVEČKE  
GEL

# naklofen®

diklofenak





Strokovni prispevek/Professional article

# PRETOČNA CITOMETRIJA V DIAGNOSTIKI IZLIVOV V SEROZNE VOTLINE

FLOW-CYTOMETRIC MEASUREMENTS OF DNA IN EFFUSIONS

Barbara Jezeršek, Karmen Stanič, Marija Us-Krašovec

Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-02-26, sprejeto 1993-06-01, ZDRAV VESTN 1993; 62: 527-30

**Ključne besede:** pretočna citometrija; citopatološka preiskava; izlivi v serozne votline; vrednost DNK; analiza histogramov

**Key words:** flow-cytometry; cytopathological examination; effusions; DNA content; analysis of histograms

**Izvleček** – Izhodišča. Senzitivnost standardne citopatološke preiskave v diagnostiki izlivov v serozne votline je 80% do 90,5%. Večjo diagnostično zanesljivost skušamo doseči z uporabo specialnih metod, med katere sodi tudi analiza DNK vsebnosti na pretočnem citometru. Z našo raziskavo smo želeli prispevati k razjasnitvi pomena pretočne citometrije v diagnostiki izlivov v serozne votline.

**Abstract** – Background. The sensitivity of conventional cytopathological examination of effusion ranges from 80% to 90.5%. We attempt to improve the diagnostic accuracy by means of special methods, among them the flow-cytometric measurements of DNA. With our research we tried to evaluate the significance of flow-cytometric measurements of DNA in the diagnostic procedure of effusions.

**Metode.** Naključno smo izbrali 369 vzorcev izlivov v serozne votline pri bolnikih z malignimi in različnimi neneoplastičnimi boleznimi za analizo vsebnosti DNK s pretočno citometrijo poleg standardne citopatološke preiskave. Razmaz sedimenta izliva za standardno citopatološko preiskavo smo rutinsko barvali po metodi Giemsa in Papanicolaou. Za analizo DNK s pretočno citometrijo smo vzorce fiksirali in barvali z 4-6 diamidino-2-fenilindol sulforodaminom. Vsebnost DNK smo merili s pretočnim citometrom PAS II.

**Methods.** 369 samples of effusions from patients with history of malignant disease and patients with different benign pathologic conditions were randomly chosen for conventional cytological examination and flow cytometric analysis of DNA content. The smears for conventional cytopathological examination were routinely stained according to Giemsa and Papanicolaou. For DNA flow-cytometry, the specimens were fixed and stained with 4-6 diamidino-2-phenylindol sulphorbodamine. DNA content was measured with Partec PAS II flow-cytometer.

**Rezultati.** S citopatološko preiskavo je bilo 229 vzorcev benignih, 19 suspektnih za karcinoma, 101 s prisotnimi malignimi celicami in 20 vzorcev neuporabnih za diagnozo. Abnormalne DNK histograme smo dobili pri 5% citološko benignih, 37% suspektnih in 53% malignih izlivov.

**Results.** Cytologically, 229 specimens of effusion were benign, 19 suspicious for malignancy, 101 malignant and 20 samples unsatisfactory. Abnormal DNA histograms were found in 5% of benign effusions, in 37% of suspicious and in 53% of malignant samples.

**Zaključek.** DNK pretočna citometrija ima na sedanji stopnji razvoja le omejeno diagnostično vrednost kot dodatna metoda poleg standardne citopatološke preiskave. Kot samostojno metodo pa jo zaradi premajhne občutljivosti v primerjavi s citopatološko preiskavo odsvetujemo.

**Conclusion.** DNA flow cytometry of effusions with present techniques seems to have only limited value in the diagnostic procedure as an additional method to conventional cytological examination. We must dissuade from using DNA flow cytometry as an independent diagnostic method because of its low sensitivity.

## Uvod

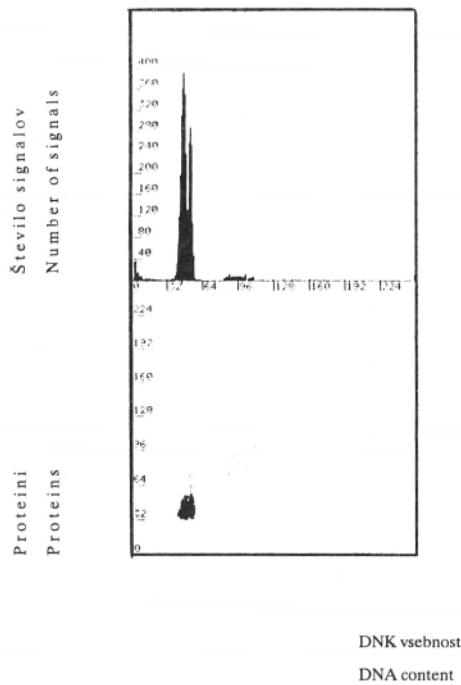
Izlivi v serozne votline pogosto spremljajo različne patološke procese, kot npr. srčno popuščanje, jetrno cirozo, pljučni infarkt, hipoalbuminemijo, specifične in nespecifične okužbene vnetne procese, neokužbene vnetne procese (npr. revmatoidni artritis), poškodbe ter primarne in sekundarne maligne tumorje (1). Izliv je včasih prvi znak maligne bolezni. Zato je pri vsakem izlivu v serozno votlino ne glede na klinično diagnozo indicirana citopatološka preiskava.

Senzitivnost standardne citopatološke preiskave je 80% do 90,5% (1, 2). Večjo diagnostično zanesljivost skušamo doseči z uporabo

specialnih metod, kot so npr. elektronska mikroskopija, citokemija, imunocitokemija, in v zadnjem času z meritvami deoksiribonukleinske kisline (DNK) na pretočnem citometru (2-5).

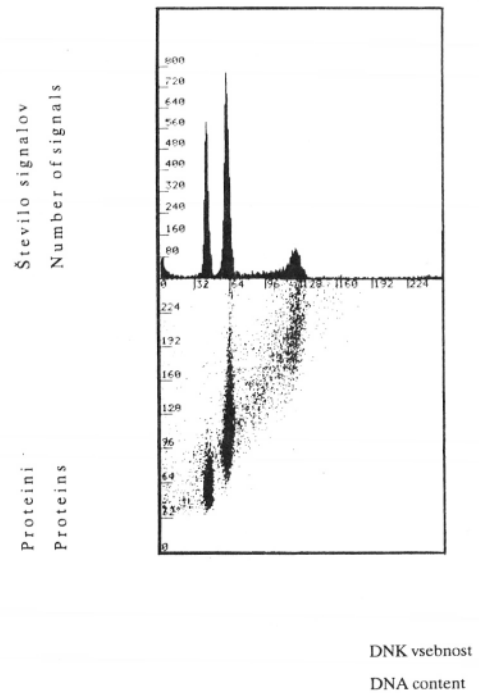
Različni avtorji so z uporabo pretočne citometrije v diagnostiki izlivov v serozne votline prišli do nasprotujočih si zaključkov. Po ugotovitvah nekaterih je meritev DNK s pretočnim citometrom pomembno prispevala k diagnozi (5), drugi pa navajajo, da metoda nima diagnostične vrednosti pri odkrivanju malignih celic v izlivih v primerjavi s standardno citološko preiskavo (2).

Ker je teh študij malo, smo želeli z našo raziskavo prispevati k razjasnitvi pomena pretočne citometrije v diagnostiki izlivov v serozne votline.



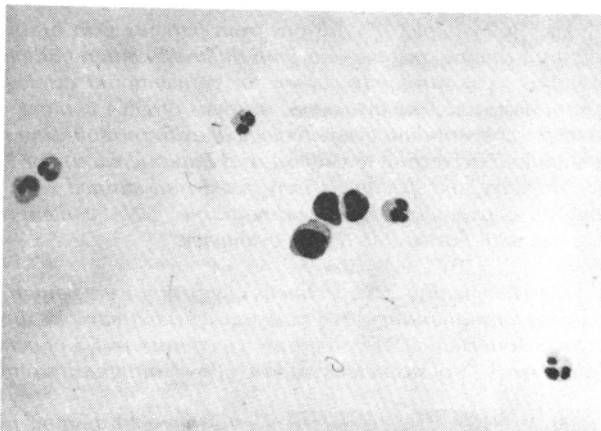
Sl. 1. Aneuploidna celična populacija.

Fig. 1. Aneuploid cell population.



Sl. 3. Aneuploidna celična populacija.

Fig. 3. Aneuploid cell population.



Sl. 2. Plevralni izliv (Giemsa). Suspektno za karcinozo, posamezne atipične celice.

Fig. 2. Pleural effusion (Giemsa). Suspicious for malignancy, single atypical cells.

## Materiali in metode

V letih 1990 in 1991 smo s standardno citopatološko preiskavo pregledali 1769 vzorcev izlivov pri 1320 bolnikih z malignimi in različnimi neneoplastičnimi boleznimi. Razmaz sedimenta izliva smo rutinsko barvali po metodi Giemsa in Papanicolaou.

Naključno smo določili 369 vzorcev za analizo DNK s pretočno citometrijo. Sediment smo fiksirali v 70% etanolu vsaj 24 ur, suspenzijo ponovno centrifugirali, ter sediment nato obdelali z 0,5% pepsinom in barvali z 4-6 diamidino-2-fenilindol sulforodaminom najmanj 2 uri. Vsebnost DNK smo merili s pretočnim citometrom PAS II, opremljenim z živosrebrno žarnico (Partec, Münster, Nemčija).

Dobljene histograme smo analizirali planimetrično. Normalne celice v vsakem sedimentu so služile kot interni standard. Diploidno DNK vrednost ima tista populacija celic, pri kateri je DNA indeks 1, vse populacije, ki od tega odstopajo, pa imajo abnormno DNK vrednost. Po dogovoru velja, da ima prvi vrh v histogramu DNK indeks 1 (6). Kot abnormalne smo v naši raziskavi označili histograme z aneuploidno DNK vrednostjo in asimetrične histograme.

## Rezultati

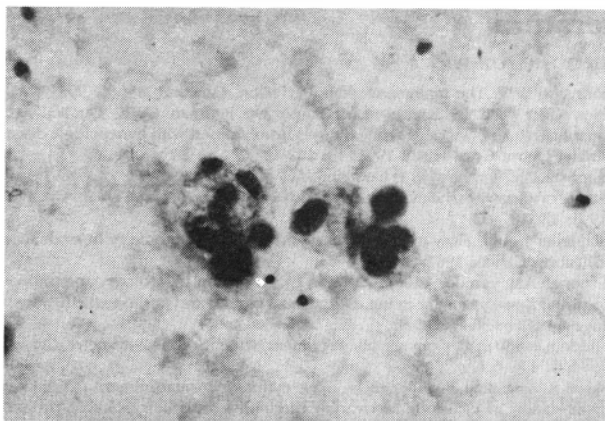
S standardno citopatološko preiskavo smo vzorce opredelili kot benigne (brez malignih celic), suspektne za karcinozo, maligne (karcinoma ali primarni tumor) ali neuporabne (tab. 1).

Tab. 1. Rezultati citopatološke preiskave.

Tab. 1. Results of cytopathological examination.

Citopatološka diagnoza Cytopathological diagnosis	Število Number	%
Benigno Benign	1126	63,7
Suspektno za karcinozo Suspicious for malignancy	125	7,0
Karcinoma ali primarni tumor Malignant	437	24,7
Neuporabni vzorci Unsatisfactory	81	4,6
Skupaj Total	1769	100,0

Rezultati analize DNK vsebnosti 369 naključno izbranih vzorcev s pretočno citometrijo glede na citološko diagnozo so prikazani v tabeli 2. Neuporabnih je bilo 20 vzorcev.



Sl. 4. Plevralni izliv (Papanicolaou). Skupina malignih celic.  
Fig. 4. Pleural effusion (Papanicolaou). One group of malignant cells.

Tab. 2. DNK vrednost vzorcev glede na citopatološko diagnozo.

Tab. 2. DNA content of the samples according to cytopathological diagnosis.

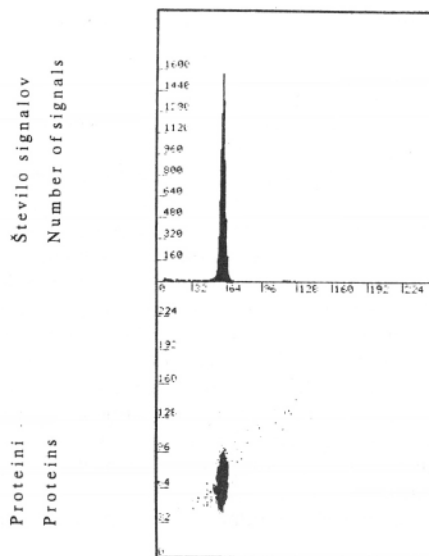
DNK vrednost DNA content	Citopatološka diagnoza Cytopathological diagnosis		
	Benigno Benign	Suspektno za karcinozo Suspicious	Karcinoma ali primarni tumor Malignant
Diploidna Diploid	217 (95%)	12 (63%)	47 (47%)
Abnormalna Abnormal	12 (5%)	7 (37%)	54 (53%)
Skupaj Total	229	19	101

Abnormalne DNK histograme smo dobili pri 5% vzorcev, ki so bili citološko opredeljeni kot benigni, pri 37% vzorcev suspektnih za karcinozo in 53% vzorcev, ki so vsebovali maligne celice (sl. 1–4).

## Razpravljanje

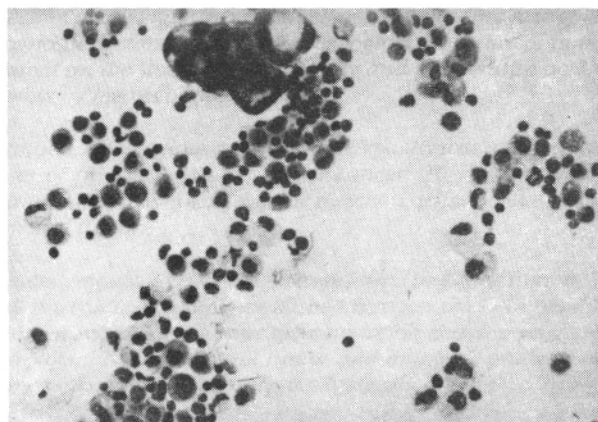
Vzroki za napačno citološko diagnozo so lahko subjektivni ali objektivni. Subjektivni so odvisni od izkušnje citologa, ki vzorec preiskuje, objektivni pa so posledica različnih dejavnikov. Različni dražljaji povzročajo nespecifično celično reakcijo v seroznih votlinah. Kopičijo se makrofagi, limfociti, nevtrofilni granulociti in degenerirane celice. Mezotelne celice odgovorijo s hiperplazijo, hipertrofijo ter ob destruktiji z regeneracijo. Težave pri postavljanju diagnoze lahko povzročata izredna reaktivnost mezotelnih celic, ki jih je zato težko ločiti od malignih celic. Številne vnetne in mezotelne celice lahko prikrijejo redke maligne celice. Tudi morfološke značilnosti malignih celic so včasih neizrazite, kar oteži postavljanje diagnoze. Neoplastični proces je lahko omejen na območje pod površjem mezotela. V takšnem primeru v izlivu ne bomo našli malignih celic. K napačni oceni prispevajo tudi degenerativne spremembe na celicah v izlivu. Večjo diagnostično zanesljivost zato poskušamo doseči s kombinacijo standardne citološke preiskave in specialnih metod, kot so elektronska mikroskopija, citokemija, imunocitokemija, in v zadnjem času tudi s pretočno citometrijo ter analizo posnetkov celic (2–5, 7–9).

O vrednosti pretočne citometrije v diagnostiki izlivov v serozne votline je malo podatkov in še ti si nasprotujejo. Croonen s sodelavci navaja, da je uporaba pretočne citometrije in/ali imunocitokemije pri 17% preiskovancev pomembno prispevala k diagnozi (5). Finn s sodelavci pa ugotavlja, da je senzitivnost analize



Sl. 5. Diploidna DNK vrednost.

Fig. 5. Diploid DNA content.



Sl. 6. Skupek malignih celic med mezotelnimi celicami, limfociti in granulociti.

Fig. 6. One group of malignant cells surrounded by mesothelial cells, lymphocytes and granulocytes.

DNK s pretočnim citometrom le 55% (2). Kapusta s sodelavci je prišla do zaključka, da sta tako pretočna citometrija kot tudi analiza celičnih posnetkov uporabni dopolnilni metodi in e evaluaciji izlivov v serozne votline in da identifikacija aneuploidne celične populacije močno govori za maligno bolezen (3). Pinto ugotavlja, da je DNK analiza celic v malignih izlivih manj senzitivna kot citološka diagnoza (9).

Tako pretočna kot tudi statična citometrija sta pokazali, da imajo maligne celice lahko tudi diploidno DNK vrednost, vendar že sama celična sestava izliva lahko prispeva k lažno negativnim diploidnim histogramom. Izlivi v serozne votline vsebujejo mešanico benignih mezotelnih celic, vnetnih in malignih celic v zelo različnih razmerjih. Če je malignih celic malo, jih s pretočno citometrijo v množici benignih celic ne zaznamo. Večina paralelnih razmazov malignih vzorcev z diploidnimi histogrami v naši raziskavi je vsebovala relativno nizko število malignih celic. V

nekaterih primerih je bila v razmazu navzoča le ena skupina malignih celic (sl. 5, 6).

Abnormna DNK vrednost pri vzorcih, ki vsebujejo maligne celice, lahko ostane prikrita tudi, če je v vzorcu manj kot 10.000 celic. V naši seriji smo imeli šest vzorcev, pri katerih smo lahko registrirali manj kot 5000 signalov.

Po drugi strani pa so lahko reaktivne mezotelne celice, makrofagi, nevtrofilni granulociti, limfociti in degenerirane celice odgovorne za lažno pozitivne abnormne DNK vrednosti pri citološko benignih izlivih. Razvlečeni ali navidezno abnormalni histogrami lahko nastanejo tudi zaradi razraščanja mezotelnih celic.

Analiza DNK izlivov v serozne votline s pretočno citometrijo ima kljub svoji enostavnosti in hitrosti na sedanji stopnji razvoja le omejeno diagnostično vrednost. Do določene mere lahko v kombinaciji z drugimi metodami in s standardno citološko preiskavo prispeva k pravilni diagnozi. Kot samostojno metodo pa pretočno citometrijo v diagnostiki izlivov v serozne votline zaenkrat odsvetujemo. V zadnjem času skušamo izboljšati postopek priprave vzorca, kar bo morda prispevalo k boljšim rezultatom. Zato sodba o diagnostični vrednosti pretočne citometrije še ni dokončna.

## Literatura

1. Johnston WW. The malignant pleural effusion. *Cancer* 1985; 56: 905-9.
2. Finn CB, Ward K, Luesley DM, Dunn JA, Redman CWE. Qualitative and quantitative analysis of peritoneal fluids from women with gynecologic diseases. *Analyt Quant Cytol Histol* 1991; 13: 182-6.
3. Kapusta L, Zbieranowski I, Demianiuk C, Murray D. The role of DNA flow and image cytometry in the evaluation of body cavity fluids. *Analyt Quant Cytol Histol* 1991; 13: 187-92.
4. Schneller J et al. Flow cytometry and Feulgen cytophotometry in evaluation of effusions. *Cancer* 1987; 59: 1307-13.
5. Groonen AM, van der Valk P, Herman CJ, Lindeman J. Cytology, immunopathology and flow cytometry in the diagnosis of pleural and peritoneal effusions. *Lab Investig* 1988; 58: 725-32.
6. Hiddemann W et al. Convention on nomenclature for DNA cytometry. *Cytometry* 1984; 5: 445-6.
7. Sahni K, Tribukait B, Einhorn N. Flow cytometric measurement of ploidy and proliferation in effusions of ovarian carcinoma and their possible prognostic significance. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 240-5.
8. Sahni K, Tribukait B, Einhorn N. Development of ploidy and cell proliferation in serial samples of ascites from patients with ovarian carcinoma. *Acta Oncol* 1990; 29: 193-7.
9. Pinto MM. DNA analysis of malignant effusions. *Analyt Quant Cytol Histol* 1992; 14: 222-6.

Strokovni prispevek/Professional article

# PROGNOSTIČNI POMEN KOLIČINE DEOKSIRIBONUKLEINSKE KISLINE (DNK) PRI RAKU DOJKE\*

DNA PLOIDY IN BREAST CANCER PATIENTS

Marija Us-Krašovec<sup>1</sup>, Matej Bračko<sup>1</sup>, Tanja Čufer<sup>1</sup>, Wolfgang Goebde<sup>2</sup>, Janez Lamovec<sup>1</sup>, Katarina Košmelf<sup>3</sup>, Ana Pogačnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61105 Ljubljana<sup>2</sup> Institut für Radiobiologie, Universität Münster, Germany<sup>3</sup> Biotehnična fakulteta, Univerza v Ljubljani

Prispelo 1993-02-26, sprejeto 1993-06-24, ZDRAV VESTN 1993; 62: 531-4

**Ključne besede:** rak dojke; pretočna citometrija; DNK ploidijska**Key words:** breast cancer; flow cytometry; DNA ploidy

**Izvešček** – Izhodišča. Biološke agresivnosti raka dojke ni mogoče vedno zanesljivo opredeliti s klasičnimi – kliničnimi in patološkimi prognostičnimi spremenljivkami in bolnico ustrezno zdraviti. Med raziskavami, ki skušajo najti nove objektivne prognostične spremenljivke v bioloških lastnostih tumorja, so v ospredju raziskave DNK ploidijske in proliferativne aktivnosti tumorja s pretočnim citometrom.

**Abstract** – Background. Biological aggressiveness of breast cancer cannot be always reliably defined by classical, i. e. clinical and pathomorphological prognostic factors, which would enable the selection of adequate therapy. Research into finding new objective prognostic factors related to the biological properties of tumors is centred on the studies of DNA ploidy and proliferative activity of tumors by means of flow-cytometry.

Metode. S pretočnim citometrom smo analizirali DNK ploidijsko pri 203 primarnih invazivnih karcinomih dojke. Košček tkiva za preiskavo smo odvzeli z rezne ploskve kirurško odstranjenega tumorja.

Methods. Using a flow-cytometer, DNA ploidy was analysed in 203 cases of primary invasive breast cancer. The tissue sample for examination was taken from the resection surface of the surgically removed tumor.

Rezultati. Aneuploidne vrednosti DNK smo našli pri 72% tumorjev. Šibko povezavo smo ugotovili med DNK ploidijsko in estrogenimi receptorji, povezava med progesteronskimi receptorji, histološkim tipom tumorja in histološko stopnjo malignosti pa je bila značilna.

Results. Aneuploid DNA values were found in 72% of tumors. There was a weak correlation established between the DNA ploidy and estrogen receptors, whereas the correlation between progesterone receptors, histologic type of tumor and histologic grade of malignancy turned out to be statistically significant.

Zaključki. Dosedanji rezultati raziskav DNK ploidijske pri raku dojke so spodbudni. Objektivno oceno pomena DNK ploidijske kot neodvisne prognostične spremenljivke bomo dobili, ko bodo opravljene večje, predussem prospektivne študije.

Conclusions. So far, the results of studies of DNA ploidy in breast cancer are encouraging. Nevertheless, an objective evaluation of the relevance of DNA ploidy as an independent prognostic factor will be possible only after the completion of larger, mainly prospective studies.

## Uvod

Rak dojke je v razvitem delu sveta najpogostejša maligna bolezen žensk. Tudi pri nas je s 24% deležem vseh rakavih boleznih žensk na prvem mestu. Po podatkih Registra raka za R Slovenijo bolezen v zadnjem desetletju narašča s približno 3,1% letno stopnjo rasti (1, 2).

Kljub napredku na področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja raka dojke rezultati niso zadovoljivi.

Rak dojke je sistemska bolezen z različnim in dokaj nepredvidljivim potekom. Bolezen lahko poteka hitro, agresivno in fatalno; pri drugih bolnicah je preživetje enako preživetju žensk enake starosti brez boleznih, pri nekaterih pa se bolezen ponovi po 20- in večletnem prostem intervalu. Prognozo bolnic ocenjujemo s kliničnimi in patohistološkimi spremenljivkami. Med slednjimi je najpomembnejše število pazdušnih bezgavk z zasevki. Tudi pri 20-30% bolnic z rakom v I. stadiju boleznih, brez zasevkov v pazdušne bezgavke, tj. pri bolnicah, ki imajo po konvencionalnih

\* Delo je finančno podprilo MZT, UPR No. 16/B.

PCM – pretočna citometrija; ER – estrogenski receptor; PR – progesteronski receptor; DI – DNK indeks.

prognostičnih kriterijih dobro prognozo, se bolezen lahko ponovi (3, 4).

Ker je rak dojke heterogena bolezen, predpostavljamo, da bo zdravljenje uspešnejše, če bomo že ob postavitvi diagnoze lahko opredelili bolnice z agresivnejšo obliko bolezni in jih zdravili individualno. Nove objektivne prognostične spremenljivke in racionalno osnovo za individualno zdravljenje skušamo najti v nekaterih bioloških lastnostih tumorja, kot so: količina DNK (DNK plovidija), proliferativna aktivnost, ekspresija onkogenov oziroma njihovih produktov in metabolni produkti tumorskih celic. Istočasno pa želimo z retrospektivnimi raziskavami dopolniti in izostriti znanje v pomenu konvencionalnih, kliničnih in patomorfoloških prognostičnih spremenljivk (3, 5).

V zadnjem desetletju najbolj intenzivno raziskujejo strukturo, organizacijo in količino kromatina, ki je povezan z osnovno funkcijo jedra. Novejša metoda, s katero določamo količino osnovne sestavine kromatina DNK, je pretočna citometrija (PCM). Z njo merimo fluorescenco barvila, ki se stehiometrično veže na DNK in jo tako kvantitativno določi. Prognostični pomen DNK plovidije pri raku dojke še ni dokončno opredeljen, pozitivni rezultati mnogih raziskav pa spodbujajo nadaljnje raziskave.

## Bolnice in metode

Raziskavo smo opravili pri 203 naključno izbranih bolnicah s primarnim rakom dojke, ki so se zdravile na Onkološkem inštitutu v letih 1989–1990. Vse bolnice so imele invazivno obliko raka dojke, ki je bil kirurško odstranjen skupno s pazdušnimi bezgavkami brez poprejšnjega zdravljenja s citostatiki ali kemoterapijo.

Iz popisov bolezni smo zbrali podatke o njihovi starosti, menopavzalnem statusu, kliničnem TNM stadiju, velikosti tumorja, prizadetosti pazdušnih bezgavk ter podatke o estrogenih (ER) in progesteronskih receptorjih (PR).

S ponovnim pregledom vseh histoloških preparatov sta dva patologa (J. L., M. B.) preverila histološko klasifikacijo in morfološko oceno stopnje malignosti tumorja po modificiranem sistemu gradacije po Bloomu in Richardsonu (6).

Za analizo DNK smo takoj po operaciji odvzeli iz rezne ploskve svežega, nefiksiranega tumorja približno 50 mm<sup>3</sup> velik košček tkiva in ga shranili na -20°C. Pred merjenjem smo košček tkiva odmrznili, s skalpelom narezali na drobne koščke in ga za 5–10 min izpostavili delovanju 0,5% raztopine pepsina s pH 1,8 na sobni temperaturi. Nastalo celično suspenzijo smo filtrirali skozi 50 µm najlonsko mrežo in nato barvali s fluorokromoma DAPI (4,6-diamidino-2-phenylindole, SERVA, Heidelberg) in SR 101 (sulforhodamine, SERVA, Heidelberg). DNK meritve smo opravili na pretočnem citometru PAS II (Münster, Nemčija), ki je opremljen s 100 W visokotlačno živosrebrno žarnico. V vsakem vzorcu smo izmerili najmanj 10.000 signalov. Računalniški program Partec prikaže izmerjene vrednosti s frekvenčnim histogramom. Tumorji z enim G 0/1 vrhom so po mednarodnem dogovoru diploidni, z dvema ali več dodatnimi vrhovi pa aneuploidni oziroma poliploidni. Količino DNK v tumorju (plovidijo) smo izrazili z DNK indeksom (DI), ki predstavlja razmerje med količino DNK v tumorskih G 0/1 celicah, in količino DNK v normalnih G 0/1 celicah. Po definiciji ima diploidni tumor DI 1.0.

V statistični obdelavi smo uporabili analizo kontingenčnih tabel s  $\chi^2$  testom.

## Rezultati

### Klinične in morfološke prognostične spremenljivke

Ob diagnozi raka dojke je bilo 130 bolnic (64,6%) starih več kot 50 let, povprečna starost v študijski skupini pa je bila 56,1 leta.

Skladno s tem je bilo 126 bolnic (63,3%) že v postmenopavzalnem obdobju.

Klinično smo pri 26 bolnicah (12,4%) ocenili tumor kot T1, pri 124 (61,1%) kot T2, pri 30 (14,8%) kot T3 in pri 24 bolnicah (11,8%) kot T4.

Estrogeni receptorji so bili pozitivni (med 10–225 fm/g proteina) pri 111 bolnicah (54,9%), progesteronski (med 20–312 fm/g proteina) pa pri 82 (40,8%) (tab. 1).

Tab. 1. DNK plovidija, klinične prognostične spremenljivke in steroidni receptorji.

Tab. 1. DNA ploidy, clinical variables and steroid receptors.

Klinične spremenljivke Clinical variables	Število No.	Diploidni Diploid No. (%)	Aneuploidni Aneuploid No. (%)
Starost Age			
<50	71	21 (29,6)	50 (70,4)
>50	130	35 (26,9)	95 (73,1)
			P = NS
Premenopavzalne Premenopausal		21 (28,8)	52 (71,2)
Postmenopavzalne Postmenopausal		36 (28,6)	90 (71,4)
			P = NS
Klinični stadij tumorja Clinical T Stage			
T <sub>1</sub>		7 (28,0)	18 (72,0)
T <sub>2</sub>		36 (29,0)	88 (71,0)
T <sub>3</sub>		5 (16,7)	25 (83,3)
T <sub>4</sub>		9 (39,5)	15 (62,5)
			P = NS
Estrogeni receptor Estrogenic receptor			
Negativni (-) Negative (-)		20 (22,0)	71 (78,0)
Pozitivni (+) Positive (+)		36 (32,4)	75 (67,6)
			P = 0,10
Progesteronski receptor Progesteronic receptor			
Negativni (-) Negative (-)		27 (22,7)	92 (77,3)
Pozitivni (+) Positive (+)		29 (35,4)	53 (64,6)
			P = 0,05

NS – statistično neznačilna razlika  
not significant

Velikost tumorja smo izmerili na rezni ploskvi resekcijskega vzorca. Največ, 136 (67%), je bilo tumorjev s premerom 20–49 mm, najmanj pa tumorjev, manjših od 10 mm – samo trije (1,5%). Pri disekciji pazdušnega maščevja smo našli 5–46 bezgavk. Mikroskopsko smo ugotovili zasevke v bezgavkah pri 105 bolnicah (51,7%), od tega pri 58 bolnicah (28,7%) v 1–3 bezgavkah, pri 47 (23,3%) pa v več kot treh bezgavkah.

Najbolj pogosta oblika raka dojke je bil duktalni karcinom z 81,3%, temu je sledil lobularni karcinom z 11,8%. V skupini smo imeli od diferenciranih oblik pet primerov papilarnega, dva primera mucinoznega ter po en primer medularnega in apokrinega karcinoma. Neklasificiranih karcinoma je bilo pet.

Histološko stopnjo malignosti (gradus I–III) ocenjujemo samo pri duktalnem karcinomu. Dobro diferenciranih (gradus I) tumorjev je bilo 21 (12,7%), zmerno diferenciranih (gradus II) 59 (33,6%) in slabo diferenciranih (gradus III) 85 (51,5%) (tab. 2).

### DNK meritve

Pri 146 tumorjih (72%) smo ugotovili aneuploidne vrednosti DI, ki so varirali med 1,07–3,72. Delež aneuploidnih tumorjev je bil približno enak pri bolnicah pod in nad 50 letom starosti ter med

pre- in postmenopavzalnimi bolnicami. Približno enaki deleži aneuploidnih tumorjev so bili pri vseh klinično opredeljenih T stadijih.

Tab. 2. DNK ploidijska in patološke spremenljivke.

Tab. 2. DNA ploidy and pathological variables.

Patološke spremenljivke Pathological variables	Število No.	Diploidni Diploid No. (%)	Aneuploidni Aneuploid No. (%)
Velikost tumorja Tumor size			
0–9 mm	3	1 (33,3)	2 (66,7)
10–19 mm	47	17 (36,2)	30 (63,8)
20–49 mm	136	34 (25,0)	102 (75,0)
>50 mm	17	5 (29,4)	12 (70,6)
			P = NS
Histološki tip karcinoma Carcinoma type			
duktalni ductal	165	39 (23,6)	126 (76,4)
lobularni lobular	24	15 (62,5)	9 (37,5)
papilarni papillary	5	–	5 (100,0)
mucinozni mucinous	2	1	1
medularni medullary	1	–	1
apokrini apocrine	1	–	1
neklasificiran unclassified	5	2 (40,0)	3 (60,0)
Stopnja malignosti** Malignancy grade			
I	21	12 (57,1)	9 (42,9)
II	59	16 (27,1)	43 (72,9)
III	85	11 (12,9)	74 (87,1)
			P = 0,0001

NS – ni značilno  
not significant

\*\* – samo duktalni karcinom  
ductal carcinoma only

Tumorji z negativnimi ER so bili aneuploidni v 78,0%, tumorji s pozitivnimi ER pa v 67,6% ( $p = 0,10$ ). Tumorji z negativnimi PR so bili aneuploidni v 77,3%, tumorji s pozitivnimi PR pa v 64,6% ( $p = 0,05$ ).

Dva od treh tumorjev s premerom pod 10 mm sta bila aneuploidna, skoraj enak delež aneuploidnih pa je bil med tumorji s premerom nad 50 mm. Med tumorji brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah je bilo 68% aneuploidnih, med tumorji z zasevki pa 78,7%.

Aneuploidno vrednost DNK smo ugotovili v 76,4% duktalnih tumorjev in samo v 37,5% med lobularnimi karcinomi. Dobro diferencirani tumorji, gradus I, so imeli aneuploidne vrednosti samo v 42,9%, srednje diferencirani, gradus II, v 72,0%, slabo diferencirani, gradus III, pa v 87% ( $p = 0,0001$ ) (tab. 1, 2).

## Razpravljanje

Za maligno rast so značilne strukturne in numerične aberacije kromosomov. Predvsem zaradi slednjih imajo maligne celice hiperdiploidne redkeje hipodiploidne vrednosti DNK. Aneuploidija naj bi bila torej značilna lastnost malignega tkiva.

In vendar, v vseh dosedanjih raziskavah raka dojke so ugotovili primere z diploidno, normalno vrednostjo DNK; največ 59% v skupini 155 bolnic brez zasevkov v pazdušnih bezgavkah, v drugih raziskavah pa med 8–49% (7–9). V naši raziskavi smo med 203 tumorji našli 28% z diploidno vrednostjo DNK.

Med dilemami, ki so jih odprle raziskave PCM, je posebno zanimiva in pomembna dilema o diploidiji malignih tumorjev.

Možno je, da zaradi tehničnih in metodoloških napak aneuploidije ne odkrijemo, da so odkloni od norme tako majhni, da jih s sedanjimi PCM ne zajamemo, ali pa da spremembe v celičnem genomu niso vedno vezane s spremembo količine DNK. Po drugi strani pa so našli aneuploidijo tudi pri nekaterih benignih patoloških spremembah v tkivu dojke. Zato DNK aneuploidije ne moremo uporabljati kot samostojen diagnostični kriterij malignosti (10, 11).

Prognošični pomen DNK ploidijske pri raku dojke poskušamo opredeliti ob primerjavi s konvencionalnimi kliničnimi in patološkimi prognošičnimi dejavniki. Dosedanje raziskave so dale poleg skladnih tudi obilo divergentnih rezultatov.

Tako kot v večini raziskav tudi mi nismo našli povezave ploidijske s starostjo, menopavzalnim statusom bolnic in kliničnim stadijem (9, 12–14).

Podatki raziskav o povezavi med hormonskimi receptorji in ploidijske tumorja so zelo različni. Poleg raziskovalcev, ki niso našli povezave, so predvsem v študijah, opravljenih na večjih skupinah bolnic, to povezavo potrdili (9, 15–17). V naši raziskavi sta bili DNK ploidijska in ER mejno povezani ( $P = 0,10$ ), s PR pa je bila povezava značilna ( $P = 0,005$ ) (tab. 1).

Zanimivo je, da v večini študij PCM niso našli povezave med najpomembnejšim patološkim prognošičnim dejavnikom – statusom pazdušnih bezgavk – in ploidijske tumorja (12–14, 18). Tudi mi nismo ugotovili povezave, saj je imelo 68% tumorjev brez zasevkov in 78,7% tumorjev z zasevki v pazdušnih bezgavkah aneuploidno vrednost DNK.

Velikost tumorja je po mnenju mnogih raziskovalcev zanesljiva spremenljivka za prognozo zgodnje ponovitve bolezni. S ploidijske tumorja pa, kot kaže naša in večina drugih raziskav, ni v soodvisnosti (9, 12, 13, 19, 20).

Značilna soodvisnost pa se je pokazala med ploidijske in patološko stopnjo malignosti. Slabo diferencirani tumorji so bili aneuploidni v 87,1%, med dobro diferenciranimi tumorji pa smo aneuploidno vrednost našli samo pri 42,9% ( $p = 0,0001$ ). Značilna je bila tudi povezava med ploidijske in histološkim tipom tumorja. Duktalni karcinomi so bili pretežno aneuploidni (76,4%), druga najbolj pogosta oblika raka dojke – lobularni karcinom – pa samo v 37,5%. O podobni povezavi med stopnjo diferenciacije po modificirani Bloom in Richardsonovi metodi, histološkim tipom tumorja in DNK ploidijske poročajo mnogi avtorji (21).

Pomembna je ugotovitev nekaterih retrospektivnih raziskav, da napoveduje aneuploidija krajši bolezninski prost interval in krajše preživetje (13, 22, 23).

Redke so raziskave, v katerih analizirajo možnost uporabe DNK ploidijske in PCM meritev za individualno planiranje zdravljenja in napoved odgovora na kemoterapijo (24, 25).

PCM nam ob ploidijske DNK posreduje tudi podatke o proliferativni aktivnosti tumorja, ker lahko iz histograma ugotovimo delež celic v fazi S, G2 in v fazi mitoze. Proliferativna aktivnost je praviloma višja pri aneuploidnih in ER negativnih in pri slabo diferenciranih tumorjih. Retrospektivne študije kažejo, da visok odstotek celic v fazi S, tako kot aneuploidija, napoveduje zgodnjo ponovitev bolezni in krajše preživetje pri vseh bolnicah (13, 26–28).

Doseženi rezultati so spodbudni. Potrebne pa so nove, predvsem prospektivne raziskave, s katerimi bomo nedvomno ugotovili, ali sta ploidijska DNK in proliferativna aktivnost tumorja skupaj ali vsaka zase neodvisni prognošični spremenljivki, uporabni za prognozo bolezni, načrtovanje in zasledovanje individualnega zdravljenja.

## Literatura

1. Anon. Treatment of early-stage breast cancer. NIH consensus conference. JAMA 1991; 265: 391–5.
2. Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978–1987. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992.

3. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer: the basis for a prognostic index. *Cancer* 1991; 68: 2142-9.
4. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE et al. Pathological prognostic factors in stage I ( $T_1N_0M_0$ ) and stage II ( $T_1N_1M_0$ ) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1239-51.
5. Page DL. Prognosis and breast cancer: recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 334-49.
6. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In: Page DL, Anderson TJ eds. *Diagnostic histopathology of the breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987: 300-11.
7. Lewis WE. Prognostic significance of flow-cytometric DNA analysis of node-negative breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 2315-20.
8. Olszewski W, Darzynkiewicz Z, Rosen PP, Schwartz MK, Melamed MR. Flow cytometry of breast carcinoma: I. Relation of DNA ploidy level to histology and estrogen receptor. *Cancer* 1981; 48: 980-4.
9. Dressler LG, Seamer LC, Owens MA, Clark GM, McGuire WL. DNA flow cytometry and prognostic factors in 1331 frozen breast cancer specimens. *Cancer* 1988; 61: 420-7.
10. Norris HJ, Bahr GF, Mikel VU. A comparative morphometric and cytomorphometric study of intraductal hyperplasia and intraductal carcinoma of the breast. *Analyt Quant Cytol Histol* 1988; 10: 1-9.
11. Teplitz RL, Butler BB, Tesluk H et al. Quantitative DNA patterns in human preneoplastic breast lesions. *Analyt Quant Cytol Histol* 1990; 12: 98-102.
12. Dowle CS, Owainati A, Robins et al. Prognostic significance of the DNA content of human breast cancer. *Br J Surg* 1987; 74: 133-6.
13. Hedley DW, Rugg CA, Ng ABP et al. Influence of cellular DNA-content on disease-free survival of stage II breast cancer patients. *Cancer Res* 1984; 44: 5395-8.
14. Ewers SB, Langstrom E, Baldeator B, Killander D. Flowcytometric DNA analysis in primary breast carcinomas and clinicopathologic correlations. *Cytometry* 1984; 5: 408-19.
15. Feichter GE, Müller A, Kaufmann M et al. Correlation of DNA flow cytometric results and other prognostic factors in primary breast cancer. *Int J Cancer* 1988; 41: 823-8.
16. Meckestock G, Bojar H, Hort W. Differentiated DNA analysis in relation to steroid receptor status, grading, and staging in human breast cancer. *Anticancer Res* 1987; 7: 749-54.
17. Muss HB, Kute TE, Case LD et al. The relation of flow cytometry to clinical and biologic characteristics in women with node negative primary breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 1894-900.
18. O'Reilly SM, Camplejohn RS, Barnes DM et al. DNA index, S-phase fraction, histologic grade and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 671-4.
19. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
20. Baildam AD, Zaloudik J, Howell A et al. DNA analysis by flow cytometry, response to endocrine treatment and prognosis in advanced carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1987; 55: 553-9.
21. Frierson HF Jr. Ploidy analysis and S-phase fraction determination by flow cytometry of invasive adenocarcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 358-87.
22. Fallenius AG, Franzen SA, Auer GU. Predictive value of nuclear DNA content in breast cancer in relation to clinical and morphologic factors: a retrospective study of 227 consecutive cases. *Cancer* 1988; 62: 521-30.
23. Rosen van A, Rutqvist LE, Carstens J et al. Prognostic value of nuclear DNA content in breast cancer in relation to tumor size, nodal status, and estrogen receptor content. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 23-32.
24. Auersperg M, Us-Krašovec M, Stanovnik M et al. Role of DNA flow cytometry and cytomorphology in the search of effective chemotherapy for chemoresistant tumors (renal cell carcinoma). In: Benulič T, Serša G, Kovač V eds. *Advances in radiology and oncology*. Ljubljana: Radiologia Iugoslavica, 1992: 268-74.
25. Briffod M, Spyros F, Tubiana-Hulin M et al. Sequential cytopunctures during preoperative chemotherapy for primary breast carcinoma. *Cancer* 1989; 63: 631-7.
26. Clark GM, Dressler LG, Owens MA et al. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 1989; 320: 627-33.
27. Sigurdsson H, Baldeator B, Borg A et al. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1045-53.
28. Fisher B, Gunduz N, Constantino J et al. DNA flow cytometric analysis of primary operable breast cancer. Relation of ploidy and S-phase fraction to outcome of patients in NSABP B-04. *Cancer* 1991; 68: 1465-75.
29. Kallioniemi OP, Hietanen T, Mattila J et al. Aneuploid DNA content and high S-phase fraction of tumor cells are related to poor prognosis in patients with primary breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 277-82.



Pregledni prispevek/Review article

## DIAGNOSTIKA ALERGIJSKIH BOLEZNI

## DIAGNOSIS OF ALLERGIC DISEASES

*Emu Mušič, Jana Furlan, Alenka Rus*

Univerzitetni klinični center, Inštitut za pljučne bolezni Golnik, 64204 Golnik

Prispelo 1993-02-04, sprejeto 1993-04-15, ZDRAV VESTN 1993; 62: 535–40

**Ključne besede:** atopija; alergološka diagnostika; *in vivo* alergološki testi; *in vitro* alergološki testi**Key words:** atopy; allergologic diagnosis; *in vivo* allergologic tests; *in vitro* allergologic tests**Izveček** – Izhodišča. Prispevek pregledno obravnava diagnostične metode alergijskih (atopijskih) bolezni. Podrobneje obravnava tiste metode, ki jih uporabljamo v naših ambulantah in bolnišničnih alergoloških ordinacijah pri vsakdanjem delu.**Abstract** – Background. A review is given on the diagnostic methods of allergic (atopic) diseases with special attention to those methods used at our everyday work in out-patients departments for allergology as well as in hospital.

Metode. Prikazane metode ilustriramo z analizo lastnega dela v letu 1992. Tako tudi pilotsko prikazujemo vrednost posameznih testov, med katerimi so zlasti kožni vbodni (prick) testi prednostni.

Methods. The methods applied are illustrated by the analysis of authors' own material during 1992. The pilot study is presented together with the assessment of each test, out of them the prick tests prevail.

Zaključki. Natančna alergološka anamneza in kožni vbodni testi so temelj za diagnozo alergijske bolezni. *In vitro* teste uporabljamo bolj poredkoma in zelo selektivno.Conclusions. The diagnosis of allergic disease is based upon the detailed allergological case history and skin prick tests. *In vitro* tests are applied less frequently and very selectively.**Uvod**

Pred 70 leti je Prausnitz pri delu v laboratoriju dokazal, da preobčutljivost na ribe lahko prenese s svojega kolega Küstnerja nase. Šele kasneje so drugi dokazali, da ta prenos omogočajo protitelesa razreda IgE. Ta protitelesa so poimenovali reagini. Našeta odkritja so temeljni kamen klinične alergologije (1). Slednja je danes pomembna veja različnih medicinskih smeri, kot so interna medicina (notranje bolezni), dermatologija, otorinolaringologija, okulistika, medicina dela, pediatrija.

Spremembe bivalnega in delovnega okolja, drugačna prehrana, nove industrijske tehnike so razlog za spremenjeno reagiranje organizma na telesu tuje snovi. Ponekod alergijske bolezni zajemajo že 20% prebivalstva.

Nagnjenost k alergijskim (atopijskim) boleznim pa se tudi deduje (2).

Med ubikvitarnimi alergeni okolja povzročajo alergijo daleč najpogosteje pršice v hišnem prahu in cvetni prah različnih rastlin (trav, žit, dreves, grmovnic). Oboji sodijo med inhalacijske alergene, med katerimi so pomembne še plesni, živalske dlake in celice odluščenega epitelija. Posebna in vse bolj aktualna skupina alergenov so nutritivni alergeni. Med hranili posebej obravnavamo tudi aditive k hrani, kot so konservansi, barvila, začimbe.

Heterogeno skupino alergenov predstavljajo različna zdravila, organske snovi, kot so poliuretani in soli ftalne kisline, pa tudi druge preproste kemikalije — hapteni. Slednje šele po vezavi na telesne beljakovine postanejo alergeni. Klinični alergolog mora poznati različne industrijske postopke. V živilski in kemijski

industriji, v industriji detergentov, uporabljajo različne encimske metode in druge biološke postopke, ki tudi v končnem izdelku vsebujejo potencialen antigeni material.

Klinični alergolog mora poznati bolezenske slike, kot so: astma, konjunktivitis, rinitis, kožni ekcem, simptomi nutritivne alergije, celiakija, pojavi Quinckejevega edema, migrena, simptomi alergijskih reakcij na pike insektov, alergijski vaskulitisi. Poznati mora različne stopnje izraženosti anafilaktičnih reakcij in brezhibno mora obvladati anafilaktični šok. Pri alergološki obravnavi bolnika v diagnostičnih postopkih se mora tudi zavedati, da se ta lahko razvije.

V mnogih deželah zaradi naraščanja števila atopijskih bolezni in zaradi potrebe po vse širšem znanju in obvladanju diagnostike uvajajo specialistični profil kliničnega alergologa.

**Diagnostika**

V diagnostiki alergijskih bolezni ločimo *in vivo* in *in vitro* postopke (3, 4). Na prvo mesto sodi prav gotovo anamneza. Z njo zastavimo potek vseh nadaljnjih postopkov. Z dobro anamnezo lahko omejimo alergološka testiranja na tiste alergene, ki so najverjetneje vzrok bolnikovih težav.

**Anamneza**

Čeprav obstajajo praktični vprašalniki za alergološko anamnezo, ki vsebujejo različna vprašanja o izpostavljenosti alergenom oz.

izpostavljenosti bolnika tem snovem, ti vprašalniki nikakor ne morejo nadomestiti pogovora z zdravnikom. Vprašalniki so prikladni bolj za epidemiološke študije. Zdravnik po uvodnem pogovoru z bolnikom že lahko postavi verjetnost alergije, kot kaže tabela 1.

Tab. 1. Verjetnost alergijske bolezni.

DA	NE
Povezanost simptomov in ekspozicije	Simptomi brez opaznih zunanjih vplivov
Izboljšanje ob zamenjavi okolja	Brez olajšanja z zamenjavo okolja
Začetek v mladosti	Začetek v starosti
Positivna družinska anamneza	Negativna družinska anamneza

Pri anamnezi smo posebej pozorni na reakcije glede na čas, kraj, sezono, doma, v službi. Pri značilnih rinitisih spomladi je pomemben koledar cvetenja inkriminiranih rastlin. Celoletne težave kažejo bolj na hišne alergene: pršice, plesni, epitelije. Vprašanje o familiarni alergiji je nujno, pa tudi posest domačih živali, uživanje različnih zdravil, antibiotikov, uporaba kontaktnih snovi v kozmetiki, detergentov, doma in v službi. Pomembni so poklic in konjički, uporaba pomožnih sredstev pri delu, kot npr. gumijaste rokavice, smukec, izpostavljenost alergogenom kemikalijam. Izogibanje alergenom ima pomen tako za postavitev diagnoze kot za terapijo (3).

Opažanja, da se bolezenski simptomi javljajo po uživanju različne hrane, pitju tekočin, po uporabi začimb, so prav tako pomemben del anamneze.

Po anamnezi tudi odločilno usmerjamo potek diagnostike in se odločamo za posamezne teste. Slepo presejalno alergološko testiranje bolnika ni le kontraindicirano, ampak je lahko celo nevarno, nepotrebno in tudi drago.

## Klinični pregled

Pri pregledu bolnika iščemo spremembe kože in sluznic vključno konjunktivitis, redkeje sklepov, simptome in spremembe v ORL področju in globljih dihalnih poteh, vprašujemo po pojavih bronhialne astme.

Zanimajo nas motnje prebave, kot so diareje, zaprtja, tudi abdominalne kolike in težave takoj ali več ur po zaužitju določenih hranil ali pijač. Pri nutritivni preobčutljivosti so neredko navzoče navzea, gastritis, enteritis.

Poznati moramo podkožne in podsluznične otekline pri Quinckejevem edemu, kar lahko nastane nenadno in traja prolongirano. Predvsem pa moramo poznati anafilaktične reakcije in seveda urgentno tretirati anafilaktični šok. Čeprav je na očeh najpogostejši pojav konjunktivitis, se lahko razvijejo atopični keratokonjunktivitis, blefaritis, edem vek. Alergijski pojavi so možni tudi kot otitis eksterna, kot serozni otitis media, tinitus in vrtoglavice.

S strani centralnega živčevja lahko srečujemo poleg najpogostejših migren tudi krče v področju skeletne muskulature, včasih tudi febrilna stanja.

Na koži sta najpogostejše urtikarija ali pa Quinckejev edem, manj pogosto pa vaskulitis, ekcem, eksantem po zdravljenju.

Na sluznici ust in genitalij odkrivamo vnetja, afte, eritema eksudativum multiforme, vulvovaginitis.

Sklepi se odzivajo z artralgijskimi.

## Metode alergološke diagnostike in vivo

Najpogostejše delamo kožne teste, kot so: vbodni, intrakutani, epikutani in fizikalni testi.

Prednost kožnih testov je, da so preprosto izvedljivi, dajo takoj viden rezultat, so na razpolago za zelo številne snovi, za bolnika niso naporna preiskava. Njihova slaba stran pa je v tem, da so

okolščine in izbor velikokrat nepravilni, če anamneza ni bila dovolj usmerjena.

Podcenjuje se tudi vselej navzoča možnost anafilaktične reakcije in šoka. Zato teh testov ne smemo izvajati v ustanovah in na kraju, kjer ni možno najintenzivnejše urgentno ukrepanje.

Pregled kožnih testov je podan v tabeli 2. Zanje pa naj velja, da kot diagnostična preiskava nimajo vrednosti, če je njihova interpretacija nepravilna. »Umetnost« alergologovega dela je v tem, da ustrezno ovrednoti rezultate diagnostičnih testov v skladu z aktualno klinično sliko (4, 5).

Tab. 2. Kožni testi za atopijo.

Metoda	Indikacija	Diagnostična vrednost
Vbodni test (prick)	Osnovni test za večino atopij	Močno občutljiv, zelo specifičen, ponovljiv
Intrakutani test (i-c)	Danes le še dodaten test, indiciran individualno	Še bolj senzitivni kot prick, a manj specifični. Ni dopusten za neznano snovjo in pri hudi stopnji senzibiliziranosti
Praskanje	Omogoči kontakt večji množini alergena s kožo kot prick, zato lahko nevaren	Ni več v rabi. Pri naravnih alergenih je bil kot orientacija
Vtiranje	Pred testi z neznanimi snovmi ali ob vprašljivi atopiji. Ev. za naravna hranila	Malo občutljiv, vendar zelo specifičen
Epikutani test	Kontaktna alergija	Odkriva preobčutljivost kasnega tipa

Po vnosu alergena v kožo, to je danes najpogostejše z vbodom skozi na kožo nanese kapljico, se v 10 do 20 minutah razvije infiltrat in eritem, ki ga ocenjujemo z oznakami 0, +, ++, +++, +++++, ev. opišemo še psevdopodlje. Premer infiltrata izmerimo tudi v milimetrih in ga primerjamo z vbodom skozi fiziološko raztopino ter skozi kapljico testnega histamina. Pri vbodnem testu prve minute vdira alergen v kožo, po petih minutah pa se že kopičijo vnetne celice, posebno nevtrofilci. Mastociti v koži po stiku z alergenom degranulirajo in sproščajo mediatorje. Antihistaminiki te pojave zavirajo, zato bolnika, ki ga zdravimo z antihistaminiki, ni smiselno testirati. Supresija mastocitov je pri astemizolu izražena 2 do 3 tedne po zadnji zaužitni dozi. Seveda pa antihistaminiki ne zavirajo celičnega vnetnega odziva, torej pozne alergijske reakcije, kadar gre za tako patogenezo. Vendar v tem sestavku obravnavamo prvenstveno takojšnji tip alergijske reakcije oz. atopijo v ožjem smislu. Po kontaktu z alergenom sprostito mastociti histamin že v 15 minutah, kar se dogaja še naprej in doseže maksimum v 30 minutah. Poleg histamina se sproščajo tudi drugi mediatorji.

V našem delu, pa tudi drugod v svetu smo danes prešli izključno na vbodne – prick teste, saj imamo na razpolago zanje kakovostne komercialne alergene oz. ekstrakte.

## Naše izkušnje s kožnimi testi

Število kožnih testiranj v naši alergološki ordinaciji iz leta v leto narašča. V letu 1992 smo pri 1761 osebah izvedli skupno 38.742 vbodnih testov na različne alergene. Poleg njih pa le posamič tudi intrakutani test, kadar je šlo za diagnostiko alergije na nekatera zdravila. Redki so v naši ambulanti epikutani testi, in sicer tu in tam na osnovi delovnega okolja, če se bolezenski simptomi med drugim kažejo tudi na dihalih. Obratno pa tudi pri alergijah dihal epikutano testiranje na standardne ali specialne alergene opravljajo na Dermatološki kliniki KC. Praktično vselej napravimo najprej vbodne teste na standardni set ali na izbrane alergene, in to tudi pri problematičnih preobčutljivostih, kot npr. na plesni, hranila, aditive. Pri intenzivnem sumu in ob negativnih vbodnih testih ev. naknadno testiramo intrakutano (i-c) z ustreznim alergenom, vendar tedaj indiciramo še teste in vitro (5, 6).

**Praktična izvedba prick testa**

Kapljo alergena naneseemo na kožo in skozi njo vbodemo v kožo pod kotom 60 stopinj, pri tem kožo rahlo dvignemo s konico trnaste lancete. Skozi vbodni kanal vstopi alergen v kožo. Ranica naj ne zakrvari. Pri nas pustimo alergen nameščen 15 do 20 minut, nato ga pred odčitanjem zberemo. Uporabljamo sterilne lancete za enkratno uporabo.

**Intrakutani test**

S tuberkulinsko iglo vnesemo alergen pod kotom 45 stopinj skozi zgornjo plast kože in injiciramo 0,01 do 0,05 ml raztopine alergena. Nastane naj infiltrat, velik 3 do 5 mm. Če bo test pozitiven, se ta zatrdlina v 15 minutah poveča na 10 mm ali več. Z intrakutanim testiranjem vnesemo večjo množino alergena v kožo kot z vbodnim testom. Tako je provokacija celo za faktor 1000-krat tudi do 10.000-krat večja. Zato je ta test primeren le za šibke alergene ali pa za nizko stopnjo občutljivosti. Previdnost je tu še posebej potrebna (7).

Testi s praskanjem in drgnjenjem (vtiranjem) se skoraj ne uporabljajo več. Na spraskano površino manjšega kožnega areala naneseemo alergen, senzitivnost testa je majhna. Uporabili so jih za alergene, ki niso topljivi v vodi. Pri vtiralnem testu se alergen ob lasnih foliklih vnese v kožo. Test naj bi bil še v rabi za nekatere nutritivne alergene, ima pa kar pomembno specifičnost. Včasih ga uporabljamo kot predtest, če ne želimo večjega vnosa alergena v kožo.

Epikutani testi so v rabi za odkrivanje kontaktne alergije, za dokaz atopijskih bolezni niso ključni, temveč bolj za diagnozo bolezni z imunskimi reakcijami tipa III in IV. Alergene naneseemo na kožo, jih tesno prekrijemo z obliži in kožni odziv odčitavamo po 24, 48 in 72 urah. Po nekaterih zdravilih in na sintetičnih snoveh opazujemo kožni odziv tudi po več dneh, celo 2 tednih. Za atopijski odziv po 20 minutah tega testa skoraj ne uporabljamo, čeprav posamič za specifične snovi pride v poštev kar odprta varianta nanosa, brez prekrivanja z obližem (3). Tabeli 3 in 4 naštevata, kaj vse vpliva na kožni odziv.

Tab. 3. *Alergološki testi in uživanje zdravil.*

Običajnih antihistaminikov ne jemati nekaj dni prej.  
 Dolgo učinkujočih antihistaminikov ne jemati 2-3 tedne prej.  
 Podobno kot antihistaminiki delujejo tudi nekateri antidepressivi in nevroleptiki.  
 Nizki odmerki kortikosteroidov ne vplivajo pomembno na atopijski odziv kože.

Tab. 4. *Kaj vse vpliva na atopijski odziv kože?*

Mesto testa	Volarna stran podlehti ali hrbet? (Močnejši odziv na hrbtu)
Alergen	S časom izgubi potenco, ne sme biti na toplem, ne sme se kontaminirati
Kožni odziv	Primer: Po sezoni cvetenja so kožni testi močnejše pozitivni kot prej. V času cvetenja ne testiramo na pelode
Drugi vplivi	Prekrvavitve kože Sončenje Zmanjšan atopijski odziv v starosti Zmanjšan atopijski odziv po hiposenzibilizaciji Vrsta, način priprave alergena
Splošno	Tehnične napake Nejasne rezultate preverjamo s ponovnim testom

**Izbor alergenov**

Po anamnezi se odločamo za rutinske osnovne teste s kompletom »inhalacijskih« ali »nutritivnih« alergenov ali pa že uvodoma testiramo izbrane alergene. V drugi fazi razširjamo teste še na razčlenitev posameznih skupin, npr. meso, plesni, zelenjava,

sadje, med inhalacijskimi alergeni pa npr. na pelod različnih dreves, plevelov, žita, na živalske epitelije. Poklicne snovi prinašajo bolniki tudi s seboj in ker niso komercialno pripravljene, so take snovi primerne le za nazalne in bronhialne provokacijske teste ali za epikutane teste. Sicer pa je tudi komercialni komplet v epikutnem testu velikokrat indikativen. Pri nas uporabljamo alergene Imunološkega zavoda Zagreb, firme ALK, HAL, Allergopharma, Bencard.

**Dokumentiranje rezultatov kožnih testov**

V praksi uporabljamo sistem označb s križci. Posamično reakcijo izmerimo tudi v milimetrih, kar je natančneje, in jo primerjamo z reakcijo na fiziološko raztopino in histamin (tab. 5).

Tab. 5. *Označevanje rezultatov kožnih testov.*

Oznaka	Intenzivnost reakcije
0	Enako kot fiziološka
+	25% reakcije na histamin
++	50% reakcije na histamin
+++	100% reakcije na histamin
++++	>100% reakcije na histamin

Za oceno pozitivnosti pri intrakutanih testih naj bo infiltrat vsaj 10 do 12 mm, eritem pa 20 do 25 mm. Zdravnik in sestra naj upoštevata vse možne vplive na rezultat. Bolnik mora biti vedno tudi širše internistično pregledan in naj ima pred alergološkim pregledom narejene vsaj rutinske laboratorijske preiskave krvi.

**Posebnosti testiranja z nutritivnimi alergeni**

Izvedba in vrednotenje testov sta zahtevna, zato naj bi se izvajali le v klinični ustanovi. Možno je precej lažno negativnih, pa tudi lažno pozitivnih reakcij. Ocena testov je težavna, ker je klinična simptomatika spremenljiva, občasna, veliko je spremljajočih vplivov. Internistična, diferencialna diagnoza je zahtevna, imunološka definicija pojmov pa nepopolna. Pravi alergeni so pogosto šele metaboliti hranil. Vseh aditivov k hrani niti ne poznamo. Lahko da gre za psevd alergijo, ne pa za atopijo. Tabela 6 kaže bolj in manj pogosto alergogena hranila. Tabela 7 pa navaja hranila z navzkrižno alergogenostjo.

Tab. 6. *Alergeni v hrani glede na pogostost atopije.*

Hrana, ki pogosto povzroča alergijo	Hrana, ki včasih povzroča alergijo	Hrana, ki redko povzroča alergijo
banane	česen	ananas
cimet	češnje	brusnice
čebula	gobe	breskev
čokolada	govedina	čaj
fižol	jabolka	grozdje in vino
gorčica	kis	hruška
glutamati (jušne kocke)	kumare	ječmen
grah	dinja	jagnjetina
jajca (jajčni beljak)	piščanci	kava
jagode	slive	korenje
mleko	špinača	med
majoneza	zelenca	oves
orehi, lešniki	zelje	pesa
paprika	vitamini	riž
popper		rozine
paradižnik		rž
pšenica		sladkor
pomaranče, limone		izdelki iz soje
ribe, raki, školjke		vanilja
svinjina		

Zelo je pomembna diagnoza atopijskega statusa, občutljivosti za inhalacijske alergene in kot temu dodatno tudi na nutritivne alergene. Zelo pogosta je povezava alergije na cvetni prah dreves

in na nekatere nutritivne alergene. Največkrat uporabljamo vbodni test, v kliniki pa tudi oralni provokacijski test po standardiziranih metodah glede obremenitve z alergenom in glede spremljanja kliničnih in laboratorijskih parametrov. Zelo redko uporabljamo tudi test z vtiranjem v kožo in posamično intrakutani test. Pri teh metodah največ velja osebna izkušnja alergologa in skrbno klinično spremljanje bolnika. Provokacijske teste izvajamo z naravnimi ali s komercialnimi nutritivnimi alergeni. Mleko in jajca sta lahko naravna alergena, vendar ju moramo pripravljati v natančnih razredčinah s fiziološko raztopino in v postopnih koncentracijah. Danes vse bolj uporabljamo v kapsulah ali ustreznih tabletah pripravljene alergene za oralni provokacijski test. Reakcije po hrani pa niso vse atopijskega tipa, zato v tabelah 8 in 9 prikazujemo še druge odzive po hranilih, ki indicirajo drugačne teste (8, 9).

Tab. 7. Skupine branil in možnost navzkrižne atopije.

Hruške, jabolka
Pomaranče, limone, grenivke
Čokolada, kola-pijače
Cimet, lovor
Čebula, česen, šparglji
Gorčica, zelje, brstični ohrovt, rdeče zelje, redkev, koleraba, cvetača
Paradižnik, krompir, paprika
Zelena, korenje, kumina
Fižol, soja, grah, zemeljski orešek
Breskve, češnje, slive, mandlji
Zelena solata, sončnično zrnje, artičoke
Različne vrste lešnikov
Ostrige, školjke, raki
Kravje in kozje mleko, govedina, svinjsko, ovčje meso
Sintetične barve za živila

Tab. 8. Patogeneza bolezenskih reakcij na hrano.\*

Toksičnost
Metabolična intoleranca encimopatije
Psevdoalergija
z nespecifičnim sproščanjem histamina (jagode, paradižniki, vina)
z vsebnostjo vazokativnih snovi (kislo zelje, serotonin v bananah, tiramin v siru, čokoladi)
Alergija oz. imunološke reakcije tipa I–IV

\*Tabeli 8 in 9 navajamo za prikaz kompleksnosti problema in za dokaz, da s testi na atopijo ne moremo razjasniti vseh primerov.

Tab. 9. Vrste preobčutljivostnih reakcij na hrano (Tipi I–IV).

S perkutanim kontaktom
kontaktna urtikarija (I)
kontaktni dermatitis (I, IV)
Z inhalacijo
kontaktno – konjunktivitis, rinitis, astma (I)
hematogeno
Po zaužitju
kontaktno – edem ustnic, jezika, žrela, afte
utrujenost, bruhanje, kolike, gastritis, driske, napetost
hematogeno
Tip I. alergije
urtikarija, Quinckejev edem
neurodermitis, pruritus
rinitis, astma
spazmi
anafilaktični šok
Tip III. alergije
bolezen imunskih kompleksov
urtikarija, artritis, povišana temperatura
purpura
Tip IV. alergije
ekcem
fotoalergijski izpuščaji
purpura pigmentosa
Nejasen tip
migrena
epilepsija

Alergija na hrano je diagnostično zelo zahtevna, saj živila vsebujejo primese drugih živil, bakterij in plesni ter njihovih sestavin. Kasne reakcije ure in dneve kasneje so lahko bruhanje, diareja, alveolitis, astma, kronična urtikarija, kronični dermatitis, mialgija, glavobol, enteropatija, vrtoglavice, artritis, vaskulitis, motnje pomnjenja (8–10).

### Dokazovanje medikamentne alergije atopičnega tipa

Kožni testi se pri medikamentnih alergijah atopičnega tipa manj uporabljajo, razen pri penicilinu (7). Kontaktna alergena, zdravila, testiramo večkrat epikutano.

Zakaj kožnih testov z zdravili ne priporočamo? Ker snov prodre v notranjost in lahko izzove neželjeno reakcijo, pa tudi ker bi se morala zdravila najprej vezati na albumine ali polilizine, da lahko izzovejo pojav. Zato, še najbolj pa zaradi možnih anafilaktičnih reakcij raje uporabljamo teste *in vitro* (RAST, LTC). Če se odločimo za kožni test z zdravilom, postopoma indiciramo: test z vtiranjem, praskanjem, vbodni test, nazadnje pa intrakutani test z začetno nizko koncentracijo (npr. začetni s koncentracijo 0,1%). Zdravilo vsebuje tudi druge snovi, vehikel, aditive. Tako moramo ločiti atopijo od psevdoalergije. Atopija se kaže kot začetek srbenja na dlaneh, podplatih. Intoleranca (psevdoalergija) pa sproža glavobol, konjunktivitis, urtikarijo. Aditivi v zdravilih so barve, konservansi, topila, sladila, prevleke, antioksidanti, veziva, polnila, dišave, maščobna olja.

### Kožni testi pri posameznih zdravilih

Po aspirinu lahko dobimo z vbodnim testom neintenziven kožni odziv. Pirazolonska zdravila dajo z vbodnim testom bolj intenziven kožni odziv kot aspirin, podobno tudi fenazoni. Analgetik za te teste razredčujemo z destilirano vodo ali pa z 12% etilnim alkoholom. Nesteroidni antirevmatiki dajo redko pozitiven kožni test, zato pride v poštev bolj intrakutani test z velikim razredčenjem. Lokalne anestetike delimo v prvo skupino, kamor spadata procain in novocain, ter v drugo skupino, kamor spadajo xylocain, cystocain, hostacain, carticain. Skupini nimata navzkrižnega odziva. Prva skupina večkrat povzroči alergijo kot druga skupina (3, 4).

Tudi penicilin je samo haptent, vezati se mora na beljakovine ali aktivne makromolekule. Metabolni produkti penicilina, kot je peniciloilna skupina, so 85% alergogene snovi penicilina in se imenuje tudi major metabolični produkt, ostalo pa so minor determinante penicilina. Po penicilinu se lahko razvijejo atopija, torej reakcija prvega, pa tudi drugega in tretjega tipa. Če penicilin G testiramo z vbodnim testom, pričnemo z 10 enotami penicilina G na ml, nato stopnjujemo s 1000 in še 10.000 enotami. Če se z maksimalno previdnostjo odločimo za intrakutani test, apliciramo intrakutano 0,1–0,2 ml prav tako 10, v nadaljevanju 1000, nato 10.000 enot penicilina G na ml. Še bolj kot za nutritivno velja za medikamentno alergijo, naj testira izkušen zdravnik, ki do potankosti pozna pripravek in ki more predvideti tudi bolnikovo reakcijo na najmanjšo količino kritične snovi (7).

### Fizikalni testi

Na mastocite v koži in drugod v telesu vplivajo tudi mraz, toplota, pritisk, sončna svetloba, kar sproži atopijo, največkrat urtikarijo in srbenje. To izkoriščamo v testih z mrazom, vročino, pritiskom na kožo. Največkrat delamo te teste na roki ali pa izpostavimo dele kože svetlobi. Postopke v ambulantni standardiziramo.

### Provokacijski alergološki testi

Poleg kožnih testov so *in vivo* alergološki testi še provokacijski testi, in sicer: bronhialni provokacijski test, oralni provokacijski

testi, nazalni provokacijski test in konjunktivalni provokacijski test. Vsi ti testi so še bolj kritični v cilju pravilne izvedbe testa in za vrednotenje odziva. Najbolj delikaten proces je standardizacija vsakega od teh testov, ki se od alergološkega centra do centra razlikuje. Bronhialni in oralni provokacijski test zahtevata spremljanje bolnikovega odziva z meritvami upora v zgornjih in spodnjih dihalnih poteh s posebnimi aparaturnami. Pri nazalnem provokacijskem testu se poslužujemo tudi brisov nosne sluznice, v katerih nato analiziramo navzočnost vnetnih, v alergijskem procesu udeleženih celic pred testom in po njem. Oralni provokacijski test je posebno zapleten in zahteven postopek, ki se lahko izvaja samo pri hospitaliziranih bolnikih, saj zahteva longitudinalno obremenjevanje bolnika in spremljanje njegovega odziva skozi več dni in v diurnalnih časovnih razmakih.

Provokacijske teste delamo le tedaj, če anamneza in kožni testi niso bili dovolj jasni. Alergen nanašamo na mesto, kjer se bolezen po anamnezi pojavlja (nos, oči, bronhi, prebavila).

## Preiskave in vitro

Atopijska alergija je posredovana predvsem s protitelesi iz razreda IgE. IgE imajo značilno kemijsko zgradbo in sposobnost, da se vežejo na bazofilce in mastocite. Tako se nahajajo pri bolnikih z alergijo v serumu in trdno vezani na površino bazofilcev in mastocitov.

S postopki in vitro se lahko ugotavlja v serumu celotne in za alergene specifične IgE, na celicah pa sproščanje histamina ter degranulacijo bazofilcev.

## Ugotavljanje IgE v serumu

V serumu se navadno nahajajo v zelo majhnih količinah. Ugotavljamo jih z imunološkimi metodami. Diagnostični reagenti so protitelesa proti IgE. Izdelana so v preskusnih živalicah (kunci, miške, koze) in so poliklonska ali pa – od uvedbe hibridomske tehnologije leta 1975 – tudi monoklonska. Protitelesa proti IgE so označena z radioizotopi ali z encimi in tako obstajata dve veliki skupini diagnostičnih testov: RIA (radioimmuno assay) in EIA (enzymeimmuno assay). Diagnostični reagenti, ki so označeni z izotopi, imajo kratko življenjsko dobo in njihovo uporabo ureja zakon. Za ugotavljanje rezultatov se uporablja števec gama. Nasprotno pa imajo reagenti, ki so označeni z encimom, daljšo življenjsko dobo in njihove uporabe ne ureja zakon. Ti lastnosti sta omogočili, da so nastale številne praktične izvedbe EIA. So lahko avtomatizirane in imajo različne fotometrične sisteme za odkrivanje barvnih oziroma fluorescentnih reakcij, ki so odvisne od substrata, na katerega deluje encim. Uporabljajo se različni fotometri, čitalniki ELISA in fluorometri. Nekateri postopki so tudi tako preprosti, da se barvne reakcije ocenjuje s prostim očesom in rezultate označuje semikvantitativno (npr. IgE Quick). Diagnostični kiti so poimenovani glede na označenost reagentov, na način vezave in vrsto substrata. Navadno se uporablja kratice. Tolmač nekaterih najpogostejših kritic se nahaja v tabeli 10.

Tab. 10. Tolmač nekaterih najpogostejših kritic.

RIA	– radioimunski test
RIST	– radioimunosorbentni test (za celotne IgE)
PRIST	– papirni radioimunosorbentni test (za celotne IgE)
RIA-RAST (Phadebas RAST)	– radioalergosorbens test (za specifične IgE z radioizotopno metodo)
EIA-RAST (Phadezym RAST)	– encimski alergosorbens test (za specifične IgE z encimsko metodo)
EIA	– encimski imunski test
FIA oz. FEIA	– fluorescentni encimski imunski test
FAST	– fluorescentni alergosorbentni test (za celotne in specifične IgE)

## Ugotavljanje celotnih IgE

V našem laboratoriju ugotavljamo celotne IgE od leta 1987 s testom FAST (fluorescentni alergosorbentni test). Po zaporedju vezav IgE iz bolnikovega seruma z anti IgE na nosilcu in nato z anti IgE, ki je označen z encimom, nastane sendvič. Po dodatku fluorogenega substrata nastane fluorescenca, ki je proporcionalna koncentraciji IgE v bolnikovem serumu. Meri se s fluorometrom, ki ima vgrajene mikroprocesorje za transformacijo fluorescenca v bolnikovem serumu glede na fluorescenco kalibratorjev. Rezultat je izražen v enotah (IU) v mililitru seruma. Ena enota pomeni 2,4 ng IgE. Normalni serumi imajo manj kot 100 ng (oz. 41 IU)/ml. Naše meritve IgE v serumih zdravih oseb so se ujemale s to vrednostjo (37,5 IU/ml). Po literaturi je korelacija med RIA in EIA 0,98 do 0,99.

## Ugotavljanje specifičnih IgE

V našem laboratoriju ugotavljamo specifične IgE s tehnikama FAST in semikvantitativno EIA. Diagnostične reagentne za FAST imamo samo za vnaprej dogovorjene študije, kajti smiselno je testiranje večjega števila serumov oz. alergenov, ker se vsakič za kalibriranje porabi standardne reagentne. Specifične IgE je možno ugotavljati proti številnim alergenom (pelodi trav, plevelov, dreves, hišni prah, pršice, plesni, živalski epiteliji, strupi žuželk, nutritivni alergeni). Posamezne serume se lahko pregleduje s panelnim testom IgE Quick. Na vsakem testnem traku je devet alergenov in dve kontroli. S testom IgE Quick se semikvantitativno ugotavlja specifične IgE proti pelodom breze, mačjega repa, leske, ambrozije in divjega pelina ter proti mačjemu in pasjemu epiteliju, proti pršici in alternariji. Na voljo so tudi podobni testni trakovi za pomembnejše nutritivne alergene.

Ni enotnega mnenja o pomenu ugotovljenih IgE za klinično diagnozo. Redko se ugotovijo lažno pozitivni rezultati. Čeprav se uporabljajo zelo občutljive laboratorijske tehnike, so pogosti negativni rezultati pri bolnikih s pozitivnimi kožnimi testi. Naša domača raziskava (5) je že leta 1980 pokazala, da imajo v dokazovanju alergije na pršico večjo diagnostično vrednost kožni testi kot ugotovitve specifičnih IgE (RAST).

## Ugotavljanje atopije

Na voljo so diagnostični reagenti za ugotavljanje specifičnih IgE proti mešanici najpogostejših inhalacijskih alergenov. Izdeluje jih Pharmacia pod imenom Phadiatop. Izdelovalec ne navaja spektra alergenov, vendar so primerjalne raziskave pokazale, da se s tem testom zadovoljivo odkriva atopijo. Tabela 11 navaja, kdaj je primerno določati celotne in specifične IgE, slednje tudi z metodo Phadiatop.

Tab. 11. Praktični pomen določanja IgE.

Celotni IgE	Atopija Prognoza atopije Parazitoza Možen kazalec šibkosti supresije T limfocitov (Mb Hodgkin, malignomi, avtoimune bolezni)
Phadiatop	Atopijska diateza
Specifični IgE	Astma Rinitis in konjunktivitis Atopijski ekcem Atopija na hrano (moka, mleko, jajca) Urtikaria Alergija na zdravila Alergija na pike žuželk

Na tabeli 12 so prikazani rezultati določanja celotnih in specifičnih IgE na Golniku v letu 1992. Rezultati specifičnih IgE na inhalacijske alergene so patološko le malokdaj, kar potrjuje dejstvo, da so vbodni kožni testi bolj smiselni. Na tabeli 13 pa so posebej prikazani naši rezultati specifičnih IgE na tri pogostejše nutritivne alergene v istem letu.

## Ugotavljanje IgE, ki so vezani na celice

Po vezavi IgE na bazofilce in mastocite postanejo celice senzibilizirane. Pri ponovnem stiku z alergenom se le-ta veže na dve sosednji molekuli IgE na površini bazofilca ali mastocita in ju stimulira k izločanju mediatorjev.

Tab. 12. Določanje IgE na Gorniku v letu 1992.

Metoda	Število serumov	Število pozit. rezultatov	Odstotek pozit. rezultatov	
Celotni IgE (pozit. rezult. >40 IU/ml)	FAST	970	536	53
Specifični IgE na inhalacijske alergene	IgE Quick	534		
leska		35	7	
D. pteronissimus		78	15	
epitelij psa		7	1	
epitelij mačke		18	3	
alternaria		2	0,4	
divji petelin		8	1,5	
ambrosia		5	1	
mačji rep		31	6	
breza		29	5	

Tab. 13. Specifični IgE (FAST) na nutritivne alergene na Gorniku leta 1992.

Alergen	Pregledani serumi	Pozitivni rezultati (>0,35 IU/ml)	%
Moka	220	39	18
Mleko	211	73	35
Jajca	198	28	14

### Sproščanje histamina in vitro

Sprane levkocite iz periferne krvi se inkubira z različnimi koncentracijami alergenov. Rezultat je izražen z odstotkom histamina, sproščenega v testu, glede na celotno količino v kontrolnem vzorcu. Ugotovljeno je, da sproščanje histamina dobro korelira s takojšnjo preobčutljivostjo pri bolnikih z alergijo. Kljub temu se test ne uporablja v klinični praksi, ker so potrebne večje količine krvi in tudi postopek je dolgotrajen in tehnično zapleten.

### Degranulacija bazofilcev

Obogateni levkociti iz periferne krvi se nanesejo na predmetna stekelca, kjer so različni alergeni. Mikroskopsko se ugotavlja zmanjšanje števila granulocitov, ki imajo granule obarvane s toluidinskim modrilom.

Pri oceni rezultatov in vitro preiskav je treba poznati korelacijo tako pozitivnih kot negativnih rezultatov z anamnezo. Ugotavljanje specifičnih IgE daje do 20% lažno negativnih in skoraj

prav toliko lažno pozitivnih rezultatov. Splošno ujemanje naj bi bilo okrog 70%. Sproščanje histamina naj bi se ujemale v približno 90% z anamnezo.

Na področju preiskav in vitro napredujeta znanost in tehnologija tako glede spektra in čistoče alergenov kot tudi laboratorijske tehnike. Vedno bolj se uporabljajo monoklonska protitelesa, zdravju neškodljivi reagenti in avtomatizirani postopki.

## Zaključek

Anamneza in še pred njo poznavanje alergogenih snovi, s katerimi se srečuje naš bolnik, sta temelja alergološke diagnostike (sl. 1).



Sl. 1. Pomen postopkov v diagnostiki atopije.

Diagnozo atopije postavimo večinoma s testi in vivo, med katerimi so kožni vbodni testi najbolj v rabi. Teste in vitro dodajamo le v nejasnih primerih in strogo selektivno.

## Literatura

- Hide W. Clinical allergy — state of the art. Br J Clin Pract 1990; 44: 85—7.
- Hopkin JM. Genetics of allergy. Clin Exp Allergy 1989; 19: 263—5.
- Bieber T, Ring J. Allergologische Diagnostik. In: Nolte D ed. Manuale pneumologicum. Diesenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 1992: 1—16.
- Kroidl RF. In-vivo-Methoden der praktischen Allergiediagnostik. Atemw-Lungenkrkh 1992; 18 (Suppl 1): S29—S36.
- Furlan-Hrabar J. Preučitev korelacije med količino specifičnih reaginov proti pršici Dermatophagoides pteronyssinus in med rezultati provokacijskih bronhialnih in kožnih testov pri astmatikih. Disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1980.
- Wahl R. In-vitro-Methoden der Allergiediagnostik. Atemw-Lungenkrkh 1992; 18 (Suppl 1): S37—S40.
- Erfmeyer JE, Blaiss MS. Proving penicillin allergy. Postgrad Med 1990; 87: 33—41.
- Wuthrich B. Nahrungsmittelallergien. Internist 1986; 27: 362—71.
- Jorde W, Schata M. Nahrungsmittel-allergie. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 1991.
- Schata M, Jorde W. Allergische Erkrankungen durch Schimmelpilze. Okologische Hinweise zur Diagnostik. München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 1989.

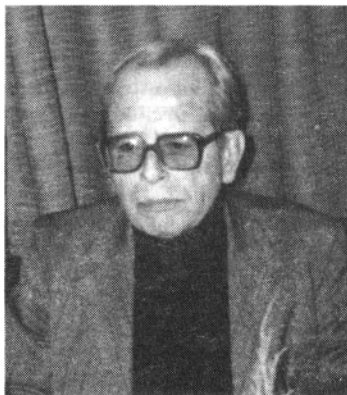
## Nekrologi

## DR. TEODOR PICHLER

*Jože Grošelj*

Zadnjega avgusta je na Lošinj, kjer je najrajši preživel letni dopust, sklenil svojo življenjsko pot upokojeni zdravnik-internist Psihiatrične klinike Ljubljana-Polje dr. Teodor Pichler.

Rodil se je 15. 2. 1926 v Zagrebu, od tretjega do petnajstega leta pa je živel v Beogradu, kjer je končal osnovno šolo in pet razredov gimnazije. Maturiral je l. 1944 v Zagrebu, kjer je l. 1952 tudi dokončal študij medicine, pet let kasneje pa opravil še specialistični izpit iz interne medicine. Služboval je nato v Trbovljah, Novem mestu ter na Polikliniki v Ljubljani, kjer je večkrat vodil diagnostično postajo. Bil je tudi član in predsednik zdravniških komisij socialnega zavarovanja. V času zaposlitve na Interni kliniki je imel predavanja na strokovnih sestankih, deloval pa je tudi kot honorarni asistent. Na jugoslovanskih kongresih je nastopal z referati s področja gastroenterologije. Od l. 1965 do 1970 je delal kot internist v kantonalni psihiatrični bolnišnici v Schaffhausnu v Švici, kjer je tudi predaval na šoli za medicinske sestre.



L. 1970 je krajši čas služboval v zdravilišču Dobrna, naslednje leto pa se je zaposlil v Univerzitetni psihiatrični kliniki Ljubljana-Polje, kjer je tudi dočkal upokojitev.

Dr. Pichler je bil v zadnjih letih službovanja v Psihiatrični kliniki v Polju predstojnik medicinskih skupnih služb. Ohranjal je vezi z matično Interno kliniko, s katero je kot strokovnjak, posebno na področju gastroenterologije, tudi aktivno sodeloval.

Pred poldrugim letom je odšel v zaslužen pokoj. Ohranil je živo zanimanje za strokovna dogajanja v ustanovi, ki ji je posvetil 21 let svojega življenja in bil veskozi pripravljen ponuditi svoje znanje in bogate strokovne izkušnje za dobrobit bolnika.

V življenju mu ni bilo nič prizaneseno in doživljal je udarce usode, najhujšega gotovo l. 1981, ko je v letalski nesreči na Korziki izgubil svojega sina in snaho. Težke življenjske preizkušnje so načele njegovo zdravje in z zahrbtno kronično boleznijo se je spopadal do svojega zadnjega dne, ko mu je v tihoti noči srce dokončno omagalo.

Ko razmišljamo o njegovem liku človeka in zdravnika, se zamislimo nad neusmiljeno usodo, ki je sooblikovala značaj, za koga morda nekoliko odljuden in nepristopen. Vendar pa je bil v družbi duhovit, iskrih misli in pronicljiv. Bil je cenjen kot strokovnjak, široko razgledan v medicini, z bogatim znanjem in izkušnjami, ki jih je prenašal na mlajše kolege. Nikdar ni podlegel skušnjavam polipragmatizacije in se je dosledno držal ciljanega zdravljenja. Prav tako je bil glede preiskav in terapevtskih postopkov racionalen, uporabljajoč le tiste, ki so bile neobhodno potrebne, s čimer je koristil tako bolniku kot socialnemu zavarovanju. Osebnost je bil skromen in ni iskal publicitete. Kot vodja službe je strpno reševal konflikte in se zavzemal za kolegialne odnose. Do bolnikov je ohranjal korektnost, dosledno upošteval načela medicinske

etike, ki ne pozna vrednostnega rangiranja med »somatskim« in »duševnim« bolnikom.

Dr. Pichler je bil pokončen in načelen človek in takšen nam bo ostal v spominu.

## Medikohistorična rubrika

## PEGAVICA – TREBUŠNI TIFUS\*

*Bogomil Vargazon*

Dne 23. novembra 1992 je bila v naših časopisih objavljena naslednja vest: »Sarajevo, 22. novembra (Reuter). Svetovna zdravstvena organizacija je uradno potrdila novice, da se je med begunci v bližini Travnika pojavil tifus. Prav tako so odkrili primere te boleznii v Jajcu, Zenici in Kaknju.«

Čeprav iz teksta ni razvidno, kateri tifus je mišljen, so dodatni epidemiološki podatki potrdili, da so to bili primeri trebušnega tifusa. Ni pa mogoče izključiti možnosti, da so bili vmes tudi bolniki s pegavico oziroma pegavim tifusom. Ta bolezen je sicer v jugoslovanskih republikah v glavnem izkoreninjena, se pa občasno v nekaterih predelih Bosne in na Kosovu še vedno pojavljajo sporadični primeri in tudi manjše epidemije te izjemno nevarne nalezljive bolezni. V prvi svetovni vojni je do konca leta 1915 v Srbiji umrlo približno 150.000 ljudi, umrla pa je tudi več kot polovica srbskih zdravnikov in veliko število drugega zdravstvenega osebja, ker je zaradi izčrpanosti, gladu in množične okužbe bolezen potekala v izredno hudi obliki z veliko smrtnostjo. V vseh vojnih letih so naši narodi izgubili zaradi pegavice približno 800.000 ljudi (1).

V času druge svetovne vojne pegavica tudi Nemčiji ni prizanesla. Huda epidemija je izbruhnila leta 1941 v istem letnem času kot letos v Bosni, zlasti v številnih taboriščih ruskih vojnih ujetnikov in v koncentracijskih taboriščih. Število zbolelih in umrlih zaradi pegavice v Nemčiji ni znano, ker je bil glavni razlog umiranja pomanjkanje hrane, zlasti beljakovin. Bolnike so zdravili razen ruskih zdravnikov tudi ujetniki zdravniki drugih narodnosti, med njimi tudi Jugoslavani.

Eden prvih zbolelih in umrlih je bil tudi Slovenec dr. Avguštin Maraž, roj. 10. 08. 1907 v Gorici. Ker je moral v Italijo odslužiti vojaški rok, je izgubil več let. V Ljubljani je maturiral leta 1931 na II. državni realni gimnaziji in se jeseni vpisal na Medicinsko fakulteto v Ljubljani. Po končanih petih semestrih je bil en semester vpisan na Medicinski fakulteti v Zagrebu, nato je nadaljeval in končal študij v Innsbrucku.

Po opravljenem stažu se je zaposlil na tedanjem Banovinskem zavodu za raziskovanje in zdravljenje novotvorb. V začetku vojne so ga menda Nemci ujeli v Celju in odpeljali v ujetništvo. Pokojnikov sošolec s poljanske gimnazije in kolega na Medicinski fakulteti prof. dr. Edvard Pohar se spominja iz pripovedovanja, da je jeseni 1941 zdravil pegavične bolnike v Düsseldorfu, kjer se je okužil in umrl. Vest je pretresla njegovo rodbino in prijatelje, ki so v velikem številu prisostvovali v Ljubljani maši zadušnici.

Epidemija pegavice v jugovzhodnih predelih Jugoslavije se je pojavila nenadoma jeseni leta 1941. 15. maja 1942 je v Zboru liječnika v Zagrebu predaval doc. Mihaljević, takrat predstojnik Infekcijskega oddelka bolnišnice v Osijeku, o krvni sliki pri pegavici. Predavanje je bilo objavljeno v Liječničkem vjesniku junija 1942 (2), vendar pa avtorji ne navajajo števila zdravljenih bolnikov in tudi ne smrtnosti. Te podatke navajata prispevka v prvi številki istega glasila leta 1943 (3, 4).

\* Zahvaljujem se prim. dr. Pavli Lah za zbiranje biografskih podatkov.

V prvem poročilu avtor opisuje svoja opažanja v začasni epidemiološki bolnišnici v Slavonskem brodu in velikem zbirnem centru žensk in otrok, od katerih je 80% imelo pegavico. Pri ženskah iz Bosne je bil potek bolezni lažji kot pri bolnikih iz drugih krajev. Avtor Čečeda opisuje svoja opažanja pri približno 3000 bolnikih, pri katerih je bila smrtnost 15%. Pri bolnih iz krajev z endemično pegavico je bila rekonvalescenca kratka, pri bolnikih iz drugih krajev pa včasih zelo dolga. V hrvaškem prostoru se je epidemija zlasti razširila marca 1943, med ofenzivo, ko so se množice beguncev vračale iz bosanskih krajev čez Liko, Kordun, Banijo na svoje domove na osvobojenem ozemlju. Čeprav so bile za boj proti epidemiji sestavljene številne zdravstvene ekipe, ki so se hitro zmanjšale ali celo razpadale, ker so njihovi člani pogosto sami zboleli za pegavico. Kakšne razsežnosti je zavzela tedanja epidemija, povedo številke zbolelih med civilnim prebivalstvom Korduna (bolnih 20.611, umrlih 3325) ter pri vojaki Korduna, Banije, Like, Gorskega Kotarja (bolnih 3650, umrlih 82) (5). Tudi sicer je bila umrljivost v tej epidemiji med civilnim prebivalstvom na Hrvaškem in v Bosni mnogo večja kot med partizani. Žrtev epidemije je bil tudi kolega dr. Jože Gabrovšek, s katerim sva skupaj začela študij medicine v Ljubljani.

Dr. Jože Gabrovšek, roj. leta 1915 v Ljubljani, je promoviral leta 1939 v Beogradu. Bil je zelo nadarjen, delaven in vsestransko razgledan. Kot medicinec je aktivno sodeloval v študentskih organizacijah, zlasti v Društvu medicincev. Bil je prvi zdravnik, ki je že 17. julija 1941 odšel v partizane s Stanetom Žagarjem, tedaj članom glavnega poveljstva NOV. Dr. Gabrovšek je po ustanovitvi Cankarjevega bataljona 5. 8. 1941 postal bataljonski zdravnik, komandant bataljona je bil Jože Gregorčič. Po srditih napadih na bataljon se je dr. Gabrovšek vrnil v Ljubljano in kmalu nato je v začetku septembra nastopil službo zdravnika splošne medicine v Gerovem. V začetku junija 1942 so ga Italijani zaprli na Reki. Po izpustitvi se je zaposlil pri Bolniški blagajni (urad za zavarovanje delavcev). Ker je ves čas sodeloval pri osvobodilnem gibanju, se je pred ponovno aretacijo umaknil na osvobojeno ozemlje, kjer je bil odrejen za zdravnika v partizanski bolnišnici v primorski Goranski diviziji v bolnišnici št. 6 v Drežnici, pete vojne operativne cone. Zaradi ofenzive in epidemije pegavice so morali povečati bolnišnične oddelke in ustanovljati nove. V marčni ofenzivi leta 1943 so za sedem dni premostili ranjence na Javorico in v Mošunje, kjer so bile barake izven vasi. Bolnišnice so bile takrat prenatrane, ni bilo vode, obstajala je bolnišnična endemija. Od zdravnikov je najprej zbolel dr. Mate Sobol, za njim dr. Emanuel Weiss, ki ga je zamenjal Albin Šivic, sedaj polkovnik v pokojju. V maju 1943 je iz Delnic prišel dr. Forenbacher, iz Otočca dr. Mladen Mileusić in dr. Jože Gabrovšek. Tudi ti so zboleli, dr. Gabrovšek je na koncu maja umrl. Žena Mimi in 49-letna hčerka, inženirka kemije, živita na Reki. Dr. Gabrovšek ima v Drežnici spominsko sobo, po njem se imenuje ulica v Vežici.

#### Literatura

1. Todorović K. Pjegavac i druge riketsioze. Medicinska enciklopedija. 5. knjiga. Zagreb: Jugoslovenski leksikografski zavod, 1970: 260–6.
2. Mihaljević F, Radičev B. Krvna slika kod pjegavca. Lij Vjes 1942; 64: 227–34.
3. Rukavina V. Neka opažanja o pjegavcu. Lij Vjes 1943; 65: 16–21.
4. Čečeda R. O pjegavcu. Lij Vjes 1943; 65: 21–3.
5. Maseš-Vučemilović C. Prikaz dela civilne epidemiološke ekipe na osvobojenem ozemlju Korduna od julija do decembra 1943. leta. I. del. Zdrav Vestn 1982; 51: 420–2.

#### Mednarodno sodelovanje

## MEDNARODNI KOMORNI SESTANEK ZA KARDIOVASKULARNO DINAMIKO

### DELAVNICA ZA KARDIOVASKULARNO DINAMIKO

na Inštitutu za fiziologijo Medicinske fakultete  
v Ljubljani, 2. septembra 1993

*Gojmir Južnič*

Vršil se je pod okriljem Evropskega društva za neinvazivno kardiovaskularno dinamiko (KVD). To je bil od 1. 1974 četrti ljubljanski simpozij za KVD. Vsi so bili na Fiziološkem inštitutu: prvi je bil 19. septembra 1974, drugi 30. maja 1990, tretji 16. septembra 1991 (ta je bil zaradi vojnih razmer prestavljen v Tinje na Koroškem), četrti pa sedaj, 2. septembra 1993.

Iz iste ustanove sta bila na Univerzi v Ljubljani organizirana dva evropska kongresa za KVD: osmi je bil 5.–8. aprila 1971, enajsti pa 20.–22. marca 1978. Vsi so bili v angleškem jeziku; dogajanja na 8. in 11. kongresu so bila po kongresu tiskana pri založbi Karger v Švici, dogajanja 1974 in v Tinjah na Koroškem so bila tiskana že pred simpozijem, v okviru Medicinskih razgledov v Ljubljani; referati (razen referatov obeh gostov) na četrtem simpoziju v Ljubljani so bili natisnjeni na Inštitutu za fiziologijo pred simpozijem.

Osrednji referat je imel profesor Abraham Noordergraaf iz Pensilvanijske univerze v Filadelfiji. V Ljubljani je bil že na 8. in 11. Evropskem kongresu za KVD. Ustanovil je obe evropski društvi za KVD in mednarodno društvo za KVD. Na letošnjem simpoziju je sodeloval profesor Thomas Kenner, dekan Medicinske fakultete univerze in predstojnik fiziološkega inštituta v Gradcu.

Glede na tematiko omenimo najprej dvoje: A. Noordergraaf je govoril o matematičnem pristupu k problemom makro- in mikrocirkulacije srčne mišice. To je področje, ki ga lahko obdelamo z uporabo velikih računalnikov, če smo uspeli napraviti primerne matematične modele. O podobnem pristupu k dvema problemoma v okviru kardiovaskularnega sistema je govoril profesor Vito Starc, predstojnik Fiziološkega inštituta MF v Ljubljani. 1. Kako študirati lastnosti intramiokardnega kolagena z opazovanjem in meritvijo vedenja levega ventrikla v diastoli. Gre za izredno prefinjeno eksperimentalno merilno tehniko na ventriklu (stopenjska polnitev in praznitev levega ventrikla) eksperimentalne živali. Podatki so bili sprotno vnašani v računalnik in potem grafično prikazani. Kasneje je bila izdelana cela vrsta matematičnih modelov, ki temeljijo na mehnični predstavitvi. Na simpoziju je bil prikazan predvsem eden in na tej osnovi preverjeno celotno dogajanje. S takim pristopom je zdaj možno izvesti množico simulacij in študirati lastnosti tkiva na nivoju makromolekul, tudi v povezavi z gensko fiksiranimi stanji. S tem lahko dogajanja tudi napovedujemo. Demonstracija na zaslonu računalnika odpira bogato preverjanje modelov. 2. Kako na podlagi natančnih merenj na področju PR intervala v visokoločljivem elektrokardiogramu pokazati optimalno prevajanje vzburjenja po prevodnem sistemu srca glede na frekvenco utripanja srca. Presenetljivo je, da je možno individualno specifično ugotoviti najbolj primerno frekvenco. Pri tem je možno na matematično statistični način zanesljivo razčleniti eksperimentalne podatke.

Oton Marc je poročal o zanimivem mehničnem modelu za simulacijo sfigmomanometričnega signala, kar omogoča preučevanje statične in dinamične lastnosti merilne manšete za merjenje krvnega tlaka v arteriji na neinvaziven način. To je nadaljevanje preučevanja podajnosti arterij, ki je bilo predstavljeno v Tinjah I. 1991 in v Gradcu I. 1992. Noordergraafov učenec Drzewiecki je v zadnjih letih veliko preučeval genezo Korotkovljevih tonov, kar sodi v isto tematiko.



Žare FINDERLE iz skupine profesorja Martina ŠTRUCLA je poročal o mehanizmu odgovora tkiva na okluzijo, kar lahko uspešno zasledujemo z lasersko tokometrijo. Matematična obdelava različnih tipov oscilacij toka daje tu koristne rezultate.

Posebno področje simpozija je bila balistokardiografija v stanju breztežnosti, ki se pojavlja v poletih v vsemirje. O tem sta govorila profesor Thomas KENNER iz Gradca in profesor Gojmir JUŽNIČ iz Ljubljane. Thomas Kenner je govoril o uporabi krivulje pospeška BKG krivulje, Gojmir Južnič pa o krivulji premika. Poudarjeno je bilo specifično dogajanje v krvnem obtoku v breztežnosti: premik tekočine iz spodnjih udov v gornje predele telesa. Dogovorili so se, da bodo preučevali te spremembe v spremenjenih laboratorijskih pogojih na zemlji. Pobudo o tem je dal pred dvema letoma v Tinjah profesor Roman Mihailovič Baevsky v sodelovanju s profesorjem Kennerjem. Potekajo dogovori za publikacijo o balistokardiografiji v novih pogojih, ki so nastali s poletji v vsemirje. Dogovarjajo se Noordergraaf, Baevsky, Južnič.

Referati so trajali do 16.00, diskusije so se nadaljevale do večera v neformalni obliki; pri tem so mladi raziskovalci imeli priložnost razvijati misli o svojih problemih. Noordergraaf in Kenner sta s pohvalo spremljala njihove misli. Izkazala sta se kot odlična gostujoča profesorja. Gostje so se ob 19.00 odpeljali iz Ljubljane. Marsikaj je bilo razčiščenega v teh razgovorih, predvsem zaradi navzočnosti profesorjev Noordergraafa in Kennerja, ki je dovoljevala poglobljene razgovore. Zlasti profesor Noordergraaf je ponovno in v resnici bilt gostujoči profesor, saj je od l. 1961 (simpozij o BKG v Bonnu) neštetokrat izkazal podporo našim raziskavam na področju kardiovaskularne dinamike. Morda bo to sodelovanje kmalu preraslo tudi neformalne okvire. Podobno velja tudi za sodelovanje s fiziološkim inštitutom univerze v Gradcu (profesor Kenner). Konkretna povezava že obstajajo.

Na simpoziju je bila obravnavana vsa tematika raziskav, ki jih financira Ministrstvo za znanost in tehnologijo (polje Srce in žilje) R Slovenije in se giblje na najvišjem mednarodnem nivoju. To velja tudi za študij cilindričnosti pri akciji levega ventrikla (G. Južnič). Slednja je našla pomemben odziv letos na 5. Svetovnem kongresu za kardiovaskularno dinamiko v Piscataway (ZDA, profesor Drzewiecki).

## Delo SZD

### SEJA UREDNIŠTVA ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

Poleg rednih, časovno neopredeljenih sestankov v uredništvu in skoraj vsakodnevnih pogovorov in dogovorov urednikov po telefonu se je uredništvo Zdravniškega vestnika (ZV) v preteklem letu odločilo, da se dvakrat v letu sestane zunaj Ljubljane. Dvakrat je bil gostoljubni organizator sej doc. dr. Anton Prijatelj. Prvič v Kobjeglavu in drugič v gradu Dobrovo.

1. oktobra 1993 se je uredništvo sestalo v Atomskih Toplicah. Vlogi prijaznih gostiteljev sta tokrat prevzela prim. dr. Jože Arzenšek in dr. Lojze Medved.

Vsi uredniki so se aktivno vključili v analizo polletnega dela in menili, da ZV zadovoljivo sledi usmeritvam, ki so bile sprejete. Te so:

- zadovoljevanje strokovnih potreb slovenskega zdravništva,
- objavljanje strokovnih in raziskovalnih prispevkov slovenskih zdravnikov, in s tem povezano mednarodno priznavanje slovenske medicine,
- pokrivanje intelektualnih, kulturnih in društvenih potreb najširšega kroga slovenskega zdravništva.

Prvih osem števil ZV je bilo med bralci sprejeto dobro, sicer brez kakšnih večjih odmevov, razen številke 7–8, ki je izšla ob 20-letnici

posteljne zgradbe Kliničnega centra v Ljubljani. Neznani pisec je v Književnih listih, prilogi Dela, napisal slavonspev konceptu in vsebini številke.

Do konca leta izidejo še: številka Hematološke klinike v Ljubljani (9), številka Medicinske fakultete v Ljubljani (10), pomurska številka (predvidoma 11) in mariborska številka (predvidoma 12), poleg tega še suplement Nevrofiziološki vidiki vidnega sistema (v celoti v angleščini) in suplement Združenja kirurgov Slovenije. Uredništvo bo skrbelo, da bo imelo vedno pripravljeno »rezervno« številko, s katero bo lahko nadomestilo načrtovano številko, kadar ne bi pravočasno »dozorela«.

Novo odprta rubrika »Vprašanja-dileme-rešitve-perspektive« po mnenju uredništva prinaša možnost za razpravo in primerjanje mnenj, pa morda celo nakazane rešitve za aktualna vprašanja, s katerimi se srečujejo zdravniki ob svojem vsakdanjem delu.

Uredništvu je uspelo doseči izhajanje revije v tekočem mesecu, želi pa, da bi ZV izhajal v sredini tekočega meseca. S tem bi že uveljavljeni »zeleni listi« z obvestili še pridobili na ažurnosti. Žal pa organizatorji strokovnih, kulturnih in podobnih srečanj premalo izkoriščajo možnost najave teh. Za to prilogo zadolženi urednik Tomaž Žgur poziva vse organizatorje v sekcijah in društvih, da mu pošiljajo najave srečanj za pol leta naprej.

Razveseljivo število raziskovalnih, strokovnih in preglednih prispevkov, ki prispejejo v uredništvo, je v glavnem rezultat vzpodbujanja avtorjev k pisanju, uredništvo pa pogreša prispevke za drugi del revije (jubileje, nekrologe, obletnice, poročila s strokovnih srečanj, dela v društvih in sekcijah, prikaze novih knjig itd.). Prav tako bi želeli v uredništvu dobiti kaj več informacij o zdravnikih, ki se poleg svojega poklicnega dela ukvarjajo tudi s kako zanimivo dejavnostjo (fotografijo, slikarstvom, kiparstvom, poezijo itd.).

Dokaj uspešno je vzpostavljeno sodelovanje s farmacevtskimi tvrdkami in nekaterimi drugimi podjetji, ki v ZV objavljajo oglase (v prihodnjem letu bodo ti tudi barvni). Uredništvo pa bi želelo dobiti kaj več obvestil iz slovenskih naravnih zdravilišč, pa naj si bo to o dejavnosti posameznega zdravilišča, sestavi in uporabnosti vode, pa do morebitnih ugodnosti za člane Slovenskega zdravniškega društva. Ko že govorimo o ugodnostih: člani Slovenskega zdravniškega društva, ki bi želeli vedeti, kaj jim lahko nudijo terme v Atomskih Toplicah, naj se oglasijo pri dr. Medvedu, ki jim bo rad pomagal.

## Novе knjige

### PRIKAZI

#### *Pedijatrija*

B. Bachmair: *TV-Kids*. Ravensburger Buchverlag Otto Maier GmbH, Ravensburg 1993. 128 strani, več fotografij in risb.

Čeprav je večina današnjih staršev že zrasla in včasih celo dozorela ob televizijskih ekranih, skoraj nihče ne ve natančno, kako ta moderni komunikacijski medij pravzaprav deluje na otrokov duševni razvoj. In prav na to vprašanje želi odgovoriti pričujoče delo docenta za vzgojeslovje in medijsko pedagogiko na univerzi v Kasslu dr. Bena Bachmaira.

Knjiga televizije nikakor ne obsoja, pač pa skuša ob razčlenjevanju različnih serij – mnoge so znane tudi pri nas – staršem in vzgojiteljem svetovati, kako naj to danost sprejmejo in jo koristno vgradijo v vsakdan svojih otrok. To pa je precej težka naloga, saj zahteva temeljito poznavanje otroške duše, ki sprejema sporočila risank in igranih filmov na TV-zaslону podobno, kot se je dogajalo prejšnjim generacijam ob poslušanju bolj ali manj napetih pa tudi grozljivih pravljic. Gre torej za iskanje identitete, za integriranje

videnega in slišnega v otrokovo življenje, v njegovo razmišljanje in čustvovanje, kar potem ta vgradi tudi v svojo igro, razgovore in zabavo. Asociativno, s fantazijo predelana otroška doživetja z ekrana (ko so moralna načela v ozadju!) bi odrasli morali sprejemati – predvsem pa jim prisluhniti, saj lahko pomenijo tudi posredno sporočilo o morebitnih otrokovih stiskah. Malim gledalcem moramo sicer pomagati najti dobre oddaje, po drugi strani pa jih je treba spodbujati, da školjive prikaze, recimo nasilje, odklanjajo kot model resničnega življenja. Pri tem je bolje, da otroke poslušamo, kot da jim vsiljujemo svoje, odraslo mnenje. Sicer pa mali gledalci taka doživetja najlaže predelajo v igri in razgovoru s sovrstniki. Avtor citira znanega ameriškega psihiatra B. Bettelheima, ki pravi, da otroci potrebujejo snov za agresivno in maščevalno sanjarjenje, saj le tako lahko nadomestno izživijo svoje napadalne občutke, ne da bi prizadeli svoje najbližje. Starši in vzgojitelji morajo vsekakor poskrbeti, da doživlja otrok občutja lastne identitete ter varnosti še kje drugje, ne le pred svetlečim »oknom v namišljeni svet«. To pa pomeni kar precej truda, saj lahko le neposredna človeška bližina in toplota tekmujeta z barvitim, svetlečim medijem, ki je mnogokrat koristen življenjski sopotnik, večkrat pa tudi pisan ništrc.

*Jurij Kurillo*

### *Sevanje*

Tomaž Fortuna: *Življenje s sevanjem*. Knjižna zbirka Delo + varnost št. 105, Zavod Republike Slovenije za varstvo pri delu, Ljubljana 1992, 68 strani.

Zdravnikom redko pridejo v roke knjige, ki niso neposredno povezane z najožjo stroko. Bolj po naključju mi je ta knjižica prišla pred oči. Ker sem skoraj vso delovno dobo delal z odprtimi viri ionizirajočega sevanja, sem jo še z večjim zanimanjem prebral. Avtor je zahtevno snov predstavil v kratkih in preglednih poglavjih s številnimi preglednicami in nazornimi slikami. To daje knjižici veliko uporabnost tudi pri vsakdanji rabi. Bojim se, da je mnogi ne bodo videli, čeprav bi jo potreboval vsak zdravstveni delavec, da bi razumel bistvo varstva pred sevanji. Znebili bi se tudi mnogih nepotrebnih strahov, ki v javnosti obdajajo različne vire sevanja. V množičnih medijih včasih vidim in slišim prave neumnosti, ki jih trosijo novinarji brez znanja in odgovornosti. Zato bi njim najprej priporočil, da bi to knjigo prebrali in se iz nje kaj naučili. Napisana je tako poljudno in strokovno neoporečno, da lahko knjižico koristno uporabi vsak s srednješolskim znanjem.

Avtor je najprej predstavil fizikalne osnove sevanj, opisal je tudi vsa neionizirajoča sevanja in tveganja zaradi izpostavljenosti sevanju. Od vseh preglednic se mi zdi najpomembnejša tista, ki pokaže deleže posameznih vrst sevanja, ki delujejo na človeka. Ko vidimo, da je 87% vseh sevanj iz naravnega okolja, bi morali tudi novinarji to predstaviti ljudem in ne panično precenjevati nevarnosti, ki izvirajo iz umetnih virov. Zdravniki pa se moramo zamisliti nad tem, da je 12% prejetih doz ionizirajočega sevanja iz medicinske uporabe teh virov. Naša dolžnost je, da delež medicinskih sevanj čim bolj zmanjšamo in bolnikov ne pošiljamo brez potrebe na preiskave, ki jih sevalno obremenjujejo. Za zdravnika mora biti načelo, da naj bodo sevalne doze »tako nizke, kot je razumno dosegljivo (ALARA)«, primarno vodilo pri odločanju za preiskave z viri sevanja. Pomembna so še poglavja o medicinskih virih sevanja, poklicni izpostavljenosti in o radiološkem varstvu. Ob koncu so razvrščeni še simboli in enote, ki se uporabljajo v radiološkem varstvu in tudi slovarček izrazov, ki napravi knjigo še bolj uporabno.

Avtorju vse pohvale, zdravnikom pa priporočilo za skrbno branje in upoštevanje vseh nasvetov, ki jih je dal pisec.

*Janez Burnik*

### *Interna medicina*

Zijad Duraković i suradnici: *Elektrokardiogram za studente i liječnike*. Založba Naprijed, Zagreb 1993. 388 strani, 286 slik, 52 tabel, naklada 1500 izvodov.

Znanje s področja elektrokardiografije se iz leta v leto množi, metode postajajo vse bolj sodobne, od študenta splošne medicine, kot tudi od vsakega zdravnika pa se zahteva, da o tem poglavju interne medicine nekaj ve. Skoraj vsak klinični pregled bolnika je danes dopolnjen z EKG izvidom.

Izšla je knjiga šestnajstih zagrebških avtorjev, ki so pod uredništvom prof. Durakovića napisali učbenik elektrokardiografije, ki je slikovno izredno bogat, poln ilustracij in tabel. Bibliografija je citirana na koncu vsakega poglavja. Na koncu je zelo pregledno stvarno kazalo ter pregled vsebine po poglavjih. Poglavja so oštevilčena po decimalnem sistemu, do tretje ramifikacije. Slike predstavljajo poleg relativno skromnega števila shem v glavnem lastne EKG posnetke, ki so jih zbirali dolga leta. Sheme so razumljive, slike pa jasne in pregledne, prav tako kot tudi tabele, ki jih je ravno prvašnja mera za dobro preglednost teksta.

Vsebina knjige je razdeljena na devet večjih poglavij. V prvem poglavju je opisanih nekaj zgodovinskih podatkov o nastanku elektrokardiograma (EKG). Sledi fiziološka razlaga nastanka krivulj električne aktivnosti srca. Opisanih je 12 standardnih in nekaj redkeje uporabljenih odvodov. Razloženi so osnovni odkloni in njihove amplitude ter pomen posameznih zobcev in valov ter njihove fiziološke meje. Pojasnjeni so načini izračunavanja srčne frekvenca; priložene so tudi tabele oziroma nomogrami povprečnih PQ in QT intervalov pri raznih frekvencah srca. Kritično je ocenjena občutljivost in specifičnost EKG.

Drugo poglavje obravnava električne osi EKG in znake hipertrofije prekatov oz. preddvorov.

V tretjem, dosti obsežnem poglavju so razložene motnje prevajanja in nastajanja akcijskih potencialov v srcu. Priključena je tudi razlaga o indikacijah za električno stimulacijo srca. V velikem, četrtem poglavju so skrbno opisane spremembe v EKG pri koronarni bolezni srca. V tem poglavju je tudi razprava o obremenilnih testiranjih srca. Tabelarično so podane indikacije in kontraindikacije za obremenilna testiranja. Preprosto, vendar skrbno so opisani dinamični elektrokardiogrami kot Holter, telemetrija ter način in analiza posnetkov EKG po telefonu.

Peto poglavje obravnava spremembe EKG pri boleznih miokarda, perikarda in pljučnega obtoka. Citirani so tudi vplivi zdravil in drugi ekstrakardialni vplivi na EKG.

V šestem poglavju so opisane spremembe EKG pri prirojenih srčnih hibah.

Sedmo poglavje zajema značilnosti EKG in tabelarične normative za otroke, športnike in starejše osebe.

V osmem poglavju avtorji primerjajo študije EKG, ki so bile opravljene v raznih raziskavah po svetu, z lastnimi EKG populacijskimi raziskavami v republiki Hrvaški z ozirom na različna dekadna obdobja in pogostnost sprememb. Upoštevaljoč priporočila iz Minesote, avtorji podajajo navodila za prakso pri odčitavanju in vrednotenju sprememb v EKG. Opisani so razni modeli EKG aparatov, elektrod, kot tudi artefaktov, ki nastanejo pri snemanju in oceni EKG. Opisana je uporaba računalnika ter avtointerpretacije EKG krivulj. Ob tem avtorji nakažejo težave, ki pri interpretaciji EKG z računalnikom lahko nastanejo, ter hkrati nakažejo možnost uporabe aparatov visoke resolucije.

Le bežno se v devetem poglavju dotaknejo osnov vektokardiograma in omenijo osnovne pojme polikardiografije.

Knjigo priporočam vsem, ki EKG pri svojem vsakdanjem delu potrebujejo. Tekst je podan sodobno, kratko in je podprt s sodobnimi referencami. Avtorji so obljubo, da napišejo učbenik študentom in splošnim zdravnikom, zadovoljivo izpolnili.

*Paule Jezeršek*

## Konvencije

*Ženevske konvencije.* Druga, razširjena in izpopolnjena izdaja; zbral in uredil prof. dr. Anton Dolenc, uvod napisal Mirko Jelenič; 215 strani, 18 črno-belih slik in 21 črtežev oziroma prikazov dokumentov, 33,5 × 16,5 cm, broširano; Rdeči križ Slovenije, Ljubljana 1993; okvirna cena ob izidu 3000 SIT.

V letošnjem Tednu Rdečega križa (8–15/5-93) je le-ta z geslom »Dostojanstvo za vsakogar!« opozoril nase in kako potrebno je brez razlikovanja pomagati trpečim, saj poleg dostojanstva potrebujejo zaščito, če so žrtve vojne, pomoč ob naravnih in drugih nesrečah, zdravstveno nego in hrano. Mednarodno gibanje Rdečega križa in Rdečega polmeseca (v muslimanskih deželah) danes združuje že prek 250 milijonov članov v 150-ih nacionalnih društvih dežel vsega sveta. Vse vodi sedem osnovnih pravil in načel: človečnost (humanost) – razumevanje do človeka in vsega živega, nepristranost, nevtralnost (nevmešavanje) in neodvisnost – pomoč ne glede na narodnostne, verske ali kakršnekoli razlike (na primer eni izmed sprtih strani), prostovoljnost, enotnost in univerzalnost (vsestranskost). Pri tem si tako društva, kot člani med seboj pomagajo, kolikor le (z)morejo. V dobrih 130 letih je tako iz prvotne zamisli o pomoči ranjencem v vojni in nedotakljivosti zdravstvenega osebja, ki jih neguje, zraslo močno gibanje, v katerem je naš Rdeči križ Slovenije vključen od 8. 10. 1991 kot enakopravno nacionalno društvo. Njegovi predhodniki pa so delovali na naših tleh že od 1866. leta, vendar do sedaj še nikoli samostojno.

Če pogledamo zadnjo izdajo Leksikona Cankarjeve založbe (Ljubljana 1988), preberemo, da so »ženevske konvencije mednarodne pogodbe iz 1864, 1929 in 1947, namenjene zaščiti ranjencev, vojnih ujetnikov in civilnega prebivalstva v vojnem času«. Kar veliko ljudi ve, da so ta prizadevanja že od prvotne zamisli povezana z nastankom in razvojem Rdečega križa. Kmalu po bitki pri Solferinu (1859) je nastal Mednarodni odbor za pomoč ranjencem (kasnejši Mednarodni odbor Rdečega križa – 1863), ki je pripravil vse potrebno za podpis prve »ženevske konvencije«, ki jo je 1864 podpisalo prvih 12 držav.

Prav v tednu Rdečega križa je izšla tudi druga izdaja Ženevskih konvencij, katerih prva je hitro pošla, še zlasti zaradi aktualnosti med dogajanjem ob osamosvajanju Slovenije, ki so pokazala, kako pomembna so določila teh konvencij in vloge Rdečega križa. V drugi izdaji so na kratko opisani razvoj in dejavnosti slovenskega Rdečega križa. Posebej je poudarjena skrb za spoštovanje konvencij od junijsko-julijske vojne 1991 do mednarodnega priznanja našega Rdečega križa kot enakopravnega in samostojnega nacionalnega društva. Kot takšnega ga opredeljuje tudi nedavno sprejeti Zakon o Rdečem križu Slovenije (Ur. list RS št. 7 z dne 4/2-93), ki je objavljen v celoti na koncu knjige. Prav tako je podan pregled razvoja mednarodnega Rdečega križa in Rdečega polmeseca od

prvih zamisli do danes ter razvoj mednarodnega humanitarnega prava na tem področju. V celoti je objavljen tudi njegov Statut (sprejet na 25. mednarodni konferenci v Ženevi 30/10-1986).

Težišče knjige je v celotnih besedilih najpomembnejših dokumentov, ki jih kratko imenujemo »konvencije« in »protokoli«:

– ženevska konvencija z dne 22. avgusta 1864 za izboljšanje položaja ranjenih v armadah na bojnem polju;

– ženevska konvencija za izboljšanje položaja ranjencev in bolnikov oboroženih sil in vojni z dne 12. avgusta 1949;

– ženevska konvencija za izboljšanje položaja ranjencev, bolnikov in brodolomcev oboroženih sil na morju z dne 12. avgusta 1949;

– ženevska konvencija o ravnanju z vojnimi ujetniki z dne 12. avgusta 1949;

– ženevska konvencija za zaščito civilnih oseb med vojno z dne 12. avgusta 1949;

– zaključni akt diplomatske konference (1974–1977) in »posledična« protokola:

– dopolnilni protokol k ženevskim konvencijam z dne 12. avgusta 1949 o zaščiti žrtev mednarodnih oboroženih spopadov (protokol I) ter

– dopolnilni protokol k ženevskim konvencijam z dne 12. avgusta 1949 o zaščiti žrtev mednarodnih oboroženih spopadov (protokol II).

Posebej sledijo še Pravila v času oboroženega spopada, sprejeta na X. generalni skupščini Svetovnega zdravniškega združenja v Havani, Kuba, 1956. leta; izdana na XI. generalni skupščini v Istanbulu, Turčija, 1957. leta ter dopolnjena na XXXV. generalni skupščini v Benetkah, Italija, 1983. leta.

Poljudnejše dopolnilo k tej – dokaj zahtevni in strokovni – publikaciji pa bodo tudi brošure, ki jih je Rdeči križ Slovenije prav tako izdal ob Tednu: Temeljna načela Rdečega križa in Rdečega polmeseca; Povzetek ženevskih konvencij z dne 12. avgusta 1949 in njihovih dodatnih protokolov; Temeljna pravila mednarodnega humanitarnega prava za reševalce Rdečega križa in Rdečega polmeseca ter Mednarodni odbor Rdečega križa (MORK). Vse navedeno je na voljo na sedežu RKS, Mirje 19, 61001 Ljubljana, p. p. 236, tel.: 061/161-200, faks 224578.

Naj ta malo obsežnejši prikaz tega pomembnega in vsestransko koristnega dela končam še z osebno izkušnjo: kot dolgoletni sodelavec Rdečega križa, predavatelj in izpraševalec na najrazličnejših poljudnih in strokovnih ravneh nisem več v skrbeh, ali bodo slušatelji oziroma kandidati znali odgovoriti na do nedavne zelo nepriljubljeno vprašanje: »Rdeči križ in ženevske konvencije«. Da, bodo, če bodo le hoteli preučiti opisano, dragoceno gradivo, ki bi ga morali spoznati že med študijem. Vsem nam pa bo koristno dopolnilo do sedaj zbranega znanja o tej tako usodni in pomembni tematiki.

*Dušan Repovš*

# Radenska

## ZDRAVILIŠČE

### RADENCI

#### TERMOMINERALNE VODE V RADENSKI, V RADENCIH IN V BANOVCIH

Naravne zdravilne vode so se za zdravstvene namene izkoriščale že zelo dolgo. Že konec 19. stoletja se je pri nas organiziralo zdravljenje številnih kroničnih bolezni s pomočjo termomineralnih vod.

Dobre rezultate so dosegli pri preprečevanju, zdravljenju in rehabilitaciji s pitjem, kopanjem, tuširanjem, izpiranjem, z inhalacijami in oblogami na osnovi termomineralnih vod različne sestave. Mineralnim vodam so pričeli pripisovati zdravilnost v začetku 19. stoletja, ko so napravili prve kvantitativne kemijske analize. Zdravilnost termomineralnih vod so pripisovali tako različnim makroelementom, mikroelementom in elektrolitični disociaciji vod.

Pri kopelih v termomineralni vodi pride do različnih učinkov na organizem: mehanskih, termičnih in kemijskih.

Mehanski učinek je osnovan na vzgonu, kjer je potopljeno telo navidezno lažje zaradi teže izpodrinjene tekočine. (V navadni vodi za 88,6%, v mineralni srednje koncentracije pa za 91,0%). Zato je v vodi olajšano gibanje takšnih sklepov, ki so sicer zaradi boleznih zunaj vode le omejeno gibljivi. Poleg vzgona se pojavljajo še drugi učinki: zmanjševanje prsnega obsega za 1–3,6 cm, respiracijski volumen zraka se zmanjša za cca 20% pri enaki frekvenci dihanja, poveča se diureza itd.

Termični učinek je osnovan na veliki toplotni prevodnosti, kot tudi na majhni toplotni kapaciteti. V vodni kopeli s temperaturo 34 °C se minutni volumen srca poveča za 19%, v kopeli s temperaturo 38 °C pa za 29%, kar se očitno odraža predvsem na izboljšanjem krvnem obtoku na koži. Minutni volumen srca pri temperaturi kopeli 42 °C je 2× večji od normalnega.

Kemijski učinek je osnovan na zmožnosti resorpcije kemijskih sestavin vode skozi kožo. Beljakovine v koži imajo izoelektrično točko pri pH vrednosti 3,7, zato je koža prepustna na katione. Vode z večjo koncentracijo kationov naredijo kožo elektro pozitivno in zato prepustno za anione.

V Zdravilišču v Radencih in Banovcih razpolagamo z različnimi tipi termomineralnih vod, ki se medsebojno razlikujejo po kemijski sestavi, po različnih temperaturah na izvirih in po terapevtskih učinkih.

Vse naše termomineralne vode so bogato mineralizirane, količina netopnih snovi znaša v vodi, ki jo uporabljamo za CO<sub>2</sub> vsebujoče kopeli 3100 mg/l, pri vodi za terapevtsko-rekreativni bazen v Radencih (pretežno zdravilišče za stacionarne zdraviliške goste) je netopnih soli kar 11.000 mg/l, v kopališču v Banovcih pa ima voda 9.140 mg/l netopnih snovi.

Termomineralne vode in njihova sestava v zdraviliščih Radenske

Sestavine (mg/l)	Individualne CO <sub>2</sub> vsebujoče kopeli Radenci	Terapevtsko-rekreativni bazen Radenci	Kopališče Banovci
Na <sup>+</sup>	1820	2215	2699
K <sup>+</sup>	224	520	19
Ca <sup>++</sup>	204	173	3,9
Mg <sup>++</sup>	74,5	142	1
Cl <sup>-</sup>	202,3	160,1	747
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	5375	7527	5936
F <sup>-</sup>	2,2	1,3	7,6
SO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	379,4	179	1,6
CO <sub>2</sub>	1290	1160	-
Temperatura na izviru v °C	29,3	41	51

CO<sub>2</sub>, ki ga je mnogo v delu naših termomineralnih vod se resorbira skozi kožo in pospešuje krvni obtok in resorpcijo soli skozi kožo. Resorpcija natrijevega klorida skozi kožo je lokalni dražljaj, ki povečuje temperaturo in zmanjšuje vnetno-eksudativne procese. Normalizira se reaktivnost vegetativnega živčevja, zmerno se pospešuje delovanje srca, zmanjšuje tlak, izboljšuje prekrvljenost periferije in zmanjšuje se vsebnost glukoze v krvi. Glede na fizikalno-kemijsko sestavo, izkušnje in tudi izsledke lastnih raziskav, priporočamo kopeli in kopanje v naših termomineralnih vodah v Radencih in v Banovcih pri naslednjih stanjih po navodilih našega zdravnika:

- lažja in zmerna arterialna hipertenzija,
- kronične kompenzirane bolezni srca,
- pri rehabilitaciji po infarktu srčne mišice,
- nekatere bolezni perifernega krvnega obtoka,
- pri rehabilitaciji po operacijah srca in krvnega obtoka,
- degenerativne bolezni sklepov in hrbtenice,
- kontrakture sklepov in atrofija mišičja po zlomih,
- stanja rekonvalescence po hudih boleznih,
- kronična vnetja adneksov,
- vnetne bolezni sklepov in hrbtenice, revmatoidni artritis,
- nevrovegetativne motnje.

# fiziološki antacid



prijetnega okusa in dobro prenosljiv

učinkuje hitro in za daljši čas odstrani pekočo bolečino, žgoč občutek in pritisk v želodcu

monosubstanca; v naravi kot mineral

najnižja vsebnost aluminija glede na ostale sodobne antacide

Pri gastritisu



in ulkusu

# Rupurut<sup>®</sup>

hidrotalcit

**Sestava:** V tableti je 0,5 g hidrotalcita, v vrečki suspenzije (= 10 ml) je 1,0 g hidrotalcita. **Doziranje:** Odrasli: 1/2 do 1 uro po jedi, pred spanjem ali pri nastanku želodčnih težav 1 do 2 tableti ali 1 vrečko nerazredčene suspenzije. Otroci (6 do 12 let): polovični odmerek za odrasle. **Kontraindikacije:** Pri moteni funkciji ledvic se je treba izogibati daljši uporabi večjih odmerkov Rupuruta.



Bayer Pharma d.o.o.  
Ljubljana

KT

ENAP  
tablete 5, 10 in 20 mg enalapril maleata  
injekcije 1,25 mg/ml enalaprilata

ENAP-H  
tablete z 10 mg enalapril maleata in  
25 mg hidroklorotiazida



## ZANESLJIVO VARUJE KRVNE ŽILE, SRCE IN LEDVICE

- učinkovito in zmerno znižuje krvni tlak z enkratno dnevno dozo pri večini bolnikov
- značilno zmanjšuje simptome in znake ter podaljšuje življenje bolnikov s kongestivnim srčnim popuščanjem
- povzroča regresijo hipertrofije levega ventrikla in zadebeljene žilne stene
- upočasnjuje napredovanje kroničnih bolezni ledvic
- ohranja kakovost bolnikovega življenja
- Enap-H je najbolj smotrna kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika

**Doziranje in način dajanja:** Tablete Enap: esencialna hipertenzija: Začetna doza znaša 10 mg na dan; običajna vzdrževalna doza je 20 mg na dan v enem ali razdeljeno na dva odmerka. Renovaskularna hipertenzija: Zdravljenje začnemo z dozami po 2,5 do 5 mg na dan in bolnika skrbno opazujemo. Ledvična insuficienca: (serumski kreatinin prek 350 µmol/L) priporočene so začetne doze 2,5 do 5 mg; podaljšati je potrebno presledek med posameznimi vzdrževalnimi dozami in/ali dozo znižati. Kongestivna srčna odpoved: Začetna doza znaša 2,5 do 5 mg; običajna vzdrževalna doza je 10 do 20 mg na dan v dveh odmerkih. Progressivna kronična ledvična bolezen: Bolnika z ledvično insuficienco v zgodnjem stadiju (serumski kreatinin = 200 µmol/L) zdravimo z dozami po 2,5 do 5 mg na dan, če sočasno nima hipertenzije. Pred zdravljenjem z Enapom priporočajo znižanje doze diuretikov in uravnavo hipovolemije in hiponatriemije. **Tablete Enap-H:** 1 do 2 tableti enkrat na dan. **Injekcije Enap:** Zdravljenje z enalaprilatom traja običajno do 48 ur. Enalaprilat dajemo intravensko pet minut v dozi 1,25 mg na 6 ur. Pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki in tistih, pri katerih je očistek kreatinina manjši od 30 ml/min (serumski kreatinin večji od 265 µmol/L), znaša začetna doza enalaprilata 0,625 mg (0,5 ml); dodatne doze po 1,25 mg (1 ml) dajemo nato na 6 ur. Pri prehodu z intravenskega na oralno zdravljenje, je priporočena začetna doza 2,5 do 5 mg enalaprilata enkrat na dan, nato jo po potrebi povečamo. **Stranski učinki:** hipotenzija, glavobol, omotica, utrujenost, slabost, kašelj, izpuščaj, mišični krči. Enap redko povzroči zvišanje uree in kreatinina v serumu. Po končanem zdravljenju se vrednosti normalizirajo. **Kontraindikacije:** Tablete in injekcije Enap: preobčutljivost za zdravilo, nosečnost, dojenje, poznan angionevrotični edem; pri tabletah Enap-H pa še anurija in hudo odpovedovanje ledvične funkcije (serumski kreatinin večji od 265 µmol/L). Uporaba Enapa-H pri otrocih še ni raziskana. **Interakcije:** Ob sočasnem jemanju Enapa in diuretikov, ki zadržujejo kalij, se lahko pojavi povečanje serumske koncentracije kalija. Pri sočasnem jemanju barbituratov, tricikličnih antidepresivov in fenotiazinov se lahko poveča diuretični, natriuretični in antihipertenzivni učinek hidroklorotiazidne sestavine Enapa-H, pri sočasnem jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) pa se lahko ta učinek zmanjša. **Oprema:** Tablete Enap po 5, 10 in 20 mg: folije po 10 v škatlicah po 20. Tablete Enap-H: folije po 10 v škatlici po 20. Injekcije Enap: ampule po 1 ml v škatlici po 5.

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.

# Devizno varčevanje

Že v prejšnjih številkah Zdravniškega vestnika smo se vam kratko predstavili. Naša banka je povezana z eno vodečih avstrijskih bank, kar nam omogoča, da lahko za vas hitro in učinkovito opravljamo vseh vrst storitev po vsem svetu.

Tokrat vam bi radi, poleg storitev, ki vam jih nudimo pri zagonu zasebne zdravniške prakse in nakupih potrebne opreme, predstavili nekatere oblike deviznega varčevanja:

- devizno hranilno knjižico s katero lahko poslužete tudi v določenih enotah Creditanstalta v Avstriji ter v določenih bankah v Italiji;
- različne devizne depozite s spremenljivimi ali fiksnimi obrestmi v valuti, ter časom vezave, ki ga lahko določite sami;
- blagajniške zapise v tujem denarju za pravne osebe s fiksno obrestno mero, prosto izbiro roka zapadlosti in možnostjo predčasnega vnovčenja.

Prednosti vseh vrst deviznih depozitov so:

- varna naložba z visokim realnim donosom,
- izplačilo deviznih obresti za čas vezave,
- možnost pridobitve lombardnega posojila,
- možnost zamenjave potrdil Creditanstalt - Nove banke d.d. za druge oblike naložb v naši banki.

Vse predstavljene oblike deviznega varčevanja, kot tudi ostale bančne storitve, vam nudimo v naših poslovnih enotah:

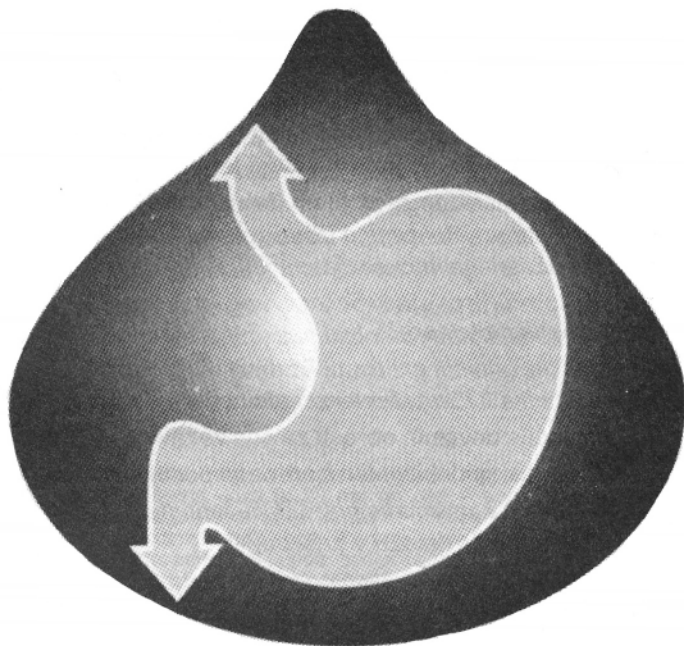
- v Ljubljani na Kotnikovi 5, tel. (061) 121-174 in na Miklošičevi cesti 34, tel. (061) 302-117, 318-788
- v Novi Gorici na Kidričevi 9 a, tel. (065) 23-311
- v Mariboru na Partizanski 47, tel. (062) 224-284, 221-609
- v Murski Soboti na Lendavski 11, tel. (069) 21-802, 21-780
- na Ptujju na cesti 25. maja 13, tel. (062) 771-541, 773-094 ter na Trstenjakovi 1, tel. (062) 772-927 in
- v Zagorju na Cesti zmage 16 a, tel. (0601) 64-005.

**Creditanstalt - Nova banka d.d.**

Z nami do uspeha



**▼ DANES  
NAJUČINKOVITEJŠE  
PROTIULKUSNO ZDRAVILO**




**Ortanol<sup>®</sup>**  
omeprazol

**zaviralec protonske črpalke v parietalni celici**

**učinkovito ozdravi bolnike z refluksnim ezofagitisom,  
razjedo na dvanajstniku in želodcu in bolnike s  
Zollinger–Ellisonovim sindromom**

**hitro olajša bolečino in izboljša kvaliteto življenja**

Natančnejše navodilo o zdravilu lahko dobite pri proizvajalcu.

 **lek tovarna farmaceutskih in  
kemičnih izdelkov, d.d.  
Ljubljana**



# TADOL<sup>®</sup> ...

kapsule, kapljice, svečke, injekcije

**... analgetik za lajšanje zmernih in hudih, akutnih ali kroničnih bolečin**

- ◆ **bolečine pri poškodbah**
- ◆ **pooperacijske bolečine**
- ◆ **nevralgije**
- ◆ **bolečine pri infarktu miokarda**
- ◆ **bolečine pri diagnostičnih in terapevtičnih posegih**
- ◆ **bolečine lokomotornega aparata**
- ◆ **v ginekologiji in porodništvu**
- ◆ **v urologiji**
- ◆ **v gastroenterologiji**
- ◆ **v onkologiji**

#### **Sestava**

- 1 kapsula vsebuje 50 mg tramadol klorida.
- 1 svečka vsebuje 100 mg tramadol klorida.
- 1 ml (40 kapljic) raztopine vsebuje 100 mg tramadol klorida.
- 1 ampula (1 ml) vsebuje 50 mg tramadol klorida.

#### **Oprema**

- 5 ampul po 1 ml (50 mg/ml)
- 10 ml raztopine (100 mg/ml)
- 20 kapsul po 50 mg
- 5 svečk po 100 mg

*Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.*

## NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

Zdravniški vestnik (ZV) je glasilo Slovenskega zdravniškega društva. Naslov uredništva je Zdravniški vestnik, Komenskega 4, 61000 Ljubljana, tel. (061) 317-868.

### Splošna načela

ZV objavlja le izvirna, še neobjavljena dela. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če ima članek več avtorjev, je treba navesti natančen naslov (s telefonsko številko) tistega avtorja, s katerim bo uredništvo kontaktiralo pri pripravi teksta za objavo, ter kateremu avtorju se pošiljajo zahteve za reprint.

Če prispevek obravnava raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene v skladu z načeli Kodeksa etike zdravstvenih delavcev SFRJ in Deklaracije iz Helsinkov/Tokia.

Če delo obravnava poizkuse na živalih, mora biti razvidno, da je bilo opravljeno v skladu z etičnimi načeli.

Prispevki bodo razvrščeni v eno od naslednjih rubrik: uvodnik, raziskovalni prispevek, strokovni prispevek, pregledni članek, pismo 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 jedrnatost ter strokovno in slogovno neoporečno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, deskriptorji (ključne besede), tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Članki so lahko dolgi največ 12 tipkanih strani (s tabelami, slikami in literaturo vred).

V besedilu se lahko uporabljajo le enote SI in tiste, ki jih dovoljuje Zakon o merskih enotah in merilih (Uradni list SFRJ št. 13/76).

### Spremní dopis

Spremnó 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 ev. 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 boljšege belega pisarniškega papirja formata A4. Med vrsticami mora biti dvojni razmik (po 27 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 na 5 1/4 inčnih disketah, formatiranih na 360 Kb ali 1,2 Mb, kar bo pospešilo uredniški postopek. Ko bo le-ta končan, uredništvo diskete vrne. Besedila naj bodo napisana s programom Wordstar 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 akademskim naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za soavtorje). Naslov dela naj jedrnatost zajame bistvo vsebine članka. Če je naslov z avtorjevim priimkom in imenom daljši od 90 znakov, je treba 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 eventualni financerji raziskave (s številko pogodbe).

Druga stran naj vsebuje slovenski izvleček, ki mora biti strukturiran in naj vsebuje naslednje razdelke in podatke:

**Izhodišča (Background):** Navesti je treba glavni problem in namen raziskave in glavno hipotezo, ki se preverja.

**Metode (Methods):** Opisati je treba glavne značilnosti izvedbe raziskave (npr. trajanje), opisati vzorec, ki se ga proučuje (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, prevedeni tudi v angleščino in razlaga v tekstu uporabljenih kratic morajo biti napisani na posebnih listih.

### Tabele

Natipkane naj bodo na posebnih listih in zaporedno oštevilčene. Imeti morajo najmanj dva stolpca. Vsebovati morajo: 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; treba je navesti, 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 morajo biti izpolnjena in mora biti jasno označeno, če ev. manjkajo podatki.

V besedilu prispevka je treba označiti, kam spada posamična tabela.

**INŠTITUT ZA HISTOLOGIJO IN EMBRIOLOGIJO**  
predstojnik prof. dr. Miroslav Kališnik, dr. med.

**INŠTITUT ZA PATOLOGIJU**  
predstojnik prof. dr. Dušan Ferluga, dr. med.

**INŠTITUT ZA ANATOMIJO**  
v. d. predstojnika asist. dr. Dean Ravnik, dr. med.

**MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI**  
ob sodelovanju

**KLINIKE ZA NUKLEARNO MEDICINO KLINIČNEGA CENTRA**  
predstojnik prof. dr. Miran Porenta, dr. med.

in  
**ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA**  
predstojnik mag. Matjaž Zwitter, dr. med.

vljudno vabijo na

## XXIV. MEMORIALNI SESTANEK PROFESORJA JANEZA PLEČNIKA

### ŠČITNICA IN NJENE BOLEZNI

10. in 11. decembra 1993

Velika predavalnica Medicinske fakultete, Ljubljana, Korytkova 2

s častno predsednico  
**prof. dr. VALENTINO KOBE**

Pokrovitelji

**MEDICINSKA FAKULTETA V LJUBLJANI, KLINIČNI CENTER V LJUBLJANI, SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO, ZDRAVNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE, MINISTRSTVO ZA ZNANOST IN TEHNOLOGIJO REPUBLIKE SLOVENIJE, MINISTRSTVO ZA ZDRAVSTVO REPUBLIKE SLOVENIJE**

### KONCERT ZDRAVNIKOV

s podelitvijo spominske diplome profesorja Janeza Plečnika študentu medicine Martinu Tretjaku

**petek, 10. decembra 1993 ob 19. uri**  
Velika dvorana Narodne galerije v Ljubljani

### PROGRAM XXIV. MEMORIALNEGA SESTANKA PROFESORJA JANEZA PLEČNIKA

**Petek, 10. decembra 1993**

#### 8.00 SVEČANA OTVORITEV

D. Ferluga: Ob XXIV. memorialnem sestanku prof. Janeza Plečnika  
A. M. BARRIOS: La catedral  
Alenka Okorn, kitara  
M. Bartenjev: Pozdravne besede dekana Medicinske fakultete  
M. Kališnik: Uvodne besede organizatorja strokovnega program

#### 8.30 Odmor

#### STROKOVNI PROGRAM

Organizator: M. Kališnik ob sodelovanju M. Porente in R. Golouha

#### 9.00–12.00

Usklajena razprava o nemalighnih boleznih ščitnice  
Moderatorja: M. Porenta in J. Orel  
Vabljeni razpravljalci: J. Avčin, M. Bizjak-Schwarzbartl, Z. Dolenc-Stražar, R. Golouh, V. Kotnik, D. Moravec-Berger, Ž. Novak-Antolič, J. Orel, M. Porenta, M. Us-Krašovec, B. Wraber, A. Zidar

#### 9.00–11.00

Dve delavnici, ki bosta potekali vzporedno v dveh skupinah na bolniškem oddelku Klinike za nuklearno medicino KC, tretje nadstropje.

Preiskave ščitnice (ultrazvok, scintigrafija, citologija)

Razprava bo obravnavala insuficientno zbiranje uporabnih epidemioloških podatkov, zanesljivost morfološke in laboratorijske diagnostike pri opredeljevanju avtoimunske bolezni, vnetij in tumorjev ščitnice ter nova stališča na področju regulacije rasti ščitnice, strumogenih dejavnikov iz okolja, kirurškega zdravljenja in posebnosti tiropatij v nosečnosti.

#### 15.00–18.00

Usklajena razprava o malignih boleznih ščitnice  
Moderatorja: R. Golouh in M. Auersperg  
Vabljeni razpravljalci: M. Auersperg, D. Bergant, N. Bešič, M. Bračko, R. Golouh, S. Hojker, J. Lamovec, T. Movrin, A. Pogačnik, M. Poljak, F. Pompe, M. Us-Krašovec, A. Vodnik, A. Zidar

Opomba: Ker je večina prispevkov vabljenih razpravljalcev objavljena v suplementu revije »Radiology and Oncology«, avtorji svojih prispevkov ne bodo brali, ampak bodo svoje trditve kratko komentirali oziroma odgovarjali na vprašanja moderatorjev. Predvideno je, da traja vnaprej organizirana razprava v vsaki usklajeni razpravi po dve uri, tretja ura pa bo namenjena razpravi ob sodelovanju avditorija.

**Sobota, 11. decembra 1993**

Demonstracija izvedbe preiskav, interpretacija rezultatov in razprava

Vodja: J. Avčin, sodelavca: T. Jurca in D. Zupanc  
Endokrini oftalmopatija: prikaz kazuistike, ljubljanska šola zdravljenja, razprava.

Vodja: S. Hojker, sodelavca: P. Jaki in E. Pirnat

KATEDRA ZA INFEKCIJSKE BOLEZNI IN EPIDEMIOLOGIJO MF V LJUBLJANI  
KLINIKA ZA INFEKCIJSKE BOLEZNI IN VROČINSKA STANJA KC V LJUBLJANI

vabita na

# SIMPOZIJ

## O SPOLNO PRENOSLJIVIH BOLEZNIH

z mednarodno udeležbo

10. decembra 1993

v predavalnici Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja  
Ljubljana, Japljeva 2

### PROGRAM

#### 9.00–11.30

*M. Marolt-Gomišček:* Uvodni nagovor

*M. Matičič:* Sodobni pristop k pregledu spolno prenosljivih bolezni

*P. French:* Zdravstveni nadzor spolno prenosljivih bolezni v Veliki Britaniji

*M. Lunder:* Problematika gonoreje v Sloveniji

*E. Bokal:* Izkušnje Ginekološke klinike v Ljubljani na področju spolno prenosljivih bolezni

*J. Arzenšek:* Spolno prenosljive bolezni v Sloveniji včeraj, danes – jutri?

Diskusija

#### 11.30–12.00

Odmor s kavo

#### 12.00–14.00

*H. Hren-Vencelj:* Kakšno tveganje za zdravje predstavlja spolni prenos klamidij

*J. Marin:* Humani papiloma in herpesvirusi

*M. Gubina:* Gonokok in patofiziologija gonoreje

*A. Ihan:* Sifilis – imunologija in interpretacija imunoloških preiskav

*J. Logar:* Medicinsko pomembni spolno prenosljivi paraziti

*M. Matičič:* Vizija organizacije zdravstvenega nadzora nad spolno prenosljivimi boleznimi v Sloveniji

Diskusija

Kotizacije ni.

Informacije: dr. Mojca Matičič, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Ljubljana, Japljeva 2

tel. 1313 113; fax 302 781

*Vljudno vabljeni!*

## 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 (88 mm) ali kvečjemu na dva stolpca (180 mm). Morebitno besedilo na sliki mora biti izpisano z letraset črkami Helvetica Medium. Treba je 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 pa osebno sporočilo ne spada v seznam literature. Navedke v besedilu je treba oštevilčiti po vrstnem redu, v katerem se prvič pojavijo, z arabskimi številkami v oklepaju. Če se pozneje v besedilu znova sklicujemo na že uporabljeni navedek, navedemo številko, ki jo je navedek dobil pri prvi omembi. Navedki, uporabljeni v tabelah in slikah, naj bodo oštevilčeni po vrstnem redu, kakor sodijo tabele ali 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 v seznamu literature.

Literatura naj bo zbrana na koncu članka po zaporednih številkah navedkov. Če je citiran članek napisalo 6 avtorjev ali manj, jih je treba navesti vse; pri 7 ali več je treba navesti prve tri in dodati et al. Če pisec prispevka ni znan, se namesto imena napiše Anon. Naslove revij, iz katerih je navedek, je treba krajšati, kot to 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, Martin JB, 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. Proceedings 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, 61000 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 izvirkom. Med redakcijskim postopkom je zagotovljena tajnost vsebine članka.

Avtor dobi v korekturo prvi krtačni odtis s prošnjo, da na njem označi vse tiskovne pomote. 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 od Uredništva Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 61000 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, da poleg njega prosimo za oceno prispevka še enega recenzenta (multidisciplinarna ali mejna tema), naj to navede v svoji oceni in predlaga ustreznega strokovnjaka.

Recenzentovo delo je zelo odgovorno in zahtevno, ker njegovo mnenje največkrat vodi odločitev uredništva o usodi prispevka. S svojimi ocenami in sugestijami recenzenti prispevajo k izboljšanju kakovosti našega časopisa. Po ustaljeni praksi ostane recenzent avtorju neznan in obratno.

Če recenzent meni, da delo ni vredno objave v ZV, prosimo, da navede vse razloge, zaradi katerih delo zasluži negativno oceno. Negativno ocenjen članek po ustaljenem postopku skupaj z recenzijo (seveda anonimno) uredništvo pošlje še enemu recenzentu, kar se ne sme razumeti kot izraz nezaupanja prvemu recenzentu.

Prispevke pošiljajo tudi mladi avtorji, ki žele svoja zapažanja in izdelke prvič objaviti v ZV ter jim je treba pomagati z nasveti, če prispevek le formalno ne ustreza, vsebuje pa pomembna zapažanja in sporočila.

Od recenzenta uredništvo pričakuje, da bo odgovoril na vprašanja na obrazcu ter da 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 treba, da se recenzent ukvarja z lektoriranjem in korigiranjem, čeprav ni napak, če opozori na take pomanjkljivosti. Posebej prosimo, da je pozoren na to, ali je naslov dela jase in koncizen in ali ustreza vsebini; ali izvleček povzema bistvene podatke članka; ali avtor cit isti številki kot ocenjevano delo.

Recenzij ne plačujemo.



# Zdravniški vestnik

JOURNAL OF SLOVENE MEDICAL SOCIETY, ZDRAV VESTN, YEAR 62, NOVEMBER 1993, Page 513-552, Number 11

## CONTENTS

### RESEARCH ARTICLES

**Intra-abdominal adhesion prevention by surface active materials**, M. Snoj 513

### PROFESSIONAL ARTICLES

**Incidence of malignant neoplasms in Kutina and the neighbouring communities in comparison with the total population of Croatia from 1976 to 1986**, P. Konjević 515

**Participation of Salmonella and Campylobacter species in patients with intestinal disturbances in two years period (1989-1991)**, R. Ščuka, M. Matjašič, R. Minovič 519

**Non-genetic aspects of the incidence of idiopathic hypertrophic pyloric stenosis**, M. Prodan 523

**Flow-cytometric measurements of DNA in effusions**, B. Jezeršek, K. Stanič, M. Us-Krašovec 527

**DNA ploidy in breast cancer patients**, M. Us-Krašovec, M. Bračko, T. Čufer, W. Goehde, J. Lamovec, K. Košmelj, A. Pogačnik 531

### REVIEW ARTICLES

**Diagnosis of allergic diseases**, E. Mušič, J. Furlan, A. Rus 535

### NEWS AND VIEWS