



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 64, OKTOBER 1995, str. 541-622, ŠT. 10

ŠTEVILKA HEMATOLOŠKE KLINIKE V LJUBLJANI

VSEBINA

UVODNIKA

Predlog zakona o varnosti v cestnem prometu in slovenski zdravniki, A. Dolenc 541

Uvod k hematološki številki Zdravniškega vestnika, P. Černelč 545

STROKOVNI PRISPEVKI

Inhibitorji pri bolnikih s hemofilijo: trenutno stanje v Sloveniji, D. Andoljšek 547

Zdravljenje lahke oblike aplastične anemije s ciklosporinom, P. Černelč 551

Dejavniki, ki pospešujejo nastanek granulocitov (G-CSF) ter granulocitov in makrofagov (GM-CSF) pri zdravljenju agranulocitoze, J. Pretnar, L. Vidmar 555

Pomen določanja sečnine in timidin kinaze v serumu za oceno prognoze diseminiranega plazmocitoma, U. Mlakar 559

Vzdrževalno zdravljenje dlakastocelične levkemije z interferonom alfa, U. Mlakar 565

Uporaba centralnega venskega katetra pri bolnikih z levkemijo, S. Zver, P. Černelč 569

Določanje informativnosti za intragenetski označevalec polimorfizma Bel I in prenatalna diagnostika hemofilije A pri slovenski populaciji, L. Strmecki, M. Benedik-Dolničar, R. Komel 573

Proti meticilinu odporni Staphylococcus aureus, M. Müller-Premru, A. Z. Dragaš, M. Škerl, P. Černelč 577

Ugotavljanje gliv v nadzornih kužninah pri bolnikih z akutno levkemijo, M. Maček, P. Černelč, M. Müller-Premru, v. Križan-Hergouth 581

Kromosomske nepravilnosti pri bolnikih z akutno levkemijo, V. Rojc-Pečnik, Č. Volavšek, P. Černelč 587

Zdravljenje bolnikov s hemofilijo A z nepretrgano infuzijo koncentrata faktorja VIII, M. Benedik-Dolničar 591

PREGLEDNI PRISPEVEK

Določanje števila retikulocitov v klinični hematologiji, I. Preložnik-Zupan, P. Černelč 595

RAZGLEDI

Jubileji 599

Nekrologi 599

Strokovno izpopolnjevanje 601

Strokovna srečanja 602

Odmevi 608

Zanimivo je vedeti 606

Nove knjige 608

Errata corrige 593, 594

V tej številki so sodelovali 544

Oglasi 546, 550, 554, 558, 564, 568, 586, 611



Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, T. Žgur

Sourednik/Co-Editor:

P. Černelč

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, D. Klančič, V. Kostevc-Zorko, F. Košir, M. Kotnik,
S. Levak-Hozjan, V. Petrič, A. Planinšek, A. Prijatelj, S. Rakovec,
P. Rode, D. Rotar-Pavlič, B. Šalamun, 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. Žeks

Tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

Lektor za slovenščino/Reader for Slovenian:

T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

J. Gubenšek

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,
BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino,
ki znaša 6.400,00 SIT, za študente 1.600,00 SIT, za ustanove 48.000,00 SIT,
za tujino 300 US \$, posamezna številka stane 1.500,00 SIT.

To številko so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in
Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje R Slovenije
in Hematološka klinika Ljubljana

- Tisk Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d. d., Ljubljana - Naklada 4300 izvodov

The Journal appears regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society
is included in the membership amounting to 6.400,00 SIT,
for students 1.600,00 SIT, for institutions 48.000,00 SIT, for foreign
countries 300 US \$; single number costs 1.500,00 SIT.

The issue is subsidized by Ministry for Research and Technology,
Ministry for Health and Clinic for Hematology Ljubljana

- Printed by Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d. d., Ljubljana - Printed in 4300 copies

Uvodnik/Leading article

PREDLOG ZAKONA O VARNOSTI V CESTNEM PROMETU – IN SLOVENSKI ZDRAVNIKI

Anton Dolenc

*Ničesar, Var, ne sadi prej
kot trto posvečeno
na tiburske dežele tleh
pod Katila zidovi!*

*Sovragom vina pošljejo
bogovi le tegobe,
samo pred vinom iz srca
zbeže skrbi moreče.*

*Kdo se čez revščino, vojskó
v pijanosti hučuje?
Vsak rajši tebe, oče Bakh,
in lepo Venus bvali.*

*Vendar pa Bakhovih darov
čez mero ne uživaj!
Svari krvavi nas pokol
Kentavrov in Lapitov,*

*svari nas sam Eubius bog,
srdit na traško ljudstvo,
če mu pravice do grebot
v pijanosti ne loči.*

(Horac)

Uvod

Slovenija se sooča s hudimi posledicami, ki izhajajo iz sedanjih prometnih okoliščin (slabe ceste, naglo naraščajoče število motornih vozil, alkoholizem, agresivnost, nepredvidnost voznikov in drugo), ki se navzlic večletni akciji ne umirjajo. Zato vedno bolj sili v ospredje varnost v cestnem prometu, da bi se zmanjšalo število mrtvih in poškodovanih ter znižala gmotna škoda. Danes zakonodajalec poskuša vplivati prav na prej omenjene kazalnike, ki dokazujejo, kako (uspešno ali neuspešno) represija predpisov vpliva na varnost oziroma promet. Tudi zdravstvena služba se je zaradi te akcidenosti na marsikaterem področju specializirala in okrepila: reševalna služba, različne kirurške veje, rehabilitacija. Še marsikaj bo treba razviti. Zakona se nameravam lotiti v tistih odstavkih, ki prizadevajo zdravnika kot udeleženca v cestnem prometu, kot izvedenca v zadevah alkoholiziranosti voznikov, v odškodninskih in drugih postopkih. Teh vprašanj pa ni mogoče načenjati brez enotne »doktrine« oziroma terminologije, ki mora biti vsem jasna in nedvomna.

Posplošeni izraz vinjenost, ki ga uporabljajo novinarji in policisti v javnosti, ni nevtralen, zato ga v vseh primerih ne moremo uporabljati. Nevtralno bo strokovnjak govoril ali pisal o osebi, ki je pod vplivom alkohola oziroma o alkoholizirani osebi, in še zdaleč ne, da je bil voznik »nažgan«. Na splošno ne zdravimo kronično vinjenih ali nažganih bolnikov, ampak kronične alkoholike. Nalit, nažet, nabasan, nažgan itd. voznik spada v naturalistično, humoristično literaturo!

Prizadetost preiskovancev

Kakšna bi bila »tabela«, na podlagi katere bo zdravnik lahko uvrščal klinične manifestacije v objektivno orientacijo? Iz tega bi tudi sledilo razmerje med koncentracijo alkohola v krvi (kemijska

preiskava) in stopnja prizadetosti. Na podlagi **zunanjih znakov** oziroma obnašanja preiskovane osebe bi bile naslednje skupine:

1. brez zunanjih znakov: pod 0,5 g alkohola na kg telesne mase; pozoren opazovalec bi ugotovil spremembe v temperamentu, »zrahlanje zavor« – med 0,5 do 1 g/kg;

2. opitost ali vinjenost: preiskovanec je vesel, motnje v obnašanju in govoru, redkeje tudi v ravnotežju – od 1,00 do 2,00 g/kg;

3. očitna pijanost: težave pri hoji, nespretnost pri delu, včasih amnezija – 2,00 do 3,00 g/kg;

4. huda pijanost: nesposobnost za smotno gibanje, miselno in izrazno siromaštvo, amnezija, nezavest – med 3,00 do 4,00 g/kg;

5. akutna zastropitev: globoka nezavest, nevarnost smrtnih zapletov (zadušitev in drugo) – med 4,00 do 5,00 g/kg;

6. smrtna zastropitev: nad 5,00 g/kg.

Alkoholni zapisnik

Za zdravnika-izvedenca je temelj pri ugotavljanju alkoholiziranosti klinični pregled preiskovanca ter odvzem telesnih tekočin (kri, urin) za preiskave na alkohol.

Del alkoholnega zapisnika, ki ga izpolni zdravnik, je uradni dokument o opravljenem pregledu osebe in o ugotovitvah klinične (stopnje) prizadetosti pregledane osebe. Zdravnik ocenjuje, ali je **oseba trezna, rahlo vinjena, vinjena, pijana ali pa da ocena ni možna.**

Izkušenemu zdravniku ne bo težko oceniti preiskovanca, še posebej če se bo držal zahtev iz zapisnika (hoja po črti miže, vrtenje okoli osi, govor, obnašanje, stanje oblačil idr.). Zato ni dovolj pomembno poudariti, da je treba klinični pregled opraviti, kot ga predvideva zapisnik, ki temelji na mednarodnih teoretskih in praktičnih izkušnjah. Vedeti pa je treba, da so osebe, ki »dobro prenašajo« alkohol, torej imajo višji prag vzdržnosti, ali pa da v kombinaciji z nekaterimi zdravili kažejo večjo klinično prizadetost, kot bi jo na podlagi alkoholnih laboratorijskih preiskav pričakovali.

Zdravnik je lahko neodvisen in profesionalen strokovnjak samo, če je objektivno tako do preiskovanca, potencialnih drugih oškodovancev zaradi alkoholiziranosti in tudi do družbe.

Treba je poudariti, da zdravniki ocenjujejo (v prevladujočem številu) preiskovance prizanesljivo ali celo skrajno razumevajoče, kar kaže na njihovo »naklonjenost« do preiskovane osebe, ali pa to govori za to, da klinične preiskave niso bile strokovno odgovorno opravljene. Glede na spreminjajoče se odnose v pravnem sistemu v bodoče pričakujemo, da bo prihajalo do tožb oziroma odškodninskih zahtevkov prizadetih voznikov zaradi neobjektivnih ocen preiskovalcev v postopku ugotavljanja stopnje alkoholiziranosti udeležencev v cestnem prometu. Zato bo strokovno neoporečno in deontološko nesporno delo zdravnika v takih primerih v bodoče zelo pomembno zanj in za skupnost v javnih obravnava.

Prvi del zapisnika, za katerega je odgovoren naročnik (ki je prav tako vse prepogosto nepopolno izpolnjen ali celo prazen), ni naša naloga. Zdravniki pa so nedvomno odgovorni za drugi del, ki pomeni pravzaprav zdravniško spričevalo, nanašajoče se na

ugotovitve zdravnika ob pregledu preiskovanca. Mislimo, da bi bilo možno zdravniško preiskavo še dopolniti z dodatnimi postavkami, vendar po zgledu inozemske teorije in prakse zadošča, da bi odgovoren zdravnik lahko ugotovil, kakšna je klinična stopnja alkoholiziranosti že na podlagi sedaj veljavnega zapisnika. Če zdravnik upošteva vse podatke (hoja po črti miže, obračanje, dotikanje kazalca s kazalcem, govor, bruhanje, stanje oblačil, krajevna in časovna orientacija idr.), mu preiskovanca ne bi smelo biti težko oceniti (če pozna vsaj približne klinične stopnje alkoholiziranosti). **Ocena temelji na subjektivni presoji objektivnih kazalnikov, ugotovljenih med preiskavo.** Navedbe, kot spominjanje dogodka in kratek povzetek poškodb, so lahko zelo pomembne v nadaljnjih postopkih, pa tudi pri oceni, ali je morda šlo npr. za pretres možganov ali pa za zdravnikovo tehtanje, da je bila stopnja alkoholiziranosti tolikšna, da je imel preiskovanec »časovno luknjo«.

Bolezni, ki bi mogle vplivati na klinično manifestacijo alkoholiziranosti, so prav tako pomembne. Zadnje čase je v zapisniku tudi zahteva, da se v zapisnik registrirajo tudi zaužita zdravila v zadnjih 24 urah (kaj, koliko, zakaj), kar **obvezno izpolnjuje zdravnik.**

O popiti alkoholni pijači se podatki v zapisniku vedno hudo razhajajo s kasnejšimi laboratorijskimi izvidi, zato je ta postavka v zapisniku najmanj verodostojna.

Rubrika o zaužitih pijači po dogodku (kaj, koliko, kdaj) je služila prizadetemu neredko za izgovor, da je pred dogodkom zaužil manj alkoholnih pijač, kot pa bi kazale laboratorijske preiskave, še posebej, če preiskovanec ni dal urina.

Kri se obvezno jemlje z venilo. Ob odvzemu urina mora biti prisotna »nadzorna oseba«, ker sicer bi preiskovanec oddal ne le v enem primeru razredčen urin ali pa kar čisto vodo. Da bi se izognili morebitni kontaminaciji vzorca krvi, mora biti navedeno, kaj je bilo uporabljeno za razkuženje kože na mestu vboda.

Ker je preiskava in odvzem izvedensko delo, spadajo ta opravila pod določbe ZKP, še posebej če se odvzem opravi proti volji preiskovanca. Vendar tudi v teh primerih zdravnik razpolaga z diskrecijsko pravico, da pri prisilnem odvzemu le-tega odkloni, če bi odvzem škodoval zdravju preiskovanca.

Odnos do ocenjevanja alkoholiziranih oseb

Ko zdravnik klinično preiskavo zaključi in opravi odvzem, mora dokument, potem ko je zabeležil čas odvzema krvi in urina, dopolniti s čitljivim podpisom, če je le možno, s pečatom, in s tem **jamčiti za verodostojnost navedb.**

Če je morda razumljivo, da ima na kirurških oddelkih oskrba poškodovancev prednost in da zato postanejo ti odvzemi odveč, potem ne bi smeli sklepati, da bi bil opravičljiv tak odnos tudi v drugih medicinskih panogah t.i. dežurne službe v zdravstvu.

Ni se mogoče znebiti vtisa, da je tak negativistični odnos do pregledov alkoholiziranih oseb tudi v tem, ker tovrstni pregledi niso posebej honorirani, ampak spadajo kar pavšalno in dežurno službo. Res je, da organi notranjih zadev te storitve plačujejo, denar pa se (razen izjem) steka v kvoto, namenjeno za obračun dežurne dejavnosti.

Prepričani smo, da bi se ta odnos popravil, če bi sleherni dežurni zdravnik dobil za vsak opravljeni odvzem (za vso državo enotno) določen honorar. Priznati moramo, da je večina zdravnikov mnenja, da je dežurna služba namenjena nujni medicinski pomoči, kar pa odvzemi telesnih tekočin in pregledi alkoholiziranih oseb (razen za zastupljence) prav gotovo niso. Zelo pomembno bo tudi v bodoče vzgoji bodočih zdravnikov nameniti še več pozornosti, da bi se pri pregledih alkoholiziranih oseb zavedali odgovornosti tako v moralnoetičnem, disciplinskem in kazenskoprnem področju oziroma problematike varnosti v cestnem prometu.

Zaključna ocena zdravniškega spričevala je klasifikacija preiskovanca v skupino: trezen, lahko vinjen, vinjen, pijan ali pa ocena ni možna. Slednje velja za primere, da klinična preiskava ni bila opravljena predvsem pri poškodovanih, nezavestnih bolnikih,

ali če so preiskovanci to preiskavo odločno odklonili. Če upoštevamo prej navedeno orientacijsko izhodišče, kako ocenjujemo vsako od prej navedenih stanj, ima zdravnik pri pregledu že tudi orientacijo, kolikšna bo približna alkoholimetrična stopnja v krvi preiskovanca. Omenjeno je tudi bilo, da so policisti bolj objektivni kot zdravniki in da se ocene policistov bolj približujejo laboratorijskim rezultatom.

Predlog Zakona o varnosti cestnega prometa

Iz uvodnih določil Predloga lahko razberemo, da zakon temelji na načelih zaupanja, načelih pomoči in zaščiti šibkejših v prometu, umiritvi prometa in defenzivni vožnji, racionalizaciji upravnih postopkov ter objektivnosti in enakega obravnavanja vseh udeležencev v prometu. Posebej je poudarjena tudi možnost odvzema vozniškega dovoljenja **na podlagi zdravniških spričeval.** V 4. čl., odst. 2 **mora za varnost udeležencem iz prejšnjega odstavka skrbeti sam in tisti, ki zanj odgovarja.** Če gre v posebnem členu za udeležbo invalidov v prometu, bi to zahtevo lahko razširili tudi na vse primere, ko zaradi bolezni ali poškodb voznik motornega vozila ni več sposoben neovirano upravljati vozila in ga po posebnih pregledih izločiti iz prometa oziroma mu naložiti, da sam poskrbi za strokovno ugotovitev o svoji sposobnosti za varno ravnanje v prometu.

6. čl. obravnava napotitev na kontrolni pregled. Namreč, v primerih suma, da se bolnik zaradi zdravstvenih razlogov, alkohola, mamil oziroma psihoaktivnih snovi ni sposoben varno voziti v prometu, ga lahko pooblaščen osebe (med drugim tudi zdravnik) napotijo na kontrolni zdravstveni (po naše zdravniški) pregled.

VIII. poglavje:

Alkohol v cestnem prometu in prometne nesreče

V teh poglavjih so za zdravstveno osebje posebej pomembni naslednji členi:

- 123. čl. – Voznik in alkohol
- 126. čl. – Preizkus
- 127. čl. – Strokovni pregled
- 128. čl. – Prometne nesreče

IX. poglavje: Vozniki

- 130. čl. – Odvzem vozniškega dovoljenja
- 148. čl. – Zdravstveni pogoji za usposabljanje
- 164. čl. – Dolžnost opravitvi zdravstveni pregled
- 165. čl. – Pogoji za opravljanje zdravstvenega pregleda
- 166. čl. – Ugovor zoper zdravstveno spričevalo
- 168. čl. – Izdaja zdravstvenega spričevala
- 169. čl. – Napotitev na kontrolni zdravstveni pregled
- 170. čl. – Opravljanje kontrolnih zdravstvenih pregledov
- 172. čl. – Zdravstveni pregledi starejših voznikov
- 173. čl. – Dvom o sposobnosti voznika za vožnjo
- 174. čl. – Odvzem in omejitev vozniškega dovoljenja iz zdravstvenih razlogov

125. čl.: Koncentracija alkohola v krvi

Ta člen obravnava voznike v treh skupinah: popolna prepoved za vse (po prejšnji zakonodaji profesionalni vozniki), kar pomeni stopnjo 0,00. Ostali vozniki smejo imeti do 0,5 g/kg telesne teže alkohola v krvi, če ne kažejo kliničnih znakov alkoholiziranosti. V tretji skupini imajo vozniki lahko največ 1,1 g/kg pod pogojem, da tudi pri nižjih skupinah ne kažejo nezanesljivega ravnanja v prometu.

Izračunavanje koncentracije alkohola v krvi na podlagi podatkov o količini in vrsti zaužite alkoholne pijače ter o času pitja temelji na približkih. Nemogoče je povsem eksaktno povedati, koliko alkoholne pijače mora človek zaužiti, da doseže koncentracijo

alkohola v krvi 0,5 g/kg. Pri izračunu upoštevamo trajanje resorpcije, resorpcijski deficit in spol. Resorpcija lahko traja do 60 ali celo 90 minut in več v primeru, da gre za obliko neekscitabilnega pitja. Resorpcijski deficit predstavlja delež alkohola, ki ostane neresorbiran. Navadno znaša 10 do 20%. Odvisen je od vrste pijače, zaužite hrane itd. Porazdelitveni faktor za koncentracijo alkohola med telesom in krvjo znaša za moške 0,7, za ženske okrog 0,6. Za preračunavanje uporabljamo Widmarkovo formulo: $A = c \cdot p \cdot r$ (A = skupna količina alkohola v telesu v gramih, c = koncentracija alkohola v krvi, izražena v g/kg, p = masa telesa v kg, r = porazdelitveni faktor (0,7 oz. 0,6). Če prištejemo še alkohol, ki ga je organizem od začetka pitja do dogodka (oz. do odvzema krvi) že metaboliziral, izračunamo, koliko alkohola je oseba pri pitju zaužila.

Kar zadeva kaznovanje, obravnava ta člen »težavnostne« stopnje 0,00 do 0,30, 0,31 do 0,50, 0,51 do 0,80, 0,81 do 1,10 in več kot 1,11. Pri tem se zastavlja vprašanje, ali je takšna delitev smotrna.

Gre za izjemno natančnost, ki jo bo v praksi težko nesporno zagotoviti, različni »razredi« pa bodo povzročali spore in težave. Tako je lahko pri elektronskih alkoskopih odstopanje od prave vrednosti večje od 0,3 g/kg, še veliko bolj groba pa je ocena rezultata Veginega alkoketa.

Ali je res stopnjevita alkoholiziranost voznikov tista, ki zahteva tudi stopnjevito kaznovanje? Kajti če je predpis postavil mejo, potem tudi v vzgojnem pomenu besede taka klasifikacija ne bo bistveno vplivala, ker gre za večjo ali manjšo kršitev meje, ki jo je postavil zakonodajalec, kar pa ni kvalitativni prestop. Posebno vprašljivo bo postalo tako ocenjevanje oziroma kaznovalna politika v primerih, ko ne bo opravljen odvzem urina, na podlagi katerega bi se dalo zaključevati, v kakšni fazi alkoholiziranosti je bil voznik ob odvzemu (v fazi resorpcije, v fazi eliminacije). O tem bi veljalo razpravo razširiti in strokovnih krogih, tako da bi dobili objektivno, pa tudi perspektivno mnenje o tej predlagateljevi potezi.

Za skupino amaterjev so po 2. odstavku 125. člena predlagane naslednje skupine: 0,0 do 0,50, 0,51 do 0,80, 0,81 do 1,00, 1,01 do 1,11, nad 1,11. Po 3. odst. pa so ostali udeleženci v prometu razdeljeni v dve skupini: v nižjo koncentracijo kot 1,1, če nezanesljivo ravnajo v prometu in pa nad 1,1.

Tab. 1. Dovoljena koncentracija alkohola v g/kg v Evropi.

Dovoljena koncentracija alkohola v g/kg	Države
0,0	Češka
0,2	Madžarska, Švedska
0,25	Poljska
0,5	Turčija, Finska, Islandija, Nizozemska, Norveška, Nemčija, Hrvaška, ZR Jugoslavija, Slovenija, Belgija, Portugalska, Francija
0,8	Danska, Grčija, Velika Britanija, Irska, Luksemburg, Avstrija, Švica

Obrazložitev Zakona

V obrazložitvi predlagatelj zagotavlja, da je zakon sodoben predpis in usklajen z mednarodnimi konvencijami (tab. 1). Kar zadeva alkoholiziranost, po predlogu voznik ne sme voziti vozilo v cestnem prometu, mamil ali psihoaktivnih snovi, torej ostajajo praviloma določbe iz dosedanjega zakona, ki je delil voznike v profesionalne voznike, za katere je bila uzakonjena ničelna meja, in amaterje, ki jim je predpis dopuščal do 0,5 g/kg telesne teže alkohola v krvi. Tretja skupina po predlogu pa so vsi ostali udeleženci v prometu, ki smejo imeti do največ 1,11 g/kg telesne mase, če ne kažejo že pod to mejo alkoholne prizadetosti.

Razpravljanje

Izhajajoč iz Predloga, je treba poudariti, da majhne količine alkohola ne povzročajo pretežno značajskih sprememb. Za pro-

metne nezgode je usoden drugi učinek alkohola: že v majhnih količinah okvari oziroma prizadene prav tiste funkcije, ki jih voznik najbolj potrebuje, tiste, ki se uveljavijo v nenadni kritični okoliščini, ko je treba reagirati naglo in obenem pravilno. Pri večini voznikov se reakcijski čas pod vplivom alkohola podaljša, samo pri redkih se skrajša, pri vseh pa se poveča odstotek napačnih reakcij. Pri treznem človeku, ki je vajen voziti motorno vozilo, je reakcijski čas nekako 2–3 desetinke sekunde. Pod vplivom alkohola pa se reakcijski čas podaljša na dvojno ali celo trojno mero. Dokazano je, da se pojavljajo motnje v specifičnih izvenzavestnih reakcijah že pri prav nizkih koncentracijah alkohola v krvi (celo pod 0,5 g/kg), torej mnogo pred navadnimi znaki vinjenosti in da prav te motnje pogosto odločajo o nastanku in izidu prometne nezgode. Zato je rigoroznost predlagatelja razumljiva, **vztrajanje na voznikih profesionalcih in amaterjih pa nima nikarkršnega zgleда v Evropi** (izjema je le Turčija).

Ker pa z zdravniškim pregledom takih motenj ne moremo niti dokazati niti izključiti, ostane laboratorijski način ugotavljanja nepogrešljiv pri ugotavljanju le-teh. S pridržkom, da določena (manjša) količina alkohola v krvi sama še ni dokaz motnje, marveč samo kaže, da so motnje v »prometnih sposobnostih« mogle biti ali da so verjetno bile. Zato bi v oceno v bodoče spadali vzporedno z zdravniškimi tudi psihotehnični pregledi.

Kontrolni pregledi

Posebno pozornost s strani zdravstvenega osebja oziroma zdravstva bi bilo treba nameniti 173. čl., ki govori o dvomu, ali je voznik sposoben za vožnjo. Ta člen namreč zahteva, »če se med pregledom in zdravljenjem utemeljeno podvomi o voznikovi telesni ali duševni zmožnosti za vožnjo motornega vozila, napoti zdravstvena organizacija ali zasebni zdravnik voznika na kontrolni pregled k pooblaščenim zdravstveni organizaciji ali zasebnemu zdravniku, in če se pri pregledu v pooblaščenim zdravstveni organizaciji ali pri zasebnem zdravniku ugotovi, da je voznik postal telesno ali duševno nezmožen voziti motorno vozilo, mora zdravstvena organizacija oziroma zasebni zdravnik to sporočiti upravnim organom za notranje zadeve, ki vodijo evidenco o vozniku.«

Menimo, da je to določilo zakona v nasprotju s temeljnimi načeli Zakona o zdravstveni dejavnosti, predvsem z načeli profesionalne molčečnosti, oziroma če bi bil izvajan dosledno, bi bil hudo načet temeljni odnos med zdravnikom in bolnikom, to je načelo zaupnosti. Zato menimo, da bi bilo treba ta člen formulirati povsem drugače. Če je celoten zakon zgrajen na načelih zaupanja, da vozniki verjamejo, kako bodo ravnali njihovi soudeleženci, potem bi zakonodajalec moral to načelo tudi upoštevati in ne bi silil zdravnika v dejanja, ki so že v preteklosti bila odklonjena oziroma se navzlic zakonski prisili niso izvajala. Po naši oceni bi bilo za to področje najbolj sprejemljivo, če bi zdravnik voznika opozoril na njegovo prizadetost za varno upravljanje motornega vozila in mu svetoval pregled na posebni zdravniški instanci, ki naj bi dokončno ugotovila njegovo integriteto oziroma prizadetost. Zdravnik pa naj bi si to naročilo zabeležil v zdravstveni karton bolnika, kar bi tudi v bodoče onemogočilo izgovor voznika, da o tej zadevi ni bil pravočasno ali ustrezno obveščen. Če gradimo zakon na zaupanju vseh udeležencev v prometu, ne bi smeli zdravniku naložiti kršitev zdravniške molčečnosti.

134. čl. obravnava zdravstvene preglede starejših voznikov. Menimo, da bi zahteve za preglede glede na starost mejo morali zvišati na 70 let, sicer pa bi ob vsakem dvomljivem primeru uporabili določila, da se zahtevajo kontrolni zdravniški pregledi v upravičenih sumih voznikove nesposobnosti za varno vožnjo v cestnem prometu.

Prometne nesreče

128. čl. obravnava prometne nesreče in zahteva, da mora vsakdo nuditi pomoč pri prometni nesreči. V tem členu, tč. 6, pre-

poveduje, da bi udeleženci v prometni nesreči od trenutka nesreče do konca ogleda uživali alkoholne pijače, mamila, psihoaktivna zdravila ali druga sredstva, ki zmanjšujejo njihove sposobnosti za udeležbo v prometu. Točka 11 zahteva, da mora voznik odpeljati poškodovanca v prometni nesreči v bolnišnico ali do najbližjega zdravnika, če ocenjuje, da reševalno vozilo ne bo kmalu prišlo na kraj nesreče ali če tako odredi zdravnik. Menimo, da ta določba ni v skladu z organizacijo zdravstvene službe niti z veljavno medicinsko doktrino. Tako oskrba poškodovanega kot transport morata biti strokovna, profesionalna in ju ne gre prepuščati nestrokovnjakom. Neustrezna oskrba in prevoz poškodovancev naredita lahko več škode kot koristi.

Zaključek

Vprašanjem medicine v cestnem prometu bo treba posvetiti bistveno več pozornosti, da bi se tudi na ta način približali evropskim merilom v cestnem prometu, obenem pa delovali tako, da bi bilo prometnih nesreč čim manj, s čim lažjimi posledicami za udeležence in s čim manjšo materialno škodo.

Pri pouku bodočih zdravnikov bomo namenili posebno pozornost tudi vprašanjem ocenjevanja alkoholiziranosti oseb v cestnem prometu oziroma ocenjevanju prizadetosti voznikov zaradi vpliva alkohola, psihoaktivnih snovi ali mamil, tako da bi se v bodoče v čim večji meri izognili posledicam, ki bi izhajale iz nepravilnih ugotovitev ali celo omalovaževanja, kajti tudi za to področje veljajo načela zdravnikov: *primum nil nocere*.

Viri

1. Predlog Zakona o varnosti v cestnem prometu. Poročevalec Državnega zbora RS 1995; 21.
2. Zakon o varnosti v cestnem prometu. Uradni list SRS 5/1982.
3. Zakon o zdravstveni dejavnosti. Uradni list RS 9/1992.
4. Milčinski J. Sodna medicina. Ljubljana: Sekretariat za notranje zadeve, 1956: 255–63.
5. Erkens M. Inner European problems of evidence evaluation in cases of -DWI-. In: Utzelmann HD, Berghaus G, Kroj G eds. Alcohol, drugs and traffic safety – T92. Cologne: TÜV Rheinland, 1993: 430–3.
6. Mallach HJ, Hartman H, Schmidt V. Alkoholwirkung beim Menschen. Stuttgart: Thieme, 1987: 1–12.
7. Horac. Ničesar, var, ne sadi prej (prevedel K. Gantar). In: Svetovni klasiki – Rimska lirika. Ljubljana: DZS, 1968: 166–6.

V tej številki so sodelovali:

doc. dr. Dušan Andoljšek, dr. med., specialist internist, Hematološka klinika, KC Ljubljana

Majda Benedik-Dolničar, dr. med., specialistka pediatrija, Pediatrična klinika, KC Ljubljana

asist. mag. Zdenka Čebašek-Travnik, dr. med., specialistka psihiatrija, Center za zdravljenje alkoholikov, KC Ljubljana

doc. dr. Peter Černelč, dr. med., specialist internist, Hematološka klinika, KC Ljubljana

prim. dr. Marko Demšar, dr. med., specialist rentgenolog, Ljubljana

Sonja Dobnik, dr. med., specialistka internistka, SB Celje

prof. dr. Ana Zlata Dragaš, dr. med., specialistka mikrobiologinja, Inštitut za mikrobiologijo, MF Ljubljana

asist. Vojko Flis, dr. med., specialist kirurg, SB Maribor

prof. dr. Radovan Komel, dipl. ing. chem., Inštitut za biokemijo, MF Ljubljana

prof. dr. Milček Komelj, umetnostni zgodovinar, Ljubljana

prof. dr. Ciril Kržišnik, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana

Veronika Križan-Hergouth, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo, MF Ljubljana

Marjeta Maček, dr. med., Hematološka klinika, KC Ljubljana

prof. dr. Marko Matjašič, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana

doc. dr. Uroš Mlakar, dr. med., specialist internist, Hematološka klinika, KC Ljubljana

mag. Manca Müller-Premru, dr. med., specialistka mikrobiologinja, Inštitut za mikrobiologijo, MF Ljubljana

Irena Preložnik-Zupan, dr. med., Hematološka klinika, KC Ljubljana

prim. Jože Pretnar, dr. med., specialist internist, Hematološka klinika, KC Ljubljana

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

prof. dr. Srečko Rainer, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Ljubljana

prof. dr. Matjaž Rode, dr. stom., specialist za ustne bolezni in parodontopatije, ZD Ljubljana

Vesna Rojc-Pečnik, dr. med., Hematološka klinika, KC Ljubljana

Lana Stmecki, dipl. ing. chem., Inštitut za biokemijo, MF Ljubljana

Marjeta Škerl, dr. med., Higiensko epidemiološka enota, KC Ljubljana

doc. dr. Igor Švab, dr. med., specialist splošne medicine, Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana

prim. asist. Ludvik Vidmar, dr. med., specialist infektolog, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana

Črt Volavšek, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana

Samo Zver, dr. med., Hematološka klinika, KC Ljubljana

Uvodnik/ Leading article

UVOD K HEMATOLOŠKI ŠTEVILKI ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

Peter Černelč

Dve leti je minilo od zadnje hematološke številke Zdravniškega vestnika. To je običajno obdobje, ko na evropskih in svetovnih hematoloških kongresih preverjajo nove diagnostične postopke in preiskave ter nove načine zdravljenja. Zato smo se odločili oceniti dvoletno delo s področja klinične hematologije tudi pri nas.

Tako kot na drugih področjih medicine je v klinični hematologiji še posebej pomembno stalno uvajanje novih in izpopolnjenih diagnostičnih postopkov, s katerimi predvsem natančneje ocenimo napoved poteka bolezni in izberemo najprimernejši način zdravljenja. Vse dražja oprema in večja zahtevnost novih preiskav pa nas ob prepovedi zaposlovanja silijo, da iščemo izvajalce zanje izven Kliničnega centra.

Izpopolnjeno in že vrsto let preizkušeno citogenetično preiskavo proganja (banding) za določanje kromosomskih nepravilnosti, ki smo jo pred več kot 20 leti začeli uporabljati le za ugotavljanje Ph1 kromosoma pri kronični mieloični levkemiji, danes uporabljamo pri akutnih in kroničnih levkemijah za oceno napovedi poteka bolezni, posredno pa za izbiro načina in intenzivnosti zdravljenja.

V zadnjih letih jo dopolnjuje verižna reakcija sinteze DNK z na temperaturo obstojno DNK polimerazo (PCR), ki jo uporabljamo za ugotavljanje klonalnosti malignih hemoblastoz in preostale levkemije po zdravljenju s citostatiki (minimal residual disease). Predvsem slednje nam omogoča natančno oceniti uspeh kemoterapije in izbrati za presaditev kostnega mozga tiste bolnike v klinični remisiji levkemije, ki imajo v kostnem mozgu še levkemični klon celic. Te in druge molekularno genetične preiskave uspešno uporabljamo tudi za prenatalno diagnostiko hemofilije in določanje prenašalk genov za to bolezen.

Pretočni citometer nam omogoča veliko bolj natančno kot fluorescenčni mikroskop določanje prostih in vezanih protiteles proti trombocitom pri imunskih in avtoimunskih trombocitopenijah, s prikazom RNK pa tudi štetje retikulocitov.

Po uvedbi interferona alfa za zdravljenje dlakastocelične levkemije pred enajstimi leti, ki je znatno izboljšal potek bolezni se je začelo to zdravilo uporabljati pri diseminiranem plazmocitomu po kon-

čanem zdravljenju s citostatiki, v kroničnem obdobju kronične mieloične levkemije, pri esencialni trombocitopeniji in pravi policitemiji. Sprva so menili, da je interferon alfa učinkovit le, če ga dajemo v večjih dnevniških odmerkih. V zadnjih letih pa je vse več poročil, da je vzdrževalno zdravljenje z manjšimi odmerki enkrat ali večkrat na teden enako učinkovito.

Nova zdravila kot so 2-klorodeoksiadenozin in 2-deoksikofornicin, ki skrajšata enoletno zdravljenje dlakastocelične levkemije z interferonom alfa le na nekaj dni, predvsem pa fludarabin, ki je uspešno zamenjal kombinacije citostatikov COP in CHOP pri zdravljenju napredovale kronične limfocitne levkemije, so znatno izboljšala kvaliteto življenja, medtem ko preživetja niso pomembno podaljšala.

Vse pogosteje uporabljamo rekombinantne dejavnike za pospešitev delitve in dozorevanja usmerjenih matičnih celic, kot sta GM-CSF, G-CSF, ki skrajšata obdobje hude nevtropenije pri agranulocitozi, po presaditvi kostnega mozga in po citostatičnem zdravljenju. Njihovo večjo rabo omejuje predvsem visoka cena, saj dnevno zdravljenje precej presega ceno oskrbnega dne v bolnišnici. Rekombinantni aktivirani faktor VII se je izkazal po prvih poročilih kot najbolj učinkovit način zdravljenja krvavitve pri bolnikih s hemofilijo in inhibitorji za faktor VIII ali faktor IX.

Intenzivni načini zdravljenja malignih hemoblastoz povečajo dovzetnost bolnikov za okužbe, zato zdravljenje spremljamo z ugotavljanjem bakterij in gliv na koži in sluznicah ter pravočasno preventivno ukrepamo ali pa intenzivno zdravimo s protibakterijskimi, protiglivnimi in protivirusnimi zdravili. Za nekajtedensko uspešno intenzivno zdravljenje malignih hemoblastoz pa potrebujemo primeren osrednji venski kateter, tako za dajanje citostatikov, antibiotikov, transfuzij krvi kot za parenteralno prehrano. Kljub intenzivnim prizadevanjem zdravstvenih delavcev za uvajanje novih in izpopolnjenih diagnostičnih postopkov in načinov zdravljenja, pa nam predvidena letna finančna sredstva za zdravstvo ne morejo omogočiti dosedanjega razvoja, zato moramo proučiti druge načine financiranja, ki bodo zagotovili nadaljnji razvoj zdravstva na doseženi stopnji.

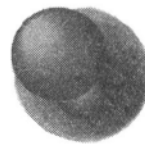


LEUCOMAX Molgramostim (GM-CSF)

rekombinantni človeški dejavnik,
ki pospešuje nastanek kolonij
in vzpodbuja aktivacijo granulocitov in makrofagov

- za zaščito in zdravljenje mielosupresije
- za pospeševanje celjenja ran
- zagotavlja povečano obrambno sposobnost organizma

LEUCOMAX[®]
Molgramostim (GM-CSF)



 **SANDOZ** |  Schering-Plough

co-development co-marketing co-operation for Leucomax[®]

Strokovni prispevek/Professional article

INHIBITORJI PRI BOLNIKI S HEMOFILIJO: TRENUTNO STANJE V SLOVENIJI

INHIBITORS IN HEMOPHILIA PATIENTS: CURRENT STATUS IN SLOVENIA

Dušan Andoljšek

Hematološka klinika, Interne klinike Zaloška, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1995-09-29, sprejeto 1995-10-19; ZDRAV VESTN 1995; 64: 547-9

Ključne besede: hemofilija; faktor VIII; faktor IX; inhibitorji; protitelesa

Key words: hemophilia; factor VIII; factor IX; inhibitors; antibodies

Izvleček – Izhodišča. Pojav protiteles (inhibitorjev) za F VIII oziroma F IX je resen zaplet zdravljenja bolnikov s hemofilijo.

Abstract – Background. The development of antibodies to factor VIII or factor IX (inhibitor) is a serious complication of the treatment of patients with hemophilia.

Metode in rezultati. V letu 1995 smo napravili retrospektivno analizo podatkov o 170 slovenskih hemofilikih. Nobeden od bolnikov s hemofilijo B nima inhibitorja. Pri budi hemofiliji A je prevalenca inhibitorjev 7% (4/57), pri srednje budi pa 2% (1/45). Vse smo pred nastankom inhibitorja že zdravili s krioprecipitatom. Inhibitor smo odkrili, ko so bili stari 2 do 25 let. Pri 60% (3/5) bolnikov z inhibitorjem je raven inhibitorja velika, pri 40% (2/5) pa majhna.

Methods and results. In 1995 we analysed retrospective data on 170 Slovene hemophiliacs. No hemophilia B patient has an inhibitor. The prevalence rate of the inhibitor in severe hemophilia A is 7% (4/57) and 2% (1/45) in moderate hemophilia A. All of them were previously treated with cryoprecipitate. The inhibitor developed between the ages of 2 to 25 years. 60% (3/5) of hemophilia A inhibitor patients have low level and 40% (2/5) high level of the inhibitor.

Zaključki. Pri vseh bolnikih z veliko ravni se inhibitor po zdravljenju s krvnimi pripravki zelo zveča. Prevalenca inhibitorjev je ostala enaka tudi potem, ko smo l. 1991 začeli uporabljati pripravke srednje in visoke stopnje prečiščenosti. Nobeden od hemofilikov z inhibitorjem ni umrl.

Conclusions. Patients with high level of the inhibitor are also high responders. Prevalence of the inhibitors remains the same after the introduction of intermediate and high purity factor VIII-concentrates in 1991. No inhibitor patient died.

Uvod

Pojav protiteles z lastnostjo inhibitorja za faktor (F) VIII ali IX je resen zaplet v poteku hemofilije. Podatki o incidenci in prevalenci so različni. Mehanizem nastanka je neznan, poznamo le nekatere patogenetične dejavnike. Ne poznamo značilnega naravnega poteka stanja, npr. ali se raven inhibitorja sčasoma spremeni, kako pogosto spontano izgine. Obstajajo različni načini zdravljenja, ki so zahtevni, dragi in pogosto neuspešni.

Bolnike smo pregledali dvakrat letno. Poleg kliničnega pregleda smo določili tudi aktivnost F VIII oziroma F IX in njun inhibitor. Aktivnost F VIII smo določili z enostopenjsko metodo, na enak način pa tudi aktivnost F IX (1).

Poznamo dve vrsti protiteles z lastnostjo inhibitorja za F VIII oziroma F IX: aloprotitelesa pri hemofiliku in avtoprotitelesa pri nehemoofiliku (pridobljena hemofilija).

Raven inhibitorja za F VIII oziroma F IX smo določili z Bethesda metodo (2).

Raziskava se nanaša na aloprotitelesa z lastnostjo inhibitorja za F VIII oziroma F IX pri hemofilikih (inhibitor).

Ena enota inhibitorja (1 Bethesda enota = 1BE) je aktivnost v 1 ml testne plazme, ki po zmešanju za 2 uri pri 37 °C zmanjša aktivnost F VIII oziroma F IX v kontrolni (normalni) plazmi za polovico.

Rezultati

Bolniki in metode

V začetku l. 1995 je bilo v centralnem registru oseb s hemofilijo in drugimi podedovanimi motnjami v hemostazi 170 oseb s hemofilijo: 146 (85%) je imelo A in 24 (25%) hemofilijo B. Hudo obliko hemofilije A (aktivnost F VIII <1%) je imelo 57/146 (39%), srednje hudo (F VIII = 1-5%) 45/146 (30,8%). Obe stopnji boleznij skupaj je imelo 102/146 (69,9%). Hudo obliko hemofilije B (F IX <1%) je imelo 11/24 (45,8%), srednje hudo (F IX = 1-5%) 8/24 (33,3%), obe skupaj pa 19/24 (79,1%).

Nobeden od bolnikov s hemofilijo B (F IX) ni imel inhibitorja. Prevalenca bolnikov s hemofilijo A in inhibitorjem je v tabeli 1. Dva od bolnikov z inhibitorjem sta rojena v obdobju 1951-60, trije pa 1981-90. Povprečna starost bolnikov z inhibitorjem je 18 let (s. d. 13,8, mediana 11 let, razpon 5-39 let).

V letu 1991, ko smo začeli uporabljati koncentrate koagulacijskih faktorjev namesto krioprecipitata, so že vsi imeli inhibitor. Ko smo prvič dokazali inhibitor, so bili bolniki stari povprečno 10,5 leta (s. d. 10,3, mediana 4 leta, razpon 2-25 let). Osnovna raven inhibitorja in sprememba ravni po zdravljenju s koncentratom F VIII je v tabeli 2.

Tab. 1. Prevalenca inhibitorjev pri hemofiliji A.

Tab. 1. Prevalence of inhibitors in hemophilia A.

Stopnja Severity	Število bolnikov No. of patients	Inhibitor (štev. bolnikov) Inhibitor (patients number)	Prevalenca Prevalence
Huda Severe	57	4	7,0%
Srednja Moderate	45	1	2,2%
Huda + srednja Severe + moderate	102	5	4,9%
Vse All	146	5	3,4%

Po zdravljenju s koncentratom F VIII ali F IX se zveča raven inhibitorja, ker gre za stimulacijo z antigenom. Za majhen odziv (low responder) smo šteli, če je bil porast ravni inhibitorja <10 BE, za velik odziv pa (high responder), če je bil porast >10 BE (3). Bolnike z inhibitorjem smo zdravili z večjim odmerkom koncentrata F VIII, s svinjskim koncentratom F VIII, s koncentratom aktiviranih koagulacijskih faktorjev, če so krvaveli.

Postopek za zmanjšanje ravni inhibitorja smo uporabili enkrat (4). Eden od bolnikov to zdravljenje odklanja, pri drugem pa so inhibitorji spontano izginili po 63 mesecih.

Le eden od bolnikov je seropozitiven za HIV, vendar pa je brez znakov bolezni.

Razpravljanje

V splošnem velja, da je prevalenca inhibitorjev pri osebah s hudo hemofilijo A 5–20%, pri hemofiliji B pa je manjša, 2,5–16% (3).

Podatki v literaturi so različni. Aledort poroča o 15 raziskavah hemofilije A z inhibitorjem za obdobje 1987–1992 in o prevalenci inhibitorjev 6,1–52% (5). Razlike so zaradi načina zbiranja podatkov, pogostnosti laboratorijskega določanja inhibitorja in razlik v populaciji. V retrospektivnih raziskavah je za razliko od prospektivnih prevalenca običajno manjša. V raziskavo so lahko zajeti bolniki s hudo ali pa s hudo in srednje hudo hemofilijo. Na prevalenco inhibitorjev vpliva tudi zdravljenje z različnimi pripravki F VIII, npr. s krioprecipitatom, srednje in visoko prečiščenimi koncentratami. Raven inhibitorja je od bolnika do bolnika različna, pri istem bolniku se s časom menja, lahko spontano izgine, lahko je prisoten prehodno (5).

Zdi se, da so podatki o incidenci inhibitorja večji kot o prevalenci: s prevalenco ne zajamemo bolnikov, ki so umrli, ali tistih, ki niso dostopni pregledu (5).

Rai in Ikkala poročata, da se je prevalenca inhibitorjev pri hemofiliji v zadnjem obdobju zvečala: od 12% leta 1987 na 17,3% leta 1989 (6).

Skupino slovenskih hemofilikov redno pregledujemo in ni preseljevanja, kot npr. v ZDA. Po drugi strani je število umrlih majhno. Gre za osebe, iatrogeno okužene s HIV. V tem času ni umrl noben od bolnikov z inhibitorjem, nobenega nismo ugotovili na novo. Zdi se, da bi podatki o incidenci ne dali boljše slike o hemofiliji z inhibitorjem na Slovenskem.

Na nastanek inhibitorja vplivajo različni dejavniki, npr. stopnja hemofilije, starost bolnika, genetična predispozicija in antigenost pripravka za zdravljenje krvavitve (5).

Bolniki s hudo hemofilijo A imajo inhibitor bolj pogosto kot tisti s srednje hudo. Roberts poroča, da je prevalenca inhibitorja pri 301 bolniku University North Carolinas Hemophilia Center 22% pri hudi in le 3,5% pri srednje hudi hemofiliji A (8). Podobno je tudi pri naših bolnikih: prevalenca inhibitorja je 7% (4/57) pri hudi in 2,2% (1/45) pri srednje hudi hemofiliji A.

Starost je pomemben dejavnik. V eni od raziskav so ugotovili, da se polovica inhibitorjev pojavi pred 20. letom in nad dve tretjini do 30. leta starosti (7). Naši bolniki z inhibitorjem so bili stari manj kot 25 let (3/5 manj kot 5 let, 4/5 manj kot 20 let), ko smo ga ugotovili.

Tab. 2. Inhibitor pri hemofiliji A: osnovna raven in porast po zdravljenju.

Tab. 2. Inhibitor in hemophilia A: basal level and increase after treatment.

Bolnik Patient	F VIII (%)	Inhibitor(BE)* Inhibitor (BE)	Porast inhibitorja (BE)* Increase of inhibitor (BE)
Po Ma	<1	<10	<10
R R	2,3	<10	<10
S M	<1	<10	>10
Š S	<1	>10	>10
Po Mo	<1	>10	>10

* Osnovna raven inhibitorja za F VIII

Basal level of F VIII inhibitor

* Porast inhibitorja po substitucijskem zdravljenju

Increase of inhibitor after treatment with blood products

Način zdravljenja skupaj s starostjo vpliva na nastanek inhibitorja. Novo zdravljeni imajo večje tveganje za nastanek inhibitorja, ker imunski sistem še ni bil v stiku z antigenom (5). Naši bolniki so že bili nekaj časa zdravljeni, ko smo ugotovili inhibitor. Le za enega od njih ni podatka, imel je inhibitor, ko se je preselil v Slovenijo.

Vrsta pripravka za zdravljenje vpliva na pojav inhibitorja. V Belgiji in na Nizozemskem so ugotovili 4,5-kratno zvečanje incidence inhibitorjev v obdobju, ko so namesto krioprecipitata uporabili pripravke visoke stopnje prečiščenosti (9). Nekateri mislijo, da uporaba različnih pripravkov pri istem bolniku zveča tveganje za pojav inhibitorja, ker je bolnik v stiku z različnimi antigeni (10). Pri naših bolnikih smo ugotovili inhibitor v obdobju, ko smo zdravili s krioprecipitatom. Zamenjava s pripravki srednje in visoke stopnje prečiščenosti proti pričakovanju ni prinesla zvečanja prevalence inhibitorja.

Na podatke o prevalenci in incidenci inhibitorja vpliva pogostnost laboratorijskega preiskovanja. Inhibitor, ki je prehodno, ugotovimo le, če pogosto preiskujemo. V skladu z našimi možnostmi smo bolnike pregledovali dvakrat letno in seveda tudi ob vsakem zdravljenju v bolnišnici. Verjetno je ta pogostnost pregledov zadostna, ne pa seveda optimalna.

Osnovna raven inhibitorja je lahko majhna ali pa velika (3, 5). 60% (3/5) naših bolnikov z inhibitorjem ima majhno, 40% (2/5) pa veliko raven.

Nastanek inhibitorja, t. j. protiteles z lastnostjo inhibitorja za koagulacijski faktor, je imunski odgovor bolnika na tujo beljakovino. Je posledica zdravljenja z nadomeščanjem koncentrata koagulacijskega faktorja (5). Pri bolnikih z inhibitorjem se raven zveča 4–10 dni po začetku zdravljenja in nato zmanjšuje 4–8 mesecev do izhodne vrednosti (2, 3). Porast inhibitorja je lahko majhen (<10 BE, low responder) ali pa velik (>10 BE, high responder). Odnos med obema vrstama odgovora je 1:3 (5). Za načrtovanje zdravljenja ni pomembna samo osnovna raven inhibitorja, ampak tudi način odziva. Pri naših bolnikih je odnos 2:3. Vsi z veliko osnovno ravni inhibitorja imajo tudi velik odziv (high responder).

Kratkoročni cilj zdravljenja je zaustavljanje krvavitve ali stanje hemostaze, ki zagotavlja varno operacijo. Dolgoročni cilj zdravljenja pa je seveda imunska toleranca ali zmanjšanje ravni inhibitorja (11).

Aktivnost F VIII ali F IX zvečamo z infuzijo večjih odmerkov koncentrata faktorja, če je raven inhibitorja majhna in pa z infuzijo svinjskega F VIII pri hemofiliji A. Uporabimo lahko koncentrat aktiviranih koagulacijskih faktorjev, npr. koncentrat faktorjev protrombinskega kompleksa, FEIBA, rekombinantni F VIIa. Inhibitor lahko začasno odstranimo s plazmaferezo ali adsorpcijo na kolonah. Nastajanje inhibitorja lahko zavremo s citostatiki z imunosupresijskim učinkom in imunoglobulini v večjem odmerku. Obstajajo različni postopki za indukcijo imunske tolerance (11). Teoretične možnosti zdravljenja so velike, vendar pa je učinkovitost vseh teh postopkov zdravljenja pogosto majhna (5, 11).

Pojav inhibitorja pri hemofiliji predstavlja še vedno resen in lahko usoden zaplet v poteku bolezni. Načini zdravljenja so zahtevni in tudi zelo dragi, pogosto se srečamo z nerazumevanjem zdravstvenih oblasti zaradi velike cene zdravljenja.

Naše bolnike z inhibitorjem za F VIII smo zdravili z večjimi odmerki koncentratov F VIII, s svinjskim koncentratom F VIII in s koncentratom aktiviranih koagulacijskih faktorjev. Poskus uporabe aktiviranega rekombinantnega F VII pri naših zdravstvenih oblasteh zaenkrat ni naletel na razumevanje.

Pri enem od bolnikov smo poskusili sprožiti imunsko toleranco s postopkom, ki je poznan kot Malmoe protokol (4). Zmanjšali smo raven inhibitorja, nismo pa dosegli stanja imunske tolerance.

Zahvala

Zahvaljujem se M. Benedik-Dolničar, dr.med., za podatke bolnikov, ki se zdravijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani.

Literatura

1. Hardisty RM, McPherson JC. A one stage factor VIII assay and its use on venous and capillary plasma. *Thromb Diath Haemorrh* 1962; 7: 215-29.
2. Kasper CK, Aledort LM, Counts RB et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34: 869-72.
3. Nilsson IM. Factor VIII/IX antibodies. In: Nilsson IM ed. *Hemophilia*. Stockholm: Pharmacia, 1994: 58-65.
4. Nilsson IM, Berntorp E, Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to F VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide and factor VIII. *N Engl J Med* 1988; 318: 947-50.
5. Aledort L. Inhibitors in hemophilia patients: current status and management. *Am J Hemat* 1994; 47: 208-17.
6. Rai V, Ikkala E. Hemophiliac with factor VIII inhibitors in Finland: prevalence, incidence and outcome. *Brit J Haemat* 1990; 76: 369-71.
7. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J and the hemophilia group study. The natural history of VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of F VIII:C inhibitors. *Blood* 1988; 71: 344-8.
8. Lusher JM. Recent developments in the study of inhibitors to factor VIII therapy. Washington DC: American Red Cross, 1993: 9-14.
9. Peerlinck K, Gilles JG, Saint-Remy J-M, Vermeylen J. A higher than expected incidence of F VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized F VIII concentrate. *Thromb Hemostas* 1993; 69: 115-8.
10. Peerlinck K, Rosendaal FR, Vermeylen J. Incidence of inhibitor development in a group of young hemophilia A patients treated exclusively with lyophilized cryoprecipitat. *Blood* 1993; 81: 3332-5.
11. Hoyer LW. Hemophilia A. Review article. *N Engl J Med* 1994; 330: 38-47.

Ferrum Lek[®]

železov (III) hidroksid polimaltozni kompleks

Železo za peroralno uporabo:

- bolniki ga dobro prenašajo
- varen tudi pri predoziranju
- dober okus
- ne obarva zob



Natančno navodilo
o zdravlilu dobite pri proizvajalcu

Žvečilne tablete

Sirup

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE LAHKE OBLIKE APLASTIČNE ANEMIJE S CIKLOSPORINOM

TREATMENT OF NON-SEVERE APLASTIC ANEMIA WITH CYCLOSPORIN

Peter Černelč

Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1995-09-29, sprejeto 1995-10-19; ZDRAV VESTN 1995; 64: 551-3

Ključne besede: lahka oblika aplastične anemije; zdravljenje; glukokortikoidi

Key words: non-severe aplastic anemia; therapy; corticosteroid

Izvleček – Izhodišča. Avtor opisuje zdravljenje lahke oblike aplastične anemije (AA) z glukokortikoidi in ciklosporinom (Sandimmun Neoral, Sandoz Pharma). Aplastična anemija je redka bolezen, ki je posledica okvare pluripotentne matične celice. Lahko obliko bolezni lahko zdravimo s protilimfocitnim globulinom, ciklosporinom ali pa kombinacijo obeh.

Abstract – Background. The author presents treatment of non-severe aplastic anemia (AA) with glucocorticosteroids and cyclosporin (Sandimmun Neoral, Sandoz Pharma). AA is a rare disease due to injury of a pluripotential stem cell. Mild forms of the disease can be treated with antilymphocyte globulin, cyclosporin or a combination of both agents.

Rezultati. 37-letno bolnico z lahko obliko aplastične anemije, ki se je pojavila pri porodu, smo 13 let v presledkih uspešno zdravili z glukokortikoidi. Zaradi aseptične nekroze glavic stegenice smo zdravljenje z glukokortikoidi prenehali in začeli s ciklosporinom v kapsulah 10 mg/kg telesne teže na dan. V prvem tednu zdravljenja je bila koncentracija ciklosporina v krvi 308–355 µg/L, zato smo dnevni odmerek zdravila v naslednjih dneh zmanjšali na 300 mg. Prvi teden zdravljenja se je anemija še poslabšala, zato je bolnica prejela transfuzijo krvi. Po dveh tednih zdravljenja se je zvečalo število trombocitov na normalno vrednost, po 11 tednih zdravljenja pa se je postopno zvečalo število retikulocitov. Koncentracija hemoglobina je bila ves čas okoli 114 g/L, zato smo zdravljenje s ciklosporinom po 13 tednih prenehali.

Results. A 37-year old woman who developed non-severe aplastic anemia after childbirth was successfully managed with glucocorticoids given for 13 years with periodic breaks. Because of aseptic necrosis of the femoral head glucocorticosteroids had to be discontinued and the patient was placed on oral cyclosporin 10 mg/kg BW daily. During the first week of therapy, cyclosporin blood levels ranged from 308 to 355 µg/L, so that the daily dose was gradually reduced to 300 mg. As during the first week of therapy, the patient's condition kept deteriorating, blood transfusion was administered. After 2 weeks her platelet count returned to normal and after 11 weeks reticulocytes began to increase. As the patient's hemoglobin level was about 114 g/L throughout the treatment, cyclosporins were discontinued after 13 weeks.

Zaključki. Lahko obliko AA smo pred leti zdravili z androgenimi steroidi ali odmerki glukokortikoidov, sedaj pa uporabljamo protilimfocitni globulin in/ali ciklosporin. Zdravljenje s Sandimmun Neoralom je pogosto učinkovito, običajno ga spremlja manj zapletov kot zdravljenje z androgenimi steroidi in glukokortikoidi.

Conclusions. In the past patients with non-severe aplastic anemia were used to be treated with androgenic steroids or low-dose glucocorticoids, but recently this therapy has been replaced by antilymphocytic globulin and/or cyclosporin. Treatment with Sandimmun Neoral has proved to be effective in most cases. It is also it is associated with lower complication rates than therapy with androgenic steroids or glucocorticoids.

Uvod

Aplastična anemija (AA) je posledica okvare pluripotentne matične celice. Posledica je izrazito zmanjšanje rdečega kostnega mozga in pancitopenija v krvi. AA je pri odraslem zelo redka bolezen.

Pri nastanku AA sodeluje več dejavnikov. Imunski mehanizmi verjetno sodelujejo pri nastanku 25% AA. Dve tretjini AA je idiopatičnih, večina teh je pridobljenih. Simptomatična AA je lahko posledica delovanja kemičnih in fizikalnih dejavnikov ter okužb, pojavi se lahko v nosečnosti, ob sistemskem lupusu eritematozusu in pri paroksizmalni nočni hemoglobinuriji.

Huda AA je v velikem odstotku smrtna bolezen. O lahki obliki AA govorimo, če ima bolnik število retikulocitov $>20 \times 10^9/L$, število

nevtrofilcev $>0,5 \times 10^9/L$ in število trombocitov $>20 \times 10^9/L$. Pri mlajših bolnikih s hudo AA, ki imajo dajalca, je presaditev kostnega mozga najuspešnejši način zdravljenja. Pri starejših bolnikih, pri takih brez dajalca kostnega mozga ali z lahko obliko bolezni je bilo najučinkovitejše zdravljenje z velikimi odmerki glukokortikoidov ali protilimfocitnim globulinom (1, 2).

Po odkritju ciklosporina so opisali številne primere uspešnega (3, 4), pa tudi neuspešnega (5) zdravljenja AA. Ciklosporin je ciklični polipeptid, ki so ga osamili iz glivice *Tolypocladium inflatum*. Z delovanjem na citotoksične limfocite T, limfocite T celice pomagalk, v manjši meri pa tudi na limfocite B in makrofage je učinkovit zaviralec imunskega odziva. V Sandimmun Neoralu je ciklosporin v obliki mikroemulzije. Medtem ko je bila absorpcija ciklosporina iz raztopine Sandimmuna neenakomerna in odvisna

od zaužite hrane in koncentracije ciklosporina v krvi, je absorpcija Sandimmun Neoral iz prebavil enakomernejša in koncentracija ciklosporina v krvi bolj soodvisna od danega odmerka zdravila. Običajno so zdravili AA s ciklosporinom šele potem, ko drugi načini niso bili učinkoviti (6–8). Z randomizirano raziskavo so ugotovili, da je kombinirano zdravljenje hude AA s protilimfocitnim globulinom, ciklosporinom in velikimi odmerki glukokortikoidov uspešnejše kot zdravljenje samo s protilimfocitnim globulinom in velikimi odmerki glukokortikoidov (9).

Pri lahki obliki AA smo se v začetku 80. let odločali za zdravljenje z androgenimi steroidi ali manjšimi odmerki glukokortikoidov, medtem ko dosežejo danes izboljšanje bolezni v več kot 80%, če zdravijo s kombinacijo protilimfocitnega globulina in androgenih steroidov ali pa s ciklosporinom (9, 10).

Prikaz primera

Potek bolezni

37-letni bolnici O. H. so med nosečnostjo spomladi 1981. leta ugotovili normocitno normohromno anemijo. Dva meseca pred porodom je prejela transfuzijo krvi. Anemija se je ponovila jeseni 1984, ko je ponovno prejela transfuzijo krvi.

Zaradi poslabšanja in ugotovitve vzroka anemije so bolnico avgusta 1985 napotili na Hematološko kliniko v Ljubljano.

Ob sprejemu je bila bolnica brez težav in neprizadeta. Koža in sluznice so bile blede. Povečanih bezgavk v vratu, pazduhah in dimljah nismo otipali. Fizikalni pregled pljuč in srca je bil v normalnih mejah. Prav tako nismo otipali jeter in vranice.

Preiskave

SE 88 mm/h, Hb 86 g/L, E $2,37 \times 10^{12}/L$, PVE 10^6 fl, PHE 36,5 pg, retikulociti $71,1 \times 10^9/L$, L $5,6 \times 10^9/L$, DKS: nesegmentirani nevtrofilci 0,02, segmentirani nevtrofilci 0,64, limfociti 0,31, monociti 0,03, Tr $194 \times 10^9/L$. V razmazu je bila anizocitoza, makrocitoza in hipohromija eritrocitov. Po pregledu krvne slike smo za opredelitev makrocitne anemije napravili še druge preiskave.

Pri citološkem pregledu kostnega mozga črevnice smo ugotovili zmerno manjšo gostoto celic. Celice rdeče vrste so bile odsotne. Celic granulocitne vrste je bilo manj kot normalno, predvsem celic iz oddelka delitve. Megakariocitov je bilo malo. Izsledok je ustrejal AA.

Pri histološkem pregledu je bil kostni mozeg črevnice hipocelularen z razraščanjem fibroblastov, z minimalno ohranjenjo mielopozeo ter brez celic rdeče vrste in megakariocitov. Retikuloplazije ni bilo. Izsledok je ustrejal AA.

Hamov test je bil negativen, negativne so bile preiskave na lupus eritematosus in hepatitis B.

Zdravljenje

Na osnovi makrocitne anemije, hipocelularnega kostnega mozga in odsotnosti predvsem celic rdeče vrste in megakariocitov ter delno tudi granulocitne vrste smo menili, da gre pri bolnici za AA, ki se je prvič pojavila v nosečnosti. Ker je bila v krvni sliki le anemija in niso bili izpolnjeni pogoji za uvrstitev v hudo aplastično anemijo, smo se odločili za zdravljenje s prednizonom 1 mg/kg telesne teže/dan. Po 19 dneh zdravljenja se je zvečala koncentracija hemoglobina na 13 g/L ter število retikulocitov na $203 \times 10^9/L$. Nato smo nadaljevali zdravljenje ambulantno in postopno zmanjševali odmerke prednizona, dokler se ni koncentracija hemoglobina zvečala do normalne vrednosti.

Takrat smo z zdravljenjem prenehali. Po 14 mesecih se je koncentracija hemoglobina ponovno zmanjšala pod 80 g/L, zato smo ponovno pričeli zdravljenje s prednizonom.

Kasneje smo bolnico zdravili s prednizonom 1/2 mg/kg telesne teže na dan 2–3 mesece na leto. Od januarja 1988 je prejela metilprednizon namesto prednizona. Od novembra 1992 do januarja 1995 je za vzdrževanje koncentracije hemoglobina nad 80 g/L potrebovala povprečno 20 mg metilprednizona enkrat do trikrat tedensko. V drugi polovici leta 1994 je po daljši hoji občutila bolečino v levem kolkju, občasno pa tudi v levem kolenu. V mirovanju je bolečina prenehala. Ker so se težave stopnjevale, so jo napotili k ortopedu, ki je ugotovil aseptično nekrozo glavicave leve stegenice. Zaradi tega smo zdravljenje z metilprednizonom prekinili.

Zaradi poslabšanja anemije in zdravljenja s ciklosporinom smo bolnico marca 1995 sprejeli na Hematološko kliniko.

Ob sprejemu je bila krvna slika: SE 40 mm/h, Hb 85 g/L, E $2,10 \times 10^{12}/L$, PVE 115,4 fl, MHE 40,5 pg, retikulociti $54 \times 10^9/L$, L $4,5 \times 10^9/L$, DKS: segmentirani nevtrofilci 0,59, limfociti 0,36, monociti 0,05, Tr $87 \times 10^9/L$. Zdraviti smo začeli s kapsulami ciklosporina (Sandimmun Neoral, Sandoz) 10 mg/kg telesne teže (700 mg) na dan. Dvakrat na teden smo določali koncentracijo ciklosporina v krvi. V prvem tednu zdravljenja je bila koncentracija ciklosporina v krvi 308 µg/L in 355 µg/L. Nato smo dnevni odmerek zdravila zmanjšali na 300 mg. V prvem tednu zdravljenja se je anemija poslabšala, zato je bolnica prejela transfuzijo eritrocitov. Po dveh tednih zdravljenja se je zvečalo število trombocitov na normalno vrednost ($147 \times 10^9/L$), po 11 tednih zdravljenja pa se je postopno zvečalo število retikulocitov do $144 \times 10^9/L$.

Koncentracija hemoglobina je bila ves čas okoli 114 g/L, zato smo zdravljenje s ciklosporinom po 13 tednih prenehali. Med ambulantnim zdravljenjem je bila koncentracija ciklosporina v krvi 150–227 µg/L. Neželenih pojavov med zdravljenjem nismo ugotovili. 11 tednov po zdravljenju s ciklosporinom se je koncentracija hemoglobina zmanjšala od 114 g/L na 107 g/L, vendar se za ponovno zdravljenje še nismo odločili, ker je bila bolnica brez težav.

Razpravljanje

Medtem ko so sredi 80. let zdravili hudo AA pri mlajših bolnikih, ki so imeli dajalca, s presaditvijo kostnega mozga, pri starejših bolnikih pa z velikimi odmerki glukokortikoidov, protilimfocitnim globulinom (2) in že s ciklosporinom (3, 4), pa smo se pri lahki obliki bolezni odločili za zdravljenje z androgenimi steroidi, manjšimi odmerki glukokortikoidov ali pa zdravljenje sploh ni bilo potrebno (11). Na uspešnost zdravljenja ob ugotovitvi AA so predvsem vplivale starost bolnika, stopnja aplazije kostnega mozga (12) in vzrok za AA. Za oceno uspešnosti zdravljenja v daljšem obdobju pa je bil pomemben poznejši pojav klonskih bolezni krvotvornih organov (13, 14).

Ugodne učinke zdravljenja hude AA s ciklosporinom so ugotovili že leta 1984 (4), šele 6 let kasneje pa, da je najučinkovitejši način zdravljenja kombinacija ciklosporina s protilimfocitnim globulinom in velikimi odmerki glukokortikoidov (9). Sprva je zdravljenje s ciklosporinom zahtevalo pogosta določanja koncentracije zdravila v krvi, ker je bila absorpcija iz prebavil neenakomerna. V Sandimmun Neoralu je ciklosporin v obliki mikroemulzije. Slednje omogoča enakomernejšo absorpcijo iz prebavil, ki je manj odvisna od hrane, koncentracija ciklosporina v krvi pa bolj soodvisna od danega odmerka zdravila.

Pri naši bolnici se je prvi učinek zdravljenja pokazal že po dveh tednih z zvečanjem števila trombocitov, medtem ko se je učinek na celice rdeče vrste pokazal po 11 tednih zdravljenja.

Zaključek

Lahko obliko AA smo v začetku 80. let običajno zdravili z androgenimi steroidi ali manjšimi odmerki glukokortikoidov, sedaj pa uporabljamo protilimfocitni globulin in/ali ciklosporin. Zdravljenje s Sandimmun Neoralom je pogosto učinkovito, običajno ga spremlja manj zapletov kot zdravljenje z androgenimi steroidi in glukokortikoidi. V primerih, ko zdravljenje s ciklosporinom ni učinkovito, lahko poskusimo s protilimfocitnim globulinom.

Literatura

1. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia – pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 645–52.
2. Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1983; 308: 113–8.
3. Wisloff F, Godal HC. Cyclosporine in refractory severe aplastic anemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 1193–3.
4. Stryckmans PA, Dumont JP, Velu T, Debusscher L. Cyclosporine in refractory severe aplastic anemia. *N Engl J Med* 1984; 310: 655–6.

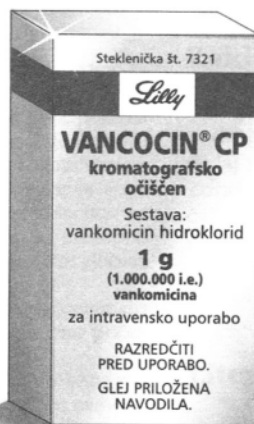
5. Porwit A, Panayotides P, Mansson E, Oesby E, Hast-Reizenstein P. Cyclosporine: A treatment in four cases of aplastic anemia. *Blut* 1987; 54: 73–8.
6. Tottermen TH, Hoglund M, Bengtsson M, Simonsson B, Almqvist D, Killander A. Treatment of pure red-cell aplasia and aplastic anemia with cyclosporin: Longterm clinical effects. *Eur J Haematol* 1989; 42: 126–33.
7. Lazzarino M, Morra E, Canevari A et al. Cyclosporine in the treatment of aplastic anemia and pure red-cell aplasia. *Bone Marrow Transplantation* 1989; 4: 165–7.
8. Pretnar J, Modic M, Benedik-Dolničar M, Zwitter M. Ciklosporin v klinični hematologiji. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 373–6.
9. Frichofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991; 324: 1297–304.
10. Bacigalupo A, Chaple M, Hows J et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisone with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party. *Brith J Haematol* 1993; 83: 145–51.
11. Stewart FM. Hypoplastic/Aplastic anemia. *Med Clin N Am* 1992; 76: 683–97.
12. Marsh JCW, Hows JM, Bryett KA, Al-Hashimi S, Fairhead SM, Gordon-Smith EC. Survival after antilymphocyte globulin for aplastic anemia depends on disease severity. *Blood* 1987; 70: 1046–52.
13. Fohlmeister I, Fischer R, Modder B, Rister M, Schaefer HE. Aplastic anaemia and the hypocelular myelodisplastic syndrome: histomorphological, diagnostic and prognostic features. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1218–24.
14. Tichelli, Gratwohl A, Nissen C, Singer E, Stebler-Gysi C, Speck B. Morphology in patients with severe aplastic anemia treated with antilymphocyte globulin. *Blood* 1992; 80: 337–45.

37 let izkušenj

je dalo našemu
Vancomycinu belino
kromatografsko
očiščenega
VANCOCIN-a CP,
antibiotika, izredno
učinkovitega pri
zdravljenju hudih,
življenjsko nevarnih
stafilokoknih okužb
današnjega dne.

Peroralno zdravljenje

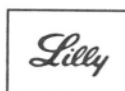
- 20 kapsul po 125 mg
- 20 kapsul po 250 mg



Parenteralno zdravljenje

liofilizat za pripravo
injekcije/infuzije:

- steklenička 1 x 500 mg
- steklenička 1 x 1 g



ELI LILLY
(Suisse) S.A.
Podružnica v Ljubljani

Strokovni prispevek/Professional article

DEJAVNIKI, KI POSPEŠUJEJO NASTANEK GRANULOCITOV (G-CSF) TER GRANULOCITOV IN MAKROFAGOV (GM-CSF) PRI ZDRAVLJENJU AGRANULOCITOZE

GRANULOCYTE- (G-CSF) AND GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY STIMULATING FACTORS (GM-CSF) FOR DRUG INDUCED AGRANULOCYTOSIS

Jože Pretnar,¹ Ludvik Vidmar²

¹ Hematološka klinika, Interne klinike Zaloška, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

² Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 61105 Ljubljana

Prispelo 1995-07-20, sprejeto 1995-10-19; ZDRAV VESTN 1995; 64: 555-7

Ključne besede: akutna neutropenija po zdravlilih; dejavniki, ki spodbujajo rast matičnih krvnih celic; klinična uporaba

Key words: acute drug-induced granulocytopenia; treatment; haematopoietic growth factors

Izvleček – Izhodišča. Agranulocitoza je akutno nastala neutropenija, ki je posledica nezaželenega učinka zdravil. Dejavniki, ki pospešujejo nastanek granulocitov ter granulocitov in makrofagov omogočajo učinkovitejše zdravljenje te redke bolezni.

Abstract – Background. Agranulocytosis is severe idiosyncratic side effect of various drugs. Treatment with recombinant granulocyte (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) may improve the outcome of this complication.

Metode. Avtorja sta pregledala bolnišnično in ambulantno dokumentacijo bolnikov z agranulocitozo, ki so se od leta 1985 do 1995 zdravili na Hematološki kliniki in na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja KC Ljubljana.

Methods. Authors reviewed hospital and outpatient department documentation of patients treated for agranulocytosis on the Department of haematology and Department of infectious diseases and febrile illnesses between 1985 and 1995.

Rezultati. V omenjenem obdobju sta ugotovila 19 primerov agranulocitoze pri 16 bolnikih. Pri bolnikih z agranulocitnim kostnim mozgom je bilo obdobje neutropenije in število dni z zvečano temperaturo daljše kot pri tistih s promielocitnim kostnim mozgom. Zaradi majhnega števila bolnikov tega ni moč potrditi s statističnimi metodami. Dva bolnika z agranulocitozo smo zdravili z litijevim karbonatom, vendar brez očitnega skrajšanja obdobja neutropenije. Eno bolnico smo dvakrat zdravili z dejavnikom, ki pospešuje nastanek granulocitov in makrofagov (GM-CSF), čas trajanja neutropenije in število dni z vročino sta bila v območju vrednosti kot pri drugih bolnikih s promielocitnim kostnim mozgom.

Results. Sixteen patients have been admitted for 19 episodes of agranulocytosis. Two patients have been treated with lithium carbonate and one patient twice with GM-CSF. Due to the small number of patients we did not perform statistical analysis. However it seems that patients with promyelocytic bone marrow may have shorter period of neutropenia and fever comparing to patients with agranulocytic bone marrow.

Conclusions. Review of literature and our own experiences suggest that G-CSF and GM-CSF may shorten the period of severe neutropenia in drug induced agranulocytosis and improve the outcome of this potentially fatal complication.

Zaključki. Pregled literature in prve lastne izkušnje kažejo na to, da zdravljenje z dejavniki, ki pospešujejo nastanek granulocitov ter granulocitov in makrofagov verjetno skrajša obdobje neutropenije pri agranulocitozi in s tem zmanjšuje možnosti za zaplete in smrtne izhod bolezni.

Uvod

Agranulocitoza je akutno nastala huda neutropenija, ki je posledica neželenega učinka zdravil na nevtrofilne granulocite ali njihove predhodnike. O agranulocitozi so v naši literaturi že poročali (1-4). Bolezen se zlasti pri starejših bolnikih lahko v znatnem odstotku konča s smrtjo, kljub antibiotičnemu zdravljenju. Z odkritjem rastnih dejavnikov celic bele vrste se odpirajo nove možnosti pri

zdravljenju različnih krvnih bolezni. Danes poznamo dva rastna dejavnika, ki vplivata na razraščanje in diferenciacijo levkocitne vrste in ki sta s pomočjo proizvodnje z rekombinantno tehnologijo postala dostopna za klinično uporabo. To sta dejavnik, ki spodbuja v kolonijah rast nevtrofilnih granulocitov – G-CSF, ter dejavnik, ki spodbuja v kolonijah rast nevtrofilnih granulocitov in monocitov – GM-CSF. G-CSF spodbuja in pospeši razraščanje in dozorevanje v nevtrofilno vrsto usmerjenih krvotvornih celic v kostnem mozgu,

Tab. 1. Bolniki z agranulocitozo na Hematološki kliniki in Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja, Klinični center Ljubljana od 1985 do 1995.

Tab. 1. Patients with drug induced agranulocytosis treated on Department of Haematology and Department of Infectious Diseases and Febrile Illnesses, University Medical Centre Ljubljana, from 1985 to 1995.

Bolnik Patient	Starost – leta Age – years	Spol Sex	Zdravilo Drug	L/NG WBC/NG	Kostni mozeg Bone marrow	Nevtropenija – dnevi Neutropenia – days	Dnevi z vročino Days with fever	Zdravljenje Treatment	Izhod Outcome
BA	84	f	kotrimoksazol	0,7/0	promielociten	11	3	–	živ/alive
DI	19	f	kotrimoksazol	1,0/0,08	promielociten	19	5	–	živ/alive
GF*	50	m	metamizol	1,4/0	agranulociten	16	15	–	živ/alive
GF*	58	m	metamizol	2,3/0	agranulociten	13	14	–	živ/alive
IA	63	f	metamizol, diklofenak	1,1/0,02	agranulociten	20	14	litij	živ/alive
IJ	32	m	metamizol, kotrimoksazol	3,1/0,2	promielociten	4	2	–	živ/alive
JA	53	m	metamizol	2,3/0,6	promielociten	3	2	–	živ/alive
KA	37	f	acetilsalicilat	0,5/0	promielociten	8	15	litij	živ/alive
KD	32	m	metamizol	2,7/0,2	promielociten	2	0	–	živ/alive
KK	69	f	kotrimoksazol	3,0/0,01	agranulociten	12	0	–	živ/alive
OF	77	f	promazin, acetilsalicilat	0,8/0	agranulociten	15	6	–	živ/alive
PJ	52	f	tiamazol	2,2/1,0	promielociten	0	8	–	živ/alive
SM	77	f	promazin, acetilsalicilat	1,5/0,04	agranulociten	9	6	–	živ/alive
ŠG*	87	f	kotrimoksazol	1,1/0,16	promielociten	4	3	GM-CSF	živ/alive
ŠG*	87	f	?	1,7/0,3	–	7	3	GM-CSF	živ/alive
ŠJ	68	m	nesteroidni antirevmatik	2,9/0,03	promielociten	7	5	–	živ/alive
ŽG	20	f	metamizol	3,2/0,15	promielociten	5	0	–	živ/alive
ŽM*	56	f	diklofenak, medazepam	0,8/0	agranulociten	18	12	–	živ/alive
ŽM*	56	f	metamizol	2,0/0,02	promielociten	3	4	–	živ/alive

* – bolniki z dvema epizodama agranulocitoze / patients with 2 episodes of agranulocytosis.

m – moški / male
f – ženska / female

L/NG – število levkocitov in nevtrofilnih granulocitov $\times 10^9/L$

WBC/NG – white blood cell count and neutrophil granulocyte count $\times 10^9/L$

njihovo izplavljanje v kri in zveča tudi njihovo aktivnost. GM-CSF pa na podoben način učinkuje na nevtrofilce, eozinofilce in na celice monocitno-makrofagne vrste. Zaradi teh učinkov uporabljamo G-CSF in GM-CSF pri vrsti krvnih bolezni s hudo nevtropenijo (5). V zadnjih letih je vse več poročil tudi o njihovi uporabi pri zdravljenju agranulocitoze.

Bolniki in metode dela

Ocenili smo klinične podatke iz popisov bolnikov, ki so se zdravili na Hematološki kliniki in Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja v obdobju od 1. 1. 1985 do 1. 5. 1995 z odpustno diagnozo agranulocitoza, levkopenija ali nevtropenija in ki so ustrezali naslednjim kriterijem:

1. da so dobivali neposredno pred izbruhom bolezni zdravila, ki lahko povzročijo agranulocitozo,
2. da ni bilo nobenih znakov drugih bolezni, ki lahko potekajo z nevtropenijo,
3. da je bila v periferni krvi prisotna absolutna nevtropenija,
4. da so bile spremembe v kostnem mozgu skladne z agranulocitozo.

Pri vseh bolnikih smo ob sprejemu napravili celotno krvno sliko na elektronskem analizatorju in pregledali razmaz periferne krvi v mikroskopu. Opravili smo citološko preiskavo kostnega mozga. Na osnovi anamnestičnih podatkov, fizikalnega pregleda in dopolnilnih preiskavnih metod smo izključili druge bolezni, ki lahko potekajo z nevtropenijo.

Pri bolnikih smo na osnovi anamnestičnih podatkov in laboratorijskih preiskav določili čas med izbruhom bolezni in njeno potrditvijo, čas trajanja nevtropenije, število dni z zvečano telesno temperaturo, način zdravljenja ter izhod bolezni.

Rezultati

V omenjenem časovnem obdobju smo na obeh ustanovah zdravili 16 bolnikov, pri katerih so kriteriji ustrezali agranulocitozi. Tri bolnike smo zdravili zaradi agranulocitoze dvakrat, tako da smo skupno obravnavali 19 primerov agranulocitoze. Podatke o bolnikih, verjetni vzrok agranulocitoze, število dni z nevtropenijo pod

$1 \times 10^9/L$, število dni z vročino prek $38^\circ C$ in izhod bolezni smo prikazali v tabeli 1.

Pri vseh bolnikih razen enem smo ob sprejemu ugotovili nevtropenijo hude stopnje brez drugih sprememb v krvni sliki. Pri 7 primerih agranulocitoze pri citološki preiskavi kostnega mozga ni bilo videti nevtrofilnih granulocitov ali njihovih predhodnikov – »agranulocitni kostni mozeg«. Pri 11 primerih smo ugotovili v kostnem mozgu znake regeneracije – »promielocitni kostni mozeg«. Le pri eni bolnici ob drugi epizodi agranulocitoze punkcije kostnega mozga nismo ponovili. Vsi bolniki, ki so imeli okužbo, so bili po odvzemu kužnin zdravljeni z izkustveno kombinacijo antibiotikov, največkrat z aminoglikozidom in cefalosporinom 3. generacije.

Dva bolnika smo zdravili v obdobju hude nevtropenije z litijevim karbonatom, ki spodbudi sintezo endogenega GM-CSF (6). Litijev karbonat sta prejela v odmerku od 900 do 1200 mg dnevno od potrditve diagnoze do porasta števila nevtrofilnih granulocitov do normalnih vrednosti.

Eno bolnico z dvema epizodama agranulocitoze smo obkrajali zdravili z rekombinantnim humanim GM-CSF (Leucomax Sandoz Schering Plough) v odmerku 400 μg subkutano dnevno od potrditve diagnoze do porasta števila nevtrofilnih granulocitov do normalnih vrednosti.

Pri 11 primerih agranulocitoze s promielocitnim kostnim mozgom je nevtropenija trajala od 1 do 19 dni, mediana 4 dni, povprečno trajanje nevtropenije pa 6 dni. Pri teh bolnikih je trajalo obdobje z zvečano telesno temperaturo od 0 do 15 dni, mediana 3 dni, v povprečju 4 dni.

Pri 7 primerih agranulocitoze z agranulocitnim kostnim mozgom je nevtropenija trajala od 9 do 20 dni, mediana 15 dni in povprečno trajanje nevtropenije 14 dni. Pri teh bolnikih je trajalo obdobje z zvečano telesno temperaturo od 0 do 15 dni, mediana 6 dni, v povprečju 8 dni.

Pri 2 bolnikih, ki smo ju zdravili z litijevim karbonatom, je trajala nevtropenija 20 oziroma 8 dni, število dni z zvečano telesno temperaturo pa 14 oziroma 15 dni.

Pri bolnici, ki smo jo dvakrat zdravili z GM-CSF, je trajala nevtropenija 4 oziroma 7 dni, obkraj pa je imela zvečano telesno temperaturo samo 3 dni.

V vseh primerih agranulocitoze so bolniki ozdraveli in je bila krvna slika ob odpustu normalna.

Razpravljanje

Agranulocitoza je redka bolezen in zato ni obsežnih študij, ki bi obravnavale najučinkovitejši način zdravljenja. Prvi ukrep je prenehanje jemanja vseh zdravil, ki bi lahko povzročila agranulocitozo. Okužbe pri hudi nevtropeniji potekajo običajno s hudo klinično sliko. Kljub izkustvenemu antibiotičnemu zdravljenju je smrtnost agranulocitoze znatna, po literaturi zaradi okužb ali drugih zapletov zaradi pridruženih boleznih umre okrog 20% bolnikov. Običajno traja obdobje hude nevtropenije med 10 do 14 dni. Dejavniki, ki pospešujejo nastanek granulocitov ter granulocitov in makrofagov skrajšajo obdobje dozorevanja, zvečajo razraščanje in pospešijo izplavljanje zrelih celic v periferno kri ter tako skrajšajo obdobje nevtropenije. Poročila v literaturi zadnjih let poročajo o ugodnem učinku zdravljenja z rastnimi dejavniki pri agranulocitozi, tako glede na čas trajanja nevtropenije kot na izhod boleznih. Tako sta Delannoy in Gehenot 1989 poročala o bolnici z agranulocitozo po metamazolu, pri kateri je po 4-dnevnem zdravljenju z GM-CSF prišlo do normalizacije krvne slike in kostnega mozga (7). Tajiri in sodelavci poročajo o učinku G-CSF pri agranulocitozi zaradi tirostatskega zdravljenja le pri bolnikih, ki so imeli nevtropenijo blage ali zmerne stopnje (8). Vendar so uporabljali manjše odmerke zdravila, kot je običajno. Bjorhalm in sod. pa opisujejo pomembno skrajšanje nevtropenije pri agranulocitozi po tirostatiki pri bolniku, ki so ga zdravili z GM-CSF v običajnem odmerku (9). Podobne ugodne učinke G-CSF in GM-CSF opisujejo pri agranulocitozi po klopazinu (10, 11), karbamazolu (12, 13), D-penicilaminu (14), sulfasalzinu (15), prostetilu, kinidinu in ranitidinu (16), tiamazolu in metamazolu (17). Pri vseh primerih so uporabljali G-CSF in GM-CSF v odmerku od 3 do 10 µg/kg telesne teže dnevno.

Prav tako poročajo o ugodnem ekonomskem učinku tega zdravljenja, saj krajši čas nevtropenije pomeni krajši čas hospitalizacije in manjšo porabo antibiotikov kljub relativno visoki ceni rastnih dejavnikov (18).

V primerjavi z obdobjem 1970 do 1982, to je 13 let, smo v sedanjem obdobju 10 let ugotovili trikrat manjšo pogostost agranulocitoze, kar je verjetno posledica manjše rabe zdravil, ki najpogosteje povzročajo agranulocitozo. Prav tako v opisani skupini bolnikov ni bilo smrtnih primerov, kar pripisujemo učinkovitejšim antibiotikom, s katerimi danes razpolagamo. Pri bolnici, ki je bila obakrat zdravljena z GM-CSF, smo ugotovili morda nekoliko krajši obdobji nevtropenije. Zaradi majhnega števila bolnikov statistične primerjave niso mogoče.

Zaključki

Glede na lastne in izkušnje drugih avtorjev menimo, da zdravljenje z dejavniki, ki pospešujejo nastanek granulocitov ter granulocitov in makrofagov verjetno skrajša obdobje nevtropenije in s tem izboljša prognozo boleznih. Poleg tega skrajša čas zdravljenja v bolnišnici in zmanjša uporabo antibiotikov in je tako tudi upravičeno z ekonomskega stališča. V poštevek prihaja še zlasti pri bolnikih, pri katerih ugotovimo odsotnost nezrelih celic granulocitne vrste v kostnem mozgu, in tistih, pri katerih je zaradi drugih bolezenskih stanj verjetnost zapletov večja.

Literatura

- Bohinjec J. Škodljiv učinek zdravil na celice granulocitne vrste: agranulocitoza. Ocena 48 primerov. Zdrav Vestn 1983; 52: 259–62.
- Bohinjec J, Žontar D. Pomen kulture celic kostnega mozga v poltrdem agarju pri agranulocitozi. Zdrav Vestn 1983; 52: 385–8.
- Vidmar L, Lazar M. Dva primera granulocitopenije po trimetoprim-sulfametoksazolu (Bactrim). Zdrav Vestn 1980; 49: 209–10.
- Preložnik-Zupan I, Černelč P. Nevtropenija. In: Keber D ed. Razpoznavanje notranjih boleznih – diagnostični algoritmi. Ljubljana: Med Razgl 1994; 8: 27–31.
- Černelč P. Uporaba v hematologiji dejavnika, ki pospešuje nastanek granulocitov in makrofagov. Zdrav Vestn 1993; 62: 367–71.
- Gallicchio VS. Lithium and hematopoietic toxicity. Acta Haematol 1988; 79: 192–7.
- Delannoy A, Gehenot M. Colony-stimulating factor and drug induced agranulocytosis (letter). Ann Intern Med 1989; 110: 942–3.
- Tajiri J, Noguchi S, Okamura S et al. Granulocyte colony-stimulating factor treatment of antithyroid drug-induced granulocytopenia. Arch Intern Med 1993; 153: 509–14.
- Bjorkholm M, Pisa P, Arver S, Beran M. Haematologic effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in a patient with thiazazole-induced agranulocytosis. J Intern Med 1992; 232: 443–5.
- Gerson SL, Gullion G, Yeh HS, Masor C. Granulocyte colony-stimulating factor for clozapine-induced agranulocytosis (letter). Lancet 1992; 340: 1097–7.
- Barnas C, Zwierzina H, Hummer M, Sperner-Unterweger B, Stern A, Fleischhacker WW. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor treatment of clozapine induced agranulocytosis: a case report. J Clin Psychiatry 1992; 53: 245–7.
- Gerl A, Gerhartz H, Wilmanns W. GM-CSF for agranulocytosis (letter). J Intern Med 1991; 230: 90–1.
- Meletis J, Vavourakis S, Andreopoulos T et al. Recovery of carbamazole-induced agranulocytosis following recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor administration. Haematologica 1993; 78: 329–31.
- Petrides PE, Gerhartz HH. D-penicillamine induced agranulocytosis: haematological remission upon treatment with recombinant GM-CSF. J Rheumatol 1991; 50: 328–9.
- Kuipers EJ, Vellenga E, de Wolf JTM, Hazenberg BPC. Sulfasalazine induced agranulocytosis treated with granulocyte-macrophage colony stimulating factor. J Rheumatol 1992; 19: 621–2.
- Nand S, Bayer R, Prinz RA, Felten W, Godwin JE. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor for the treatment of drug induced agranulocytosis. Am J Hematol 1991; 37: 267–9.
- Willfort A, Lorber C, Kapiotis S. Treatment of drug induced agranulocytosis with recombinant granulocyte colony stimulating factor. Ann Haematol 1993; 66: 241–4.
- Mani S, Barry M, Concato J. Granulocyte colony stimulating factor therapy in drug induced agranulocytosis. Arch Intern Med 1993; 153: 2500–1.

Neupogen[®]

FILGRASTIM (G-CSF)

Je človeški granulocitne kolonije stimulirajoči faktor s specifičnim delovanjem na nevtrofilce.

Zdravljenje z Neupogenom pomembno zmanjša pogostnost, jakost in trajanje nevtropenije in fibrilne nevtropenije, sicer pogostniñ pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično terapijo.

Proizvaja:

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Švica

Zastopa:

SALUS Ljubljana dd, Mašera Spasićeva 10

Strokovni prispevek/Professional article

POMEN DOLOČANJA SEČNINE IN TIMIDIN KINAZE V SERUMU ZA OCENO PROGNOZE DISEMINIRANEGA PLAZMOCITOMA

PROGNOSTIC VALUE OF SERUM THYMIDINE KINASE AND UREA IN MULTIPLE MYELOMA

Uroš Mlakar

Hematološka klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1995-10-03, sprejeto 1995-10-19; ZDRAV VESTN 1995; 64: 559-63

Ključne besede: diseminirani plazmocitom; prognoza; timidin kinaza; sečnina; prognostični indeks

Key words: multiple myeloma; prognosis; thymidine kinase; urea; prognostic index

Izvleček – Izhodišča. Za izbor ustreznega načina zdravljenja diseminiranega plazmocitoma (DP) je pomembna poprejšnja ocena prognoze. Stopenjska razvrstitev DP po Durie in Salmonu in koncentracija β_2 -mikroglobulina v serumu sta kazalnika, ki se zaradi lažje dostopnosti najbolj pogosto uporabljata za oceno prognoze. Oba odražata predvsem tumorsko maso, ne upoštevata pa hitrosti rasti klonalnih plazmocitomskih celic. Ta je pomemben neodvisen prognostični dejavnik, ki ga najboljše opredelimo z indeksom označitve. Glede na to, da je ta preiskava zamudna in prezahlevna za splošno rabo, je za oceno hitrosti rasti klonalnih plazmocitomskih celic enostavnejša določitev aktivnosti timidin kinaze v serumu. Cilj naše raziskave je bil oceniti prognostični pomen aktivnosti timidin kinaze v serumu in drugih biokemičnih kazalnikov ter poiskati optimalno kombinacijo kazalnikov za oceno prognoze DP.

Abstract – Background. Survival in multiple myeloma varies from a few months to many years. The pre-treatment evaluation of prognosis in multiple myeloma is still inadequate for detection of the optimal therapeutic procedures in individual patient. The Durie & Salmon staging system and serum β_2 -microglobulin are used worldwide because of their easy clinical application. Both parameters mainly reflect tumour burden. It has been shown that proliferative activity of myeloma cells (i.e., labelling index) is powerful independent prognostic factor. However this test is too complex and time consuming to be widely used. Serum thymidine kinase levels has been shown to reflect tumour cell proliferative activity. The aim of the present study was to evaluate the prognostic value of serum thymidine kinase and other biochemical parameters with the purpose of identifying combination of variables which will give optimal prognostic information.

Metode. V prospektivni raziskavi smo ocenili prognostične dejavnike pri 112 bolnikih z DP. Bolniki so bili v povprečju stari 66 let. Mediana preživetja je bila 23,5 meseca. Pri vsakem bolniku smo pred začetkom zdravljenja zbrali naslednje podatke: 1. klinične kazalnike, 2. izsledke krvne slike, 3. biokemične kazalnike v krvi, npr. urea, kalcij, β_2 -mikroglobulin, timidin kinaza, 4. izsledke elektroforeze seruma ter urina in 5. oceno deleža plazmocitomskih celic v kostnem mozgu. Bolnike smo zdravili na običajen način z melfalanom in prednisonom.

Methods. The prognostic factors have been evaluated in 112 previously untreated patients with multiple myeloma. The mean age of patients included in prospective study was 66 years and the median survival was 23.5 months. The following pre-treatment characteristic were evaluated: 1) clinical features, 2) peripheral blood parameters, 3) serum biochemical data such as urea, calcium, β_2 -microglobulin, thymidine kinase, 3) electrophoretic data and 4) percentage of bone marrow plasma cells. Patients were treated with standard melfalan & prednisone therapy.

Rezultati. Z univariatno analizo smo ugotovili povezanost preživetja z naslednjimi spremenljivkami: bolnikova fizična zmogljivost, starost bolnika, koncentracija hemoglobina, število trombocitov v krvi, sečnina, kreatinin, kalcij, LDH, β_2 -mikroglobulin, timidin kinaza, albumin, monoklonski IgA, poliklonski imunoglobulini (IgG, IgA, IgM) v serumu in količina v urinu izločenega monoklonskega imunoglobulina. Naštete spremenljivke so pomembne predvsem za oceno preživetja v prvem letu po ugotovitvi bolezni. β_2 -mikroglobulin je edina spremenljivka, ki je enako dobro ocenila preživetje tudi bolnikov, ki so živeli dlje od enega leta. S pomočjo multivariatne analize smo izbrali regresijski model, ki najboljše opredeli prognozo bolnikov z DP. Model vključuje dva prognostična dejavnika: koncentracijo sečnine v serumu in aktivnost timidin kinaze v serumu. Z uporabo regresijskih koeficientov modela smo izračunali prognostični indeks. Z njegovo pomočjo ocenimo prognozo boljše kot s posameznimi prognostičnimi dejavniki.

Results. Univariate survival analysis showed that the following parameters had a significant effect on survival: performance status, age, blood haemoglobin, platelet number, serum urea, creatinine, calcium, LDH, β_2 -microglobulin, thymidine kinase, albumin, monoclonal IgA, polyclonal immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and urinary monoclonal immunoglobulin level. The prognostic value of these variables was short-term. Predictive value for subsequent survival was lost in those patients who have survived for at least 1 year. β_2 -microglobulin was variable, which had the best predictive value for subsequent survival in patients who have survived for at least one year. Multivariate analysis showed that survival could best be predicted in myeloma patients from Cox's regression model containing two variables: blood urea concentration and serum thymidine kinase. A prognostic index based on this model was formed. According to values of prognostic index the patients could be divided in prognostic groups.

Zaključki. Avtor ocenjuje, da je prognostični indeks, ki ga izračunamo iz podatkov o koncentraciji sečnine v serumu in aktivnosti timidin kinaze v serumu, uporaben kazalec za oceno prognoze pri DP.

Uvod

Potek diseminiranega plazmocitoma (DP) je različen. Nekateri bolniki kljub zdravljenju žive le nekaj tednov, pri drugih pa je potek počasen in lahko več let ne potrebujejo zdravljenja. Ocena prognoze je pomembna za izbor ustreznega načina zdravljenja. Za oceno prognoze sta Durie in Salmon predlagala stopenjsko razvrstitev (1). Klasifikacija temelji na posredni oceni števila plazmocitomskih celic v telesu (tumorski masi) iz koncentracije hemoglobina v krvi, kalcija v serumu, monoklonskega imunoglobulina (MIg) v serumu, količine MIg v urinu in RTG ocene okostja. Zaradi velike prognostične vrednosti sta upoštevala tudi ledvično funkcijo in sta glede na koncentracijo kreatinina v serumu pri vsaki od treh stopenj določila še podskupini A (kreatinin <177 $\mu\text{mol/L}$) in B (kreatinin $\geq 177 \mu\text{mol/L}$). Čeprav ima razvrstitev številne pomanjkljivosti, se je uporabljala vrsto let. Z uvedbo novih laboratorijskih preiskav, s katerimi ocenimo tumorsko maso in nekatere biološke značilnosti plazmocitomskih celic, npr. hitrost rasti, so za oceno prognoze DP začeli uporabljati nove kazalnike. Od teh sta pomembna predvsem koncentracija β_2 -mikroglobulina v serumu in indeks označitve plazmocitomskih celic (labelling index). S koncentracijo β_2 -mikroglobulina v serumu ocenimo hkrati tumorsko maso in ledvično funkcijo (2), z indeksom označitve pa merimo delež plazmocitomskih celic, ki so vgradile v jedro brom-deoksiuridin ali drug označevalec. Na ta način ocenimo število celic v obdobju sinteze DNK (3). Ker je ta preiskava precej zahtevna in ni dostopna manjšim laboratorijem, so poskušali oceniti velikost oddelka delečih se plazmocitomskih celic iz aktivnosti encima deoksitimidin kinaze (timidin kinaza, TK) v serumu. To je encim, ki katalizira pretvorbo deoksitimidina v deoksitimidin monofosfat (dTMP). Ta je potreben za sintezo DNK. V celicah so prisotni trije izoencimi timidin kinaze. Izoencim TK₁ se nahaja le v delečih se celicah. Menijo, da izvira povečana aktivnost tega izoencima v serumu bolnikov z malignimi novotvorbami iz oddelka delečih se rakavih celic (4). Na aktivnost timidin kinaze v serumu okrnjena funkcija ledvic ne vpliva. Ugotovili so, da je aktivnost timidin kinaze v serumu zvečana pri bolnikih s hitro napredujočo obliko DP (5). Preživetje teh bolnikov je bilo kratko. Kasnejše analize so potrdile, da sodi timidin kinaza skupaj z β_2 -mikroglobulinom med neodvisne kazalnike preživetja (6, 7). Prognostične vrednosti posameznih kazalnikov so odvisne od sestave preiskovane skupine bolnikov in od načina zdravljenja. Običajno bolnike z zelo slabo prognozo, ki umrejo nekaj dni po ugotovitvi bolezni, ne vključijo v raziskavo. Drugi obravnavajo le bolnike do določene starosti, npr. pri MRC do 75. leta (8, 9). To je vzrok, da različni avtorji predlagajo za oceno preživetja določanje dveh ali več različnih prognostičnih kazalnikov.

V naši prospektivni raziskavi smo želeli 1. ugotoviti, kateri od dostopnih biokemičnih izsledkov v krvi so neodvisni prognostični dejavniki in 2. podatki način za izračun prognostičnega indeksa, ki bo združeval podatke neodvisnih prognostičnih dejavnikov. Zgoraj omenjenemu izboru preiskovanih bolnikov smo se poskušali izogniti tako, da smo v raziskavo vključili vse bolnike, pri katerih smo na Hematološki kliniki v petletnem obdobju ugotovili DP.

Material in metode

V raziskavo smo vključili 112 bolnikov z DP, ki so se v obdobju 1988–1992 zdravili na Hematološki kliniki. Bolniki so izpolnjevali diagnostične kriterije za DP, kot jih priporoča Durie (10), in se pred vključitvijo v raziskavo niso zdravili zaradi DP. Vse laboratorijske

Conclusions. We conclude that prognostic index calculated from blood urea and serum thymidine kinase could be a useful parameter for prognostic evaluation of multiple myeloma.

in klinične kazalnike smo ocenili pred začetkom zdravljenja na dan vključitve v raziskavo. Bolnike smo zdravili z melfalanom in prednisonom (11). Povprečna starost bolnikov je bila 66 let (razpon 32–87 let). Odnos med spoloma je bil 47/65. Triinšestdeset bolnikov je imelo IgG, štiriinšestdeset IgA, štirinajst Bence-Jonesovo in en bolnik asekretno vrsto plazmocitoma. Glede na razvojno stopnjo po Durie in Salmonu (1) smo sedem bolnikov uvrstili v I., 51 bolnikov v II. in 54 bolnikov v III. stopnjo. Ledvično odpoved (kreatinin >177 $\mu\text{mol/L}$) smo ugotovili v 28%, hiperkalcemijo (Ca >3 mmol/L) v 13% in Hb <100 g/L v 57%.

Preiskave. Bolnikovo fizično zmogljivost (BFZ) smo ocenili po metodi, ki jo priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (12). Pri slednji ločimo pet stopenj: 0 = normalna aktivnost brez omejitev, 1 = bolniki so pomični in lahko opravljajo lahka dela, 2 = bolniki so pomični in sposobni skrbeti zase, so nesposobni za delo, so več kot 50% dneva na nogah, 3 = omejeno skrbijo zase, več kot 50% dneva preležijo ali presedijo, 4 = niso sposobni skrbeti zase, so nemočni in vezani na posteljo ali stol. Tumorsko maso (TM) (število plazmocitomskih celic/ m^2 telesne površine) smo izračunali s pomočjo regresijskih enačb, ki sta jih razvila Durie in Salmon (1). Glede na izsledke tumorske mase lahko bolnike razvrstimo v tri klinične razvojne stopnje: stopnja I (TM <0,6 $\times 10^{12}/\text{m}^2$), stopnja II (TM = 0,6–1,2 $\times 10^{12}/\text{m}^2$), stopnja III (TM >1,2 $\times 10^{12}/\text{m}^2$) (1). Vrsto težkih in lahkih verig monoklonskega imunoglobulina smo ugotovili z imunoelektroforezo. Koncentracijo albumina in monoklonskega imunoglobulina (MIg) v serumu (g/L) smo določili s kvantitativno elektroforezo seruma. Koncentracijo poliklonskih imunoglobulinov (PIg) v serumu (g/L) smo določili z imunokemijsko nefelometrijo (Behring Nephelometer 100, Germany). Izločanje MIg v urinu (UMIg) (g/dan) smo določili z metodo biuret. Koncentracijo sečnine (urea) (mmol/L), kreatinina ($\mu\text{mol/L}$) in celotnega kalcija v serumu smo določili na šestnajstkanalnem analizatorju SMAC. Koncentracijo kalcija (Ca) v serumu (mmol/L) smo izrazili kot korigirani kalcij (13). Aktivnost laktat dehidrogenaze (LDH) v serumu ($\mu\text{kat/L}$) smo določili po UV kinetični metodi (TRIS 30° po SFBC, Boehringer, Austria). Koncentracijo β_2 -mikroglobulina v serumu (mg/L) smo določili s fluoroiimunskim testom (DELFA β_2 -micro kit, Wallac Oy, Finland). Za določitev aktivnosti timidin kinaze v serumu (E/L) smo uporabili radioencimski test (Prolifigen TK-REA kit, Sangtec Medical, Sweden). Koncentracijo hemoglobina (Hb) (g/L), število levkocitov ($10^9/\text{L}$), število nevtrofilnih granulocitov (nevtrofilcev) ($10^9/\text{L}$) ter trombocitov ($10^9/\text{L}$) v krvi smo določili s pomočjo elektronskega števca Coulter STKS. Odstotek plazmocitomskih celic v kostnem mozgu (KM) smo ocenili iz preparata punktata KM, ki smo ga barvali po metodi May-Grünwald-Giemsma (MGG). Prešteli smo 500 celic in izrazili število plazmocitomskih celic kot odstotek vseh celic.

Statistične metode. Statistične analize smo opravili s programskim paketom BMDP (14). Medsebojno povezanost spremenljivk smo ugotavljali s testom χ^2 in Spearmanovim koeficientom korelacije. Za določitev krivulj preživetja smo uporabili Kaplanovo in Meierjevo metodo (15). Povezanost dobe preživetja z napovednimi dejavniki smo ocenili: 1. z ugotavljanjem razlik med krivuljami preživetja za določene skupine bolnikov (univariatna analiza) in 2. z uporabo Coxovega modela sorazmernostnih tveganj (multivariatna analiza). V prvem primeru smo vpliv kakega dejavnika na preživetje ocenili tako, da smo bolnike razvrstili v podskupine glede na vrednosti prognostičnega dejavnika. Nato smo izračunali krivulje preživetja za vsako podskupino posebej. Krivulje preživetja smo primerjali med seboj z logrank testom (16). Statistično značilnost testov smo ocenjevali s $p < 0,05$. Vse spremenljivke, pri katerih smo ugotovili univariatno povezanost z

Tab. 1. *Biokemični dejavniki, ki so povezani s preživetjem (univariatna analiza).*Tab. 1. *Biochemical variables with prognostic significance in univariate analysis.*

Spremenljivka Variable	Bolniki Patients		Preživetje Survival	
	Skupina Group	n	Me	p
Urea (mmol/L)	≤10	65	41	0,0000
	>10	47	7	
Kreatinin (μmol/L)	≤177	81	33	0,0001
	>177	31	7	
Kalcij (mmol/L)	≤3	98	26	0,0000
	>3	14	4	
LDH (μkat/L)	≤7	99	24	0,0000
	>7	7	0,8	
B ₂ M (mg/L)	≤10	71	41	0,0000
	>10	40	8	
TK (U/L)	≤10	68	36	0,0001
	>10	44	10	
MIgA (g/L)	≤40	21	33	0,02
	>40	13	7	
UMIg (g/d)	≤0,5	47	36	0,02
	>0,5	63	12	
Albumin (g/L)	≤40	82	16	0,04
	>40	29	41	
PIgG (g/L)	≤7	36	10	0,002
	>7	11	ND	
PIgA (g/L)	≤0,3	30	12	0,04
	>0,3	46	41	
PIgM (g/L)	≤0,5	74	16	0,05
	>0,5	36	41	

LDH – laktat dehidrogenaza; B₂M – β₂-mikroglobulin; TK – timidin kinaza; MIgA – monoklonalski IgA; UMIg – monoklonalski imunoglobulin v urinu; PIgG – poliklonalski IgG; PIgA – poliklonalski IgA; PIgM – poliklonalski IgM; n – število; Me – mediana (mesece); p – statistična značilnost logrank testa; ND – mediana ni dosežena

* kreatinin – creatinine; kalcij – calcium; LDH – lactic dehydrogenase; B₂M – β₂-mikroglobulin; TK – thymidine kinase; MIgA – monoclonal IgA; UMIg – urinary monoclonal immunoglobulin; PIgG – polyclonal IgG; PIgA – polyclonal IgA; PIgM – polyclonal IgM; n – number; Me – median (month); p – significance of logrank test; ND – not reached

dobro preživetja, smo vključili v multivariatno analizo. Coxov regresijski model smo izbrali s pomočjo stopenjske regresijske analize (17). Mejna statistična značilnost (p) za vstop v model je bila 0,05, za izključitev pa 0,1. Spremenljivke z zelo asimetrično porazdelitvijo smo pred analizo logarimirali. Iz Coxovega modela je razvidno, da je trenutno tveganje bolnika odvisno predvsem od izraza v eksponentu $h(t; z) = h_0 e^{(\beta_1 z_1 + \dots + \beta_k z_k)}$. Zanj se je uveljavilo ime prognostični indeks. S pomočjo regresijskih koeficientov, dobljenih v končnem modelu, smo vsakemu bolniku izračunali prognostični indeks (18).

Rezultati

Mediana dobe preživetja vseh bolnikov v petletni raziskavi je bila 23,5 meseca (razpon od 3 dni do več kot 5 let). Na preživetje so vplivali starost bolnikov, njihova fizična zmogljivost in razvojni stadij bolezni. Spol bolnikov, vrsta DP, kot tudi vrsta lahkkih verig, niso vplivali na preživetje. Koncentracija Hb in število trombocitov v krvi sta hematološka izsledka, ki sta bila povezana s preživetjem. Vpliva na preživetje nismo ugotovili pri kazalnikih, kot sta število nevtrofilcev v krvi in odstotek plazmocitovskih celic v KM. Biokemične kazalnike v krvi, ki so bili povezani s preživetjem, smo prikazali v tabeli 1. Za mejno vrednost smo izbrali vrednost kazalnika, ki najboljše loči bolnike v različne prognostične skupine. Sečnina, kreatinin, kalcij, laktat dehidrogenaza, β₂-mikro-

globulin in timidin kinaza so bili biokemični kazalniki z največjo prognostično vrednostjo. Pri bolnikih z DP vrste IgG ni bilo povezave med koncentracijo MIg in preživetjem, pač pa smo to povezavo ugotovili pri bolnikih z DP vrste IgA.

Z namenom, da bi ugotovili, po kakšnem času prognostični dejavniki izgubijo napovedno vrednost, smo ocenili prognostično vrednost posameznih dejavnikov pri bolnikih, ki so preživeli več kot šest mesecev oziroma več kot eno leto od vstopa v raziskavo. V skupini bolnikov, ki so preživeli več kot eno leto, je le β₂-mikroglobulin ohranil svojo prognostično vrednost. Kar pomeni, da njegova napovedna vrednost traja dalj kot eno leto.

Na osnovi rezultatov, ki smo jih dobili z univariatno analizo, še ne moremo zaključiti, da imajo vsi navedeni dejavniki vpliv na preživetje. Povezanost kakega dejavnika z dobo preživetja je lahko le navidezna, če je posledica povezanosti tega dejavnika s kakšnim drugim, ki v resnici vpliva na preživetje. Zato smo s Spearmanovim koeficientom testirali medsebojne povezave prognostičnih dejavnikov. Ugotovili smo dobro pozitivno povezanost (korelacija) med dejavniki za oceno ledvične funkcije (kreatinin, sečnina, β₂-mikroglobulin). Medsebojno povezanost smo ugotovili tudi med dejavniki, ki odražajo delovanje kostnega mozga (Hb, število trombocitov), in tistimi, ki opisujejo stanje humoralne imunosti (koncentracije poliklonalnih IgG, IgA, IgM). Pozitivno povezanost s tumorsko maso smo ugotovili pri MIg, β₂-mikroglobulinu, kalciju in bolnikovi fizični zmogljivosti. Povezanost med tumorsko maso in dejavniki, ki opisujejo funkcijo kostnega mozga in humoralno imunost, je bila negativna. Timidin kinaza ni bila povezana s kazalniki ledvične funkcije, niti s tumorsko maso, temveč le z laktat dehidrogenazo. Med starostjo in drugimi prognostičnimi kazalniki ni bilo statistično pomembne povezanosti.

Trinajst spremenljivk, pri katerih smo z univariatno analizo ugotovili povezanost z dobo preživetja, smo vključili v stopenjsko regresijsko analizo (starost bolnika, BFZ, Hb, število trombocitov, albumini, UMIg, PIgM, urea, kalcij, β₂-mikroglobulin, kreatinin, LDH, TK). V Coxov regresijski model sta bili izbrani log urea in log TK (tab. 2).

Tab. 2. *Coxov regresijski model povezanosti dobe preživetja z napovednimi dejavniki.*Tab. 2. *Cox model relating pre-treatment characteristics to survival duration.*

Spremenljivka Variable	β	p	SE	βSE	e ^β
log urea	3,461	0,000	0,647	5,346	31,837
log TK	0,817	0,006	0,298	2,738	2,263

$$h(t; z) = h_0 e^{(3,461 \times \log \text{urea} + 0,817 \times \log \text{TK})}$$

β – regresijski koeficient; p – statistična značilnost regresijskega koeficienta; SE – standardna napaka; e^β – relativno tveganje

β – regression coefficient; p – significance of regression coefficient; SE – standard error; e^β – relative risk

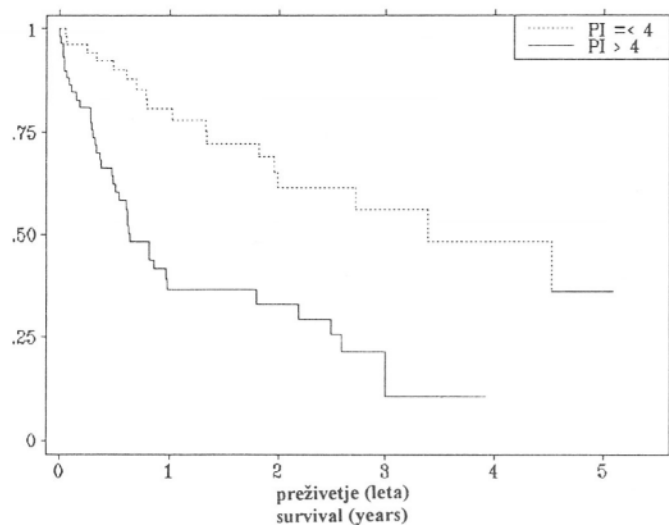
S pomočjo regresijskih koeficientov iz tabele 2 smo vsakemu bolniku izračunali prognostični indeks (PI). Večja vrednost tega indeksa pomeni večje tveganje. Glede na mediano prognostičnega indeksa smo bolnike razvrstili v dve skupini. Preživetje tako razvrščenih bolnikov smo prikazali v tabeli 3 in na sliki 1.

Tab. 3. *Preživetje v mesecih glede na vrednost prognostičnega indeksa.*Tab. 3. *Survival in months according to prognostic index.*

Prognostični indeks Prognostic index	n	Me
<4	54	39
>4	58	8

$$p < 0,0000, PI = (3,461 \times \log \text{urea}) + (0,817 \times \log \text{TK})$$

TK – timidin kinaza; PI – prognostični indeks; n – število bolnikov; Me – mediana
TK – thymidine kinase; PI – prognostic index; n – number of patients; Me – median



Sl. 1. Krivulji preživetja bolnikov glede na vrednost prognostičnega indeksa (PI).

Fig. 1. Survival according to prognostic index (PI).

Razpravljanje

Pri analizi biokemičnih dejavnikov smo ugotovili, da sta koncentracija sečnine in aktivnost timidin kinaze v serumu neodvisna prognostična dejavnika, ki prispevata podatke o prognozi DP. Tudi v literaturi navajajo, da sodi okvara ledvične funkcije med neodvisne prognostične dejavnike (19–21). Glomerulno filtracijo ocenjujemo običajno iz koncentracije kreatinina v serumu. Sečnina je za ugotavljanje glomerulne filtracije manj primerna, ker se delno reabsorbira v ledvičnih tubulih. Iz izsledkov multivariatne analize sklepamo, da je za napoved preživetja sečnina pomembnejša od kreatinina. To si razlagamo s tem, da na njeno koncentracijo poleg glomerulne filtracije vplivata še intenzivnost beljakovinske presnove in hipovolemija (22); dejavnika, ki sta povezana s prognozo DP. Pri napredovalem DP in hujših okužbah se poveča katabolizem beljakovin in s tem tvorba sečnine. To vpliva na njeno koncentracijo. Tudi hipovolemija poveča koncentracijo sečnine v serumu, ker se v večji meri reabsorbira v tubulih. Hipovolemija je običajno posledica dehidracije, ki je pri napredovalem DP, zlasti v povezavi s hiperkalcemijo, pogosta. Naši izsledki, da je ocena ledvične funkcije pomembna predvsem za oceno preživetja v prvem letu po ugotovitvi bolezni, so v skladu z ugotovitvami Cuzicka (23).

S timidin kinazo smo prognozo naših bolnikov, podobno kot nekateri avtorji, najbolje opredelili, če smo za mejno vrednostjo izbrali 10 E/L (24). Greipp in sod. so ugotovili korelacijo med timidin kinazo in indeksom označitve. Menijo, da s pomočjo timidin kinaze lahko odkrijemo približno 1/3 bolnikov s povečano vrednostjo indeksa označitve (24). Če za oceno prognoze namesto indeksa označitve uporabimo timidin kinazo, spregledamo znaten del bolnikov z neugodno prognozo, ki imajo povečan indeks označitve. Timidin kinaza zato ni popolno nadomestilo za indeks označitve. Naši izsledki o timidin kinazi kot neodvisnem prognostičnem dejavniku so v skladu z drugimi raziskavami, ki v multivariatno analizo prav tako niso vključile podatkov o indeksu označitve (6, 7). Brown in sod. navajajo, da timidin kinaza prispeva dodatne podatke o preživetju le pri bolnikih, ki jih zdravimo z melfalanom (25). Timidin kinaza za oceno prognoze ni bila primerna pri tistih bolnikih, ki so jih zdravili s kombinacijo več citostatikov. Na ta način zdravljeni bolniki so živeli dlje od tistih, ki so jih zdravili le z melfalanom. Daljše preživetje in odsotnost napovedne vrednosti timidin kinaze so si razlagali z učinkovitejšim zdravljenjem bolnikov, ki so imeli povečano koncentracijo timidin kinaze. Boljši uspeh zdravljenja je verjetno posledica specifičnega

učinka doksorubicina na celice v obdobju delitve. Neodvisnost timidin kinaze od drugih biokemičnih kazalnikov smo prikazali tudi z izračunom korelacij med posameznimi kazalniki. Aktivnost timidin kinaze v serumu je bila do neke mere povezana le z aktivnostjo laktat dehidrogenaze. Povečana serumska aktivnost laktat dehidrogenaze je bila pomembna predvsem za opredelitev majhnega števila bolnikov z zelo kratkim preživetjem.

Za razliko od drugih prognostičnih kazalnikov omogoča koncentracija β_2 -mikroglobulina v serumu oceno preživetja bolnikov z ugodnejšo prognozo. To so bolniki, ki živijo dlje kot leto dni po ugotovitvi bolezni. Številni avtorji uvrščajo β_2 -mikroglobulin med neodvisne prognostične dejavnike z veliko napovedno vrednostjo (6, 26–32). Njegova koncentracija v krvi odraža hkrati ledvično funkcijo in število plazmocitovskih celic v telesu (tumorsko maso). Cuzick in sod. so ugotovili, da je njegova napovedna vrednost omejena na prvi dve leti po določitvi (23). Ker ima določitev koncentracije β_2 -mikroglobulina prognostično vrednost tako ob ugotovitvi kot tudi med kasnejšim potekom bolezni, je smiselno ponavljati določitev β_2 -mikroglobulina vsaj na vsaki dve leti. Tudi pri nas je bil β_2 -mikroglobulin edini prognostični kazalec, ki je obdržal visoko napovedno vrednost dlje kot eno leto po določitvi. Menijo, da je pri napovedi prognoze smiselno upoštevati koncentracijo β_2 -mikroglobulina v serumu in indeks označitve, ker med njima ni povezave (33). Greipp in sod. so z multivariatno analizo ugotovili, da so prognozo najbolje opredelili z določitvijo β_2 -mikroglobulina in indeksa označitve (24). Starost, timidin kinaza, C-reaktivni protein, albumin, kreatinin in morfološke značilnosti celic niso prispevali dodatnih podatkov o preživetju. Če v analizo niso vključili indeksa označitve, sta bila edina neodvisna prognostična dejavnika β_2 -mikroglobulin in timidin kinaza. S pomočjo β_2 -mikroglobulina (<2,7 mg/L) in indeksa označitve (<1%) so opredelili skupino bolnikov, mlajših od 65 let, z zelo ugodno prognozo (mediana preživetja 6 let), ki jo z drugimi prognostičnimi kazalniki ne bi bilo možno ugotoviti. S sestavo naše skupine bolnikov si razlagamo, zakaj koncentracija β_2 -mikroglobulina ni bila vključena v končni regresijski model. Delež bolnikov z neugodno prognozo je bil pri nas znaten, zato so bili za oceno prognoze pomembni predvsem kazalniki, ki najbolje opredelijo preživetje v prvem letu po določitvi. Med slednje sodita TK in sečnina. Na enak način pojasnujemo tudi mejno vrednost koncentracije β_2 -mikroglobulina, ki najbolje loči bolnike z različno prognozo. Ta vrednost je bila pri nas večja, kot navajajo nekateri avtorji.

O pomenu koncentracije albuminov v serumu za prognozo DP so pisali že pred 20 leti (34). Danes si razlagamo znižanje koncentracije albuminov pri DP z zaviralnim učinkom IL-6 na proizvodnjo albuminov v jetrnih celicah. Iz koncentracije albuminov zato ocenjujemo aktivnost IL-6 v telesu. Isto nam omogoči tudi določitev koncentracije beljakovin akutnega obdobja, npr. C-reaktivnega proteina in α_1 -antitripsina, le da je tu povezava z IL-6 pozitivna (35). Greipp s sod. navaja, da postane koncentracija albuminov skupaj z koncentracijo β_2 -mikroglobulina dejavnik, na osnovi katerega najbolje ocenimo preživetje, če iz multivariatne analize izključimo indeks označitve in timidin kinazo (24). S tem tudi pojasnujemo, zakaj v naši analizi koncentracija albuminov ni bila vključena v končni regresijski model.

Z izračunom prognostičnega indeksa združimo podatke, ki jih vsebuje več neodvisnih prognostičnih dejavnikov v skupen kazalec preživetja. Ta omogoči boljšo oceno preživetja kot posamezni prognostični dejavniki. V naši raziskavi smo izračunali prognostični indeks iz podatkov o sečnini in timidin kinazi v serumu. Če želimo, da bi se prognostični indeks uporabljal v vsakdanjem kliničnem delu, mora biti njegov izračun enostaven, preiskavé, potrebne za izračun, pa dostopne tudi v manjših zdravstvenih centrih. Menimo, da je v primeru predlaganega prognostičnega indeksa tem zahtevam zadoščeno, saj je izračun možen z običajnim kalkulatorjem. Določitev koncentracije sečnine v serumu je možna v večini zdravstvenih ustanov. Serum za določitev aktivnosti timidin kinaze pa lahko po pošti dostavimo v laboratorij, ki opravlja tovrstno preiskavo.

Literatura

1. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-54.
2. Pasqualetti P, Colantonio D, Casale R. Relationship between serum β_2 -microglobulin levels and total body tumour mass at diagnosis in myeloma. *Br J Haematol* 1991; 79: 139-40.
3. Gonchoroff NJ, Greipp PR, Kyle RA, Katzmann JA. A monoclonal antibody reactive with 5-bromo-2-deoxyuridine that does not require DNA denaturation. *Cytometry* 1985; 6: 506-12.
4. Gronowitz JS, Kallander CFR, Diderholm H, Hagberg H, Petterson U. Application of an in vitro assay for serum thymidine kinase: results on viral disease and malignancy in humans. *Int J Cancer* 1984; 33: 5-12.
5. Simonsson B, Kallander CFR, Brenning G, Killander A, Ahre A, Gronowitz JS. Evaluation of serum deoxythymidine kinase as a marker in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1985; 61: 215-24.
6. Simonsson B, Kallander CFR, Brenning G et al. Biochemical markers in multiple myeloma: a multivariate analysis. *Br J Haematol* 1988; 69: 47-53.
7. Luoni R, Ucci G, Riccardi A et al. Serum thymidine kinase in monoclonal gammopathies. *Cancer* 1992; 69: 1368-72.
8. Kelly KA, Durie BGM, MacLennan IC. Prognostic factors on staging systems for multiple myeloma: comparison between the Medical Research Council studies in the United Kingdom and the Southwest Oncology group studies in the United States. *Hematol Oncol* 1988; 6: 131-40.
9. MacLennan ICM, Kelly KA, Crockson RA, Cooper EH, Cuzick J, Chapman C. Results of the MRC myelomatosis trial for patients entered since 1980. *Hematol Oncol* 1988; 6: 145-58.
10. Durie BGM. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986; 13: 300-9.
11. Alexanian R, Haut A, Khan AU et al. Treatment of multiple myeloma. *JAMA* 1969; 208: 1680-5.
12. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO offset publication No. 48. Geneva: World Health Organization 1979: 7-7.
13. Payne RB. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973; 4: 643-6.
14. Dixon WJ, Brown MB, Jennrich RI ed. BMDP Statistical Software Manual. Berkeley: University of California Press, 1990.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
16. Benedetti J, Yuen K, Young L. Life tables and survivor functions. In: Dixon WJ, Brown MB, Jennrich RI ed. BMDP Statistical Software Manual. Vol. 2. Berkeley: University of California Press, 1990: 739-68.
17. Hopkins A. Survival analysis with covariates. In: Dixon WJ, Brown MB, Jennrich RI ed. BMDP Statistical Software Manual. Vol. 2. Berkeley: University of California Press, 1990: 769-806.
18. Elashoff JD. Surviving proportional hazards. *Hepatology* 1983; 3: 1031-5.
19. Blade J, Rozman C, Cervantes F, Reverter JC, Monserat E. A new prognostic system for multiple myeloma based on easy available parameters. *Br J Haematol* 1989; 72: 507-11.
20. San Miguel JF, Sanchez J, Gonzales M. Prognostic factors and classification in multiple myeloma. *Br J Cancer* 1989; 59: 113-8.
21. Corrado C, Santarelli MT, Pavlovsky S, Pizzolato M. Prognostic factors in multiple myeloma: definition of risk groups in 140 previously untreated patients: A Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda Study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1839-44.
22. Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1989: 68-8.
23. Cuzick J, De Stavola BL, Cooper EH, Chapman C, MacLennan ICM. Long-term prognostic value of serum β_2 -microglobulin in myelomatosis. *Br J Haematol* 1990; 75: 506-10.
24. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and β_2 -microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993; 81: 3382-7.
25. Brown RD, Joshua DE, Nelson M, Gibson J, Dunn J, MacLennan ICM. Serum thymidine kinase as a prognostic indicator for patients with multiple myeloma: results from the MRC (UK) V trial. *Br J Haematol* 1993; 84: 238-41.
26. Cuzick J, Cooper EH, MacLennan ICM. The prognostic value of serum beta-2-microglobulin compared with other presentation features in myelomatosis. *Br J Cancer* 1985; 52: 1-6.
27. Bataille R, Durie BGM, Grenier J, Sany J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *J Clin Oncol* 1986; 4: 80-7.
28. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and β_2 -microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood* 1992; 80: 733-7.
29. Greipp PR, Katzmann JA, O'Fallon WM, Kyle RA. Value of microglobulin level and plasma cell labelling indices as prognosis factors in patients with newly diagnosed myeloma. *Blood* 1988; 72: 219-32.
30. Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, Finley P, Beckord J, Crowley J, Coltman A. Prognostic value of pretreatment serum β_2 -microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1990; 75: 823-30.
31. Bataille R, Magub M, Grenier J, Donnadios D, Sany J. Serum beta-2-microglobulin in multiple myeloma: relation to presenting features and clinical status. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 59-66.
32. Bataille R, Grenier J. Serum beta-2-microglobulin in multiple myeloma: a critical review. *Eur J Clin Oncol* 1987; 23: 1829-32.
33. Boccadoro M, Durie BGM, Frutiger Y et al. Lack of correlation between plasma cell thymidine labelling index and serum beta-2-microglobulin in monoclonal gammopathies. *Acta Haematol* 1987; 78: 239-42.
34. Report of Medical Research Council's Working party for Therapeutic trials in Leukemia. Report on the first myelomatosis trial. Part I: Analysis of presenting features of prognostic importance. *Br J Haematol* 1973; 24: 123-3.
35. Bataille R, Klein B. Serum β_2 -microglobulin (β_{2m}) in myeloma: toward a simple prognostic stratification using β_{2m} and acute-phase proteins? *Blood* 1991; 77: 1616-7.

ROFERON[®]-A

INTERFERON ALFA-2a

Učinkuje:

- protivirusno
- protiproliferativno
- imunomodulatorno

Na tržišču dostopne jakosti:

3; 4,5; 9 ali 18 milijonov mednarodnih enot.

Proizvaja:

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Švica

Zastopa:

SALUS Ljubljana dd, Mašera Spasičeva 10

Strokovni prispevek/Professional article

VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE DLAKASTOCELIČNE LEVKEMIJE Z INTERFERONOM ALFA

MAINTENANCE TREATMENT OF HAIRY CELL LEUKEMIA WITH INTERFERON ALPHA

Uroš Mlakar

Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1995-08-01, sprejeto 1995-10-19; ZDRAV VESTN 1995; 64: 565-7

Ključne besede: dlakastocelična levkemija; vzdrževalno zdravljenje; interferon alfa

Key words: hairy cell leukemia; maintenance treatment; interferon alpha

Izvleček – Izhodišča. Zdravljenje dlakastocelične levkemije (DCL) z interferonom alfa (IFN-alfa) je uspešno pri večini bolnikov, vendar se eno do dve leti po opustitvi zdravljenja bolezen poslabša do take mere, da je potrebno ponovno zdravljenje. Avtor poroča o uspešnosti vzdrževalnega zdravljenja z IFN-alfa pri štirih bolnikih.

Abstract – Background. Interferon-alpha (IFN-alpha) is an effective treatment of hairy cell leukemia (HCL). Most patients require re-treatment within one to two years after discontinuation of interferon. Author reports the results of maintenance treatment with IFN-alpha for four patients with HCL.

Metode in rezultati. Z vzdrževalnim zdravljenjem so bolniki pričeli po koncu indukcijskega zdravljenja. Odmerek IFN-alfa je bil 3×10^6 E sc 1-krat tedensko. Pri prvem bolniku so se za vzdrževalno zdravljenje odločili v tretji, pri drugem pa v drugi remisiji. Pri drugih dveh bolnikih so začeli z vzdrževalnim zdravljenjem po prvem indukcijskem zdravljenju. Pri vseh bolnikih vzdrževalno zdravljenje še teče in traja že od 30 do 56 mesecev. Pri nikomur niso opazili poslabšanja bolezni.

Methods and results. The maintenance treatment of 3×10^6 U subcutaneously once weekly was started at the end of standard induction therapy. The first patient was on maintenance treatment in third, and the second patient in second remission. Two other patients started maintenance with IFN at the time of completion of first induction therapy. The range of remission duration is 30 to 56 months. No relaps has occurred until now.

Zaključki. Glede na prikazane primere in podatke iz literature avtor zaključuje, da je vzdrževalno zdravljenje z IFN-alfa 3×10^6 E sc/eden učinkovit način preprečevanja poslabšanja bolezni (relapsa).

Conclusions. The author discusses the results of maintenance treatment and concludes that the treatment with IFN-alpha 3×10^6 E sc/week seems effective in reducing the progression of disease.

Uvod

Dlakastocelična levkemija (DCL) je redka kronična limfoproliferativna bolezen. Značilnosti bolezni so splenomegalija, pancitopenija, ponavljajoče okužbe in značilne dlakaste celice (DC) v krvi in kostnem mozgu. Zaradi napredujočega poteka bolezni je pri večini bolnikov potrebno zdravljenje. Do uvedbe zdravljenja z interferonom alfa (IFN-alfa) leta 1984 (1) je bil glavni način zdravljenja splenektomija. Danes je ta poseg upravičen le v redkih primerih (2). Indukcijsko zdravljenje z IFN-alfa izvajamo v odmerku 3×10^6 E podkožno (sc)/dan 1 leto. Zdravljenje je v večini primerov uspešno. Delno remisijo dosežemo v 74%, popolno v 8% in manjši odgovor v 7% (3). Po prekinitvi zdravljenja je pri večini bolnikov v enem do dveh letih potrebno ponovno zdravljenje zaradi poslabšanja bolezni (2). Ponovno zdravljenje z IFN-alfa je običajno enako uspešno kot prvo. Poleg IFN-alfa imamo danes za zdravljenje DCL na razpolago še dve učinkoviti zdravili; 2-deoksikoformicin (Pentostatin) in 2-klorodeoksiadenozin (Leustatin). Za razliko od IFN-alfa z njima dosežemo hitrejši in popolnejši odgovor (visok odstotek popolnih remisij). Čeprav je trajanje remisije po tovrstnem zdravljenju znatno daljše kot pri zdravljenju z IFN-alfa, v večini primerov tudi s tem zdravljenjem ne dosežemo ozdravitve (4).

O naših izkušnjah zdravljenja DCL z IFN-alfa smo že poročali (5). V tem prispevku poročamo o uspešnosti preprečevanja relapsa bolezni z vzdrževalnim zdravljenjem z IFN-alfa v odmerku 3×10^6 E sc 1-krat tedensko.

Bolniki

Primer 1

Novembra 1980 smo sprejeli na Hematološko kliniko 52-letno bolnico (št. prot. 147/88). Ob sprejemu smo ugotovili povečano vranico (6 cm pod rebri lokom) in pancitopenijo [hemoglobin (Hb) 112 g/L, trombociti (Tr) 75×10^9 /L, nevtrofilci (Ng) $1,3 \times 10^9$ /L]. Zaradi dlakastih celic (DC) v krvi (12%) in v kostnem mozgu (50–60%) smo bolezen opredelili kot dlakastocelično levkemijo. Zaradi poslabšanja anemije in nevtropenije (Hb 93 g/L, Ng $0,4 \times 10^9$ /L) smo bolnico februarja 1981 odstranili vranico. Po splenektomiji je pancitopenija izzvenela. Krvna slika je bila normalna z izjemo prisotnosti dlakastih celic (8%). Julija 1985 se je ponovno pojavila anemija in trombocitopenija. Porastlo je tudi število DC v krvi. Poskus zdravljenja z androgeni in litijevim karbonatom ni bil uspešen. Anemija in trombocitopenija sta se postopoma slabšali. Od decembra 1985 dalje so bile zaradi anemije (Hb 57 g/L) potrebne redne transfuzije eritrocitov. Februarja 1986 smo začeli s prvim zdravljenjem z IFN-alfa v odmerku 3×10^6 E sc/dan. Pred začetkom zdravljenja je bila krvna slika naslednja:

Hb 64 g/L, Tr $10 \times 10^9/L$, Ng $0,1 \times 10^9/L$, DC $34 \times 10^9/L$ (93%). V kostnem mozgu so se kopičile DC (90%). Ob zaključku zdravljenja februarja 1987 je bila krvna slika normalna, razen prisotnosti dlakastih celic ($1 \times 10^9/L$, 9%). V kostnem mozgu je bilo dlakastih celic 10%.

Marca 1988 smo zaradi pojava trombocitopenije ($70 \times 10^9/L$), nevtropenije ($1,4 \times 10^9/L$) in porasta števila dlakastih celic v krvi ($26 \times 10^9/L$, 71%) in kostnem mozgu (75%) že drugič začeli z zdravljenjem z IFN-alfa, v enakem odmerku kot prvič. Ob zaključku zdravljenja februarja 1989 je bila krvna slika normalna, razen prisotnosti dlakastih celic ($2,8 \times 10^9/L$, 20%). V kostnem mozgu je bilo dlakastih celic 20%.

Januarja 1990 smo se tretjič odločili za zdravljenje z IFN-alfa. Pred začetkom zdravljenja sta bili prisotni anemija (Hb 116 g/L) in trombocitopenija ($74 \times 10^9/L$). Število DC v krvi je bilo $34 \times 10^9/L$ (81%), v kostnem mozgu pa 95%. Indukcijsko zdravljenje z IFN-alfa (3×10^6 E sc/dan) smo izvajali 17 mesecev. Na koncu zdravljenja je bila krvna slika normalna, razen manjšega števila dlakastih celic ($0,7 \times 10^9/L$, 8%). V kostnem mozgu je bilo dlakastih celic 10%. Ob tokratnem zaključku indukcijskega zdravljenja smo nadaljevali z IFN-alfa v odmerku 3×10^6 E sc 1-krat tedensko. Tovrstno vzdrževalno zdravljenje poteka neprekinjeno od junija 1991 dalje. Bolnica je brez večjih težav. Ob preverjanju stanja novembra 1993 je bilo v kostnem mozgu 10% DC. Krvna slika je bila normalna, DC v krvi ni bilo. Tudi ob zadnjem kontrolnem pregledu junija 1995 je bila krvna slika normalna, brez dlakastih celic.

Primer 2

Pri 56-letnem bolniku (št. prot. 199/88) smo decembra 1986 ugotovili DCL. Februarja 1987 smo začeli zdravljenje z IFN-alfa v odmerku 3×10^6 sc/dan. Pred začetkom zdravljenja so bili laboratorijski izsledki naslednji: Hb 124 g/L, Tr $93 \times 10^9/L$, Ng $1,4 \times 10^9/L$, DC $11 \times 10^9/L$ (75%). Vranica je bila povečana (površina 137 cm²). V kostnem mozgu je bilo 70% DC. Ob zaključku zdravljenja februarja 1988, je bila krvna slika normalna. V kostnem mozgu je bilo 7% DC.

Oktober 1989 se je bolezen poslabšala. Bolnik je prebolel pljučnico. Prisotna je bila nevtropenija (Ng $0,5 \times 10^9/L$). V krvi je bilo $3,9 \times 10^9/L$ (80%), v kostnem mozgu pa 60% DC. Anemija in trombocitopenija nista bili prisotni. Odločili smo se za ponovno indukcijsko zdravljenje z IFN-alfa. Ob zaključku tega zdravljenja (septembra 1990) je bila krvna slika normalna. V kostnem mozgu je bilo še vedno 60% DC, v krvi pa jih nismo našli. Začeli smo z vzdrževalnim zdravljenjem (IFN-alfa 3×10^6 E sc 1-krat tedensko). Maja 1991 smo podaljšali interval med injekcijami na 14 dni. Zdravljenje poteka neprekinjeno. Ob zadnjem pregledu maja 1995 je bila prisotna blaga nevtropenija ($1,4 \times 10^9/L$) s 3% DC v krvi.

Primer 3

62-letnega bolnika (št. prot. 1988/88) smo oktobra 1990 sprejeli v bolnišnico zaradi pancitopenije (Hb 67 g/L, Tr $49 \times 10^9/L$, Ng $0,3 \times 10^9/L$) in povečane vranice (površina 155 cm²). Glede na prisotnost DC v krvi ($0,05 \times 10^9/L$, 4%) in njihovega kopičenja v kostnem mozgu (80%) smo bolezen opredelili kot DCL. Začeli smo zdravljenje z IFN-alfa (3×10^6 E sc/dan). Do januarja 1991 je bilo potrebno tudi nadomestno zdravljenje s transfuzijami eritrocitov. Ob zaključku indukcijskega zdravljenja z IFN-alfa decembra 1991 so bili laboratorijski izsledki naslednji: Hb 113 g/L, Tr $180 \times 10^9/L$, Ng $2,5 \times 10^9/L$, DC v kostnem mozgu 50%. Doseženo izboljšanje smo poskušali ohraniti z vzdrževalnim zdravljenjem. Do septembra 1992 je bolnik prejemal IFN-alfa 6×10^6 E sc 1-krat tedensko, nato pa smo odmerke zmanjšali na 3×10^6 E sc 1-krat tedensko. Ob zadnjem kontrolnem pregledu maja 1995 je bila krvna slika naslednja: Hb 104 g/L, Tr $134 \times 10^9/L$, Ng $1,5 \times 10^9/L$. DC v krvi nismo ugotovili.

Primer 4

Pri 65-letnem bolniku smo oktobra 1991 ugotovili DCL (št. prot. 3110/88). Ob ugotovitvi bolezni je bila prisotna povečana vranica. Krvna slika je bila naslednja: Hb 104 g/L, Tr $69 \times 10^9/L$, Ng $0,3 \times 10^9/L$, DC $25,6 \times 10^9/L$ (90%). Tudi v kostnem mozgu so se kopičile DC (90%). Do decembra 1992 smo bolnika zdravili na običajen način (IFN-alfa 3×10^6 E sc/dan). Dosegli smo popolno remisijo bolezni (normalna krvna slika brez kopičenja DC v krvi ali kostnem mozgu). Nato smo začeli z vzdrževalnim zdravljenjem (IFN-alfa 3×10^6 E sc/eden). To zdravljenje poteka neprekinjeno. Pri zadnjem kontrolnem pregledu maja 1995 je bil izsledok krvne slike še vedno v normalnih mejah.

Tab. 1. Trajanje remisije brez vzdrževalnega zdravljenja in z vzdrževalnim zdravljenjem z IFN-alfa.

Tab. 1. Remission duration without and with maintenance treatment with IFN- α .

Bolnik Patient	Število indukcij Number of inductions	Trajanje remisije Remission duration	
		brez vzdrževanja without maintenance	z vzdrževanjem with maintenance
1	3	13 & 11 m	48 m*
2	2	20 m	56 m*
3	1	–	42 m*
4	1	–	30 m*

m – mesec; * – remisija še traja

m – month; * – remission permanent

Razpravljanje

Z IFN-alfa ne dosežemo ozdravitve DCL. Po prenehanju zdravljenja z IFN-alfa se bolezen pri večini bolnikov po nekem času poslabša, tako da je potrebno ponovno zdravljenje. V literaturi navajajo, da pride do poslabšanja bolezni pri 25–60 % bolnikov v dveh letih po prenehanju zdravljenja z IFN-alfa (6, 7). Indeks alkalne fosfataze granulocitov in odstotek preostalih DC v kostnem mozgu ob zaključku zdravljenja z IFN-alfa sta dejavnika, ki najbolj napovevata trajanje remisije. Bolniki z indeksom alkalne fosfataze več kot 30 imajo najdaljše remisije, tisti z več kot 30% preostalih DC v kostnem mozgu pa najkrajše (8). Drugi avtorji navajajo, da je trajanje remisije po zdravljenju z IFN-alfa krajše pri bolnikih, pri katerih pred začetkom zdravljenja ugotovimo visoko stopnjo infiltracije kostnega mozga z DC.

Iz prikaza naših bolnikov lahko zaključimo, da z vzdrževalnim zdravljenjem (IFN-alfa 3×10^6 sc/eden) podaljšamo trajanje remisije. Tako traja remisija pri dveh bolnikih, kjer je bilo začeto vzdrževalno zdravljenje po tretjem oziroma drugem indukcijskem zdravljenju, že več kot štiri leta, medtem ko so bile prejšnje remisije, ko so bili bolniki brez vzdrževalnega zdravljenja, krajše od 20 mesecev. Pri drugih dveh bolnikih, kjer je bilo začeto vzdrževalno zdravljenje ob zaključku prvega indukcijskega zdravljenja, pa glede na razširjenost bolezni ob začetku zdravljenja predpostavljamo, da bi, če bolnike ne bi zdravili, že prišlo do poslabšanja bolezni. Hkrati ocenjujemo, da je izvedba vzdrževalnega zdravljenja z IFN-alfa enostavna in varna. Podkožno vbrizgavanje IFN-alfa bolniki izvajajo sami. Pomembnejših neželenih učinkov vzdrževalnega zdravljenja nismo opazili.

Podatki v literaturi o podaljšanju trajanja remisije z vzdrževalnim zdravljenjem z IFN-alfa so maloštevilni. Smith in sodelavci so poročali, da 60% bolnikov, ki izvajajo vzdrževalno zdravljenje z IFN-alfa (3×10^6 E sc 3-krat tedensko), ostane v remisiji povprečno 5 let (9). O podaljšanju remisije z enakim vzdrževalnim zdravljenjem poročata tudi Zinzani s sod. Mediana trajanja remisije pri bolnikih z vzdrževalnim zdravljenjem je 31 mesecev, pri bolnikih brez zdravljenja pa 17 mesecev (10). Drugi so pri bolnikih med tovrstnim vzdrževalnim zdravljenjem opazili tudi postopno povečanje deleža bolnikov s popolno remisijo (11). O enakem načinu vzdrževalnega zdravljenja kot pri naših bolnikih so poročali Capnist in sod. Raziskava je bila predčasno zaključena, ker po 13 mesecih opazovanja v skupini bolnikov z vzdrževalnim zdravljenjem ni bilo relapsov, medtem ko so v kontrolni skupini ugotovili poslabšanje bolezni v 30% (12).

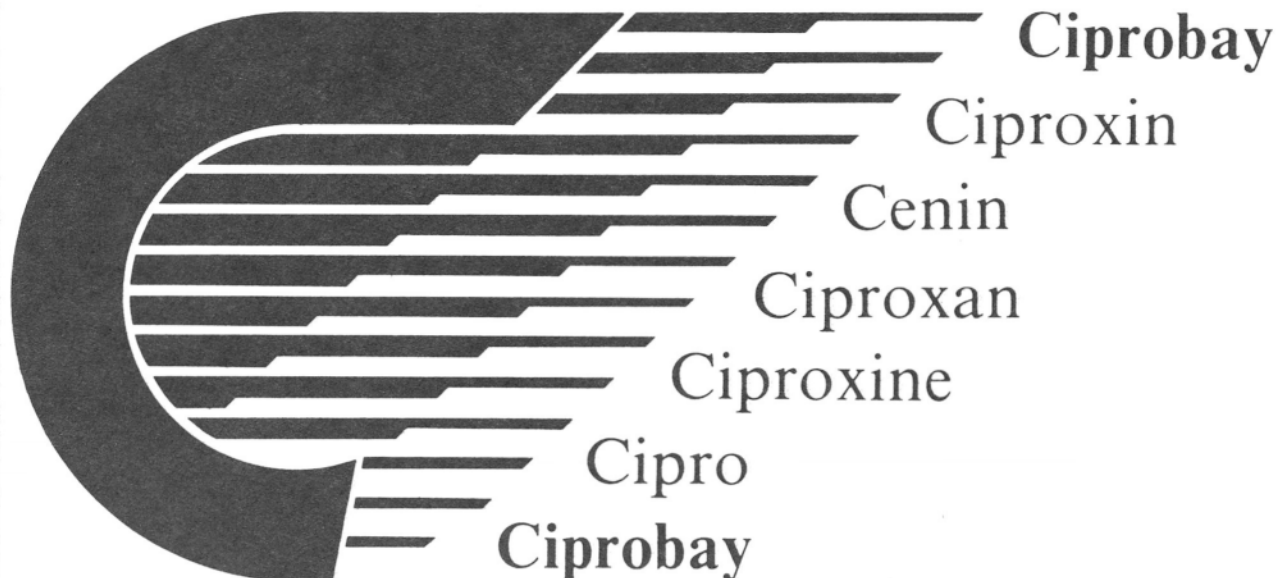
Zaključki

Na osnovi naših izsledkov in podatkov iz literature zaključujemo, da je pri bolnikih z DCL po zaključku indukcijskega zdravljenja z IFN-alfa treba nadaljevati z vzdrževalnim zdravljenjem. Pripočamo odmerke 3×10^6 E sc/eden. Zaradi večje učinkovitosti (82% popolnih remisij), krajšega trajanja zdravljenja (7 dni) in dolgih

remisij se vedno bolj uveljavlja indukcijsko zdravljenje z 2-klorodeoksiadenozinom (4). S prihodnjimi raziskavami bo potreba ugotoviti koristnost vzdrževalnega zdravljenja z IFN-alfa tudi pri tovrstnem indukcijskem zdravljenju.

Literatura

1. Quesada JR, Reuben JR, Manning JT, Hersh EM, Guttermann JU. Alpha interferon for induction of remission in hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 1984; 310: 15-8.
2. Bouroncle BA. Thirty-five years in progress of hairy cell leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 1994; 14: Suppl 1: 1-12.
3. Jaiyesimi IA, Kantarjian HM, Estey EH. Advances in therapy of hairy cell leukemia. *Cancer* 1993; 72: 5-16.
4. Golomb HM. Do we know the treatment of choice for hairy cell leukemia? *Annals of Oncology* 1994; 5: 676-7.
5. Mlakar U, Černelč P. Zdravljenje dlakastocelične levkemije z interferonom alfa. *Zdrav Vestn* 1990; 59: 317-9.
6. Berman E, Heller G, Kempin S, Gee T, Tran L-L, Clarkson B. Incidence of response and long-term follow-up in patients with hairy cell leukemia treated with recombinant interferon alpha-2a. *Blood* 1990; 75: 839-45.
7. Ratain M, Golomb H, Vardiman H, Westbrook C, Barker C, Hooberman A et al. Relapse after interferon alpha-2b therapy for hairy cell leukemia. Analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1714-21.
8. Ratain MJ, Golomb HM, Vardiman JW, Westbrook CA, Baker C, Hooberman A et al. Relapse after interferon alpha-2b therapy for hairy cell leukemia. Analysis of diagnostic variables. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1714.
9. Smith J, Longo D, Urba W, Clark J, Watson T, Beveridge J et al. Prolonged continuous treatment of hairy cell leukemia patients with recombinant interferon-alpha 2a. *Blood* 1991; 78: 1664-71.
10. Zinzani PL, Lauria F, Raspadori D, Rondelli D, Benfenati D, Pileri S et al. Results in hairy-cell leukemia patients treated with alpha-interferon: Predictive prognostic factors. *Eur J Haematol* 1992; 49: 133-7.
11. Goldmann B, Sonnen R, Kuse R. Three years' continuous low dose interferon-alpha treatment of hairy-cell leukemia: evaluation of response and maintenance dose. *Eur J Haematol* 1993; 61: 177-8.
12. Capnist G, Federico M, Chisesi T, Resegotti L, Lamparelli T, Fabris P et al. Long term results of interferon treatment in hairy cell leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 1994; 14: 457-64.



- Fluorirani kinolon, danes najuspešnejši v svoji skupini
- Zdravljenje, ki ustvarja zaupanje (preizkušen pri 100 milijonih bolnikov)
- Začetno parenteralno zdravljenje je moč učinkovito nadaljevati peroralno (doma)



Ciprobay[®]

ciprofloksacin — Bayerjeva kakovost

v 57 državah (tudi v ZDA, Veliki Britaniji, Japonski in Rusiji)

Ciprobay: ciprofloksacin: 10 tablet 250/500 mg; infuzijski raztopini (50 ml, 100 ml) 100/200 mg.
Doziranje: Peroralni odmerek Ciprobaya je 125—750 mg dvakrat na dan ali 100—400 mg (i.v.) dvakrat na dan. Polovični odmerek je priporočljiv kadar je očistek kreatinina manjši od 20 ml/min. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za ciprofloksacin in druge kinolone; otroci in mladi v obdobju rasti, nosečnost, dojenje dokler ni dovolj izkušenj o možnih poškodbah sklepnega hrustanca med rastjo, posebej previdno dajemo zdravilo starejšim bolnikom in pri tistih s poškodbami osrednjega živčevja.

Bayer

Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

Strokovni prispevek/Professional article

UPORABA CENTRALNEGA VENSKEGA KATETRA PRI BOLNIKI Z LEVKEMIJO

THE USE OF CENTRAL VENOUS CATHETER IN PATIENTS WITH LEUKEMIA

Samo Zver, Peter Černelč

Hematološka klinika, Interne klinike Zaloška, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1995-08-11, sprejeto 1995-10-19; ZDRAV VESTN 1995; 64: 569-72

Ključne besede: tuneliziran in netuneliziran centralni venski kateter; načini uvajanja; zapleti

Key words: tunneled and nontunneled central venous catheter; techniques of insertion; complications;

Izvleček – Izhodišča. Centralni venski kateter je že vrsto let obvezen spremljevalec intenzivnega zdravljenja s citostatiki. V članku obravnavamo polletne izkušnje pri uvajanju netuneliziranih in tuneliziranih centralnih venskih katetrov. Posebej smo bili pozorni na poprejšnja uvajanja centralnih venskih katetrov, na takojšnje in kasne zaplete, število trombocitov, nevtrofilnih granulocitov in na število dni uporabe katetra. Netunelizirane katetre smo ustavljali v veno subklavijo z medialnim infraaklavikularnim pristopom, tunelizirane katetre pa v veno jugularis interno z nizkim centralnim pristopom.

Abstract – Background. Central venous catheter is for many years accompanist of intensive cytostatic treatment. In an article, we are dealing with experiences of six months, considering introduction of central venous catheters, nontunneled and tunneled ones. We noted down previous introductions of central venous catheters, complications, the number of thrombocytes, neutrophil granulocytes and the number of the days catheter was in use. We introduced nontunneled catheters into the subclavian vein by medial infraclavicular approach and tunneled catheters into the internal jugular vein by low central approach.

Rezultati. 24 bolnikom smo 35-krat ustavili centralni venski kateter. 6-krat je bilo uvajanje neuspešno. Netunelizirani kateter smo uvedli 27-krat: 22-krat v veno subklavijo, enkrat v veno jugularis interno in 4-krat v veno femoralis. Tunelizirani kateter smo uvedli 4-krat: 2-krat v veno jugularis interno in 2-krat v veno subklavijo. Zapleti ob ustitvi so bili 1-krat hematopnevmotoraks (3,7%), 1-krat do pnevmotoraks (3,7%). Kasneje smo opazili vnetje kože in podkožja okoli izstopišča katetra (21,8%) in retrogradno zatekanje infuzijske tekočine ob katetru (12,9%). Povprečno število trombocitov ob ustitvi CVK je bilo $86,5 \times 10^9/L$. Šest bolnikov je imelo število trombocitov pod $20 \times 10^9/L$. V povprečju so imeli bolniki ustavljen tunelizirani kateter 110 dni, netunelizirani kateter v veni subklaviji pa 39,8 dneva, najdlje celo 150 dni.

Results. We introduced 35 central venous catheters to 24 patients. Six times the insertions were not successful. Nontunneled catheter we introduced 27-times: 22-times into the subclavian vein, once into internal jugular vein and four times into femoral vein. We introduced also four tunneled catheters, two of them into internal jugular vein and two into subclavian vein. Among the serious immediate complications we had one hematopnevmotorax (3.7%) and one pneumothorax (3.7%). After the insertion we noticed local inflammation around catheter exit site in 21,8% and retrograde flow of the infusion fluid along the catheter in 12.9%. The average number of thrombocytes before the insertion of central venous line was $86.5 \times 10^9/L$. Six patients had the thrombocyte count below $20 \times 10^9/L$. Patients had tunneled catheter on average 110 days and nontunneled catheter for 39,8 days, the longest even for 150 days.

Zaključki. Pri bolnikih z levkemijo velja pri uvajanju CVK posebna pozornost trombocitopeniji in drugim motnjam hemostaze, kasneje pa preprečevanju okužb zaradi nevtropenije. Če je bila ustitvev centralnega venskega katetra neuspešna ali težavna, lahko pogosto pričakujemo težje zaplete, kot sta pnevmotoraks in krvavitev.

Conclusions. When we are dealing with the introduction of the central venous line and patient with leukemia, we have to be especially aware of the thrombocytopenia and other coagulation disorders. Furthermore, we need to be careful about the prevention of the infection. In patient, where the central vein cannulation was difficult or not successful, we may expect serious complications as pneumothorax and bleeding.

Uvod

Na Hematološki kliniki v Ljubljani že vrsto let uporabljamo centralne venske katetre (CVK) kot nepogrešljive spremljevalce pri intenzivnem zdravljenju bolnikov z levkemijo. CVK vstavimo vsakemu bolniku, ki ima predvideno daljše vensko zdravljenje s citostatiki, pripravki krvi in popolno parenteralno prehrano. Bolj pogosto so to bolniki z akutno levkemijo oziroma s predvideno

presaditvijo kostnega mozga. Letno vstavimo bolnikom 70-80 CVK. Uporaba CVK pri bolnikih z levkemijo ima nekaj posebnosti:

– gre za bolnike s hudo nevtropenijo in pomanjkljivim imunskim odzivom, ki so bolj dovzetni za okužbe. Sama vzpostavitev centralnega venskega kanala je za takega bolnika koristna, pogosto pa predstavlja vstopno mesto za okužbo. Slednje preprečimo s sterilno vstavitvijo CVK in poostreno aseptično nego;

– bolnika pogosto spremlja trombocitopenija oziroma motnje hemostaze. To pomeni večje tveganje za krvavitev med vstavljanjem katetra. Preventiva krvavitev se izvaja s transfuzijami trombocitnih koncentratov pred posegom.

Poročamo o polletnih izkušnjah uporabe centralnih venskih katetrov pri bolnikih z levkemijo.

Bolniki in načini dela

Od decembra 1994, do konca maja 1995 smo na HK v Ljubljani uvajali CVK 24 bolnikom, od teh enajstim po dvakrat, skupaj 35-krat. Pred uvajanjem CVK so nas zanimala prejšnja uvajanja CVK in zapleti. Pozorni smo bili na število vbodov z iglo ob poskusih vstavitve in takojšnje zaplete. Kot takojšen zaplet smo šteli zaplet, vezan na sam poseg, npr. pnevmotoraks, punkcija arterije subklavije in krvavitev. Ocenjevali smo tudi splošno prizadetost, temperaturo, kardiopulmonalno kompenziranost, število nevtrofilcev in trombocitov v krvi. Po uvedbi katetra smo spremljali nastanek kasnih zapletov, vezanih za uporabo CVK (vnetje kože, zapora katetra), in beležili število dni, ko je bil CVK vstavljen oziroma vzrok odstranitve. Ob vnetjih kože in podkožja ob katetru ali sumu na sepsa zaradi katetra smo odstranjeno stranico katetra poslali na Inštitut za mikrobiologijo zaradi ugotovitve povzročitelja.

Povprečna starost bolnikov je bila 48,6 leta, z razponom od 20 do 82 let. CVK smo uvedli 18 bolnikom z akutno levkemijo (13-krat AML, 5-krat ALL), dvema z diseminiranim plazmocitomom, dvema s kronično mieloično levkemijo pred presaditvijo kostnega mozga ter bolnikoma z kronično limfatično levkemijo oziroma avtoimuno hemolitično anemijo. CVK smo vstavili zaradi venskega dajanja citostatikov, transfuzij krvi, antibiotikov in parenteralne prehrane oziroma hidracije.

Bolnikom glede na vrsto bolezni, način in trajanje zdravljenja vstavimo netunelizirani ali tunelizirani CVK.

Netunelizirani CVK

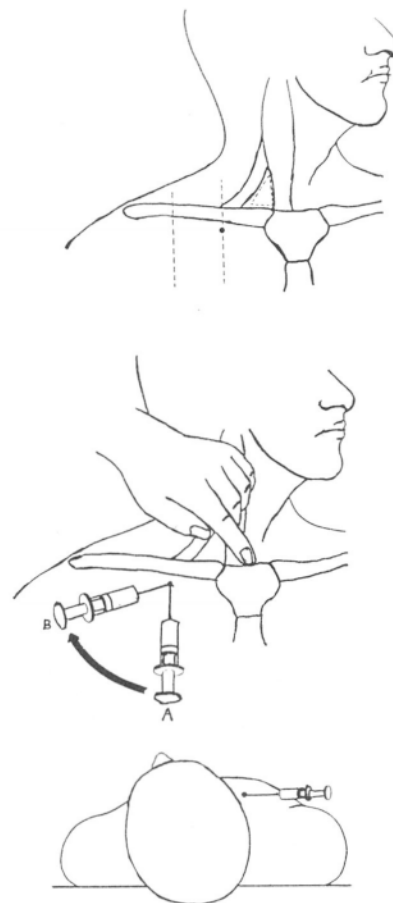
Gre za običajni subklavijski centralni venski kateter, ki ga vstavimo bolnikom, ki katetra predvidoma ne bodo rabili dolgo. Kljub temu če med zdravljenjem s strani CVK ni zapletov, zdravljenje pa še ni zaključeno, že vstavljen kateter pustimo v veni tudi več mesecev. Opisani so primeri, ko je bil kateter vstavljen več kot 300 dni (1). Če je bolnik doma, enkrat tedensko ambulantno zamenjamo prevezo in prebrizgamo kateter s heparinom.

CVK vstavimo v veno subklavijo z infraklavikularnim pristopom. Običajno se odločamo za levo veno subklavijo, razen če bolniku tu že ni bil vstavljen kateter ali pa obstajajo kontraindikacije, npr. zlom ključnice. Infraklavikularnemu pristopu dajemo prednost pred supraklavikularnim zaradi nege katetra. V nadključnični kotanji se kopiči znoj in umazanija.

Med različnimi infraklavikularnimi pristopi se odločamo za medialni pristop (sl. 1) (2). Zaradi preprečevanja zračnih embolizmov bolnik leži z glavo za deset do trideset stopinj navzdol, pod hrbtno pa ima lahko vzglavnik. Vbodno mesto igle je tik pod ključnico, na meji med mediano in srednjo tretjino ključnice, smer igle pa mali trikotnik, ki ga tvorita obe glavi sternokleidomastoida in zgornji rob ključnice. Kot, pod katerim z brzigo ob stalni aspiraciji prodiramo v globino, je vzporeden s frontalno ravnino. Pomoč pri orientaciji nudi tudi prst v jugularni kotanji, posebej pri debelih ljudeh. Mesto vboda prej anesteziramo s ksilokainom, pri tem pa se hkrati orientiramo, kje leži vena.

Tunelizirani CVK

Kateter vstavljamo bolnikom s predvideno presaditvijo kostnega mozga in bolnikom z novo odkrito akutno levkemijo. Ko izprepariramo podkožni tunel, ki ima izstop na polovici med prsno



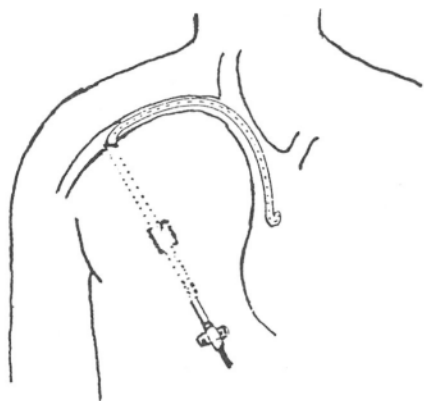
Sl. 1. Uvajanje CVK v veno subklavijo – infraklavikularni medialni pristop.

Fig. 1. Catheterization of subclavian vein – infraclavicular medial approach.

bradavico in prsnico, podaljšamo pot od vstopnega mesta CVK na koži do vstopnega mesta katetra v veno. Vsak kateter ima še dakronski čep, ki leži vsaj tri centimetre globoko v tunelu (sl. 2). Čep spodbuja lokalno fibrozo, tako da učvrsti kateter v podkožju. Obenem predstavlja oviro na poti bakterij, hkrati pa vsebuje srebrove ione, ki kemično ovirajo širjenje bakterij. Smisel tunela je v tem, da preprečuje ascendentno bakterijsko okužbo ob katetru. Po navadi izberemo desno veno jugularis interno, ker ima anatomsko ugodnejši potek od leve. Če kateterizacija vene jugularis interne ne uspe, vstavimo kateter v desno veno subklavijo. Izmed različnih načinov kateterizacije vene jugularis interne se odločamo za nizek centralni pristop (sl. 3) (2). Vstopno mesto igle je med obema glavama sternokleidomastoida in tik nad incizuro ključnice.

Bolnik leži z glavo za deset do trideset stopinj navzdol, obrnjeno v nasprotno smer od strani vstave katetra. Vbodno mesto je tik nad incizuro na zgornjem robu ključnice. Ob stalni blagi aspiraciji z iglo prodiramo v podkožje navzdol pod kotom 30–40 stopinj glede na frontalno ravnino. Vena je navadno v globini 2–4 cm. Če je ne najdemo, usmerimo iglo nekoliko vstran glede na sagitalno ravnino.

Po vstavitvi kateter priključimo na infuzijski sistem. Če kateter pravilno leži v veliki veni, bo potem ko steklenico z infuzijsko tekočino spustimo pod ravnino srca, prišlo do retrogradnega toka krvi iz vene v infuzijski sistem. S tem preverimo, da tekočina ne teče v ekstravaskularni prostor, npr. pleuralni prostor, mediastinum. Prav tako vsak CVK približno dve uri po vstavitvi tudi rentgensko slikamo. Tako izključimo morebitne komplikacije,



Sl. 2. Tunelizirani venski kateter z dakronskim čepom.

Fig. 2. Tunneled venous catheter with dacron cuff.

predvsem pnevmotoraks, in se prepričamo o legi konice katetra. Konica katetra mora ležati v zgornjem delu vene kave superior nad senco perikarda. Tako se izognemo perforaciji ali eroziji spodnjega dela vene, desnega atrija, desnega ventrikla ali pa motnjam srčnega ritma.

Vse CVK vstavljamo s Seldingerjevo tehniko (3) s pomočjo vodilne žice. Za netunelizirani kateter rabimo poliuretanski dvolumenski kateter proizvajalca Becton-Dickinson, za tunelizirani pa enolumenski silikonski Hickmanov kateter proizvajalca Bard.

Rezultati

Tunelizirani enolumenski silikonski Hickmanov kateter smo uporabili 4-krat. 3-krat pri bolnikih pred presaditvijo kostnega mozga, enkrat pa pri bolnici z novo odkrito akutno levkemijo. Dvolumenski poliuretanski netunelizirani kateter smo vstavili 27-krat. 4-krat v veno femoralis, 1-krat v veno jugularis interno, 22-krat pa v veno subklavijo.

V veno subklavijo smo CVK uvajali 27-krat, od tega 22-krat uspešno (81,5%). 14-krat (51,8%) že po prvem vbodu z iglo, 2-krat (7,5%) po dveh, 6-krat (22,2%) po treh ali več vbodih z iglo, 5-krat (18,5%) pa je bilo uvajanje neuspešno. Po neuspešnem uvajanju je kateter naslednji dan vstavil drug zdravnik. Od 22 uspešnih uvajanj je bil kateter 14-krat (63,3%) vstavljen v levo veno subklavijo, 8-krat (36,4%) pa v desno.

V veno jugularis interno smo 4-krat uvedli CVK. 3-krat je bila kateterizacija uspešna že po prvem vbodu z iglo, 1-krat pa je bil poskus neuspešen.

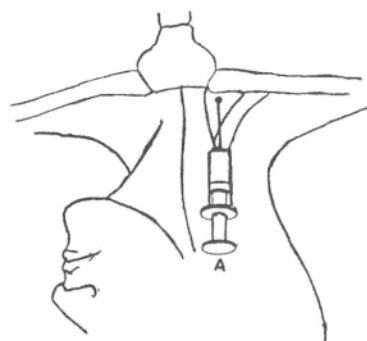
V veno femoralis smo vstavili CVK 4-krat, vedno uspešno že po prvem vbodu z iglo.

Povprečna vrednost števila trombocitov pri bolnikih pred posegom je bila $86,5 \times 10^9/L$ (od 1 do $559 \times 10^9/L$). Število trombocitov pod $20 \times 10^9/L$ smo beležili v šestih primerih pred uvedbo CVK (17,1%), od 20–50 $\times 10^9/L$ pa v osmih primerih (22,8%). Več kot $100 \times 10^9/L$ trombocitov je imelo trinajst bolnikov (37,1%).

Zapleti: pri 27 poskusih uvedbe CVK v veno subklavijo smo od neposrednih zapletov, vezanih na samo vstavitve katetra, zabeležili:

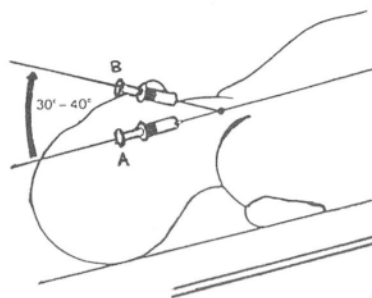
- 1-krat (3,7%) hematopnevmotoraks s posledičnim hemoragičnim šokom,
- 1-krat (3,7%) hematoma v vratu,
- 1-krat (3,7%) punkcijo arterije subklavije,
- 2-krat (7,4%) je bil kateter namesto v veno subklavijo uveden v veno jugularis interno

Pri štirih poskusih kateterizacije vene jugularis interne je enkrat prišlo do pnevmotoraksa (25%), ob tem pa hkrati še do punkcije arterije karotis. Pri vstavi CVK v veno femoralis zapletov ni bilo. Med kasnimi zapleti od vsakodnevnih uporabi katetra so bile najpogostejše okužbe. Do vnetja izstopnega mesta katetra na koži



Sl. 3. Uvajanje CKV v veno jugularis interno – nizek centralni pristop.

Fig. 3. Catheterization of internal jugular vein – low central approach.



je prišlo 7-krat (21,8%). 4-krat (12,9%) smo ugotovili obilno retrogradno zatekanje infuzijske tekočine ob izstopišču katetra na koži, 2-krat (6,4%) je prišlo do izvleka katetra (enkrat nehote, enkrat namerno), 1-krat (3,2%) pa je nastala po nehotenem izvleku katetra globoka venska tromboza vene subklavije. Zaradi slabega stanja bolnice tromboze nismo potrdili s preiskavami.

Hickmanovi silikonski tunelizirani katetri, ki so bili namenjeni bolnikom s presajenim kostnim mozgom, so bili v povprečju vstavljeni 110 dni. V tem času ni bilo kasnih zapletov. Netunelizirani CVK so bili v veni subklaviji povprečno 39,8 dneva, z razponom od nekaj ur do 150 dni. Od 0–20 dni je imelo CVK vstavljenih devet bolnikov, od 20–40 dni štirje, od 40–100 dni prav tako štirje, več kot 100 dni pa trije bolniki, in sicer 120, 133 in 150 dni.

Razpravljanje

Uspešno smo vstavili CVK v veno subklavijo po infraklavikularnem medialnem pristopu v 81,5%. Rosen in sodelavci (2) so imeli 95,9% uspešnih vstavitve CVK v veno subklavijo, Haire in Lieberman (4) pa 91,9%. Zaradi motenj hemostaze pri hematoloških bolnikih nikoli nismo poskušali kateterizirati veno z več kot štirimi vbodi z iglo.

Pri 11 bolnikih, ko smo za vstavitve katetra potrebovali tri ali več vbodov z iglo ali pa je bila kateterizacija neuspešna, je bil CVK pred tem na isti strani vstavljen trikrat. Od 14 uspešnih kateterizacij vene v prvem poskusu pa je bila predhodna kateterizacija vene narejena v štirih primerih. Oboje ne potrjuje povezave med uspešno uvedbo katetra s čim manj vbodi z iglo in morebitnimi predhodnimi uvajaji CVK na strani kateterizacije.

Pristop k femoralni veni smo uporabljali kot izhod v sili. Zaradi nege katetra, možnosti okužbe in ker ovira bolnika pri gibanju, je najbolj neprimeren od vseh. Punkcijo femoralne vene smo napravili pri hudi trombocitopeniji in obsežnih krvavitvah ali pa pri nemirnih bolnikih, ki so si predhodno izvlekli subklavijski kateter.

Ob vstavitvi CVK v veno subklavijo smo 1-krat (3,7%) ugotovili hematopnevmotoraks s posledičnim hemoragičnim šokom in še en pnevmotoraks (25%) ob vstavitvi CVK v veno jugularis interno. Slednji je bil še posebej zanimiv, saj je šlo za »zakasneni« pnevmotoraks. Ob kontrolni rentgenski sliki dve uri po posegu je bila le-ta popolnoma normalna. Ponoči je začela bolnica težje dihati. Ponovna rentgenska slika naslednje jutro je pokazala pnevmotoraks, ki smo ga drenirali. V literaturi navajajo pnevmotoraks kot zaplet infraklavikularne kateterizacije vene subklavije Rosen in sod. (2) v 0,4%, Mansfield in sod. (5) v 1,5%, ter Vidmar in sod. (6) v 0,5%.

Med ostalimi zapleti, vezanimi za vstavev CVK, je bil le-ta 2-krat (7,4%) vstavljen v veno jugularis interno, namesto v veno subklavijo. 1-krat (3,7%) je nastal hematoma v vratu, ki pa ni oviral dihanja, 1-krat (3,7%) pa je bila punktirana arterija subklavija. Naj omenim še, da punkcijo arterije subklavije kot enega najpogostejših neposrednih zapletov navajajo Vidmar in sod. (6) v 2,7%, Mansfield in sod. (5) pa v 3,7%.

Opozorimo naj, da je do težjih zapletov prišlo vedno ob neuspelem poskusu uvajanja CVK (4). Pri šestih neuspešnih uvajanjih v veno subklavijo oziroma veno jugularis interno je enkrat prišlo do pnevmotoraksa (16,6%), enkrat do hematopnevmotoraksa (16,6%), enkrat je nastal hematoma v vratu, ki ni oviral dihanja (16,6%), in enkrat je bila punktirana arterija subklavija (16,6%). V vseh primerih, ko smo kateter vstavili že po prvem oziroma drugem vbodu z iglo, ni prišlo do nobenega neposrednega zapleta. Do zapletov s krvavitvijo (hematotoraks in hematoma na vratu) je prišlo pri dveh bolnikih z zelo majhnim številom trombocitov pred posegom, 17 oz. $44 \times 10^9/L$. Priporočajo (7), da naj bo pred uvajanjem CVK število trombocitov nad $50 \times 10^9/L$. Vsak bolnik, ki ima pred uvajanjem CVK število trombocitov pod $50 \times 10^9/L$, mora dobiti neposredno pred posegom koncentrirane trombocite iz 3000 ml krvi. Če je čas krvavitve po Ivyju podaljšan, število trombocitov pa zelo majhno ($1-10 \times 10^9/L$) in ga ni moč zvečati s transfuzijami koncentriranih trombocitov, vstavimo CVK v veno femoralis.

Po nekaj dneh smo ob uporabi CVK med kasnimi zapleti najpogosteje ugotovili vnetje izstopnega mesta katetra na koži (21,8%). Odvzeli smo bris izstopnega mesta katetra in uvedli antibiotično terapijo, v prvi vrsti vankomicin. Običajno je vnetje ob antibiotikah in aseptični negi katetra izzvenelo v nekaj dneh. Če smo iz brisa izstopnega mesta katetra izolirali *Staphylococcus aureus* ali glive, smo kateter vstavili na drugo mesto. Kljub rednim odvzemu brisov kože ob katetru nismo uspeli potrditi, da bi vneti kateter povzročil zvečano telesno temperaturo ali sepsa. Za dokaz so potrebne pozitivne hemokulture povzročitelja iz katetra in še enega vbojnega mesta ter bakteriološko pozitivna konica katetra. Ta je bila v šestih primerih, ko smo kateter odstranili, vedno

sterilna. Ker se ob intenzivni terapiji s citostatiki pojavi huda nevtropenija, ki bolnika izpostavi različnim virom okužbe, je ugotavljanje CVK kot povzročitelja septičnega stanja še dodatno otežkočeno.

Pogosto (12,9%) je prišlo do retrogradnega zatekanja infuzijske tekočine ob izstopišču katetra na koži. Na to je treba biti posebno pozoren, ko po katetru tečejo citostatiki, saj nekateri ob zatekanju lahko povzročijo nekrozo okolnih tkiv. Vzrok zatekanja je najpogosteje fibrinski rovak, ki nastane okoli katetra, kjer ta vstopi v veno, in sočasen tromb na konici katetra (1). Do zatekanja je prišlo približno 5–10 dni po vstavitvi katetra. V teh primerih smo kateter zamenjali prek vodilne žice ali pa odstranili.

Skoraj vedno je kljub rednemu prebrizgavanju z raztopino heparina prišlo do delne zapore katetra, če je bil vstavljen več kot deset dni. Delno zaporo ugotovimo tako, da iz katetra ob aspiraciji z brizgo ne dobimo krvi. Fibrinolitičnih agensov (streptokinaza, urokinaza) nismo uporabljali. Po potrebi smo kateter zamenjali. Po katetrih smo jemali kri za tekoče preiskave, dajali citostatike, antibiotike, elektrolitske raztopine, parenteralno prehrano in pripravke krvi.

Hickmanovi tunelizirani katetri so bili uporabljani povprečno 110 dni, netunelizirani subklavijski CVK pa 39,8 dneva. Vzrok tako dolge uporabe CVK je v naravi samega zdravljenja, ki poteka po ciklusih citostatične terapije (8, 9). Tak cikel skupaj s posledično aplazijo in regeneracijo kostnega mozga traja 3–5 tednov. Ker je takih ciklusov v obdobju intenzivnega zdravljenja po postavitvi diagnoze več, presledki med njimi pa kratki, ima precej bolnikov vstavljen CVK v rabi za več kot en cikel. Seveda je pogoj, da bolnik s katetrom nima težav in da je kateter funkcionalen.

Literatura

1. Wickham RS. Advances in venous access devices and nursing management strategies. *Nursing Clin N Am* 1990; 2: 345–63.
2. Rosen M, Latto IP, Shang W. Handbook of percutaneous central venous catheterization. London: Saunders, 1993: 3–44, 86–7, 140–1.
3. Seldinger SI. Catheter replacement of needle percutaneous arteriography: new technique. *Acta Radiol* 1953; 39: 368–70.
4. Haire WD, Lieberman RP. Defining the risks of subclavian-vein catheterization. *N Eng J Med* 1995; 331: 1769–70.
5. Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD, Gregurich MA, Ota DM. Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *N Eng J Med* 1995; 331: 1735–8.
6. Vidmar S, Eržen J, Orel J. Subklavialni venski kateter. *Zdrav Vestn* 1978; 47: 581–7.
7. Stellato TA, Gauderer MWL, Lazarus HM, Herzik RH. Percutaneous silastic catheter insertion in patient with thrombocytopenia. *Cancer* 1985; 56: 2691–3.
8. Reilly JJ, Steed DL, Ritter PS. Indwelling venous access catheters in patients with acute leukemia. *Cancer* 1984; 53: 219–23.
9. Reed WP, Newman KA, Jongh C, Wade JC, Schrimpf SC, Wiernik PH, McLaughlin JS. Prolonged venous access for chemotherapy by means of the Hickman catheter. *Cancer* 1983; 52: 185–92.

Strokovni prispevek/Professional article

DOLOČANJE INFORMATIVNOSTI ZA INTRAGENSKI OZNAČEVALEC POLIMORFIZMA Bcl I IN PRENATALNA DIAGNOSTIKA HEMOFILIJ A PRI SLOVENSKI POPULACIJI

DETERMINATION OF INFORMATIVITY FOR THE INTRAGENIC POLYMORPHIC MARKER Bcl I AND PRENATAL DIAGNOSIS OF HEMOPHILIA A IN SLOVENIAN POPULATION

Lana Strmecki¹, Majda Benedik-Dolničar², Radovan Komel¹

¹ Medicinski center za molekularno biologijo, Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 61000 Ljubljana

² Center za hemofilijo, Pediatrična klinika, Vrazov trg 1, 61000 Ljubljana

Prispelo 1995-01-25, sprejeto 1995-09-09; ZDRAV VESTN 1995; 64: 573-6

Ključne besede: hemofilija A; PCR; RFLP; prenatalna diagnostika; Bcl I

Key words: hemophilia A; PCR; RFLP; prenatal diagnosis; Bcl I

Izvleček – Izhodišča. Hemofilija A je recesivna bolezen, vezana na kromosom X, s frekvenco 1 na 5000 rojenih dečkov. Mutacije, ki bolezen povzročajo, navadno ne poznamo, zato genetska analiza temelji na DNA polimorfizmih.

Abstract – Background. Hemophilia A is an X-linked bleeding disorder affecting 1 in 5000 males. Genetic prediction of hemophilia A depends upon the analysis of DNA polymorphisms, since the mutation causing the defect is generally unknown.

Metode. Kot intrageniski označevalec polimorfizma za sledenje boleznim smo uporabili restriksijski encim Bcl I. Za ta intrageniski označevalec smo informativnost slovenskih družin s hemofilijo A določili z metodo verižne reakcije polimerizacije. Opravili smo tudi tri prenatalne diagnostike bolezni.

Methods. For the prediction of hemophilia A we used Bcl I restriction enzyme as an intragenic polymorphic marker. With the use of Polymerase Chain Reaction we have determined the informativity of Slovene hemophilia A families and carried out three prenatal diagnosis of the disease.

Rezultati. Za označevalec je informativnih 55,6% družin oziroma 48% žensk.

Results. 55.6% of families which is 48% of women are informative for the polymorphic marker.

Zaključek. Ugotovili smo, da je označevalec polimorfizma Bcl I visoko informativen pri preiskovani slovenski populaciji družin s hemofilijo A.

Conclusion. We have established that the Bcl I polymorphic marker is highly informative in the Slovenian population analysed.

Uvod

Hemofilija A je že dolgo poznana dedna bolezen, ki povzroča motnje v strjevanju krvi. Deduje se recesivno, vezano na kromosom X. V povprečju zbolijo vsak 5000. rojeni deček, ena tretjina primerov pa je posledica novo nastalih mutacij gena (1). Bolezen se pojavi kot posledica mutacije gena, ki kodira koagulacijski faktor VIII (FVIII). FVIII sodeluje kot kofaktor v kaskadi strjevanja krvi (2).

Gen za FVIII je lokaliziran na konici daljše ročice kromosoma X. Zaporedje 186.000 baznih parov dolgega gena je bilo določeno leta 1984 (3), hkrati je bila narejena tudi njegova popolna restriksijska karta (4). Gen vsebuje 26 eksonov, ki tvorijo prepis (mRNA), dolg 9000 baz.

Glikoprotein FVIII se sintetizira v neaktivni obliki. Dokazano je, da največ FVIII sintetizirajo hepatociti (5). Iz celic se FVIII izloči kot 2332 aminokislinski dolg prekurzorski protein, sestavljen iz treh tipov domen: iz treh domen A, iz ene domene B in dveh domen C, ki si od N-terminalnega proti C-terminalnemu koncu proteina sledijo

v naslednjem zaporedju: A1, A2, B, A3, C1, C2. Aktivirani FII ali trombin cepi nastali prekurzorski protein na 372., 740. in 1689. aminokislini in ga tako aktivira. Pri aktivaciji in deaktivaciji FVIII sodelujeta še aktivirani protein C (APC) in aktivirani FX (6). Sam FVIII nima proteolitske funkcije in je sodejavnik, ki skupaj z aktiviranim FIX v kaskadi strjevanja krvi aktivira FX.

Največ do sedaj opisanih mutacij FVIII gena predstavljajo točkovne mutacije (7). Opisane so še delecije gena (8), primer podvojitve dela gena (9) in primer insercije v ekson 14 FVIII gena (10). Edina do sedaj ugotovljena povezava med vrsto in položajem mutacije ter obliko hemofilije A je inverzija, ki se prične v intronu 22 in ima za posledico težko obliko hemofilije A (11). Mutacije spremenijo posamezne kodone. Nesmiselne spremembe kodona najdemo pri bolnikih s težko obliko hemofilije A, kjer pride do prehitrega zaključka translacije gena, medtem ko pri bolnikih z milejšo obliko bolezni navadno pride le do spremembe aminokisliline (6).

Mutacije, ki bolezen povzročajo, navadno ne poznamo, zato genetska analiza pri hemofiliji A temelji na polimorfizmih zaporedja

DNA. Ti so pri ljudeh dovolj pogosti, da jih lahko uporabimo kot informativne genetske označevalce za proučevanje človeških dednih bolezní. V povprečju se med homolognima kromosoma razlikuje vsak 200. nukleotid. Uporaba polimorfizmov DNA, ki se nahajajo znotraj gena ali dovolj blizu mutiranemu genu, da se dedujejo skupaj z njim, omogoča posredno odkrivanje bolezní, odkrivanje prenašalk mutiranega gena in prenatalno diagnostiko.

Nekatere polimorfizme v zaporedju DNA, ki predstavljajo prisotnost ali odsotnost razlik v specifičnem nukleotidnem zaporedju, lahko sledimo z restrikcijskimi encimi. Polimorfizem v določenem odseku DNA se po cepljenju s specifičnim restrikcijskim encimom kaže kot različno dolga restrikcijska fragmenta (angl. restriction fragment length polymorphisms, RFLP), ki pri heterozigotih pripadajo vsak po enemu od homolognih kromosomov.

V družinah z vsaj enim bolnikom lahko na ta način razlikujemo kromosom X, ki vsebuje mutiran FVIII gen, od kromosoma, ki vsebuje normalen gen. To vidimo iz alela, ki ga nosi bolnik. Za vsako družino je treba poiskati označevalec, za katerega je mati heterozigotna. Pravimo, da je družina za tak označevalec informativna.

Pri družinah, ki niso informativne, in pri izoliranih primerih bolezní je treba poiskati mutacijo, ki bolezen povzroča. V ta namen analiziramo vse eksone gena, vključno z mejami med introni in eksoni.

Kot intrageni označevalec smo uporabili restrikcijski encim Bcl I, ki odkriva polimorfizem nukleotidnega zaporedja v intronu 18 FVIII gena.

Pri prenatalni diagnostiki hemofilije A je pomembno določiti spol zarodka, saj za boleznijo zbolijo le moški potomci, ženske so le prenašalke bolezní. Prenatalna diagnoza je mogoča že v osmem tednu nosečnosti iz DNA, ki jo izoliramo iz horionskih resic.

Metode in materiali

Genomsko DNA smo iz limfocitov krvi izolirali po ustaljenem postopku brez uporabe fenola (12). DNA zarodka smo izolirali iz horionskih resic, odvzetih v desetem tednu nosečnosti, z metodo po Daviesu (13).

Del genomске DNA smo pomnožili z metodo verižne reakcije polimerizacije (angl. polymerase chain reaction, PCR). Verižna reakcija polimerizacije temelji na značilnostih podvajanja molekule DNA. Polimeraza DNA uporablja kot vzorec za sintezo komplementarne verige enoverižne DNA, ki jo dobimo s segrevanjem dvoverižne DNA na temperaturo 94°C (denaturacija). Za začetek sinteze komplementarne verige potrebuje polimeraza DNA tudi majhen del dvoverižne DNA. Zato lahko začetno točko sinteze določimo z začetnim oligonukleotidom, ki bo na določenem mestu komplementarno vezal enoverižno DNA. Tako lahko polimerazo DNA usmerimo v sintezo določenega področja DNA. Za reakcijo potrebujemo dva začetna oligonukleotida, njuno nukleotidno zaporedje pa mora biti takšno, da se vežeta na 5' konec vsake od obeh denaturiranih verig DNA, med njima pa je del DNA, ki ga želimo pomnoževati. Novo nastajajoči verigi se podaljšujeta v smeri začetnega oligonukleotida na nasprotni verigi.

500 ng DNA smo dodali 20 pmolov začetnih oligonukleotidov 8.1 in 8.2 (14) (8.1: 5'-TAAAAGCTTTAAATGGTCTAGGC-3', 8.2: 5'-TCGAATTCTGAAATTATCTTGTTTC-3', British Biotechnology) in 1 enoto Taq Polimeraze (Promega). Reakcija je potekala v 50 µl raztopine 1 × PCR pufra (Promega), 2 mM vsakega od štirih dNTP (Promega) in 2,5 mM MgCl₂ (Promega).

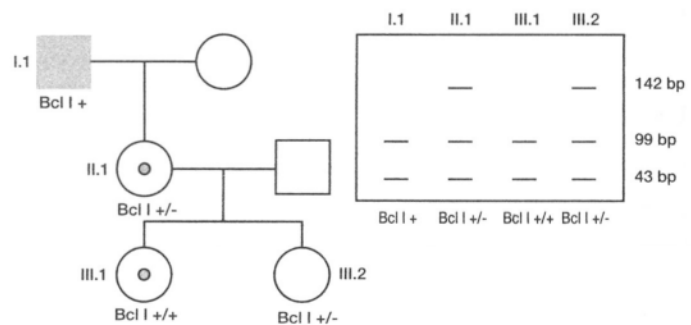
DNA smo denaturirali pri temperaturi 94 °C 5 min. Nato smo ponavljali postopne reakcije gretja na 94 °C 30 s, pri čemer se dvojna vijačnica genomске DNA denaturira, ohlajanja na 40 °C 30 s, tako da se na vsako od denaturiranih verig veže po en specifični začetni oligonukleotid, in ponovnega segrevanja na 72 °C 30 s, pri

čemer poteka izgrajevanje komplementarne DNA s pomočjo termostabilne polimeraze DNA in vseh štirih dNTP. V prvem ciklu nastala DNA služi kot dodatna matrica za izgradnjo tega zaporedja v drugem ciklu. Z vsakim ciklom se količina zelene DNA podvoji. Reakcijo smo po 30 ciklih zaključili s segrevanjem pri 72 °C 3 min. Namnoženi del DNA smo cepili z za polimorfizem značilnim restrikcijskim encimom (14). Nastale fragmente smo ločili z elektroforezo na 12% poliakrilamidnem gelu (akrilamid:bisakrilamid 29:1) in gel barvali z etidijevim bromidom. V primeru, ko je bila družina za izbrani polimorfni označevalec informativna, smo iz alela, ki ga je nosil bolnik, ločili med normalnim in mutiranim FVIII genom. V družini smo določili prenašalke mutiranega gena. V primeru prenatalne diagnostike smo spol zarodka določali s pomnoževanjem Y-specifičnega zaporedja genomске DNA, izolirane iz horionskih resic. 500 ng DNA smo dodali 20 pmolov začetnih oligonukleotidov 7.1 in 7.10 (14) (7.1: 5'-CACGAGCTCTCCATCTGAACATG-3', 7.10: 5'-GGGCTGCAGGGGGGGGGG-GGACAACAG-3', British Biotechnology), 20 pmolov začetnih oligonukleotidov Y 1.1 in Y 1.2 (14) (Y 1.1: 5'-TCCACITTT-ATTCCAGGCCTGTCC-3', Y 1.2: 5'-TTGAATGGAATGGGAACG-AATGG-3', British Biotechnology) in 1 enoto Taq Polimeraze (Promega). Reakcija je potekala v 50 µl raztopine 1 × PCR pufra (Promega), 2 mM vsakega od štirih dNTP (Promega) in 1,5 mM MgCl₂ (Promega).

DNA smo denaturirali pri temperaturi 94 °C 5 min. Nato smo ponavljali postopne reakcije gretja na 94 °C 30 s, ohlajanja na 55 °C 30 s in ponovnega segrevanja na 72 °C 30 s. Reakcijo smo po 30 ciklih zaključili s segrevanjem pri 72 °C 3 min. Namnožene fragmente DNA smo analizirali z elektroforezo na 2% agaroznem gelu.

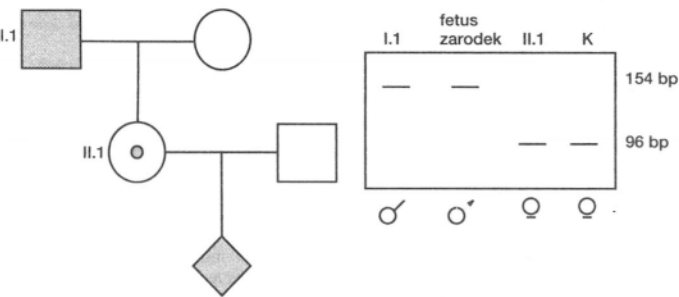
Rezultati

Na sliki 1 je kot primer prikazan rezultat analize določanja prenašalk hemofilije A v eni od preiskovanih slovenskih družin. Namnoženi del introna 18 FVIII gena je dolg 142 bp in v svojem nukleotidnem zaporedju lahko nosi cepitveno mesto za restrikcijski encim Bcl I. Po cepitvi z omenjenim encimom in ločevanju nastalih fragmentov na poliakrilamidnem gelu se je pokazalo, da hemofilik A, stari oče (I.1), nosi X-kromosom z Bcl I s cepitvenim mestom v intronu 18. V družini je tako z boleznijo povezan alel, ki nosi cepitveno mesto. Hči (II.1), obvezna prenašalka bolezní, je heterozigotna za Bcl I polimorfizem; na enem alelu nosi cepitveno mesto, na drugem pa ne:



Sl. 1. Določanje prenašalk hemofilije A. Bolnik je označen s črnim kvadratom. Bcl I + predstavlja alel s cepitvenim mestom za encim, Bcl I - predstavlja alel brez cepitvenega mesta za encim, Bcl I +/- predstavlja heterozigotnost za polimorfizem.

Fig. 1. Carrier prediction of hemophilia A. The affected male is indicated by a dark square. Bcl I + indicates the allele with the enzyme restriction site, Bcl I - indicates the allele without the enzyme restriction site, Bcl I +/- indicates heterozygosity for the polymorphism.



Sl. 2. Določanje spola zarodka. Bolnik je označen s črnim kvadratom, zarodek pa s poševnim kvadratom. K je vzorec ženske kontrolne DNA.

Fig. 2. Fetal sexing. The affected male is indicated by a dark square, the fetal sample by a dark diamond. K indicates a female control DNA sample.

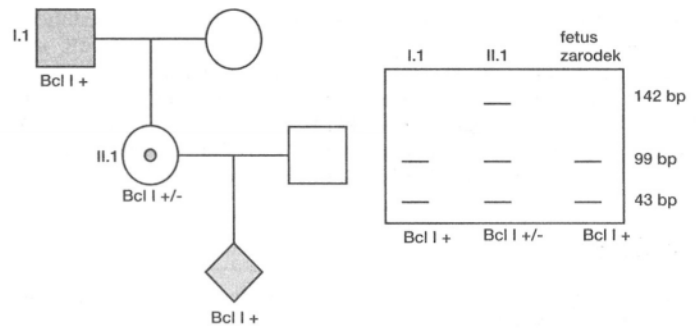
poleg dveh fragmentov, dolgih 99 bp in 43 bp, ki sta produkta cepjenja z encimom Bcl I, nosi še fragment, dolg 142 bp. Vnukinja III.1 je homozigotna za alel s cepitvenim mestom. Iz tega sledi, da oče deklic III.1 in III.2, ki ni bil vključen v analizo, nosi alel s cepitvenim mestom. Vnukinja III.2 je tako kot II.1 heterozigotna za polimorfizem. Od matere II.1 je podedovala alel, ki ne vsebuje Bcl I cepitvenega mesta. Na to sklepamo iz rezultata analize njene sestre III.1, saj moški svojim ženskim potomkam lahko prenesejo le svoj edini X kromosom. Torej je alel s cepitvenim mestom podedovala od očeta, alel brez cepitvenega mesta pa od matere. V družini je z boleznijo povezan alel z Bcl I cepitvenim mestom. Vnukinja III.1 je tako prenašalka bolezni, medtem ko njena sestra III.2 ni, ker od matere II.1 ni podedovala alela s cepitvenim mestom.

Na sliki 2 je prikazan rezultat analize določanja spola zarodka pri eni od preiskovanih družin. Spol zarodka smo določali s pomočjo pomnoževanja zaporedja DNA, specifičnega za kromosom Y. V isti reakciji polimerizacije vzporedno z Y-specifičnim zaporedjem pomnožujemo še del introna 22 FVIII gena. Pri ženskih DNA se pomnoži le del introna 22, medtem ko je pri moških DNA Y-specifično zaporedje v tolikšnem prebitku, da se intron 22 ne pomnoži. Iz slike je razvidno, da je zarodek moškega spola, saj se pri DNA starega očeta I.1 in zarodka pomnoži 154 bp dolg Y-specifični fragment, medtem ko se pri materi II.1 in ženski kontrolni DNA (K) pomnoži fragment introna 22, dolg 96 bp.

Na sliki 3 je kot primer prikazan eden od rezultatov prenatalne diagnostike hemofilije A. Po cepitvi 142 bp dolgega fragmenta DNA z restriksijskim encimom Bcl I in ločevanju nastalih fragmentov na poliakrilamidnem gelu se je pokazalo, da je mati II.1, obvezna prenašalka hemofilije A, heterozigotna za polimorfizem. V družini je z boleznijo povezan alel, ki nosi cepitveno mesto za encim, kar je razvidno iz alela, ki ga nosi stari oče I.1. Zarodek moškega spola je podedoval alel s cepitvenim mestom. Zarodek je torej podedoval alel, povezan z boleznijo, in je zato hemofilik. Pri ostalih dveh primerih prenatalne diagnostike sta bila zarodka prav tako moškega spola. Pri prvi družini je bil z boleznijo povezan alel s cepitvenim mestom. Zarodek je bil zdrav. V drugi družini je bil z boleznijo povezan alel brez cepitvenega mesta. Deček je bil bolnik.

Razpravljanje

V zadnjih letih se je z razvojem tehnologije r-DNA močno izboljšala možnost zgodnjega odkrivanja dednih bolezni, z naknadnim razvojem metode verižnega pomnoževanja DNA (PCR) pa smo dobili možnost določanja mutacij, ki bolezni povzročajo. Z metodo PCR lahko pridobimo večje količine DNA, v kateri nato z različnimi metodami, ki so na voljo, iščemo polimorfizme in



Sl. 3. Prenatalna diagnostika hemofilije A. Bolnik je označen s črnim kvadratom, zarodek pa s poševnim kvadratom. Bcl I + predstavlja alel s cepitvenim mestom za encim, Bcl I- predstavlja alel brez cepitvenega mesta za encim, Bcl I +/- predstavlja heterozigotnost za polimorfizem.

Fig. 3. Prenatal diagnosis of hemophilia A. The affected male is indicated by a dark square, the fetal sample by a dark diamond. Bcl I + indicates the allele with the enzyme restriction site, Bcl I- indicates the allele without the enzyme restriction site, Bcl I +/- indicates heterozygosity for the polymorphism.

mutacije. PCR je hitra, natančna in preprosta metoda za specifično pomnoževanje delov genomske DNA, ki nas zanimajo. Reakcija temelji na prileganju in podaljševanju dveh začetnih oligonukleotidov, ki omejujeta področje DNA, katerega želimo pomnožiti. Po denaturaciji DNA vsak začetni oligonukleotid komplementarno veže eno od ločenih verig, temperaturno obstojna DNA polimeraza pa podaljša verigo. Denaturacija, prileganje oligonukleotidov in podaljševanje verige predstavljajo en sam cikel v reakciji verižne polimerizacije. Ponavljanje tega zaporedja ima za posledico eksponentno povečanje količine želenega produkta.

Do sedaj je bilo ugotovljenih zelo veliko število različnih mutacij, ki povzročajo hemofilijo A. Neposredno iskanje mutacij je zamudno, saj je FVIII gen zelo velik, zato diagnostika hemofilije A pri prenašalkah temelji na polimorfizmih zaporedja DNA. Znotraj FVIII gena najdemo dva tipa polimorfnih zaporedij. Prvi tip so bi-alelni polimorfizmi, drugi pa multi-alelni polimorfizmi, kjer gre za ponavljanje di-, tri- ali večnukleotidnega zaporedja.

Za diagnostiko X-vezanih bolezni s posredno analizo polimorfizmov DNA potrebujemo družino z vsaj enim bolnikom. V primeru, ko je družina za izbrani označevalec polimorfizma informativna, lahko iz alela, ki ga nosi bolnik, ločimo kromosom X, ki nosi mutiran gen, od normalnega kromosoma. Pri informativnih družinah lahko določimo ženske prenašalko bolezni in delamo prenatalno diagnostiko bolezni.

Prenatalna diagnostika je mogoča v prvem tromesečju nosečnosti iz DNA, ki jo izoliramo iz horionskih resic. Metoda PCR je izredno primerna za prenatalno diagnostiko. Za analizo je potrebna majhna količina DNA, metoda je zelo hitra in rezultate dobimo že po 1-2 dneh od odvzema vzorca tkiva.

Odločili smo se za analizo intragenetskega polimorfizma, saj se tako pri diagnozi bolezni izognemo možnosti napačne interpretacije rezultatov zaradi rekombinacije med mejozo.

Informativnost za intragenetski polimorfizem smo določali za 27 slovenskih družin s hemofilijo A. Pri eni družini smo bolezen lahko sledili čez štiri generacije, pri 12 družinah čez tri in pri 14 družinah čez dve generaciji.

Ugotovili smo, da je označevalec polimorfizma Bcl I visoko informativno pri preiskovani slovenski populaciji družin s hemofilijo A. Za označevalec je informativnih 16 družin (55,6% družin) oziroma 48% žensk. Informativnost za Bcl I je tako pri slovenski populaciji, ki smo jo obravnavali, nekoliko višja od vrednosti 42%, kot je bilo objavljeno za kavkazijsko raso (15). Z Bcl I poli-

morfizmom lahko tako pri slovenski populaciji bolezen sledimo v polovici vseh družin, kar je zelo ugodno. Med ženskami, sorodnicami hemofilikov, smo določili štiri prenašalke bolezni in devet, ki bolezn ne prenašajo. Pri eni od informativnih družin prenašalk nismo mogli določiti, ker bi za analizo potrebovali DNA očeta, ki je medtem umrl. Metode določanja Bcl I polimorfizma so hitre in enostavne, rezultat lahko dobimo že po treh dneh.

Zahvala

Delo je bilo izvedeno of finančni podpori Ministrstva za znanost in tehnologijo (projekt J3-5062-0381) ter programa Tempus (JEP-04297-93/2).

Literatura

- Herrmann FH, Wehnert M, Wulff K. RFLP analysis for diagnosis of haemophilia A in the German Democratic Republic. *Clin Genet* 1990; 37: 12-7.
- Benedik-Dolničar M. Hemofilija. *Med Razgl* 1985; 24: 383-98.
- Gitschier J, Wood WI et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984; 312: 326-30.
- Toole JJ, Knopf JL et al. Molecular cloning of a c-DNA encoding human antihemophilic factor. *Nature* 1984; 312: 342-7.
- Gilbert C, White II et al. Factor VIII gene and hemophilia A. *Blood* 1989; 73: 1-12.
-
- Millar DS, Steinbrecher RA, Wieland K et al. The molecular genetic analysis of haemophilia A; characterization of six partial deletions in the factor VIII gene. *Hum Genet* 1990; 86: 219-27.
- Higuchi M, Kochhan L, Schwaab R et al. Molecular defects in hemophilia A: Identification and characterization of mutations in the factor VIII gene and family analysis. *Blood* 1989; 74: 1045-51.
- Casula L, Murru S, Pecorara M et al. Recurrent mutations and three novel rearrangements in the factor VIII gene of hemophilia A patients of Italian descent. *Blood* 1990; 75: 662-70.
- Kazazian HH, Wong C et al. Haemophilia A resulting from the novo insertion of L1 sequences represents a novel mechanism for mutation in man. *Nature* 1988; 332: 164-6.
- Lakich D, Kazazian HH et al. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe Haemophilia A. *Nature Genetics* 1993; 5: 236-41.
- Miller SA, Dyches DD et al. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl Acids Res* 1988; 16: 1215-5.
- Davies KE. *Genome analysis. A practical approach.* Oxford: IRL Press, 1988.
- Kogan SC, Gitschier J. Genetic prediction of hemophilia A. PCR protocols: A guide to methods and applications. London: Academic Press, 1990: 288-99.
- Peake IR, Lillicrap DP et al. Haemophilia: strategies for carrier detection and prenatal diagnosis. *Bulletin of WHO* 1993; 71 (3/4): 429-57.

Strokovni prispevek/Professional article

PROTI METICILINU ODPORNI STAPHYLOCOCCUS AUREUS

METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Manica Müller-Premru¹, Ana Zlata Dragaš², Marjeta Škerl², Peter Černelč³

¹ Inštitut za mikrobiologijo Medicinske fakultete, Zaloška 4, 61105, Ljubljana

² Higijensko epidemiološka enota, Klinični center Ljubljana, DSSS, Zaloška 2, 61105 Ljubljana

³ Hematološka klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 61105, Ljubljana

Prispelo 1995-09-29, sprejeto 1995-10-26; ZDRAV VESTN 195; 64: 577-9

Ključne besede: načini odpornosti; metode za ugotavljanje odpornosti; epidemiologija in tipizacija; ukrepi za preprečevanje okužb; zdravljenje okužb

Key words: mechanisms of antibiotic resistance; methods for detection; epidemiology and typing; measures for infection prevention; treatment of infections

Izvleček – Izhodišča. V intenzivnih in drugih enotah naših bolnišnic, kjer zdravimo bolnike z neutropenijo in pomanjkljivim imunskim odzivom, opažamo pojavljanje *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), ki je odporen proti protistafilokoknim penicilinom in številnim drugim antibiotikom. Povzročča bude okužbe pri imunsko oslabljenih bolnikih. Odpornost stafilokokov proti meticilinu je posledica spremenjenih beljakovin za vezavo penicilinov (PBP) v celični steni bakterij. Beljakovine za vezavo penicilinov PBP v celični steni se pri njih spremenijo v PBP 2a. Zaradi spremembe beljakovin so odporni tudi proti drugim beta-laktamskim antibiotikom.

Abstract – Background. In intensive care units and other units of our hospitals where neutropenic and immunocompromised patients are treated we observe the appearance of methicillin-resistant *S. aureus*. Methicillin-resistant *S. aureus* is responsible for serious infections in immunocompromised patients. The mechanism of resistance to methicillin is alteration of penicillin-binding proteins from PBP to PBP 2a. Methicillin-resistant staphylococci are resistant also to other beta-lactam antibiotics.

Metode. Odpornost stafilokokov proti meticilinu lahko ugotavljamo z metodo difuzije v agarju z diski in z metodama razredčitve antibiotika v bujonu in v agarju. Pravilno prepoznavanje odpornega *S. aureus* v laboratoriju je pomembno zato, da preprečimo njegovo širjenje in da bolnike z okužbami pravočasno zdravimo z ustreznimi antibiotiki.

Methods. Laboratory detection of methicillin-resistant *S. aureus* is based on agar diffusion method and microdilution and agar dilution methods. The proper recognition of methicillin-resistant *S. aureus* is necessary to prevent spreading of resistant staphylococci and to treat patients with infections caused by resistant staphylococci.

Zaključki. Vir odpornega *S. aureus* v bolnišnici so predvsem bolniki in osebje, ki razširjajo te bakterije z rokami. Manj pomembni so predmeti in prah v okolju. Bolnike in osebje, ki so z odpornim *S. aureus* le kolonizirani, osamimo in zdravimo z antiseptičnim mazilom. Imunsko oslavljenim bolnikom dajemo antibiotično profilakso. Bolnike z okužbo zdravimo z vankomicinom, lahko v kombinaciji z aminoglikozidom ali rifampicinom. Prenos odpornega *S. aureus* na druge bolnike preprečujemo tudi z umivanjem in razkuževanjem rok ter s čiščenjem in razkuževanjem prostorov.

Conclusions. The sources of resistant *S. aureus* in hospitals are patients and staff who spread bacteria via their hands. Inanimate hospital environment is less important source of staphylococci. Patients and staff colonized with methicillin-resistant *S. aureus* should be isolated in contact isolation and treated with topic antibiotics. Neutropenic patients should receive systemic prophylaxis when colonized. Patients with infections should be treated with vancomycin alone or in combination with aminoglycosides or rifampicin. Careful hand washing and disinfection, cleaning and disinfection of surfaces in units with immunocompromised patients and other activities will help to prevent spreading of methicillin-resistant *S. aureus* to other patients.

Uvod

Kmalu po uvedbi polysintetičnih protistafilokoknih penicilinov za zdravljenje okužb s stafilokoki, ki izločajo penicilinoz, so opisali stafilokok, ki je odporen tudi proti protistafilokoknim penicilinom. Imenovali so ga proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (odporni *S. aureus*), po odpornosti proti tipičnemu predstavniku protistafilokoknih penicilinov, meticilinu (1).

Odporni *S. aureus* je bolnišnična bakterija. V zadnjih desetletjih opažajo v številnih državah širjenje različnih epidemičnih sevov

odpornega *S. aureus*, ki predstavlja od 1% do 20% vseh sevov *S. aureus* pri bolnikih v bolnišnicah (2) in je med najpomembnejšimi povzročitelji bolnišničnih okužb (3).

S poskusi na živalih in s kliničnimi opazovanji so potrdili, da je virulenca odpornega *S. aureus* enaka virulenci drugih sevov *S. aureus* (4). Izdeluje koagulazo, deoksiribonukleazo, hemolizine, protein A, enterotoksine, dermonekrotoksin, levkocidin in ima še druge virulencne dejavnike. Povzročča okužbe ran, abscese, pljučnico, sepsa, meningitis, osteomielitis in drugo (2).

Ker so klinični znaki okužbe z odpornim *S. aureusom* enaki znakom okužbe, ki jo povzročajo za meticilin občutljivi sevi *S. aureusa*, je za opredelitev proti meticilinu odpornega *S. aureusa* potrebna določitev občutljivosti za antibiotike (2–5). Ko pravilno prepoznamo odporni *S. aureus*, bolnikom s kliničnimi znamenji okužbe takoj damo ustreznih antibiotikov. Istočasno izvajamo ukrepe za preprečevanje širjenja odpornega *S. aureusa* v bolnišnici (3).

Oblike odpornosti *S. aureusa* proti antibiotikom

Poznamo več oblik odpornosti *S. aureusa* proti protistafilokoknim penicilinom, vendar je najpogostejša in najbolj pomembna med njimi intrinzična odpornost. Je posledica prisotnosti gena *mec A* na kromosomu, ki povzroči nastajanje novih beljakovin PBP 2a v celični steni bakterij (4–6). PBP 2a slabo vežejo vse beta-laktamske antibiotike. Čeprav imajo vsi sevi intrinzično odpornega *S. aureusa* PBP 2a, se lahko odpornost proti beta-laktamskim antibiotikom fenotipsko izrazi le pri manjšem številu bakterij (heterogena odpornost) ali pa pri večini bakterijskih celic (homogena odpornost) (3, 5, 6).

Odporni *S. aureus* je pogosto odporen tudi proti makrolidom, kinolonom, tetraciklinom, aminoglikozidom in proti kloramfenikolu. Zapisane za odpornost proti makrolidom in kinolonom so našli na bakterijskem kromosomu. Odpornost proti aminoglikozidom, tetraciklinom in kloramfenikolu temelji na plazmidnih zapisih (2, 4). Če je *S. aureus* odporen proti 5 ali več antibiotikom iz različnih skupin, ga imenujemo množično odporni stafilokok (2). Odporni *S. aureus* je občutljiv za vankomicin in večinoma tudi za rifampicin, za aminoglikozid netilmicin, za trimetoprim-sulfametoksazol in klindamicin (3–5).

Obstajata še dve obliki zmanjšane občutljivosti *S. aureusa* za protistafilokokne peniciline: mejna odpornost, ki nastane zaradi zvečanega izločanja penicilinaze in modificirana odpornost pri stafilokokih z zmanjšano dovzetnostjo PBP za antistafilokokne peniciline (5). Ti dve obliki verjetno nista klinično pomembni (6).

Laboratorijsko ugotavljanje občutljivosti *S. aureusa* za antibiotike

Občutljivost *S. aureusa* za antibiotike ugotavljamo lahko na več načinov. Najpogosteje uporabljamo metodo difuzije v agarju z diski po Kirby Bauerju. Redkeje uporabljamo metodo razredčitve antibiotika v bujonu ali pa metodo razredčitve antibiotika v agarju (5–7). Ker je heterogeno odporne stafilokoke težko odkriti, priredimo difuzijsko metodo za testiranje stafilokokov tako, da na gojišče, ki vsebuje 4% natrijevega klorida, zasejemo več bakterij (10^8 na ml) kot običajno (5). Občutljivost za protistafilokokne peniciline ugotavljamo z 10 mg diskom meticilina (7). Gojišče inkubiramo 24 ur pri 30 °C do 35 °C (8–10). Če meri zaviralni pas za meticilin 11 mm ali manj, je sev odporen proti vsem protistafilokoknim penicilinom in drugim beta-laktamskim antibiotikom (8–10). Pri metodi razredčitve antibiotika v bujonu uporabimo 10^8 bakterij na ml gojišča (5–7), ki jih dodamo logaritemsko rastočim koncentracijam meticilina pri enakih pogojih inkubacije. Pri odpornih sevih *S. aureusa* je najmanjša zaviralna koncentracija višja od 16 mg na ml bujona (5). Pri metodi razredčitve antibiotika v agarju, ki jo najbolj priporočajo, ker se ujema s prisotnostjo gena *mec A*, dodamo 10 mg meticilina na ml gojišča, na katero zasejemo preiskovane bakterije. Če po inkubaciji opazimo rast, pomeni, da je bakterija odporna proti meticilinu (7, 11).

Epidemiologija odpornega *S. aureusa*

Odporni *S. aureus* prinese na oddelek bolnik ali pa osebe z drugega oddelka v bolnišnici ali iz druge bolnišnice (12). Oddelki,

kjer se zdravijo kronični bolniki, so lahko glavni vir, od koder se odporni *S. aureus* širi na oddelke, kjer se zdravijo bolniki z akutnimi boleznimi. Tam lahko povzročijo epidemije. Kasneje epidemija preide v endemijo, popolno izkoreninjenje odpornega *S. aureusa* pa je redko (3, 6).

Bolnišnično osebje in bolniki se ob stiku s kužnim bolnikom kolonizirajo z odpornim *S. aureusom* predvsem z rokami (3). Odporni *S. aureus* se naseli na poškodovano ali opečeno kožo, na sluznice, na venske in urinske katetre, tubuse, želodčne sonde, lahko pa tudi v prebavila (3). Najpogosteje ga najdemo pri bolnikih, ki so dolgo v bolnišnici, prejemajo antibiotike in so imunsko oslabljeni (2, 6).

Bolnišnični viri odpornega *S. aureusa* so okuženi in kolonizirani bolniki, osebje, predmeti in prah v okolju (13). Odporni *S. aureus* se z rokami osebja, redkeje pa z zrakom, s perilom in na druge načine širi na druge bolnike in oddelke (2).

Pojavljanje epidemičnih sevov odpornega *S. aureusa*, iskanje njegovih izvorov in oceno vloge bacilonoscev je mogoče potrditi z značilnimi antibiogrami, s fagotipizacijo, s plazmidno tipizacijo in z analizo kromosomske DNK. Pri fagotipizaciji ugotavljamo povezanost stafilokokov glede na to, kateri standardni bakteriofagi jih lizirajo (2, 3, 12). Pri plazmidni tipizaciji ugotavljamo povezanost sevov glede na število in velikost bakterijskih plazmidov, pri analizi kromosomske DNK pa glede na število restrikcijskih delov DNK (2, 12, 14).

Ukrepi ob pojavu bolnika z odpornim *S. aureusom*

Ob pojavu odpornega *S. aureusa* bolnika osamimo. Poudarek je na razkuževanju rok po delu z bolnikom. Za delo s kužnim materialom uporabljamo zaščitne medicinske rokavice. Maske so potrebne le pri delu z aerosoli (sukcije, respiratorna terapija). Če pri negi bolnika pričakujemo onesnaženje, uporabljamo zaščitne halje ali predpasnike. Ves obvezilni material in posteljnino moramo obravnavati kot kužne.

V intenzivnih enotah ali ob pojavu več primerov odpornega *S. aureusa* na oddelku uvedemo kohortno izolacijo in nadzor s pomočjo nadzornih kultur pri bolnikih (žrelo, nos, spremenjena koža, perinej, traheostoma) in osebju (nos) (15).

Ob pojavu epidemije so ugotavljali povečano število odpornih stafilokokov med osebjem, tako, da je naraslo število izolacij pri osebju od 2,1 na 8%, na ogroženih oddelkih pa celo do 35% (16). Kontaktna osamitev bolnikov je potrebna, dokler v kužnih trikrat zaporedoma ne najdemo več odpornega *S. aureusa* (2).

Nadzorujemo tudi okolje bolnikov in po epidemiji osamitveno enoto dobro očistimo in razkužimo (13). Ukrepi za preprečevanje okužb z odpornim *S. aureusom* naj bodo še posebej strogi, kadar se odporni *S. aureus* prvič pojavi v bolnišnici, kadar pogosto povzročijo hude okužbe in kadar se pojavi v enotah, kjer se zdravijo nevtropenični in drugi imunsko oslabljeni bolniki (12). Bolnikov z odpornim *S. aureusom* ne smemo po nepotrebnem premeščati v drugo bolnišnico ali na drugi oddelek. Če je premestitev nujna, sprejemno bolnišnico obvestimo o okužbi (2).

Ko pri bolniku najdemo odporni *S. aureus*, je potrebno ugotoviti glede na klinične znake, ali je samo koloniziran ali gre za okužbo (12, 17, 18). Klicenoscem zdravimo kolonizirani predel z anti-septičnim mazilom, npr. z mupirocinom. Da bi preprečili širjenje odpornega *S. aureusa*, v kritičnih enotah klicenosce med osebjem hkrati začasno odstranimo z dela. Sistemska profilaksa je potrebna pri nevtropeničnih in drugih imunsko oslabljenih koloniziranih bolnikih, pri bolnikih s ponavljajočimi se okužbami z odpornim *S. aureusom* in v primeru epidemij (3). Najpogosteje se uporablja trimetoprim-sulfametoksazol v kombinaciji z rifampicinom (17–19). Kolonizirani bolniki in tisti s kliničnimi znamenji okužbe morajo pri umivanju uporabljati še antiseptično sredstvo.

Chambers in drugi priporočajo zdraviti vse bolnike s hudimi okužbami z odpornim *S. aureusom* z vankomicinom ali s teiko-

planinom, lahko v kombinaciji z aminoglikozidom ali z rifampicinom zaradi sinergizma (11, 17). Zdravljenje z vsemi beta-laktamskimi antibiotiki (tudi s cefalosporini) je pri okužbah z intrinzično odpornim *S. aureus*om neučinkovito (17, 18). Blažje okužbe lahko zdravimo s trimetoprim-sulfametoksazolom ali s klindamicinom, če je izolirani sev zanje občutljiv (17).

Zaključek

Ker predstavlja odporni *S. aureus* epidemiološki in terapevtski problem, ga je potrebno v laboratoriju primerno prepoznati. Uporabljati moramo metode, ki ne dajejo lažno pozitivnih izsledkov zaradi neustreznih antibiotičnih diskov ali pa lažno negativnih izsledkov zaradi prekratke inkubacije pri previsoki temperaturi, premajhne gostote bakterij in zanemarjanja heterorezistentnih mutant. Pri kliničnem delu je potrebno nenehno spremljati pojavljanje odpornega *S. aureus*a in preprečevati možnosti njegovega križnega prenosa in širjenja.

Literatura

1. Jevons MP. Celbenin-resistant staphylococci. *Br Med J* 1961; 1: 124.
2. Casewell MW. Epidemiology and control of the modern methicillin-resistant *S. aureus*. *J Hosp Infect* 1986; 9: Suppl A: 1-12.
3. Mulligan ME, Murray-Leisure K, Ribner BS et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94: 313-27.
4. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1988: 1097-103.
5. Jorgenson JH. Mechanisms of methicillin resistance in *S. aureus* and methods for laboratory detection. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1991; 12: 14-9.
6. Boyce JM. Methicillin-resistant *S. aureus* in hospitals and longterm facilities: microbiology, epidemiology and preventive measures. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1992; 13: 725-37.
7. Mc Dougal LK, Thornsberry C. New recommendations for disc diffusion antimicrobial susceptibility tests for methicillin-resistant (heteroresistant) staphylococci. *J Clin Microbiol* 1984; 19: 482-8.
8. Milne LM, Curtis GDW, Crow M. Comparison of culture media for detecting methicillin resistance in *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Pathol* 1987; 40: 1178-81.
9. Thornsberry C, Caruthers JQ, Baker CN. Effect of temperature on the in vitro susceptibility of *S. aureus* to penicillinase-resistant penicillins. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 4: 263-6.
10. Coudron PE, Jones DL, Dalton HP, Archer GL. Evaluation of laboratory test for detection of methicillin-resistant *S. aureus* and *S. epidermidis*. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 764-9.
11. Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: detection methods and treatment of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 995-9.
12. Mulligan ME, Arbeit RD. Epidemiologic and clinical utility of typing systems for differentiating among strains of methicillin-resistant *S. aureus*. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1991; 12: 20-8.
13. Vandembroucke-Grauls CM, Frenay HME, van Klingeren B. Control of epidemic methicillin-resistant *S. aureus* in a Dutch university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 6-11.
14. Coia JE, Noor-Hussain I, Platt DJ. Plasmid profiles and restriction enzyme fragmentation patterns of plasmids of methicillin-sensitive and methicillin-resistant isolates of *S. aureus* from hospital and the community. *J Med Microbiol* 1988; 27: 271-6.
15. Reboli AC, Ploitt CG, Cotney SR. Methicillin-resistant *S. aureus* outbreak at a veteran's affair medical center: importance of carriage of the organism by hospital personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 11: 291-300.
16. Opal SM, Mayer KH, Sternberg MJ. Frequent acquisition of multiple strains of methicillin-resistant *S. aureus* by healthcare workers in an endemic hospital environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 479-85.
17. Chambers HF. Treatment of infection and colonization caused by methicillin-resistant *S. aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 29-35.
18. Waldvogel FA. Treatment of infections due to methicillin-resistant *S. aureus*. *J Hosp Infect* 1986; 9: Suppl A: 29-37.
19. Walsh TJ, Vlahov D, Hansen SL. Prospective microbiologic surveillance in control of nosocomial methicillin-resistant *S. aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1987; 8: 7-14.

LAJŠANJE BOLEČINE

preprosto in zanesljivo

Akutna in kronična bolečina



Peroralno in parenteralno zdravljenje



Mlajši in starejši bolniki



Hospitalizirani in ambulantni bolniki



Zmerna in močna bolečina



zaupajte **Tramal[®]-u**
tramadol HCl

Oblike: *Tramal 50 : 5 ampul po 50 mg tramadol HCl/ml*
Tramal 100 : 5 ampul po 100 mg tramadol HCl/2 ml
Tramal kapljice: 10 ml raztopine (100 mg tramadol HCl/ml)
Tramal kapsule: 20 kapsul po 50 mg tramadol HCl
Tramal svečke: 5 svečk po 100 mg tramadol HCl

Izdeluje: Bayer Pharma d.o.o., Ljubljana
po licenci Grünenthal GmbH



ZA ZMANJŠEVANJE KAJENJA

Naša kolegica prof. dr. Mateja Kožuh-Novak, poslanka Državnega zbora in nacionalna koordinatorica za promocijo zdravja nam je dne 25. 10. 1995 poslala pismo s koristnimi informacijami in vrednimi pobudami. V Državnem zboru je v drugi obravnavi Zakon o omejevanju uporabe tobačnih izdelkov. Zakon v sedanjem besedilu pušča tobačni industriji vse možnosti indirektnega oglaševanja, ki pa je usmerjeno predvsem na pridobivanje novih kadilcev med otroci (tobačne znamke na majicah, športnih rekvizitih, športnih prireditvah, na dežnikih, senčnikih itd.).

Vloženih je bilo mnogo dopolnil, s katerimi so predlagatelji skušali zaščititi otroke pred kajenjem in agresivnostjo tobačne industrije.

Potrebna je široka podpora osveščene javnosti, da ne bodo zavrnjena dopolnila, kot so bila v Odboru za zdravstvo.

Dobro poznate hude bolezni in trpljenje bolnikov, ki zbolevaro in umirajo (med 3000–3600 letno) zaradi kajenja. Pozivamo vse slovenske zdravnike, naj s pismi in ustnim prepričevanjem poslancev Državnega zbora pomagajo oblikovati takšen zakon, ki bo kajenje zmanjševal in bo prijazen predvsem za naše otroke, pa tudi mikrookolje, v katerem živimo. Predvsem bi se bilo treba osredotočiti na omejevanje reklamiranja, ki je najmočnejše orodje za pridobivanje otrok za kajenje.

Zdravstveni delavci smo pomembni mnenjski voditelji v svojem okolju. Številne države predvsem v razvitem svetu so že uspele z zakonskimi in drugimi ukrepi zmanjšati kajenje. Pri teh prizadevanjih so bili zdravniki odločilni. Prepričani smo, da bodo poslanci občutljivi za argumente zdravnikov.

Prizadevanja se vklaplajo v usmeritve Slovenskega zdravniškega društva. To je na svojem rednem letnem srečanju že pred leti oblikovalo **Svet za zdravje brez cigaret**, ki ga vodi doc. dr. Marjan Premik.

Uredništvo Zdravniškega vestnika skupaj z Ministrstvom za zdravstvo pa pripravlja akcijo z naslovom **»Zdravstvena ustanova brez kajenja«**.

Lotimo se dela!

Glavni urednik ZV:
prof. dr. Jože Drinovec

Generalni sekretar SZD:
dr. Matija Cevc

OPEN SOCIETY INSTITUTE – SLOVENIA – ZAVOD ZA ODPRTO DRUŽBO – SLOVENIJA, AMERIŠKO-AVSTRIJSKA FONDACIJA IN AVSTRIJSKA VLADA

razpisujejo

seminarje v Salzburgu (SALZBURG CORNELL SEMINARS) iz sledečih področij medicine:

- **NEVROLOGIJA** (28. januar–2. februar)
- **PEDIATRIJA** urgentna nega (10.–15. marec)
- **PORODNIŠTVO IN GINEKOLOGIJA** (31. marec–5. april)
- **ANESTEZIOLOGIJA** (28. april–3. maj)

Vsem izbranim zdravnikom sklad krije stroške kotizacije, nastanitve in poti ter jim namenja žepnino.

ROK ZA PRIJAVO JE 15. NOVEMBER 1995.

Prijavnice in informacije: OPEN SOCIETY INSTITUTE – SLOVENIA – ZAVOD ZA ODPRTO DRUŽBO – SLOVENIJA, Vegova 8, 61000 Ljubljana, tel. 12 56 460, 12 63 454.

ORGANIZATOR SESTANKA: HEMATOLOŠKA KLINIKA, HEMATOLOŠKA SEKCIJA
STROKOVNI SESTANEK HEMATOLOŠKE SEKCIJE
 Z MEDNARODNO UDELEŽBO

KONGRESNI CENTER
 GRAND HOTEL EMONA BERNARDIN
 Bernardin, 10. in 11. novembra 1995

PROGRAM

Petek, 10. 11. 1995

11.00	Otvoritev sestanka
11.30	Predstavitve in razstava farmacevtskih preparatov
13.30	Kosilo
15.00	<i>Rozman C.</i> Current approach to chronic lymphocytic leukemia
15.45	<i>Anžič J., Zaletel-Kragelj L.</i> Akutna limfoblastna levkemija otrok
16.05	<i>Zver S., Černelč P.</i> Uporaba centralnega venskega katetra pri bolnikih z levkemijo
16.25	<i>Rojc V., Volavšek Č., Černelč P.</i> Kromosomske nepravilnosti pri bolnikih z akutno levkemijo
16.45	Odmor
17.05	<i>Koren S.</i> Ali so citokini učinkoviti pri oralnem dajanju?
17.35	<i>Mlakar U.</i> Novosti pri zdravljenju dlakastocelične levkemije
17.55	<i>Pretnar J., Vidmar L.</i> Rastni faktorji granulocitne in granulocitne-makrofagne vrste pri zdravljenju agranulocitoze
19.30	Skupna večerja

Sobota, 11. 11. 1995

9.00	<i>Golli-Gadžijev M.</i> Stališča in izkušnje pri uvajanju sodobnih pripravkov iz plazme v R Sloveniji
9.20	<i>Benedik-Dolničar M.</i> Zdravljenje bolnikov s hemofilijo A z nepretrgano infuzijo koncentrata faktorja VIII
9.40	<i>Andoljšek D.</i> Hemofilija z inhibitorji
10.00	<i>Stermecky L.</i> Diagnostika hemofilije z verižno reakcijo s polimerazo
10.20	Odmor
10.40	<i>Kralj J., Mlakar U.</i> Ocena eritropoeze s koncentracijo receptorjev za transferin v plazmi
11.40	<i>Bizjak B.</i> Primarni antifosfolipidni sindrom – prikaz bolnice
11.20	<i>Preložnik-Zupan I.</i> Novi načini določanja retikulocitov
11.45	Hematološka sekcija
13.00	Kosilo
	Občni zbor

Zdravniška zbornica Slovenije in Zbornica laboratorijske medicine priznava udeležbo na sestanku kot strokovno izpopolnjevanje za podaljšanje licence.

MEDIKOHISTORIČNA SEKCIJA SZD
 INŠTITUT ZA ZGODOVINO MEDICINE MF
 RADIOLOŠKI ODDELEK SPLOŠNE BOLNIŠNICE MARIBOR
 ZNANSTVENO DRUŠTVO ZA ZGODOVINO ZDRAVSTVENE KULTURE SLOVENIJE

II. PINTARJEVI DNEVI z mednarodno udeležbo

10.–11. novembra 1995
 Zavarovalnica Maribor, Cankarjeva 2

100 LET RENTGENA

Petek, 10. 11. 1995

9.00–10.30 Svečana otvoritev
 Pozdravni govori
 Kulturni program

11.00–13.00 ZNANSTVENI PROGRAM

Moderatorji: Vladimir Jevtič, Biserka Belicza, Edvard Glaser

Edvard Glaser	Maribor, SLO	100 let rentgena
Zvonka Zupanič	Ljubljana, SLO	Predhodniki in pionirji rentgenologije
Stella Fatović-Ferenčič	Zagreb, RH	Odkriće rendgenskih zraka kao model usvajanja znanstvenih spoznaja u Hrvatskoj
Helmut Gröger	Wien, A	Der wesentliche Beitrag der Wiener Medizinischen Schule zur Entwicklung der Röntgenologie als medizinische Fachdisziplin
Friderik Pušnik	Maribor, SLO	Röntgen in uvajanje X žarkov v terapijo za časa njegovega življenja
Marija Kolenc	Maribor, SLO	Zgodovinski razvoj in vizija mariborske radiologije
Vladimir Jevtič	Ljubljana, SLO	Zgodovina Inštituta za radiologijo v Ljubljani
Biserka Belicza	Zagreb, RH	Prva iskustva hrvatskih liječnika u primjeni rendgenske terapije
Amir Muzur	Opatija, RH	Progledani svijet

13.00–14.30

Kosilo

14.30–17.00 ZNANSTVENI PROGRAM

Moderatorji: Zvonka Zupanič-Slavec, Helmut Gröger, Stella Fatović-Ferenčič

Luka Ježek	Bjelovar, RH	Povijesni razvoj radiologije u Bjelovaru
Božena Ravnihar	Ljubljana, SLO	Rentgenska terapija (razvoj rentgenske terapije na Slovenskem)
Vladimir Dugački	Zagreb-Susedgrad, RH	Počeci rentgenske terapije u Hrvatskoj
Miha Debevec	Ljubljana, SLO	Razvoja planiranja v radioterapiji
Ramona Mayer	Graz, A	Radiotherapy – an established treatment of pain
		Odmor
Moderatorji	Božena Ravnihar, Ante Škrobonja, Ramona Mayer, Velimir Vulikić	
Helmut Gröger	Wien, A	Grundlegende Erkenntnisse der Wiener Medizinischen Schule zur Röntgentherapie
Jože Zadavec	Beltinci, SLO	Razvoj rentgenologije v Prekmurju
Andreja Bosiljevac	Maribor, SLO	Rentgenska terapija na Radiološkem oddelku Splošne bolnišnice Maribor – Razvoj in ukinitve dejavnosti
Matej Lipovšek	Maribor, SLO	Začetek nevro-radiološke dejavnosti v mariborski bolnišnici
Davorin Valenti	Maribor, SLO	Rentgen v partizanski saniteti
Ivan Lovasić, Slavko Šimunić, Zdravko Borković, Gordana Pavan	Rijeka, RH	Prve rentgenske snimke i prvi rentgen aparati u Hrvatskoj
Metka Kozole	Maribor, SLO	Rentgenogram skozi 100 let

Sobota, 11. 11. 1995

8.30–12.00 ZNANSTVENI PROGRAM

Moderatorji: Marija Kolenc, Luka Ježek, Mario Kocijančič

Franc Štolfa, Velimir Vulikić
 Celje, Domžale, SLO Uporaba rentgenskih žarkov v stomatologiji

Marjan Pocajt, Emil Blagovič	Maribor, SLO	Zgodovinski razvoj invazivne rentgenske diagnostike žilja na Radiološkem oddelku Splošne bolnišnice Maribor
Andrej Fidelj	Maribor, SLO	Rentgenologija v veterinarski medicini, njeni začetki in razvoj na živozdravniški visoki šoli na Dunaju
Inoslav Rak	Maribor, SLO	Rentgenska defektoskopija zvarnih spojev v zahtevnih nosilnih industrijskih konstrukcijah
Avgust Hribovšek Marjan Pocajt, Emil Blagovič, Janko Berčič, Miljan Senčar, Franc Rogel	Celje, SLO Maribor, SLO	Zanimivosti iz prakse
Edvard Glaser	Maribor, SLO	Utrinki ob postmortalni rentgenologiji v Splošni bolnišnici Maribor
Barbara Latkovič, Majda Ustar, Mario Kocijančič	Kranj, SLO	Krvodajalske akcije z rentgenskimi preiskavami v Mariboru in okolici, velik prispevek k zdravstvu v povojnem času
		Rentgenska diagnostika pljučnih bolezni v protituberkuloznih dispanzerjih Slovenije (1900–1990)
		Odmor
Moderatorji	Andrej Fidelj, Franc Štolfa, Vladimir Dugački	
Mario Kocijančič	Kranj, SLO	Nekatere značilnosti slovenske radiološke bibliografije (1896–1941)
Ante Škrobonja Štefan Škafar Jože Zdravec	Rijeka, RH Maribor, SLO Beltinci, SLO	Gledati i vidjeti dalje od očiju Zniževanje doz sevanja v medicini Dr. Škrilec Mihaly (2. 9. 1873–24. 8. 1943) – prvi prekmurski kirurg
Zdravko Luketič	Maribor, SLO	Vloga in izobraževanje radiološkega inženirja v Sloveniji

12.00

Konec simpozija**Kotizacije ni.**

Zdravniška zbornica Slovenije priznava kot strokovno izpopolnjevanje udeležbo na mednarodnem simpoziju v okviru II. Pintarjevih dnevov »100 LET RENTGENA« in ga bo v smislu 71. člena in 2. točke 85. člena Zakona o zdravstveni dejavnosti (Ur. l. RS, št. 9/92) ter 6. člena Pravilnika o podeljevanju, podaljševanju in odvzemanju dovoljenja za samostojno opravljanje dela zdravnikov oziroma zobozdravnikov, upoštevala pri podaljševanju licence zdravnikom v osnovnem zdravstvu, zdravnikom splošne medicine, kirurgom, internistom, dermatologom, otorinolaringologom, transfuziologom in rentgenologom.

Informacije: Prof. dr. Edvard Glaser, Splošna bolnišnica Maribor
Ljubljanska ul. 5, 62000 Maribor
Tel.: (062) 37-221, po 20.00 uri (062) 225-222
Fax.: (062) 35-136 (za prof. Glaserja)

Pri založniškem odboru **Sekcije za splošno medicino** lahko po ugodni ceni (2000,00 SIT) naročite tudi učbenik **SPLOŠNA MEDICINA, načela in tehnike**. Avtorji Božidar Voljč, Tone Košir, Igor Švab in France Urlep so pri zasnovi knjige upoštevali stališča, ki so se oblikovala v desetletjih dela z bolniki ter priporočila priznanih tujih učiteljev splošne medicine. Knjiga, ki bo v kratkem razprodana, je izšla v letu 1992.

NAROČILNICA

Nepreklicno naročam(o) _____ izvodov priročnika

SPLOŠNA MEDICINA, načela in tehnike

Ime in priimek _____

Naslov _____

Zavod _____

Potna številka in kraj _____

Datum _____ Podpis in žig _____

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
KANCEROLOŠKA SEKCIJA
ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

s sodelovanjem

GINEKOLOŠKE SEKCIJE

in

ZVEZE SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

vabi na

8. ONKOLOŠKI VIKEND

OKROGLI MIZI

DETEKCIJA RAKA DOJK
DETEKCIJA GINEKOLOŠKEGA RAKA

Šmarješke Toplice, 24. in 25. november 1995

Pokrovitelj prireditve KRKA Slovenija

Petek, 24. 11. 1995 od 15. do 19.30

OKROGLA MIZA O DETEKCIJI RAKA DOJK

Sobota, 25. 11. 1995 od 9. do 12.45

OKROGLA MIZA O DETEKCIJI GINEKOLOŠKEGA RAKA

PRIREDITELJI:

J. Lindtner, M. Budihna, F. Marolt, J. Škrk, B. Štabuc, B. Zakotnik, J. Žgajnar

Prijava in informacije: gospa *Mira Klemenčič*
Onkološki inštitut, stavba C, Zaloška 2
61105 Ljubljana
Telefon: (061) 13 14 225 ali 13 16 181
Telefaks: (061) 13 14 180

Vstopnina v znesku 10.000,00 SIT bo plačljiva pred začetkom prireditve v Šmarjeških Toplicah

Udeležencem, ki bodo prijavljeni do 14. novembra 1995, bodo izdana potrdila o udeležbi za uveljavljanje licence pri Zdravniški zbornici

Prosimo, da si sami zagotovite prenočišče v Zdraviliščču Šmarješke Toplice, telefon (068) 28 000, 73 230

PRIJAVNICA

Podpisani(a) _____ poklic _____

stanujoč _____

rojen(a) _____

sporočam, da se nameravam udeležiti VIII. onkološkega vikenda v Šmarjeških Toplicah dne

24. novembra DA NE

25. novembra DA NE

Datum _____ Podpis _____

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA MEDICINO DELA

organizira

STROKOVNI POSVET

DEONTOLOŠKI PROBLEMI OCENJEVANJA DELAZMOŽNOSTI

v kongresni dvorani Zdraviliškega doma v Rogaški Slatini, 8. in 9. decembra 1995

Strokovno srečanje je namenjeno zdravnikom medicine dela, prometa in športa, zdravnikom splošne medicine in zdravnikom invalidskih in zdravniških komisij, sodnikom delovnih in socialnih sodišč ter službam za varstvo pri delu

PROGRAM

Petek, 8. decembra 1995

9.00–9.30		Sprejem in prijava udeležencev
9.30–9.40		Otvoritev posveta
9.40–10.00	Bilban M.	Medicina dela in pravo (strokovnemu srečanju na pot)
10.00–10.20	Planinšec V.	Temelji odškodninske odgovornosti zdravnika in zdravstvenega zavoda
10.20–10.50	Ivanjko Š.	Odškodninska odgovornost in zavarovanje pred odgovornostjo za škodo pri delu
10.50–11.10		Odmor
11.10–11.30	Jadek-Pensa D.	Vloga izvedenca medicinske stroke v odškodninskih pravnih postopkih
11.30–12.00	Mozetič D.	Vloga zdravnika v delovnih in socialnih sporih
12.00–13.00		Razprava
13.00–15.00	Jelenc-Puklavec A.	Varstvo osebnih podatkov
15.20–15.40	Kalčič M.	Vloga izvedenskih organov v postopku za uveljavljanje pravic iz pokojninskega in invalidskega zavarovanja
15.40–16.00	Blažič D.	Ocenjevanje delazmožnosti izvedenca – nadzornega zdravnika Zavoda za zdravstveno zavarovanje
16.00–16.20		Odmor
16.20–16.40	Flis V.	Nekatere etične zagate pri poseganju v človekove pravice na področju medicine
16.40–17.00	Adamič V.	Nova zakonodaja na področju varstva pri delu in vloga zdravnika medicine dela
17.00–18.00		Razprava
19.30		Skupna večerja

Sobota, 9. decembra 1995

9.00–9.30	Balažič J., Dolenc A.	Deontološki problemi ocenjevanja delazmožnosti
9.30–10.00	Jakopič J.	Ocenjevanje delazmožnosti alkoholikov
10.00–10.30	Košir A.	Dileme zdravnika splošne medicine pri ocenjevanju začasne ali trajne nezmožnosti za delo
10.30–10.50		Odmor
10.50–11.20	Prijatelj A.	Deontološki problemi v medicini dela
11.20–11.40	Križaj M., Leskovšek E.	Novosti v kodeksu etike zdravnikov specialistov medicine dela
11.40–12.30		Razprava
12.30–12.50		Zaključki posveta
12.50		Sklep posveta in izdaja potrdil

Kotizacija, ki vključuje zbornik posveta in skupno večerjo, znaša 15.000,00 SIT in jo nakažite na ZZZD-SZD, sekcija medicine dela, Ljubljana, Korytkova 7, ŽR 50101-678-84281.

Udeležence seminarja prosimo, da se prijavijo na naslov:

ZDRAVILIŠČE ROGAŠKA SLATINA

Agencija za marketing (ga. Irena Petan), telefon (063) 811 64 25

Informacije o posvetu:

MARJAN BILBAN

Zavod RS za varstvo pri delu, Bohoričeva 22a, Ljubljana

Telefon (061) 132 02 53 int. 222

CENTER ZA ZASTRUPITVE
INTERNE KLINIKE ZALOŠKA
KLINIČNI CENTER LJUBLJANA

organizira

XXIV. PODIPLOMSKI SEMINAR
KLINIČNE TOKSIKOLOGIJE

Ljubljana, 20. do 24. novembra 1995
Predavalnica I Kliničnega centra v Ljubljani

Seminar je namenjen zdravnikom splošne medicine, specializantom interne medicine, pediatrije, anesteziologije, medicine dela, nevrologije, psihiatrije, sodne medicine, farmacevtom in vsem drugim, ki želijo izpopolniti svoje znanje na področju klinične toksikologije.

GLAVNE TEME PREDAVANJ

SPLOŠNA KLINIČNA TOKSIKOLOGIJA

- Načela diagnostike in terapije zastrupitev
- Urgentna klinična toksikologija
- Toksikokinetika
- Eliminacija strupov pred in po absorpciji
- Obravnava zastrupitev na intenzivnem oddelku
- Toksikološka analitika
- Antidoti
- Psihiatrična obravnava (abuzus, suicid)
- Sodnomedicinsko izvedenstvo v toksikologiji
- Poklicne zastrupitve – diagnostika in obravnava
- Množične zastrupitve in ekološka toksikologija
- Narkomanija
- Organizacija toksikološke službe v Sloveniji
- 24-urna informativno-konzultativna služba CZ
- Stranski učinki zdravil – algoritmi in program WHO

SPECIALNA KLINIČNA TOKSIKOLOGIJA

- Alkoholi
- Dražeči in strupeni plini
- Strupene gobe in druge rastline
- Živalski strupi
- Teže kovine
- Kisline in lugji
- Cianidi
- Kardiovaskularna zdravila
- Salicilati, paracetamol
- Barbiturati
- Psihofarmaka
- Opijati in druge opojne droge
- Pesticidi
- Organska topila in petrolejski derivati
- Methemoglobinemija pri zastrupitvah

- Bojni strupi

Prijave sprejema tajništvo Internih klinik Zaloška pisno ali na telefon (061) 317-357. **Kotizacija** 25.000,00 SIT, ki vključuje tudi učno gradivo in osvežitev v odmorih, nakažite na ŽR pri LB št. 50103-603-51820, Interne klinike Zaloška, Zaloška 7, 61000 Ljubljana, obvezno s pripisom: Za 24. seminar klinične toksikologije.

Fotokopijo položnice ali virmana pošljite čimprej na tajništvo Internih klinik Zaloška oz. predložite ob registraciji. Število kandidatov je omejeno. Zadnji dan bodo udeleženci opravljali pisni preizkus znanja. Registracija udeležencev 20. 11. 1995 od 8-9.30, otvoritev seminarja ob 9.30.

Zdravniška zbornica Slovenije priznava udeležbo na seminarju z uspešno opravljenim preizkusom znanja kot strokovno izobraževanje in jo upošteva pri podaljševanju licenčne listine.

4. STROKOVNO SREČANJE SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

vabimo vas na 4. strokovno srečanje Sekcije za arterijsko hipertenzijo, ki bo 8. in 9. decembra 1995 v Portorožu. Srečanje bo v Avditoriju Portorož. Ob sestanku bo izšel zbornik srečanja.

PROGRAM

- 8.00–9.00 Registracija
- 9.00 **Petek dopoldne, ginekološki del**
Ž. Novak-Antolič Epidemilogija in klasifikacija hipertenzije v nosečnosti
V. Cerar Etiopatogeneza gestacijske hipertenzije
V. Meglič Zdravljenje hipertenzije v nosečnosti
L. Bregant Otrok matere s hipertenzijo
Vsi avtorji, R. Accetto,
J. Dobovišek, predsedstvo
- 14.00 **Petek popoldne, pediatrični del**
A. Gregorič Usklajena okrogla miza
I. Jakša Posebnosti hipertenzije v otroškem obdobju
A. Gregorič Terapija sekundarne hipertenzije
M. Bidovec Terapija esencialne hipertenzije
Vsi avtorji, R. Accetto,
J. Dobovišek, predsedstvo
A. Gregorič Farmakološka terapija hipertenzije (neonatalna doba, dojenčki, urgencia)
 Usklajena okrogla miza
- 9.00 **Sobota dopoldne, terapija hipertenzije**
A. Žemva Uporabnost beta blokatorjev v zdravljenju hipertenzije
J. Dobovišek Uporabnost alfa-blokatorjev v zdravljenju hipertenzije
 Predsedstvo **B. Kolšek** Farmacevtska predavanja
- 11.00 **Sobota dopoldne, stanovski del**
 Poročilo o udeležbi na mednarodni šoli hipertenzije v San Lorenzu, Španija
 Razpis za udeležbo na mednarodni šoli hipertenzije v letu 1996
 Nagradno žrebanje
 Poročilo predsednika, blagajnika, Nadzornega odbora sekcije
 Stanovski del – volitve Izvršilnega odbora Sekcije za arterijsko hipertenzijo

Kotizacija pokriva udeležbo na sestanku, zbornik srečanja in družabni program. Kotizacijo je možno vplačati s splošno položnico ali ob registraciji na sestanku.

Kotizacija – člani Sekcije za arterijsko hipertenzijo 10.000,00 SIT
 – nečlani Sekcije za arterijsko hipertenzijo 14.000,00 SIT

Plačilo s splošno položnico:

Prejemnik: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, SZD, Komenskega 4, 61000 Ljubljana. Namen plačila: 4. strokovno srečanje sekcije za arterijsko hipertenzijo. Številka računa: 50101-678-48620, sklic na št. 00 0666. Originalni izvod ali fotokopija položnice je dokazilo za vplačilo pri registraciji.

Nastavitveni del srečanja organizira Avditorij Portorož, Senčna pot 10, 66320 Portorož, tel. (066) 747-230, 747-090, fax (066) 747-092.

Nadaljnje informacije dobite pri predsedniku, tajniku ali blagajniku sekcije: Klinika za hipertenzijo, Bolnica dr. Petra Držaja, Vodnikova 62, 61000 Ljubljana, tel. (061) 15 93 233, fax (061) 15 95 338.

Predsednik sekcije
Rok Accetto, dr. med.

Tajnik sekcije
Primož Dolenc, dr. med.

REDNO IZOBRAŽEVANJE IZ AKUPUNKTURE IN TRADICIONALNE KITAJSKJE MEDICINE

Sekcija za akupunkturo Slovenskega zdravniškega društva v sodelovanju s Slovenskim društvom za orientalno medicino ter Akademijo za tradicionalno kitajsko medicino iz Pekinga organizira popolno izobraževanje, ki zdravnika usposobi za samostojno opravljanje akupunkture. Izobraževanje je namenjeno predvsem zdravnikom splošne medicine in specialistom, lahko pa se ga udeležijo tudi drugi zdravstveni delavci, veterinarji in drugi, ki pa akupunkture na ljudeh ne smejo opravljati.

OBLIKA IZOBRAŽEVANJA

Izobraževanje v tečaju akupunkture in tradicionalne kitajske medicine odgovarja enemu semestru podiplomskega študija (300 ur). Sestavljeno je iz treh stopenj. Začetni tečaj (A) predstavlja skupaj s srednjim (B) in končnim tečajem (C), tisto izobrazbo, ki odgovarja mednarodnim standardom (WHO, WFAS in evropski standardi). Ureditev v stopnje omogoča, da se lahko zdravniki, ki že imajo določeno izobrazbo iz akupunkture, vključijo v tečaj na ustrezni stopnji in ga tako dokončajo.

Tečaja A in B potekata na Medicinski fakulteti v Ljubljani, tečaj C pa v Pekingu na Akademiji za tradicionalno kitajsko medicino. Vodijo ga domači strokovnjaki, pri izpopolnjevanju pa sodelujejo tudi strokovnjaki iz Akademije za tradicionalno kitajsko medicino iz Pekinga.

PROGRAM TEČAJA

ZAČETNI TEČAJ (A) (100 ur)

1. Uvod
2. Pin-yin transkripcija
3. Terminologija v TKM
4. Zgodovina TKM
5. Značilnosti TKM
6. Nauk o YIN in YANGU
7. Nauk o petih elementih
8. Nauk o notranjih organih
9. Qi, kri in telesne tekočine
10. Nauk o kanalih in kolateralah
11. Lokacija akupunkturmih točk – metode
12. Akupunkturne točke
13. Točke izven kanalov (Extra)
14. Etiologija
15. Propedeutika v TKM
16. Diagnosticiranje v TKM (Diferenciacija bolezni)
17. Diferenciacija bolezenskih slik po osmih principih
18. Osnovni principi zdravljenja
19. Glane metode zdravljenja v TKM
20. Tehnike akupunkture
21. Posebne točke v AKP
22. Zdravljenje najpogostejših bolezni z AKP

SREDNJI TEČAJ (B) (100 ur)

1. Diferenciacija bolezenskih slik po vitalnih substancah
2. Diferenciacija bolezenskih slik po boleznotovornih dejavnikih
3. Diferenciacija po Zang-Fu organih – bolezenske slike

4. Principi zdravljenja bolezni
5. Metode zdravljenja
6. Mikrosistemi v akupunkturi
7. Ušesna akupunktura
8. Skalp akupunktura
9. Prehrana v TKM

KONČNI TEČAJ (C) (100 ur)

1. Razlikovanje bolezenskih slik po petih elementih
2. Razlikovanje bolezenskih slik po teoriji Jing-Luo
3. Razlikovanje bolezenskih slik po šestih globinah
4. Razlikovanje bolezenskih slik po štirih stopnjah
5. Razlikovanje bolezenskih slik po treh grelcih
6. Moderne teorije v fiziologiji AKP
7. Moderni nauk o AKP točkah
8. Elektroakupunktura po Vollu
9. Ryodoraku akupunktura
10. Izredni kanali:
11. AKP v ginekologiji
12. AKP v anesteziji
13. AKP v terapiji bolečin
14. AKP v ORL in zobnih boleznih
15. AKP v oftalmologiji
16. AKP v onkologiji
17. AKP v interni medicini
18. AKP v ginekologiji in porodništvu
19. AKP v pediatriji, dermatologiji
20. AKP pri zdravljenju debelosti
21. Numerologija in bioritem v TKM
22. Qigong in Taiqi – medicina ali ne?

VODENJE TEČAJA

Tečaj vodijo domači strokovnjaki, pri izpopolnjevanju pa sodelujejo tudi strokovnjaki iz Akademije za tradicionalno kitajsko medicino iz Pekinga. Predavatelji so:

Tečaj A in B: dr. Jadviga Kosi-Hajewska, diplomant Mednarodnega centra za akupunkturo iz Pekinga
 mag. dr. Primož Rožman, diplomant Mednarodnega centra za akupunkturo iz Pekinga
 mag. Jani Osojnik, diplomant Akademije za TKM iz Pekinga
 prof. dr. Dražigost Pokorn, MF Ljubljana
 prof. dr. Zhou Yunxian, Kitajska, profesor Akademije za tradicionalno medicino iz Pekinga
 dr. Peter Papuga, diplomant Akademije za TKM iz Šanghaja

Tečaj C: predavatelji Akademije za tradicionalno kitajsko medicino, peking
 prof. Zheng Qiwei, prof. Chen Xiuzhen, prof. Ji Xiaoping, prof. Hu Jinseng, prof. Gou Wenrui, prof. Yang
 Xiujian, prof. Zhou Weimiao in drugi

PRAKTIČNE VAJE IN PREVERJANJE ZNANJA

Vsak od zgornjih tečajev A, B in C obsega 80 ur teorije, teoretični izpit in praktične vaje. Uspešno opravljen izpit in vaje so pri tečajih A in B obenem tudi pogoj za pristop k tečajema B oz. C. Služatelji, ki so opravili tečaje drugod, bodo lahko vstopili v tečaj z dokazilom, ali pa z opravitvijo izpita iz nižje stopnje.

PREDVIDENI TERMINI 1995–1996

Termini za leto 1995/96 so predvidoma naslednji:

Tečaj A:	1995	7. april do 4. junij
	1996	18. april do 10. junij
Tečaj B:	1995	10. november do 22. december
	1996	8. november do 20. december
Tečaj C:	1995	27. november do 20. december
	1996	november/december

INFORMACIJE IN PRIJAVE

Sekcija za akupunkturo SZD, Komenskega 4, 61000 Ljubljana
 ali

Slovensko društvo za orientalno medicino, PP 30, 61231 Ljubljana

Podrobnejše informacije o ceni in program vsakega tečaja vam bomo poslali po pošti. Uradne ure za ostale informacije: el. (061) 375-867 (ponedeljek, sredo, petek od 17.00–19.00).

SLOVENSKO DRUŠTVO ZA ORIENTALNO MEDICINO

PP 30, 61231 Ljubljana

Preliminarna prijava za tečaj akupunkturo in tradicionalne kitajske medicine

Prijavljam se na A B C tečaj AKP in TKM (ustrezno obkroži) v naslednjem terminu:

Termin _____ Stopnja _____

Priimek _____ Ime _____

Podpis _____

Zaposlen pri/na _____

Strokovni naziv _____

Naslov za korespondenco _____

Poštna številka _____ Kraj _____

Telefon _____ Fax _____

INŠTITUT ZA ZGODOVINO MEDICINE V LJUBLJANI

organizira

PINTARJEVE DNEVE

Ljubljana, 18.–19. april 1996

Profesor dr. Jože Rant – organizator slovenskega zobozdravstva
spominski simpozij ob stoletnici rojstva prof. dr. J. Ranta
z mednarodno udeležbo

Soorganizatorji

ORTODONTSKA SEKCIJA SZD

DRUŠTVO ZOBOZDRAVSTVENIH DELAVCEV SLOVENIJE

DRUŠTVO ZOBOZDRAVSTVENIH DELAVCEV CELJE

MEDIKOHISTORIČNA SEKCIJA SZD

ZNANSTVENO DRUŠTVO ZA ZGODOVINO ZDRAVSTVENE KULTURE SLOVENIJE

PRELIMINARNO OBVESTILO

ORGANIZACIJSKI ODBOR

I. Pavšič, A. Rant, U. Skalarič, Z. Slavec, F. Štolfa, V. Vulikič, Z. Žajdela

ČASTNI ODBOR

J. Antolič, M. Bartenjev, E. Glaser, M. Kocijančič, M. Kraigher, R. Poljanšek, A. Scholz, A. Stergar

PREDVIDENE TEME

1. Kratak pregled stanja v slovenskem zobozdravstvu do leta 1945
2. Stomatološka klinika in prvotna Zobotehnična šola (baraki) – adaptacije in zgraditev
3. Ustanovitev in delo ljubljanske dentistične šole – prve na Balkanu
4. Ljubljanska zobotehnična šola
5. Šolanje zobnih asistentk
6. Strokovno izpopolnjevanje zobozdravstvenih delavcev v prvih povojnih letih
7. Ustanovitev, naloge in razvoj Stomatološke klinike
8. Prvi kadri na Stomatološki kliniki
9. Prof. Rant kot ortodont in čeljustni kirurg
10. Nastanek in naloge Zobozdravstvenega vestnika
11. Ustanovitev, delovanje in ukinitvev Stomatološke fakultete
12. Društvo zobozdravstvenih delavcev – ustanovitev, naloge, zborovanja
13. Začetek, delo in ukinitvev dvostopenjskega študija stomatologije
14. Kongresi zobozdravstvenih delavcev na Slovenskem
15. Sodelovanje učiteljev in članov DZDS s tujimi zobozdravstvenimi organizacijami in ustanovami
16. Profesor dr. Jože Rant v prostem času
17. Publicistična dejavnost prof. dr. Jožeta Ranta

PROSTE TEME

K sodelovanju vabimo vse zobozdravstvene delavce Slovenije. Informacije in prijave (do 15. 12. 1995) sprejema Inštitut za zgodovino medicine, Zaloška 7a, 61105 Ljubljana, tel. (061) 317-559, (061) 13 13 123 int. 45-49, fax (061) 14 03 326. Kontaktna oseba: dr. Zvonka Zupanič-Slavc.

INŠTITUT ZA SODNO MEDICINO MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI

vabi ob 50-letnici svoje ustanovitve na

1. MEMORIALNI SESTANEK AKADEMIKA J. MILČINSKEGA

strokovni sestanek IZVEDENSTVO 95 z delovno temo

NARKOMANIJA NA SLOVENSKEM

6. decembra 1995 v srednji predavalnici Medicinske fakultete, Korytkova 2, Ljubljana

PROGRAM

9.00 SVEČANI DEL

Anton Dolenc
Zvonka Zupanič-Slavec

Uvodne in pozdravne besede
Akademik Janez Milčinski 1913–1993
Pol stoletja inštituta za sodno medicino – zgodovinski oris
Odmor

10.30 STROKOVNI DEL

Cirila Toplak,
Zvonka Zupanič-Slavec
Anton Dolenc
Katja Kostnapfel-Rihtar
Andrej Kastelic

Milan Krek, Jelka Mišigoj-Krek

Anton Dolenc
Jože Balažič
Jurij Zalokar

Opij skozi zgodovino človeštva
Narkomanija na Slovenskem – vloga in pomen Inštituta za sodno medicino
Nova zakonodaja na področju drog
Mreža pomoči odvisnim od ilegalnih drog, metadonski vzdrževalni program in etični pomisleki ob teh programih
Moralno etične dileme pri predpisovanju metadona zasvojenim od opiatnih drog
Svetovno zdravniško združenje in mamila
Etična in deontološka vprašanja pri obravnavi narkomanov
Pomen vrednot pri preventivi in obravnavanju narkomanij
Odmor

14.00 *Dušan Žagar* *Majda Zorec-Karlovšek* *Jože Lovšin, Martin Janko,* *Majda Zorec-Karlovšek*

Marija Jamšek
Borut Štefanič
Gordana Koželj, Borut Štefanič

Boris Židanik, Rajko Kavalar
Velimir Košuljandič

Jan Struhar, Nada But-Cigler

Branko Ermenc
Alenka Kuštrin-Samba
Gordana Koželj

Dušan Nolimal,
Vesna Kerstin-Petrič
Irena Weber, Dušan Nolimal
Dušan Nolimal, Nino Rode,
Dare Kocmur

Psihiatrično izvedensko poročilo in mnenje o odvisniku od drog
Stanje pod vplivom drog – toksikološko izvedensko mnenje
Predlog za zdravniško preiskavo in odvzem telesnih tekočin zaradi ugotavljanja stanja pod vplivom drog v forenzične namene
Problemi akutnih zastupitev z mamili
Smrt zaradi droge v kazuistiki Inštituta za sodno medicino
Problematika razlage analiznih rezultatov v primeru opiatne smrti
Smrt zaradi droge
– v kazuistiki Oddelka za patologijo Splošne bolnišnice Maribor
– v kazuistiki Oddelka za patologijo Splošne bolnišnice Šempeter pri Novi Gorici
– v kazuistiki oddelka za patologijo Splošne bolnišnice v Novem mestu
Odmor
Iztoksikološke kazuistike Inštituta za sodno medicino
Hitri imunokemijski testi za dokaz prisotnosti drog v urinu
Določanje drog in psihoaktivnih snovi s plinsko kromatografijo – masna spektrometrija (GC-MS)

Osnovne informacijske zahteve na področju problematike drog
Predstavitev etnografskega raziskovanja problematike uživanja drog

Program izmenjave brizg in igel
Usmerjena razprava o deontoloških, etičnih in forenzičnih vprašanjih v primeru zlorabe drog

18.00 Zaključek srečanja

INŠTITUT ZA PATOLOGIJO
INŠTITUT ZA ANATOMIJO
INŠTITUT ZA HISTOLOGIJO IN EMBRIOLOGIJO
INŠTITUT ZA SODNO MEDICINO
MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI

prirejajo ob sodelovanju

KLINIKE ZA ENDOKRINOLOGIJO IN BOLEZNI PRESNOVE
KLINIKE ZA NUKLEARNO MEDICINO
INŠTITUT ZA RADIOLOGIJO
KLINIČNEGA CENTRA
ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA V LJUBLJANI

26. MEMORIALNI SESTANEK PROFESORJA JANEZA PLEČNIKA

z mednarodno udeležbo

DIFUZNI NEUROENDOKRINI SISTEM

v četrtek in petek, 7. in 8. decembra 1995
v veliki predavalnici Medicinske fakultete, Korytkova 2

PREDVIDENI STROKOVNI PROGRAM

- S. Falkmer (Stockholm)** Introductory review of the diffuse neuroendocrine system
G. Bussolati (Torino) Contribution of molecular biology to the study of neuroendocrine tumors
S. Markovič Klinika endokrinih tumorjev prebavil
Usmerjena diskusija o bolniku s karcinomom v prebavilih
Moderator **S. Markovič**, sodelujejo **N. Budihna, E. Brenčič, A. Cerar, S. Repše**
T. Rott in sod. Imunohistologija in elektronska mikroskopija v diferencialni diagnozi neuroendokrinih tumorjev
Usmerjena diskusija o bolniku z inzulinomom
Moderator **F. Mrevlje**, sodelujejo **S. Štepec, E. Brenčič, M. Šurlan, F. Jelenc, P. Berden, T. Rott**
O. Vraspir-Porenta Embriogeneza obščitnic
Usmerjena diskusija o bolniku s hiperparatiroidizmom
Moderator **A. Kocijančič**, sodelujejo **U. Gantar-Rott, N. Budihna, A. Perovič, J. Eržen, T. Rott**
M. Popovič in sod. Primitivni neuroektodermalni tumorji v centralnem živčevju
R. Golouh in sod. Primitivni neuroektodermalni tumorji mehkih tkiv in kosti
U. Falkmer (Stockholm) Peculiar signs and symptoms in patients with neuroendocrine tumors
Usmerjena diskusija o bolniku s hipofiznim tumorjem
Moderator **J. Lamovec**, sodelujejo **M. Pfeifer, J. Knific, M. Škrbec**
A. Mašera in sod. Neuroendokrino diferenciacija karcinoma prostate
V. Ferlan-Marolt in sod. Primarni jetrni tumorji z neuroendokrino diferenciacijo
Usmerjena diskusija o bolniku z multiplo endokrino neoplazijo
Moderator **J. Preželj**, sodelujejo **J. Lamovec, N. Budihna, D. Bergant**
U. Falkmer (Stockholm) Basic aspects on the therapy of neuroendocrine neoplastic diseases
B. Vodopivec in sod. Hiperplazija endokrinih celic v prebavilih
S. Falkmer (Stockholm) Etiology and pathogenesis of hypergastrinaemia – associated gastric carcinoids
U. Gantar-Rott in sod. Predstavitev dveh bolnikov z malignim melanomom in feokromocitomom
V. Eusebi (Bologna) Neuroendocrine tumors of the skin

Koordinatorja strokovnega programa: prof. dr. Andreja Kocijančič in prof. dr. Tomaž Rott

NEOBVEZUJOČA PRIJAVA

(pošljite jo po pošti na Inštitut za patologijo, Korytkova 2, 61105 Ljubljana, ali po faksu na št 061/301-816)

Ime in priimek _____

Naslov _____

Telefon/faks _____

Datum _____ Podpis _____

Kotizacija za udeležbo na strokovnem programu ni predvidena.

KULTURNO UMETNIŠKO DRUŠTVO
KLINIČNEGA CENTRA IN MEDICINSKE FAKULTETE
DR. LOJZ KRAIGHER

in

INŠTITUT ZA PATOLOGIJO MEDICINSKE FAKULTETE
V LJUBLJANI

vabita na

KONCERT ZDRAVNIKOV OB XXVI. PLEČNIKOVEM MEMORIALNEM SESTANKU

v petek, 8. decembra 1995 ob 19. uri
ATRIJ NARODNEGA MUZEJA
Ljubljana, Kongresni trg 18

Že šestindvajseto leto prirejamo zdravniki glasbeni večer ob zaključku »Plečnikovega memoriala«. Tokrat bo naš nastop povezan tudi s petdesetletnico popolne Medicinske fakultete v Ljubljani.

SPORED

Janko Držečnik: Votum Hippocratis (prir. M. Feguš)
Mešani pevski zbor dr. Bogdan Derč
Zborovodja Venčeslav Zadavec

Zdravniško himno je spesnil in uglasbil prim. dr. Janko Držečnik, dolgoletni predstojnik kirurških oddelkov Splošne bolnišnice v Mariboru.

Podelitev priznanja najboljšim študentom IV. letnika Medicinske fakultete v Ljubljani za odlične ocene iz predmetov anatomija, histologija z embriologijo in patologija.

Slovenska narodna: Rasti rožmarin (prir. E. Adamič)
Narodna iz Prekmurja: Prleška
Belokranjska: Dolga nožka
Mešani pevski zbor dr. Bogdan Derč
Dirigent Andrej Ožbalt

F. Carulli: Koncert v A-duru za kitaro in komorni orkester
Alenka Okorn, kitara
Orkester Camerata Labacensis
Umetniški vodja Bogdan Lorber

W. A. Mozart: Godalni kvartet v G-duru
Pavel Kosi, 1. violina
Antonija Hraš-Zabavnik, 2. violina
Dušan Pušelja, viola
Borut Trapečar, violončelo

C. Saint Saens: Labod
F. Kreisler: Ljubezenska pesem
Marko Zupan, violina
Pavle Kornhauser, klavir

F. Chopin: Tri mazurke
Op. 33, št. 1
Op. 41, št. 2
Op. 17, št. 4
Nocturno v c-molu, op. 48, št. 1
Pavle Kornhauser, klavir

Jakob Gallus: Nec veneris
Janko Ravnik: Ženjica (F. Kozak)
Jozsef Karai: I want to go to heaven (spiritual)
Vokalna skupina Vox medicorum
Umetniški vodja Matjaž Vrtovec

Koroški plesi
Gorički plesi
Folklorna skupina KUD dr. Lojz Kraigher
Umetniški vodja Miro Višnikar

Skozi spored vodi Zvonka Zupanič-Slavec

Prisrčno vabljeni!

Vstop prost!

II. CIKLUS SEMINARJEV
namesto koga roža cveti

I. SEMINAR
TRPINČEN OTROK

9. november 1995, Cankarjev dom, Ljubljana

Generalni pokrovitelj
MINISTRSTVO ZA NOTRANJE ZADEVE

Pokrovitelji
MINISTRSTVO ZA DELO, DRUŽINO IN SOCIALNE ZADEVE
ZVEZA PRIJATELJEV MLADINE SLOVENIJE
URAD VARUHA ČLOVEKOVIH PRAVIC

Strokovni vodja in moderator seminarja
PROF. DR. PAVLE KORNHAUSER

<i>Pavle Kornhauser</i>	Uvodna beseda
<i>Pavle Kornhauser</i>	Hude oblike fizičnega trpinčenja otrok
<i>Anica Mikuš-Kos</i>	Vzroki za trpinčenje otrok – psihosocialni vidiki
<i>Danica Valentincič</i>	Izkušnje socialne službe pri obravnavi trpinčenih otrok in njihovih družin
<i>Katja Bašič</i>	Naloge kriminalistične službe pri odkrivanju trpinčenja otrok
<i>Katja Bašič</i>	Spolno trpinčenje otrok
<i>Savica Pureber</i>	Kako ukrepata tožilstvo in sodstvo v R Sloveniji pri obravnavi trpinčenih otrok
<i>Marjan Čonč</i>	Vloga nevladnih organizacij pri preprečevanju zlorabe in zanemarjanja otrok Predlogi za oblikovanje in poenotenje doktrine obravnave trpinčenih otrok v R Sloveniji

Vse informacije in prijavnice dobite na naslovu:

MERIDIANA, Župančičeva ulica 7, 61000 Ljubljana
Tel. (061) 214-760 ali (0609) 625-349, faks (061) 214-760

Če želimo kot zdravniki celostno obravnavati posameznega človeka, ki se je k nam zatekel po pomoč, potem se moramo z njim najprej znati pogovoriti.

Priročnik **SPORAZUMEVANJE MED ZDRAVNIKOM IN BOLNIKOM** je v nekaj izvodih še na voljo. Naročite ga lahko (cena 3000,00 SIT) pri uredniku doc. dr. Igorju Švabu – **Sekcija za splošno medicino Slovenskega zdravniškega društva, Komenskega 4, 61000 Ljubljana**, ali z naročilnico. Knjigo vam bomo poslali po povzetju.

NAROČILNICA

Nepreklicno naročam(o) _____ izvodov priročnika

SPORAZUMEVANJE MED ZDRAVNIKOM IN BOLNIKOM

Ime in priimek _____

Naslov _____

Zavod _____

Poštna številka in kraj _____

Datum _____ Podpis in žig _____

SEMINAR**ANALIZA PODATKOV IN GENERIRANJE ZNANJA
IZ MEDICINSKIH PODATKOVNIH BAZ**

27. november 1995, Inštitut Jožef Stefan, Ljubljana, Slovenija

PRVO OBVESTILO**TEMA SEMINARJA**

Induktivno učenje iz podatkov je področje umetne inteligence, ki se ukvarja z avtomatizirano izgradnjo klasifikacijskih pravil. Orodja induktivnega učenja se uporabljajo v praksi za analizo in razlago podatkov, izgradnjo baz znanja ekspertnih sistemov, omogočajo pa tudi odkrivanje zakonitosti v obstoječih podatkovnih bazah. Tudi na področju medicine in farmakologije prihaja do razkoraka med količino zajetih podatkov in njihovo razumljivostjo. Namen seminarja je seznaniti strokovnjake s področja medicine in farmakologije z obstoječimi metodami in orodji induktivnega strojnega učenja.

PROGRAM

1. Uvod v induktivno strojno učenje
2. Predstavitve metod in orodij induktivnega strojnega učenja
3. Praktično delo z orodji strojnega učenja na medicinskih in farmakoloških podatkih
(lahko na podatkih po izbiri slušateljev)

VODENJE IN ORGANIZACIJA SEMINARJA

Seminar bodo izvajali strokovnjaki za strojno učenje z Inštituta Jožef Stefan in Fakultete za elektrotehniko in računalništvo Univerze v Ljubljani. Organiziran bo v okviru IJS projekta »Zasnova in zagon modela permanentnega izobraževanja s področja informacijskih tehnologij« v sodelovanju s sodelavci MZT projekta J2-7253/95 »Analiza kliničnih baz in sinteza medicinskega znanja«.

KOTIZACIJA

Kotizacija seminarja v znesku 12.000,00 SIT vključuje tudi pisno gradivo. Cena seminarja, ki vključuje dodatne konzultacije (pomoč pri pripravi in obdelavi slušateljevih podatkov), je 24.000,00 SIT. Kotizacijo nakažite na ŽR Inštituta Jožef Stefan, št. 50101-603-50272, namen nakazilla: Za seminar (Urbančič, Lavrač) – konto OE4231RS. Rok za prijavo in plačilo kotizacije je 3. 11. 1995.

Prijave pošljite na naslov: dr. Tanja Urbančič, doc. dr. Nada Lavrač
Inštitut Jožef Stefan
Jamova 39, 61000 Ljubljana
Tel. (061) 177 3487 ali 177 3272
Fax (061) 125 1038
e-mail: tanja.urbancic@ijs.si ali nada.lavrac@ijs.si

Strokovni prispevek/Professional article

UGOTAVLJANJE GLIV V NADZORNIM KUŽNINAH PRI BOLNIKIHZ AKUTNO LEVKEMIJO

ISOLATION OF FUNGI FROM SURVEILLANCE CULTURES IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKAEMIA

Marjeta Maček¹, Peter Černelč¹, Manca Müller-Premru², Veronika Križan-Hergouth²

¹ Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 2, 61105 Ljubljana

² Inštitut za mikrobiologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Zaloška 4, 61105 Ljubljana

Prispelo 1995-09-25, sprejeto 1995-10-26; ZDRAV VESTN 1995; 64: 581-5

Ključne besede: neutropenija; osamitev gliv; profilaksa in zdravljenje okužb z glivami

Key words: neutropenia; isolation of fungi; prophylaxis and treatment of fungal infections

Izvleček – Izhodišča. Bolniki z akutno levkemijo (AL) zaradi pomanjkljivega imunskega odziva in bude neutropenije po citostatičnem zdravljenju pogosteje zbolevajo zaradi okužb z glivami. Da bi preprečili nastanek razširjene okužbe z glivami, katere zdravljenje je pogosto neuspešno, bolniki profilaktično prejemajo protiglivična zdravila. V obdobju neutropenije po citostatičnem zdravljenju pri bolnikih z AL redno ugotavljamo glive v nadzornih kužninah in določamo njihovo občutljivost na protiglivična zdravila.

Abstract – Background. Patients with acute leukaemia (AL) are, due to the severe neutropenia and immunodeficiency, that follow chemotherapy, predisposed to fungal infections. In order to prevent disseminated mycoses, the patients receive antifungal prophylaxis. In the period of neutropenia we regularly control patients' surveillance cultures for fungi and evaluate sensitivity of fungi for antifungal drugs.

Metode. Preučili smo pojavljanje gliv v nadzornih kužninah med 60 krogi citostatičnega zdravljenja pri 34 bolnikih (20m, 14ž) v starosti 23–74 let, ki so se zdravili na Hematološki kliniki v Ljubljani v letih 1993–1995. Prisotnost gliv smo ugotavljali enkrat tedensko na sluznici žrela in nosu, v izpljunku in v blatu pred začetkom profilakse s ketokonazolom ali flukonazolom, med profilakso in med zdravljenjem z amfotericinom B.

Methods. The spectra of fungal species from surveillance cultures among 60 cycles of chemotherapy in 34 patients (20m, 14f) with AL in age 23–74 years were analysed. All patients were treated in Haematology Department in Ljubljana from 1993 to 1995. We searched for fungi in patients' pharynx, nose, sputum and stool once a week, before antifungal prophylaxis, during prophylaxis with ketoconazole or fluconazole and during treatment with amfotericin B.

Rezultati. Pred profilakso smo osamili glive v 40% brisov žrela, med profilakso s ketokonazolom v 34,2%, med profilakso s flukonazolom v 25%, med zdravljenjem z amfotericinom B pa v 41,7–46,2% brisov žrela. Na nosni sluznici je bila po več kot dvotedenskem zdravljenju z amfotericinom B kolonizacija z glivami manjša kot pred profilakso, medtem ko je bila med profilakso s flukonazolom nakazano manjša, med profilakso s ketokonazolom in po enotedenskem zdravljenju z amfotericinom B pa nismo dosegli manjše kolonizacije. V izpljunktih in v blatu so se, kljub profilaksi s ketokonazolom kot tudi flukonazolom in zdravljenju z amfotericinom B, glive pojavljale pogosteje kot pred profilakso. Najpogosteje smo iz nadzornih kužnin pred in med profilakso s ketokonazolom ali flukonazolom ter med zdravljenjem z amfotericinom B osamili glivo *Candida albicans*. V 31,5% citostatskih krogov zdravljenja, ko so bolniki profilaktično prejeli ketokonazol in v 30,0%, ko so profilaktično prejeli flukonazol, smo bolnike zaradi suma na razširjeno okužbo z glivami zdravili z amfotericinom B.

Results. We isolated fungi from pharynx in 40% before antifungal prophylaxis, in 32,4% during prophylaxis with ketoconazole, in 25% during prophylaxis with fluconazole and in 41,7–46,2% during treatment with amfotericin B. Comparing to the state before antifungal prophylaxis reduced fungal colonization in nose was achieved after treatment with amfotericin B that lasted more than two weeks and a slightly reduced fungal colonization in period of prophylaxis with fluconazole. On the contrary, during prophylaxis with ketoconazole and during 1 week treatment with amfotericin B, there was no reduction of fungal colonization in nose. In spite of the prophylaxis with ketoconazole or fluconazole and treatment with amfotericin B, we isolated fungi from sputum and stool more often than before antifungal prophylaxis. The yeast *Candida albicans* was isolated from all surveillance cultures, before antifungal prophylaxis, during prophylaxis with ketoconazole or fluconazole, and during treatment with amfotericin B most frequently. In 31,5% of chemotherapy cycles when patients received ketoconazole, and in 30% when patients received fluconazole, we treated them with amfotericin B, because of suspicion of disseminated mycoses.

Zaključki. Najpogosteje smo iz vseh nadzornih kužnin osamili glivo *Candida albicans*. Med profilakso s ketokonazolom se je zmanjšala kolonizacija z glivami na sluznici žrela, med profilakso s flukonazolom pa na sluznici žrela in nakazano tudi na nosni sluznici. Razen pogostejšega pojavljanja gliv *Candida krusei*, *Candida curvata*, *Candida tropicalis*, *Torulopsis glabrata* in

Conclusion. *Candida albicans* was the most frequent fungal pathogen isolated from all surveillance cultures. In the period of prophylaxis with ketoconazole, fungal colonization was reduced in pharynx. In the period of prophylaxis with fluconazole the colonization was reduced in pharynx and slightly in nose. There

Trichosporon sp. v blatu med profilakso s flukonazolom nismo ugotovili drugih pomembnih razlik pri pojavljanju gliv med profilakso s ketokonazolom ali flukonazolom. Deleža citostatskih krogov, ko smo bolnike zaradi suma na razširjeno okužbo z glivami zdravili z amfotericinom B, se nista pomembno razlikovala pri profilaksi s ketokonazolom in flukonazolom.

Uvod

Pri bolnikih z akutno levkemijo (AL) so v obdobju pancitopenije po citostatičnem zdravljenju okužbe še vedno najpogostejši vzrok zbolewnosti in umrljivosti (1, 2). Čeprav so bakterijske okužbe pogostejše, v zadnjih desetletjih ugotavljajo naraščanje umrljivosti bolnikov z AL zaradi okužb z glivami (1–4). Te okužbe namreč težko pravočasno ugotovimo in zdravimo s sodobnimi protiglivičnimi zdravili, medtem ko bakterijske okužbe običajno uspešno zdravimo z razpoložljivimi antibiotiki.

Številni dejavniki vplivajo na pogostejše pojavljanje in hitrejši razvoj glivnih okužb pri bolnikih z AL (2–6). Po intenzivnem citostatičnem zdravljenju nastopi huda pancitopenija. Prizadet je celični in protitelesni imunski odziv. Citostatiki, predhodne in hkratne bakterijske okužbe ter venski in drugi katetri povzročijo poškodbe tkiv in sluznic, ki predstavljajo naravno oviro pred vdorom mikrobov v telo. Bolnike pogosto hkrati zdravimo z antibiotiki, ki uničijo normalno mikrobov floro, posledica pa je razrast gliv in proti antibiotikom odpornih bakterij. Nekateri bolniki prejemajo glukokortikoide. Tudi parenteralna prehrana pomeni dodatno tveganje za vnos mikrobov. Ne nazadnje so ti bolniki zaradi narave bolezni in zdravljenja kronično izčrpani.

Bolniki z AL so v obdobju pancitopenije izpostavljeni predvsem okužbam z oportunističnimi glivami. Najpogostejše se srečamo z glivami rodu *Candida*. Večino okužb povzroča *Candida albicans*. V zadnjih letih vse pogostejše osamimo druge glive tega rodu kot so *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis* in *Candida (Torulopsis) glabrata*. Razširjena okužba z glivami rodu *Candida* se pojavlja v akutni in kronični obliki. Pri bolnikih z levkemijo je pogosta kronična okužba, ki jo imenujemo tudi hepatosplenična kandidiaza. Okužba je navadno endogena. Povzročajo jo glive, ki kolonizirajo bolnikova prebavila ali druge površine. Sodobne tipizacijske metode potrjujejo tudi možnost bolnišničnega prenosa okužb z glivami. Glive iz rodu *Aspergillus* so prav tako pogosti povzročitelji razširjenih okužb pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji. Najpomembnejši povzročitelj je *Aspergillus fumigatus*, sledijo mu *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* in *Aspergillus terreus*. Razširjena okužba je ponavadi posledica predhodne kolonizacije dihal in obnosnih votlin, do katere pride zaradi vdihavanja spor iz zraka. Glive razreda *Zygomycetes* (*Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Rhizomucor*) veliko redkeje povzročajo razširjene okužbe. *Zigomikoza*, ki nastopa predvsem v dveh kliničnih oblikah, kot nosno-možganska in kot pljučna okužba, je navadno posledica vdihavanja spor iz zraka, občasno pa je vstopno mesto poškodovana koža ali prebavni trakt. Pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom vse pogostejše srečamo razširjene okužbe z glivami, ki so običajno kontaminanti oziroma nepomembni kolonizatorji. Med njimi so predvsem *Trichosporon species*, *Fusarium species*, *Curvularia species*, *Pseudallescheria boydii* in še številne druge sicer nepatogene glive (*Alternaria species*, *Penicillium species*, *Rhodotorula species* itd.). Okužbe z bolj virulentnimi glivami kot so *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, ki so omejene na endemska področja, ter *Cryptococcus neoformans*, ki je razširjen po vsem svetu, se pojavljajo predvsem pri bolnikih z motenim celičnim imunskim odzivom in so pri bolnikih z AL redke (7, 8). Diagnostični postopki za dokaz razširjenih glivnih okužb so zahtevni in dolgotrajni (1). Glive ugotavljamo v krvi, kjer jih le redko osamimo, v biopičnem materialu in drugih kužninah. Ker

were no significant differences in fungal isolations, during prophylaxis with ketoconazole or fluconazole, except more frequent appearance of *Candida krusei*, *Candida curvata*, *Candida tropicalis*, *Torulopsis glabrata* and *Trichosporon* sp. in stool during the prophylaxis with fluconazole. Also there was no significant difference in the need for amphotericin B treatment between ketoconazole and fluconazole prophylaxis.

so invazivni posegi pri bolnikih z AL v obdobju pancitopenije življenjsko nevarni, jih za diagnostične potrebe izvajamo le izjemoma. Na razpolago imamo tudi serološke preiskave, s katerimi pa ne dobimo zanesljivih podatkov o povzročitelju sistemske glivne okužbe. Nema lokrat lahko zanesljivo ugotovimo povzročitelja okužbe šele pri avtopsiji (1, 2). Zaradi omenjene težavne diagnostike razširjene okužbe z glivami, je pri bolnikih z AL pomembno redno ugotavljanje prisotnosti gliv v nadzornih kužninah med citostatskim zdravljenjem in v obdobju nevtropenije do porasta števila nevtrofilcev nad $1,0 \times 10^9$ /liter. Glive iz nadzornih kužnin lahko le kolonizirajo sluznice, lahko pa so povzročiteljice razširjene okužbe. Ugotovili so namreč povezanost med kolonizacijo sluznic z glivami in fungemijo, do katere lahko pride posledično (4). Glive ugotavljamo na sluznici žrela in nosa, na koži, v izpljunku in v blatu.

Amfotericin B, ki ga uporabljamo za zdravljenje razširjenih okužb z glivami, je toksičen in povzroča neželene pojave. Ker je zdravljenje z njim velikokrat neuspešno kljub parenteralnemu dajanju dovolj velikih odmerkov (6), je poudarek na preprečevanju okužb (1, 4). Tako bolniki z AL od začetka citostatičnega zdravljenja in v obdobju nevtropenije do zvečanja števila nevtrofilcev nad $1,0 \times 10^9$ /liter prejemajo profilaktično protiglivično zdravilo. V zadnjih letih so se najbolj uveljavila imidazolska protiglivična zdravila predvsem ketokonazol, flukonazol in itrakonazol (5). S profilakso poskušamo zmanjšati kolonizacijo gliv na sluznicah oziroma preprečiti razširjeno okužbo z glivami.

Poleg profilakse s protiglivičnim zdravilom se tudi s splošnimi ukrepi preprečuje nastanek okužb. Bolnike namestimo v manjše sobe. Potrebno je skrbno čiščenje prostorov, predvsem pa skrbna higiena bolnikov in oseb, ki pridejo v stik z njimi. Bolniki prejemajo sterilizirano hrano.

Ker so diagnostični postopki predolgotrajni, se je zaradi nujnosti hitrega ukrepanja potrebno odločiti za izkustveno zdravljenje s protiglivičnim zdravilom že pri sumu na razširjeno okužbo z glivami (1, 4). Pri imunsko oslabljenih bolnikih te okužbe namreč zelo hitro napredujejo, zato se odložen začetek zdravljenja zaradi diagnostične potrditve suma za bolnika lahko konča usodno. Tako se za zdravljenje s protiglivičnimi zdravili odločimo, kadar pri bolniku z zvečano telesno temperaturo po antibiotičnem zdravljenju ne ugotovimo izboljšanja (1, 9–11) in kadar pri bolniku z znaki okužbe iz več nadzornih kužnin osamimo enako glivo. Zdravilo izbora za zdravljenje razširjene okužbe z glivami je amfotericin B (2, 11).

Na Hematološki kliniki smo v letih 1993–1994 uporabljali za profilakso ketokonazol, v letu 1995 pa flukonazol. Z retrospektivno analizo smo želeli ugotoviti učinek profilakse s ketokonazolom ali flukonazolom in zdravljenja z amfotericinom B na pojavljanje gliv v nadzornih kužninah pri bolnikih z AL. Zanimala nas je razlika v pogostnosti zdravljenja z amfotericinom B pri profilaksi s ketokonazolom ali flukonazolom.

Bolniki in načini zdravljenja

Bolniki

V retrospektivno analizo smo vključili vse bolnike z AL, ki so se zdravili na Hematološki kliniki v Ljubljani v letih 1993–1995, pri katerih smo imeli podatke o pojavljanju gliv v nadzornih kužninah

pred in med profilakso ter med zdravljenjem z amfotericinom B. Preučili smo podatke o pojavljanju gliv pri 34 bolnikih, med njimi je bilo 20 moških v starosti 23–74 let in 14 žensk v starosti 25–70 let. 15 moških in 12 žensk se je zdravilo zaradi akutne mieloične levkemije (AML), 5 moških in 2 ženske pa zaradi akutne limfoblastne levkemije (ALL). Nekateri bolniki so prejeli več zaporednih citostatičnih krogov zdravljenja. Pri vseh bolnikih smo preučili skupno 60 citostatičnih krogov zdravljenja.

Nadzorne kužnine

Pri 34 bolnikih z AL smo v vsakem krogu citostatičnega zdravljenja ugotavljali pojavljanje gliv na sluznici žrela in nosu, v izpljunku in v blatu pred in med profilakso ter med zdravljenjem z amfotericinom B enkrat tedensko od začetka citostatičnega zdravljenja in v obdobju nevtropenije do porasta nevtrofilcev nad $1,0 \times 10^9$ /liter. Sprva smo ugotavljali glive tudi na koži pod pazduho, vendar smo že kmalu zaradi redkosti pojavljanja gliv brise kože opustili. Nadzorne kužnine smo kultivirali na tekočem in trdem Sabouraud gojišču ter na tioglikolatnem bujonu. Gojišča smo inkubirali pri 37 °C in 25 °C do 14 dni. Glive, ki smo jih osamili, smo prepoznali z običajnimi načini identifikacije (8).

Zdravila. Vsi bolniki z AL so od začetka citostatičnega zdravljenja prejeli profilaktično protiglivično zdravilo. Izjema so bili bolniki, pri katerih smo že v prvih dneh sumili na razširjeno glivno okužbo in smo jih parenteralno zdravili z amfotericinom B 25–50 mg/dan, kar se je zgodilo med 10 citostatičnimi krogi zdravljenja. Tako so bolniki med 38 krogi citostatičnega zdravljenja v letih 1993–1994 profilaktično prejeli ketokonazol 400 mg/dan p.o., med 12 citostatičnimi krogi v letu 1995 pa flukonazol 100–200 mg/dan p.o.. Med 16 krogi citostatičnega zdravljenja smo bolnike po profilaksi s ketokonazolom oziroma flukonazolom zaradi suma na razširjeno okužbo z glivami zdravili z amfotericinom B. Med 12 citostatičnimi krogi zdravljenja so bolniki prejeli amfotericin B dalj kot dva tedna.

Rezultati

Na sluznici žrela smo ugotovili glivo *Candida albicans* pred profilakso v 25%, med profilakso s ketokonazolom v 26,3%, med profilakso s flukonazolom v 16,7%, med zdravljenjem z amfotericinom B pa v 30,8–41,7%. Med profilakso s ketokonazolom smo na sluznici žrela redkeje osamili glivo *Candida (Torulopsis) glabrata* (2,6%) kot pred profilakso (6,7%), med profilakso s flukonazolom pa pogosteje (8,3%) (tab. 1).

Pred profilakso smo osamili na nosni sluznici glivi *Candida albicans* v 8,3% in *Candida krusei* v 1,7%, med profilakso s ketokonazolom pa glive *Candida albicans*, *Candida krusei* in *Candida (Torulopsis) glabrata* v 2,6%. Med profilakso s flukonazolom sta se pojavljali na nosni sluznici *Candida albicans* in *Candida (Torulopsis) glabrata* v 8,3%, med zdravljenjem z amfotericinom B pa *Candida albicans* in *Candida krusei* v 7,6%. Po dvotedenskem zdravljenju z amfotericinom B gliv nismo osamili iz nobenega brisa nosa.

Pred profilakso smo osamili glivo *Candida albicans* v 15% izpljunktov, med profilakso s ketokonazolom v 18,4%, med profilakso s flukonazolom v 25% izpljunktov, med zdravljenjem z amfotericinom B v 38,4%, po dvotedenskem zdravljenju z amfotericinom B pa celo v 66,4% vseh izpljunktov. Glivo *Candida krusei* smo pred profilakso osamili v 1,7% izpljunktov, med profilakso s ketokonazolom v 2,6%, med zdravljenjem z amfotericinom B v 3,8–8,3% izpljunktov, med profilakso s flukonazolom pa je nismo osamili iz nobenega izpljunka. Pogostejšega pojavljanja drugih gliv pred in med profilakso ter med zdravljenjem z amfotericinom B nismo ugotovili.

V blatu smo osamili glivo *Candida albicans* v približno enakih odstotkih (36,8%–42,3%) pred in med profilakso s ketokonazolom oziroma flukonazolom ter med zdravljenjem z amfotericinom B.

Tab. 1. Pogostnost in vrste gliv, ki smo jih osamili v žrelu bolnikov z AL.

Tab. 1. Fungi isolated from pharynx in patients with AL, and their frequency.

Vrste gliv Species of fungi	A % c. krogov % c. cycles	B % c. krogov % c. cycles	C % c. krogov % c. cycles	D % c. krogov % c. cycles	E % c. krogov % c. cycles
Negativno Negative	51,7	60,5	75,0	53,8	58,3
<i>Candida albicans</i>	25,0	26,3	16,7	30,8	41,7
<i>Candida krusei</i>	3,3	0	0	7,7	8,3
<i>Candida tropicalis</i>	1,7	0	0	7,7	0
<i>Candida species</i>	5,0	7,9	0	0	0
<i>Candida (Torulopsis) glabrata</i>	6,7	2,6	8,3	0	0
Ni podatkov No data	8,3	5,3	0	0	0

A	– pred prejetjem protiglivičnih zdravil – 60 krogov citostatičnega zdravljenja
B	– before antifungal prophylaxis and treatment – 60 cytostatic cycles
C	– profilaksa s ketokonazolom – 38 krogov citostatičnega zdravljenja
D	– prophylaxis with ketoconazole – 38 cytostatic cycles
E	– profilaksa s flukonazolom – 12 krogov citostatičnega zdravljenja
	– prophylaxis with fluconazole – 12 cytostatic cycles
D	– zdravljenje z amfotericinom B teden dni – 26 krogov citostatičnega zdravljenja
	– treatment with amphotericin B one week – 26 cytostatic cycles
E	– zdravljenje z amfotericinom B več kot 2 tedna – 12 krogov citostatičnega zdravljenja
	– treatment with amphotericin B more than 2 weeks – 12 cytostatic cycles
% c. krogov	– odstotek citostatičnih krogov zdravljenja
% c. cycles	– percentage of cytostatic cycles

Med profilakso s flukonazolom smo osamili glivo *Candida krusei* pogosteje (33,3%), med profilakso s ketokonazolom pa redkeje (10,5%) kot pred profilakso (13,3%). Med profilakso s flukonazolom smo kar iz 41,7% vzorcev blata osamili glivo *Candida curvata*, ki je v drugih nadzornih kužninah nismo zasledili, v 33,3% pa glive rodu *Trichosporon*. Glivo *Candida curvata* smo med profilakso s ketokonazolom osamili v znatno manjšem odstotku vzorcev blata (5,3%) kot med profilakso s flukonazolom, prav tako pa tudi glive rodu *Trichosporon* (10,5%) (tab. 2).

Med 12 citostatičnimi krogi zdravljenja izmed 38 (31,6%), ko so bolniki profilaktično prejeli ketokonazol in med 4 izmed 12 (30%), ko so profilaktično prejeli flukonazol, smo bolnike zaradi suma na razširjeno okužbo z glivami zdravili z amfotericinom B.

Razpravljanje

Ugotovili so, da se razširjene okužbe z glivami najpogosteje pojavijo pri bolnikih s hudo nevtropenijo, ki traja več tednov (4, 11), najbolj ogroženi pa so bolniki z AL (11). Prevladujeta kandidiaza in aspergiloza, vendar tudi druge glive vse pogosteje povzročajo razširjeno okužbo (11). Navajajo, da je več kot dvajsetdnevna nevtropenija glavni dejavnik tveganja za pljučno aspergilozo (4, 12).

Do razširjene okužbe z glivami pride po vnosu gliv iz okolice ali zaradi razširitve že prej prisotnih gliv na sluznicah. Glive, ki jih osamimo v nadzornih kužninah lahko le kolonizirajo sluznice, lahko pa povzročijo razširjeno okužbo. Z rutinskim ugotavljanjem gliv v nadzornih kužninah si tako pomagamo pri iskanju bolj ogroženih bolnikov (6). Velik pomen ima ugotavljanje gliv v nadzornih kužninah tudi za spremljanje učinkovitosti protiglivičnih zdravil.

Velika pogostnost in umrljivost zaradi glivnih okužb, težavno prepoznavanje in hudi neželeni učinki pri zdravljenju z amfotericinom B opravičujejo profilakso s protiglivičnimi zdravili (11). Slaba stran profilakse pa je razraščanje gliv, odpornih na protiglivična zdravila, ki jih uporabljamo za profilakso, o čemer poročajo številni avtorji (6, 13–15).

Tab. 2. Pogostnost in vrste gliv v blatu bolnikov z AL.

Tab. 2. Fungi isolated from stool in patients with AL, and their frequency.

Vrste gliv Species of fungi	A % c. krogov % c. cycles	B % c. krogov % c. cycles	C % c. krogov % c. cycles	D % c. krogov % c. cycles	E % c. krogov % c. cycles
Negativno Negative	13,3	5,3	0	3,8	0
<i>Candida albicans</i>	41,7	36,8	41,7	42,3	41,7
<i>Candida krusei</i>	13,13	10,5	33,3	11,5	8,3
<i>Candida tropicalis</i>	5,0	0	8,3	0	8,3
<i>Candida pseudotropicalis</i>	0	2,6	0	0	0
<i>Candiadi curvata</i>	1,7	5,3	41,7	0	0
<i>Candida parapsilosis</i>	0	5,3	0	0	0
<i>Candida species</i>	8,3	18,4	16,7	19,2	16,7
<i>Candida (Torulopsis)</i> glabrata	16,6	18,4	25,0	23,0	16,7
<i>Trichosporon species</i>	8,3	10,5	33,3	7,7	33,3
<i>Geotrichum candidum</i>	3,3	2,6	0	3,8	0
<i>Sacharomyces cerevisiae</i>	1,7	7,9	8,3	7,7	8,3
<i>Rhodotorula species</i>	0	0	0	3,8	0
Ni podatkov No data	6,7	5,3	8,3	11,5	16,7

A	– pred prejemanjem protiglivičnih zdravil – 60 krogov citostatičnega zdravljenja
B	– before antifungal prophylaxis and treatment – 60 cytostatic cycles
B	– profilaksa s ketokonazolom – 38 krogov citostatičnega zdravljenja
B	– prophylaxis with ketoconazole – 38 cytostatic cycles
C	– profilaksa s flukonazolom – 12 krogov citostatičnega zdravljenja
C	– prophylaxis with fluconazole – 12 cytostatic cycles
D	– zdravljenje z amfotericinom B teden dni – 26 krogov citostatičnega zdravljenja
D	– treatment with amphotericin B one week – 26 cytostatic cycles
E	– zdravljenje z amfotericinom B več kot 2 tedna – 12 krogov citostatičnega zdravljenja
E	– treatment with amphotericin B more than 2 weeks – 12 cytostatic cycles

% c. krogov – odstotek citostatičnih krogov zdravljenja
% c. cycles – percentage of cytostatic cycles

Kljub številnim raziskavam, s katerimi so želeli preučiti različne načine za preprečevanje okužb z glivami, še vedno ne obstaja enotna doktrina profilakse. Do sedaj so preizkusili za profilakso številna protiglivična zdravila, njihovo učinkovitost, priporočene odmerke in način dajanja, vendar zaenkrat nimamo zdravila, ki bi ga enotno sprejeli tako sami raziskovalci kot bolniki (1, 4, 6, 12, 13).

Na Hematološki kliniki smo v zadnjih letih uporabljali za profilakso nevtropeničnih bolnikov ketokonazol, od začetka leta 1995 pa flukonazol. Oba sodita med imidazolna protiglivična zdravila, ki enako kot amfotericin B delujejo zaviralno na sintezo celične stene gliv. Absorpcija flukonazola je v nasprotju z absorpcijo ketokonazola neodvisna od sočasne uporabe antacidov in H₂ zaviralcev. Flukonazol ne povzroča okvar jeter, ki lahko nastanejo pri uporabi ketokonazola in dobro prehaja v tkiva in likvor (5). Večina avtorjev ugotavlja učinkovitost ketokonazola za profilakso v primerjavi s placebom (12, 13) v smislu manjše kolonizacije sluznic z glivami, redkejših razširjenih okužb in manjšega števila pri avtopsijah potrjenih razširjenih okužb z glivami, če so ga uporabili v enkratnem dnevnem odmerku od 200 pa do 600 mg. Za profilakso s flukonazolom priporočajo od 50 do 400 mg/dan v enkratnem odmerku (1), ki je po nekaterih raziskavah učinkovit predvsem za zmanjšanje kolonizacije sluznic in za preprečevanje površinskih, manj pa razširjenih okužb. Bolniki so na Hematološki kliniki glede na ta priporočila prejeli 400 mg ketokonazola p.o. ali 100–200 mg flukonazola p.o. (glede na telesno težo) enkrat dnevno. Podobno kot drugi avtorji ugotavljamo, da profilaktični odmerki protiglivičnih zdravil ne zadostujejo za odstranitev gliv s sluznic, da pa prisotnost gliv na sluznicah še ne pomeni razširjene okužbe z glivami (4, 12).

V naši raziskavi smo pri bolnikih v vseh nadzornih kužninah najpogosteje osamili glivo *Candida albicans*. Mnenja o tem, da je mogoče pri osamitvi glive *Candida albicans* iz več kot ene nadzorne kužnine bolje napovedati nastanek razširjene kan-

didiaze, so deljena. Odsotnost omenjene glive v nadzornih kužninah pa ima veliko napovedno vrednost, da do razširjene kandidiaze ne bo prišlo (13). Navajajo, da je osamitev glive *Candida tropicalis* iz ustne in črevesne sluznice pogosto povezana s pojavom razširjene kandidiaze (13).

V nasprotju z izsledki številnih avtorjev (6, 12), ki so pri bolnikih med profilakso s ketokonazolom ugotavljali pogostejšo kolonizacijo sluznic z glivo *Candida (Torulopsis) glabrata* (13) in pogostejše okužbe z *Aspergillus species* (4), tega nismo mogli potrditi. Poročajo, da osamitev gliv rodu *Aspergillus* iz nosne sluznice z veliko verjetnostjo napoveduje razvoj glivne pljučnice (13). Kljub temu, da smo v nekaj primerih ugotovili razširjeno okužbo z *Aspergillus species* pri avtopsiji, te glive nikoli nismo osamili iz nadzornih kužnin. Na nosni sluznici, v izpljunku in v blatu smo po profilaksi s ketokonazolom ugotavljali le nekaj odstotkov pogostejše pojavljanje glive *Candida (Torulopsis) glabrata*.

Nekateri avtorji navajajo med profilakso s flukonazolom pogostejše pojavljanje sicer redke glive *Candida krusei* (16) in redkejšje pojavljanje glive *Candida albicans* kot pred profilakso (1). Znano je, da *Candida krusei* pogosto povzroča razširjeno okužbo (13). Pri nas smo med profilakso s flukonazolom pogosteje kot pred profilakso osamili glivo *Candida krusei* v blatu in sicer v tretjini vzorcev, na sluznici žrela, nosa in v izpljunku pa je nismo osamili pri nobenem bolniku. Tudi glivo *Candida albicans* smo osamili po profilaksi s flukonazolom v manjšem odstotku brisov žrela, na nosni sluznici in v blatu v enakem odstotku, v izpljunku pa celo v nekoliko večjem odstotku kot pred profilakso. Med profilakso s flukonazolom so se v blatu pogosteje kot pred profilakso in med profilakso s ketokonazolom pojavljale tudi glive rodu *Trichosporon* ter *Candida curvata* in *Candida (Torulopsis) glabrata*. Kljub pogostejšemu pojavljanju gliv v blatu med profilakso s flukonazolom, pa teh bolnikov nismo pogosteje zdravili z amfotericinom B v primerjavi z bolniki, ki so profilaktično prejeli ketokonazol. Ugotovili smo, da se deleža citostatičnih krogov, ko smo bolnike zaradi suma na razširjeno okužbo zdravili z amfotericinom B, v obeh skupinah profilakse nista pomembno razlikovala.

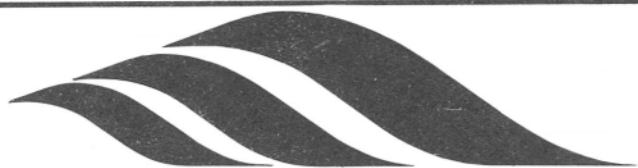
Zaključki

V vseh nadzornih kužninah smo najpogosteje osamili glivo *Candida albicans*. Profilaksa s ketokonazolom in flukonazolom je zmanjšala prisotnost gliv na sluznici žrela, ne pa v izpljunkih in v blatu. Na nosni sluznici je profilaksa s flukonazolom zmanjšala prisotnost gliv, profilaksa s ketokonazolom pa ne. V blatu bolnikov s profilakso s flukonazolom so se pogosteje pojavljale glive *Candida krusei*, *Candida curvata*, *Candida tropicalis*, *Torulopsis glabrata* in *Trichosporon sp.* kot v blatu bolnikov s profilakso s ketokonazolom. Delež citostatskih krogov, ko smo bolnike zaradi suma na razširjeno okužbo z glivami zdravili z amfotericinom B, se pri profilaksi s ketokonazolom in flukonazolom nista pomembno razlikovala.

Literatura

1. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukaemia. *Ann Int Med* 1993; 118: 495–503.
2. Sugar AM. Empiric treatment of fungal infections in the neutropenic host. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2258–64.
3. Bodey GP. Fungal infections in cancer patients- an overview. Houston: Pfizer International, 1990: 2–20.
4. Powles RL, Milliken S. The prophylaxis of fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: Suppl A: 97–103.
5. Černelč P. Uporaba protibakterijskih in protiglivičnih zdravil pri bolnikih s hudo nevtropenijo in pomanjkljivim imunskim odzivom. In: Kozjek F, Činč M, Primožič S. Zdravstvena ekonomika in zakonodaja in profilaktična uporaba antibiotikov. Portorož: Slovensko farmacevtsko društvo, 1995: 55–62.

6. Meunier F. Prevention of mycoses in immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 408-15.
7. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14: Suppl 1: 43-53.
8. Musial CE, Cockerill FR, Roberts GD. Fungal infections of the immunocompromised host: clinical and laboratory aspects. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1: 349-64.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-96.
10. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86: 668-72.
11. Hoffken G. Fungal infections during neutropenia: the role of prophylaxis. *Mycoses* 1989; 32: 88-95.
12. Cauwenbergh G. Antifungal prophylaxis and empiric therapy in neutropenic patients. *Med Res* 1993; 24: 417-25.
13. Warren RE et al. Chemoprophylaxis for candidosis and aspergillosis in neutropenia and transplantation: a review and recommendations. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 5-21.
14. Persons D, Laughlin M, Tanner D et al. Correspondence: Fluconazole and / *Candida krusei* fungemia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1315-5.
15. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325: 1274-4.
16. Akova M, Akalin HE, Uzun O, Gur D. Emergence of *Candida krusei* infections after therapy of oropharyngeal candidiasis with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 598-99.



Navoban®

tropisetron

kapsule, ampule

Visoko selektivni antiemetik

- antagonist 5HT₃ receptorjev
- učinkovit v preprečevanju akutne in zapoznele slabosti in bruhanja
- ne povzroča sedacije in ekstrapiramidnih stranskih učinkov
- Navoban se po oralni aplikaciji zelo hitro in popolno absorbira
- odmerek za vse bolnike je 5 mg na dan
- omogoča zdravniku specialistu, da predpiše optimalno kemoterapijo
- bolniku pa izboljša kvaliteto življenja



Navoban®

tropisetron

novost iz proizvodnega programa



SANDOZ

Podrobne informacije in literatura so na voljo pri SANDOZ PHARMA TD BASEL,
Predstavništvo za Slovenijo, Dunajska 107/XI; tel. 168-14-22, fax. 340-096.

Strokovni prispevek/Professional article

KROMOSOMSKE NEPRAVILNOSTI PRI BOLNIKI Z AKUTNO LEVKEMIJO

CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN ACUTE LEUKEMIA

Vesna Rojc-Pečnik,¹ Črt Volavsek,² Peter Černelč¹

¹ Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 61000 Ljubljana

² Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Oddelek za medicinsko citogenetiko, Bohoričeva 15, 61000 Ljubljana

Prispelo 1995-09-29, sprejeto 1995-10-25; ZDRAV VESTN 1995; 64: 587-90

Glavne besede: akutna mieloblastna levkemija; akutna limfoblastna levkemija; translokacija kromosomov; inverzija kromosomov

Izveček – Izhodišča. Pri skoraj dveh tretjinah bolnikov z akutno levkemijo (AL) ugotovimo različne kromosomske nepravilnosti. Najpogostejše so translokacije, poleg njih ugotovimo še inverzije in delecije. Pri nekaterih kromosomskih nepravilnostih ima akutna levkemija ugoden potek, pri drugih pa ne.

Bolniki. Pri 11 bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo (ALL) in 28 bolnikih z akutno mieloblastno levkemijo (AML) ter pri bolnici z akutno bifenotipsko levkemijo smo ocenjevali kromosomske nepravilnosti. Starost 21 žensk in 19 moških je bila od 17 do 79 let. Spremembe kariotipa smo ocenjevali v kultiviranih celicah kostnega mozga z izpopolnjenim načinom proganja in prikazom aberantnih klonov.

Rezultati. Preiskava nam je uspela pri 31 bolnikih z AL (31/40 = 77,5%), pri 9 (9/40 = 22,5%) je bilo premalo mitoz za oceno kariotipa. Pri 17 bolnikih (17/31 = 55%) je bil kariotip normalen, kromosomske aberacije pa smo ugotovili pri 14 bolnikih (14/31 = 45%). Od 12 bolnikov (12/23 = 52%) z AML in kromosomskimi nepravilnostmi smo pri 4 ugotovili značilne translokacije (t(4;11)(q21;q23) pri AML M5, t(8;21)(q22;q22) pri AML M2, t(15;17)(p11;p12)(q22;q21) pri AML M3) in inverzijo (inv(16)(p13;q22) pri AML M4) za podvrste AML.

Pri drugih bolnikih pa smo ugotovili še neznačilne kromosomske spremembe. Pri dveh (2/7 = 29%) od 7 bolnikov z ALL smo ugotovili neznačilne kromosomske nepravilnosti.

Zaključki. Ocena kromosomskih nepravilnosti pri bolnikih z akutno levkemijo je relativno enostavna preiskava, ki dopolnjuje izsledke morfoloških, citokemičnih in imunoloških značilnosti akutnih levkemij pri njihovi opredelitvi, predesem pa pri napovedi poteka bolezni in pri izbiri najustreznejšega zdravljenja.

Uvod

Razvrstitev akutnih levkemij (AL) po FAB (francosko-ameriško-britanska klasifikacija) (1), ki temelji na morfoloških in cito-

Key words: acute myeloblastic leukaemia; acute lymphoblastic leukaemia; translocation of chromosomes; inversion of chromosomes

Abstract – BACKGROUND. Various chromosome abnormalities are found in almost two thirds of patients with acute leukaemia (AL). Translocations are most frequent, but inversions and deletions can also be found. In certain chromosome abnormalities acute leukaemia takes a favourable course, in others it does not.

Patients. Chromosome abnormalities were assessed in 11 patients with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and 28 patients with acute myeloblastic leukaemia (AML) and in one patient with acute biphenotypical leukaemia. The age of 21 females and 19 males ranged from 17 to 79 years. Changes in the karyotype were assessed in cultivated bone marrow cells with an improved banding technique and presentation of aberrant clones.

Results. The testing was successful in 31 patients with AL (31/40 = 77.5%), while in 9 (9/40 = 22.5%) there was an insufficient number of mitoses to assess the karyotype. In 17 (17/31 = 55%) patients the karyotype was normal, while chromosome aberrations were established in 14 patients (14/31 = 45%). Of 12 patients (12/23 = 52%) with AML and chromosome aberrations, translocations and one inversion, characteristic for subtypes of AML were found in 4 patients: ((t(4;11)(q21;q23) in AML M5, t(8;21)(q22;q22) in AML M2, t(15;17)(p11;p12)(q22;q21) in AML M3) (inv(16)(p13;q22) in AML M4).

Non-characteristic chromosome changes were found in other patients.

Non-characteristic chromosome abnormalities were found in two (2/7 = 29%) of 7 patients with ALL.

Conclusions. The assessment of chromosome abnormalities in patients with acute leukaemia is a relatively simple test which supplements the results of morphological, cytochemical and immunological characteristics of acute leukaemia in its diagnosis, but above all in the prognosis of the course of the illness and the selection of the most appropriate treatment.

kemičnih značilnostih levkemičnih celic, uporabljamo od konca 70-tih let. Za dopolnitev pri razvrstitvi AL uporabljamo od začetka 80-ih let izsledke celičnih označevalcev, od konca 80-ih let pa tudi izsledke citogenetike (2).

Pri nekaterih podvrstah AL so kromosomske nepravilnosti značilne in pogostejše kot pri drugih. Pri akutnih levkemijah so kromosomske nepravilnosti strukturne, numerične ali strukturno numerične. Med strukturne kromosomske nepravilnosti štejemo balansirane translokacije, inverzije, insercije in amplifikacije kromosomov. Med numerične kromosomske nepravilnosti uvrščamo izgube in podvojitve posameznih kromosomov (aneuploidija) ali pomnožitev diploidnega števila kromosomov (poliploidija), med strukturno numerične pa delecije (izgube dela kromosoma) in nebalansirane translokacije.

Prva opisana kromosomska nepravilnost, ki so jo leta 1960 ugotovili pri kronični mieloični levkemiji (KML), je Philadelphia kromosom. Sprva so mislili, da gre za delecijo. Z izpopolnjenimi načini proganja so leta 1973 ugotovili, da gre za translokacijo med dolgim krakom (q) kromosoma 9, terminalni segment 34, in segmentom q11, kromosoma 22 (t(9;22) (q34;q11)).

Kromosomske nepravilnosti so pri podvrstah AL različne (tab. 1).

Tab. 1. Najpogostejše spremembe kariotipa pri bolnikih z akutno mieloblastno levkemijo (AML) (2) in akutno limfoblastno levkemijo (ALL) (4 in 3).

Tab. 1. Most frequent karyotype changes in patients with acute myeloblastic leukaemia (AML) (2) and acute lymphoblastic leukaemia (ALL) (4 and 3).

Sprememba kariotipa: Karyotype change	Podvrsta levkemije Subtype of leukaemia
AML	
t(8;21) (q22;q22)	M2
t(15;17) (q22;q12)	M3
t/del(11)(q23) oz. t(9;11)	M5a
inv/del(16)(q22) ali t(16;16)	M4eo
t(9;22)(q34;q11)	M1 (M2)
t(6;9)(p21-22;q34)	M2 ali M4 z bazofilijo
inv(3)(q21q26) ali t(3;3)	M1 (M2,M4,M7) s trombocitozo
t(8;16)(p11;p13)	M5b s fagocitozo
t/del(12)(p11-13)	M2 z bazofilijo
+4	M4 (M2)
del 7 ali 5	AML z -7/-5
+8	AML
ALL	
t(5;14) (q31;q32)	pre-B ALL
t(8;14) (q24;q11)	T-ALL in B-ALL
t(7;19) (q35;p13)	T-ALL
t(1;14) (p32;q11)	T-ALL
t(11;14) (p15;q11)	T-ALL
t(11;14) (p13;q11)	T-ALL
t(7;9) (q35;q34)	T-ALL
t(10;14) (q24;q11)	T-ALL
t(9;22) (q34;q11)	B-ALL
t(1;19) (q23;q13)	pre B-ALL
t(2;8)	B-ALL
t(8;22)	B-ALL
t(4;11)	B-ALL
t(11;19)	B-ALL

Med spremembami kariotipa so pri akutnih levkemijah najbolj pogoste translokacije kromosomov. Prvo kromosomsko nepravilnost t(8;21) so pri bolnikih z AML odkrili leta 1973. Je najbolj pogosta kromosomska nepravilnost pri tej vrsti levkemij. V ZDA se pojavlja pri 7–10% bolnikih z AML (3) in je na splošno povezana s podvrsto M2. Približno 20% bolnikov z AML-M2 ima t(8;21).

Pri ALL je najbolj pogosta kromosomska nepravilnost Ph kromosom (15–20% odraslih bolnikov z ALL), t(4;11) se pojavlja pri 5–10% bolnikov z ALL, t(1;19) pa pri 25% bolnikov s preB-ALL (3, 4). Molekularne analize značilnih translokacij kromosomov pri posameznih podvrstah akutnih levkemij nakazujejo, da le-te aktivirajo onkogene, ki so potrebni za nastanek akutne levkemije. Mehanizma aktivacije sta dva. Gre za premeščanje aktivatorske sekvence (gena) DNA na onkogen ali pa, enako kot pri delecijah, za izgubo represorske sekvence DNA (gena). Tako gre pri KML za prenos BCR gena s kromosoma 22 na ABL protoonkogen kromosoma 9. Novo nastali himerični onkoprotein ima transformirano aktivnost obeh genov.

Podobno ima translokacija 8;21 za posledico združitve dveh genov, in sicer gena AML1 na kromosomu 21 band q22 in gena ETO na kromosomu 8, pri čemer nastane himerični gen. Združeni gen lahko odkrijemo s PCR tehniko.

Akutna promielocitna levkemija pa je povezana s posebno translokacijo t(15;17) (q21;q12). Translokacija povzroči združevanje gena PML na kromosomu 15 in gena za receptor alfa za retinoično kislino na kromosomu 17.

Akutna monoblastna levkemija (AML-M5) je tesno povezana z nepravilnostmi, ki vključujejo dolgi krak kromosoma 11. Najpogostejša je variacija s kromosomom 9.

Inverzija ali translokacija kromosoma 16 se pogosto pojavlja pri mielomonocitni levkemiji z nepravilnimi eozinofilci (AML-M4eo) (5).

Druge pogoste nepravilnosti, kot so trisomija 8, monosomija 7 in delecija 5q, pa niso povezane s specifično podvrsto levkemije.

Od translokacij so pri AL v zadnjem času precej raziskovali translokacije na 11 kromosomu 11q23 (6): t(4;11), t(11;19) in t(9;11) (6). Bolniki s translokacijo 11q23 imajo hitrejši potek bolezni, večje število levkocitov in zgodaj se pojavi prizadetost osrednjega živčevja. Bolniki z AL in translokacijo 11q23 imajo običajno neugoden potek bolezni, zato jih moramo intenzivno zdraviti s kombinacijo citostatikov.

Pri bolniku z akutno levkemijo lahko glede na prisotno kromosomsko nepravilnost napovemo tudi potek bolezni. Tako so ugotovili, da imajo ugoden potek bolezni bolniki z inv(16), t(16;p16), t(8;21), t(15;17). Neugoden potek bolezni imajo bolniki s spremembami kariotipa, kot so inv3, t(3;3) (3), +8, Ph+, -5, -7 5q- in 7q-, posebno pa še zadnje štiri nepravilnosti (7).

Glede na kromosomske spremembe lahko podvrste akutne levkemije še nadalje razvrstimo po kromosomskih spremembah, kot je razvidno iz tabele 1. Prognostični pomen spremembe kariotipa se je najbolj uveljavil pri akutnih mieloblastnih levkemijah (AML), vendar lahko tudi akutne limfoblastne levkemije (ALL) T-ALL, common ALL, preB-ALL, in μ -ALL še nadalje razvrstimo po kromosomskih spremembah, kot npr. t(9;22) ali Ph pozitivna ALL; t(4;11) in t(1;19) (8). Slednje nepravilnosti kariotipa označujejo podvrsto znotraj preB-ALL, ki ima tako kot nepravilnosti kromosoma 8 segment q24 ali 14q+ (3) neugoden potek bolezni. Hiperdiploidni kariotip z več kot 50 kromosomi pri common ALL pa ima ugoden potek bolezni.

Razvrstitev bolnikov z AL v podvrste je torej pomembna za napoved poteka bolezni in izbiro zdravljenja, prispeva pa tudi k razumevanju etiopatogeneze.

V zadnjem času potekajo tudi številne raziskave za ugotavljanje minimalnega preostalega kлона levkemičnih celic (-minimal residual disease-) pri bolnikih z akutno levkemijo v remisiji po zdravljenju s citostatiki in za predvidevanje ponovitve bolezni, pri tistih bolnikih, ki imajo v obdobju remisije v celicah kostnega mozga še prisotno kromosomsko nepravilnost.

Kljub novim diagnostičnim spoznanjem pa ostajajo morfološke značilnosti levkemičnih celic osnova za razvrstitev AL, izsledki citokemičnih barvanj in določanje celičnih označevalcev ter ugotavljanje kromosomskih nepravilnosti pa le dopolnilo do natančnejše diagnoze, izbire najustreznejšega zdravljenja in ocene napovedi poteka bolezni.

Bolniki in načini opredelitve akutnih levkemij

Pri 40 bolnikih, ki so se zdravili na Hematološki kliniki od 1.1.1994 do 1. 1. 1995, smo ocenjevali morfološke, citokemične in imunološke značilnosti levkemičnih celic ter določili kariotip. Enajst bolnikov smo uvrstili v ALL, 28 bolnikov v AML in 1 bolnico v bifenotipsko AL.

Starost 21 žensk in 19 moških je bila med 17 in 79 leti, mediana 48,5 let.

Po FAB smo bolnike razvrstili v naslednje podvrste AL: ALL-L2: 11 bolnikov, AML-M1: 4 bolniki, AML-M2: 10 bolnikov, AML-M3: 2 bolnika, AML-M4: 8 bolnikov, AML-M5: 2 bolnika in sekundarna AML: 2 bolnika. Pri eni bolnici je bila AL na osnovi izvida imunoloških označevalcev ocenjena kot bifentipska. Pri vseh bolnikih smo napravili citogenetično preiskavo in ocenili kariotip. Za citogenetično preiskavo smo celice kostnega mozga kultivirali v mediju RPMI. Dodali smo metotreksat, po 24 urah pa še kolcemid za ustavitve delitev celic v metafazi. Nato smo dodali hipotonično raztopino natrijevega citrata in fiksirali v raztopini po Carnoyu (ledocetna kislina + metanol ali etanol). Preparate smo obarvali z Giemso. Metafazne kromosome smo fotografirali ter nato razbarvali z metanolom. Nato smo jim dodali tripsin ter ponovno obarvali z Giemso in jih še enkrat fotografirali. Ocena fotografij istih kromosomov, ki smo jih prikazali na oba načina nam omogoči prepoznavanje aberantnih klonov.

Rezultati

Pri 40 bolnikih z AL smo pri 9 (22,5%) dobili premalo mitoz za oceno kariotipa, kariotip smo lahko ocenili pri 31 bolnikih (77,5%). Pri slednjih bolnikih z AL je bil pri 17 bolnikih (17 od 31 = 55%) kariotip normalen, pri 14 bolnikih (14 od 31 = 45%) pa smo ugotovili kromosomske aberacije.

Pri 11 (11/23 = 48%) od 23 bolnikov z AML, pri katerih smo lahko ocenili kariotip, je bil kariotip normalen, pri 12 (12/23 = 52%) pa so bile prisotne kromosomske nepravilnosti.

Rezultati preiskave pri posameznih podvrstah AML so bili naslednji: pri 4 bolnikih z AML-M1 je bil pri 2 (2 od 2 uspeh = 100%) bolnikih kariotip normalen, pri 2 bolnikih pa preiskava ni uspela; od 10 bolnikov z AML-M2 je bil kariotip pri 4 (4 od 8 uspeh = 50%) bolnikih patološki, pri 4 (4/8 = 50%) bolnikih normalen, pri 2 bolnikih pa preiskava ni uspela; pri obeh bolnikih z AML-M3 je preiskava uspela, kariotip je bil patološki (2/2 = 100%); od 8 bolnikov z AML-M4 smo pri 5 (5/8 = 62,5%) odkrili kromosomske nepravilnosti, pri 3 (3/8 = 37,5%) je bil kariotip normalen; preiskava je uspela tudi pri obeh bolnikih z AML-M5, pri 1 (1/2 = 50%) bolniku je bil kariotip patološki, pri drugem (1/2 = 50%) pa normalen; pri 1 od 2 bolnikov s sekundarno AML preiskava ni uspela, pri drugem je bil kariotip normalen (1 od 1 uspeha = 100%).

Pri 4 bolnikih smo ugotovili značilne translokacije t(4;11)(q21;q23) pri AML M5, t(8;21)(q22;q22) pri AML M2, t(15;17)(p11;p12)(q22;q21) pri AML M3 in inverzijo inv(16)(p13;q22) pri AML M4 za posamezne podvrste AML.

Pri drugih bolnikih pa smo ugotovili še neznačilne kromosomske spremembe: +8; del 3q,-3,-5,-11,+16,+1,-3; -3,-16; del(7)(q21-qter), -y; del 9(q22-qter); -3, -3,-5,-6,del(7q),-22,+4 mar in -4,-5,-6,del(7q),+2 mar.

Od 11 bolnikov z ALL (vse so bile podvrste ALL-L2) je preiskava uspela pri 7 bolnikih (7 od 11 = 64%). Pri 5 bolnikih (5 od 7 = 71%) je bil kariotip normalen, pri 2 (2 od 7 = 29%) pa smo ugotovili kromosomske nepravilnosti: -5,-6,+2, mar in +8 pri prvem ter del(17)(p11-pter) pri drugem bolniku. Preiskava ni uspela pri 36% (4 od 11) bolnikov z ALL.

Pri edini bolnici z bifentipsko AL je bil izvid citogenetične preiskave normalen.

Razpravljanje

Odstotek kromosomskih nepravilnosti pri AL je v literaturi večji (66% pri ALL /9/, 66% pri AML /2/) kot pri nas (45%). Vzroka za to sta dva. V izračunu smo upoštevali tudi preiskave z majhnim številom celic v kulturi kostnega mozga, ki bi jih morali ponoviti, če bi hoteli za zagotovostjo izključiti prisotnost majhnih klonov. Na ugotovljeni delež nepravilnosti pa vpliva tudi uporaba fluorescenčne hibridizacije in situ (FISH), s katero ugotovimo tudi sicer redke mikrodelecije. Preiskavo bomo v kratkem uvedli.

Tab. 2. Spremembe kariotipa pri bolnikih z akutno mieloblastno levkemijo (AML) in akutno limfoblastno levkemijo (ALL).

Tab. 2.: Karyotype changes in patients with acute myeloblastic leukaemia (AML) and acute lymphoblastic leukaemia (ALL).

Bolnik Patient	Podvrsta AL Subtype of AL	Kariotip Karyotype
1.	AML M2	del 3q,-3,-5,-11,+16,+1,-3
2.	AML M5	t(4;11)(q21;q23),-3,-16
3.	AML M4	+22
4.	AML M4	+8
5.	AML M4	del(7)(q21-qter)
6.	AML M2	-y, t(8;21)(q22;q22)
7.	AML M4	del 9(q22-qter)
8.	AML M4	-3,-3,-5,-6,del(7q),-22,+4 mar -4,-5,-6, del(7q),+2 mar(2 prevl.klona)
9.	AML M4	+8, inv(16)(p13;q22)
10.	AML M3	t(15;17)(p11,p12)(q22;q21)
11.	AML-M2	trije kloni (46xx, 46xy, 46xy 19q+)
12.	AML-M3	več aneuploidnih mitoz, ni uspelo ugotoviti aberantnega klona
13.	ALL L2 (cALLa+)	-5,-6,+2,mar +8
14.	ALL L2	del (17) (p11-pter)

Manjša je razlika v odstotku uspešnih preiskav, ne glede na pozitiven ali negativen izsledok. V literaturi smo zasledili 83% (7) uspešnih preiskav, pri nas pa 77,5%.

Ustrezno temu smo ugotovili tudi manj (4 od 14 = 29%) značilnih kromosomskih sprememb za posamezno podvrsto AL kot jih opisujejo v literaturi (do 60%) (2). 10% bolnikov (1 od 10) z AML M2 je imelo značilno kromosomsko spremembo (t(8;21)), kar se ujema s podatki v literaturi, kjer navajajo od 8 do 18% (10) Pri 2 bolnikih z AML M4 smo sicer ugotavljali neznačilno kromosomsko spremembo za podvrsto AL del(7q) ter pri 2 bolnikih z AML M4 pomnožitev 8 kromosoma. Z ozirom na prognostični pomen posamezne kromosomske nepravilnosti, smo pri 57,1% bolnikov (pri 8 od 14 bolnikov z ugotovljenimi spremembami kariotipa) napovedali slabši potek bolezni. Pri slednjih bolnikih smo tako ugotavljali spremembe z neugodnim potekom bolezni (+8: pri 3 bolnikih, -5: pri 3 bolnikih, del 7q: pri 2 bolnikih). Pri 21,4% (3 od 14) pa so spremembe kariotipa napovedovale ugoden potek bolezni (inv16, t(15;17), t(8;21)).

Zaključki

Ugotavljanje kromosomskih nepravilnosti je vse bolj pomembno predvsem pri oceni napovedi poteka bolezni in izbiri najustreznejšega zdravljenja akutnih levkemij. Molekularna diagnostika, ki se vse bolj uveljavlja, je pomembna dopolnilna preiskava. Pomankljivost citogenetične preiskave je, da ne zazna mikrodelecij in minimalnega preostalega klona levkemičnih celic pri bolniku z AL v remisiji. Prednost preiskave je, da je relativno enostavna, ne zahteva posebnih izjemno čistih delovnih pogojev in za razliko od verižne reakcije sinteze DNA s temperaturno obstojno DNA polimerazo (PCR) nikoli ne daje lažno pozitivnih rezultatov.

Literatura

- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the acute leukemia. Br J Haematol 1976; 33: 451-8.
- Second MIC Cooperative Study Group. Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. Br J Haematol 1988; 68: 487-94.
- Rowley JD, Aster JC, Sklar J. The clinical applications of new DNA diagnostic technology on the management of cancer patients. JAMA 1993; 270: 2331-7.
- Solomon E., Borrow J, Goddard AD. Chromosome Aberration and Cancer. Science 1991; 254: 1153-9.
- Claxton DF, Liu P, Hsu HB, Marlton P, Hester J, Collins F, Deisseroth AB, Rowley JD, Siciliano MJ. Detection of fusion transcripts generated by the inversion 16 chromosome in acute myelogenous leukemia. Blood 1994; 83: 1750-6.
- Bernard OA, Berger R. Molecular basis of 11q23 rearrangements in haemopoietic malignant proliferations. Genes Chromosom Cancer 1995; 13: 75-85.

7. Freireich EJ, Cork A, Stass SA, McCredie KB, Keating MJ, Estey EH, Kantarjian HM, Trujillo JM. Cytogenetics for detection of minimal residual disease in acute myeloblastic leukemia. *Leukemia* 1992; 6: 500-6.
8. Catovsky D., Matutes E., Buccheri V., Shetty V., Hanslip J., Yoshida N., Morilla R. A classification of acute leukaemia for the 1990s. *Ann Hematol* 1991; 62: 16-21.
9. Bloomfield CD, Goldman AI, Alimena G, Berger R, Borgström GH, Brandt L, Catovsky D, de la Chapelle A, Dewald GW, Garson OM, Garwicz S, Golomb HM, Hossfeld DK, Lawler SD, Mitelman F, Nilsson P, Pierre RV, Philip P, Prigogina E, Rowley JD, Sakurai M, Sandberg AA, Secker Walker LM, Tricot G, Van Den Berghe H, Van Orshoven A, Vuopio P, Whang-Peng J. Chromosomal Abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986; 67: 415-20.
10. Maruyama F, Stass SA, Estey EH, Cork A, Hirano M, Ino T, Freireich EJ, Yang P, Chang KS. Detection of AML1/ETO fusion transcript as a tool for diagnosing t(8;21) positive acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1994; 8: 40-0.

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HEMOFILIJO A Z NEPRETRGANO INFUZIJO KONCENTRATA FAKTORJA VIII

TREATMENT OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA A WITH A CONTINUOUS INFUSION OF
FACTOR VIII CONCENTRATE

Majda Benedik-Dolničar

Hemato-onkološka klinika, Pediatrične klinike, Klinični center, Vrazov trg 1, 61105 Ljubljana

Prispelo 1995-07-31, sprejeto 1995-10-24; ZDRAV VESTN 1995; 64: 591-3

Ključne besede: nadomestno zdravljenje; programiran ali nujen poseg; mini črpalka

Key words: substitution treatment; elective or urgent procedure; minipump

Izleček – Izhodišča. Pri operativnem zdravljenju bolnikov s hemofilijo A so potrebne velike količine koncentrata faktorja VIII tik pred posegom in v obdobju, dokler se rana ne zaceli. Običajen način nadomestnega zdravljenja so večkratni odmerki koncentrata f VIII dnevno, bolj fiziološko pa je vzdrževanje ravni f VIII z nepretrgano infuzijo (1).

Abstract – Background. Surgical interventions in patients suffering from hemophilia A require infusions of large doses of f VIII concentrates immediately before the procedure and then until the wound is healed up. F VIII is usually given as intermittent infusion, a more physiologic approach would be a continuous infusion of f VIII.

Zaključki. Z nepretrgano infuzijo smo izvajali nadomestno zdravljenje s f VIII pri 3 bolnikih s hemofilijo A, zaradi programiranega operativnega posega. Pri vseh treh je bil ta način zdravljenja učinkovit, hkrati pa varen in gospodarnjši.

Conclusions. Three patients with hemophilia A received a continuous infusion with f VIII to perform elective surgery. In all three patients this mode of treatment was efficient, safe and economic.

Uvod

Hemofilija A je na kromosom X recesivno vezana dedna motnja strjevanja krvi z zmanjšano aktivnostjo f VIII. Pri težki obliki hemofilije A je aktivnost f VIII manjša od 0,01 E/ml, pri srednji 0,01 do 0,05 E/ml, pri lahki pa nad 0,05 E/ml. Pričetek venskega zdravljenja s koncentratom f VIII leta 1963 je dramatično spremenil kakovost in pričakovano trajanje življenja (2). Hkrati so postali varni tudi operativni posegi. Običajno se zdravljenje hemofilije A izvaja s koncentratom f VIII v obliki občasnih venskih odmerkov. Pri tem je potrebno zvečati aktivnost f VIII precej nad hemostatsko raven zato, da bi se pred naslednjo infuzijo ne znižal pod minimalno raven, ki še zagotavlja hemostazo (0,30 E/ml). Kljub temu prihaja do nepričakovanih znižanj ravni, zaradi česar lahko začne bolnik krvaveti. Zaradi varnosti je torej potrebno spremljati raven f VIII v začetku 3-krat dnevno, kasneje vsaj 2-krat dnevno. Število venskih vbodov je torej izredno veliko, kar okvari ožilje bolnika, zahteva pa tudi razpoložljivost višje medicinske sestre ob točno določenih urah. Zaradi nihanja ravni f VIII mora biti tudi stalno na voljo zdravnik- hematolog.

Bolj fiziološki način nadomestnega zdravljenja za daljše obdobje je način, ko z enkratnim odmerkom koncentrata f VIII najprej dosežemo želeno hemostatsko raven, z nepretrgano infuzijo pa jo vzdržujemo ves potreben čas ob nepomembnih nihanjih. Ta način zdravljenja je bil prvič opisan že leta 1970 (3), nato pa še 1977 (3), 1981 (4), 1984 (5), 1989 (2) in 1991 (7). Zaradi tehnične neprimerosti in malo objavljenih uporabnih podatkov način ni bil široko sprejet.

Leta 1992 pa je Martinowicz s sod. opisal metodo nepretrgane infuzije f VIII, pri kateri je običajne infuzijske črpalke zamenjal s tako imenovano mini črpalko, ki omogoča povsem natančno odmerjanje zelo majhnih količin zdravila.

Poudaril je tudi, da se pri tej metodi občutno zmanjša količina potrebnega koncentrata f VIII za posamezen poseg oziroma zdravljenje (8).

Prispevek predstavlja izsledke naših izkušenj po prvih 3 primerih uporabe metode nepretrgane infuzije koncentrata f VIII.

Materiali in metode

Bolniki

Pri 3 bolnikih s hemofilijo A brez dokazanih inhibitorjev, starih 19, 23 in 34 let, smo v obdobju od XII. 1994 do III. 1995 pri programiranih operativnih posegih uporabili način nepretrgane infuzije f VIII. Podatki o bolnikih so prikazani v tab. 1.

Materiali

Uporabili smo visoko prečiščeni koncentrat f VIII, virusno inaktiviran po metodi topilo-detergent. Pri 2 bolnikih smo dajali koncentrat f VIII Octavi, ki ga pripravlja tovarna Octapharma iz slovenske plazme, pri tretjem bolniku pa Hemofil M tovarne Baxter. Koncentrat smo pripravili po navodilih proizvajalca, dodali heparin (1 E/ml pripravljenega koncentrata) in takoj namestili v

Tab. 1. Značilnosti bolnikov in vzrok za zdravljenje.

Tab. 1. Characteristics of patients and indications for therapy.

Bolnik Patient	Starost (leta) Age (years)	Telesna teža Body weight (kg)	Stopnja hemofilije Degree of f VIII deficiency (E/ml)	Vzrok operacije Cause of operation
B. J.	34	90	0,01	Artroskopija kolena Arthroscopy of knee
C. R.	19	88	0,07	Branhiogena cista Branchiogenic cyst
D. V.	23	79	0,11	Odstop mrežnice Retinal detachment

plastično 50-mililitrsko brizgalko. Nепretrgana infuzija f VIII je tekla s pomočjo mini črpalke Ivac Syringe Pump model 770, ki ima najmanjšo hitrost 0,2 ml/h. Infuzijski sistem smo menjavali manj kot enkrat dnevno.

Protokol zdravljenja

Pred operativnim posegom je bolnik prejel tako velik odmerek f VIII, da smo bila dosegli aktivnost f VIII v plazmi vsaj 0,8 E/ml za veliko operacijo ali 0,5 E/ml za malo. V primeru nepričakovano dolge operacije ali neobičajno velike izgube krvi smo predvideli še en dodatni odmerek f VIII. Takoj po končani operaciji je bolnik pričel dobivati f VIII v obliki nepretrgane infuzije. Infuzijsko hitrost prvega dne smo računali po formuli:

$$\text{infuzijska hitrost (E/kg/h)} = \frac{\text{očistek (ml/kg/h)} \times \text{želena koncentracija f VIII (E/ml)}{8}$$

pri čemer znaša očistek f VIII iz plazme za starost nad 12 let 4 ml/kg/h, želena vzdrževalna raven f VIII pa 0,5 E/ml (8). Pred leti pa so se ravnali po izkustvenem pravilu, da zagotavlja želeno koncentracijo f VIII 0,5 E/ml infuzijska hitrost 2 E/kg/h (2, 5, 7). Naslednje dni smo infuzijsko hitrost prilagajali dnevno izračunanemu očistku f VIII po prej navedeni formuli, f VIII v plazmi bolnika pa smo določali enkrat dnevno. Želena vzdrževalna koncentracija f VIII je bila pri večji operaciji 0,5 E/ml prvi teden in 0,3 E/ml drugi teden, pri manjši pa ves čas najmanj 0,3 E/ml(8). Pri enem bolniku smo dajali tudi antifibrinolitik do zaceljenja rane.

Določanje faktorja VIII

Faktor VIII smo določali enkrat dnevno s standardno enostopenjsko metodo, ki sloni na aktiviranem delnem tromboplastinskem času (PTČ). Uporabljali smo reagent Ellagicacid, plazmo brez faktorja VIII, kontrolno normalno plazmo in avtomatski koagulometer ACL 300 tvrdke Instrumentation Laboratory Spa Milano.

Rezultati

V obdobju od XII. 94 do III. 95 so trije bolniki s hemofilijo A imeli programirano operacijo. Po operaciji smo vzdrževali hemostatsko raven f VIII z nepretrgano infuzijo f VIII. Podrobnosti o zdravljenju prikazujejo tabele 2. do 5.

Nепretrgano infuzijo f VIII smo vzrževali pri dveh bolnikih 7 dni, pri enem pa 6. Faktor VIII smo pripravljali enkrat dnevno za najmanj 24 ur. Pri določanju dnevne hitrosti nepretrgane infuzije f VIII smo upoštevali izračunani dnevni očistek f VIII v plazmi. Zanimarili smo vsakršno izgubo f VIII v plastični brizgalki in sistemu glede na izsledke raziskav o stabilnosti (8). Očistek f VIII v plazmi se je postopoma zmanjševal in dosegel nizko vrednost 5. dan nepretrgane infuzije pri enem bolniku, pri dveh pa je ostal približno vse dni enak.

Nismo opazovali nobenih neželenih učinkov nepretrgane infuzije.

Tab. 2. Predoperativni odmerki faktorja VIII.

Tab. 2. Preoperatively bolus dose of factor VIII.

Bolnik Patient	E/kg	Skupaj Total (E)	Dosežena raven f VIII* Level of f VIII* (E/ml)
B. J.	50	4500	0,95
C. R.	47	4000	0,97
D. V.	56	4500	1,24

* vzorec krvi odvzamemo 15–30 minut po odmerku

* blood sample is taken 15–30 minute after bolus dose

Tab. 3. Nепretrgana infuzija s faktorjem VIII – prvi dan.

Tab. 3. Continuous infusion of factor VIII – first day.

Bolnik Patient	Infuzijska hitrost Infusion rate (E/kg/h)	Hitrost črpalke Pump rate (ml/h)	Raven f VIII Level f VIII (E/ml)
B.J.	1,85	3,8	0,53
C.R.	2,0	3,5	0,55
D.V.	2,1	3,3	0,55

Tab. 4. Nепretrgana infuzija s faktorjem VIII – drugi do sedmi dan.

Tab. 4. Continuous infusion of factor VIII – second to seventh day.

Bolnik Patient	Infuzijska hitrost Infusion rate (E/kg/h)	Hitrost črpalke Pump rate (ml/h)	Povprečna raven f VIII Average level f VIII (E/ml)
B.J.	1,85–0,9	3,8–1,6	0,48
C.R.	1,7–1,5	3,0–2,8	0,44
D.V.	1,8–1,2	3,3–2,0	0,53

Tab. 5. Predoperativni odmerki in nepretrgana infuzija faktorja VIII.

Tab. 5. Preoperatively bolus dose and continuous infusion factor VIII.

Bolnik Patient	Skupaj Total (E)	E/kg
B. J.	24500	272
C. R.	32678	371
D.V.	29500	373

Razpravljanje

Po naših izkušnjah je nepretrgana infuzija f VIII z mini črpalke varna, učinkovita in ekonomična. Potrebno je le določeno sodelovanje bolnika, da ne prekine infuzije. Edini možni zaplet te metode je tromboflebitis na mestu infuzije, verjetno zaradi lokalnega učinka visokih koncentracij f VIII. Ta zaplet lahko enostavno preprečimo z dodatkom majhnih količin heparina v že pripravljene koncentrat, kar pa ne poveča tveganja za krvavitev (8).

Pri metodi ponavljajočih se kratkotrajnih infuzij f VIII 3–2-krat dnevno dosežemo neposredno po infuziji visoko raven f VIII in visok očistek, ki narašča s povečevanjem časovnega presledka med odmerkoma (2). Z nepretrgano infuzijo f VIII pa se izognemo visokim ravnem f VIII in zmanjšamo porabo f VIII za približno 30 % (1, 2, 8, 9). Očistek se nato postopoma zmanjšuje prvih 5 dni po začetku nepretrgane infuzije f VIII, kar omogoča dodaten prihranek f VIII (8, 9). V drugem tednu nepretrgane infuzije f VIII je očistek ves čas majhen in redne dnevne kontrole ravni f VIII niso več potrebne(8).

Očistek ima dve obdobji. Prvo hitro zmanjšanje koncentracije f VIII po enkratnem odmerku je posledica difuzije beljakovine (f VIII) iz žil, nato pa je odvisen le od biološkega očistka molekule f VIII (2). Prvih 5 dni nepretrgane infuzije se očistek postopoma še zmanj-

šuje, mogoče zaradi nasičenosti celičnih zalog f VIII med nepretrgano infuzijo f VIII(8).

Način nepretrgane infuzije omogoča tudi skrajšanje bivanja v bolnišnici in nadaljevanje nadzorovanega zdravljenja doma, ker niso potrebne redne kontrole ravni f VIII (8). Mini črpalko lahko pripravimo za dva do tri dni, bolnik pa mora biti usposobljen za menjavanje brizgalk in ukrepanje ob alarmu in poučen o menjavi baterij (8). Izgubo krvi med operacijo lahko zmanjšamo tudi z uporabo fibrinskega lepila, po operaciji pa z dajanjem antifibrinolitika (8).

Farmakokinetična raziskava po testnem odmerku f VIII pred operacijo ni potrebna. Hitrost nepretrgane infuzije f VIII prvega dne izračunamo z upoštevanjem očistka 4 ml/kg/h za odrasle in 5 ml/kg/h za otroke, mlajše od 12 let. Ker pa je očitek med nepretrgano infuzijo za 25% manjši kot po enkratnem odmerku, je dovolj, če prvi dan upoštevamo očitek 3 E/ml/h pri odraslih in 4–5 pri otrocih (8). Nepretrgana infuzija f VIII je izredno uporabna metoda za preprečevanje krvavitev po programiranih in nujnih operativnih posegih ter pri obsežnih krvavitvah bolnikov s hemofilijo A, kadar je potrebno vzdrževati višjo raven f VIII najmanj 4 dni (8).

Nepretrgana infuzija f VIII je učinkovita tudi pri bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji in sicer ali za zdravljenje krvavitev, ker občasna kratkotrajna infuzija f VIII lahko ne zasiti inhibitorjev (10), ali pa za sprožitev imunske tolerance (1).

Pri hemofiliji B se upošteva, da 7,5 E f IX/kg/h vzdržuje raven f IX 1 E/ml (2), pri von Willebrandovi bolezni pa hitrost infuzije prilagajamo ravni antigena von Willebrandovega faktorja in ristocetinskega kofaktorja (9). Očitek f VIII se med nepretrgano infuzijo f VIII zmanjša za 50%, ristocetinskega kofaktorja pa celo za 75% ne glede na vrsto koncentrata (9).

Zaključki

Naše prve izkušnje z nadomeščanjem f VIII z nepretrgano infuzijo se ujema s poročili drugih centrov za hemofilijo. Ta način zdravljenja je varen, omogoča racionalnejšo porabo koncentratov faktorjev VIII in IX, je udobnejši za bolnika in cenejši za plačnika. Naše izkušnje pred uvedbo nepretrgane infuzije to potrjujejo, primerjavo izsledkov prikazujeta tabeli 6. in 7. Zato predlagamo čim pogostejšo uporabo nepretrgane infuzije v vseh primerih, ko je potrebno vzdrževati raven faktorjev VIII ali IX vsaj 4 dni. Edino oviro predstavlja razpoložljivost zadostnega števila sorazmerno dragih infuzijskih črpalk.

Literatura

1. Goldsmith JC. Continuous infusion factor VIII (CAFE) therapy for the treatment of hemophilia A: Utilization, details of administration, and complications. In: Ambriz R. XXI international congress of world federation of hemophilia. Mexico city 1994: 42.
2. Bona RD, Weinstein RA, Weisman SJ, Bartolomeo A, Rickles FR. The use of continuous infusion of factor concentrates in the treatment of hemophilia. *Am J Hematol* 1989; 32: 8–13.

Tab. 6. Poraba in aktivnosti f VIII (E/ml) v prvem pooperativnem tednu v skupini 3 operiranih bolnikih z nepretrgano infuzijo faktorja VIII.

Tab. 6. Factor VIII consumption and activities (E/ml) during first postoperative week of 3 patients with continuous of factor VIII infusion.

Vzrok operacije Cause of operation	Prvi teden First week (E/kg)	Najnižja raven Minimal level	Povprečna raven Average level
Artroskopija* kolena Arthroscopy of knee	272	0,38	0,48
Branhiogena cista Branchiogenic cyst	371	0,34	0,44
Odstop mrežnice Retinal detachment	373	0,39	0,53

* f VIII samo 6 dni
f VIII only 6 days

Tab. 7. Poraba in aktivnost faktorja VIII (E/ml) v prvem pooperativnem tednu v skupini 3 bolnikov z občasnimi odmerki f VIII.

Tab. 7. Factor VIII consumption and activities (E/ml) during the first postoperative week of patients with the intermittent f VIII infusion.

Vzrok operacije Cause of operation (E/kg)	Prvi teden First week	Najnižja raven Minimal level	Povprečna raven Average level
Odstranitev osteosintetskega materiala Removing of the osteosynthetic material	640	0,38	0,70
Obsežen hematoma trebuha Huge abdominal hemorrhage	662	0,55	0,96
Sinovektomija kolena Synovectomy of knee	570	0,29	0,41

3. Mc Millan CW, Webster WP, Roberts HR, Blythe WB. Continuous intravenous infusion of factor VIII in classic haemophilia. *Br J Haematol* 1970; 18: 659–667.
4. Blatt PM, White GCH, McMillan CW, Roberts HR. Treatment of anti-factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* 1977; 38: 514–523.
5. Levin J, Ness PM, Bell WR. Continuous infusion of factor VIII concentrate for therapy of hemophilia A. *Blood* 1981; 58: 220a.
6. Hathaway WE, Christian MJ, Clarke SL, Hasiba U. Comparison of continuous and intermittent factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. *Am J Hematol* 1984; 17: 85–88.
7. Weinstein RE, Bona RD, Rickles FR. Continuous infusion of monoclonal antibody-purified factor VIII. *Am J Hematol* 1991; 36: 211–212.
8. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992; 82: 729–734.
9. Martinowitz U, Schulman S, Heim M, Horozowski H, Seligsohn U, Varon D. Superiority of adjusted dose continuous factor VIII infusion (CIF) over bolus injections or fixed dose CIF. In: Ambriz R. XXI international congress of the world federation of hemophilia. Mexico city 1994: 69.
10. Gordon EM, Mungo R, Goldsmith JC. Lingual hemorrhage in a patient with hemophilia A complicated by a high titer inhibitor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15: 107–110.

ERRATA CORRIGE

V suplementu IV, ob 50. letnici prve povojne generacije medicincev je pri članku prof. dr. Antona Jagodica pomotoma izpadla zadnja stran članka, ki jo v celoti objavljamo v tej številki na str. 594. Avtorju in bralcem se uredništvo iskreno opravičuje.

iz iztočnega nazaj v vtočni kanal, kar povzroča vrtnčenje. Posledice teh hemodinamskih sprememb pa še niso preučene. Zelo pomembna je tesna zveza sprednjega lista mitralne zaklopke in aorte, ki jo prikazujemo v našem histološkem preparatu. Če se pojavijo bolezenski procesi na aorti, lahko prizadenejo tudi sprednji list.

Sprednji list mitralne zaklopke pa je tudi blizu vrhu anterolateralne papilarne mišice, membranskemu delu in vrhu mišičnega dela medprekatnega pretina. To prikazujemo v naših preparatih. Če se pojavijo bolezenski procesi na opisanih strukturah, lahko hitro zajamejo tudi sprednjo loputko. Na te morfološke in funkcijske zveze je opozoril že Grant (30).

Zadnji list mitralne zaklopke je v tesni zvezi z zadnjo steno levega preddvora. To zvezo prikazujemo v histološkem preparatu. Bolezenske spremembe levega preddvora prizadenejo tudi zadnjo loputko. Kadar se leví preddvor razširi, se izboči njegova zadnja stena navzad in navzdol. Posledica tega je vlek na zadnji list mitralne zaklopke, zato ne pride do prileganja listov pri zapiranju zaklopke (2).

Iz našega anatomskega prikaza je razvidno, da zadnji list mitralne zaklopke s širokimi vezivnimi trakovi narašča na približno dve tretjini mitralnega obroča. To vezivo se širi skozi prekatno mišičje vse do subepikardnega maščevja in se razplete na zunanji površini miokarda (31). Bolezenski procesi na mitralnem obroču (degeneracijski ali vnetni) in na miokardu zadnje stene kaj lahko prizadenejo zadnjo loputko, ki je v najtesnejši zvezi z opisanimi deli srca.

Oba lista mitralne zaklopke imata ob svojih komisurah vezivna spojila, ki omogočajo njeno popolno zapiranje. Včasih so na teh mestih pomožne loputke. Ta dodatni zapiralni aparat pomaga pri zapiranju zaklopke in tesni njene komisure. Če pride do okvar (vnetnih in degeneracijskih sprememb) ali do poškodb po operacijah, nastane lahko insuficienca mitralnega ustja na prizadeti komisuri (32).

Zaključki

Rezultati lastnih morfoloških preučevanj mitralnega aparata in razpravljanje o njegovi funkcijski anatomiji nam dovoljujejo naslednje sklepe:

1. Mitralni obroč je del mitralnega aparata, ki je aktivno udeležen pri zapiranju mitralne zaklopke. Kontrakcija mitralnega obroča s pomočjo globokih bulbospiralnih mišic zmanjša površino mitralnega ustja.

2. Listi zaklopke, ki vsebujejo mišična vlakna, verjetno aktivno sodelujejo pri apoziciji loputk in preprečujejo izbočenje mitralne zaklopke v leví preddvor med sistolo prekata.

Dokazana raznotera histološka gradnja preddvorne in prekatne strani loputke dokazuje različno fiziološko namembnost vsakega dela:

– rahlejši spongiozni sloj preddvorne strani omogoča prileganje loputke,
– čvrstejši fibrozni sloj prekatne strani pa omogoča premagovanje ogromnih intrakavitarnih pritiskov.

3. Topografsko-anatomski prikaz sprednje loputke, kako razmeji vtočni in iztočni kanal levega prekata, je imel namen dokazati, da bolezenska prizadetost te loputke lahko docela spremeni hidrodinamične razmere v levem prekatu. To pa zahteva posebno raziskovalno delo.

Tesna povezanost sprednje loputke z aorto, njena lega blizu zgornjega mišičnega dela prekatnega pretina in glave anterolateralne papilarne mišice ima za posledico, da bolezenski procesi opisanih struktur prizadenejo hkrati tudi sprednji list mitralne zaklopke.

4. Dokazana je tesna anatomska povezanost zadnjega lista mitralne zaklopke z zadnjo steno levega preddvora. Bolezenske spremembe levega preddvora vplivajo na lego zadnjega lista tako,

da ne pride do dobrega prileganja s sprednjim listom in da verjetno porušijo mehanizem atriogenega zapiranja mitralne zaklopke.

5. Prikazan je tudi sistem prekrvitve papilarnih mišic, ki dobivata kri iz obeh glavnih koronarnih arterij prek arterij razreda B in subendokardnega pleteža. Povečan intramuralni sistolični tlak zmanjšuje pretok krvi v teh arterijah, ki potekajo transmuralno. Zvišan končni diastolični tlak v levem prekatu zmanjšuje prekrvljenost subendokardnega pleteža.

6. Potrjen je poseben način povezave med trabekularno strukturo proste stene miokarda in papilarno mišico, kar ji verjetno omogoča določeno funkcijsko samostojnost.

Stik med papilarno mišico in hordo dokazuje posebne, doslej verjetno še ne zadovoljivo raziskane strukture, ki omogočajo čvrsto anatomsko in funkcijsko povezavo.

Literatura

- Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 1972; 46: 227-39.
- Levy MJ, Edwards JE. Anatomy of mitral insufficiency. *Progr Cardiovasc Dis* 1962; 5: 119-44.
- Smith HL, Essex HE, Baldes EJ. A study of the movements of the heart and of the heart sounds. *Ann Intern Med* 1950; 33: 1357-9.
- Montiel M. Muscular apparatus of the mitral valve in man and its involvement in left-sided cardiac hypertrophy. *Amer J Cardiol* 1970; 26: 341-4.
- Lam JHC, Ranganathan N, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the human mitral valve: I. Chordae tendineae: a new classification. *Circulation* 1970; 41: 449-58.
- Arun KM, Langston M Jr, Cohn KE, Selzer A, Kerth WJ. Combined papillary muscle and left ventricular wall dysfunction as a cause of mitral regurgitation. *Circulation* 1971; 44: 174-80.
- Brest AN, Moyer JH. Cardiovascular disorders. Philadelphia: F. A. Davis Comp., 1968: 64-4.
- Velepič M. Anastomoze koronarnih arterij. Sklad Borisa Kidriča. Ljubljana 1965.
- Estes EH, Entman ML, Dixon HB, Hackel DB. The vascular supply of the left ventricular wall. *Amer Heart J* 1966; 71: 58-67.
- Estes EH, Dalton FM, Entman ML, Dixon HB, Hackel DB. The vascular supply of the left ventricular wall. *Amer Heart J* 1966 b; 71: 356-62.
- Bargmann W, Doerr W. Das Herz des Menschen. Stuttgart: Thieme, 1963: 88-164.
- Burch GE, DePasquale NP. Time course of tension in papillary muscles of heart. *J Amer Med Ass* 1965; 192: 117-20.
- Davis PKB, Kinmouth JB. The movements of the annulus of the mitral valve. *J Cardiovasc Surg* 1963; 4: 427-31.
- van Bogaert A, van Genabeek A, Arnoldy M, Wauters J, van der Henst H. Etude du moment exact de fermeture des valvules mitrales. *Arch Mal Coeur* 1968a; 61: 770-83.
- van Bogaert A. Role of the genesis of normal heart sounds. *Cardiologia* 1968 b; 52: 330-9.
- van Bogaert A, van Genabeek A, Arnoldy M, Wauters J, van Bogaert PP. Necrose des muscles papillaires du ventricule gauche. *Arch Mal Coeur* 1969; 62: 1201-18.
- Hurwitz JR, Turner KB, Mudge GH et al. Mitral stenosis. Combined staff clinic. *Amer J Med* 1953; 14: 216-30.
- Wiggers CJ. Cardiac output, stroke volume and stroke work. In: Luisada AA ed. Cardiovascular functions. New York: McGraw-Hill, Book Comp., 1962: 81-91.
- Rushmer RF. Cardiac diagnosis. Philadelphia and London: Sanders. 1956: 5-5.
- Winters WL. Normal and abnormal heart valve function. In: Brest AN, Moyer JE eds. Cardiovascular disorders. Philadelphia: F. A. Davis Comp., 1968: 63-78.
- Sonnenblick EH, Napolitano LM, Daggett WM, Cooper T. An intrinsic neuromuscular basis for mitral valve motion in the dog. *Circulation Res* 1967; 21: 9-15.
- Cooper T, Napolitano LM, Fitzgerald JT et al. Structural basis of cardiac valvular function. *Ach Surg* 1966; 93: 767-71.
- Langman J, van Mierop LHS. The development of the cardiovascular system. In: Moss AJ, Adams FH eds. Heart disease in infants, children and adolescents. Baltimore: The Williams & Wilkins Co., 1968: 18, 19.
- Davila JC, Palmer TE. The mitral valve. *Ach Surg* 1962; 84: 174-98.
- Burch GE, DePasquale NP, Phillips JH. The syndrome of papillary muscle dysfunction. *Amer Heart J* 1968; 75: 399-415.
- Puff A. Der funktionelle Bau der Herzkammern. Thieme, 1960: 68-76.
- Breneman GM, Drake EH. Ruptured papillary following myocardial infarction with long survival. *Circulation* 1962; 25: 862-8.
- Arosema E, Moller JH, Edwards JE. Scarring of the papillary muscles in left ventricular hypertrophy. *Amer Heart J* 1967; 74: 446-52.
- Tendler J. Anatomie des Herzens: Handbuch der Anatomie des Menschen. Bandleben Gustav Fischer, 1913: 84. In: Lam JHC et al. Morphology of the human mitral valve. *Circulation* 1970; 41: 455-5.
- Grant EP. Architectonics of the heart. *Amer Heart J* 1953; 46: 405-31.
- Schoenmackers J, Lopez-Campos JL, Tangl P, Heinze H. Degenerative Veränderungen in Annulus fibrosus und Nachbarschaft der Segelklappen mit und ohne Verkalkung. *Basic Res Cardiol* 1973; 68: 52-72.
- Ranganathan N, Lam JHC, Wigle ED, Silver MD. Morphology of the human mitral valve: II. The valve leaflets. *Circulation* 1970; 41: 459-67.

Pregledni prispevek/Review article

DOLOČANJE ŠTEVILA RETIKULOCITOV V KLINIČNI HEMATOLOGIJI

RETICULOCYTE COUNTING: THE PLACE IN CLINICAL HAEMATOLOGY

Irena Preložnik-Zupan, Peter Černelč

Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1995-10-13, sprejeto 1995-10-25; ZDRAV VESTN 1995; 64: 595-8

Ključne besede: retikulociti; pretočna citometrija; fluorokromi; indeks zrelosti retikulocitov; anemije

Key words: reticulocytes; flow cytometry; fluorescent dyes; reticulocyte maturity index; anaemias

Izvleček – Izhodišča. Retikulociti so celice rdeče vrste v končnem obdobju dozorevanja. Določitev števila retikulocitov v krvi je indirektni način za oceno obsega nastajanja eritrocitov v kostnem mozgu. Štetje retikulocitov s svetlobnim mikroskopom je zamudno in nenatančno. Danes se uveljavljajo načini določanja števila retikulocitov s pretočnim citometrom. To omogočajo fluorescenčna barvila kot so tioflavin T, pironin Y, akridin oranž, etidium bromid, tiazol oranž ali auramin oranž.

Abstract – Background. The reticulocytes represent the penultimate maturation phase of erythroid cells. The reticulocyte count is a good index of erythropoietic activity. Commonly used microscopic counting technique is time-consuming and the precision is poor. Recently flow cytometric reticulocyte analysis has been developed and today it is becoming an increasingly popular method for quantification of reticulocytes.

These can be accomplished by using thioflavin T, pyronin Y, acridine orange, ethidium bromide, thiazole orange or auramine orange.

Zaključki. V tem prispevku je pregled zgradbe in razvoja retikulocitov, prepoznavanje in načini določanja števila retikulocitov s povdankom na uporabi pretočnega citometra.

Conclusions. This review will recount anatomy and physiology of reticulocytes, the identification and counting of these cells with different methods, mainly with flow cytometry.

Uvod

Retikulociti

Prvič je retikulocite opisal Erb leta 1863 (1). Opazil je zrnca v mnogih eritrocitih ljudi ali živali po krvavitvi. Zaradi tega jih je imenoval prehodne oblike eritrocitov. 1885 leta je Erlich (2) barval eritrocite z metilenskim modrilom in opazil v nekaterih celicah rahlo mrežasto zgradbo. Menil je, da je to »progressivna koagulacijska nekroza strome«. Že leta 1891 je Smith (3) opisal eritrocite, ki po obarvanju z metilenskim modrilom vsebujejo mrežasto snov kot mlajše celice in ne degenerativne oblike.

V začetku tridesetih let je Heilmeyer objavil klasični opis dozorevanja retikulocitov (4), ki ga uporabljamo še danes. Temelji na obliki in notranji zgradbi retikulocitov pri različnih stopnjah zrelosti. Retikulocite je razdelil v štiri skupine in jih označil od I-IV (tab. 1, sl. 1). Temu je dodal še skupino 0 v kateri so normoblasti, ki še imajo jedro, ob jedru pa gosto mrežasto zgradbo.

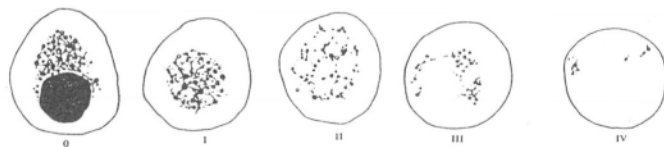
Zaradi natančnosti pri ločevanju retikulocitov od zrelih eritrocitov, so v zgodnjih 80-ih letih objavili definicijo retikulocitov (5, 6). Retikulociti so celice rdeče vrste brez jedra, ki imajo po barvanju z novim metilenskim modrilom ali briljantnim krezilnim modrilom, dva ali več modrih zrnec.

Razvoj retikulocitov

Retikulociti so celice rdeče vrste v končnem obdobju dozorevanja. Nastanejo iz ortokromatičnega normoblasta, ko ta izgubi jedro.

Tab. 1. Stopnje dozorevanja retikulocitov po Heilmeyerju.

Stopnje	Delež v krvi	Opis celic
I	0,001	Nezrele celice brez jedra, z gosto mrežasto zgradbo
II	0,07	Bolj širok in razpuščen mrežasti vzorec
III	0,32	Ostanki mreže
IV	0,61	Samo posamezna zrnca



Sl. 1. Stopnje dozorevanja retikulocitov od 0 do IV po Heilmeyerju.

Jedro fagocitirajo makrofagi. Retikulociti nato prehajajo iz kostnega mozga skozi endotelijske celice venskih sinusoidov v kri. Mlajši retikulociti vsebujejo mitohondrije, malo število ribosomov, centriol in ostanke Golgijevih teles. Ti organi pa vsebujejo ribonukleinsko kislino (RNA), ki jo lahko obarvamo s supravitalnimi barvili. Po barvanju nastanejo intenzivno modri »precipitati«, ki so zelo različno oblikovani. Njihova urejenost je odvisna od zrelosti retikulocita. Imenovali so jih retikulum, granulofilamentozna snov ali retikulofilamentozna snov (7). Od tukaj izhaja ime retikulocit.

Dozorevanje retikulocitov normalno traja tri do štiri dni. Običajno se zadržujejo v krvi le zadnjih 24 ur, ves preostali čas dozorevajo

v kostnem mozgu (5, 8–11). V času dozorevanja retikulocitov mitohondriji, ribosomi in drugi organeli razpadejo. Nastanejo zreli eritrociti.

Število retikulocitov v krvi

Število retikulocitov v krvi je posledica (12):

- hitrosti izplavljanja iz kostnega mozga,
- stopnje zrelosti retikulocitov, ki se sproščajo iz kostnega mozga,
- hitrosti razpada retikuluma.

V večini primerov obstoja linearno razmerje med absolutnim številom retikulocitov v krvi in nastajanjem eritrocitov v kostnem mozgu. Po krvavitvi ali hemolizi nastopi intenzivnejša razrast kostnega mozga. V kri se sproščajo mlajši, t.i. »shift« retikulociti. To so retikulociti skupin I–III po Heilmeyerju, ki jih običajno v periferni krvi ni ali so le posamezni. Njihov čas dozorevanja v kostnem mozgu se skrajša, v krvi pa podaljša. Pri podaljšanem dozorevanju v krvi se absolutno število retikulocitov zveča brez linearnega povečanja eritropoeze v kostnem mozgu. Za oceno obsega nastajanja eritrocitov v kostnem mozgu pa smemo teoretično šteti le retikulocite četrtega dne dozorevanja. Opravljene so bile številne raziskave za popravek števila retikulocitov v primeru pojava »shift« retikulocitov (13, 14), vendar brez uspeha. V praksi trenutno naredimo popravek tako, da pri srednje hudih in hudih anemijah z zvečanim nastajanjem eritrocitov absolutno število retikulocitov v krvi delimo z dve.

Pomen določanja števila retikulocitov

Število retikulocitov v krvi je posredni kazalec obsega nastajanja eritrocitov (učinkovita eritropoeza) v kostnem mozgu (5, 8–11, 14). Omogoča nam:

- razlikovanje anemij zaradi zmanjšane proizvodnje eritrocitov (aplastična anemija, mielofizična anemija, anemija zaradi pomanjkanja železa, megaloplastna anemija) od anemij zaradi zvečane razgradnje ali izgube eritrocitov (hemolitične anemije in anemije po krvavitvi),
- oceno uspešnosti zdravljenja anemij,
- oceno obnovitvene sposobnosti kostnega mozga po zaviralnem delovanju zdravil in presaditvi kostnega mozga.

Določanje števila retikulocitov s svetlobnim mikroskopom

V mnogih laboratorijih še danes uporabljamo običajen način prikaza in štetja retikulocitov s svetlobnim mikroskopom (5, 14–17). Celice supravitalno (ko imajo še nekaj biološke aktivnosti) obarvamo z briljantnim krezilnim modrilom ali novim metilenskim modrilom. Rastopino barvila pripravimo iz 1 g barvila in 100 ml citratne fiziološke rastopine. V epruveto nato odpipetiramo 100 µL reagenta in 100 µL venske krvi z EDTA. Vzorce inkubiramo 15–20 minut pri 37°C. Nato napravimo razmaze na objektnem steklu, jih posušimo in pregledamo v mikroskopu z imerzijsko povečavo. Poiščemo predele, kjer se eritrociti ne prekrivajo in preštejemo število retikulocitov na 1000 eritrocitov. Upoštevamo retikulocite z najmanj dvema zrcema (5).

Izsledke izrazimo kot relativno število ali odstotek vseh eritrocitov. Natančnejše je absolutno število retikulocitov, ki ga dobimo tako, da relativno število retikulocitov pomnožimo s številom eritrocitov v istem vzorcu (8).

$$\text{Št. retikulocitov/L} = \frac{\text{Retikulociti (\%)} \times \text{Št. Eri/L}}{100}$$

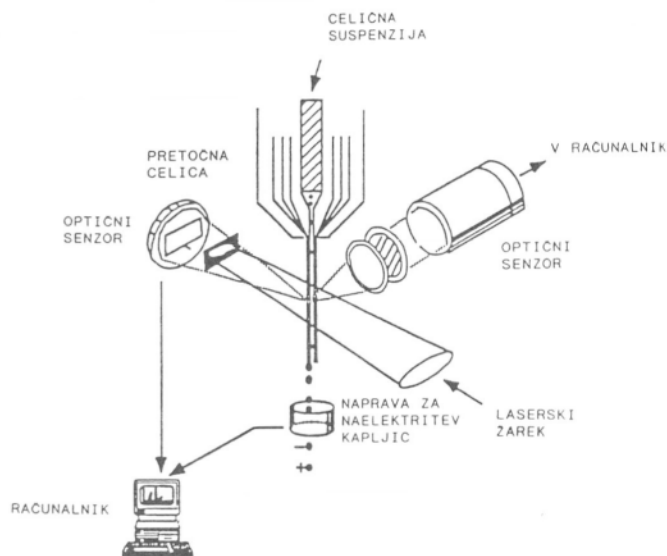
Referenčne vrednosti so 0,2–2,0 in v absolutnem številu 21–94 × 10⁹/L (8).

Ocena števila retikulocitov v svetlobnem mikroskopu

Število retikulocitov v krvi niha diurnalno, dnevno in sezonsko. Vendar te spremembe niso statistično pomembne (18). Pomemben vpliv na število retikulocitov imajo napake pri določanju retikulocitov (14, 19). Koeficient variacije znaša po podatkih v literaturi med 25 in 48% (5). Glavni viri napak so zaradi majhnega vzorca prešteti celic. Med laboratoriji je različna definicija retikulocitov razvojne stopnje IV po Heilmeyerju, ki jim pripada 60% retikulocitov v krvi. K natančni oceni stopnje IV prispevajo še vključki v eritrocitih, kot so Howell-Jollijeva telesca, Heinzova telesca, Pappenheimerjeva telesca in precipitanti barvila.

Določanje števila retikulocitov s pretočnim citometrom

S pretočnim citometrom (sl. 2) hitro in natančno določimo število retikulocitov v vzorcu krvi.



Sl. 2. Shema pretočnega citometra.

Osnovno načelo pretočne citometrije je, da suspenzija celic, v našem primeru kri, potuje v izotonični rastopini skozi ozko režo v pretočni celici mimo laserskega vira svetlobe, ki osvetli vsako celico posebej. Sistem sprejemnikov beleži podatke o celici (20).

Fluorescenčna barvila

Oceno retikulocitov s pretočnim citometrom nam omogočajo fluorescenčna barvila. Fluorescenčnih barvil je veliko. Vsa imajo lastnost, da se vežejo na RNA v celicah. Prisotnost RNA v retikulocitih omogoča njihovo ločevanje od zrelih eritrocitov. Med barvili so pironin Y (21), akridin oranž (22), propidium jodide, tioflavin T (23), tiazol oranž (24), auramin oranž (25) in etidium bromid (26). Barvilo prehaja skozi celično membrano in se močno veže na nukleinske kisline. Nastane kompleks, ki pri osvetlitvi z laserskim žarkom oddaja svetlobo oz. fluorescira.

Določitev najprimernejšega barvila za klinično, rutinsko določanje retikulocitov ni enostavna. Idealno barvilo je specifično za RNA, po vezavi omogoči visoko ločljivost retikulocitov, je stabilno in ima kratek inkubacijski čas. Vendar takšnega barvila ni. V vsakem laboratoriju morajo izbrati sebi primerno barvilo. Pri tem morajo upoštevati vrsto pretočnega citometra, ki ga imajo na razpolago, število vsakodnevnih testiranj vzorcev krvi, populacijo bolnikov, način dela. Tioflavin T zahteva veliko natančnost pri inkubaciji. Ugoden je za tiste laboratorije, ki imajo pretočne citometre z

živosrebrno svetilko. Pironin Y, etidium bromid in propidium jodid ne prehajajo skozi membrano živih celic. Med postopkom barvanja je zato potrebna fiksacija celic, ki omogoči prehajanje barvil v celice. To podaljša in podraži delo ter zmanjša klinično uporabnost. (27). Auramin oranž ima zelo kratko inkubacijsko dobo, vendar močno onesnaži pretočne cevi v pretočnem citometru in je zato potrebno močno in dolgo časa spirati aparat. Uporablja se v avtomatičnih retikulocitnih števecih. Akridin oranž ima majhno ločljivost po vezavi na RNA (več 100 krat manjšo kot tiazol oranž). Za pretočne citometre, ki imajo laser kot vir svetlobe, danes največ uporabljajo tiazol oranž. Lee in sodelavci (24) so ga leta 1986 opisali kot novo barvilo za določanje retikulocitov s primernimi lastnostmi za pretočni citometer. Po barvanju omogoči visoko ločljivost retikulocitov. Stabilno obarva retikulocite v 30–90 minutah. Priprava barvila je preprosta. Je vitalno barvilo. Ne zahteva posebnega postopka fiksacije celic med barvanjem. Rezultat lahko odčitamo še po nekaj urah in ni napak. Načinov barvanja vzorcev krvi s tiazol oranžem je več. Laboratoriji, ki imajo pretočne citometre tovarne Becton Dickenson običajno uporabljajo tovarniško pripravljen reagent Retic-count. Drugi priredijo način barvanja svojemu pretočnemu citometru (28). Matično raztopino barvila pripravijo iz suhe snovi, ki jo raztopijo v metanolu. Ta se nato shrani v temi pri temperaturi -20° C. Delovno raztopino pripravijo z mešanjem matične raztopine in fosfatnega pufra, pri pH 7,4. Ta raztopina se nato centrifugira, da se odstranijo vsi delci, ki lahko motijo štetje. Shranjujemo jo v temi pri temperaturi 4° C. Raztopina je primerna za uporabo približno teden dni.

V dve epruveti odpipetiramo vzorec krvi. V prvo dodamo delovno raztopino tiazol oranža, v drugo pa fosfatni pufer. V prvi epruveti je torej vzorec krvi, obarvan s tiazol oranžem, ki mu želimo določiti število retikulocitov, v drugi je neobarvana kontrolna kri, ki ji želimo določiti količino avtofluorescence. Količino fluorescence s pretočnim citometrom določimo najprej neobarvani kontrolni krvi in nato vzorcju krvi, obarvanem s tiazol oranžem. Retikulociti so definirani kot celice rdeče vrste, ki imajo po barvanju s tiazol oranžem intenzivno fluorescence večjo kot 99,9% celic pri neobarvani kontrolni krvi.

Indeks zrelosti retikulocitov

Davis in Bigelow sta opisala dodaten neodvisen kazalec ocene eritropoeze, ki ga omogoča pretočni citometer in barvanje retikulocitov s tiazol oranžem (29).

Intenziteta fluorescence v posamezni celici je sorazmerna količini RNA v njej. Ta podatek pa nam pove starost retikulocitov in so ga poimenovali indeks zrelosti retikulocitov (reticulocyte maturity index – RMI). Nekateri pretočni citometri imajo možnost razvrstitve retikulocitov v tri skupine glede na količino RNA in s tem določanja starosti: šibka fluorescenca – dozorele celice, srednja fluorescenca – mlade celice, intenzivna fluorescenca – zelo mlade celice (30).

Ocena števila retikulocitov s pretočnim citometrom

Metoda je natančnejša od določanja števila retikulocitov s svetlobnim mikroskopom. Pretočni citometer šteje s hitrostjo več sto celic na sekundo. Z njim preštejemo v povprečju od 30000 do 50000 celic v vzorcju. Zato je primeren za določanje števila retikulocitov v vzorcih z majhnim številom retikulocitov (30). Koeficient variacije je manjši kot pri štetju s svetlobnim mikroskopom. Ponovljivost ocene števila retikulocitov s pretočnim citometrom v istem laboratoriju je velika, saj je koeficient variacije pod 20% za vzorce z normalnim številom retikulocitov in 5–10% za vzorce z zvečanim številom retikulocitov (31). Pri zmanjšanjem število retikulocitov je koeficient variacije temu primerno večji. Močno je odvisen od vrste pretočnega citometra in vrste barvila. Nobes in Carter (28) menita, da metoda ni primerna za štetje majhnega števila retikulocitov. Če gledamo ponovljivost ocene števila reti-

kulocitov s pretočnim citometrom med različnimi laboratoriji, se koeficient variacije spremeni zaradi uporabe različnih pretočnih citometrov, različnih barvil in različnih programov za obdelavo podatkov. Najboljše rezultate sedaj daje avtomatični retikulocitni števec Sysmex R-1000 Analyser, japonske firme TOA Medical Electronics in z uporabo barvila auramine orange (31).

Pomanjkljivosti metode

Specifičnost metode zmanjšuje različen celični material, ki vsebuje nukleinske kisline. Nobeno barvilo ni specifično za RNA, enako dobro se veže tudi na DNA. Pogosti moteči vzroki so zvečano število levkocitov, skupki trombocitov in gigantski trombociti, normociti, avtofluorescenca in Howell-Jollyjeva telesca (32). Medtem, ko lahko vpliv prvih treh odstranimo z dodatnim »gatingom« na pretočnem citometru, pa je v primeru zadnjih dveh po van Hove in sodelavcih (32) potrebno preveriti število retikulocitov še s svetlobnim mikroskopom. Nobes in Carter (28) menita, da niti levkocitoza nad $400 \times 10^9/L$, niti Howell-Jollyjeva telesca ne vplivajo na število retikulocitov. Tabela 2 nam prikazuje različne vzroke, ki zmanjšujejo natančnost določanja številčne koncentracije retikulocitov s pretočnim citometrom. V teh primerih je priporočeno preveriti število retikulocitov v svetlobnem mikroskopu (33).

Tab. 2. Različni vzroki, ki zmanjšujejo natančnost določanja števila retikulocitov s pretočnim citometrom (33).

Celice	Celični vključki	Drugi vzroki
Skupki trombocitov	Howell-Jollyjeva telesca	Avtofluorescenca pri porfiriji
Gigantski trombociti	Heinzova telesca	hladni aglutinini
Levkocitoza in delci levkocitov	Pappenheimerjeva telesca	
Normoblasti	paraziti (malaria)	

Zaključek

Določitev števila retikulocitov je preprost način za oceno obsega nastajanja eritrocitov v kostnem mozgu. V večini laboratorijev določajo število retikulocitov s svetlobnim mikroskopom z uporabo supravitalnih barvil. Vse pogosteje pa danes uporabljamo za določanje števila retikulocitov pretočni citometer in fluorescenčna barvila. Metoda je natančnejša, poleg tega pa omogoča določanje indeksa zrelosti retikulocitov. Od fluorescenčnih barvil uporabljamo najbolj pogosto tiazol oranž, ki stabilno obarva in omogoči dobro ločljivost retikulocitov od zrelih eritrocitov. V zadnjih dveh letih so pri Coulter-ju razvili nov hematološki analizator. Po obarvanju celic z novim metilenskim barvilom določimo poleg krvne slike tudi število retikulocitov.

Literatura

1. Erb W. Zur Entwicklungsgeschichte der roten Blutkörperchen. Virchows Arch Pathol Anat Physiol 1865; 34: 138–93.
2. Erlich P. Über einige Beobachtungen am anemischen Blut. Berl Klin Wschr 1881; 18: 43–3.
3. Smith T. On changes in the red blood cell corpuscles in the pernicious anemia of Texas cattle fever. Trans Assoc Am Phys 1891; 6: 263–3.
4. Heilmeyer L, Westhauser R. Reifungsstadien an ueberlebenden Reticulocyten in vitro und ihre Bedeutung für die Schätzung der taglichen Haemoglobinproduktion in vivo. Ztsch Klin Med 1932; 121: 361–655.
5. Gilmer PR, Koepke JA. The reticulocytes. An approach to definition. Am J Clin Pathol 1976; 66: 262–7.
6. National committee for clinical laboratory standards. Method for reticulocyte counting; Proposed Standard. NCCLS Document H16-P. Villanova: NCCLS, 1985: 225–31.
7. Marshall PN. Reticulation, polychromasia and stippling of erythrocytes. Microscopica Acta 1978; 81: 89–9.
8. Andoljšek A. Bolezni krvi in krvotvornih organov. V: Kocijančič A, Mrevlje F. Interna medicina. Ljubljana: EWO, 1993: 974–1030.
9. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Ljubljana: DDU Univerzum, 1983: 11–56.

10. Bunn HF. Anemia. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. Vol 2. New York: McGraw Hill, 1994: 313-7.
11. Brian SB, Janine BG, Ernest B. Morphology of erythron. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA eds. *Hematology*. New York: McGraw Hill, 1990: 297-309.
12. Baldini M, Pannacciulli I. The maturation rate of reticulocytes. *Blood* 1960; 15: 614-29.
13. Houwen B. Reticulocyte maturation. *Blood Cells* 1992; 18: 167-86.
14. Koepke JF, Koepke JA. Reticulocytes. *Clin lab haemat* 1986; 8:169-79.
15. Peebles DA, Hochberg A, Clarke TD. Analysis of manual reticulocyte counting. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 713-7.
16. Erslev AJ. Reticulocyte enumeration. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA eds. *Hematology*. New York: McGraw Hill, 1990: 1702-3.
17. Dacie JV, Lewis SM. *Practical Haematology*. London: Churchill Livingstone 1984: 58-61.
18. Lowenstein L. The mammalian reticulocyte. *Int rev cytol* 1959; 8: 135.
19. Savage RA, Skoog DP, Rabinovitch A. Analytic inaccuracy and imprecision in reticulocyte counting: a preliminary report from the College of American Pathologists reticulocyte project. *Blood Cells* 1985; 11: 97-112.
20. Žontar D, Čemelč P. Uporaba pretočne citometrije v klinični hematologiji. *Zdrav Vestn* 1993; 9: 393-5.
21. Tanke HJ, Rothbarth PH, Vossen JM, Koper GJ, Ploem JS. Flow cytometry of reticulocytes applied to clinical hematology. *Blood* 1983; 61: 1091-7.
22. Seligman PA, Allen RH, Kirchanski SJ, Natale PJ. Automated analysis of reticulocytes using fluorescent staining with both acridine orange and an immunofluorescence technique. *Am J Hematol* 1989; 14: 57-66.
23. Metzger DK, Charache S. Flow cytometric reticulocyte counting with thioflavin T in a clinical hematology laboratory. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 540-4.
24. Lee LG, Chen CH, Chin La. Thiazole orange: a new dye for reticulocyte analysis. *Cytometry* 1986; 7: 508-17.
25. Tatsumi N, Tsuda I, Kojima K, Niri M, Setoguchi K. An automated reticulocyte counting method: preliminary observations. *Med Lab Sci* 1989; 46: 157-60.
26. Corash L, Rheinschmidt M, Lieu S, Meers P, Brew E. Enumeration of reticulocytes using fluorescence activated flow cytometry. *Pathol Immunopathol Res* 1988; 7: 381-94.
27. Davis BH, Bigelow NC. Clinical flow cytometric reticulocytes analysis. *Pathobiol* 1990; 58: 99-106.
28. Nobes PR, Carter AB. Reticulocyte counting using flow cytometry. *J Clin Pathol* 1990; 43: 675-8.
29. Davis BH, Bigelow NC. Flow cytometric reticulocyte quantification using thiazole orange provides clinically useful reticulocyte maturity index. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 684-9.
30. Tarallo P, Humbert JC, Mahassen P, Fournier B, Henny J. Reticulocytes: biological variations and reference limits. *Eur J Haemat* 1994; 53: 11-5.
31. Davis BH, Bigelow NC, Koepke JA et al. Flow cytometric reticulocyte analysis. Multiinstitutional interlaboratory correlation study. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 468-77.
32. van Hove L, Goossens W, van Duppen V, Verwilghen RL. Reticulocyte count using thiazole orange. A flow cytometry method. *Clin Lab Haemat* 1990; 12: 287-99.
33. National committee for clinical laboratory standards. Reticulocyte counting by flow cytometry; Proposed guideline. NCCLS document H44-P. Villanova: NCCLS, 1993: 1-25.

Jubileji

PROF. DR. STJEPAN BUNTA, DR. MED.
– 65-LETNIK

Marko Demšar

Zapis ob jubileju ni nepotrebna predstavitev cenjenega kolega bralcem Zdravniškega vestnika. Je le prilika, da prelistamo in uredimo že znano o sodobniku, ki je s svojim strokovnim delom oplemenitil dermatologijo, kot odličan organizator pa v Slovenskem zdravniškem društvu in Zdravniškem vestniku postavil merila, ki še niso pozabljena.

Z medicino se je srečal že pred letom 1954, ko se je vpisal na Medicinsko fakulteto v Ljubljani. Tri leta pred tem je z odliko končal vojnosanitno šolo v Beogradu in nato ostal v njej kot predavatelj za prvo pomoč in praktični pouk kirurgije. Leta študija medicine so se zaključila 1960., obveznost do štipenditorja pa ga je vezala na vojaško saniteto tudi po letu 1967, ko je opravil izpit iz dermatovenerologije in takoj prevzel vodenje oddelka Vojne bolnice v Ljubljani. Kasneje je postal za daljšo dobo tudi njen upravnik, pozneje pa je vodil še komisijo za strokovno in raziskovalno dejavnost vojnosanitne službe. Leta 1983 je dobil položaj svetnika za razvoj in sodelovanje vojne sanitete ter javnega zdravstva v Sloveniji. Upokojitev leta 1987 ga je odrešila administrativnih dolžnosti, njegova strokovna aktivnost pa sega še v današnje dni.



Prof. Bunta je že leta eden najbolj poznanih in med pacienti priljubljenih dermatologov. Pa ne zaradi modne aktualnosti njegove stroke. Temelj njegove strokovne priznanosti je v odgovornem delu, ki se je iz neposrednega stika z bolniki razširjalo na mnogotere spremljajoče dejavnosti.

Ljubezen do kirurgije je uveljavil v dermatologiji tako, da je vanjo uvedel (za tisti čas) novosti na področju operativne dermatologije in angiologije. Logično nadaljevanje njegove zagrizene delavnosti je več kot 150 raziskovalnih in strokovnih prispevkov, od tega dobršno število v tujem slovstvu, soavtorstvo treh knjig ter avtorstvo več desetih recenzij in strokovnih poročil.

Njegovo pero in beseda pa nista služila samo strokovnemu občinstvu: v enaki meri jih je namenjal tudi drugim. Od študentskih let dalje je nepogrešljiv in spoštovan predavatelj, pisec in organizator zdravstvenovzgojne dejavnosti. Rdeči križ, Delavska univerza, RTV, kdo bi vse vedel, za koga je napisal nekaj sto poljudnoznanstvenih prispevkov ter koliko stotin je bilo njegovih odgovorov v zdravniških rubrikah časopisov in revij. Še vedno je v arhivih 16 izobraževalnih filmov, za katere je napisal scenarije in sodeloval pri njihovi realizaciji.

Pot do rednega profesorja MF je bila tlakovana z množico vabil za strokovne nastope na drugih medicinskih fakultetah: Kairo, Leninograd, Köln, Budimpešta, Beograd, Skopje, Sofija je samo nekaj takih postaj, njegova predavanja iz dermatologije, angiologije ter

dermatokirurgije pa so poslušali udeleženci kongresov malodane po vsem svetu. Še danes ne odkloni povabila za sodelovanje na podiplomskih seminarjih za farmacevte v Sloveniji.

Komur »je dano«, se ne povzpne na vrh samo v svoji stroki, ampak enakovredno uspeva tudi na drugih področjih. Za našega jubilanta to zagotovo velja v polni meri. S svojim delom je dal pečat študentskima organizacijama na MF (takrat so bili prvi Dnevi medicincev) in Univerzi, v poslanskih klopeh (kdo se ne spominja socialnozdravstvenega zbora?) je imel vizijo dobro organiziranega zdravstva. O kakršnemkoli mrtvulu v vrstah Slovenskega zdravniškega društva ne more biti govora v osmih letih, ko mu je kot njegov generalni sekretar neumorno poganjal kolesje in mimo tega 7 let sourejal ZV. K temu dodajmo še štiri leta sekretarstva Združenja dermatologov Jugoslavije in 10 let sourejanja Acta dermatovenerologica Iugoslavica!

V njegovem pristopu do slehernega bolnika, pa tudi študenta, specializanta ali podiplomca je bilo vedno nekaj prizadevnega in izrazito človeškega. Številna častna članstva, odlikovanja in priznanja (med drugim tudi priznanje dr. Jožeta Potrča) ga niso v ničemer spremenila, ostal je v najzlahnejšem pomenu besede – kolega. In kaj bi življenje brez prijateljev? Prof. Bunta jih ima tudi med zdravniki mnogo, ki smo zaradi tega prijateljstva bogatejši. Najino 41-letno druženje pa mi dovoljuje, da v imenu vseh zaželim: še na mnoga leta!

Nekrologi

IN MEMORIAM
PROF. DR. MARIJ AVČIN (1913–1995)

Ciril Kržišnik

Težko smo se sprijaznili z dejstvom, da med nami ni več prof. dr. Marija Avčina, enega od pionirjev in najuglednejših strokovnjakov na področju pediatrije v Sloveniji.

Prof. dr. Marij Avčin se je rodil v Ljubljani 9. decembra 1913, kjer je tudi pričel s študijem medicine in ga končal v Zagrebu leta 1938. Leta 1942 je opravil specialistični izpit iz pediatrije in se skupaj s prof. Derčem posvetil Pediatrični kliniki in Katedri za pediatrijo na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Poleg kurativne medicine ga je zanimala tudi preventiva in socialna pediatrija in se je tako udeležil podiplomskega izpopolnjevanja, ki ga je organiziral UNICEF v Veliki Britaniji. Na podlagi mednarodnih izkušenj je v Sloveniji sodeloval pri uvedbi številnih pediatričnih oddelkov v regionalnih bolnišnicah in pediatrične dispanzerske mreže. Nadvse pomembna in revolucionarna v tistih časih je bila njegova odločitev, da je potrebna strokovna usmeritev v subspecialna področja pediatrije. Tako je omogočil svojim sodelavcem izpopolnjevanje v tujini in formiranje usmerjenih strokovnih enot Pediatrične klinike. To je bilo možno šele po letu 1956, ko se je Pediatrična klinika preselila iz Ulice stare pravde na Vrazov trg. Pediatrično kliniko so v tistih časih obiskovali številni tuji državniki in ugledni pediatri, kot prof. Lightwood iz Londona in prof. Débré iz Pariza.

Slovensko pediatrijo je mednarodno uveljavil na številnih strokovnih srečanjih, simpozijih in kongresih po vsej Evropi, ZDA, Južni Ameriki in nekdanji Sovjetski zvezi ter celo v Mongoliji. Priznanje njegovi strokovni dejavnosti in ugledu potrjujejo članstva v številnih uglednih domačih in mednarodnih združenjih, kot so Paediatric Association in Royal Society of Medicine iz Londona, Österreichische Gesellschaft für Kinderheilkunde z Dunaja, Gesellschaft für Ernährungsbiologie iz Münchna in Société française de pédiatrie iz Pariza.

Profesor je bil ves čas vsestranski strokovnjak tako na znanstvenem, organizacijskem kot na pedagoškem področju. Asistent

na Medicinski fakulteti je postal leta 1946, docent 1951, izredni profesor leta 1957 in leta 1967 redni profesor, kar je bil vse do upokojitve leta 1977. Od leta 1954 do leta 1963 je bil predstojnik Pediatrične klinike, od leta 1968 do 1977 predstojnik Katedre za pediatrijo. Leta 1965 je postal prodekan in nato dekan Medicinske fakultete v Ljubljani. Predaval je številnim generacijam študentov medicine in sodeloval pri izpiti iz pediatrije študentov in specializantov pediatrije. Objavil je nad 100 strokovnih raziskovalnih in poljudnih člankov ter genetski priročnik. Med publikacijami zadnjih let nekatere, kot »Doktor Anton« in »Ljubljanske razglednice«, dokazujejo tudi profesorjevo leposlovno nadarjenost. Med svojim delom je bil član strokovnih odborov številnih kongresov, simpozijev in podiplomskih strokovnih prireditev doma in v tujini.



Njegova raziskovalna in strokovna dejavnost je bila sprva posvečena preventivni in kurativni problematiki otrok. Kasneje se je poglobil v humano genetiko in osnoval genetski oddelek na Pediatrični kliniki ter uvedel sodobne citogenetske in laboratorijske metode, ki so omogočale zahtevno strokovno delo. Na genetskem področju se je izpopolnjeval na Danskem v okviru programa WHO. Genetsko področje je bila tudi tema njegove disertacije leta 1964 z naslovom »Učinki krvnega sorodstva pri prekmurjskih ciganih«. Leto kasneje je prejel priznanje in nagrado sklada Štefana Kovača v Mariboru za delo »Izolati ciganov in kalvincev v Prekmurju«. Za svoje plodno delo je bil odlikovan z redom dela in redom zaslug za narod s srebrnimi žarki ter plaketo Univerze v Ljubljani.

Prof. Avčič je prvi pričel pri nas z realizacijo humanizacije hospitaliziranih otrok. Pomembne so njegove zasluge pri obravnavi fizično in psihično prizadetih otrok. V njegovo ambulanto so se po pomoč in nasvet zatekali številni starši otrok, motenih v razvoju, saj jim je profesor znal s preudarnimi besedami omiliti stisko in vlti moč za nadaljnje premagovanje težav, ki jih prinaša drugačnost v vsakdanjem življenju.

Tudi po upokojitvi je redno sodeloval na pediatričnih strokovnih srečanjih, kot so bile pediatrične sekcije, stalna podiplomska izobraževanja iz pediatrije in različni mednarodni simpoziji. Živo se spominjamo odmevnega prikaza razvoja pediatrije na Slovenskem, ki ga je predstavil v uvodnih predavanjih na 1. slovenskem pediatričnem kongresu na Bledu oktobra 1994. Aktivno je podpiral akcijo za novogradnjo Pediatrične klinike v Ljubljani, saj je bil prepričan, da bo pomembno pripomogla k izboljšanju zdravljenja in varstva otrok in mladine v Sloveniji.

Za nas, svoje mlajše sodelavce, je vedno našel toplo besedo in nam s svojo življenjsko modrostjo pravilno svetoval tudi pri najtežjih strokovnih in osebnih odločitvah. Številni mladi bolniki, njihovi starši, sodelavci in učenci bomo uglednega in spoštovanega profesorja ohranili v trajnem spominu.

V SPOMIN SODELAVCU DR. MED. PAVLETU DRNOVŠKU

Sonja Dobnik

Dr. med. Pavle Drnovšek, specialist internist – hematolog, nas je 25. 9. 1995 zapustil le nekaj dni pred dopolnjenim 64. letom starosti po hudem trpljenju ob neozdravljivi bolezni.

Rodil se je 29. 9. 1931 v Laškem, bil je maturant celjske gimnazije, 1958. leta pa je promoviral za dr. med. na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Kot mlad zdravnik je služboval najprej v Zdravstveni postaji Zabukovica. Leta 1962 se je zaposlil v Splošni bolnišnici



Celje kot specializant interne medicine. Specialistični izpit je opravil leta 1967 in takoj nato prevzel vodstvo Odseka za hematologijo. S svojim bogatim znanjem in navdušenjem mladega specialista je hitro dosegel za tiste čase zavidljivo strokovno raven. Uspelo mu je ustanoviti tudi Koagulacijski laboratorij, ki ga poprej v naši ustanovi ni bilo. Ves čas je tesno sodeloval s Hematološko kliniko UKC Ljubljana. Kot strokovnjaku s področja hematologije mu je bil zato leta 1974 podeljen naziv hematologa.

Poleg strokovnega dela je opravljal tudi vodstvene funkcije. Bil je predstojnik skupnih služb internega oddelka in dolgoletni predstojnik Splošno internega oddelka v Celju. Ker je leta 1991 hudo zbolel, je odstopil s tega položaja. Praktično nikdar, tudi ne po svoji upokojitvi 1. 12. 1994, pa ni prenehal s strokovnim delom na Hematološkem oddelku. Njegove zdravstvene težave niso nikdar poslabšale nivoja njegovega dela in ne zmanjšale pripravljenosti pomagati bolnemu. Ves čas je bil zelo priljubljen in spoštovan med bolniki in sodelavci.

Hvaležni smo mu tudi njegovi učenci, ker nam je nesebično posredoval svoje znanje in nam pomagal premagati marsikatero oviro in stisko. Njegovi najozži sodelavci pa smo ga vedno občudovali tudi zaradi njegove izjemne vsesplošne razgledanosti in občutka za vse lepo in dobro. Občudovali smo njegovo poštenost in požrtvovalnost. Skratka, bil nam je zgled izjemnega zdravnika, kultiviranega človeka in osebe z izjemno veliko srčno kulturo.

V duhovnem smislu za veliko njegovih najbližjih sodelavcev ne bo nikdar zares odšel.

Strokovno izpopolnjevanje

CELOSTNI PRISTOP K ZDRAVLJENJU ODVISNOSTI

Jasna Čuk, Milan Krek

Pod okriljem Združenih narodov poteka že drugo leto projekt International European Drug Abuse Treatment Training Project, torej projekt usposabljanja za celostni pristop k zdravljenju bolezni odvisnosti od alkohola in drugih drog. Izvajalci projekta so: Univerza v San Diegu, Kalifornija, ameriški State department oziroma njegov oddelek za narkotike in Mediteranski inštitut za raziskave in urjenja v fizioterapiji in psihoterapiji s Sicilije.

V projekt so vključene še nekatere druge države: Madžarska, Bolgarija, Češka, Slovaška, Poljska in Italija kot gostiteljica.

Glavni namen projekta je prenos znanja iz Združenih držav v vzhodnoevropske države predvsem na področju terapije odvisnosti od nedovoljenih drog. V projektu sodelujejo predvsem vrhunski strokovnjaki s področja zdravljenja odvisnosti v ZDA oziroma v Kaliforniji, nekaj pa je bilo tudi italijanskih in en belgijski ekspert za to področje.

Zdaj poteka že tretja faza projekta. V prvih dveh je sodelovalo le po nekaj strokovnjakov iz vsake države udeleženke. Ameriškim strokovnjakom smo v prvih dveh fazah v letu 1994 predstavili problem alkohola in drugih drog v posameznih deželah in navedli strokovne vsebine, ki bi jih želeli pridobiti v tem projektu.

V tretji fazi pa je od 14. do 27. maja 1995 v izobraževanju na Siciliji sodelovalo 21 slovenskih strokovnjakov različnih profilov: splošni in šolski zdravniki, psihiatri, psihologi, socialni delavci, defektologi, socialni pedagogi in medicinske sestre. Predavanja in delovni krožki so trajali od devete pa vse do sedemnajste ali osemnajste ure, za najbolj razgrete pa še več. Velika vrednost programa je bila prav v njegovi naravnosti v prakso ter v multidisciplinarnosti terapevtskega pristopa.

Vodja projekta dr. David Deitch, sicer direktor oddelka za psihiatrijo pri univerzi v San Diegu, je v podrobnostih orisal probleme pojavljanja drog v življenju človeštva skozi čas, še posebej pa problematiko, ki se v družbi pojavlja, kadar vanjo vstopajo nove droge. To široko predznanje je nujna podlaga, na kateri bo lahko terapevt suvereno uvajal že preizkušene, pa tudi morebitne nove metode zdravljenja odvisnosti. Iz dobrih in slabih izkušenj drugih se da veliko naučiti, in dr. Deitch je podal tako prve kot druge. Problemu zanikanja je posvetil veliko strokovno pozornost. Menil je, da je upoštevanje tega dejstva ključnega pomena v pristopu k bolniku in njegovi družini, zato mora terapevt dobro poznati ustrezne strokovne pristope za obvladanje zanikanja bolezni.

Zelo izčrpna so bila predavanja dr. Roberta Anthenellija o Priročniku za diagnostično in statistično obravnavo duševnih bolezni in o dvojnih diagnozah. S tem so mišljeni primeri, ko se bolezen odvisnosti pojavlja kot druga bolezen pri bolniku s siceršnjo duševno boleznijo. Poudarjal je pomen dobre diferencialne diagnostike, saj so duševna stanja, ki jih sprožijo droge, lahko zelo podobna duševni bolezni. Poudaril je tudi, da zadnja leta z uspehom zdravijo bolnike z odvisnostjo od alkohola v istih programih skupaj z odvisniki od nedovoljenih drog. Pogosto pa gre seveda tudi za sočasno odvisnost od dveh ali več substanc. Zelo natančno je pojasnil tudi biokemijo in farmakologijo s področja bolezni odvisnosti in zmoget je to zapleteno znanje podati na preprost in zelo zanimiv način. Poudaril je uporabo enotnih kriterijev za diagnostiko in terapijo, saj lahko le tako primerjamo uspehe našega dela med seboj.

Dr. Igor Grant je podal veliko zanimivih praktičnih izkušenj s področja obravnave aidsa in nevropsiholoških posledic, ki jih za zdravljenje bolezni odvisnosti predstavlja sočasna okužba s HIV. Prav ta praktični pristop je dal njegovemu, sicer zanimivemu teoretičnemu podajanju še dodatno vrednost. Močan vtis je naredilo dejstvo, da je dr. Grant povsem sproščeno in -rutinirano-

obravnaval tudi nekatera naša dokaj problematična vprašanja, ki se porajajo pogosto tudi – ali predvsem – iz strahu pred neznanim. Zanimivo je podajal svoje poglede tudi dr. teologije Vincenzo Sorce, ki je direktor projekta na Siciliji. Govoril je o pomenu duhovnosti v procesu terapije.

Drugi teden pa so se kot zelo zanimive in dobre predavateljice predstavile tri terapevtke. V začetni možganski vihri z medicinsko sestro Susie Carleton, ki dela z dr. Deitchem že nad dvajset let, smo spoznali, kakšne številne, zelo različne probleme vleče za seboj bolnik, ki pride k nam v želji po zdravljenju. Pri našem delu moramo seveda na vse te probleme tudi misliti in njim primerno razporediti naša terapevtska prizadevanja. Zelo izčrpna je bila predstavitev krovnih elementov uspešne terapije. Gospa Carleton je v podrobnosti predstavila socialni model preprečevanja in zdravljenja bolezni odvisnosti. Poudarjala je, da moramo k obravnavi teh bolezni pristopati po modelu javnega zdravstva: obravnavati moramo odvisnika kot bolnika, alkohol ali drugo drogo kot povzročitelja in nujno v terapiji obravnavati tudi bolnikovo okolje kot tretjo prvo in v razvoju bolezni. Z neverjetnim žarom je bila gospa Susie pripravljena na podlagi svojih zares bogatih izkušenj govoriti z nami tudi o manipulaciji kot pomembnem elementu, po katerem posegajo odvisniki, istočasno pa mora določeno stopnjo ustrezne manipulativnosti obvladati tudi terapevt pri svojem delu, če želi biti uspešen.

Socialna delavka gospa Pamela McGrath je predstavila pomen in načine vključevanja svojcev v programe zdravljenja. Poudarjala je, da je v terapiji nujno preprečevati, da bi starši svoje probleme dejansko skrivali za problemi odvisnika, ampak se morajo v terapevtskih prizadevanjih usmeriti vase. Kot pozitivno je nakazala izkušnjo, da terapevti staršev niso obenem tudi terapevti odvisnikov.

Poleg predavanj smo si ogledali tudi terapevtske skupnosti projekta Terra promessa in podrobno spoznali njihov način dela. Najprijetnejši vtis je na mnoge med nami naredil obisk na kmetiji Roccella, kjer je za 44 fantov in deklet le pet terapevtov in seveda nobenega drugega osebjaja, ki bi skrbelo za življenje v skupnosti. O načelih dela terapevtske skupnosti so nam povedali veliko. Gre za sisteme, ki so se v ZDA pojavili v podobni strukturi že pred skoraj tridesetimi leti. S stalnim preverjanjem in opuščanjem manj ustreznih ter uvajanjem novih, predvidoma bolj uspešnih metod dela so razvili model, po katerem je moč uspešno delati v vsaki socialni skupini in ga uspešno uporabljajo tudi pri terapevtski obravnavi zapornikov.

Ker smo bili v skupini strokovnjaki zelo različnih profilov in iz vseh tistih naših mest, kjer je problematika drog zelo pereča, si v naših prizadevanjih obetamo še veliko novih sodelavcev. Še bolj moramo utrjevati medsebojno sodelovanje številnih strok in strokovnjakov znotraj posameznih strok. Zato mora biti vsak terapevt (zdravnik, sestra, psiholog, socialni delavec) široko interdisciplinarno podkovan. Za šestdeset takih strokovnjakov iz Slovenije bo to jesen v Portorožu enotedenski seminar, ki ga bodo prav tako vodili strokovnjaki iz Kalifornije. Poleg tega je v projektu dana možnost, da v tem ali naslednjem letu po pet strokovnjakov iz vsake dežele udeleženke opravi dvotedenski študijski obisk v terapevtskih centrih Terra promessa na Siciliji.

Vabljeni k sodelovanju!

Strokovna srečanja

SEMINAR IZ PSIHIATRIJE IN PSIHOTERAPIJE, SALZBURG–CORNELL

Zdenka Čebašek-Travnik

V čudovitem okolju salzburškega gradu Leopoldskron, ki je občasno tudi rezidenca avstrijskega predsednika, smo se le teden dni pred začetkom salzburškega poletnega festivala zbrali slušatelji seminarja Psihija in psihoterapija. Seminar je bil le eden iz serije, ki jih organizira The American-Austrian Foundation v okviru programa za medicine. Gre za sodelovanje med znanimi ameriškimi univerzami in zdravstvenimi ustanovami (Cornell University Medical College, Children's Hospital of Philadelphia in Duke University Medical Center) ter avstrijskimi strokovnjaki. Avstrija kot gostiteljica seminarjev ima vlogo posredovalke znanja med Zahodom in Vzhodom. Mednarodni pomen teh seminarjev je spodbudil tudi gospoda Sorosa, ki prek The Soros Foundation izdatno podpira izvedbo seminarjev v izvedbi Cornell University. Tokratni enotedenski seminar z naslovom Psihija in psihoterapija je zajemal tri aktualna področja: uporabo psihofarmakoterapije in kratkih psihoterapevtskih tehnik ter celostno obravnavo boleznih odvisnosti. Organizatorji seminarja so pravilno ocenili, da so to tista področja psihija, ki so v državah srednje in vzhodne Evrope najmanj razvita, obenem pa potencialno najbolj učinkovita.

Psihofarmakoterapija je postala nepogrešljiva metoda zdravljenja duševnih boleznih. Indikacije za uporabo psihofarmakov postajajo vedno bolj specifične, čeprav se z uvajanjem novih zdravil pojavljajo tudi nova vprašanja. Kaže, da je trenutno največji napredek dosežen na področju antidepressivov, kjer so selektivni inhibitorji prevzema serotonina odprli novo obdobje zdravljenja. Poznavanje razlik med fluoksetinom, sertralinom in paroksetinom omogoča pravilno izbiro zdravila za velik del depresivnih pacientov. Opirajo se nove možnosti za zdravljenje anksioznosti in paničnih reakcij, kjer so se indikacije za uporabo benzodiazepinov močno zožile. Previdnost pri predpisovanju benzodiazepinov je predvsem posledica dejstva, da imajo benzodiazepini velik potencial za nastanek (iatrogene) odvisnosti. Kadar obravnavamo paciente, ki so že odvisni od benzodiazepinov, je smiselno zelo postopno zmanjševanje odmerka ob sočasnem uvajanju inhibitorjev prevzema serotonina. Jemanje slednjih (zaenkrat) ni časovno omejeno in ga prilagajamo pacientovim potrebam.

Razvoj psihoterapije v ZDA gre v smeri kratkih psihoterapevtskih tehnik. Metodološko ustrezno zastavljene študije so pokazale, da so kratke psihoterapevtske tehnike lahko zelo učinkovite. Na seminarju v Salzburgu so profesorji s The Cornell University Medical College (Markowitz, Stein, Millman) podrobneje predstavili kognitivno-vedenjsko terapijo, interpersonalno terapijo po Klermanu in psihoanalitično orientirano suportivno psihoterapijo. Za vse omenjene metode veljajo naslednje značilnosti: pomagajo pacientom, da se počutijo razumljeni, ponujajo razlago za nastanek in trajanje duševnih težav, izražajo optimizem glede izboljšanja in nudijo obravnavo v obliki določenih ritualov. Vse omenjene psihoterapije zahtevajo aktivnega terapevta, ki mora poleg specifične tehnike poznati tudi psihodinamiko duševnih motenj.

V Sloveniji relativno nepoznana interpersonalna psihoterapija je v bistvu eklektična in vključuje tiste elemente posameznih psihoterapevtskih usmeritev, ki so pokazali učinkovitost v zmanjševanju simptomov. Posebej uporabna je za (nepsihotične) depresivne motnje. Ob tem velja omeniti, da je sočasna uporaba anti-depresivov ne le dovoljena, ampak pri nekaterih vrstah depresije tudi izrecno indicirana. Nasploh so ameriški psihiatri naklonjeni predpisovanju psihofarmakov, saj lahko z njimi pogosto skrajšajo čas zdravljenja. Tej razlagi moramo dodati še dve, ki nista nič manj pomembni. Prva je, da zavarovalnice v ZDA plačujejo le omejen

obseg psihiatričnega in še posebej psihoterapevtskega zdravljenja. Druga, morda še pomembnejša, pa je afirmacija stroke. Ob poplavi psihoterapevov različnih usmeritev imajo psihiatri za sedaj le dve prednosti – poznavanje ostalih boleznih in pa možnost za predpisovanje zdravil.

Posebej zanimiva so bila predavanja o boleznih odvisnosti, med drugim tudi zaradi atraktivnega profesorja Roberta Millmana, enega vodilnih strokovnjakov na področju boleznih odvisnosti v Združenih državah Amerike. Odvisnost od alkohola je še vedno najpomembnejša bolezen iz te skupine, saj je pri polovici vseh hospitaliziranih pacientov v ZDA moč ugotoviti posledice zlorabe alkohola (ne verjamem, da je v Sloveniji dosti drugače, saj je letna poraba alkohola na prebivalca pri nas bistveno večja od tiste v ZDA). V ZDA ponovno ubujajo znanje s področja odvisnosti od alkohola in dajejo velik pomen pravilni diagnostiki. Proces zdravljenja odvisnosti, kakršnega poznajo v ZDA, izrazito sledi zahtevam plačnikov. Ti pa želijo kratkotrajno, a učinkovito obravnavo. Zdravljenje se v nekaterih pogledih bistveno razlikuje od postopkov, ki jih izvajamo v Sloveniji in tudi drugje v Evropi. Ameriške strokovne ustanove nudijo v individualni obravnavi svetovanje, farmakoterapijo in družinsko terapijo. Del vsakega programa so tudi skupine za edukacijo in preprečevanje recidiva. Socialna rehabilitacija se izvaja v skupinah samopomoči, od katerih so Anonimni Alkoholiki najbolj organizirani in razširjeni. Pacienti, ki se ne morejo rešiti odvisnosti na opisani, večinoma ambulantni način zdravljenja, imajo še dve možnosti – kratkotrajno hospitalizacijo (do 28 dni) in zdravljenje v terapevtskih skupnostih. Ena od značilnosti ameriških programov zdravljenja odvisnih je strokovno delovanje zdravljenecov, ki so po večletni abstinenci opravili tudi posebno šolanje.

Profesor Stein, ki vodi izobraževanje specializantov psihija na The Cornell University Medical College, nam je predstavil njihov model specializacije. Ta se v svojem bistvu ne razlikuje od našega, ponuja pa tri področja subspecializacije. To so psihija boleznih odvisnosti, pedopsihija s psihijom mladostnikov ter geriatrska psihija. Koristno bi bilo uvesti podobne subspecializacije tudi v Sloveniji (za sedaj obstaja kot taka le pedopsihija) in tako omogočiti dodatno izobraževanje kolegom, ki bi to želeli.

Seminar v Salzburgu nam je razen obilo strokovnih informacij omogočil tudi intenzivne stike s kolegi iz ostalih srednje- in vzhodnoevropskih držav. Ti postajajo vedno bolj kompetentni sogovorniki. Če je še pred nekaj leti veljalo, da je psihoterapija za njih prepovedana stvar, se danes lahko sproščeno pogovarjamo (predvsem z mlajšimi kolegi) o prednostih posameznih psihoterapevtskih šol. S spremembo načina življenja in miselnosti ljudi se tudi na vzhodu Evrope pojavljajo »nove« boleznih, ki zahtevajo drugačne načine zdravljenja. Takšna spoznanja so obogatila vse udeležence, tudi strokovnjake iz Avstrije, ki so s svojimi prispevki vnesli nekaj »evropskega« v sicer amerikanizirano delovno vzdušje.

Prepričana sem, da gospod Soros ve, za kakšno stvar podarja svoj denar, in upam, da se mu bo pridružil še kdo.

DELOVNI SESTANEK ODBORA ZA
BIOETIKO SVETA EVROPE
(IZVIRNA KRATICA ODBORA – CDBI)
Strasbourg, 25. 6.–30. 6. 1995

Vojko Flis

V obdobju med 25. 6. do 30. 6. 1995 sem v Strasbourgu kot predstavnik Slovenije sodeloval na sestanku Odbora za bioetiko Sveta Evrope (v nadaljevanju CDBI). Delovno srečanje je potekalo

Rezultati takšnih preiskav tudi ne morejo kar tako, brez zaščite, postati javna lastnina. In kljub temu so nekateri delegati menili, da je že zgolj prostovoljno in javno delovanje športnikov treba jemati kot njihovo domnevno privolitve v objavo njihovih najbolj osebnih podatkov. Slednje stališče končno, na srečo, ni bilo sprejeto. Vprašanje domnevne privolitve v medicinski poseg pa se tako kaže kot eno izmed zelo perečih in še neodgovorjenih vprašanj. Zastavlja se namreč dodatno vprašanje: kako ukrepati, ko ni zavrnitve, a tudi ne izrecne privolitve, soditi pa je mogoče, da morebiti le gre za domnevno privolitve? Odgovor je bržkone odvisen od posamezne okoliščine in ga ni mogoče posplošiti. Ravnanje v nujnih primerih bo drugačno od ukrepanja pri običajnih postopkih. Pri raziskavah in medicinskih ukrepih, ki niso v korist prizadete osebe, pa koncept domnevne privolitve iz številnih razlogov ni videti sprejemljiv.

Med dolgotrajnimi in včasih zelo izčrpavajočimi razpravami je CDBI uspel izvesti tudi volitve. Predlogov o novih kandidatih ali morebitnih spremembah v predsedstvu CDBI ni bilo. Soglasno je bila izvoljena stara in hkrati nova predsednica in enako se je zgodilo s starim predsedstvom.

AKUTNO VNETJE ŽRELA – DIAGNOSTIKA, EPIDEMIOLOGIJA IN TERAPIJA

Moravske Toplice, 12. aprila 1995

Ana Zlata Dragaš

Sekcija za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije Slovenskega zdravniškega društva je organizirala enodnevno srečanje z naslovom »Akutno vnetje žrela – diagnostika, epidemiologija in terapija« za zdravnike. Udeležili so se ga specialisti in specializanti različnih strok, zdravniki splošne medicine, infektologi, pediatri, otorinolaringologi, epidemiologi, mikrobiologi in drugi.

Akutno vnetje žrela je zelo pogosta bolezen, ki jo povzročajo različni mikroorganizmi. Le za del povzročiteljev je na razpolago primerno etiološko zdravljenje z antibiotiki. Med te zagotovo štejemo β -hemolitični streptokok skupine A (*Streptococcus pyogenes*), za katerega imamo na razpolago uspešne antibiotike, ki preprečujejo pozne posledice streptokokne bolezni, revmatsko vročino in akutni glomerulonefritis.

Uvodno predavanje »Mikrobni povzročitelji akutnega faringitisa« je imela Marica Marolt-Gomišček, ki je opozorila, da je akutno vnetje žrela eden najpogostejših vzrokov, zaradi katerega se bolnik oglasi pri zdravniku. Kot povzročitelji te bolezni so na prvem mestu virusi (rinovirusi, adenovirusi, koronavirusi, herpes simpleks virusi, koksackie virusi, virusi influenze in parainfluente, Epstein-Barr virus, citomegalovirus, virus imunske pomanjkljivosti), ki povzročajo okoli 40% vnetij žrela. Le v približno 20% so povzročitelji bakterije, predvsem β -hemolitični streptokoki skupin A, C in G. Redko pa osamimo *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Arcanobacterium haemolyticum* in drugi.

Diferencialno diagnostično pridejo v poštev pri vnetjih žrela tudi druge bolezni, kot so npr.: bolezni krvotvornih organov. V primarnem zdravstvenem varstvu je zelo pomembno, da zdravnik loči med bakterijskim in virusnim vnetjem, kajti streptokokno vnetje je treba zdraviti z antibiotikom.

Sledilo je predavanje z naslovom »*Arcanobacterium haemolyticum*« avtorjev Ane Zlate Dragaš, Iztoka Štrumblija in Katje Seme, ki so poslušalce opozorili, da je ta bakterija sicer redek povzročitelj akutnih okužb žrela, vendar povzročča podobno klinično sliko kot *Streptococcus pyogenes*, zelo pogosto tudi s skarlatinoformnim

izpuščajem. Bolezen se širi pretežno s kapljično okužbo, nosilec bakterije je človek, ni pa znano, ali nastanejo pozne posledice bolezni. Hitri testi na streptokok A ne morejo izključiti zbolelosti s to bakterijo, zato je kultivacija brisa žrela nujna.

V naslednjem predavanju »*Streptococcus pyogenes* danes« je avtorica opozorila na bolezen, podobno toksičnemu šok sindromu stafilokoka, ki ga povzroča β -hemolitični streptokok skupine A. Že v začetku tega stoletja so bila znana gnojna vnetja z zastrupitvijo v 24 urah zaradi okvare srca, motenj v delovanju srca in pljuč in smrtnostjo v 2–40%. Od leta 1985 dalje so se pojavili invazivni in toksični sevi β -hemolitičnega streptokoka v Severni Ameriki in Evropi. Toksični streptokoki se pojavljajo pri različnih starostih bolnikov, največkrat gre za vstop skozi ranjeno ali okvarjeno kožo, lahko pa tudi skozi dihala in rodila.

Avtor Iztok Štrumbelj je v predavanju z naslovom »Ali β -hemolitični streptokoki skupin C in G povzročajo vnetje žrela?« opozoril na pomembno vlogo β -hemolitičnih streptokokov skupin C in G pri vnetjih žrela. Klinična slika in zdravljenje sta podobna kot pri povzročitelju *Streptococcus pyogenes*.

V naslednjem predavanju »Kako zdravniki pri nas in po svetu pristopajo k diagnostiki in terapiji vnetja žrela – specifičnost klinične slike in smiselnost mikrobiološke diagnostike« je avtor Iztok Štrumbelj predstavil rezultate ankete, iz katerih je razvidno, da zdravniki v praksi zdravijo faringitis na osnovi klinične slike in le redko uporabijo mikrobiološke preiskave. Rezultate mikrobioloških preiskav navadno dobijo po dveh do treh dneh. Zaključek: le mikrobiološka preiskava omogoča varno zdravljenje bolnikov brez nepotrebne uporabe antibiotikov.

Oceno hitrih testov v diagnostiki akutnega vnetja žrela je podala avtorica Katja Seme. Z uvedbo encimske ekstrakcije antigena namesto kislinske in z optimizacijo metod priprave kliničnega vzorca se je občutljivost hitrih testov nekaterih proizvajalcev približala 90%, pri večini pa je ostala relativno nizka (62–85%). Specifičnost hitrih testov pa je 95,5%–99%. Zaradi nizke občutljivosti se pojavljajo lažno negativni rezultati. S hitrimi testi tudi ne odkrijemo vseh bakterijskih povzročiteljev vnetij žrela. Avtorica priporoča vzporedni odvzem dveh brisov ob sumu na streptokokno vnetje žrela. Pri pozitivnem rezultatu hitrega testa lahko zdravnik že predpiše ustrezno antibiotično terapijo, drugi bris pa pošlje v mikrobiološki laboratorij za potrditev diagnoze in antibiogram.

V predavanju »*Streptococcus pyogenes* – izolacija in identifikacija« sta avtorja Iztok Štrumbelj in Ana Zlata Dragaš primerjalno predstavila nekaj metod izolacije in razpoznavanja te bakterije ter priporočila uporabo anaerobne kultivacije in identifikacijo direktno s primarne plošče.

Avtorici Zora Levačič-Turk in Alenka Kraigher v svojem prispevku »Epidemiija streptokoknega vnetja žrela v otroških kolektivih« opozarjata, da sta bili streptokokna angina in škrlatinka v opazovanem petletnem obdobju (89–94) med najpogostejšimi prijavljenimi respiratornimi boleznimi v naši državi. V istem obdobju je bilo v Sloveniji evidentiranih 28 epidemij streptokoknih bolezni, od tega 15 (53,6%) v Pomurju (dvanaest v vrtcih in dve v osnovnih šolah). Avtorici opozarjata, da ukrepanja ob pojavu epidemičnega zbolevanja predpisuje Republiški program imunoprofilakse in kemoprofilakse, ki določa obvezno zaščito stikov z zbolelimi za škrlatinko. Priporočata, da kolektiv ob pojavu večjega števila zbolelih za škrlatinko ali streptokokno angino obišče strokovna komisija, ki jo vodi epidemiolog. Ker se je v večini primerov epidemičnega zbolevanja težko odločiti o uvedbi kemoprofilakse, avtorici predlagata, da v primeru, ko še ni veliko zbolelih in se ne odločimo za kemoprofilakso, medicinska sestra izvaja triažo otrok ob prihodu v vrtec. Vse na streptokokno bolezen sumljive otroke takoj napoti do zdravnika, ki predpiše ustrezno zdravljenje in minimalno potrebno izolacijo.

Zaključno predavanje »Pravilen pristop k diagnostiki in zdravljenju akutnega faringitisa« je imela avtorica Marica Marolt-Gomišček. V njem je opozorila na nekatere klinične znake, ki govorijo proti streptokoknem povzročitelju vnetja žrela, kot so vnetje oči, nahod,

suh kašelj, hripavost in drugo. Najbolj natančno seveda ugotovimo povzročitelja vnetja žrela z njegovo osamitvijo. Pomembno je predvsem, da z brisom žrela, ki smo ga zasejali na primerno gojišče, ugotovimo, ali je povzročitelj *Streptococcus pyogenes*. Pozitivni hitri test je dokaz prisotnosti streptokoka A, negativni pa tega povzročitelja ne izključuje. Zdravljenje bolnikov za streptokokno angino traja 10 dni. Avtorica priporoča penicilin, ki je še vedno sredstvo izbora za zdravljenje streptokoknega vnetja žrela. Druge antibiotike naj bi uporabljali samo v posebnih primerih. Da je bilo obravnavanje te tematike potrebno, je pokazala velika udeležba zdravnikov na tem srečanju (več kot 100) in živo razpravljanje. Sekcija pa je tudi pripravila kratek zbornik predavanj, ki so ga dobili vsi udeleženci. Zainteresirani ga lahko še dobijo na Inštitutu za mikrobiologijo MF.

Zanimivo je vedeti

RESOLUCIJA SZZ O ČLOVEKOVIH PRAVICAH*

Sprejeta na 38. skupščini SZZ, Rancho Mirage 1990; dopolnjena na 45. skupščini SZZ, Budimpešta 1993, in 46. skupščini SZZ, Stockholm 1994

Glede na to, da:

1. Svetovno zdravniško združenje (SZZ) in njegovi člani vedno in povsod podpirajo načela SZZ, da pripadajo človekove pravice vsem ljudem sveta in se upirajo kršitvam človekovih pravic;
 2. zdravniki po navadi prvi odkrijejo kršitev človekovih pravic;
 3. imajo Zdravniška združenja odlojučno vlogo pri opozarjanju javnosti na kršitve človekovih pravic v lastni deželi
- SZZ ponovno poziva svoje članstvo, da:
1. ugotovi, če v njihovih državah ne prihaja do kršitev človekovih pravic, ki ostajajo prikrite iz strahu pred povračilnimi ukrepi oblasti, in če se to dogaja, zahteva, da se te pravice spoštujejo;
 2. nedvomno oblikuje etična merila, ki morajo veljati za zdravnike, ki so zaposleni v zaporih;
 3. poišče načine in sredstva, ki mu bodo omogočili, da odločno razišče, ali prihaja do kršitev človekovih pravic tudi pri delovanju zdravnikov, ki bi bile v nasprotju z zdravniško etiko;
 4. stori vse, kar je v njihovi moči, da bi bili vsi ljudje primerno zdravstveno oskrbljeni;
 5. da protestirajo proti domnevnim kršitvam človekovih pravic z dopisi, ki pozivajo k humanemu ravnanju z zaporniki in za takojšnjo izpustitev oseb, ki so zaprte brez upravičenega razloga.

* Komentar k pričujoči resoluciji je pripravil prof. dr. Anton Dolenc in je objavljen v 6. številki Zdravniškega vestnika 1995, str. 369.

ŽENEVSKA ZDRAVNIŠKA ZAOBLJUBA*

Sprejeta na 2. skupščini SZZ 1948; dopolnjena na 22. skupščini SZZ 1968, 35. skupščini SZZ, Benetke 1983, in 46. skupščini, Stockholm 1994

Prisega ob sprejemu novega zdravnika v zdravniške vrste: Ko vstopam v zdravniški poklic, se svečano obvezujem, da bom svoje življenje posvetil službi človeštva:

– svojim učiteljem bom posvečal dolžno spoštovanje in hvaležnost;

- svoj poklic bom opravljal vestno in častno;
 - bolnikovo zdravje bo moja prva skrb;
 - skrivnosti, ki so mi zaupane, bom varoval tudi po bolnikovi smrti;
 - z vsemi sredstvi, ki so mi na voljo, bom ohranjal čast in plemenite tradicije zdravniškega poklica;
 - moji kolegi naj bodo kot moji bratje in sestre;
 - ne bom dopuščal, da bi me predsodki glede starosti, bolezni ali pohabljenosti, vere, etičnega izvora, spola, narodnosti, politične pripadnosti, spolne usmerjenosti ali družbenega položaja ovirali pri opravljanju dolžnosti do bolnika;
 - ohranil bom največje spoštovanje do človeškega življenja vse od spočetja, tudi spričo groženj, in ne bom uporabljal svojega zdravniškega znanja v nasprotju z zakoni človečnosti.
- Vse to zaobljubljam svečano, svobodno in pri svoji časti.

* Komentar k prevodu Ženevske zdravniške zaobljube je pripravil prof. dr. Anton Dolenc in je objavljen v 6. številki Zdravniškega vestnika 1995, str. 369.

SAMOTNI ISKALEC VLADIMIR LAMUT

Milček Komelj

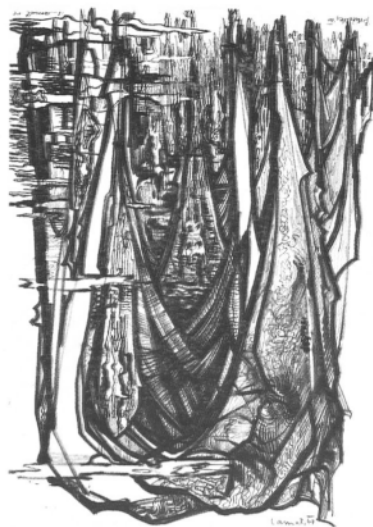
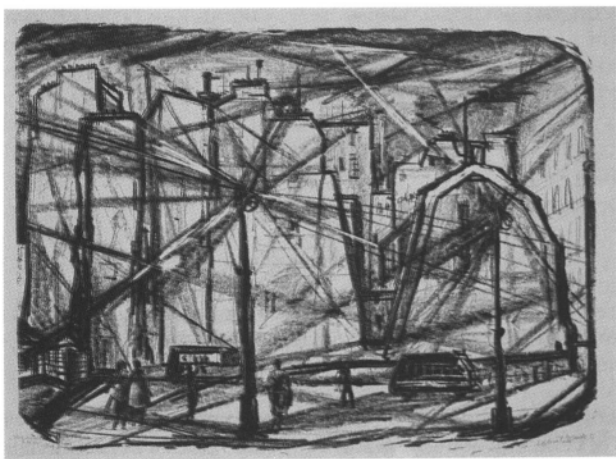
Razstava slikarja in grafika Vladimirja Lamuta (1915-1962) predstavlja izbor iz zapuščine prežgodaj umrlega umetnika, ki je vse življenje živel v Novem mestu, a iskal ustvarjalne impulze v Parizu in Bruslju. Bil je vseskozi nemiren ustvarjalec in rojen krajinar, ki



Sl. 1. Ostanek vojne (monotipija, 1961).

je skozi nemirne splete narave slikal predvsem lastno notranjost. Kot zagrebški študent je izšel iz odmevov predvojnega ekspresionizma, po vojni pa je realistično osnovo stopnjeval v izostreno ekspresionističen izraz, ki ga je v Bruslju dopolnil s fantastiko. V figuraliki izstopajo trpki vangoghovski občuteni avtoportreti ter demonsko ekspresivne ženske, v krajini pa poleg velemest zlasti dolenska pokrajina s tesnobnimi prizori zverženih vrh in mračno Krko.

S tako usodnostjo in trpkostjo je Lamutova umetnost podoba samotnega umetnika, ki je v izrazito prehodnem obdobju slo-

Sl. 2. *Autoportret (tuš, 1958).*Sl. 5. *Katedrala (risba s flomastrom, 1960).*Sl. 3. *Vrbe (litografija, 1959).*Sl. 6. *Pomlad (flomaster, 1960).*Sl. 4. *Med zidovi in odsevi (litografija, 1957).*Sl. 7. *Sipina (olje, 1960/61).*

Življenjski podatki

venske umetnosti iskal nov, ponotranjen izraz v duhovnem vrvežu umetnostnih središč in se nenehno vračal v domačo pokrajino. Razpet med nasprotja, ki izžarevajo iz vse njegove umetnosti, ter prežet s tesnobo smrti je zapisan v slovenski likovni umetnosti kot pomembna, iskrena, nemirno iskateljska in tragično obarvana osebnost.

Vladimir Lamut je bil rojen 19. avgusta 1915 v Čatežu ob Savi. Eno šolsko leto je v Zagrebu študiral umetnostno zgodovino in leta 1941 diplomiral na tamkajšnji slikarski akademiji. Leta 1954 je preživel tri mesece v Parizu, v šolskem letu 1959/60 se je izpopolnjeval v Bruslju, sicer pa je ves čas učil na novomeški gimnaziji in na osnovni šoli. Umrl je 11. marca 1962. Leta 1987 je



Sl. 8. *Ptica* (lesorez, 1960).

izšla v Novem mestu njegova monografija z naslovom *Pot k vrtincem molčanja*, avtorja Milčka Komelja. Razstava Vladimirja Lamuta je v galeriji Krka, Ljubljana, Dunajska 65 v oktobru, v novembru pa v galeriji Krka v Novem mestu.

ČER

(*Vladimir Lamut*)

Svoboda smrti na obzorju
sanj, prežarjena z lepoto poezije,
je za življenje čer v temačnem morju,
ki se na njej namen poti razkrije.

VADIMIR LAMUT

(*Milček Komelj*)

Med ovijalkami in utripanjem voda
z glavo obrnjena h globinam
se temno lesketa nemoč duha,
težeča iz mračne podrasti k višavam.

Utrujenost jo ugreza v temni nič
in približuje jo miru tišinam;
ko nagne glavo ji k neba blazinam,
zlovešče iz ločja prhne zgrožen ptič.

Odmevi

ODGOVOR NA ČLANEK DR. KLEVIŠARJEVE

Igor Švab

Razveselilo me je, ko sem v Zdravniškem vestniku prebral prispevek, ki govori o pomenu komunikacije med zdravnikom in bolnikom. Z avtorico se strinjam praktično v vseh trditvah, ki jih je navedla, in z njo delim prepričanje, da komunikacija potrebuje svoje mesto v medicinskem izobraževanju, tako dodiplomskem kot podiplomskem.

Očitno pa je avtorica napačno obveščena, ko trdi, da se študentje v času študija ne učijo sporazumevanja med zdravnikom in bolnikom. Z reformo študija na Medicinski fakulteti je bil uveden nov predmet družinska medicina, pri katerem ravno sporazumevanju med zdravnikom in bolnikom posvečamo posebno po-

zornost. Predmet poteka v sedemtedenskem bloku in je obvezen za vse študente medicine. Študentje se komunikacije učijo na dva načina: ob rednem delu pri zdravnikih-mentorjih, kjer najprej pod nadzorstvom, kasneje pa samostojno pregledujejo bolnike, in na seminarjih, ki potekajo na fakulteti. Učenje sporazumevanja na seminarjih poteka z metodo igranja vlog, ki se je uveljavila v izobraževanju. Za sodelovanje smo pridobili posebej naučene zdravnike in laike, ki igrajo vlogo bolnika, medtem ko študent prevzame vlogo zdravnika. Pogovor poteka v improviziranem studiju, je časovno omejen na deset minut in se snema na video. Po snemanju sledi analiza videoposnetka v skupini pod vodstvom asistenta. Takrat skupina skupaj s študentom analizira predvsem dobre strani pogovora, opozarja na verbalno in neverbalno komunikacijo med obema in na tiste drobne stvari, ki ostanejo pogosto skrite. Celotni modul traja 45 minut in v enem seminarju imajo študentje na voljo dva bolnika. Zahtevnost problemov, s katerimi se študentje srečajo, se stopnjuje: začnemo z nezahtevnimi problemi, končujemo pa z izjemnimi situacijami. Reakcije po enem letu študija so zelo dobre in novost so študentje sprejeli z velikim odobravanjem, kar kaže na to, da ima avtorica prav, ko opozarja, da jim to znanje manjka.

Na podiplomski ravni se zdravniki lahko učijo komunikacije predvsem na učnih delavnicah za zdravnike splošne medicine, ki jih organizira sekcija za splošno medicino pri Slovenskem zdravniškem društvu. Letos smo organizirali delavnice že dvanajsto leto zapored in jih posvetili sporazumevanju med bolnikom in zdravnikom. Kot uvod v serijo treh slovenskih delavnic smo pripravili mednarodni tečaj s 25 udeleženci (več kot polovica je bila tujcev) na isto temo. Mednarodni tečaj in učne delavnice potekajo pod pokroviteljstvom Evropske akademije učiteljev splošne medicine. Žal pa je premalo učenja sporazumevanja v okviru specializacije. Nič me ne čudi, da avtorica ni obveščena o dodiplomskem programu, saj o njem še nismo mogli poročati. Predmet je namreč popolnoma nov in še nima uveljavljenega položaja na Medicinski fakulteti. Pogoji, v katerih smo uspeli izpeljati program, res niso zavidanja vredni. Predmet poteka pod okriljem Inštituta za socialno medicino in nihče izmed tistih, ki program izvajamo, nima urejene zaposlitve na Medicinski fakulteti. Skupaj z vodstvom fakultete se trudimo, da bi se naš položaj izboljšal in da bi dobili ustrezne pogoje za delo. Kljub začetnim težavam se nam zdi, da po svojih skromnih močeh prispevamo k dopolnjevanju znanja, večščin in stališč bodočih slovenskih zdravnikov.

Novе knjige

PRIKAZ

Ginekologija

Peter Borisov: *Ginekologija na Slovenskem od začetkov do leta 1980*. Izdala: Slovenska akademija znanosti in umetnosti 1995, 425 strani, 111 slik. Brez navedbe cene in naklade.

Kakor navaja avtor, segajo priprave za to monografijo nazaj v leto 1978, vendar je zbiranje gradiva potekalo počasi in fragmentarno. Šele leta 1987 je razred za medicinske vede Slovenske akademije znanosti in umetnosti prevzel organizacijo in financiranje tega medikohistoričnega dela. Uredniški odbor je poveril pripravo besedila avtorju, ki je kot predstojnik Inštituta za zgodovino medicine Medicinske fakultete v Ljubljani že zbral in objavil mnogo podatkov o razvoju ginekologije in porodništva na Slovenskem. Razpolagal je tudi s podatki, ki jih je zbral njegov predhodnik na Inštitutu za zgodovino medicine – prav tako ginekolog – doc. dr. I. Pintar. Sam je zbral iz arhivov in bibliografij

starejših avtorjev 18. in 19. stoletja mnogo še neznanih dejavnikov, ki so uravnavali in vplivali na razvoj te medicinske veje.

Posebno težavna je bila metodološka obravnava podatkov iz obdobja 20. stoletja, še posebej po 2. svetovni vojni, ko je bil avtor navezan predvsem na sveže bibliografije in osebne podatke poročevalcev, ki so z avtorjem vred še subjektivno doživljali razvoj ginekologije in porodništva s skokovitim napredovanjem medicinske znanosti nasploh.

Avtor je snov svoje knjige razdelil v 7 poglavij, in sicer:

1. Ginekologija na Slovenskem in njen razvoj pred Van Swietenovimi zdravstvenimi reformami
2. Ginekologija na Slovenskem in odmevi na Van Swietenove zdravstvene reforme
3. Razvoj hospitalnega in kliničnega porodništva in ginekologije na nekdanjem Kranjskem do druge polovice 19. stoletja
4. Razvoj porodne pomoči in šolanje porodniškega osebja do začetka 20. stoletja zunaj meja nekdanje Kranjske
5. Razvoj kliničnega porodništva in ginekologije na Slovenskem od druge polovice 19. stoletja do konca prve svetovne vojne
6. Razvoj ginekologije na Slovenskem med obema svetovnimi vojnama
7. Razvoj ginekologije na Slovenskem po letu 1945.

V prvih štirih poglavjih je avtor prikazal bogato slovensko tradicijo babištva in porodništva, ki je prispevala ne le k strokovnosti pomoči pri porodu, ampak je razvijala in utrjevala slovensko strokovno terminologijo na celotnem slovenskem etničnem prostoru.

V zadnjih treh poglavjih, ki obravnavajo razvoj ginekologije in ustreznih ustanov v posameznih centrih Slovenije, se že očituje – delno zaradi dinamičnosti razvoja, predvsem pa zaradi razdrobljenosti in razčlenjenosti informacij – slabša zgodovinska sintetična ocena prispevkov posameznikov pri upoštevanju regionalnih specifičnosti. Tako je težko razumeti, da je pri dokaj natančnem opisu novih dejavnosti v ginekološko-porodniških zavodih premalo prikazana ključna pedagoška vloga Medicinske fakultete s Kliniko za ginekologijo in porodništvo, saj je vzgojila praktično vse strokovne kadre, ki so zasedli vodilna mesta v slovenskih bolnišnicah. Zato je tudi zbledel velik strokovni odmev teh oddelkov, ki so na več mestih dosegli in presegli strokovnost in uspeh svoje matične ustanove.

Vendar lahko sklenem, da predstavlja pričujoča monografija zelo pomemben poskus gojitve slovenske medicinske tradicije, pomeni tudi iztrganje pomembnih dogodkov in dosežkov pozabi. Vsi vemo, da imajo tudi druge veje slovenske medicine svoj razvoj v preteklosti, in velika škoda bi bila, da teh korenin ne bi ohranili bodočim rodovom. Zato vidim veliko vrednost monografije predvsem v spodbudi in izzivu našim velikim medicinskim sopotnikom.

Srečko Rainer

PRIKAZ

Leposlovje

Jože Felc: *Oblast in Venera*. Založila založba Bogataj, Kosovelova 10, Idrija 1995. Oblikoval: Rafko Tepin. Lektoriral dr. Vinko Cuderman. Tiskala: Tiskarna ABC Merkur, Idrija. 216 strani.

Zdravnikov roman. O trgu. Zdravniški roman? Biografija. Petdeset let. 1941–1991. Leto avtorjevega rojstva 1941. Leto slovenske samostojnosti 1991. Vmes petdeset let. Šestdeset poglavij. Za vsako leto povprečno 4,03 strani. Za vsako poglavje povprečno 3,6 strani. Brez odstavkov. Brez vejic. Brez narekovajev. Brez premega govora. Brez avtorjevega komentarja. Ogromno oseb. Njihova

življenja. Njihove ljubezni. Take in drugačne. V zakonu in zunaj zakona.

Trg. Oblast – včasih tudi Kremelj, včasih komite, včasih občina, včasih oblast. Tej nasproti – lokal. Gostilna, kavarna z različnimi imeni, včasih Venera, včasih Zvezda. V prvi oblastniki, v drugi preprosti ljudje, upokojenci, delavci, kmetje – pač tisti, ki se zbirajo za šankom.

Nad trgovom ride – kje jih ni? Reka ali potok, kje ju ni? Avtor ve vsaj za petindvajset primorskih trgov, kjer so ride in kjer je potok. In vendar? In vendar vidimo v avtorjevem delu Idrijo. Njegov kraj. Trg, v katerem živi. Trg, kjer pozna ljudi. V dobrem in v slabem. Kot ljudi, kot politike. Kraj sprememb. Kraj spreobračanja. Od fašistov do komunistov. Od komunistov do »demokratov«. Kraj med Cerkvijo in »farškimi« in oblastjo in »naprednimi«. V petdesetih letih se spreminjajo. Iz ene skrajnosti v drugo. Spreminjajo se mladi. Težje starejši. Nekateri nikoli.

Zdravnik. Zaznamovan. Reakcionar. »Farški«. Zato, ker je mežnarjev sin. Prisluskujejo mu. Moti jih njegovo kulturno udejstvovanje. Moti jih vpliv na ljudi, še posebej na mlade.

Na koncu romana smrt. Prometna nesreča. Dva zaljubljenca. Tik pred poroko. Ona noseča. Zakaj? Zakaj smrt? Ali je naša usoda tako bridka? Tako brezizhodna?

Pravijo, da je najnovejši Felčev roman drugačen od prejšnjih. Je in ni!

Kot večina njegovih del se dogaja v njegovem kraju v Idriji. Ponovno in vedno se dotika slovenstva in obstoja Slovenije. Ponovno in vedno se v življenje vtika politika. Tudi z najslabše strani – UDBO. V romanu je ponovno zdravstvo. Glavni junak je zdravnik. Tudi v tem romanu je Cerkev. Župnik Božo in njegovi predhodniki. Kakor v ostalih Felčevih delih je tu Mati. Mati z veliko začetnico in vsem dolžnim spoštovanjem. Je tudi erotika. In ljubezen. Slednja kot pomemben del našega življenja.

Različnost je v tem, da je fabula. Zgodbi slediš, jo spremljaš. Osebe so številne, malodane preštevilne. Njih usode se prepletajo. Roman. Morda bolj filmski scenarij. Drugačna oblika. Zelo vabljiva.

Sam avtor meni, da je zgodba zelo zgoščena. Kratka. Samo 216 strani. Zelo berljiva. Nekdo jo bo prebral na dušek. Naenkrat. Pri tem pa bo morda spregledal tisto, kar je avtor želel povedati med vrsticami. Njegovo sporočilo se glasi: Manj živeti od časa, ki se je iztekel, in več, celo največ od onega, ki prihaja iz prihodnosti. To je po mojem problem našega preživetja. Preživetja Slovencev. To pa je navsezadnje tudi moj osebni, intimni problem.

Anton Prijatelj

PRIKAZ

Mikrobiologija

S. Banič: *Mikrobiološki slovar*. Slovensko mikrobiološko društvo, Ljubljana 1994. Delo obsega 248 strani besedila z okoli 5000 gesli, predgovorom in uvodom. Izdalo in založilo Slovensko mikrobiološko društvo – SMD, Ljubljana 1994.

Nedvomno zasluži vse priznanje Slovensko mikrobiološko društvo, ki je uresničilo izdajo potrebnega in dolgo pričakovanega mikrobiološkega slovarja.

Stroka, ki se je na Slovenskem iz skromnih začetkov na prelomu stoletja razvijala in do danes razvila v vrhunsko vedo, enakovredno svetovnim vrstnicam, je nujno potrebovala tudi svoj slovar. Dovoljsem si citirati besede pokojnega prof. dr. Franca Hribarja, profesorja ljubljanske Medicinske fakultete, ki je pred skoraj pol stoletja zapisal: »Vsaka panoga znanja in znanosti ima pri vseh

narodnih sveta za strokovne pojme in predstave svoj jezik, kateri je nekoliko drugačen od splošnega občevalnega jezika.

Da je bil slovar dolgo in težko pričakovan, nam pove že dejstvo, da je Slovensko mikrobiološko društvo že pred 32 leti ustanovilo komisijo, ki naj bi pripravila vse potrebno za mikrobiološki slovar. Slovar je delo najuglednejših slovenskih strokovnjakov, kar nam potrjuje ime urednika, tudi v svetu dobro poznanega profesorja dr. Stanka Baniča. Sodelavci, ki so naštetih na naslovni strani, pa so vsi zapored odlični strokovnjaki, znanstveniki, uveljavljeni doma in v svetu.

Mikrobiološki slovar ima izreden pomen v stroki na vseh ravneh dela. Potreben je vsakomur, ki se kakorkoli ukvarja z mikrobiologijo. Od študentov različnih fakultet do vrhunskih raziskovalcev, vsakdo se pri svojem delu znajde v položaju, ko mora v določenem trenutku poseči po slovarju.

Izid mikrobiološkega slovarja zato lepo zapolnjuje praznino, ki je na tem področju zevala skozi desetletja.

Posebno vrednost daje mikrobiološkemu slovarju njegova širina, tako v tem, da ni samo jezikovni, ampak tudi razlagalni, ter da zajema področje mikrobiologije v humani in veterinarski medicini, kakor tudi v sanitarni (zdravstveni), kmetijski, živilski in industrijski mikrobiologiji, ne izpušča pa tudi imunologije, s katero ima tesno povezavo v razvoju.

Odlika pričujoče izdaje je tudi v obsegu, ki je zgledno uravnotežen.

Tehnično je tako po urejenosti kot po preglednosti, berljivosti in tudi po opremi vzorno delo.

Na koncu lahko z veseljem in z mirno vestjo zatrdim, da je slovenski Mikrobiološki slovar odlično pripravljen, zato zaslužijo urednik, pisci in izdajatelj vse priznanje in pohvalo.

Marko Matjašič

PRIKAZ

Zobne bolezni

Jozo Šutalo i suradnici: *Patologija i terapija trdih zubnih tkiva*. Naklada Zadro, Zagreb 1994. 538 strani, veliko tabel, črno-belih in barvnih fotografij, 385 citatov, pojmovno kazalo.

Profesor Šutalo je s še devetimi sodelavci napisal, sam pa še uredil zajeto knjigo, ki je predvsem učbenik o patologiji trdih zobnih tkiv in o načinih preprečevanja bolezni in poškodb, pa tudi o načinih popravil okvarjenih trdih zobnih tkiv. Vse to so skušali avtorji izčrpno prikazati v 26 poglavjih knjige. Knjiga je tematsko razdeljena na dva dela. V prvem delu lahko najdemo prikaze embriološkega razvoja trdih zobnih tkiv (pogrešal sem vsaj okvirni prikaz razvoja zobne pulpe, ki tudi aktivno sodeluje pri

patologiji trdih zobnih tkiv), histologijo in patohistologijo teh tkiv in nekatere morfološke nepravilnosti. Ob teh prvih poglavjih, ki imajo na koncu vsakega citirano tudi literaturo, so mi padle v oči letnice sicer številnih citatov. Veliko jih ima kar častitljivo starost (1959, 1960). »Najmlajši« citat je iz leta 1989, in še to samo eden! V nekaterih drugih poglavjih namreč niso redki citati iz začetka devetdesetih let! V tem prvem delu knjige mi je najbolj ugajalo 9. poglavje o patohistološki sliki kariozne lezije. Še drobna opomba ob slikovnem materialu v prvih poglavjih. Ob nekaterih histoloških slikah (in teh ni malo) ni najti v komentarju oznak za originalno povečavo in nekateri komentarji in oznake zob so napisani kar preskopo.

V tem delu knjige je največ prostora namenjenega zobni gnilobi, saj od 6. poglavja pa vključno z 12. poglavjem avtorji prikazujejo etiologijo, epidemiologijo, patohistologijo, kliniko in preventivo zobne gnilobe. Tu je v poglavju o epidemiologiji tudi edini slovenski citat (Vrbič s sodelavci). V poglavju o teorijah nastanka kariozne lezije sem pogrešal vsaj omembo Ravnikove teorije!

V poglavju o preprečevanju zobne gnilobe je nekaj ne povsem točnih trditev o zobnih ščetkah, saj predstavljajo električne zobne ščetke »zadnje generacije« korak naprej v vzdrževanju čistosti zobnih ploskev, in to predvsem za vse tiste, ki so gibanjsko prizadeti. Teh pa z rastočim odstotkom populacije, ki je stara 55 let in več, tudi v našem prostoru ni malo. Tudi sodobne zobne paste vsebujejo kar nekaj učinkovin, ki bi jih bilo treba vnesti v tabelo na strani 236.

V drugem delu učbenika je opisano delovno mesto (nisem zasledil opisa novih »hitrih« avtoklavov, ki dramatično spreminjajo načela za preprečevanje prenosa okužbe v zobozdravniški ordinaciji), načini diagnosticiranja bolezni trdih zobnih tkiv (ni vsaj opisa diagnostike z radioviziografsko aparaturo, ki jo ima v Sloveniji že precej stomatologov) in od 18. pa do 22. poglavja: tehnični postopki izvedbe in oblikovanja kavitete, vrste materialov za obturacijo kavitete in končna obdelava polnitve. Prav ta poglavja predstavljajo kakovostni vrh učbenika in so napisana in slikovno opremljena tako, kot si lahko učeči se samo želi. Vidi se, da je profesor Šutalo velik strokovnjak na področju dentalnih plastičnih polnilnih materialov.

V 25. poglavju knjige so opisani vzroki za nastanek dentinske preobčutljivosti in načini omiljenja te neprijetnosti. Ob naštevanju hipnoze kot ene od možnih metod desenzibilizacije sem pogrešal vsaj omembe desenzibilizacije z nekaterimi vrstami laserjev, saj je o tem načinu desenzibilizacije objavljeno kar nekaj člankov.

Ob ne zelo natančnem prebiranju te obsežne publikacije se mi je včasih zazdelo, da so nekatera poglavja preobsežna in ne povsem uravnotežena. Obsežnost gre na račun uvrstitve knjige med učbenike, neuravnoteženost pa je, še takim naporom urednika navkljub, posledica, saj je knjigo pisalo več avtorjev. Ob nekaterih pripombah, ki sem jih nekaj tudi navedel, lahko knjigo profesorja Šutale in sodelavcev ocenim kot pomoč pri učenju, včasih pa tudi obnavljanju znanja iz patologije, predvsem pa terapije trdih zobnih tkiv.

Matjaž Rode

ADRIA

ADRIA AIRWAYS

SLOVENSKI LETALSKI PREVOZNIK

BARCELONA

FRANKFURT

LONDON

MÜNCHEN

ISTANBUL

MOSKVA

KOPENHAGEN

PARIZ

PRAGA

RIM

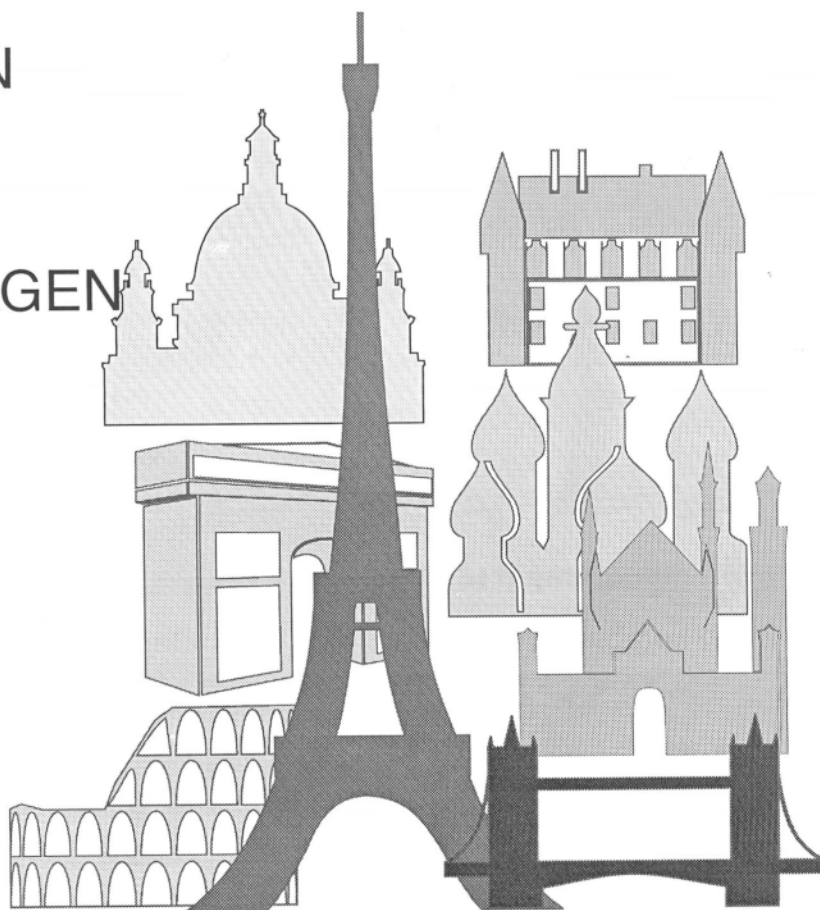
SKOPJE

SPLIT

TIRANA

DUNAJ

ZÜRICH

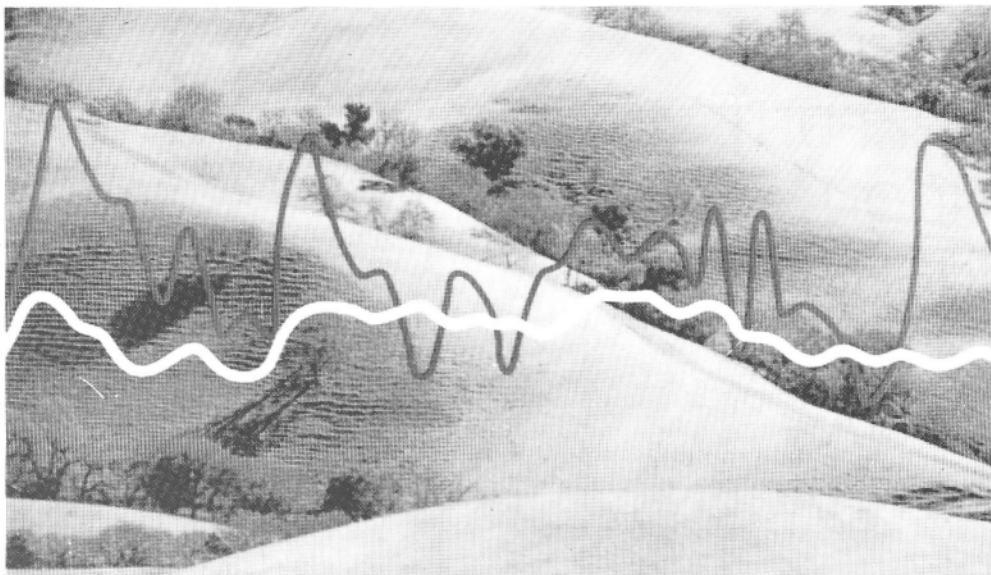


61000 LJUBLJANA, KUZMIČEVA 7, SLOVENIJA

TEL: 386 (61)133 43 36, FAX: 386 (61) 32 33 56, TLX: 31268 ADAIR

Glucobay[®]

akarboza



- pri monoterapiji (diabetes tip II)
- pri kombiniranem zdravljenju (diabetes tip I in II)

Bayer



Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

Glucobay[®] 50/ Glucobay[®] 100

Oblika: Glucobay 50: 30 tablet po 50 mg akarboze;
Glucobay 100: 30 tablet po 100 mg akarboze.

Doziranje: Bolniki zaužijejo trikrat na dan po 1/2 do 2 tableti Glucobay 50 ali Glucobay 100 pred obrokom ali s prvim grizljajem hrane.

Kontraindikacije: preobčutljivost za akarbozo; kronične prebavne motnje, ki se lahko poslabšajo zaradi zvečanega nastajanja plinov; otroci do 18 leta starosti; nosečnost; dojenje.

Opozorilo: Ob jemanju Glucobaya je obvezno strogo upoštevanje diabetične diete.



Uravnava raven sladkorja v krvi

[®] Voltaren Rapid – kalijev diklofenak,

posebej prirejen za hitro djelovanje

[®] Voltaren Rapid – pri:

- * zvinih sklepov
- * nategih mišic
- * udarninah
- * zlomih in dislokacijah

Analgetsko začne delovati že po 15 do 30 minutah.

Učinkovito zmanjšuje otekanje in edem.

[®] Voltaren Rapid hitro ublaži bolečine in vnetje, s tem pa pospeši okrevanje bolnika.

Oprema
10 dražejev po 50 mg kalijevega diklofenaka

[®] Voltaren Rapid

DELUJE, KJER BOLI

PLIVA d.d. Zagreb
Program farmaceutike
PLIVA d.o.o. Ljubljana
Dunajska 51, Ljubljana



enkrat na dan



Tenzipin[®] retard

kapsule po 5 mg isradipina

Pravi prijem

Antihipertenzivno zdravilo iz skupine kalcijevih antagonistov

Indikacija: Arterijska hipertenzija. **Kontraindikacija:** Preobčutljivost za zdravilo. **Previdnostni ukrepi:** Previdnost svetujemo pri bolnikih s sindromom sinusnega vozla, ki nimajo srčnega spodbujevalnika. Nimamo izkušenj o uporabi Tenzipina pri otrocih, mlajših od 16 let. **Nosečnost in dojenje:** Tveganja ni mogoče izključiti, nosečnice naj zdravilo jemljejo, če je korist večja od tveganja. Ni znano, ali Tenzipin prehaja v mleko, zato med zdravljenjem odsvetujemo dojenje. **Interakcije:** Jemanje Tenzipina s hrano ne vpliva na njegovo biološko uporabnost, lahko pa povzroči, da začetek absorpcije in s tem maksimalna koncentracija nastopita približno eno uro kasneje. **Farmakokinetika** Tenzipina se ne spremeni, če bolniki sočasno jemljejo digoksin, propranolol ali hidroklorotiazid. Tenzipin ne vpliva na farmakokinetiko digoksina, hidroklorotiazida in varfarina, lahko pa poveča biološko uporabnost propranolola. Tenzipin se nespecifično veže na beljakovine, vendar kljub temu priporočamo previdnost pri morebitnem sočasnem dajanju antikonvulzivov. Če ga bolnik jemlje skupaj s cimetidinom, se biološka uporabnost Tenzipina poveča za okoli 50 %, zato moramo odmerek Tenzipina zmanjšati za polovico. Odsvetujemo sočasno jemanje rifampicina.

Doziranje:

začetno doziranje	1 kapsula 1-krat na dan
vzdrževalno doziranje	1 do 2 kapsuli 1-krat na dan

Stranski učinki: Praviloma so redki, blagi in odvisni od doze. Kot posledica vazodilatacije se lahko pojavijo glavobol, rdečica obraza, tahikardija, palpitanje in edemi okrog gležnjev, ki niso kardialnega izvora. Nespecifični stranski učinki: utrujenost, trebušne težave, izpuščaji. **Oprema:** 20 kapsul po 5 mg.



V sodelovanju s firmo SANDOZ Pharma Ltd., Švica
Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

SIRDALUD®



SIRDALUD

- relaksira skeletno muskulaturo in odpravi bolečino

- idealna kombinacija z analgetiki ali nesteroidnimi antirevmatiki po vaši izbiri

SIRDALUD

- mišični relaksant s centralnim delovanjem, ki ugodno deluje pri bolečih mišičnih spazmih in spastičnosti zaradi nevroloških obolenj



Podrobne informacije in literatura so na voljo pri SANDOZ PHARMA SERVICES Ltd, Predstavništvo za Slovenijo, Dunajska 107/XI, Ljubljana, telefon 061 / 168 - 14 - 22, faks 061 / 34 - 00 - 96.



SANDOZ

prvi in največ predpisovani
nesedativni antihistaminik

TERIDIN[®]



terfenadin tablete po 60 mg
 tablete forte po 120 mg
 suspenzija po 30 mg/5 ml

- za zdravljenje alergičnih manifestacij na zgornjih dihalih in urtikarije
- delovati začne že v prvi uri
- ne zmanjšuje psihomotoričnih sposobnosti
- zadošča 1 tableta forte na dan
- suspenzija je primerna že za otroke, težje od 5 kg

Indikacije: Preprečevanje in zdravljenje alergijskih bolezni in bolezenskih stanj, ki jih sproža histamin v alergični reakciji tipa I. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilo in huda jetrna okvara, sočasna uporaba ketokonazola, itrakonazola, eritromicina, josamicina in troleandomicina. **Previdnostni ukrepi:** Bolniki s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT ali stanji, ki vodijo k podaljšanju intervala QT. Sočasno jemanje Teridina in flukonazola, metronidazola, ciprofloksacina, verapamila, diltiazema, disulfirama, kinidina, disopiramida, prokainamida, amiodarona, sotalola, prenilamina, bepridila, fluoridazina, prednizona ali furosemida. Bolniki z akutno porfirijo. Starejših bolnikov ne zdravimo z velikimi dozami terfenadina. **Nosečnost in dojenje:** Le pri hudih bolezenskih stanjih, ko je korist večja od tveganja. **Posebno opozorilo:** Na začetku zdravljenja svetujemo previdnost pri upravljanju motornih vozil in strojev, ker zdravilo pri posameznikih povzroča zaspanost. **Doziranje:** Odraslim in otrokom, starejšim od 12 let, dajemo eno 120-miligramsko tableto ali dve 60-miligramski tableti na dan. Običajni dnevni odmerek za otroke, mlajše od 12 let, je 2 mg/kg telesne mase, razdeljeno v dva odmerka. **Stranski učinki:** Redko zaspanost, glavobol, utrujenost in slabost, prebavne motnje, suha usta, nos ali grlo, kožni izpuščaji, stranski učinki na srce in ožilje. **Predoziranje:** Glavobol, slabost, bruhanje, zaspanost ali krči, zmedenost, sinkopa, zmerna hipotenzija, motnje srčnega ritma, izjemoma srčni zastoj in smrt. Zdravimo simptomatično in nadzorujemo srce najmanj 24 ur, oz. dokler je podaljšan interval QT. **Oprema:** 20 tablet po 60 mg, 20 tablet po 120 mg, 100 ml suspenzije (30 mg/5 ml).

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

SANDOZ

je koncern z dolgoletno zgodovino. Ustanovljen je bil leta 1886 v Baslu kot kemijska tovarna, ki je izdelovala sintetične barve. Leta 1917 je bil ustanovljen farmacevtski oddelek in že leto za tem (1918), so v raziskovalnih laboratorijih izolirali iz rženih rožičkov alkaloid ergotamin, nato pa še kardiotonične glikozide, kar je bil revolucionaren napredek v zdravljenju žilnih bolezni. V teh pionirskih časih so uspeli tudi poskusi zamenjave do tedaj uporabljanih soli kalcija z lažje prenosljivimi in Ca - Sandoz je postal pojem za nekaj nadaljnjih let.

Na slovenskem tržišču je Sandoz Pharma prisotna od leta 1952. Sodeluje s slovensko farmacevtsko industrijo in tovarno zdravil Krka, ki proizvaja 7 zdravil po licenčni pogodbi s Sandozom. Tudi za zdravila, ki se uvažajo, so narejene klinične študije v Sloveniji, ki potrjujejo in zagotavljajo kakovost.



SANDOZ

vaš partner pri zdravljenju

Informacije in literatura so na voljo pri SANDOZ PHARMA Ltd.
Basel, Predstavništvo za Slovenijo, Dunajska 107, 61113
Ljubljana, tel. 061/168 14 22, faks 061/34 00 96.

V Sloveniji so na voljo registrirana zdravila:

Lamisil® (terbinafin)

- nov pristop k zdravljenju glivičnih infekcij kože, nohtov in lasišča
- prvi fungicidni antimikotik za oralno in lokalno uporabo

Leponex® (klozapin)

- antipsihotik za bolnike s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na klasične nevroleptike

Lescol® (fluvastatin)

- sintetični inhibitor reduktaze HMG-CoA
- učinkovito in varno zniža holesterol v krvi tudi pri rizičnih skupinah bolnikov

Leucomax® (molgramostim)

- rekombinantni humani dejavnik, ki pospešuje nastanek kolonij granulocitov in makrofagov
- normalizira število belih krvničk in makrofagov pri bolnikih z zmanjšano imunsko odpornostjo

Melleril® (tioridazin)

- anksiolitik v nizkih dozah, nevroleptik v visokih dozah
- ne povzroča ekstrapiramidnih pojavov

Miacalcic® (kalcitonin)

- hormon, ki regulira metabolizem kosti in mineralov
- za zdravljenje pomenopavzalne in senilne osteoporoze, Pagetove bolezni, Sudeckove distrofije

Navoban® (tropisetron)

- antagonist receptorjev 5-HT₃
- visokoselektivni antiemetik pri emetogeni kemoterapiji, radioterapiji in pooperativnem bruhanju

Sandimmun Neoral® (ciklosporin)

- imunosupresiv, ki preprečuje zavrnitveno reakcijo pri transplantacijah,
- učinkovit pri avtoimunih boleznih in boleznih, kjer je udeležena avtoimuna komponenta, kot so psoriaza, revmatoidni artritis, atopični dermatitis in endogeni uveitis

Sandostatin® (oktreotid)

- sintetični oktapeptidni derivat somatostatina
- pomemben v gastroenterologiji, endokrinologiji in intenzivni medicini

Sirdalud® (tizanidin)

- mišični relaksant s centralnim delovanjem
- za zdravljenje bolečine v križu, mišičnih spazmov in spastičnosti

Syntocinon® (oksitocin)

- sintetični oksitocin za spodbujanje materničnih kontrakcij
- Syntocinon - nosni spray za spodbujanje izločanja mleka

Tavegyl® (klemastin)

- intravenski antihistaminik prvega izbora

SUCCINCT STATEMENT

SANDIMMUN NEORAL® Immunosuppressive agent

Presentation

Ciclosporin
Oral solution: 100 mg/mL
Capsules: 25, 50, and 100 mg

Indications

Solid organ transplantation (kidney, liver, heart, combined heart-lung, lung, pancreas); bone marrow transplantation

Dosage

See full product information.

Conversion from Sandimmun to Sandimmun Neoral

In a small percentage of transplantation patients, a 1:1 conversion resulted in a marked increase in ciclosporin exposure. Therefore, trough blood concentrations should be monitored initially within 4 to 7 days after the switch; according to the results, dose adjustments can be instituted if necessary.

Contraindications

Hypersensitivity to ciclosporin.

Precautions

Sandimmun Neoral should only be used by physicians experienced in immunosuppressive therapy after having consulted the full product information. Closely monitor ciclosporin blood levels, kidney and liver function, blood pressure. Avoid excessive immunosuppression. Do not use potassium-containing medication or potassium-sparing diuretics; avoid high dietary potassium intake. Monitoring of serum potassium is recommended. Caution is required in treating patients with hyperuricaemia, with vaccination (avoid live-attenuated vaccines), and during pregnancy. Mothers treated with Sandimmun Neoral should not breast-feed.

Interactions

Aminoglycosides, amphotericin B, ciprofloxacin, melphalan, trimethoprim; NSAIDs; lovastatin, colchicine; ketoconazole, erythromycin, josamycin, doxycycline, oral contraceptives, propafenone, calcium-channel blockers; barbiturates, carbamazepine, phenytoin, metimazole, rifampicin, naicillin, sulphadimidine and trimethoprim IV; prednisolone, methylprednisolone. See full product information.

Side Effects

The following side effects observed with Sandimmun are also likely to occur with Sandimmun Neoral: impaired renal function, hepatic dysfunction, hypertension, hypertrichosis, gingival hypertrophy, tremor, paraesthesia, convulsions, fatigue, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea, hyperkalaemia, hyperuricaemia, hypomagnesaemia, weight increase, oedema, pancreatitis, headache, rash, dysmenorrhoea, amenorrhoea, muscle cramps, muscle weakness, myopathy, mild anaemia, thrombocytopenia associated with microangiopathic haemolytic anaemia and renal failure; increased susceptibility to infections, development of malignancies, and lymphoproliferative disorders.

Packs

Country-specific

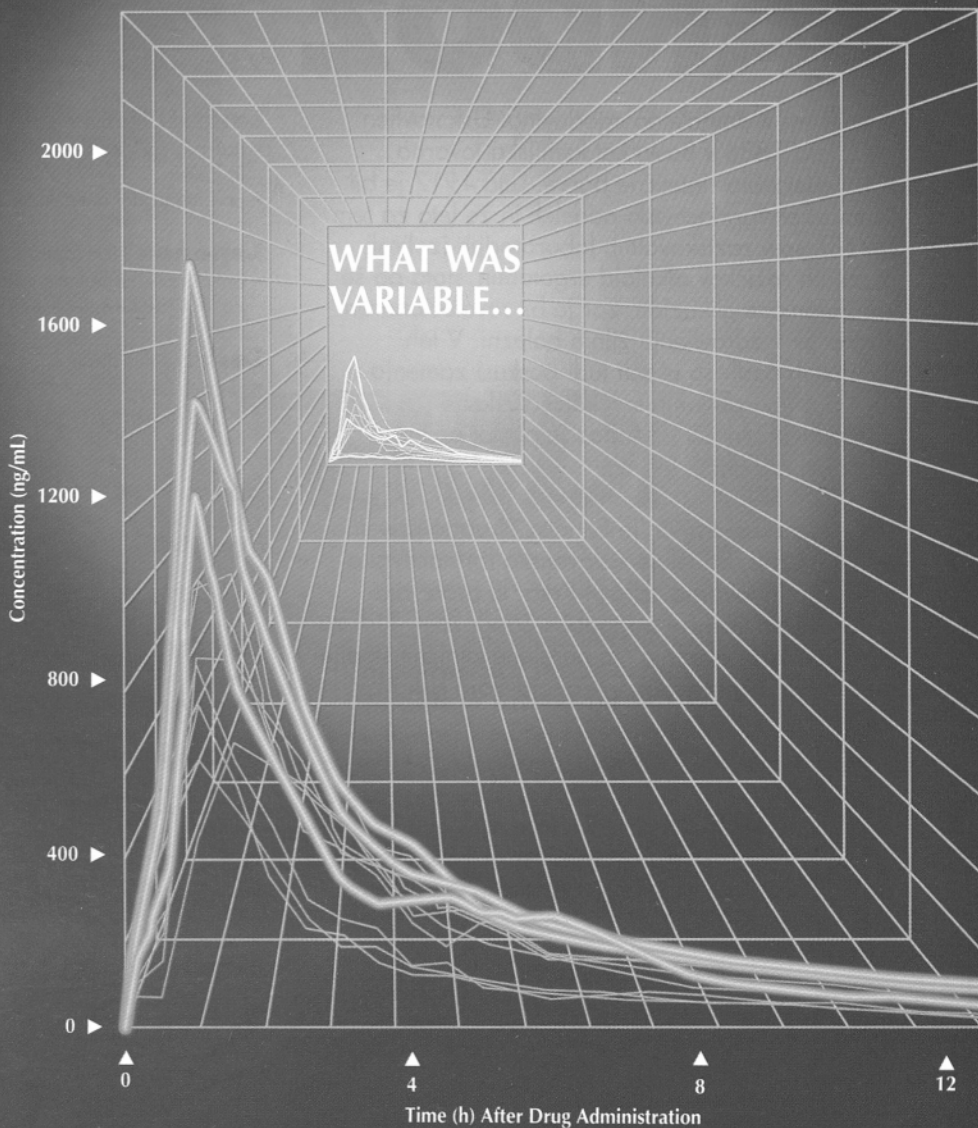
FULL PRODUCT INFORMATION AVAILABLE FROM.....

SANDOZ

SANDOZ PHARMA Ltd., Basel
Predstavništvo za Slovenijo
Dunajska 107, 61113 Ljubljana
Telefon: 061/168 14 22
Faks: 061/34 00 96

REFERENCES

1. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, et al. *Pharm Res.* In press.
2. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, et al. In press.
3. Data on file, Sandoz Pharma Ltd.



IS NOW PREDICTABLE*

New
SANDIMMUN NEORAL®
(ciclosporin)

- Unique microemulsion
- Absorption virtually independent of food intake¹
- Improved dose linearity^{†2}

*Artist's rendering of ciclosporin blood levels (ng/mL) in nonfasting renal-transplant recipients after receiving Sandimmun® (ciclosporin) [inset graph] and new Sandimmun Neoral®.³

[†]Within therapeutic range, compared to Sandimmun®.

Tonocardin[®] *doksazosin*

SELEKTIVNI BLOKATOR ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV α_1
ZA ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE
IN PREVENTIVO KORONARNE BOLEZNI SRCA

ODMERJANJE SAMO ENKRAT NA DAN



- **znižuje krvni tlak**
- **uravnava lipidni profil**
- **zmanjšuje neugodne učinke kajenja**



PLIVA LJUBLJANA d.o.o.
Dunajska 51, Ljubljana

Oprema

škaticla z 20 tabletami po 2 mg
škaticla z 20 tabletami po 4 mg

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 jedrnato 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 jedrnato 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 financirerji 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.

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: Dopisna 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 izvornikom. 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 primernegega 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 64, OCTOBER 1995, Page 541-622, Number 10

ISSUE OF THE CLINIC FOR HAEMATOLOGY IN LJUBLJANA

CONTENTS

LEADING ARTICLES

Slovene doctors and the government's new road safety bill, A. Dolenc 541

Introduction to the issue of the Clinic for haematology, P. Černelč 545

PROFESSIONAL ARTICLES

Inhibitors in hemophilia patients: current status in Slovenia, D. Andoljšek 547

Treatment of non-severe aplastic anemia with cyclosporin, P. Černelč 551

Granulocyte- (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factors (GM-CSF) for drug induced agranulocytosis, J. Pretnar, L. Vidmar 555

Prognostic value of serum thymidine kinase and urea in multiple myeloma, U. Mlakar 559

Maintenance treatment of hairy cell leukemia with interferon alpha, U. Mlakar 565

The use of central venous catheter in patients with leukemia, S. Zver, P. Černelč 569

Determination of informativity for the intragenic polymorphic marker Bcl I and prenatal diagnosis of hemophilia A in Slovenian population, L. Strmecki, M. Benedik-Dolničar, R. Komel 573

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, M. Müller-Premru, A. Z. Dragaš, M. Škerl, P. Černelč 577

Isolation of fungi from surveillance cultures in patients with acute leukemia, M. Maček, P. Černelč, M. Müller-Premru, V. Križan-Hergouth 581

Chromosomal abnormalities in acute leukemia, V. Rojc-Pečnik, Č. Volavšek, P. Černelč 587

Treatment of patients with hemophilia A with a continuous infusion of factor VIII concentrate, M. Benedik-Dolničar 591

REVIEW ARTICLES

Reticulocyte counting: the place in clinical haematology, I. Preložnik-Zupan, P. Černelč 595

NEWS AND VIEWS