



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA, LJUBLJANA, LETNIK 68, Junij 1999, str. 353–404, ŠT. 6

STROKOVNI PRISPEVKI

Zapleti pri zdravljenju bolnikov z esencialno trombocitopenijo, M. Podbregar, P. Černelč 353

Osnovni epidemiološki podatki o duševnih motnjah pri obiskovalcih zdravnika družinske medicine, J. Kersnik 357

Kala-azar – Prikaz primera, M. Arnež, J. Jazbec, A. Trampuž 361

Preživetje bolnic z rakom dojke v Sloveniji, V. Pompe-Kirn, T. Čufer 365

PREGLEDNI PRISPEVKI

Nizkofrekvenčna elektromagnetna sevanja in rak, P. Gajšek, A. Koren 371

Lipoprotein(a) in ateroskleroza, R. Pavlin 377

Prandialna regulacija glikemije, Nov način zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, M. Medvešek 379

RAZGLEDI

Delo SZD 383

Zanimivo je vedeti 383

Zdravniški vestnik pred 60 leti 384

Nove knjige 384

V tej številki so sodelovali 369

Aktualna sporočila 387

Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, P. Dolenc

Izdajatelj/Publisher:

© Slovensko zdravniško društvo

Uredniški svet/Editorial Council:

P. Kapš (predsednik/president),

I. Švab - Ljubljana (namestnik predsednika/vice-president),

J. Bedernjak - Murska Sobota, F. Dolšek - Novo mesto,

J. Drinovec - Ljubljana, M. Janko - Ljubljana, M. Jereb - Ljubljana

I. Kapelj - Ljubljana, V. Kostevc-Zorko - Brežice, F. Košir - Ljubljana,

M. F. Kenda - Ljubljana, S. Levak-Hozjan - Velenje, V. Petrič - Kranj,

A. Prijatelj - Nova Gorica, P. Rode - Ljubljana, B. Šalamun - Koper,

Z. Turk - Maribor, F. Urlep - Gornji Grad, T. Vahtar - Trbovlje,

F. Verovnik - Slovenj Gradec, G. Voga - Celje, M. Žargi - Ljubljana

Uredniški odbor/Editorial Board:

B. R. Binder, Dunaj - Avstrija, B. Brinkmann, Münster - Nemčija, V. Dolenc,
D. Ferluga, S. Herman, S. Julius, Ann Arbor - ZDA, M. Jung, Zürich - Švica,

P. Kapš, D. Keber, M. Kordaš,

I. Krajnc, G. J. Krejs, Graz - Avstrija, G. Lešničar, M. Likar, J. Manfreda,
Winnipeg - Kanada, J. Milič, Montreal - Kanada,

A. P. Monaco, Harvard - ZDA, D. Pokorn, S. Primožič, M. Rode,

E. Ståhlberg, Uppsala - Švedska,

J. Šorli, J. Trontelj, B. Vrhovac, Zagreb - Hrvaška, B. Žekš

Poslovna tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

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

Lektorja za slovenščino/Readers for Slovenian:

J. Faganel, T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

A. Snedec

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

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

Domača stran na Internetu/ Internet Home Page:

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

Tekoči račun pri/Current Account with

LB 50101-678-48620

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica,

BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To številko so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in

Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje R Slovenije

Po mnenju Urada vlade RS za informiranje št. 4/3-12-1388/95-23/294

šteje Zdravniški vestnik med proizvode, za katere se plačuje

6,5% davek od prometa proizvodov.

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

The Journal appears regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society

is included in the membership amounting.

The issue is subsidized by Ministry for Research and Technology,

Ministry for Health

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

Strokovni prispevek/Professional article

ZAPLETI IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z ESENCIALNO TROMBOCITEMIJO

COMPLICATIONS AND TREATMENT OF ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

Matej Podbregar¹, Peter Černelč²

¹ Oddelek za intenzivno interno medicino, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

² Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1998-12-23, sprejeto 1999-01-28; ZDRAV VESTN 1999; 68: 353-6

Ključne besede: esencialna trombocitemija; zapleti; zdravljenje

Izvleček – Izhodišča. Esencialna trombocitemija (ET) je kronična mieloproliferativna bolezen, za katero je značilna nagnjenost h krvavitvam in trombozam. Pogostnost zapletov je po podatkih v literaturi različna. S pregledom naših bolnikov z ET smo želeli ugotoviti pogostnost zapletov in pomen zdravljenja ter profilaktičnega jemanja acetilsalicilne kisline.

Bolniki. Od januarja 1989 do decembra 1997 smo na Kliničnem oddelku za hematologijo ugotovili ET pri 124 bolnikih (90 žensk in 34 moških). Starost bolnikov je bila od 18 do 87 let, mediana 57,5 leta. Bolnike smo opazovali skupno 310 let.

Rezultati. Ob ugotovitvi bolezni je bilo pri 124 bolnikih z ET povprečno število trombocitov v krvi $986,3 \pm 476,2 \times 10^9/L$. Le pri ženskah smo ugotovili statistično pomembno povezanost med številom trombocitov in pogostnostjo nastanka trombocitnih agregatov po dodatku $10 \mu\text{mol/L ADP}$ ($r = -0,373$, $p = 0,019$). Trombembolične zaplete in krvavitve smo ugotovili pri 31 od 124 (25,0%) bolnikov z ET, od tega pri 17 (18,9%) ženskah in pri 14 (41,2%) moških. Razlika med številom zapletov pri ženskah in moških ni bila statistično pomembna ($p = 0,09$). Ob ugotovitvi bolezni je imelo 14 žensk 14 zapletov in 13 moških prav tako 14 zapletov ($p < 0,04$). Med opazovanjem in zdravljenjem smo ugotovili le 10 zapletov, od tega 5 (5,5%) pri ženskah in 5 (14,7%) pri moških ($p = 0,25$). Povezanosti med vrsto zapleta, spolom, starostjo, številom trombocitov, izsledki preskusa agregacije trombocitov, zdravljenjem in pojavom zapletov nismo potrdili.

Zaključki. Ker število zapletov pri bolnikih z ET ni majhno, priporočamo zdravljenje zvečanega števila trombocitov in profilakso z acetilsalicilno kislino.

Uvod

Esencialna trombocitemija (ET) je kronična mieloproliferativna klonska bolezen, za katero je značilno razraščanje megakariocitov v kostnem mozgu in zvečano število trombocitov v krvi. Tvorba trombocitov je šest- do petnajstkrat večja od normalne. Življenjska doba trombocitov je lahko normalna (1). ET je sorazmerno redka bolezen, saj je pri nas incidenca 1,4 na 100.000 prebivalcev. Bolezen najpogosteje ugotovimo med

Key words: essential thrombocythemia; complications; treatment

Abstract – Background. Essential thrombocythemia (ET) is a chronic myeloproliferative disorders. Bleeding and thrombotic complications are the major causes of morbidity and mortality in the patients with thrombocythemia. The incidence of these hemostatic complications is unknown.

Patients. To determine the incidence of hemostatic complications and the prophylactic role of acetylsalicylic acid in the treatment of ET we analysed 124 patients with ET treated at the Department of Haematology, from January 1989 to December 1997. The age of patients with ET ranged from 18 to 87 years (mean 57.7 years). The patients were followed up for a total of 310 years.

Results. The average platelet count of patients with ET was $986,3 \pm 476,2 \times 10^9/L$. Women showed a statistically significant correlation between platelet count and platelet function studies with $10 \mu\text{mol/L ADP}$ ($r = -0,373$, $p = 0,019$). Thrombembolic complications and haemorrhage were noticed in 31 of the 124 patients (25.0%). There were significantly more complications in 17 (18.9%) females than 14 (41.2%) males ($p = 0,09$). At the time ET was established there were 14 complications in 13 male and 14 complications in 14 female ($p < 0,04$). During observation and treatment there were only 10 complications, 5 in (5.5%) females and 5 (14.7%) males ($p = 0,25$). There was no correlation between the incidence or type of complications and gender, age, platelet count, platelet-function studies and type of treatment.

Conclusions. The incidence of thrombotic and haemorrhagic complication in ET is not negligible, there for it needs treatment.

petdesetim in sedemdesetim letom starosti. Za ET enako pogosto zbolevajo ženske in moški (2).

Za ET je značilna nagnjenost h krvavitvam in trombozam. Ti zapleti so glavni vzrok bolečnosti in umrljivosti, podobno kot pri drugih kroničnih mieloproliferativnih boleznih (3-5). Pogostnost zapletov ni povsem poznana, saj se v raziskavah zelo razlikuje. Nekateri bolniki imajo le krvavitve, drugi tromboze in embolije ali oboje hkrati. Starejši, predvsem moški, naj bi bili bolj dovzetni za zaplete, kar pa niso potrdili izsledki vseh raziskav (6-9).

Trombotične zaplete lahko uspešno preprečimo z malimi odmerki acetilsalicilne kisline, s tem pa povečamo dovzetnost za krvavitve. Prospektivne, s placebom kontrolirane raziskave, ki bi potrdila koristnost dajanja acetilsalicilne kisline, za enkrat še niso napravili (10).

Z devetletnim pregledom naših bolnikov z ET smo želeli ugotoviti pogostnost zapletov in smiselnost zdravljenja s hidrokisuro, interferonom alfa in busulfanom ter uspešnost profilaktičnega jemanja acetilsalicilne kisline.

Bolniki

V raziskavo smo vključili 124 bolnikov z ET, ki smo jih spremljali na Kliničnem oddelku za hematologijo od januarja 1989 do decembra 1997. Od tega je bilo 90 (72,6%) žensk in 34 (27,4%) moških.

Povprečna starost bolnikov z ET je bila 57,5 leta. Starost žensk je bila od 20 do 87 let (mediana 57,6 leta), moških pa od 18 do 86 let (mediana 57,3 leta).

ET smo opredelili na osnovi prilagojenih diagnostičnih meril (tab. 1) delovne skupine za proučevanje prave policitemije iz leta 1982 (11).

Tab. 1. Diagnostična merila za esencialno trombocitemijo.

- Število trombocitov > 400×10 ⁹ /L
- Koncentracija hemoglobina in povprečna prostornina eritrocitov v normalnem območju
- Zadostna količina železa v kostnem mozgu ali porast koncentracije hemoglobina za < 10 g/L po enomesečnem zdravljenju s pripravkom železa
- Odsotnost kromosoma Philadelphia
- Fibroza v manj kot 1/3 biopsijskega vzorca kostnega mozga
- Vranica ni zvečana, ni levkoeritroblastne krvne slike
- Ni vzrokov za reaktivno trombocitozo

Za opredelitev ET smo pri vsakem bolniku naredili celotno krvno sliko in citološki pregled kostnega mozga. Pri bolnikih, ki so imeli še znake druge kronične mieloproliferativne bolezni, smo naredili še preskus agregacije trombocitov, pri nekaterih pa kariogram in histološki pregled kostnega mozga.

Pri preskusu agregacije trombocitov smo ocenjevali nastajanje trombocitnih agregatov po dodajanju:

- adenoindifosfata (ADP) v koncentracijah 10 μmol/L in 5 μmol/L,
- adrenalina v koncentracijah 50 μmol/L in 25 μmol/L in
- kolagena v koncentracijah 5 μg/L in 2 μg/L.

Izsledke preskusa agregacije trombocitov smo izrazili s količnikom med izsledki pri bolniku in pri zdravi osebi.

Ob ugotovitvi bolezni in med zdravljenjem ET smo spremljali naslednje zaplete: globoka venska tromboza, možganska kap (MK), prehodna možganska ishemija (PMI), krvavitev iz prebavil, tromboza vrančne vene, akutni srčni infarkt, tromboza drugih ven (tromboza osrednje vene mrežnice, pljučna embolija) in druge krvavitve (iz nosu, v kožo).

Bolnikom z ET, ki niso imeli krvavitve in so imeli število trombocitov manj kot 1000×10⁹/L, smo zadnje 2 leti priporočili profilaktično jemanje acetilsalicilne kisline (Aspirin) v odmerku 100 mg/dan.

Bolnike z ET in trombemboličnimi zapleti ali krvavitvami in številom trombocitov nad 1000×10⁹/L smo zdravili s hidrokisuro (Litalir) ali interferonom alfa (Intron A, Roferon A) ali busulfanom (Myleran) do zmanjšanja števila trombocitov pod 1000×10⁹/L. Nato smo nadaljevali profilakso z acetilsalicilno kislino (Aspirin) v odmerku 100 mg/dan.

Statistični postopki

Biološke lastnosti skupin smo primerjali z dvosmernim t-preskusom za nepovezane spremenljivke.

Število zapletov smo med skupinami bolnikov primerjali s preskusom hi-kvadrat. Uporabili smo Yatesov popravek.

Povezanost med številom trombocitov v venski krvi in izsledki poskusa agregacije trombocitov smo ocenili s Spearmanovim koeficientom korelacije.

Sklepe smo sprejemali pri manj kot 5-odstotnem tveganju.

Rezultati

Ob ugotovitvi ET je bilo pri 124 bolnikih povprečno število trombocitov v krvi 986,3±476,2×10⁹/L (tab. 2). Med spoloma nismo ugotovili statistično pomembnih razlik v številu trombocitov.

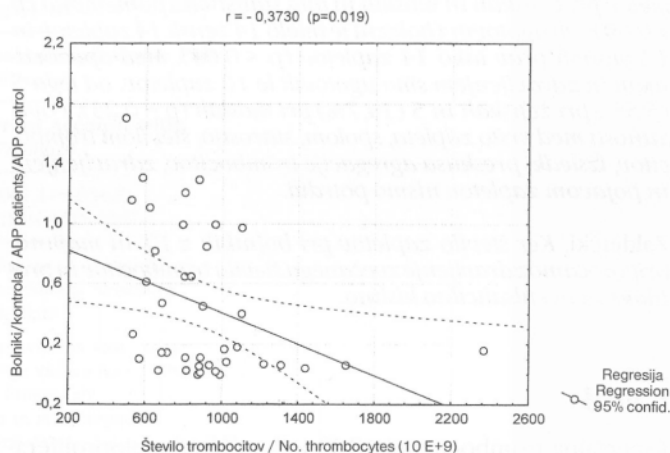
Tab. 2. Vrednosti krvne slike ob ugotovitvi esencialne trombocitemije.

Tab. 2. Blood count at presentation of essential thrombocythemia.

	Moški Male	Ženske Female	Vsi All
Starost / Age (leta/years) (min-max)	57,3±18,2 (20-87)	57,6±20,3 (18-86)	57,4±19,5 (18-87)
Število trombocitov / Thrombocyte count (× 10 ⁹ /L)	1062,8±575,9 (480-3930)	960,9±433,3 (396-3132)	986,3±476,2 (396-3930)
Število levkocitov / Leucocyte count (× 10 ⁹ /L)	11,0±3,4	11,5±6,6	11,4±5,9
Koncentracija hemoglobina / Hemoglobine concentration (g/L)	141,9±18,2	135,3±16,2	137,1±16,9

48 bolnikom z ET, od tega 40 ženskam, smo ob ugotovitvi bolezni napravili preskus agregacije trombocitov. Pri ženskah smo ugotovili statistično pomembno povezanost med številom trombocitov in nastankom agregatov trombocitov ob dodajanju ADP v koncentraciji 10 μmol/L (sl. 1).

Pri vseh bolnikih z ET se je povezanost med številom trombocitov in nastankom trombocitnih agregatov po dodatku 10 μmol/L ADP približala statistični pomembnosti ($r = -0,2713$, $p = 0,065$).



Sl. 1. Povezava med številom trombocitov in nastankom trombocitnih agregatov po dodatku 10 mmol/L ADP pri 40 ženskah z ET.

Fig. Correlation between thrombocytes and aggregation in addition of 10 mmol/L ADP at 40 female with essential thrombocythemia.

Bolnike z ET smo spremljali od 1 do 126 mesecev (mediana 30 mesecev), kar je skupaj 310 let opazovanja.

41 (33,1%) bolnikov z ET nismo zdravili. 43 (34,7%) bolnikov je jemalo acetilsalicilno kislino. Interferon alfa je prejelo 5 (4,0%), busulfan 8 (6,6%) in hidroksiureo 7 (5,6%). 20 (16,0%) bolnikov smo najprej zdravili z busulfanom ali interferonom alfa, hidroksiureo in drugimi načini ter nato nadaljevali profilakso z acetilsalicilno kislino. Med zdravljenimi in nezdravljenimi bolniki nismo ugotovili statistično pomembne razlike v starosti, številu trombocitov in izsledkih preiskav agregacije trombocitov.

Pri 31 (25%) bolnikih smo ugotovili zaplete ob ugotovitvi bolezni in med zdravljenjem. Zapleti so bili pri 17 (18,9%) ženskah in pri 14 (41,1%) moških. Število zapletov ni bilo statistično pomembno večje pri moških kot pri ženskah ($p = 0,09$, hi-kvadrat s popravkom po Yatesu).

Ob ugotovitvi bolezni smo pri 13 moških ugotovili 14 zapletov, pri 14 ženskah pa prav tako 14 zapletov ($p < 0,04$) (tab. 3). Med opazovanjem smo ugotovili 5 (12,2%) zapletov pri 3 ženskah in 2 moških, ki jih nismo zdravili in niso prejeli acetilsalicilne kisline. Med zapleti so bili tromboza vranične arterije in vranične vene, dve krvavitvi iz prebavil in krvavitev iz nosu.

Tab. 3. Število trombemboličnih zapletov in krvavitev pri 14 ženskah in 13 moških ob ugotovitvi in med zdravljenjem esencialne trombocitemije (ET).

Tab. 3. Number of thrombotic and bleeding complications 14 female and 13 male at presentation and during the treatment of essential thrombocythemia (ET).

Zapleti Complications	Ob ugotovitvi ET At presentation of ET		NS	Med zdravljenjem ET During treatment of ET		NS
	Moški Male	Ženske Female		Moški Male	Ženske Female	
	Venska tromboza Venous thrombosis	3		3	NS	
Tromboza vranične vene Thrombosis of v. lienalis	3	2	NS	0	0	NS
MK ali PMI Cerebrovascular insult or TIA	5	3	NS	0	0	NS
Krvavitev Bleeding	1	3	NS	3	5	NS
Akutni srčni infarkt Acute myocardial infarction	2	3	NS	0	0	NS
Vsi All	14	14	$p = 0,036$	5	5	NS

* - tromboza vranične arterije / thrombosis of arteria lienalis

MK - možganska kap,

PMI - prehodna možganska ishemija,

TIA - transitoric ishemic attack,

NS - statistično nepomembna razlika / statistically non-significant

Vse bolnike, ki so imeli ob ugotovitvi ET zaplet, smo zdravili. Med bolniki, ki smo jih zdravili ali pa so prejeli acetilsalicilno kislino, smo le pri petih (6,0%) ugotovili ponoven zaplet. Med profilaktičnim jemanjem acetilsalicilne kisline smo ugotovili dve krvavitvi iz nosu, krvavitev iz razjede želodca in krvavitev iz dlesne. Pri vseh bolnikih je bilo število trombocitov pod $1000 \times 10^9/L$. Med zdravljenjem z busulfanom smo ugotovili krvavitev iz prebavil. Statistične pomembne razlike pri pojavljanju zapletov med bolniki, ki so prejeli acetilsalicilno kislino, in tistimi, ki je niso prejeli, nismo ugotovili.

Med vrsto zapleta in spolom ni bilo statistično pomembne povezanosti. Prav tako nismo uspeli potrditi povezanosti med številom trombocitov, izsledki preskusa agregacije trombocitov in pojavom zapletov. Tabela 4 prikazuje izsledke krvne slike bolnikov z zapleti. Razlik v starosti, izsledkih krvne slike in preskusov agregacije trombocitov pri bolnikih z in brez zapletov nismo potrdili.

Tab. 4. Vrednosti krvne slike ob ugotovitvi ET pri bolnikih brez in z zapleti.

Tab. 4. Blood count at presentation of essential thrombocythemia in patients with complications and without complications.

	Bolniki brez zapletov All patients without complications			Bolniki z zapleti Patients with complications		
	Moški Male	Ženske Female	Vsi All	Moški Male	Ženske Female	Vsi All
	Starost / Age (leta/years) (min-max)	56,3±18,4 (20-87)	58,6±20,5 (18-86)	57,4±19,8 (18-87)	57,9±20,5 (18-86)	63,0±15,4 (27-87)
Število trombocitov Thrombocyte count ($\times 10^9/L$)	1025,8±595,9 (480-3930)	940,9±440 (396-3132)	976,3±478,2 (396-3930)	1286,5±827,6 (679-3930)	1105,2±656,8 (571-3132)	1183,0±727,8 (571-3930)
Število levkocitov Leucocyte count ($\times 10^9/L$)	11,4±3,9	11,9±6,2	11,8±5,8	10,8±3,8	10,5±3,2	10,6±3,4
Koncentracija hemoglobina Hemoglobine concentration (g/L)	140,9±19,2	132,3±16,8	135,1±16,0	145,4±15,5	141,6±18,8	143,1±17,3

Razprava

ET je redka kronična mieloproliferativna bolezen. Naši izsledki potrjujejo, da zbolevalo ženske dvakrat pogosteje za ET kot moški, kar je v nasprotju z drugimi kroničnimi mieloproliferativnimi boleznimi, pri katerih moški zbolevalo pogosteje (1, 12).

Pri nekaterih raziskavah so ugotovili, da imajo starejši bolniki z ET več trombemboličnih zapletov (6, 8). Pri naši skupini bolnikov tega nismo ugotovili, kar so potrdile tudi nekatere druge raziskave (13, 14). Nekateri avtorji opisujejo pomembne krvavitve in tromboze tudi pri mlajših skupinah bolnikov (7, 15). Povezanosti med številom trombocitov in izsledki preskusa agregacije trombocitov s pojavljanjem zapletov nismo potrdili. Druge raziskave tega prav tako niso potrdile (6, 16, 17).

Število zapletov pri bolnikih z ET ni majhno, če upoštevamo, da skoraj pri četrtini bolnikov ugotovimo bolezen ob prvem zapletu. Pomembno je vedeti, da pri bolnikih s trombemboličnimi zapleti in krvavitvami ob ugotovitvi bolezni lahko pričakujemo pogostejše pojavljanje novih zapletov, ki pa jih z zdravljenjem in jemanjem acetilsalicilne kisline lahko zmanjšamo. Zapleti, ki so se pojavili med zdravljenjem in po njem, so bili manjši kot zapleti ob ugotovitvi bolezni. Naše ugotovitve, da je ET potrebno zdraviti in profilaktično jemati acetilsalicilno kislino, so podobne ugotovitvam Cortelazza in sod. (18), ki so v prospektivni raziskavi razdelili bolnike v dve skupini, ki sta se razlikovali po tveganju. V skupini 40 bolnikov z malim tveganjem, ki jih niso aktivno zdravili, so se trombotični zapleti (možganska kap, prehodna možganska ishemija, akutni srčni infarkt, globoka venska tromboza) pojavili pri 7 bolnikih, pri 7 bolnikih pa se je število trombocitov zelo povečalo, tako da so potrebovali zdravljenje s hidroksiureo. V skupini z malim tveganjem je 11 bolnikov zaradi funkcijskih ishemičnih simptomov, kot je eritromelalgija, potrebovalo majhne odmerke acetilsalicilne kisline. V skupino z velikim tveganjem so uvrstili 114 starejših od 60 let in bolnike z žilnimi okluzivnimi zapleti pred tem. 56 bolnikov z velikim tveganjem so zdravili s hidroksiureo, 79 jih je prejelo acetilsalicilno kislino profilaktično. V skupini bolnikov, ki so jih zdravili s hidroksiureo, so ugotovili le dva zapleta (možgansko kap, akutni srčni infarkt), v kontrolni skupini pa 14 zapletov (možgansko kap, pet prehodnih možganskih ishemij, pet zapor arterij, globoko vensko trombozo in dve vnetji povrhnjih ven).

Eritromelalgijo, ki je ena od indikacij za zdravljenje ET z acetilsalicilno kislino, bolniki opisujejo kot pekoče, boleče, rdeče ali modre prste na nogah ali rokah, ki so posledica tromboz in mikrotromboz. Pri histopatološkem pregledu kože je vidna značilna fibromuskularna in intimalna proliferacija z ali brez trombov, ki lahko privede do zaprtja arteriol ali malih arterij. To povzroči akrocianozo ali celo gangreno prstov. Osnovni patofiziološki mehanizem eritromelalgije poteka prek aktiviranja trombocitne ciklooksigenaze. Eritromelalgijo lahko uspešno zdravimo z malimi odmerki acetilsalicilne kisline. Kumarini, tiklopidin in dipiridamol pa niso učinkoviti (19).

Po izsledkih raziskav zadostuje za popolno zavoro ciklooksigenaze 100 mg acetilsalicilne kisline na dan. Pri tem pa se tveganje za pojav krvavitve ne poveča (20, 21).

Acetilsalicilna kislina se ne priporoča pri bolnikih z ET, ki so imeli krvavitve in imajo število trombocitov nad $1000 \times 10^9/L$, ker se tedaj pojavi pomanjkanje von Willenbrandovega faktorja, s čimer se poveča verjetnost krvavitve (22). Nekateri avtorji predlagajo oceno aktivnosti lipooksigenaze poti v trombocitih in časa krvavitve med zdravljenjem z malimi odmerki acetilsalicilne kisline. Ob zavori lipooksigenaze poti se podaljša čas krvavitve in zveča število krvavitve pri bolnikih z ET (23).

Zaključki

Največje število tromboemboličnih zapletov je pri bolnikih z ET ob ugotovitvi bolezni. Število tromboemboličnih zapletov zmanjšamo z zdravljenjem, ki zmanjšajo število trombocitov, in s profilaktičnim dajanjem acetilsalicilne kisline.

Pri bolnikih z ET, ki niso imeli tromboemboličnih zapletov in so mlajši od 60 let ter imajo število trombocitov pod $1000 \times 10^9/L$, je po izsledkih dosedanjih raziskavah priporočljivo jemanje malih odmerkov acetilsalicilne kisline.

Pri bolnikih z ET, ki so imeli predhodne tromboembolične zaplete in imajo zvečano število trombocitov nad $1000 \times 10^9/L$, se priporoča z zdravljenjem zmanjšati število trombocitov pod $1000 \times 10^9/L$, nato pa profilaktično jemati male odmerke acetilsalicilne kisline.

Literatura

- Modic M. Kronične mieloproliferativne bolezni. In: Kocjančič A, Mrevlje F eds. *Interna medicina*. Ljubljana: EWO, 1998: 1088-94.
- Gunz FW. Hemorrhagic thrombocythemia: A critical review. *Blood* 1969; 15: 706-10.
- Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984; 64: 1-10.
- Mitus AJ, Schafer AI. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4: 157-62.
- Schafer AI. Essential thrombocythemia. *Prog Hemost Thromb* 1991; 10: 69-75.
- Kessler CM, Klein HG, Havlik RJ. Uncontrolled thrombocytosis in chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 1982; 50: 157-62.
- Hoagland HC, Silverstein MN. Primary thrombocythemia in the young patients. *Mayo Clinic Proc* 1978; 53: 573-82.
- Randi ML, Casonato A, Fabris F et al. The significance of thrombocytosis in old age. *Acta Haematol* 1987; 78: 41-50.
- Davis RB. Acute thrombotic complications of myeloproliferative disorders in young adults. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 180-92.
- Murphy S, Peterson P, Iland H et al. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997; 34: 29-39.
- Murphy S, Iland H, Rosenthal D et al. Essential thrombocythemia: An interim report from Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 1986; 23: 177-87.
- Schafer AI. Essential thrombocythemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ eds. *Willms Hematology*. New York: McGraw Hill 1995: 340-5.
- Grossi A, Rossetti S, Vannucchi AM et al. Occurrence of haemorrhagic and thrombotic events in myeloproliferative disorders: A retrospective study of 108 patients. *Clin Lab Haematol* 1987; 78: 41-52.
- Randi ML, Stocco F, Rossi C et al. Thrombosis and hemorrhage in thrombocytosis: Evaluation of a large cohort of patients (357 cases). *J Med* 1991; 22: 213-8.
- Mitus AJ, Barbui T, Shulman LN et al. Hemostatic complications in young patients with essential thrombocythemia. *Am J Med* 1990; 88: 371-80.
- Hehlmann R, Jahn M, Baumann B et al. Essential thrombocythemia: Clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer* 1988; 61: 2487-91.
- Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: An analysis of 129 cases. *Am J Hematol* 1985; 20: 365-70.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea in the treatment of patients with essential thrombocythemia at high risk of thrombosis: a prospective randomised trial. *N Eng J Med* 1995; 332: 1132-6.
- Michiels JJ, Abels J, Steketee J et al. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Ann Int Med* 1985; 102: 466-71.
- Griesshammer M, Bangerter M, Van Vliet HH et al. Aspirin in essential thrombocythemia: status quo and quo vadis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23: 371-7.
- Willoughby S, Pearson TC. The use of aspirine in polycythemia vera and primary thrombocythaemia. *Blood Rev* 1988; 12: 12-22.
- Van Genderen PJ, van Vliet HH, Van de Moesdijk D et al. Excessive prolongation of the bleeding time by aspirin in essential thrombocythemia is related to a decrease of large von Willenbrand factor multimers in plasma. *Ann Hematol* 1997; 75: 215-20.
- Cortelazzo S, Marchetti M, Orlando E et al. Aspirine increases the bleeding side effects in essential thrombocythemia independent of the cyclooxygenase pathway: role of the lipoxigenase pathway. *Am J Haematol* 1998; 57: 277-82.

Strokovni prispevek/Professional article

OSNOVNI EPIDEMIOLOŠKI PODATKI O DUŠEVNIH MOTNJAH PRI OBISKOVALCIH ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE

SOME EPIDEMIOLOGIC DATA ON MENTAL PROBLEMS IN FAMILY PRACTICE ATTENDERS

Janko Kersnik

Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Poljanski nasip 58, 1105 Ljubljana

Prispelo 1999-01-13, sprejeto 1999-03-15; ZDRAV VESTN 1999; 68: 357-60

Ključne besede: družinska medicina; osnovno zdravstveno varstvo; tesnoba; depresija; duševne motnje

Key words: family medicine; primary care; anxiety; depression; mental disorders

Izvleček – Izhodišča. Zaradi velike pogostnosti duševnih motenj med prebivalstvom in med uporabniki zdravstvene službe sem želel ugotoviti pogostnost duševnih motenj pri obiskovalcih zdravnika družinske medicine in lastnosti teh bolnikov. Pričakoval sem, da bo 50% obiskovalcev kazalo znake duševnih motenj.

Abstract – Background. This study was carried out to confirm high prevalence of anxiety and depressive disorders among primary care users and to clarify the characteristics of patients with mental disorders. Rate of 50% of primary care users was expected to show certain levels of anxiety and depressive symptoms.

Metode. Za presečno raziskavo sem uporabil vzorec 2160 bolnikov družinske medicine iz stratificiranega vzorca 36 ambulant družinske medicine, ki so v času raziskave obiskali svojega zdravnika. Vsak zdravnik je vprašalnike razdelil 60 zaporednim bolnikom, ki so ankete izpolnili doma in odposlali na priložen naslov. Uporabil sem testiran vprašalnik za ugotavljanje prisotnosti anksiozno-depresivnih stanj Duke-AD.

Methods. A cross-sectional study was carried out in stratified sample of 36 Slovene family practices. 60 consecutive visitors were offered a structured self-administered questionnaire containing tested and validated instrument for measuring anxiety and depressive symptoms a short Duke-AD questionnaire.

Rezultati. V končno analizo sem uvrstil 1781 popolno izpolnjenih vprašalnikov (82,1%). Vprašani so dosegli od 0 do 14 točk na Duke-AD vprašalniku, v povprečju 4,8 točke (standardna deviacija 2,8 točke). 49,4% bolnikov je ob času anketiranja doseglo 5 in več točk na lestvici za ocenjevanje prisotnosti anksiozno-depresivnih stanj Duke-AD. Pri ženskah (51,6%) je bila ugotovljena nekaj večja pogostnost anksiozno-depresivnih stanj v primerjavi z moškimi (45,5%) ($p = 0,02$). Največja razlika je bila v starostni skupini pod 45 let, kjer so imele ženske 30% večjo verjetnost (interval zaupanja med 1,09 in 1,54) za prisotnost znakov anksiozno-depresivnih stanj v primerjavi z moškimi iste starostne skupine ($p = 0,003$). Med vprašanimi iz mesta in v vasi ni statistično pomembnih razlik v pogostnosti anksiozno-depresivnih stanj. Pri vprašanih z nižjo šolsko izobrazbo je večja pogostnost anksiozno-depresivnih stanj ($p < 0,001$). Kronični bolniki so dosegli več točk kot ostali (povprečno 5,5 v primerjavi s 4,4; $p < 0,001$). Pri bolnikih, ki so navedli, da imajo težave z »živci«, je 2,42-krat večja verjetnost (interval zaupanja med 2,15 in 2,73) prisotnosti anksiozno-depresivne motnje ($p < 0,001$).

Results. 1781 (82.1%) questionnaires entered final analysis. The responses ranged from 0 to 14 points, mean 4.8 points (SD 2.8 points). 49.4% of participants got 5 or more points on Duke-AD questionnaire. Females showed higher prevalence of anxiety and depressive symptoms (51.5% vs. 45.5%; $p = 0.02$). The most striking difference was shown in the age group under 45 years – females had 30% higher probability for the presence of anxiety and depressive symptoms (C.I. 1.09–1.54; $p = 0.003$). The urbanicity did not show any significant impact on the prevalence of mental disorders. The prevalence of anxiety and depressive disorders declined monotonically with the education level ($p < 0.001$). The presence of chronic disease was strongly associated with higher levels of anxiety and depressive symptoms ($p < 0.001$). The patients experiencing nervousity in recent year had 2.42 times higher probability of having anxiety and depressive symptoms (C.I. 2.15–2.73; $p < 0.001$).

Zaključki. Rezultati potrjujejo veliko pogostnost znakov anksiozno-depresivnih stanj med obiskovalci zdravnika družin-

Conclusions. This results confirm high prevalence of anxiety and depressive disorders in family practice in Slovenia, confirming the results of previous studies. Female gender (most striking in the age under 45 years), lower educational levels or having a chronic condition are predictors of higher prevalence of anxiety and depressive symptoms. This should be a cue for active early detection of mental disorders in this

ske medicine v Sloveniji, kar se sklada z ugotovitvami drugih raziskav. Ženski spol (zlasti v starostni skupini do 45 let), nižja stopnja šolske izobrazbe ali prisotnost kronične zdravstvene težave so povezani z večjo pogostnostjo duševnih motenj, zato jih moramo pri njih aktivno odkrivati. Treba bo izvesti usmerjene raziskave in intervencije ter oblikovati priporočila za obravnavo posameznih skupin duševnih motenj v družinski medicini.

Uvod

Duševne motnje so med najpogostejšimi zdravstvenimi težavami sodobnega človeka. V presečni epidemiološki raziskavi so v začetku 90. let v ZDA ugotovili, da 48% ljudi vsaj enkrat v življenju izkusi kako duševno motnjo, 30% pa jih je v zadnjih 12 mesecih doživelo vsaj eno duševno motnjo (1). Najpogostejše so različne oblike tesnobe (anksioznosti) s 25%, depresija z 19%, sledijo različne oblike odvisnosti (npr. sindrom odvisnosti od alkohola 14%) in psihoze z 0,7%. V zadnjih 12 mesecih je imelo epizodo ene izmed oblik tesnobe 17%, epizodo depresije 11%, 7% je bilo odvisnih od alkohola in 0,5% psihično motnjo (1). Duševne motnje so pogost zdravstveni problem tudi v osnovni zdravstveni dejavnosti v večini držav po svetu (2).

Domnevajo, da imata kar dve tretjini ljudi, ki iščejo zdravniško pomoč, tudi določeno stopnjo duševnih težav (3). Zdravnik družinske medicine kot zdravnik prvega stika se z njimi sreča prvi. Menijo, da okoli 90% bolnikov z duševnimi motnjami oskrbuje izključno zdravnik družinske medicine (3, 4). V družinski medicini ima okoli 40% bolnikov klinično razpoznane duševne motnje (5, 6). 25% bolnikov ima eno izmed oblik tesnobe (7), 20% somatoformne motnje (8), 6 do 10% bolnikov z depresijo (4), po nekaterih ocenah 17% (1) ali celo do 20% (9), 8 do 17% mladih mater lahko razvije poporodno depresijo (10–13). Tudi naši podatki potrjujejo visok odstotek pogostosti duševnih motenj pri bolnikih v družinski medicini (14). 28 do 37% bolnikov ima poznano duševno motnjo ali prejema psihotropna zdravila ali ima ob pregledu določene znake duševne motnje (14, 15). Kar 51% bolnikov pa kaže znake duševnih težav pri uporabi ocenjevalne lestvice za odkrivanje anksiozno-depresivnih stanj Duke-AD vprašalnika (14).

Med bolniki z duševnimi motnjami prevladujejo ženske, bolniki z nižjo šolsko izobrazbo, z manjšimi osebnimi dohodki in pogosteje obiskujejo svojega zdravnika (1, 14). Ženske imajo depresijo dvakrat pogosteje kot moški (9). Obstajajo pa pomembne razlike pri posameznih boleznih glede starosti, saj se depresija in panične motnje pojavljajo predvsem v mlajših starostnih skupinah od 20. do 45. leta starosti in pogosteje pri ženskah (10, 16, 17), boleznimi odvisnosti, kjer prevladujejo moški, pa tudi v kasnejših starostnih skupinah (1, 18). Posamezne duševne motnje se prepletajo med seboj in s telesnimi boleznimi (2, 17). Pri tem prav tako prednjačijo ženske (1). V različnih kulturnih okoljih (državah) je pogostnost posameznih duševnih motenj različna, vendar kaže enako medsebojno razmerje in vzorec pojavljanj glede na spol in starost (2, 17, 18). Med prvimi petimi diagnozami nepsihotičnih duševnih motenj po pogostnosti so bile v letu 1997 v starosti nad 20 let v Sloveniji pri ženskah nevrašenija (F48), depresija (F32), anksioznost in panične motnje (F41), somatoformne motnje (F45) in reakcije na stres (F43); pri moških pa alkoholizem (F10), nevrašenija (F48), anksioznost in panične motnje (F41), somatoformne motnje (F45) in depresija (F32) (18).

Razpoznavna duševnih motenj je pogosto težka in veliko bolnikov ostane neprepoznanih (3). Po nekaterih ocenah lahko kar 48% bolnikov ostane neodkritih (2). O tem lahko pričajo tudi statistična poročila diagnoz pri prvih pregledih v osnov-

groups of patients. Further studies and interventions on specific entities are needed. Guidelines on disease management should be developed.

nem zdravstvenem varstvu, kjer so vse duševne motnje zastopane s samo 2,6% (18). Dve tretjini stikov so imele ženske (18). Govorimo o ledeni gori duševnih motenj, kjer so odkrite duševne motnje in ustrezno zdravljeni bolniki samo vrh ledene gore (19). Občutja in znaki duševnih motenj ostanejo nezdavljeni, pogosto se zmotno pripišejo telesnim boleznim, kar vodi v kronični potek (3, 14, 20, 21). Dlje ko so občutja in znaki nespoznani in nezdavljeni, bolj se v zavesti bolnika duševna motnja utrdi kot telesna bolezen (3). Zaradi nezmožnosti ozdravitve takega stanja s klasičnim biomedicinskim pristopom so taki bolniki manj zadovoljni s svojim počutjem in z zdravstveno službo ter postanejo pogosti obiskovalci zdravnika, težavni bolniki in večji porabniki sredstev, namenjenih zdravstveni službi. Ocenjujejo, da znašajo stroški zdravstvenega varstva v ZDA, povezanega samo z depresijo, 44 milijard dolarjev letno (4, 22). Prisotnost znakov depresije je povezana z odvisnostjo od nikotina in s kajenjem, kar škodljivo vpliva na razvoj boleznih srca in ožilja (23). Kar 40 do 70% samomorilcev naj bi trpelo zaradi depresije (22). Duševne motnje pri bolnikih povzročajo tudi precejšnjo oviranost (2, 9). Depresivne ženske v času depresije pogosteje iščejo nujno zdravniško pomoč (9). Več kot dve tretjini primerov bolniškega staleža, povezani z duševnimi motnjami v Sloveniji, sta zaradi nepsihotičnih duševnih motenj. Ženske imajo pri tem večje relativno tveganje, da bodo v bolniškem staležu zaradi duševnih motenj. Največja razlika je v starostni skupini od 35 do 55 let, ko so ženske enkrat pogosteje v bolniškem staležu zaradi duševnih motenj (24). Pravočasno prepoznavanje duševnih motenj je zato pomembno (2–4).

Namen presečne raziskave je bil ugotoviti pogostnost duševnih motenj pri obiskovalcih zdravnika družinske medicine in lastnosti teh bolnikov. Pričakoval sem, da bo 50% obiskovalcev kazalo znake duševnih motenj, da bodo v večji meri zastopane bolnice in bolniki z nižjo stopnjo izobrazbe, bolniki, ki pogosteje obiskujejo zdravnika, bolniki s kroničnimi težavami, in bolniki, ki sami opažajo težave z »živci«. Zaradi različnih vzorcev pojavljanja posameznih duševnih boleznih v povezavi s starostjo bolnikov nisem pričakoval pomembnih razlik.

Metode in preiskovanci

Raziskavo sem izvedel v 36 ambulantah družinske medicine po Sloveniji. Vzorec je bil stratificiran glede na okolje in organizacijo dela (25). Okolje z več kot 30.000 prebivalcev v istem kraju sem upošteval kot mestno, ostale kraje pa kot »podeželsko«. Zdravniki delajo v skupinah (več zdravnikov v zdravstvenem domu, zdravstveni postaji) ali kot posamični zdravniki. Iz skupine zdravnikov na eni lokaciji sem izbral po enega kolega, posamičnega zdravnika pa med zasebniki in zdravniki, ki delajo sami v zdravstvenih postajah. Upošteval sem tudi zastopanost zdravnikov po spolu, tako da je bilo izbranih 15 zdravnikov in 21 zdravnic, kar ustreza razmerju med spoloma zdravnikov iz preteklih raziskav (25). S tem je bila kar v največji meri zagotovljena zastopanost različnih okolij, oblik organizacije osnovnega zdravstva in izvajalcev.

Zdravnik je vprašalnike s priloženo frankirano in naslovljeno ovojnico razdelil 60 zaporednim bolnikom, ki so ga obiskali v

času raziskave. V vzorec so bili uvrščeni polnoletni bolniki, ki so pristali na sodelovanje v raziskavi. Vsakemu je pojasnil, da gre za anonimno in prostovoljno sodelovanje pri raziskavi ter jim razložil namen raziskave in način sodelovanja. Iz anketiranja so bili izključeni bolniki, ki niso bili sposobni razumeti pisnih vprašanj (nizka izobrazbena raven, jezikovne ovire, bolezen) (26). Razdeljenih je bilo 2160 vprašalnikov. Po štirinajstih dneh je zdravnik anketirance s pismom opozoril na izpolnitev ankete.

V raziskavi sem uporabil vprašalnik s prirejenim Duke-AD vprašalnikom, ki je bil preveden iz ameriškega originala in pri nas že uporabljen (14, 27). Bolniki so morali odgovoriti na naslednje trditve: Hitro obupam, Težko se skoncentriram, Rad(a) sem med ljudmi, in na to, koliko težav so imeli v zadnjem tednu s spanjem, s hitro utrudljivostjo, z občutkom žalosti ali depresivnosti, in z nervoznostjo. Z vprašalnikom je moč doseči od 0 do 14 točk. Vsota 5 ali več točk kaže na možno prisotnost anksiozno-depresivne motnje pri anketirancu. Bolnike smo spraševali še po spolu, starosti, najvišji dokončani izobrazbi, prisotnosti kronične bolezni, številu obiskov pri zdravniku družinske medicine v letu 1997 in občutku »živčnosti«.

Podatke sem vnesel v računalnik in naredil osnovno analizo s statističnim paketom Epi-Info. Pri numeričnih spremenljivkah sem uporabil t-test in pri atributivnih hi-kvadrat.

Rezultati

Od 2160 oddanih vprašalnikov sta bila dva vrnjena prazna, eden brez podatkov o ambulanti in zdravniku družinske medicine, pri 28 ni bil izpolnjen vprašalnik o duševnih motnjah. V končno analizo sem tako uvrstil 1781 vprašalnikov (82,1%). Med anketiranci je bilo 649 (36,9%) moških in 1123 (63,1%) žensk. Povprečna starost vprašanih je bila 50 let (standardna deviacija 15 let). 826 (46,4%) vprašanih je živel v mestih nad 30.000 prebivalcev, ostalih 955 (53,6%) vprašanih pa v vsakem okolju. 51 (2,9%) je bilo brez dokončane osnovne šole, 392 (22,0%) jih je imelo dokončano osnovno šolo, 413 (23,2%) dokončano poklicno šolo, 602 (33,8%) dokončano srednjo šolo in 317 (17,8%) dokončano višjo ali visoko šolo. Po oceni bolnikov je imelo v zadnjem letu (1997) 68 (3,8%) bolnikov veliko težav z »živci«, 957 (53,7%) nekaj težav z »živci«, 754 (42,3%) pa ni imelo nobenih težav z »živci«. Ženske so pogosteje poročale o težavah z »živci« ($p < 0,001$). Bolniki brez težav z »živci« so bili v povprečju leto in pol mlajši od ostalih, vendar razlika ne dosega statistične značilnosti ($p = 0,07$).

Vprašani so dosegli od 0 do 14 točk na Duke-AD vprašalniku, v povprečju 4,8 točke (standardna deviacija 2,8 točke). Tab. 1 prikazuje število anketirancev, ki so dosegli določeno število točk na lestvici prisotnosti anksiozno-depresivnih stanj skupaj in ločeno po spolu.

49,4% bolnikov je ob času anketiranja doseglo 5 in več točk na lestvici za ocenjevanje prisotnosti anksiozno-depresivnih stanj Duke-AD. Medtem ko se s starostjo pogostnost anksiozno-depresivnih stanj ni spreminjala (47,9% pri mlajših od 45 let, 50,0% pri starih od 54 do 64 let in 51,2% pri starih 65 let in več), pa je bila pri ženskah (51,6%) dokazana nekaj večja pogostnost v primerjavi z moškimi (45,5%) ($p = 0,02$) (tab. 1). Razlika je v starostni skupini pod 45 let, kjer imajo ženske 30% večjo verjetnost (interval zaupanja med 1,09 in 1,54) za prisotnost znakov anksiozno-depresivnih stanj v primerjavi z moškimi iste starostne skupine ($p = 0,003$). Med vprašanimi iz mesta in z vasi ni statistično pomembnih razlik v pogostnosti anksiozno-depresivnih stanj. Vprašani brez dokončane osnovne šole so dosegli 5,5 točke (s.d. 3,2), z dokončano osnovno šolo 5,4 (s.d. 3,0), s poklicno šolo 4,9 (s.d. 2,8), s srednjo šolo 4,7 (s.d. 2,8) in z višjo ali visoko šolo 3,7 točke (s.d. = 2,5) ($p < 0,001$). Kronični bolniki so dosegli več točk kot ostali (povprečno 5,5 v primerjavi s 4,4; $p < 0,001$). Bolniki, ki so obiskovali zdravnike, ki delajo v skupini, so izražali več znakov anksioznosti in depre-

Tab. 1. Število anketirancev, ki so dosegli določeno število točk na lestvici prisotnosti anksiozno-depresivnih stanj Duke-AD. Pet točk ali več kaže na možno prisotnost duševne motnje, in bolnik, ki jih doseže, bi se moral posvetovati z zdravnikom.

Tab. 1. Distribution of participants according to the number of points from Duke-AD anxiety and depression questionnaire. Score five points or more is suggestive for the presence of anxiety or depressive problems and the patient should consult a health care provider.

Točke Points	Skupaj Total	% Moški Male	% Ženske Female	%		
0	72	4,0%	25	3,9%	47	4,2%
1	126	7,1%	61	9,4%	65	5,8%
2	257	14,4%	88	13,6%	168	15,0%
3	211	11,8%	79	12,2%	131	11,7%
4	235	13,2%	101	15,6%	133	11,8%
5	205	11,5%	73	11,2%	131	11,7%
6	209	11,7%	74	11,4%	134	11,9%
7	170	9,5%	55	8,5%	111	9,9%
8	107	6,0%	37	5,7%	69	6,1%
9	73	4,1%	21	3,2%	52	4,6%
10	54	3,0%	17	2,6%	37	3,3%
11	37	2,1%	12	1,8%	24	2,1%
12	13	0,7%	3	0,5%	12	1,1%
13	7	0,4%	2	0,3%	5	0,4%
14	5	0,3%	1	0,2%	4	0,4%

sivnosti v primerjavi z bolniki, ki so obiskovali zdravnike, ki delajo sami (5,1 v primerjavi s 4,6; $p < 0,001$), vendar gre razlika na račun razlik, ki se pojavljajo na račun zasebnih izvajalcev zdravstvenih storitev. Bolniki, ki so obiskovali zdravnike zasebnike (vsi zdravniki posamezniki), so dosegli nižjo oceno (4,2 v primerjavi s 5,1; $p < 0,001$). Pri bolnikih, ki so navedli težave z »živci«, je 2,42-krat večja verjetnost (interval zaupanja med 2,15 in 2,73) prisotnosti anksiozno-depresivne motnje ($p < 0,001$). Bolniki, ki so dosegli 5 ali več točk, so v zadnjem letu pogosteje obiskovali svojega zdravnika (8,0-krat v primerjavi s 5,4-krat; $p < 0,001$). 165 (9,3%) bolnikov, ki sami svojih težav ni občutilo kot težave z »živci«, je doseglo 5 ali več točk na lestvici prisotnosti anksiozno-depresivnih stanj.

Razpravljanje

Rezultati potrjujejo veliko pogostnost anksiozno-depresivnih stanj med obiskovalci zdravnika družinske medicine v Sloveniji (14). 49,4% bolnikov kaže znake anksiozno-depresivnih stanj, med njimi je nekaj večji delež žensk. To se sklada s prejšnjimi ugotovitvami (1, 5, 6, 14, 20). Ženske še zlasti prednjačijo v starostni skupini do 45 let (10, 16-18), medtem ko v starejših starostnih skupinah razlike po spolu niso bile statistično značilne. To potrjuje izkušnje, da so ženske v tem starostnem obdobju močno obremenjene in izpostavljene različnim stresom ter zato zaslužijo posebno pozornost pri obravnavi njihovih zdravstvenih težav (8, 11, 13, 24). Preseneča pa dejstvo, da je pogostnost duševnih motenj praktično enaka v vseh starostnih obdobjih, kar bi bilo moč razložiti z večjo pogostnostjo duševnih motenj pri mlajših ženskah, zlasti primiparah (11-13) in da moški v pismenem intervjuju lažje zaupajo svoje duševne težave kot v neposrednem pogovoru ter na večjo prisotnost bolezni odvisnosti, povezanih z znaki anksioznosti in depresivnosti pri moških. Kraj bivališča ni bil povezan z razlikami v pogostnosti anksiozno-depresivnih stanj, pač pa so pogostejša pri bolnikih z nižjo stopnjo šolske izobrazbe (1). Zanimiv je podatek, da izražajo bolniki, ki obiskujejo zasebnike, nižjo stopnjo prisotnosti anksiozno-depresivnih stanj. Prisotnost kronične bolezni poveča verjetnost za duševne motnje (14). Bolnikova navedba, da je imel v preteklosti težave z »živci«, nam je lahko pomemben kazalec prisotnosti anksiozno-depresivnih stanj.

Zasnova raziskave nam dovoljuje posploševanje rezultatov na ostale ambulante družinske medicine v Sloveniji. Uporablje-

na metoda - preverjen vprašalnik, ki ga bolniki izpolnijo sami - omogoča oceno prisotnosti duševnih motenj neodvisno od sloga dela zdravnika in nam tako daje zanesljive podatke o pogostnosti anksiozno-depresivnih motenj pri obiskovalcih zdravnika družinske medicine. Prednost tovrstnega testiranja je odkrivanje bolnikov z večjo verjetnostjo prisotnosti ene izmed duševnih motenj. Zavedati se moramo, da se duševne motnje med seboj pogosto prepletajo (1) in bi zato uporaba usmerjenega vprašalnika (npr. enega izmed vprašalnikov za diagnosticiranje depresije [27]), ne prikazala celovite slike in obsežnosti problema duševnih motenj v družinski medicini. Anksiozno-depresivne motnje so namreč prisotne tudi pri bolnikih, ki imajo boleznj odvisnosti (15, 17). Hkrati pa uporabljena metoda poleg običajnih problemov, ki jih prinaša uporaba metode samoanketiranja, predstavlja pomembno omejitev, ker nam ne pokaže posamičnih kategorij duševnih motenj. Opozarja nas na dva problema: Znaki duševnih motenj, predvsem telesni (3), se pojavljajo tudi pri bolnikih, ki jih sami ne povezujejo z duševnimi težavami. Takih je kar 9,3% in pri njih mora zdravnik še bolj aktivno iskati in obravnavati duševne motnje. Sopojavnost več duševnih motenj (2, 15) in prepletanje s telesnimi boleznimi (2, 3, 15, 17) zahtevata celostni pristop k obravnavi takih bolnikov (3) ter hkrati zmanjšuje ločljivost, oziroma natančnost uporabljenega vprašalnika. Kljub temu rezultati kažejo na obsežnost problema, ki zahteva nadaljnja raziskovanja posameznih skupin duševnih motenj.

Sklepi in predlogi

Visoka pogostnost duševnih motenj v družinski medicini daje podiplomskemu izobraževanju - tako specializaciji družinske medicine kot stalnemu strokovnemu izobraževanju - velik pomen. Vsebina programov mora biti prilagojena veliki pogostosti duševnih motenj in specializantom ter udeležencem izobraževanja omogočiti, da razvijajo spretnosti zgodnjega odkrivanja in ustrezne obravnave duševnih motenj.

Večja pogostnost duševnih motenj pri mlajših ženskah poleg zdravnika družinske medicine nalaga večjo odgovornost vsem profilom zdravstvenih delavcev, ki prihajajo v stik z bolnicami: ginekologom ob rednih letnih pregledih, pediatrom ob spremljanju razvoja otrok in patronažnim sestram, ki obiskujejo porodnice in mlade matere. Potrebni so programi za večjo osveščenost mladih žensk, nosečnic in porodnic ter s tem povezana dopolnitev obstoječih izobraževanj zanje.

Visoka pogostnost duševnih motenj pri moških je izziv našemu stereotipnemu razmišljanju o »nervoznih« ženskah. Zlasti boleznj odvisnosti so pogosto lahko znak drugih duševnih motenj ali pa sprožijo druge duševne motnje.

Nižja stopnja šolske izobrazbe, prisotnost kronične zdravstvene težave, kronične bolečine na številnih mestih nam morajo dati slutiti, da ima bolnik lahko (tudi) duševne motnje in nas napotiti k njihovem aktivnemu iskanju.

Med posvetom moramo izkoristiti vsako iztočnico, ki nam jo da bolnik v zvezi z možnostjo, da ima težave z »živci«. Pogosto ga moramo aktivno vprašati po težavah z živci. Pozitiven odgovor nas bo vodil pri nadaljnjem iskanju znakov in občutij duševnih motenj. Pri tem si lahko pomagamo s številnimi vprašalniki za odkrivanje različnih duševnih motenj.

Treba bo izvesti usmerjene raziskave in intervencije ter oblikovati priporočila za obravnavo posameznih skupin duševnih motenj.

Zahvale

Zahvaljujem se 36 kolegom družinske medicine po vsej Sloveniji, ki so sodelovali pri raziskavi. Brez njihovega aktivnega sodelovanja ne bi mogel narediti tako reprezentativnega posnetka pogostnosti duševnih motenj v družinski medicini v Sloveniji.

Zahvaljujem se Kati Jakelj, Metki Robič, Barbari Vidovič in Andreju Kunsteljnu, dr. med., za pomoč pri vnosu podatkov. Direktorju Marjanu Česnu, dr. stom., in zaposlenim v ZZZS OE Kranj se zahvaljujem za pomoč pri pripravi in razmnoževanju vprašalnikov. Posebna zahvala pa velja neimenovanim bolnikom, ki so privolili sodelovanju in so v tako velikem odstotku vrnili izpolnjene vprašalnike. S tem so prispevali k razjasnitvi vprašanja o pogostnosti znakov duševnih motenj v družinski medicini.

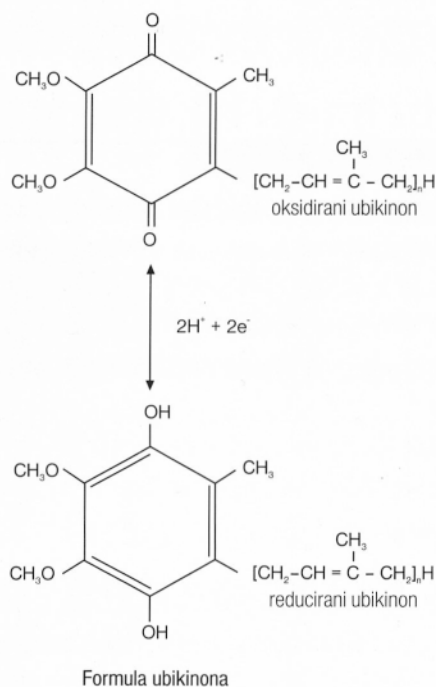
Literatura

- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Shelman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from national comorbidity survey. *Arch Gen Psych* 1994; 51: 8-19.
- Ormel J, Von Korff M, Ustun B, Pini S, Korten A, Oldenhinkel T. Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO collaborative study on psychological problems in general health care. *JAM* 1994; 272: 1741-8.
- Tomori M. Zdravnik v psihosocialnem sistemu bolnika. In: Brinšek B, Stamos V eds. Nevrotske, stresne in somatoformne motnje v splošni medicini in psihiatriji. Zbornik predavanj. Begunje: Psihiatrična bolnišnica Begunje, 1996: 15-24.
- Shao WA, Williams JW Jr, Lee S, Badgett RG, Aaronson B, Cornell JE. Knowledge and attitudes about depression among non-generalists and generalists. *J Fam Pract* 1997; 44: 161-8.
- Armstrong D, Bird J, Fry J, Armstrong P. Perceptions of psychological problems in general practice: a comparison of general practitioners and psychiatrists. *Fam Pract* 1992; 9: 173-6.
- Howe A. Detecting psychological distress: Can general practitioners improve their own performance? *Brit J Gen Pract* 1996; 46: 407-10.
- Peveler R, Baldwin D. Anxiety disorders. *Medicine* 1996; 25: 11-4.
- Bass C. Somatization. *Medicine* 1996; 25: 58-61.
- Williams JBW, Spitzer RL, Linzer M, Kroenke K, Hahn SR, de Gruy FV, La A. Gender differences in depression in primary care. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 654-9.
- Yonkers KA, Chantilis SJ. Recognition of depression in obstetric/gynecology practices. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 632-8.
- Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh postnatal depression scale. *Brit J Psych* 1987; 150: 782-6.
- Whitton A, Warner R, Appleby L. The pathways to care in post-natal depression: women's attitudes to postnatal depression and its treatment. *Brit J Gen Pract* 1996; 46: 427-8.
- Stowe ZN, Nemeroff CB. Women at risk for postpartum-onset major depression. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 639-45.
- Kernik J. Preverjanje uporabnosti prilagojenega Duke-AD vprašalnika za ugotavljanje prisotnosti anksioznih in depresivnih stanj v splošni medicini. *Zdrav Vars* 1998; 37: 11-4.
- Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K, Linzer M, de Gruy FV, Hahn SR, Brody D, Johnson JG. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorder in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994; 272: 1749-56.
- Eaton WW. Progress in epidemiology of anxiety disorders. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 32-8.
- Weissman MM et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276: 293-9.
- Zdravstveni statistični letopis 1997. *Zdrav Vars* 1998; 37: Suppl 1: 338-8.
- Kernik J. Nevrotske, stresne in somatoformne motnje v ambulanti zdravnika splošne medicine in v dežurni ambulanti. In: Brinšek B, Stamos V eds. Zbornik Nevrotske, stresne in somatoformne motnje v splošni medicini in psihiatriji. Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 1997; 92-104.
- Goldberg D. Epidemiology of mental disorders in primary care settings. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 182-90.
- Campbell SM, Roland MO. Why do people consult the doctor? *Fam Pract* 1996; 13: 75-83.
- Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry* 1993; 53: 405-18.
- Son BK, Markovitz JH, Winders S, Smith D. Smoking, nicotine dependence and depressive symptoms in the CARDIA study. Effects of educational status. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 110-6.
- Teržan M, Jeren B. Analiza bolniškega staleža za leto 1996. *Zdrav Vars* 1998; 37: 33-40.
- Kernik J. Povezanost značajki liječnika opće medicine i okolnosti u kojima radi s rješavanjem najčešćih zdravstvenih problema. *Zagreb: Sveučilište u Zagrebu*, 1996: 83-3.
- Murphy CD, Williams JW, Gerety MB, Ramirez G, Montiel OM, Kerber C. Case-finding instruments for depression in primary care settings. *Ann Intern Med* 1995; 122: 913-21.
- Parkerson RS Jr, Broadhead E, Tse CKJ. Anxiety and depressive symptom identification using Duke health profile. *J Clin Epidemiology* 1996; 49: 85-93.

FIDI KOENCIM 10®

kapsule, mehke

Mišična oslabelost je pogosta težava pri staranju, pri ljudeh z bolnim in oslabelim srcem in po možganskih kapeh!



FIDI KOENCIM 10® za:

- zvečanje energijske sposobnosti oslabeledih celic
- takojšnje uspešno antioksidacijsko delovanje v mitohondrijih

FIDIFARM d.o.o. Leskoškova 4, Ljubljana
v sodelovanju s SWISS CAPS, Kirchberg, Švica

Dodatne informacije: FIDIMED, Cigaletova 9, Ljubljana, tel.: 061/131 81 01



FIDI KOENCIM 10®

izbrana kombinacija antioksidantov:

ubikinon (koencim Q 10) 30 mg, vitamin E 37,5 I.E., betakaroten, vitamin C, selen

**v boju proti kroničnim boleznim sodobnega človeka
in prezgodnjem staranju**

Koencim Q 10, imenovan tudi **ubikinon**,

- je vitaminu podobna snov, ki se nahaja v vsaki celici človeškega organizma.
- Na notranji strani mitohondrijske membrane pomembno sodeluje v prenosu elektronov, *procesu oksidativne fosforilacije*, kjer nastajajo osnovne enote celične energije - molekule ATP.
- Kinonski obroč je s svojo sposobnostjo prenosa elektronov in protonov temeljnega pomena za vse oblike življenja; tako poleg *ubikinona* v mitohondrijih živali najdemo *plastokinon* v kloroplastih rastlin in *menakinon* v bakterijah.
- Koencim Q 10 je poleg sodelovanja pri celičnem dihanju pomemben tudi kot izredno *močan antioksidant*, ki glede na strateško lokacijo v mitohondrijih "nevtralizira" proste radikale* prav na mestu, kjer ti v največji meri tudi nastajajo.

Kdaj organizmu primanjkuje ubikinona?

Koencim Q 10 nastaja v tkivih v zapletenem večstopenjskem procesu biosinteze (kinonski obroč iz aminokislin tirozina in fenilalana, izoprenska stranska veriga pa iz acetilkoencima A).

Čeprav ga je organizem sposoben po potrebi stvarjati več, tega vselej ne zmore.

Pomanjkanje ubikinona je bilo ugotovljeno zlasti pri:

- - staranju (glej preglednico)
- - kardiomiopatijah (1,2,3,4,5)
- - hipoksični bolezni srca in stanjih po možganski kapi (3,6,7,8,9)
- - mitohondrijskih boleznih (10,11,12,13)
- - nekaterih oblikah splošne utrujenosti (14)
- - paradentopatijah (9).

Pri bolnikih v teh stanjih so s terapijskim uspehom dodajali ubikinon in sicer več mesecev v odmerkih od 50 do 150 mg na dan. Pri omenjenih indikacijah so z dodajanjem ubikinona dosegli še:

- - izboljšanje imunske odpornosti (10,11,12,15)
- - močno antioksidacijsko delovanje (LDL) in s tem upočasnitev začetnih stanj ateroskleroze (8,17,18,19,20,21,22,24)
- - počasnejše staranje (7,15,17)
- - zvečanje delovne sposobnosti (15,27)
- - zaščito mitohondrijev pri zdravljenju hiperholesterolemije s statini (23,24,25,26)
- - zaščito mitohondrijev pri zdravljenju aidsa z AZT (12).

*Prosti radikal

je po definiciji atom ali molekula, ki je sposobna samostojnega obstoja in vsebuje enega ali več neparnih elektronov. Gre za zelo reaktivne in nestabilne molekule, ki nastajajo v vsakem trenutku in v vsaki celici med normalno aerobno presnovo. Prosti radikali lahko poškodujejo različne dele celic (membrane, encime, DNA) in se v novejši znanstveni literaturi navajajo kot pomembni dejavniki v patogenezi številnih kroničnih bolezni in tudi staranja.

Preglednica: Spreminjanje koncentracij ubikinona v človeških organih zaradi staranja ($\mu\text{g/g}$ svežega tkiva)

ORGAN	STAROSTNA SKUPINA (LETA)			
	0,7 - 2	19 - 21	39 - 41	77 - 81
■ SRCE	79	110	75	47
■ LEDVICE	53	98	71	64
■ PLJUČA	6	6	7	3
■ NADOBISTNICA	58	16	12	9
■ VRANICA	30	33	29	13
■ TREBUŠNA SLINAVKA	38	21	19	7

+ modif. po L.Ernster, G.Dallner. Biochim Biophys Acta 1995, 1271, 195.

Vitamin E (alfa-tokoferol)

je v maščobah topen vitamin in pomemben sestavni del vseh bioloških membran, kjer deluje kot **močan antioksidant**. Sposoben je pretrgati verižno reakcijo nastajanja prostih radikalov in sicer tako, da prispeva vodik. Sam pri tem pridobi en neparni elektron, vendar je kot prosti radikal zelo stabilen in se bodisi razgradi bodisi reducira nazaj v aktivni vitamin E s pomočjo ubikinona in vitamin C (*sinergistično delovanje antioksidantov!*). Vitamin E in ubikinon so uspešno preizkusili pri preprečevanju oksidacije lipoproteinov majhne gostote (LDL), ki predstavlja začetni korak v procesu aterogeneze (28). Ubikinon se je pri tem izkazal kot učinkovitejši in hitrejši antioksidant, vendar pa je vitamina E v membranah količinsko več kot ubikinona (molarno razmerje v mitohondrijski membrani je 20:1, (17) in je antioksidacijsko delovanje obeh tako dolgotrajnejše - predstavljata funkcionalno enoto.

Antioksidativno sestavo preparata FIDI KOENCIM 10 učinkovito dopolnjujejo še:

betakaroten

član družine rastlinskih pigmentov, pomemben za nevtralizacijo "singlet O₂" pri reakcijah fotosinteze v rastlinah,

vitamin C

je kot vodotopen vitamin najpomembnejši antioksidant v telesnih tekočinah, pomaga pa tudi regenerirati vitamin E in ubikinon

selen

pomemben sestavni del antioksidativnega encima *glutathion peroksidaze*.

FIDI KOENCIM 10[®]

kapsule, mehke

- **Sestava:** v eni kapsuli, mehki, je 30 mg koencima Q 10, 40 mg vitamina C, 24 mg naravnega vitamina E (37,5 I.E.), 12 mg betakarotena in 15 µg selena v medicinskem kvasu.
- **Uporaba in odmerjanje:** za zdravilne namene 2 do 3 kapsule, za krepitev zdravja pa 1 do 2 kapsule na dan skozi daljše obdobje (nekaj mesecev). Kapsule zaužijemo ne glede na obrok hrane.
- **Stranski učinki:** niso znani.
- **Kontraindikacije:** jih ni.
- Kapsule FIDI KOENCIM se izdajajo v lekarnah in specializiranih trgovinah brez recepta.
- **Pakiranje:** škatla z 20 kapsulami.
- **Izdeluje:** FIDIFARM d.o.o., Leskoškova 4, Ljubljana v sodelovanju s SWISS CAPS, Kirchberg, Švica.

Literatura

1. Baggio E et al. Clin Investing 1993; **71**: S 145.
2. Folkers K. Clin Investing 1993; **71**: S 51.
3. Mortensen SA. Clin Investing 1993; **71**: S 116.
4. Lamperico M. Clin Investing 1993; **71**: S 129.
5. Rengo F et al. Clin Investing 1993; **71**: S 124.
6. Hanaki Y et al. New Engl. Med J 1991; **325**:814.
7. Kiyota et al. Jpn J Pharmacol 1985; **37**:300.
8. Kontush A et al. Biochim Biophys Acta 1995; **1258**:177.
9. Rauchova H et al. Physiol Rev 1995; **44**:209.
10. Bresolin N et al. J Neurol Sci 1990; **100**:70.
11. Folkers K, Simonsen R. Biochim Biophys Acta 1995; **1271**:191.
12. Linnane AW et al. Biochim Biophys Acta 1995; **1271**:191.
13. Koroschetz W et al. Ann Neurol 1997; **41**:60.
14. Peterson PL. Biochim Biophys Acta 1995; **1271**:275.
15. Regelson W. In: Regelson W, Sinex FM. Intervention in the aging process. Part A. New York: Liss, 1993:3.
16. Ernster L, Dallner G. Biochim Biophys Acta 1995; **1271**:195.
17. Mohr D, Bowry VW, Stocker J. Biochim Biophys Acta 1992; **1126**:247.
18. Biaggio E et al. Molec. Asp Med 1994; **15**:suppl. 287.
19. Pathasarathy S et al. Annu Rev Med 1992; **43**:210.
20. Ernster L, Forsmark-Andree P. Clin Investing 1993; **71**: S 60.
21. Sies H. Exp Physiol 1997; **82**:291.
22. Thomas SR et al. Am J Clin Nutr 1995; **62**: suppl. 1357 S.
23. Appelkvist EL et al. Clin Investing 1993; **71**: S 97.
24. Hanaki Y et al. J Clin Investing 1993; **71**: S 112.
25. Laaksonen R et al. Amer J Cardiol 1996; **77**:851.
26. De Pinieux G et al. Br J Clin Pharmacol 1996; **42**:333.
27. Curti D et al. Neurochem Res 1995; **20**:1001.
28. Stocker R, Bowry W, Frei B. Proc Natl Acad Sci USA 1991; **88**:1646.

 **FIDIFARM** d.o.o., Ljubljana

Dodatne informacije: FIDIMED, Cigaletova 9, Ljubljana,
ob četrtnih,
med 10. in 12. uro ter 15. in 18. uro
tel./fax. 061/1318101

Strokovni prispevek/Professional article

KALA-AZAR – PRIKAZ PRIMERA

KALA-AZAR – CASE REPORT

Maja Arnež¹, Janez Jazbec², Andrej Trampuž³¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana² Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana³ Division of Infectious Diseases, University Hospital, CH - 4031 Basel, Switzerland

Prispelo 1999-02-04, sprejeto 1999-03-25; ZDRAV VESTN 1999; 68: 361-4

Gljučne besede: vročina; Leishmania; kala-azar; splenomegalija; pancitopenija**Key words:** fever; Leishmania; kala-azar; splenomegaly; pancytopenia

Izvleček – Izhodišča. Kala-azar je visceralna oblika lišmeniaze. Okužbo povzroča znotrajcelični zajedalec iz rodu *Leishmania*. Pojavlja se endemično. Človek se okuži s pikom okužene žuželke, najpogosteje peščene muhe rodu *Phlebotomus* in *Lutzomyia*. Kala-azar poteka z značilno klinično sliko in laboratorijskimi izvidi. Pogoste so sekundarne okužbe prebavil in dihal. Diagnozo potrdimo neposredno z dokazom zajedalca ali posredno s serološkimi preiskavami.

Abstract – Background. Kala-azar is the visceral form of leishmaniasis. The infection is caused by the intracellular parasite *Leishmania*. It appears endemically. The patient is infected by the bite of the sandflies belonging to the genus *Phlebotomus* and *Lutzomyia*. Kala-azar is the disease characterised by specific clinical signs and laboratory characteristics. Secondary gastrointestinal and respiratory infections are common. The diagnosis is confirmed directly by isolation of the parasite or indirectly by serologic tests.

Zaključki. Nezdravljena okužba je v visokem odstotku smrtna. Slovenija ni endemično področje za kala-azar. Zaradi vse večjega števila ljudi, ki potujejo v endemične kraje, in vedno večjega števila priseljencev iz teh krajev v Slovenijo pa moramo pri sumljivih bolnikih misliti tudi na možnost kala-azarja.

Conclusions. The mortality of untreated infection is high. Kala-azar is not endemic in Slovenia. Because of people travelling into endemic regions and because of migration from these regions into Slovenia the possibility of kala-azar should be ruled out in suspicious cases.

Predstavitev bolnika

Dveletno deklico, begunko iz Dečanov (Kosovo), smo 9. 8. 1998 sprejeli na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani. Ob sprejemu je bila zmerno prizadeta, bleđa, imela je zvišano telesno temperaturo (40 °C) in pikčaste krvavitve po koži celega telesa. Nad srcem in pljuči smo slišali normalen avskultatorni izvid. Meningealni znaki niso bili prisotni. Vranica je bila povečana, njen rob smo tipali 5 cm pod levim rebrom lokom (LRL), jetra niso bila povečana. Z laboratorijskimi preiskavami smo ugotovili pancitopenijo (število eritrocitov $3,7 \times 10^{12}/l$, vrednost hemoglobina 97 g/l, število levkocitov $1,9 \times 10^9/l$, število trombocitov $24 \times 10^9/l$) in nevropenijo (nesegmentirani nevrofilni granulociti 2%, segmentirani nevrofilni granulociti 9%, bazofilni granulociti 1%, limfociti 77%, monociti 9%, plazma celice 2%). Direktni Coombsov test (anti-IgG pozitiven) je bil pozitiven. V eritrocitih smo zaznali Howell-Jollyeva telesa. Deklica je imela patološki koagulogram (podaljšan parcialni tromboplastinski čas, trombinski čas in reptilazni čas in znižane vrednosti antitrombina III) in za starost zvišane vrednosti imunoglobulinov razreda G (IgG) z vrednostjo 13,4 g/l (normalno od 4,2 do 10,5 g/l). Ultrazvočni (UZ) pregled trebuha je pokazal povečano vranico ($13 \times 5 \times 5$ cm). Hitrost sedimentacije eritrocitov (SR), C-reaktivni protein (CRP), jetrni encimi, elektroliti, izvid možganske tekočine, elektrokardiogram (EKG) in rentgenogram prsnih organov (RTG PC) so bili normalni. Zaradi suma na bakterijsko sepsa ob nevropeniji je 9. 8. pričela prejemati ceftriakson intravensko, ob katerem ni prišlo do izboljšanja. Bila je visoko febrilna, dražeče je kašljala, tožila je za bolečinami pod LRL in odvajala tekoče blato brez primesi krvi. Epidemiološka anamneza, klinična slika in laboratorijski izvidi so bili sumljivi za kala-azar, zato smo 13. 8. naredili punkcijo kostnega mozga. Kostni mozeg je bil hipocelularen.

Zavrte so bile granulopoeza, megakariopoeza in v manjši meri tudi eritropoeza. Slednja je bila megablastoidno spremenjena. Poživljen je bil retikuloendotelijski sistem (RES). Zajedalec v razmazu, barvanem po Giemsi, nismo našli. Iz kostnega mozga in iz iztrebkov je bil osamljen *Pseudomonas aeruginosa*. Odvzete hemokulture so bile negativne. Na osnovi osamitve *Pseudomonas aeruginosa* smo ceftriakson 15. 8. zamenjali s ceftazidimom in gentamicinom. 17. 8. je postala afebrilna in krvna slika se je izboljšala (tab. 1). Kljub splošnemu izboljšanju deklíčinega stanja in normalizaciji telesne temperature smo v naslednjih dneh ugotovili še dodatno povečanje vranice (rob vranice 8 cm pod LRL), povečanje jeter in porast vrednosti IgG (19,5 g/l). 28. 8. smo ponovili punkcijo kostnega mozga. Za razliko od prvega izvida, je bila eritropoeza močno poživljena. Lišmenijskih amastigotov tudi tokrat nismo našli. Istega dne smo odvzeli kri za serološke preiskave na lišmeniazo, ki je bila visoko pozitivna (IHA-test 1 : 512). Na osnovi tega izvida smo postavili diagnozo kala-azar in 7. 9. deklico pričeli zdraviti z natrijevimi stibogluconatom. Že 12. 9. je prišlo do kliničnega in UZ zmanjšanja vranice. Po 21 dneh zdravljenja smo tipali samo še rob vranice tik pod LRL. Tudi krvna slika se je normalizirala. Med zdravljenjem z antimonovim derivatom smo tedensko spremljali vrednosti jetrnih encimov, amilaze, EKG in IgG. Stranskih učinkov zdravil nismo ugotovili. Zaradi dodatne črevesne okužbe z *Giardia lamblia* je pet dni prejemale oralno metronidazol. Na kontrolnem pregledu 6. 11. je bila klinično zdrava. Imela je naslednje krvne izvide: levkociti $12,3 \times 10^9/l$ (nevrofilni granulociti 50%, eozinofilni granulociti 1%, monociti 7%, limfociti 42%), trombociti $356 \times 10^9/l$, eritrociti $4,42 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 122 g/l in IgG 15,4 g/l. IHA-test na lišmeniazo je bil še vedno pozitiven, vendar v nižjem titru (1 : 128). Na kontrolni pregled je naročena čez šest mesecev.

Tab. 1. *Krvni izvidi pri dveletni deklici s kala-azarjem po začetem zdravljenju okužbe s Pseudomonas aeruginosa s ceftazidimom in gentamicinom.*

Tab. 1. *Results of blood tests in the two years-old girl after initiation of treatment of the Pseudomonas aeruginosa infection with ceftazidime and gentamicine.*

Dan/Day	L	Nes	Seg	Ly	Mono	Tr	Er	Hb	Rtc
18. 8.	2,8	-	4	85	11	87	3,5	90	-
20. 8.	4,2	10	11	78	1	182	3,5	99	191
2. 9.	4,0	0	11	74	15	193	3,2	94	213

L	=	levkociti ($\times 10^9/l$) / white blood cells
Nes	=	nesegmentirani nevtrofilni granulociti (%) / band-form neutrophilic granulocytes
Seg	=	segmentirani nevtrofilni granulociti (%) / segmented neutrophilic granulocytes
Ly	=	limfociti (%) / lymphocytes
Mono	=	monociti (%) / monocytes
Tr	=	trombociti ($\times 10^9/l$) / platelets
Er	=	eritrociti ($\times 10^{12}/l$) / red blood cells
Hb	=	hemoglobin (g/l) / haemoglobin
Rtc	=	retikulociti ($\times 10^9/l$) / reticulocytes

KALA-AZAR ALI VISCERALNA LIŠMENIAZA

Uvod

Lišmeniaza je okužba, ki jo povzroča znotrajcelični zajedalec, bičkar vrste *Leishmania* iz razreda Kinetoplastida (1). Povzročitelj se prenese na človeka s pikom drobnih dvokrilih žuželk vrste *Phlebotomus* (»Stari svet«) in *Lutzomyia* (»Novi svet«), imenovane tudi peščene muhe (sandflies) (2). Redko je okužba priložna (prenesena z okužene matere na plod) ali pa pridobljena s transfuzijo krvi. Rezervoar okužbe so glodalci, psi, lisice, šakali in redko tudi človek. Letno se na svetu pojavi vsaj 100.000 novih primerov bolnikov s kala-azarjem. Poznamo tri oblike lišmeniaze: visceralno, kožno in redkejšo sluznično (3). Najpogostejši povzročitelji lišmeniaze so prikazani v tabeli 2 (1).

Tab. 2. *Najpogostejši povzročitelji lišmeniaze.*

Tab. 2. *The most frequent causative agents of leishmaniasis.*

Lišmeniaza Leishmaniasis	»Novi svet« »New world«	»Stari svet« »Old world«
Visceralna - Visceral	<i>L. chagasi</i> <i>L. mexicana</i> ²	<i>L. donovani</i> ¹ <i>L. infantum</i> ³
Kožna/sluznična - Cutaneous/mucosal	<i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. chagasi</i>	<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. aetiopica</i>

¹ = vzhodna Indija, Etiopija, Sudan, Kenija / Eastern India, Ethiopia, Kenya

² = Brazilija, Venezuela, Kolumbija, ostala Latinska Amerika / Brazil, Venezuela, Colombia, the rest of Latine America

³ = južna Evropa, Srednji vzhod, Afrika / southern Europe, Middle East, Africa

Ena vrsta lišmenije lahko povzroči različne klinične sindrome, vsak sindrom pa je lahko posledica okužbe z različnimi vrstami lišmenije (1).

Življenjski krog zajedalca

Lišmenije kot amastigoti znotraj makrofagov pridejo v žuželko med tem, ko se ta hrani s krvjo okuženega gostitelja. V črevesju žuželke se amastigoti v enem tednu preobrazijo v

zunajcelične bičkaste promastigote. Ti se pomikajo iz črevesja proti ustni odprtini in se med naslednjim hranjenjem žuželke sprostijo v gostitelja (2). Pri človeku se promastigoti vežejo izključno na receptorje na površini makrofagov. S fagocitozo pridejo v celice, kjer se fagosomi zlijejo z lizosomi v fagolizosome. V fagolizosomih promastigoti izgubijo biček, se skrčijo in se ponovno preobrazijo v amastigote. Ti se razmnožujejo in se po razpadu celic sprostijo v okolico, kjer jih ponovno fagocitirajo novi fagociti (1).

Imunologija

Na mestu pika žuželke (inokulacija zajedalca) nastane lokalna granulomatozna reakcija. Nastala kožna sprememba se imenuje lišmeniom. Sestavljen je iz zajedalcev, makrofagov, limfocitov, plazmatk in specializiranih celic ubijalk, ki pomagajo uničiti zajedalce (2). Ob dobri celični obrambi se okužba omeji. Razvije se odpornost proti zajedalcu, ki jo dokažemo s pozitivnim lišmenijskim kožnim testom, podobnim tuberkulinskega testu. Kadar je celična obramba oslabiljena (priložna ali pridobljena imunska pomanjkljivost, zdravljenje s kortikosteroidi, maligne bolezni, slaba prehranjenost, okužba z virusom človeške imunske pomanjkljivosti [HIV]) in drugo, se amastigoti širijo s fagociti retikuloendotelijskega sistema (RES) v številne notranje organe. Nastane generalizirana okužba, imenovana visceralna lišmeniaza ali kala-azar (2).

Klinična slika in laboratorijske značilnosti

Inkubacija visceralne lišmeniaze traja od 10 dni do 34 mesecev, v povprečju pa 3 do 8 mesecev (1). Pri osebah s pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo lahko bolezen izbruhne tudi več let po okužbi. Najpogostejši simptomi in znaki okužbe so prikazani v tabeli 3 (4). V večini primerov se bolezen začne akutno z vročino in mrzlico. Vročina je intermitentna, remitentna ali kontinuirana in je praviloma dolgotrajna. Bolniki navajajo glavobol, izgubo apetita, oslabelost, kašelj in drisko. Vranica je praviloma bolj povečana kot jetra. Pogosti so infarkti vranice, kar lahko povzroča bolečine v trebuhu. Bezgavke so praviloma povečane le pri bolnikih v Afriki, koža pa potemni pri večini bolnikov v Indiji. Hiperpigmentacije so lokalizirane po obrazu, hrbtišču rok in nartu, kar daje boleznim ime kala-azar ali črna bolezen. V endemskih področjih lahko bolezen poteka subakutno ali kronično, s splošno oslabelostjo in povečano vranico, vendar brez vročine.

Tab. 3. *Najpogostejši simptomi in znaki pri kala-azarju.*

Tab. 3. *The most frequent symptoms and signs of kala-azar.*

Simptom/znak Symptom/sign	Prevalenca (%) Prevalence (%)
Vročina / Fever	100
Hujšanje / Weight lost	100
Povečana vranica ¹ / Splenomegaly	95
Bolečine v trebuhu / Abdominal pain	80
Kašelj / Cough	76
Povečana jetra / Hepatomegaly	75
Krvavitev iz nosu / Epistaxis	51
Driska / Diarrhoea	45
Povečane bezgavke: Indija Lymphadenopathy: India	5
Povečane bezgavke: Afrika Lymphadenopathy: Africa	84
Zlatenica / Jaundice	5
Hiperpigmentirana koža: Evropa Hyperpigmentation: Europe	0
Hiperpigmentirana koža: Indija Hyperpigmentation: India	70

¹ = pri osebah, okuženih s HIV, je lahko splenomegalija odsotna (5) / in HIV-infected individuals, the splenomegaly may be absent

V bolnikovi krvi nastanejo značilne spremembe (4). Najbolj očitna hematološka nepravilnost je pancitopenija. Anemija je normocitna in normohromna. Nastane zaradi različnih vzrokov: povečane sekvestracije eritrocitov v vranici, imunske pogojene hemolize (pozitiven Coombsov test) in neučinkovite eritropoeze (retikulopenija) (4). Levkopenija z izrazito nevtropenijo je posledica sekvestracije nevtrofilnih granulocitov v vranici (1). Značilna je eozinopenija. Pozno v poteku bolezni kala-azar nastanejo trombocitopenija in pomanjkanje faktorjev koagulacije z motnjami v strjevanju krvi in posledičnimi krvavitvami (4). Pojavi se hipergamaglobulinemija, ki je posledica poliklonalne aktivacije B-limfocitov. Tvorijo se specifična protitelesa proti lišmenijam, avtoprotelesa proti različnim proteinom in haptenom in protitelesa proti antigenom citoplazme in jedra. Aktivira se komplement. Njegove vrednosti v krvi so zmanjšane. Pojavijo se imunski kompleksi, ki sprožijo bolezn, kot sta uveitis in nefritis. Skupaj z naraščanjem imunoglobulinov pride do upadanja vrednosti albuminov v krvi. Pojavijo se edemi.

Potek bolezni

80 do 90% nezdravljenih in 0 do 50% zdravljenih bolnikov z visceralno lišmeniazo umre. Bolniki splošno oslabijo in trebuh se poveča na račun vranice in jeter. Vzrok smrti so največkrat sekundarne okužbe, predvsem pnevmokokna pljučnica, tuberkuloza, ošpice, bruceloza, šigeloza in amebiaza (4). Smrt lahko nastopi že nekaj tednov po začetku okužbe ali pa šele po več letih (2).

Diferencialna diagnoza

Akutno visceralno lišmeniazo lahko zamenjamo z malarijo, brucelozo, akutnim bakterijskim endokarditisom, shistosomiazom, amebnim jetrnim abscesom, miliarno tuberkulozo, malignimi boleznimi krvotvornih organov, histiocitozo, aplastično anemijo in drugimi akutnimi bakterijskimi in virusnimi okužbami (1, 4).

Subakutno in kronično visceralno lišmeniazo moramo ločiti od histoplazmoze, limfoma, tuberkuloze, bruceloze, shistosomiazije jeter in vranice, subakutnega bakterijskega endokarditisa, infekcijske mononukleoze, kronične salmonelozne bakteriemije in kronične malarije (1).

Visceralna lišmeniaza in okužba s HIV

Pri osebah, okuženih s HIV, lahko poteka visceralna lišmeniaza povsem neznačilno, s kožnimi in sluzničnimi izpuščaji in prizadetostjo dihal. Amastigote lahko najdemo v pljučih, plevri, plevralni tekočini, sluznici ustne votline, požiralnika, želodca in črevesja. Našli so jih povsem slučajno v kostnem mozgu bolnika s HIV okužbo in aplastično anemijo (1). Pri vsaj dveh tretjinah okuženih bolnikov v krvi ne uspemo dokazati specifičnih protiteles proti lišmenijam. Večina bolnikov (90%) ima število celic pomagalk (limfocitov CD4⁺) manj od 300/μl (4). Največ primerov je v Španiji, Franciji in Italiji.

Diagnoza

Visceralno lišmeniazo ali kala-azar ugotovimo neposredno z najdbo povzročitelja (v direktnem razmazu, v kulturi, z genetskimi metodami) ali posredno z dokazom specifičnih protiteles v krvi. Z neposrednim mikroskopskim pregledom odvzete koščke tkiva prizadetega organa lahko dokažemo lišmenijske amastigote v 50–98%. Najbolj občutljiva metoda je aspiracija vranice (tab. 4) (4).

Tab. 4. Verjetnost najdbe amastigotov z neposrednim pregledom odvzete tkiva glede na posamezni organ.

Tab. 4. The probability of identification of amastigotes in different organs by direct tissue examination.

Organ (tkivo) Organ (tissue)	Positiven izvid (%) Positive result (%)
Vranica / Spleen	96-98
Jetra / Liver	75-85
Kostni mozeg / Bone marrow	64-85
Povečane bezgavke / Enlarged lymph nodes	64
* Buffy coat - Indija / Buffy coat - India	67-99
* Buffy coat - Afrika / Buffy coat - Africa	50

* = monociti periferne krvi / ?????

Kultura je bolj občutljiva od mikroskopskega pregleda, vendar tudi bolj zamudna metoda za dokaz lišmenij. Pozitivna kultura je posledica rasti promastigotov v posebnem gojišču NNN (Novy, MacNeal, Nocolle) pri 24 °C (1). V zadnjem času se v diagnostiki bolezni kala-azar uporablja metoda verižne reakcije s polimerazo (PCR) za dokaz lišmenijske DNA (6). Za posredni dokaz okužbe imamo na voljo vrsto seroloških preiskav: ELISA, indirektna hemaglutinacija (IHA), protitočna imunoelektroforeza, direktni aglutinacijski test (DAT) in druge (4). Njihova občutljivost (senzitivnost) je med 97 in 100%. Specifičnost je: 100%, 70%, 90% in 70%. Lišmenijski kožni test (Montenegro test) je pri nezdravljenih bolnikih s kala-azarjem praviloma negativen in postane pozitiven po uspešnem protiparazitnem zdravljenju (1).

Zdravljenje

Za zdravljenje visceralne lišmeniaze imamo na voljo več zdravil, med katerimi so petvalentni antimonski derivati najprimernejše zdravilo. Največ se uporablja natrijev stibogluconat (Pentostam) 20 mg/kg/dan v enkratnem odmerku i.v. ali i.m., v skupnem trajanju 3–4 tedne (7). Če se okužba ponovi (relaps), priporočajo daljše zdravljenje s Pentostamom (60 dni). Možni stranski učinki so pankreatitis, artralgijske, mialgijske, slabost, bruhanje, patološki jetrni testi in spremembe v EKG (podaljšana Q-T doba, spremembe T vala in ST spojnice). V primeru odpornosti (rezistence) na Pentostam priporočajo zdravljenje z amfotericinom B v odmerku 0,5–1,0 mg/kg vsak drugi dan i.v., v skupnem trajanju osem tednov ali do skupne doze 1,5–2,0 g. Možni stranski učinki so mrzlica, vročina, slabost, bruhanje, anemija in nefrotoksičnost (1). V literaturi zasledimo podatke o zdravljenju bolnikov s kala-azarjem z liposomalnim amfotericinom B (8, 9), aminoglikozidnim antibiotikom paromomicinom (4), pentamidinom (1), alopurinolom (2), interferonom-gama (10) in oralnim flukonazolom (11). Pomembno je tudi podporno zdravljenje: ustrezna prehrana, popravek anemije, zdravljenje interkurentnih okužb, in v področjih, kjer je malarija endemična, tudi zdravljenje malarije (4). Izjemoma je potrebna splenektomija (2). Pri učinkovitem zdravljenju pride v nekaj dneh do izboljšanja bolnikovega počutja in normalizacije telesne temperature. V naslednjih tednih pride do zmanjšanja vranice, normalizacije krvne slike in zmanjšanja vrednosti celokupnih in specifičnih imunoglobulinov v krvi. Persistentna ali rekurentna splenomegalija sta znak relapsa visceralne lišmeniaze ali pa ima bolnik kako drugo bolezen. V Indiji in redko v vzhodni Afriki se po uspešnem zdravljenju visceralne lišmeniaze pojavi »post kala-azar kožna lišmeniaza«, ki po določenem času izzveni tudi brez zdravljenja (2). Pomembno je, da bolnika nadzorujemo klinično in laboratorijsko vsaj še šest mesecev po končanem zdravljenju, saj se visceralna okužba v 2–4% ponovi (1).

Preprečevanje

Visceralno lišmeniazo je težko preprečiti. Pomemben je nadzor nad rezervoarjem okužbe (uničenje ali cepljenje domačih psov, boj proti glodalcem) in prenašalci (repelenti, spalne mreže). Bodočnost preventive je v cepljenju proti lišmeniazi (1).

Zaključek

Slovenija ni endemično področje za visceralno lišmeniazo ali kala-azar. Prikazana bolnica je prišla v Slovenijo iz Dečanov (Kosovo), kjer je okužba z *L. infantum* endemična. Pri naši bolnici z opravljenimi preiskavami nismo uspeli neposredno dokazati povzročitelja okužbe, vendar odsotnost amastigotov v kostnem mozgu še ne izključuje kala-azarja. Poleg pozitivnih seroloških preiskav na lišmenije je imela bolnica simptome in znake, združljive s kala-azarjem (vročina, driska, kašelj, povečana vranica, povečana jetra, petehialen izpuščaj, pancitopenija, hipergamaglobulinemija). Ugotovili smo sekundarno okužbo s *Pseudomonas aeruginosa* in *Giardia lamblia*, kar je tudi značilno za kala-azar. Do delnega kliničnega izboljšanja je prišlo pri deklici že po zdravljenju z gentamicinom, ki ga je dobivala zaradi okužbe s *Pseudomonas aeruginosa* in na katerega so lišmenije delno občutljive. Do popolne ozdravitve z zmanjšanjem vranice pa je prišlo šele po specifičnem protiparazitnem zdravljenju.

Glede na epidemiološki podatek, potek bolezni, klinično sliko, laboratorijske izvide in učinkovito zdravljenje menimo, da je deklica prebolela visceralno lišmeniazo (kala-azar), po-

vzročeno z *L. infantum*. Zaradi visoke smrtnosti nezdravljene okužbe, potovanja ljudi v endemične kraje in vse večjega priseljevanja ljudi iz endemičnih krajev v Slovenijo moramo pri sumljivih bolnikih pomisliti tudi na kala-azar.

Literatura

1. Pearson RD, Sousa AQ. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1-13.
2. Bell DR. Visceral leishmaniasis. In: Bell DR eds. Lecture notes on tropical medicine. 4th ed. Blackwell Science Ltd.; 1995: 38-49.
3. Murray W. Leishmaniasis. In: Feigin RD, Cherry JD eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 3rd ed., vol. 2. Philadelphia: Saunders, 1992: 2036-42.
4. Bryceson ADM. Leishmaniasis. In: Cook GC ed. Manson's tropical diseases. 20th ed. London: Saunders, 1996: 1213-38.
5. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 684-703.
6. Katakura K, Kawazu SI, Naya T, Nagakura K, Ito M, Aikawa M et al. Diagnosis of kala-azar by nested PCR based on amplification of the Leishmania mini-exon gene. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2173-7.
7. Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Gasser RA, Magill AJ et al. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1457-64.
8. Seaman J, Boer C, Wilkinson R, Jong J, Wilde E, Sondorp E et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of complicated kala-azar under field conditions. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 188-93.
9. Sundar S, Murray HW. Cure of antimony-unresponsive Indian visceral leishmaniasis with amphotericin B lipid complex. *J Infect Dis* 1996; 173: 762-5.
10. Sundar S, Murray HW. Effect of treatment with interferon- α alone in visceral leishmaniasis. *J Infect Dis* 1995; 172: 1627-9.
11. Sundar S, Singh VP, Agrawal NK, Gibbs DL, Murray HW. Treatment of kala-azar with oral fluconazole. *Lancet* 1996; 348: 614-4.

Strokovni prispevek/Professional article

PREŽIVETJE BOLNIC Z RAKOM DOJK V SLOVENIJI

BREAST CANCER PATIENTS' SURVIVAL IN SLOVENIA

Vera Pompe-Kirn, Tanja Čufer

Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1105 Ljubljana

Prispelo 1999-02-16, sprejeto 1999-04-02; ZDRAV VESTN 1999; 68: 365-9

Ključne besede: rak dojke; preživetje; bolnišnice prvega zdravljenja; Slovenija**Key words:** breast cancer; survival; hospitals of primary treatment; Slovenia

Izvleček – Izhodišča. Rak dojke je v razvitem svetu in pri nas najpogostejši ženski rak. Tudi v Sloveniji se bo število novih primerov v prihodnjih desetih letih zaradi staranja žensk in zaradi nevarnostnih dejavnikov, ki se jim težko ognemo, še večalo. Preživetje bolnic z invazijsko boleznijo se je ob povečevanju deleža odkrite omejene bolezni in ustreznem zdravljenju tudi v Sloveniji postopno izboljševalo: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1963–67 je bilo 46-odstotno, v letih 1983–87 62-odstotno, v letih 1988–92 pa 67-odstotno. Kljub stalnemu izboljševanju pa je bilo v primerjavi s povprečjem skupine EURO CARE slabo. Za leta 1985–89 je bilo povprečje relativnega starostno standardiziranega petletnega preživetja za celotno EURO CARE skupino 73%, za Slovenijo pa komaj 64%. Boljši izsledki drugod so bili izziv za podrobnejši pregled preživetja bolnic z rakom dojke v Sloveniji. V članku so prikazani izsledki podrobnejše analize petletnega preživetja bolnic z rakom dojke, zbolelih v letih 1988–1992 v Sloveniji glede na bolnišnico pričetka prvega zdravljenja z namenom s številkami iz bližnje preteklosti objektivno podpreti prizadevanja za izvajanje dogovorjene doktrine diagnostike in zdravljenja bolnic z rakom dojke v Sloveniji.

Zaključki. Izsledki naše raziskave kažejo, da v Sloveniji obstajajo manjše razlike v preživetju bolnic z rakom dojke glede na bolnišnico prvega zdravljenja. Za obdobje 1988–1992 smo ugotovili razlike v preživetju pri bolnicah z regionalno razširjenim rakom dojke, medtem ko pomembnejših razlik v preživetju bolnic z omejeno boleznijo nismo ugotovili. Te razlike bi lahko odpravili, predvsem pa še dodatno izboljšali preživetje vseh bolnic z rakom dojke v Sloveniji s skrbnim izvajanjem dogovorjenih načinov diagnostike in zdravljenja raka dojke v Sloveniji ter njihovim sprotnim posodabljanjem ter prilagajanjem novim spoznanjem.

Abstract – Background. In the developed world as well as in Slovenia, breast cancer is the most frequent cancer of females. Also in Slovenia, the number of new cases in the next decade will undergo a further increase due to aging of female population as well as due to the risk factors that are difficult to avoid. As a result of increase in the percentage of patients with localized disease at diagnosis and adequate treatment, the survival of patients with invasive disease has been gradually improving. Thus, the relative 5-year survival of patients diagnosed in the years 1963–67 was 46%, in the years 1983–87 62%, and in the years 1988–92 67%. Despite the constant improvement, the survival, as compared to the average survival in EURO CARE group, was poor. For the years 1985–89, the mean relative age-standardized 5-year survival for the total EURO CARE group was 73%, while for Slovenia this rate was hardly 64%. Better results achieved elsewhere have challenged us to prepare a more detailed review of breast cancer patient survival in Slovenia. This report presents the findings yielded by a detailed analysis of 5-year survival of breast cancer patients diagnosed in the years 1988–1992 in Slovenia, with respect to the hospital of primary treatment. Using recent statistical data, our analysis was aimed to offer an objective support to the endeavors for consistent implementation of the accepted doctrine in the diagnosis and treatment of breast cancer in Slovenia.

Conclusions. The findings of our study have pointed out minor differences in the survival of breast cancer patients in Slovenia, with respect to the hospital of primary treatment. Thus, in the period 1988–1992, there were differences in the survival of breast cancer patients with regional spread, while no significant differences in the survival could be established for patients with localized disease. These differences could be eliminated and the survival of all patients with breast cancer in Slovenia further improved, provided that the established guidelines of breast cancer diagnosis and treatment in Slovenia would be respected throughout Slovenia, and upgraded and adjusted according to new findings.

Uvod

Rak dojke je v razvitem svetu, pa tudi v Sloveniji najpogostejši ženski rak. Ocenjujejo, da se bo število novih primerov po svetu povečalo s 794.000 v letu 1990 na blizu 1.000.000 leta 2000. Incidenca je bila v letih 1988–1992 največja v Severni

Ameriki in zahodni Evropi (140–120/100.000), srednja v srednji, južni Evropi in Latinski Ameriki (75–55/100.000), najmanjša pa v Aziji in Afriki (25–7/100.000) (1, 2).

Tudi v Sloveniji se bo število novih primerov v prihodnjih desetih letih zaradi staranja žensk in zaradi nevarnostnih dejavnikov, ki se jim težko ognemo, še večalo. Za obdobje 1995–

99 je bilo računsko predvidenih več kot 800 novih primerov povprečno letno, za obdobje 2000–2004 več kot 900 in za obdobje 2005–2009 več kot 1000 povprečno letno (3). Podatki za leti 1995 in 1996 za enkrat naše napovedi potrjujejo. Leta 1996 smo registrirali v Sloveniji že 840 novih primerov invazijskega raka dojki in ob tem le 17 primerov v stadiju in situ (4). Delež bolezní, odkrite v omejenem stadiju, se je postopoma povečeval: leta 1985 je bilo 36% primerov, leta 1995 44% in leta 1996 43% odkritih v omejenem stadiju. Navedeni podatki nas uvrščajo v spodnjo tretjino 17 evropskih dežel, zbranih v skupini EUROCORE 2 (Anglija, Avstrija, Danska, Estonija, Finska, Francija, Islandija, Italija, Nemčija, Nizozemska, Poljska, Slovenija, Slovaška, Škotska, Španija, Švedska in Švica). Povprečje za delež omejene bolezní v skupini EUROCORE je bilo že konec 80. let 46%.

Preživetje bolnic z invazijsko boleznijo se je ob povečevanju deleža odkrite omejene bolezní in ustreznem zdravljenju tudi v Sloveniji postopno izboljševalo: relativno petletno preživetje zbolelih v letih 1963–67 je bilo 46-odstotno, v letih 1983–87 62-odstotno, v letih 1988–92 pa 67-odstotno (4, 5). Kljub stalnemu izboljševanju pa je bilo v primerjavi s povprečjem skupine EUROCORE 2 v letih 1985–1989 slabo. Za ta leta je bilo povprečje relativnega starostno standardiziranega petletnega preživetja za celotno EUROCORE skupino 73-odstotno, za Slovenijo pa komaj 64-odstotno. Slabšega so zabeležili za Avstrijo, Slovaško, Poljsko in Estonijo, le malenkost boljšega pa za Anglijo in Škotsko (6). EUROCORE 2 študija, iz katere so navedeni podatki, pa je pokazala, da so v istem obdobju nekatere države v Evropi zabeležile tudi več kot 80-odstotno relativno starostno standardizirano petletno preživetje (nekatera območja Švedske, Francije in Švice).

Boljši izsledki drugod so bili izziv za podrobnejši pregled preživetja bolnic z rakom dojki v Sloveniji. Ob relativno nizkem odstotku omejene bolezní na preživetje bolnic vsekakor lahko vpliva tudi oblikovanje in spoštovanje dogovorjenega načina zdravljenja. To pa je odvisno od sodelovanja bolnišnic s centralno ustanovo, Onkološkim inštitutom in Razširjenim strokovnim kolegijem za onkologijo, ki je zadolžen za strokovni nadzor zdravljenja raka dojki v Sloveniji.

V članku so prikazani izsledki podrobnejše analize petletnega preživetja bolnic z rakom dojki, zbolelih v letih 1988–1992 v Sloveniji glede na bolnišnico pričetka prvega zdravljenja z namenom s številkami iz bližnje preteklosti objektivno podpreti prizadevanja za izvajanje dogovorjene doktrine diagnostike in zdravljenja bolnic z rakom dojki v Sloveniji.

Gradivo in metode

Gradivo so podatki Registra raka za Slovenijo (Registra) za leta 1988–1992. Register deluje pri Onkološkem inštitutu od leta 1950 dalje, poleg incidence spremlja tudi preživetje in prevalenco rakavih bolnikov (4). Kakovost podatkov je bila primerna za objavo v vseh sedmih zvezkih publikacije Incidenca raka na petih kontinentih (1), kot tudi za objavo v knjigi Preživetje bolnikov z rakom v Evropi (7).

Bolezen je definirana kot omejena, če so kliniki v popisu oz. na prijavnih sporočilih, da gre po TNM stadiju za razširitev $T_{1-3} N_0 M_0$, kot regionarna pa v primeru $T_{1-4} N_{1-3} M_0$ (8). Bolnišnice so v prispevku označene s številkami in ne z imeni. Namen članka je namreč le opozoriti na obstoječe razlike in s tem na notranje rezerve za izboljšanje preživetja v celotni Sloveniji.

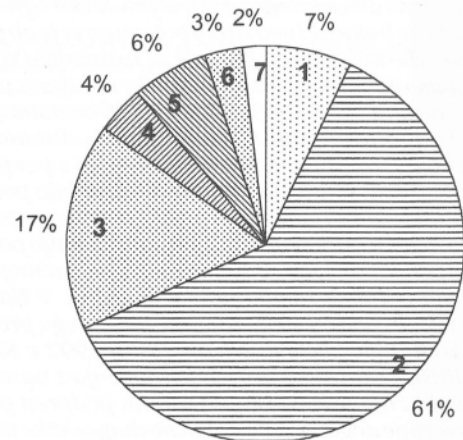
Metoda obdelave relativnega preživetja je standardna, za izračun smo kot večina evropskih registrov raka uporabili Hakulinenov programski paket (9).

Opazovani odstotek preživetja upošteva vse smrti ne glede na vzrok smrti in je odsev dejanske umrljivosti in opazovani skupini bolnikov. Pričakovani odstotek preživetja pove, kako

dolgo bi opazovani bolniki živeli, če ne bi zboleli za rakom. Izračunamo ga s pomočjo tablic umrljivosti in dejanske starostne strukture opazovanih bolnikov. Relativni odstotek preživetja, ki je prikazan v našem članku, je količnik med opazovanim in pričakovanim odstotkom preživetja. Primeren je za opazovanje preživetja različnih starostnih skupin bolnikov in za primerjavo v daljšem časovnem obdobju, ko se je starostna struktura in pričakovana življenjska doba iste populacije spreminjala. Tako opazovane razlike v preživetju po posameznih starostnih skupinah niso posledica konkurenčnih vzrokov smrti, ampak posledica poteka opazovane bolezní v tej starostni skupini.

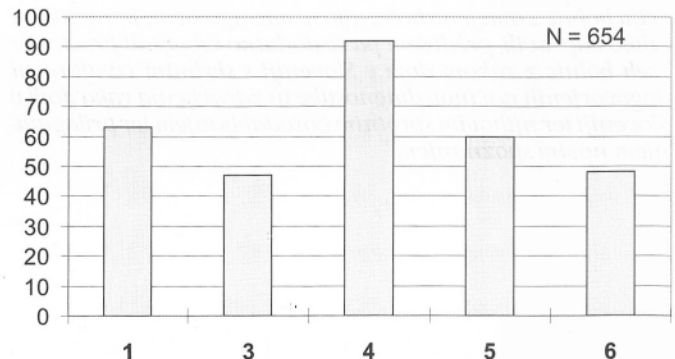
Izsledki

Slika 1 kaže število bolnišnic in delež bolnic glede na pričetek prvega zdravljenja v letih 1988–1992 (v številki 7 je zajeto več različnih oddelkov z zelo majhnim številom bolnic, zato jih kasneje podrobneje ne obravnavamo). Največ bolnic, 61%, je pričelo prvo zdravljenje na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (bolnišnica 2). Tiste, katerih zdravljenje se je pričelo drugod, pa so na nadaljevanje zdravljenja prihajale na Onkološki inštitut v različnem deležu od 47% do 92% (sl. 2).



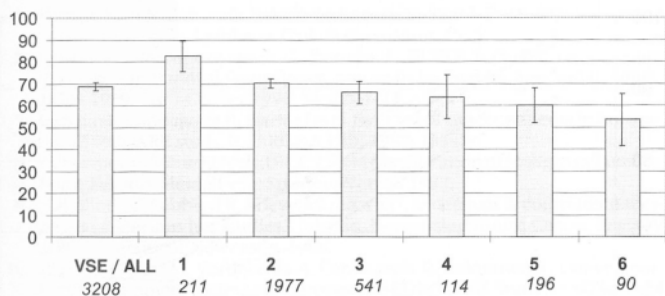
Sl. 1. Bolnišnice prvega zdravljenja bolnic z rakom dojki, Slovenija 1988–1992.

Fig. 1. Hospitals of primary treatment of breast cancer patients, Slovenia 1988–1992.



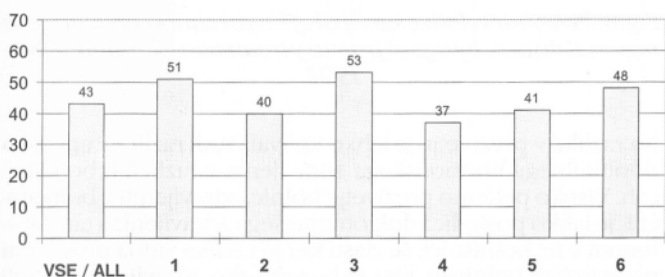
Sl. 2. Odstotek bolnic, ki so nadaljevale prvo zdravljenje na Onkološkem inštitutu, glede na bolnišnico pričetka zdravljenja, Slovenija 1988–1992.

Fig. 2. Percentages of patients sent for further treatment to the Institute of Oncology by hospitals of primary treatment, Slovenia 1988–1992.



Sl. 3. Petletno relativno preživetje bolnic z rakom dojke glede na bolnišnico pričetka prvega zdravljenja, Slovenija 1988–1992.

Fig. 3. Five-year relative survival of breast cancer patients by hospital of primary treatment, Slovenia 1988–1992.



Sl. 4. Odstotek omejene bolezni med bolnicami glede na bolnišnico prvega zdravljenja, Slovenija 1988–1992.

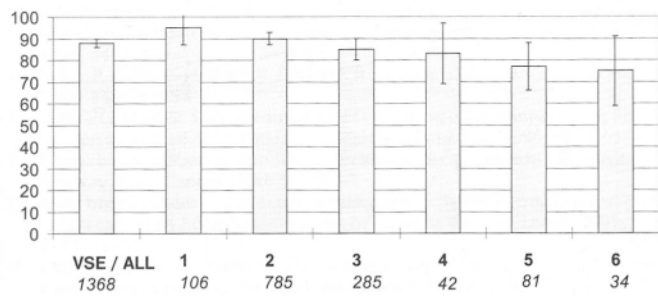
Fig. 4. Percentages of localized disease in patients by hospital of primary treatment, Slovenia 1988–1992.

Slika 3 kaže odstotek relativnega petletnega preživetja vseh bolnic z rakom dojke po bolnišnicah prvega zdravljenja z intervali zaupanja. Sledi slika 4 s prikazom deleža omejene bolezni po bolnišnicah ter sliki 5 in 6 s prikazom petletnega relativnega preživetja po bolnišnicah za omejeno in regionarno razširjeno bolezen ločeno. Največ so prispevale k sliki za celotno Slovenijo bolnice, ki so pričele zdravljenje na Onkološkem inštitutu, saj jih je bilo kar 61%.

Sliki 7 in 8 kaže za vse bolnišnice skupaj relativno petletno preživetje glede na starost za omejeno in regionarno razširjeno bolezen posebej. Zaradi majhnega števila za posamezne bolnišnice teh izsledkov ne prikazujemo. Največ so prispevale k sliki za celotno Slovenijo bolnice, ki so pričele zdravljenje na Onkološkem inštitutu, saj jih je bilo kar 61% (sl. 3). Razlike glede na starost pa so bile prisotne povsod, vendar precej različno. V bolnišnici 1 je bilo preživetje najboljšo pri starejših od 65 let, v večini drugih pa v skupini 45–54 let in najslabše prav pri starejših od 65 let.

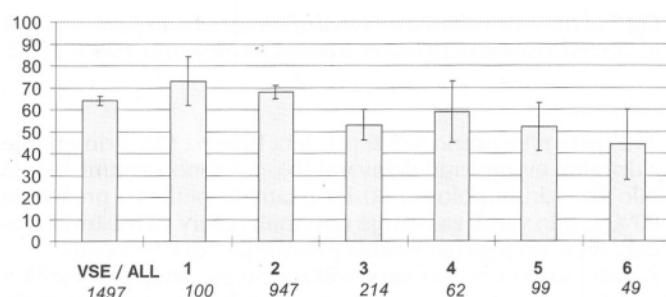
Razpravljanje

Že omenjena zadnja analiza skupine EUROCARE (6) je pokazala, da je bilo v drugi polovici 80. let v celotni skupini povprečno relativno petletno preživetje bolnic z rakom dojke 73-odstotno. Slovenija se je s 64% uvrstila v zgornjo slabšo polovico, ob bok Angliji in Škotski. Slovaška, Poljska in Estonija pa z 58%–60% v spodnjo. Preživetje v omenjenih 16 državah Evrope se je torej v drugi polovici 80. let razlikovalo za 23%, povsod pa se je glede na obdobje 1978–80 izboljšalo, npr. za 5% v Franciji, za okoli 10% na Poljskem in za okoli 4% v Sloveniji.



Sl. 5. Petletno relativno preživetje bolnic z omejenim rakom dojke glede na bolnišnico pričetka prvega zdravljenja, Slovenija 1988–1992.

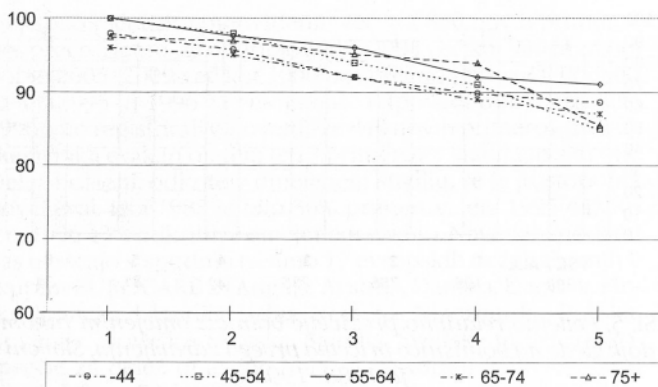
Fig. 5. Five-year relative survival of breast cancer patients with localized disease by hospital of primary treatment, Slovenia 1988–1992.



Sl. 6. Petletno relativno preživetje bolnic z regionarno razširjenim rakom dojke glede na bolnišnico pričetka prvega zdravljenja, Slovenija 1988–1992.

Fig. 6. Five-year relative survival of breast cancer patients with regional disease by hospital of primary treatment, Slovenia 1988–1992.

Preživetje bolnic z rakom dojke v omenjenih deželah Evrope (6, 10) je bilo različno zaradi različnih deležev posameznih stadijev ob ugotovitvi bolezni in zaradi razlik v zdravljenju bolnic. Izsledki posebnih raziskav kažejo, da je preživetje bolnic, zdravljenih v specializiranih centrih z izdelano doktrino zdravljenja in izkušenim kadrom, boljše (11, 12). Gillis in Hole sta pri analizi preživetja bolnic z rakom dojke na Škotskem ugotovila, da imajo bolnice za 9% boljše petletno in za 8% boljše desetletno preživetje, če jih zdravi za zdravljenje raka dojke posebej usposobljen kirurg, največje razlike sta opazila za bolnice, stare 50–64 let, ne glede na družbeno-gospodarski status žensk (13). V več raziskavah v Angliji so ugotovili slabše preživetje pri slabšem družbeno-gospodarskem statusu. To so povezali z dvema znanima napovednima dejavnikoma preživetja bolnic z rakom dojke: stadijem ob diagnozi in načinom zdravljenja. Ugotovili so, da so lečeči zdravniki v Angliji v 80. letih zdravili bolnice zelo različno in da niso upoštevali dogovorjene doktrine zdravljenja (6). Podrobnejša primerjava relativnega petletnega preživetja bolnic med Norveško (78%) in Litvo (54%) po stadijih je opozorila na največje razlike v preživetju med obema državama prav pri omejeni (20%) in regionarno razširjeni (26%) bolezni, ko je bolezen s pravilnim zdravljenjem ozdravljiva v visokem deležu (11). Vzrok slabšemu preživetju je lahko, kot ponovno kaže evropska študija (6), tudi slabša možnost dostopa do zdravljenja. Za učinkovito obvladovanje raka dojke je pomembno, da imajo vse bolnice zagotovljen hiter dostop do celostnega zdravljenja, ki že dve desetletji ni več samo operacija, ampak v večini primerov kombinacija operacije, sistemskega zdravljenja in obsevanja. Kljub izboljšanju preživetja bolnic je rak dojke v Sloveniji še vedno prvi med vzroki smrti zaradi raka med ženskami. Leta



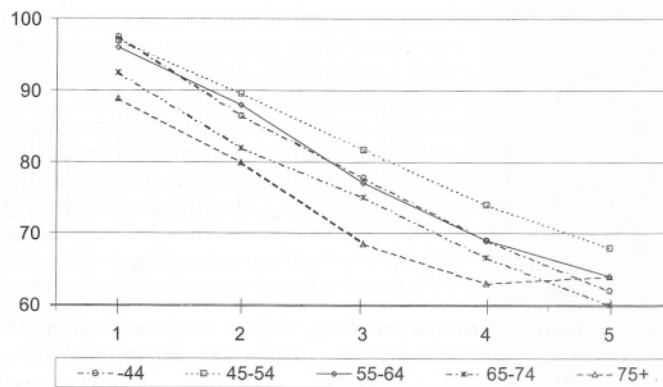
Sl. 7. Petletno relativno preživetje bolnic z omejenim rakom dojk glede na starost ob pričetku prvega zdravljenja, Slovenija 1988-1992.

Fig. 7. Five-year relative survival of breast cancer patients with localized disease at primary treatment, Slovenia 1988-1992.

1995 je za njim umrlo 375 žensk, leta 1996 pa 355. Primerjanje z drugimi evropskimi državami (6), posebno s tistimi, kjer je bilo že v drugi polovici 80. let relativno petletno preživetje 80%, je bilo vzrok za iskanje notranjih rezerv za možnosti nadaljnega, večjega izboljšanja preživetja tudi v Sloveniji.

Z našo analizo nismo ugotovili statistično značilnih razlik v relativnem petletnem preživetju vseh bolnic z rakom dojk, zdravljenih v različnih bolnišnicah v Sloveniji v letih 1988 in 1992. Nadaljnja analiza pa je pokazala, da pomembnejših razlik v preživetju glede na bolnišnico prvega zdravljenja ni bilo le za bolnice z omejeno boleznijo. Pomembnejše razlike v preživetju pa smo ugotovili za bolnice z regionarno razširjeno boleznijo. Le-te so bile izrazitejše za bolnice, stare 65 let in več. Boljše petletno preživetje od povprečnega so imele bolnice, zdravljene na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (bolnišnica 2) in v bolnišnici 1, medtem ko so imele bolnice, zdravljene v štirih preostalih slovenskih bolnišnicah (bolnišnice 3, 4, 5, 6), nekoliko slabše preživetje. Preživetje bolnic, zdravljenih v bolnici 1, je bilo značilno boljše, preživetje bolnic, zdravljenih v bolnici 3, pa značilno slabše od povprečnega preživetja.

Na potek bolezni in preživetje bolnic z rakom dojk vplivata predvsem stadij bolezni ob pričetku zdravljenja in zdravljenje samo. Kljub temu da je na opazovane razlike v preživetju lahko nekoliko vplivala nehomogenost bolnic v skupini z regionarno razširjeno boleznijo (različno število prizadetih pazdušnih bezgavk) po različnih bolnišnicah, menimo, da sta verjetno glavna vzroka: razlika v dostopnosti do zdravljenja in razlika v načinu zdravljenja samega. Danes vemo, da dopolnilno sistemsko zdravljenje izboljša petletno preživetje vseh bolnic z operabilnim rakom dojk, razlike pa so največje prav pri bolnicah s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami, kjer je verjetnost ponovitve bolezni večja (15). Bolnice s prizadetimi pazdušnimi bezgavkami so bile že v letih 1988-1992 po doktrini Onkološkega inštituta dopolnilno sistemsko zdravljene. Podatkov o deležu bolnic, zdravljenih z dopolnilnim sistemskim zdravljenjem po posameznih bolnišnicah, v tem prispevku nismo posebej obdelali. Predvidevamo pa, da je bil ta delež v nekaterih bolnišnicah nižji, saj zdravljenje s citostatiki zahteva izkušen kader in opremo, česar nekatere bolnišnice takrat niso imele. Delež bolnic, napotenih na dopolnilno sistemsko zdravljenje na Onkološki inštitut, je bil po različnih bolnišnicah različen, npr. višji v bolnišnici 1 kot bolnišnicah 3 in 6, kar govori v prid razmišljanju, da je na opazovane razlike v preživetju bolnic z regionarno razširjeno boleznijo verjetno vplivala različna uporaba dopolnilnega citostatskega zdravljenja v posameznih bolnišnicah.



Sl. 8. Petletno relativno preživetje bolnic z regionarno razširjenim rakom dojk glede na starost ob pričetku prvega zdravljenja, Slovenija 1988-1992.

Fig. 8. Five-year relative survival of breast cancer patients with regional disease by age at primary treatment, Slovenia 1988-1992.

Na razlike v preživetju je lahko vplivala tudi različna uporaba dopolnilnega hormonskega zdravljenja v različnih bolnišnicah. Visoko petletno preživetje bolnic, zdravljenih v bolnišnici 1, je lahko posledica dolgotrajnejšega zdravljenja s tamoksifenom v tej bolnišnici, še zlasti ker je razlika vidna predvsem pri starejših bolnicah, kjer je hormonsko zdravljenje najbolj učinkovito. Objava izsledkov metaanalize raziskav, ki so potekale po vsem svetu, je dokazala prednosti dolgotrajnejšega jemanja tamoksifena (16).

Slabše petletno preživetje starejših bolnic, zlasti bolnic, starejših od 75 let, je verjetno posledica slabšega splošnega zdravstvenega stanja teh bolnic in zato težje izvedbe kombiniranega zdravljenja, potrebnega za ozdravitev regionarno razširjene bolezni. Celotno nekoliko boljše preživetje starejših bolnic v primerjavi z mlajšimi v bolnišnici 1 pa kaže, da je tudi relativno preživetje starejših bolnic z rakom dojk lahko enako mlajšim, če je zdravljenje ustrezno. Tudi izsledki EURO-CARE raziskave kažejo, da se z ustreznim pristopom k zdravljenju v zadnjih letih izboljšuje predvsem preživetje starejših bolnic (6).

Zaključek

Izsledki naše raziskave kažejo, da v Sloveniji obstajajo manjše razlike v preživetju bolnic z rakom dojk glede na bolnišnico prvega zdravljenja. Za obdobje 1988-1992 smo ugotovili razlike v preživetju pri bolnicah z regionarno razširjenim rakom dojk, medtem ko pomembnejših razlik v preživetju bolnic z omejeno boleznijo nismo ugotovili. Te razlike bi lahko odpravili, predvsem pa še dodatno izboljšali preživetje vseh bolnic z rakom dojk v Sloveniji s skrbnim izvajanjem dogovorjenih načinov diagnostike in zdravljenja raka dojk v Sloveniji ter njihovim sprotnim posodabljanjem ter prilagajanjem novim spoznanjem (17).

Literatura

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J eds. Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ 1997; 7: 143-3.
2. Forbes JF. The incidence of breast cancer: the global burden, public health considerations. Seminars in Oncology 1997; 24: Suppl 1: 20-35.
3. Pompe-Kirn V, Japelj B, Primic-Žakelj M. Rak v Sloveniji: kaj nas čaka v naslednjem desetletju. Onkologija 1998; 2: 34-6.
4. Incidenca raka v Sloveniji 1995, 1996. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1998.

5. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
6. Quinn MJ, Martinez-Garcia C, Berrino F, EUROCARE Working Group. Variations in Survival from Breast cancer in Europe by Age and Country, 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2204-11.
7. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J et al. Survival of cancer patients in Europe; the EUROCARE study II. *IARC Sci Publ* 1999; 151-1.
8. Hermanek P, Sobin LH eds. UICC - TNM Classification of Malignant Tumors. Forth Edition. Heidelberg: Springer-Verlag, 1987.
9. Hakulinen T, Gibberd R, Abeywickrama KH, Soderman. A computer package for cancer survival studies. Helsinki, Newcastle: Finnish Cancer Registry and University of Newcastle, 1988.
10. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J eds. Survival of cancer patients in Europe. The EUROCARE Study. *IARC Sci Publ* 1995; 132-2.
11. Sainsbury R, Haward B, Rider L, Johnston C, Round C. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* 1995; 345: 1265-70.
12. Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialized cancer care. *Lancet* 1996; 348: 313-8.
13. Gillis RG, Hole D. Survival outcome of care by specialist surgeons in breast cancer: a study of 3786 patients in West Scotland. *BMJ* 1996; 312: 145-8.
14. Klineke I, Andersen A. Survival of breast cancer patients in Lithuania and Norway. *Eur J Cancer* 1998; 34: 372-7.
15. Early breast cancer trialist's collaborative group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
16. Early breast cancer trialist's collaborative group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1452-67.
17. Snoj M. Rak dojke. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1998.

V tej številki so sodelovali:

asist. mag. Maja Arnež, dr. med., specialistka infektologinja, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana
 prof. dr. Peter Černelč, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za hematologijo, KC Ljubljana
 doc. dr. Tanja Cufer, dr. med., specialistka internistka, Onkološki inštitut Ljubljana
 mag. Peter Gajšek, dipl. ing., Inštitut za varovanje zdravja Ljubljana
 asist. mag. Janez Jazbec, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
 asist. mag. Janko Kersnik, dr. med., specialist splošne medicine, Zdravstvena postaja Kranjska Gora
 Jošt Klemenc, štud. med., MF Ljubljana
 Aleš Koren, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, KC Ljubljana

prim. Bogdan Leskovic, dr. med., specialist internist, Ljubljana
 Mladen Markota, dr. med., specialist socialne medicine, Inštitut za varovanje zdravja Ljubljana
 doc. dr. Marko Medvešček, dr. med., specialist internist, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, KC Ljubljana
 prof. dr. Rudi Pavlin, dr. med., Ljubljana
 Matej Podbregar, dr. med., Splošna bolnišnica Celje
 prof. dr. Vera Pompe-Kirn, dr. med., specialistka epidemiologinja, Onkološki inštitut Ljubljana
 doc. dr. Anton Prijatelj, dr. med., specialist medicine dela, Nova Gorica
 asist. Andrej Trampuž, dr. med., Division of Infectious Diseases, University Hospital, Bazel, Švica

Novo v Krki

doksazosin
FAMIREN®

tablete po 2 mg in 4 mg

- učinkovito antihipertenzivno zdravilo, ki ga jemljemo samo enkrat na dan
- izboljšuje razmerje krvnih maščob
- hitro in učinkovito blaži simptome in znake benigne hiperplazije prostate

Skrajšano navodilo za uporabo

Indikacije: Hipertenzija.
Benigna hiperplazija prostate.

Odmerjanje pri posameznih indikacijah

	začetni odmerek	običajni odmerek	največji odmerek
hipertenzija	1 mg enkrat na dan*	2 do 8 mg enkrat na dan**	16 mg enkrat na dan
benigna hiperplazija prostate pri bolnikih z normalnim krvnim tlakom	1 mg enkrat na dan*	2 do 4 mg enkrat na dan**	8 mg enkrat na dan
benigna hiperplazija prostate pri bolnikih z visokim krvnim tlakom	1 mg enkrat na dan*	2 do 8 mg enkrat na dan**	16 mg enkrat na dan

* Prvi odmerek je treba vzeti zvečer pred spanjem.

** Odmerek povečujemo z eno- do dvotedenskim razmikom.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za doksazosin in druge kinazolinske derivate in za druge sestavine zdravila. **Previdnostni ukrepi in opozorila:** Po prvem odmerku se lahko krvni tlak zelo zmanjša. Večkrat se pojavita omotica in vrtoglavica, lahko tudi omedlevica. Zdravljenje naj se zato začne z odmerkom 1 mg pred spanjem. Zdravilo je treba previdno odmerjati bolnikom z jetrno okvaro. Varnost in učinkovitost doksazosina v zdravljenju otrok nista ugotovljeni. **Nosečnost in dojenje:** Tveganja za plod ni mogoče izključiti. Nosečnice lahko dobijo doksazosin le v nujnih primerih, ko pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za plod. Med zdravljenjem odsvetujemo dojenje. **Vpliv na psihofizične sposobnosti:** Na začetku zdravljenja in pri spremembi odmerka se lahko krvni tlak preveč zmanjša, kar lahko povzroči omotico. Zato takrat odsvetujemo vožnjo motornega vozila ali upravljanje strojev. **Interakcije:** Pri jemanju doksazosina in drugih antihipertenzivnih zdravil se učinek seštevata. Previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na hitrost presnove v jetrih. Doksazosin ne vpliva na koncentracijo antigena, specifičnega za prostato. **Stranski učinki:** Na začetku zdravljenja se lahko pojavi ortostatska hipotenzija z omotičnostjo in vrtoglavico. Lahko se pojavijo tudi utrujenost, zaspanost, glavobol, mišična šibkost, otekanje gležnjev, slabost in občutek polnega nosu. **Način izdajanja:** Samo na zdravniški recept. 2/99 **Oprema:** zloženska z 20 tabletami po 2 mg ali 4 mg v pretisnem omotu.

Podrobnejša navodila so na voljo pri proizvajalcu.

KRKA

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

Pregledni prispevek/Review article

NIZKOFREKVENČNA ELEKTROMAGNETNA SEVANJA IN RAK

LOW FREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELDS AND CANCER

Peter Gajšek¹, Aleš Koren²

¹ Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

² Klinika za nuklearno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1998-04-24, sprejeto 1999-04-12; ZDRAV VESTN 1999; 68: 371-6

Ključne besede: elektromagnetna sevanja; biološki učinki; mehanizmi interakcij

Key words: electromagnetic fields; biological effects; mechanisms of interactions

Izvleček – Izhodišča. V prispevku povzemamo rezultate najpomembnejših raziskav, ki obravnavajo problematiko nizkofrekvenčnih elektromagnetnih sevanj (NF EMS) v povezavi z nastankom rakastih bolezni. Laboratorijske raziskave kažejo, da so za sprožitev ponovljivih bioloških odzivov navadno potrebne dosti večje poljske jakosti NF EMS od tistih, ki smo jim navadno izpostavljeni v okolju. Te vrednosti so navadno v območju med 5–50 V/m za električno polje in med 0,1–0,3 μ T za pripadajočo magnetno komponento NF EMS. Zaradi izpostavljenosti omenjenim jakostim NF EMS se v telesu inducira električna poljska jakost v višini do 5 μ V/m, ki generira tokovne gostote reda 0,2 nA/cm². Velik izziv za raziskovalce predstavlja iskanje verjetnega mehanizma, ki bi pojasnil, kako šibka NF EMS, primerljiva ali celo manjša od obstoječega lastnega fizikalnega in biološkega šuma, ki nastaja v bioloških sistemih, pomembno vplivajo na biološke procese.

Abstract – Background. The results of several recent studies that address the issue of tumor promotion by extremely low frequency electromagnetic fields (ELF) fields are discussed in this paper, along with others factors such as changes in gene expression and endocrine regulation that could influence carcinogenic processes. One aspect of these laboratory studies that merits attention is the fact that field levels required to elicit reproducible biological responses are typically larger than the weak power frequency fields to which humans are commonly exposed in the home or workplace. It is major challenge for both laboratory research and biophysical modeling to elucidate plausible mechanisms by which ELF fields could significantly affect biological processes when the signal levels are comparable to, or less than, the intrinsic physical and biological noise present in living systems.

Zaključki. V prispevku so opisane in ovrednotene nekatere najnovejše hipoteze o fizikalnih in kemičnih mehanizmih, prek katerih bi lahko NF EMS vplivala na delovanje bioloških sistemov.

Conclusions. Several contemporary hypotheses on the physical and chemical mechanisms through which weak ELF fields have been proposed to alter the functioning of living systems are described and critically evaluated in this article.

Uvod

Številni raziskovalci že desetletja skušajo najti odgovor na vprašanje, ali obstaja povezava med izpostavljenostjo NF EMS in povečanim tveganjem za nastanek rakaste bolezni. Prvi tovrstni študiji (1), ki je poročala o možni povezavi med povečanim tveganjem za nastanek rakastih bolezni pri otrocih in oddaljenostjo njihovih domov od visokonapetostnih daljnovodov, je do danes sledilo nad 100 raziskav. Osnovna hipoteza prve je bila, da je prispevek NF EMS daljnovodov k že obstoječim NF EMS v bivalnem okolju lahko povezan s povečano nevarnostjo za nastanek raka prek neznanih mehanizmov. Čeprav ima omenjena raziskava številne metodološke pomanjkljivosti, pa tudi novejše, natančnejše načrtovane raziskave podpirajo prvotno hipotezo. Washburn s sodelavci (2) je na primer v metaanalizi 13 objavljenih raziskav odkril statistično značilno povečanje tveganja za nastanek levkemije in tumorjev živčnega sistema pri otrocih, ki so živeli v neposredni bližini daljnovodov. Z več neodvisnimi raziskavami niso dokazali take povezave pri odraslih (3).

V zadnjih desetih letih je bilo poleg rezidenčnih raziskav objavljenih več kot 50 študij, ki so obravnavale povezavo med poklicno izpostavljenostjo NF EMS in tveganjem za nastanek rakaste bolezni. Čeprav so rezultati pogosto protislovnji, pa kažejo na rahlo povečano nevarnost za nastanek levkemije in tumorjev živčnega sistema med vzdrževalci v elektrogospodarstvu (4–6). Nekatere epidemiološke raziskave so pri tej skupini delavcev dokazale tudi povečano nevarnost za nastanek raka na prsih (7, 8).

Največja težava pri vrednotenju rezultatov omenjenih epidemioloških raziskav je pomanjkanje dokaza, da je glavni vzrok povečane nevarnosti za nastanek rakaste bolezni prav izpostavljenost NF EMS v bivalnem ali delovnem okolju, in ne morda izpostavljenost kakemu drugemu neznanemu dejavniku (ali skupini dejavnikov).

Čeprav ocena izpostavljenosti NF EMS, ki temelji na kratkotrajnih točkovnih meritvah, ni povezana s povečano nevarnostjo za nastanek rakaste bolezni pri izpostavljenih osebah, pa rezultati raziskav kažejo tudi na nekatere izjeme. Nekaj raziskav je podrobneje preučevalo tudi vlogo spremljajočih de-

javnikov (npr. izpostavljenost kemičnim snovem). Tudi v primerih, ko so te dejavnike odkrili, so le-ti zelo malo vplivali na oceno tveganja za nastanek raka pri ljudeh, ki so bili izpostavljeni NF EMS v bivalnem in delovnem okolju.

Naslednja težava pri vrednotenju rezultatov epidemioloških raziskav je v njihovi raznolikosti, dostikrat celo v protislovnosti (9). To velja posebno za raziskave v zvezi z vzdrževalci v elektrogospodarstvu. Poskusi, da bi izboljšali statistično zanesljivost sklepov teh raziskav (bodisi s povečanjem velikosti vzorca ali s pomočjo metaanalize zbranih podatkov), so bolj malo prispevali k razumevanju resnične ogroženosti. Vse bolj pa postaja očitno, da je nevarnost za nastanek različnih vrst rakaste bolezni pri vzdrževalcih v primerjavi z drugimi skupinami poklicev rahlo povečano (10–50%) in da ga je s konvencionalnimi epidemiološkimi metodami zelo težko z gotovostjo zaznati. Oceno nevarnosti za nastanek rakaste bolezni pri vzdrževalcih zaradi izpostavljenosti NF EMS pa otežuje tudi pomanjkanje ustrezne ocene karakteristik izpostavljenosti v delovnem okolju in možne vloge spremljajočih dejavnikov. Precej podobnih težav se pojavlja tudi pri oceni ogroženosti za nastanek rakaste bolezni pri otrocih, povezane z izpostavljenostjo NF EMS v bivalnem okolju.

Tretja težava pa je dejstvo, da ne poznamo verjetnega biološkega mehanizma, prek katerega bi lahko NF EMS nizkih jakosti zaznavno vplivala na nastanek in razvoj malignih tumorjev (9). Jakosti NF EMS, ki so navadno prisotne v delovnem in bivalnem okolju, so prenizke, da bi lahko neposredno vplivale na DNA. Zato so se raziskovalci v zadnjih letih osredotočili na vprašanje, ali lahko NF EMS prek epigenetskih mehanizmov vplivajo na promocijo in razvoj tumorjev iz klonov celic, ki so bile poprej preoblikovane bodisi s spontano mutacijo ali z ekspozicijo karcinogenim agensom, kot so kemikalije, ionizirno sevanje ali onko-virusi.

Fizikalne lastnosti NF EMS

NF EMS frekvence 50 Hz v bioloških sistemih imajo dolgo valovno dolžino (nekaj tisoč km) in vdorno globino nekaj 100 m. Zato se NF EMS obnašajo tako, kot bi bila sestavljena iz dveh neodvisnih, kvazi-statičnih komponent – električnega in magnetnega polja (10). Sevalne lastnosti NF EMS v interakcijah z organizmi lahko zato zanemarimo.

Druga pomembna lastnost NF EMS je njihova zelo nizka energija. Energija fotona pri frekvenci 50 Hz znaša približno $1,10^{-13}$ eV, kar je več kot 11 velikostnih redov manjše od Boltzmanove termične energije in več kot 13 velikostnih redov manjše od najmanjše potrebne energije za ionizacijo snovi. Laboratorijski dokazi potrjujejo pričakovanja, da NF EMS ne morejo prekiniti kemičnih vezi v molekuli DNA, beljakovinah in drugih bioloških molekulah. Zato ne pričakujemo in ne moremo odkriti neposrednega genotoksičnega učinka NF EMS, ki bi povzročil celično smrt, mutacijo genov ali neoplastično transformacijo (11).

Tretja pomembna lastnost NF EMS je atermična narava njihovih interakcij z organizmi. Največja poljska jakost v tkivu, ki jo lahko povzročijo EMS v okolju, znaša 1 V/m, kar ima za posledico stopnjo specifične absorpcije (SAR) velikosti 10^{-4} W/kg. Ta količina absorbirane energije je vsaj štiri velikostne rede manjša od stopnje bazalnega metabolizma telesa in povzroči zanemarljiv dvig temperature (pribl. $3,10^{-8}$ °C/s). Interakcije NF EMS pri jakostih z organizmi, ki smo jim običajno izpostavljeni, so torej atermične narave.

Biološki učinki in interakcije NF EMS z biološkimi membranami

Čeprav jakosti NF EMS, ki jih navadno najdemo v okolju, povzročajo le minimalne spremembe v molekularni strukturi,

obstajajo številni dokazi o njihovih vplivih na tkiva in celice (12–16). Rezultati raziskav kažejo na majhne funkcionalne spremembe v električno vzdražljivih tkivih in v nevroendokrinem sistemu kot odgovor na stimulacijo z NF EMS, ki povzročijo gradient polja v tkivih velikosti ≤ 10 mV/m. Te spremembe vključujejo spremembe evociranih potencialov v možganih (17), vplive na srčni ritem (17) ter vplive na nočno sintezo melatonina v česariki (18, 19). Raziskovalci poročajo o številnih vplivih na celice, kot so spremembe v rasti, genski ekspresiji in sintezi makromolekul pri izpostavljenosti nizkim jakostim NF EMS. Našteti učinki vključujejo spremembe v biosintezi specifične m-RNK in proteinov pri poljskih jakostih, nižjih od 1 mV/m (20). Posebej zanimivo je odkritje o poprejšnjem povečanju ekspresije nekaterih onkogenov (npr. c-myc in c-fos) v evkariotskih celicah, ki so bile izpostavljene NF EMS zelo nizkih jakosti. Raziskave so potekale predvsem na transformiranih celičnih linijah, kot so HL-60 levkemične celice (20) in GEM-CM3 T-limfoblastoidne celice (21), vendar rezultati kažejo na možen vpliv NF EMS na rast celic in kancerogenezo. Dve neodvisni seriji eksperimentov s HL-60 celicami pa nista ponovili prvotnih rezultatov (22). Vzrok za neuspeh ni znan, morda pa je posledica razlik v eksperimentalnih metodah, ki so jih uporabljali v različnih laboratorijih. Vsekakor je možnost, da bi NF EMS vplivala na ekspresijo onkogenov, tako pomembna, da so smiselne in potrebne dodatne raziskave. Obstaja čedalje več dokazov, da je primarno mesto interakcij z NF EMS celična membrana (14–16, 23, 24). Avtorji poročajo o številnih strukturnih in funkcionalnih spremembah celične membrane zaradi odziva na NF EMS, med drugim o spremembah v vezavi Ca^{++} na skupino anionov na celični površini (npr. membranske glikoproteine), spremembah v transportu ionov (Ca^{++}) in izločanju hormonov (inzulin) ter o spremembah v interakciji ligand-receptor. Domnevajo, da te spremembe vplivajo na delovanje in biosintezo celic.

Mejna vrednost poljske jakosti v tkivih, ki povzroči opisane spremembe, je bila pri večini raziskav ≤ 1 V/m. Nekatere raziskave pa poročajo o prekinitvi vezi med Ca^{++} in nekaterimi mesti na celični membrani že pri zelo nizki poljski jakosti, ki znaša od 1–10 μ V/m (25, 26).

Dvoplastna fosfolipidna biološka membrana deluje kot električni izolator, zato je njena električna prevodnost vsaj pet velikostnih redov manjša od prevodnosti ekstracelularnih medijev ali citoplazme. Celična membrana bioloških sistemov torej predstavlja izvrstno električno in kemično oviro, ki celične interakcije razmejuje od okolice. Pri tipičnih vrednostih izpostavljenosti, ko znaša inducirana poljska jakost v ekstracelularni tekočini ≤ 1 V/m, v celični citoplazmi pa le ≤ 1 μ V/m. To velja tudi za izmenična električna polja, ki se inducirajo neposredno v celični citoplazmi. Kot primer naj navedemo, da zunanje sinusno magnetno polje 0,1 mT frekvence 50 Hz inducira v citoplazmi celice s polmerom 10 μ m električno poljsko jakost največ 0,2 μ V/m. Tako lahko sklepamo, da so celični odzivi posledica interakcij membrane s šibkimi NF EMS, kar predstavlja primarni mehanizem.

Poti prenosa bioloških signalov in možni vplivi NF EMS na promocijo razvoja tumorjev

Interakcije NF EMS z biološkimi membranami lahko v osnovi vodijo do sprememb v načinu prenosa signalov, ki poteka v živih celicah. Po najverjetnejši hipotezi lahko zunajcelična polja in tokovi, povzročeni z NF EMS, sprožijo elektrokemične procese znotraj celične membrane. Ti so pomembni elementi primarnega procesa prenosa in ojačitve signala (15). Biokemično uravnani dogodki povzročijo odgovore citoplazemskih sekundarnih prenašalcev, ki sprožijo spremembe v biosintezi makromolekul in vplivajo na rast celic, njihovo dife-

renciacijo in funkcionalne lastnosti. Številni eksperimentalni dokazi so v prejšnjem desetletju podprli to splošno predstavo o zaporedju dogodkov, ki vodijo k prenosu signala NF EMS in njihovi okrepitevi na celični ravni.

Precej *in vivo* raziskav je bilo izvedenih z namenom preveriti hipotezo o tumor-promotorskem delovanju NF EMS v smislu stimulacije rasti transformiranih celic prek aktiviranja C-kinazne signalne poti. Te raziskave so potekale predvsem na tumorskih modelih kože, jeter, možganov in seskov glodalcev. Z raziskavami promocije tumorske rasti na koži ni bilo mogoče ugotoviti promocijskega učinka na razvoj kožnih papilomov (povzročenih z DMBA), ob kronični izpostavljenosti magnetnim poljem od 0,05 do 2 mT (27, 28). Pri pozitivni kontrolni skupini živali so opazili razvoj kožnega tumorja, ko so poleg DMBA dvakrat tedensko aplicirali na kožo tudi forbolni ester TPA. V eni od raziskav so primerjali tumorski promotivni učinek impulznega in kontinuiranega magnetnega polja frekvence 50 Hz (28). Pri miših, izpostavljenih impulznemu polju, so v primerjavi s skupino, izpostavljeno kontinuiranim poljem, sicer opazili rahlo povečanje števila kožnih tumorjev. Pri nobeni skupini živali pa ni prišlo do statistično značilnega povečanja v primerjavi s kontrolno skupino, tretirano samo z DMBA.

V splošnem torej rezultati ne kažejo na promocijski vpliv na razvoj tumorjev pri izpostavljenosti obema vrstama magnetnih polj.

Naslednja odmevna *in vivo* raziskava, ki je preučevala možnost vpliva NF EMS na C-kinazno signalno pot in morebitno tumorsko promocijo, je pokazala na kopromocijski učinek magnetnega polja (2 mT, 60 Hz) na karcinogenezo kožnih tumorjev miši (29). Kožne tumorje so povzročili z DMBA, nato pa so 23 tednov enkrat tedensko kot promotor aplicirali forbolni ester TPA. V skupini, ki je bila poleg tega pet tednov po šest ur dnevno izpostavljena tudi vplivu magnetnega polja, se je število miši s tumorji in število tumorjev na posamezno živalico povečevalo hitreje kot pri kontrolni skupini. V primerjavi s kontrolno skupino je bilo srednje število tumorjev na posamezno miško 3-krat večje pri skupini, izpostavljeni magnetnemu polju. Po 23. tednu razlike med obema skupinama niso bile več statistično značilne.

Sledile so raziskave, ki so preučevale vpliv kronične izpostavljenosti magnetnim poljem frekvence 50 Hz na razvoj kemično induciranih jetrnih tumorjev pri delno hepatektomiziranih podganah (27). Rast tumorjev so inicirali s 30 mg DENA, ki so ga aplicirali intraperitonealno 24 ur po delni odstranitvi jetrnega tkiva. Razvoj tumorja so promovirali s fenobarbitalom (pozitivna kontrolna skupina). Nastanek žarišč transformiranih jetrnih celic so določili s histokemičnim barvanjem encimov gama-glutamyl transpeptidaze in glutationske S-transferaze. Kronična 3-mesečna izpostavljenost magnetnemu polju (0,5 μ T do 500 μ T) frekvence 50 Hz ni pokazala značilnega vpliva na nastajanje tumorskih celic. To torej ne kaže na promocijski učinek NF EMS na razvoj in rast tumorjev. Podobno niso našli dokaza za kopromocijski učinek pri podganah, izpostavljenih fenobarbitalu in NF EMS, pri katerih so nastajanje tumorjev sprožili z DENA.

Brugere s sodelavci (30) je pokazal, da izpostavljenost magnetnim poljem frekvence 50 Hz nima promocijskega učinka na kemično inducirane tumorje možganov pri podganah. Možganske tumorje različnih histoloških tipov, med drugim tudi gliome in astrocitome, so sprožili z intravenoznim injiciranjem 50 mg/kg ENU v podganjo samico v 19. tednu brejosti. Po sesanju so mladiče trajno izpostavili magnetnemu polju jakosti 1, 10 in 100 μ T ter preučevali dobo preživetja. Med opazovanimi skupinami in kontrolno skupino, ki tem poljem ni bila izpostavljena, niso našli statistično značilne razlike.

Nekaj raziskav rasti tumorjev seskov pri glodalcih, izpostavljenih NF EMS in sproženih s kemičnim karcinogenom, je pokazalo na možnost promocijskega učinka NF EMS na rast tumor-

jev (31–33). V prvi od teh raziskav so podganam intravenozno injicirali nitrosometilureo (NMU) v odmerku 50 mg/kg, ki je povzročila nastanek tumorja pri 54 odstotkih podgan. Ta odstotek se je povečal na 86 odstotkov pri podganah, ki so bile po injekciji NMU pet tednov po tri ure dnevno izpostavljene magnetnemu polju (0,2 mT; 50 Hz). Tudi doba latence za nastanek tumorjev se je pri drugi skupini pomembno skrajšala v primerjavi s skupino, ki je bila tretirana samo z NMU. V drugi raziskavi so podganam rast tumorjev sprožili z DMBA peroralno (v skupnem odmerku 20 mg), nato pa so jih 23 tednov izpostavljali magnetnemu polju 30 mT frekvence 50 Hz. Čeprav se skupna pojavnost tumorjev pri izpostavljeni in kontrolni skupini ni značilno razlikovala, pa so opazili statistično značilno povečanje števila tumorjev na posamezno podgano v skupini, izpostavljeni magnetnemu polju. Tretja raziskava je potekala v istih pogojih kot zgoraj opisana, le da so uporabili precej manjšo jakost magnetnega polja, in sicer 0,1 mT (32). Pri tem poskusu je bila skupna pojavnost tumorjev na seskih pri skupini podgan, ki so bile izpostavljene magnetnemu polju, za 50 odstotkov večja kot pri kontrolni skupini.

Ena od novejših raziskav (33), ki je potekala v enakih pogojih, ni potrdila zgoraj opisanega rezultata na podlagi histopatoloških preiskav seskov laboratorijskih živalic. Opazili pa so pospešeno rast tumorjev seskov pri podganah, izpostavljenih 50 Hz magnetnemu polju, kar kaže na promotorski vpliv na rast tumorjev.

Rezultati raziskav o pospešenem razvoju kemično iniciranih tumorjev v seskih podgan zaradi izpostavljenosti 50 Hz magnetnim poljem so lahko povezani s povečano nevarnostjo za nastanek raka na prsni, ki je hipotetično povezan z oviranjem sinteze hormona melatonina v česariki, kar je posledica polja (16).

Stevens (34) poroča, da znižanje koncentracije melatonina v cirkulaciji povzroča povečano koncentracijo estrogena, ki stimulira razraščanje žleznega tkiva v dojki. Prek omenjenega mehanizma lahko žarišča tumorskih celic v dojki ob povišanem nivoju estrogena preidejo v stanje hitreje rasti, ki je značilno za promocijo tumorske rasti. Obstajajo še drugi mehanizmi, prek katerih zmanjšanje nivoja melatonina, povzročeno z magnetnim poljem, lahko vpliva na tumorsko rast.

V splošnem (tumor dojke je izjema) pa doslej zbrani dokazi ne kažejo dovolj zanesljivo na promocijski oz. kopromocijski učinek NF EMS na rast in razvoj tumorjev pri glodalcih. Kljub vsemu pa so potrebne še dodatne raziskave, ki bi jasneje pokazale možne vplive NF EMS na prenašanje signalov prek sekundarnega prenašalca in na endokrino regulacijo pri izpostavljenih živalih. Obe omenjeni možnosti lahko vplivata na razvoj tumorjev prek promocije rasti in razmnoževanja tumorsko spremenjenih celic.

Drugi možni mehanizmi interakcij

Vodovnik in Miklavčič (59) sta v svoji termodinamski obravnavi bioloških sistemov pokazala, da elektromagnetna polja lahko vplivajo na biološke sisteme in da je ta vpliv odvisen tako od jakosti polj kot tudi od trenutnega stanja biološkega sistema.

Ob iskanju specifičnih mehanizmov, prek katerih bi lahko NF EMS zelo nizkih jakosti, značilna za bivalno okolje, pomembneje vplivala na biološke sisteme, so v zadnjih dveh desetletjih znanstveniki predlagali tudi več inovativnih modelov.

Skupino modelov, ki so bili v zadnjih letih deležni precejšnje pozornosti, lahko poimenujemo **resonančni modeli**. Vključujejo kombinirano delovanje vplivov NF EMS in statičnega geomagnetnega polja. Ionska ciklotronska resonanca (ICR), ki jo je predstavil Liboff (35), lahko predstavlja mehanizem, ki pospeši transport ionov, kot je Ca^{2+} , prek membranskih kanalov ob prisotnosti geomagnetnega polja in šibkega NF EMS, ki

je v resonanci s frekvenco ICR. Čeprav nekateri podatki o transportu Ca^{++} (36, 37) govorijo v prid temu modelu, pa obstajajo tudi nasprotni eksperimentalni dokazi (38, 39). Poleg tega pa obstaja več fizikalnih argumentov proti modelu ICR (15), med katerimi je najpomembnejši dušenje zaradi trkov med resonančnim gibanjem ionov v fazi kondenzacije (40).

Druga dva predlagana resonančna modela sta

- model t. i. »kvantnih trkov« (41), pri katerem kombinirana statična in NF EMS vplivajo na vibracijske energijske nivoje in verjetnost prehoda vezanih ionov (npr. Ca^{++} ioni, vezani na kalmodulin);

- model avtorjev Zhadin & Fesenko (42), pri katerem kombinacija statičnega polja in NF EMS vpliva na nivoje rotacijske energije vezanih ionov.

Shuvalova s sodelavci (43) je predstavila rezultate o vplivu kombiniranih polj na hitrost fosforilacije miozina, odvisne od kalmodulina, ki podpirajo hipotezo Lednevega modela.

Druga raziskava (44), ki je uporabila optično tehniko pri detekciji vezave Ca^{++} na kalmodulin in metalokromatska barvila, ni ugotovila nobenega vpliva kombinacije statičnih in izmeničnih polj pod resonančnimi pogoji, o katerih poroča Lednevo model. Adair (45) poroča, da je resonančni model Ledneva malo verjeten predvsem zaradi dolge življenjske dobe vzbujenih vibracijskih stanj (pribl. 8 s), med katerim se deekscitacija pojavi kot posledica dušenja zaradi trkov. Podobne argumente lahko uporabimo proti modelu avtorjev Zhadina in Fesenka (42). Hitrost prehoda vezanih ionov v vzbujeno stanje, ki jo predvideva ta model, je tako nizka, da bi se pri tipičnih magnetnih poljih v okolju prehod pojavil le enkrat v nekaj mesecih.

Naslednji resonančni model, ki se je pojavil v zadnjem času, je t. i. vpliv stohastične resonance. Ta oblika resonance predstavlja nelinearen sodelujoči vpliv, pri katerem šibek periodični dražljaj vpliva na fluktuacijo šuma, kar ima za posledico povečanje periodičnega signala. Poprejšnje raziskave na mehano-receptorjih lasnih celic sladkovodnega raka so pokazale povečano zaznavanje šibkega dražljaja ob prisotnosti naključnega šuma (46). Ta učinek si je mogoče razložiti s pomočjo stohastične resonance, ki je morda vzrok za zaznavanje šibkih signalov tudi pri drugih čutilih (47).

Obstaja nekaj dokazov, da lahko stohastična resonanca predstavlja tudi možen mehanizem za zaznavanje NF EMS v pogojih, kjer je razmerje signal/šum manjše od ena (48).

Pickard (49) je predstavil teoretične dokaze, s katerimi naj bi NF EMS vplivala na biološke funkcije s spremembo jakosti stohastičnega šuma. V njegovem modelu naj bi stohastični šum premaknil stanje pomembnejših bioloških procesov v pogoje, v katerih ta sprememba stanja ni reverzibilna.

Predlaganih je bilo veliko modelov t. i. neravnotežja, v katerih z NF EMS sprožene strukturne in funkcionalne motnje izvirajo iz membranskih interakcij.

Primeri takih interakcij so razpršene nestabilnosti, ki vključujejo kooperativne prehode membranskih proteinov ob prisotnosti EMS. Kritična stanja nestabilnosti fizikalnih lastnosti membrane blizu temperature prehoda se lahko okrepijo z NF EMS.

Številni drugi modeli vključujejo koherentne interakcije polj, ki vodijo do vzbujanja nihajočih dipolov v membranskih proteinih ali do nastanka nelinearnih oscilacij (solitonov), ki ojačajo vibracijski prenos energije pri makromolekulah. Na voljo je precej hipotez glede fizikalnih osnov za model neravnotežja (16, 23, 50–53, 59).

Naslednji model vplivov NF EMS opisuje možen vpliv teh polj na doseganje trojnega stanja pri procesih prenosa naboja s pomočjo radikalov. Številni primeri bioloških procesov vključujejo opisani prenos elektronov z donorja na akceptorsko molekulo (54, 14). Če je življenjska doba vmesnega stanja, ki se pojavi pred rekombinacijo, dovolj dolga (reda velikosti nanosekund), elektroni preidejo iz enojnega v trojno stanje, kar

je posledica interakcij s polji zaradi bližnjih magnetnih jeder. Magnetno polje nad 1 mT lahko vpliva na prehod iz trojnega v enojno stanje in na doseganje trojnega stanja prek Zeemanovih interakcij, ki odstranjujejo napake na energijskih podnivojih radikalnih parov v trojnem stanju. Interakcije take narave so bile značilne za statična magnetna polja, nedavno pa je Sciano (55) dokazal te medsebojne vplive tudi za NF EMS. Pomembnost takih interakcij magnetnega polja za biološkimi funkcijami organizmov še ne poznamo. Jasno pa je, da mora biti amplituda NF EMS reda velikosti 1 mT, da pride do opisanih interakcij. Ta nivo pa je na zgornjem robu območja jakosti polj, ki jih najdemo v bližini gospodinjskih in drugih električnih naprav, ki smo jim navadno izpostavljeni.

Odkritje biogenih magnetitnih delcev v tkivih številnih organizmov, vključno s sesalci (56), je vodilo do domnev, da oscilacijske magnetomehanske sile in navori, ki delujejo na te delce, lahko predstavljajo mehanizem za prenos signala od NF EMS. Posebno zanimanje je vzbudil dokaz magnetitnih kristalov na različnih anatomskih lokacijah v možganih človeka (57). Isti avtor je predlagal model, pri katerem nihajoče magnetne sile na magnetitne delce v območju frekvenc NF EMS povzročijo odpiranje in zapiranje ionskih kanalov v membranah, ki so odvisni od pritiska. Za prevlado nad Brownovim gibanjem je bilo potrebno magnetno polje 0,1 mT frekvence 60 Hz, ki ga lahko najdemo v neposredni bližini nekaterih gospodinjskih aparatov.

Težava tega modela je majhna količina magnetitnih kristalov v primerjavi s številom celic v možganskem tkivu. Možgansko tkivo človeka vsebuje nekaj milijonov magnetitnih kristalov v gramu tkiva, ki so razporejeni v diskretnih gručah, velikosti 5–10.10⁵ (57). Število celic v možganskem tkivu za faktor 100 presega omenjeno število kristalov. Zato je težko predvidevati, kako lahko nihajoče magnetomehanske interakcije NF EMS z magnetitnimi kristali vplivajo na precejšnje število ionskih kanalov v možganih. Vseeno pa ima lahko vpliv teh interakcij na prenos impulzov v nekaterih predelih možganov za posledico biološki odgovor. Trenutno še ni nobenih dokazov v prid tej hipotezi. Obstaja možnost, da imajo nekatere podskupine celic izredno visoke koncentracije magnetita, ki je izpostavljen silam in navorom v magnetnih poljih srednjih jakosti. Obstoj takih skupin celic so dokazali v raziskavah magnetita v človeških levkemičnih levkocitih (56, 58). Za določitev biološke vloge magnetita in možnih mehanizmov, prek katerih minerali lahko vplivajo na prenos signala NF EMS, so potrebne dodatne raziskave.

Raziskave bioloških učinkov NF EMS

Številni izsledki kažejo na osrednjo vlogo celične membrane pri zaznavanju, prevajanju in ojačenju signalov, povzročenih z NF EMS. Največji izziv bo v prihodnosti predstavljalo odkritje specifičnih molekularnih poti, prek katerih NF EMS lahko vplivajo na prenos signala prek membrane in na funkcionalna in proliferativna stanja celic v organiziranih tkivih. Posebno pomembne bodo raziskave o možnih vplivih NF EMS na razvoj raka. Trenutno obstaja malo dokazov za promocijski in kopromocijski učinek NF EMS na razvoj tumorjev, z izjemo tumorjev dojke, pri katerih lahko igrajo pomembno vlogo spremembe v delovanju žlez zaradi izpostavljenosti NF EMS.

Dodatne raziskave so potrebne tudi za boljše razumevanje karakteristik signalov NF EMS, ki so najbolj biološko aktivni, in za določitev praznih vrednosti polj, nad katerimi se lahko razvijejo predvideni biološki odzivi. Najnovejše laboratorijske raziskave in biofizikalni modeli nudijo številne zaključke v zvezi s potmi, prek katerih NF EMS lahko vplivajo na celičnem in subceličnem nivoju.

Vsekakor pa je treba opraviti še veliko dela, ki bo usmerjeno v preučevanje interakcij molekularnih substratov z NF EMS in

posledično zaporedje električnih in biokemičnih signalov, ki vodijo v specifične odgovore celic in tkiv, vključno z možnimi karcinogenimi vplivi.

Gajšek in Miklavčič (60) sta predstavila strategijo razvoja na tem področju v Sloveniji, ki bo morala biti usmerjena predvsem v mednarodne integracije ter usklajena z raziskovalnimi programi v Evropi. Tudi politika varovanja zdravja pred vplivi EMS bo morala temeljiti na širšem mednarodnem konsenzu.

Literatura

- Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 273-84.
- Washburn EP, Orza MJ, Berlin JA et al. Residential proximity to electricity transmission and distribution equipment and risk of childhood leukemia, childhood lymphoma, and childhood nervous system tumors: systematic review, evaluation, and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 299-309.
- National Radiological Protection Board. Electromagnetic fields and the risk of cancer. Documents of the NRPB 1992, 3 (1).
- Savitz DA, Calle EE. Leukemia and occupational exposure to electromagnetic fields: review of epidemiologic surveys. *J Occup Med* 1987; 29: 47.
- Theriault GP. Health effects of electromagnetic radiation on workers: epidemiologic studies. In: Bierbaum PJ, Peters JM. Proceeding scientific workshop on the health effects of electric and magnetic fields on workers. Cincinnati, Ohio, DHHS (NIOSH) 1991, 91: 91-124.
- Kheifets LI, Abdelmonem AA, Buffer PA, Zhang ZW. Occupational electric and magnetic field exposure and brain cancer: a meta-analysis. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 1327-41.
- Matanoski GM, Breyse PN, Elliott EA. Electromagnetic field exposure and male breast cancer. *Lancet* 1991; 337: 737.
- Tynes T, Andersen A, Langmark F. Incidence of cancer in Norwegian workers potentially exposed to electromagnetic fields. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 81-8.
- Miklavčič D. Vpliv elektromagnetnih polj na biološke sisteme. Maribor: 2. konferenca slovenskega komiteja CIGRE, 1995.
- Gajšek P. Elektromagnetna sevanja in širjenje valovanja. In: Zbornik referatov Prvega strokovnega seminarja o neionizirnih sevanjih. Ljubljana, 1993: A1.
- Mc Cann J, Dietrich F, Rafferty C, Martin AO. A critical review of the genotoxic potential of electric and magnetic fields. *Mutat Res* 1993; 297: 61-95.
- Anderson LE. Exposure levels, bioeffects, and epidemiology. *Health Phys* 1991; 61: 41-6.
- Liburdy RP. Cellular studies and interaction mechanisms of extremely-low-frequency fields. *Radio Sci* 1995; 30: 179-203.
- Tenforde TS. Biological interactions of extremely-low-frequency electric and magnetic fields. *Bioelectrochem Bioenerg* 1991; 25: 1-17.
- Tenforde TS. Biological interactions and potential health effects of extremely-low-frequency magnetic fields from power lines and other common sources. *Annu Rev Public Health* 1992; 13: 173-96.
- Tenforde TS. Interaction of ELF magnetic fields with living systems. In: Polk CE, Postow E. Handbook of biological effects of electromagnetic fields. 2nd edition. Florida, Boca Raton: CRC Press, 1996: 185-230.
- Graham C, Cook MR, Cohen HD. Immunological and biochemical effects of 60-Hz electric and magnetic fields in humans. Oak Ridge, Tennessee: US Department of Energy, Office of Scientific and Technical Information, 1990. Midwest Res Inst Final Rep 1990.
- Wilson BW, Anderson LE, Hilton DI, Phillips RD. Chronic exposure to 60-Hz electric fields: effects on pineal function in the rat. *Bioelectromagnetics* 1981; 2: 371-80. (Erratum: *Bioelectromagnetics* 1983; 4: 293.)
- Lerchl A, Nonaka KO, Stokkan KA, Reiter RJ. Marked rapid alterations in nocturnal pineal serotonin metabolism in mice and rats exposed to weak intermittent magnetic fields. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169: 102-8.
- Goodman R, Henderson AS. Transcription and translation in cells exposed to extremely-low-frequency electromagnetic fields. *Bioelectrochem Bioenerg* 1991; 25: 335-55.
- Phillips JL, Haggren W, Thomas WJ, Ishida-Jones T, Adey WR. Magnetic field-induced changes in specific gene transcription. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1132: 140-4.
- Saffer JD, Thurston SJ. Short exposures to 60-Hz magnetic fields do not alter MYC expression in HL60 or Daudi cells. *Radiat Res* 1995; 144: 18-25.
- Adey WR. Nonlinear electrodynamics in cell membrane transductive coupling. In: Aloia RC, Curtain CC, Gordon LM. Membrane transport and information storage. New York: Wiley-Liss, 1990; 4: 1-27.
- Liburdy RP. Calcium signaling in lymphocytes and ELF fields. *FEBS Lett* 1992; 301: 53-9.
- Bawin SM, Adey WR. Sensitivity of calcium binding in cerebral tissue to weak environmental electrical fields oscillating at low frequency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 1999-2003.
- Blackman CF, Benabe SG, Kinney LS, House DE, Joines WJ. Effects of ELF fields on calcium-ion eflux from brain tissue in vitro. *Bioelectromagnetics* 1985; 6: 1-11.
- Rannug A, Ekstrom T, Mild KH, Holmberg B, Gimenez-Conti I, Slaga RJ. A study on skin tumor formation in mice with 50-Hz magnetic field exposure. *Carcinogenesis* 1993, 14: 573-8.
- Rannug A, Holmberg B, Ekstrom T, Mild KH, Gimenez-Conti I, Slaga TJ. Intermittent 50-Hz magnetic field and skin tumor promotion in SENCAR mice. *Carcinogenesis* 1994; 15: 153-7.
- Stuchly MA, McLean JRN, Burnett R, Goddard M, Lecuyer DW, Mitchel REJ. Modification of tumor promotion in the mouse skin by exposure to an alternating magnetic field. *Cancer Lett* 1992; 65: 1-7.
- Brugere H, Pupin F, Lambrozo J. Effect of 50-Hz magnetic fields on ENU-induced brain tumors in rats. In: Abstracts of the annual review of research on biological effects of electric and magnetic fields from the generation, delivery and use of electricity. Savannah, Georgia, 1993: 74.
- Beniashvili DSh, Bilanishvili VG, Menabde MZ. Low-frequency electromagnetic radiation enhances the induction of rat mammary tumors by nitrosomethylurea. *Cancer Lett* 1991; 61: 75-9.
- Loscher W, Mevissen M, Lehmacher W, Stamm A. Tumor promotion in a breast cancer model by exposure to a weak alternating magnetic field. *Cancer Lett* 1993; 71: 75-81.
- Baum A, Mevissen M, Kamino K, Mohr U, Loscher WA. Histopathological study on alterations in DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats with 50 Hz, 100 mT magnetic field exposure. *Carcinogenesis* 1995; 16: 119-25.
- Stevens RG. Electric power and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 556-61.
- Liboff AR. Geomagnetic cyclotron resonance in living cells. *J Biol Phys* 1985; 13: 99-102.
- Liboff AR, Rozek RJ, Sherman ML, McLeod BR, Smith SD. Ca²⁺ cyclotron resonance in human lymphocytes. *J Bioelectr* 1987; 6: 13-22.
- Smith SD, McLeod BR, Liboff AR, Cooksey K. Calcium cyclotron resonance and diatom motility. *Bioelectromagnetics* 1987; 8: 215-21.
- Parkinson WC, Hanks CT. Search for cyclotron resonance in cells in vitro. *Bioelectromagnetics* 1989; 10: 129-49.
- Halle B. On the cyclotron resonance mechanism for magnetic field effects on transmembrane ion conductivity. *Bioelectromagnetics* 1988; 9: 381-5.
- Lednev VV. Possible mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems. *Bioelectromagnetics* 1991; 12: 71-5.
- Zhadin MN, Fesenko EE. Ionic cyclotron resonance in biomolecules. *Biomed Sci* 1990; 1: 245-50.
- Shuvalova LA, Ostrovskaya MV, Sosunov VA, Lednev VV. Influence of a weak magnetic field under conditions of paramagnetic resonance on the rate of calmodulin-dependent phosphorylation of myosin in solution. *Proc Natl Acad Sci USSR* 1991; 317: 227-30.
- Bruckner-Lea C, Durney CH, Janata J, Rappaport C, Kaminski L. Calcium binding to metallochromic dyes and calmodulin in the presence of combined AC-DC magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1992; 13: 147-62.
- Adair RK. Criticism of Lednev's mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems. *Bioelectromagnetics* 1992; 13: 231-5.
- Wiesenfeld K, Moss F. Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature* 1995; 33: 33-6.
- Douglas JK, Wilkens L, Pantazelou E, Moss F. Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature* 1993; 365: 337-40.
- Kruglikov JL, Dertinger H. Stochastic resonance as a possible mechanism of amplification of weak electric signals in living cells. *Bioelectromagnetics* 1994; 15: 539-47.
- Pickard WF. Trivial influences: a doubly stochastic Poisson process model permits the detection of arbitrarily small electromagnetic signals. *Bioelectromagnetics* 1995; 16: 2-8.
- Adey WR. Tissue interactions with nonionizing electromagnetic fields. *Physiol Rev* 1981; 61: 435-514.
- Taylor LS. The mechanisms of athermal microwave biological effects. *Bioelectromagnetics* 1981; 2: 259-67.
- Tenforde TS, Kaune WT. Interaction of extremely-low-frequency electric and magnetic fields with humans. *Health Phys* 1987; 53: 585-606.
- Postow E, Swicord ML. Modulated fields and »window« effects. In: Polk C, Postow E. Handbook of biological effects of electromagnetic fields. 2nd Edit. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1996: 535-80.
- Heath CW. Electromagnetic field exposure and cancer: a review of epidemiologic evidence. *Cancer J Clin* 1996; 65: 29-44.
- Scaiano JC, Mohtat N, Cozens FL, McLean J, Thansandote A. Application of the radical pair mechanism to free radicals in organized systems: can the effects of 60 Hz be predicted from studies under static fields? *Bioelectromagnetics* 1994; 15: 549-54.

55. Kirschvink JL, Jones DS, MacFadden BJ. Magnetite biomineralization and magnetoreception in animals: A New Biomagnetism. New York: Plenum Press, 1985.
56. Kirschvink JL. Biogenic magnetite and magnetoreception. *Bioelectromagnetics* 1989; 10: 239-59.
57. Kirschvink JL, Kobayashi-Kirschvink A, Woodford FB. Magnetite biomineralization in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7683-7.
58. Kirschvink JL, Kobayashi-Kirschvink A, Diaz-Ricci J, Kirschvink SJ. Magnetite in human tissues: a mechanism for the biological effects of weak ELF magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1992; Suppl I: 101-13.
59. Vodovnik L, Miklavčič D. A theoretical approach to perturbation of biological systems by electrical currents. *Electro and magnetobiology* 1995; 14 (1): 51-62.
60. Gajšek P, Miklavčič D. Vpliv neionizirnih elektromagnetnih sevanj na biološke sisteme. Ljubljana: Fakulteta za elektrotehniko, 1999.

Pregledni prispevek/Review article

LIPOPROTEIN(a) IN ATEROSKLEROZA

LIPOPROTEIN(a) AND ATHEROSCLEROSIS

Rudi Pavlin

Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Zaloška 4, 1105 Ljubljana

Prispelo 1998-05-08, sprejeto 1998-11-16; ZDRAV VESTN 1999; 68: 377-8

Ključne besede: biokemija; škodljivi učinki na arterije; poskusi zmanjševanja koncentracije**Key words:** biochemistry; toxic effects on arteries; approaches to lower the concentrations**Izvleček** – Opisane so nekatere biokemične značilnosti lipoproteina(a) in njegov vpliv na razvoj ateroskleroze ter nastajanje trombusa. Navedenih je nekaj pristopov za zmanjševanje koncentracije.**Abstract** – Some biochemical properties of lipoprotein(a) are described as well as its effects on atherogenesis and thrombogenesis. Some approaches how to lower its concentration are presented.

Številne epidemiološke raziskave so pokazale, da imajo mladi ljudje z zgodnjo koronarno boleznijo ali možgansko kapjo velike serumske koncentracije lipoproteina(a) [Lp(a)]. Ugotovili so jih včasih tudi pri stenozni venskega presadka po koronarni obvodni operaciji in pri ponovni stenozni po angioplastiki (1).

Dandanes velja Lp(a) vsaj pri nekaterih avtorjih za najmočnejši podedovani in prirojeni nevarnostni dejavnik za aterosklerozo (2, 3). Je samostojen dejavnik, neodvisen od debelosti, kajenja, krvnega tlaka, prehrane, HDL in večine zdravil za zmanjševanje koncentracije maščob v krvi (1-5), seveda pa navzočnost teh dejavnikov, predvsem holesterola, zvečuje njegovo učinkovitost.

Po strukturi je podoben LDL, ima pa dodatno velik glikoprotein, imenovan apolipoprotein(a) (apo-a), ki je z disulfidno vezjo pritrjen na apo B-100 od LDL (3). Prekriva ga v obliki preste. Apo-a je po zgradbi močno podoben plazminogenu in to je bila podlaga za zamisel, da bi Lp(a) lahko sodeloval pri razvoju aterosklerotične tromboze (3). Fiziološkega pomena Lp(a) namreč še ne poznamo. Mogoče sodeluje pri celjenju rane. Veže se na fibrin in prinaša holesterol za celično rast pri celjenju (1).

Lp(a) nastaja v jetrih. Njegova gostota je med LDL in HDL. Serumska koncentracija je določena genetsko in je odvisna od izločanja iz jeter. Za sintezo je odgovoren apo-a gen na kromosomu 6 (6). Serumske koncentracije so različne, in sicer od komaj zaznavnih do 80 mg/dl (2). Variacije med posamezniki so velike in so predvsem genetskega izvora. Za srednje koncentracije Lp(a) pri človeku veljajo 9 mg/dl in povprečne 23,1 mg/dl. Pri aterosklerozi so vselej ugotovili koncentracije nad 20 mg/dl (0,07 do 0,1 $\mu\text{mol/l}$) (1). Kar 24% ljudi ima več kot 30 mg v dl krvi. Celo popolno pomanjkanje v plazmi pa ne povzroči kakega sindroma pomanjkljivosti ali bolezni. Obstaja več izooblik apo-a, kar upoštevajo pri presojanju pomena Lp(a) za aterogenost (7). Nekateri fenotipi Lp(a) niso aterogeni. Črnci v ZDA imajo večje koncentracije Lp(a) kot belci, Kitajci pa še manjše kot belci (7).

Lp(a) nima predhodnika, kot ga ima LDL (7). Razgradnja Lp(a) še ni natančno ugotovljena.

Z nekaterimi svojimi učinki bi lahko sodeloval pri razvoju ateroskleroze, in sicer:

- podobno kot LDL pospešuje nastajanje penastih celic (1). Po vstopu v arterijsko steno se v stiku z osnovno substanco (fibronektin, glukozamin, proteoglikani idr.) kemično oksidira, zato ga sprejmejo makrofagni receptorji (8). Hitrost vezave je večja od vezave LDL (9), in čeprav prinaša molekula Lp(a) s sabo enako holesterola kot LDL, je privzem holesterola v makrofag velik (7). Zato je Lp(a) mogoče bolj aterogen. Spričo tega, da je v Lp(a) četrtno manj vitamina E in 40% manj betakarotina kot v LDL, je Lp(a) bolj dovzeten za oksidacijo kot LDL (10);

- v makrofagih sproži nastajanje kisikovih prostih radikalov;

- spodbuja proliferacijo gladkomišičnih celic, in sicer tako, da zavre transformirajoči rastni faktor beta, ki zavira mitogenezo (9). S tem mehanizmom mogoče tudi pospešuje celjenje rane;

- ne vpliva na nastajanje NO v endotelijskih celicah ali ga celo spodbuja, kar kaže, da aterogeni učinki Lp(a) ne gredo prek vpliva na NO (11);

- se veže na trombocite, zato se zmanjša vezava plazminogena in s tem zavira razpadanje strdkov. Nima lastne proteolitične aktivnosti. Nastajanje plazmina pospešuje tkivni plazminski aktivator (tPa) (12). Lp(a) tekmuje s plazminogenom in tPa za vezavo na fibrin in s tem opočasnuje fibrinolizo (1, 10). V poskusu na človeku je tPa reverzibilno zmanjšal plazemsko koncentracijo Lp(a) (1). Z nekaterimi raziskavami niso mogli dokazati povezave Lp(a) z aterosklerozo, vendar očitno temeljijo na nedoslednih interpretacijah (13).

Na zmanjševanje koncentracije Lp(a) v plazmi vplivamo izredno težko. V poskusu sta jo zanesljivo zmanjšala le nikotinska kislina v velikih odmerkih (2, 7) (ki pa jih človek težko prenaša) prek vplivanja na sintezo v jetrih, in delno estrogen (14). Aspirin zmanjšuje trombogeno učinkovanje Lp(a), ne da bi spremenil njegovo koncentracijo v krvi (15). Pri poskusih z različnimi dietami so ugotovili, da se je serumska koncentracija Lp(a) nekoliko zvečala po zauživanju t. i. transmononenasičenih maščobnih kislin (margarina) (6), ne pa po dietah z oleinsko, linoleinsko in stearinsko kislino (4). Pri zmernih pivcih alkoholnih pijač se je koncentracija Lp(a) zmanjšala, kar mogoče prispeva k zaviranju ateroskleroze (6). Pri novih abstinentih se je koncentracija Lp(a) začela zvečevati z dneva v dan, vendar samostojno, brez povezave s koncentracijo LDL ali HDL (6).

Lp(a) in homocistein sta med nevarnostnimi dejavniki za aterosklerozo manj znana. Statistike pa kažejo, da sta razmeroma pogostna in zato pomembna. Dostikrat pojasnita sicer neugotovljeno etiopatogenezo. Za zdravnika je koristno spoznanje, da se da vsaj na hiperhomocisteinemijo razmeroma z lahkoto vplivati tako zdravilno kot preprečevalno. Opisane nove spoznanje pa so le skromen prispevek k našemu znanju o aterosklerozi, ki ostaja s svojo usodnostjo temna senca nad sodobno medicino.

Literatura

- Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Meilahn E, Alcorn GH. Lipoprotein(a) and peripheral atherosclerosis in older adults. *Atherosclerosis* 1996; 122: 11-9.
- Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein(a). *J Clin Invest* 1990; 85: 1709-15.
- Scanu AM. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 209-18.
- Mensink RP, Zock PL, Katan MB, Hornstra G. Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein(a) levels in humans. *J Lipid Res* 1992; 33: 1493-501.
- Hoppichler G. Lipoprotein(a) is increased in triglyceride-rich lipoproteins in men with coronary heart disease, but does not change acutely following oral fat ingestion. *Atherosclerosis* 1996; 122: 127-34.
- Kervinen K, Savolainen MJ, Kesäniemi YA. A rapid increase in lipoprotein(a) levels after ethanol withdrawal in alcoholic men. *Life Sci* 1991; 48: 2183-8.
- MBewu AD, Durrington PN. Lipoprotein(a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990; 85: 1-14.
- Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta-carotene. *Metabolism* 1992; 41: 1215-24.
- Nielsen LB, Grønholdt MIM, Schroeder TV, Stender S, Nordestgaard BG. In vivo transfer of lipoprotein(a) into human atherosclerotic carotid arterial intima. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 905-11.
- Chapman MJ, Huby T, Nigon F, Thillet J. Lipoprotein(a): implication in atherothrombosis. *Atherosclerosis* 1994; 110: Suppl: S69-S75.
- Schlaich MP, John S, Langenfeld RW, Lackner KJ, Schmitz G, Schmieder RE. Does lipoprotein(a) impair endothelial function? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 359-65.
- Ren S, Man RYK, Angel A, Shen GX. Oxidative modification enhances lipoprotein(a)-induced overproduction of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 1997; 128: 1-10.
- Djurović S, Berg K. Epidemiology of Lp(a) lipoprotein: its role in atherosclerotic/thrombotic disease. *Clin Genet* 1997; 52: 281-92.
- Haines C, Chung T, Chang A, Masarei J, Tomlinson B, Wong E. Effect of oral estradiol on Lp(a) and other lipoproteins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1996; 156: 866-72.
- Bostom AG, Cupples PR, Jenner JL et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. *JAMA* 1996; 276: 544-8.

Pregledni prispevek/Review article

PRANDIALNA REGULACIJA GLIKEMIJE

NOV NAČIN ZDRAVLJENJA SLADKORNE BOLEZNI TIP 2

PRANDIAL GLUCOSE REGULATION
NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Marko Medvešček

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1999-05-12, sprejeto 1999-05-28; ZDRAV VESTN 1999; 68: 379-82

Ključne besede: sladkorna bolezen tipa 2; prandialna regulacija glikemije; farmakološko zdravljenje

Key words: type 2 diabetes mellitus; prandial glucose regulation; pharmacological treatment

Izvleček – Izhodišča. Celica beta pri človeku s sladkorno boleznijo tipa 2 se ni sposobna normalno odzivati na zvečano glikemijo, posebno v zgodnji fazi izločanja, ki jo izzove obrok mešane hrane. Posledica je neučinkovito vračanje glukoze v krvi po obroku na raven pred njim, kar bistveno pripomore tudi k hiperglikemiji na tešče. Poskus obnove sposobnosti uravnavanja glikemije s spodbujanjem izločanja inzulina v prandialnem obdobju (času, ko se absorbirajo hranila iz prebavil) predstavlja novo možnost zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2. Pri prandialni regulaciji glikemije posnemamo fiziološko izločanje inzulina s kratko delujočim peroralnim sekretagogom inzulina, odmerjenim pred glavnim obrokom hrane. Izognemo se neustrezno visoki koncentraciji inzulina med obroki, kar je sicer tipično za zdravljenje s pripravki sulfonilsečnine, s čimer zmanjšamo tveganje za hipoglikemijo v primerjavi z njo. Odmerjanje pred vsakim glavnim obrokom bolniku omogoči, da si prilagaja število glavnih obrokov dnevno svojeemu življenjskemu slogu. Prvi iz generacije prandialnih regulatorjev je repaglinid. Učinkovitost njegovega delovanja je sorazmerno velika, saj v primerjavi s placebom zmanjša raven glikiranega hemoglobina HbA_{1c} za 1,7 do 2,1 %. V primerjavi s pripravki sulfonilsečnine je enako ali bolj učinkovit, predvsem pa je bolj varen na račun redkejših, manj hudih in samo podnevi pojavljajočih se hipoglikemij. 90 % se ga izloči z žolcem.

Abstract – Background. The pancreatic beta-cell of a type 2 diabetic is incapable of responding to the elevated blood glucose concentration, in particular during the early phase of the meal-related insulin release. This results in a failure to clear the glucose loads from successive meals, contributing significantly to the diabetic fasting hyperglycemia. An attempt restore metabolic control by stimulating insulin secretion at meal-times in the prandial state offers a new approach to the antihyperglycemic treatment of type 2 diabetes. In the new therapeutic concept, a rapid-acting oral insulin secreting drug, administered before main meals, stimulating insulin release together with the meal itself, mimics the nondiabetic insulin response during the prandial state. Chronic stimulation of insulin secretion between meals, as is typically the case during sulphonylurea therapy, is avoided. Tailoring treatment to meal-times with short-acting insulin secreting drug, before each principal meal may improve the flexibility of meal-times to individual lifestyle needs. The first drug of the new prandial regulator generation is repaglinide. Its antihyperglycemic efficacy has been demonstrated in placebo-controlled studies, diminishing the glycated haemoglobin HbA_{1c} by 1.7 to 2.1 %. Compared to sulphonylurea drugs, it was equally or more efficient, and safe due to less frequent and milder hypoglycemic episodes, occurring only by day-time. 90 % of repaglinide is cleared via liver.

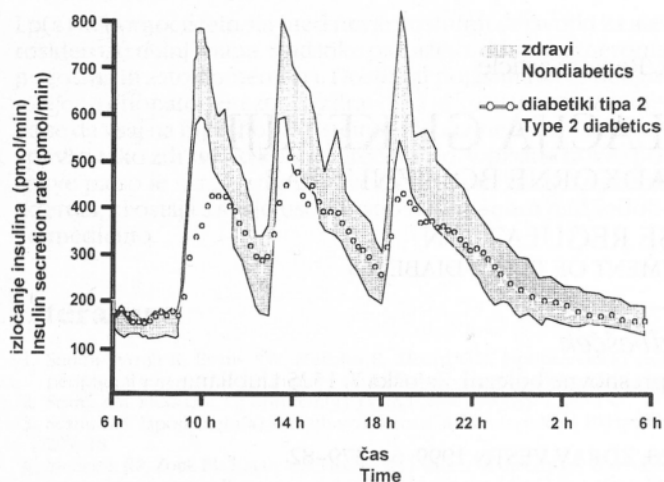
Zaključki. Prandialna regulacija glikemije je nov pristop k zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. Prvi prandialni regulator je repaglinid, ki ga odlikujeta dobra učinkovitost, posebno pa varnost njegove uporabe. Odmerjanje skupaj z obroki, kratkotrajno delovanje in dejstvo, da se skoraj ne izloča prek ledvic, zmanjšajo tveganje za hipoglikemijo v primerjavi z zdravljenjem s sulfonilsečnino.

Conclusions. The principle of prandial glucose regulation represents a new approach to the type 2 diabetes treatment. The first prandial regulator is repaglinide, characterised by good clinical efficacy, and, first of all, safety. The dosing together with principal meals, short time of action, and its minimal clearance via kidneys all lead to much reduced risk of hypoglycemic episodes compared to sulphonylurea treatment.

Normalno izločanje inzulina med obrokom

Glukoza je vir energije za organizem, vendar je zanj tudi toksična. Zato ima organizem zelo natančen regulacijski homeostatični mehanizem, ki vzdržuje raven glukoze v zelo ozkih mejah. Obrok mešane hrane, bogate z ogljikovimi hidrati, je največji izziv za celico beta. Nenaden naval glukoze v kri v prandialnem obdobju (času, ko se dogajajo metabolne posledice obroka, ko prehajajo glukoza in druga hranila iz prebavil v kri) obvlada s pojačanim izločanjem inzulina - njegova kon-

centracija v krvi poraste 8-krat nad izhodno v 10 do 30 minutah. Hiter porast koncentracije glukoze v krvi nad 5,5 mmol/l izzove takojšen bifazični odgovor izločanja inzulina: zgodnja faza traja 5 do 10 minut, njen največji učinek je na metabolizmu v jetrih (predvsem se zmanjša proizvodnja glukoze), sledi ji druga faza, ki traja dokler ne mine dotok glukoze (1). Vzorec diurnalnega izločanja inzulina pri zdravi osebi kaže izrazite vrhove izločanja inzulina po vsakem obroku, ko se koncentracija v krvi hitro zveča in v kratkem času vrne na izhodno raven (sl. 1) (2).



Sl. 1. Izločanje inzulina v kri pri zdravih osebah in pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v 24 urah. Izrazito je pomanjkljivo izločanje ob obrokih pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (prirejeno po ref. 2).

Fig. 1. Insulin secretion rate in healthy and type 2 diabetic individuals. Impairment of meal-related insulin secretion is evident in type 2 diabetics (adopted from ref. 2).

Izločanje inzulina pri sladkorni bolezni tipa 2

Pri sladkorni bolezni tipa 2 gre za postopno popuščanje sposobnosti izločanja inzulina in tudi spremembo načina izločanja. Odgovor celice beta na obrok ni več dvofazen, ker prve faze izločanja ni, druga faza pa slabi z napredovanjem zmanjšanja tolerance za glukozo (3). S trajanjem bolezni se sekretorna sposobnost celice beta progresivno manjša, temu ustrezno raste hiperglikemija, s tem pa tudi potreba po stopnjevanju antihiperglikemičnega zdravljenja (4, 5). Največja razlika v primerjavi z normalnim stanjem je v prandialnem obdobju. Izločanje inzulina je v celoti manjše, vrh pa je zapoznjen na račun izpada izločanja inzulina v zgodnji fazi prandialnega obdobja, ko se ga normalno izloči največ (sl. 1) (2).

Motnja izločanja inzulina odločilno okvari mehanizem uravnavanja glikemije. Ta je tudi ključni dejavnik, ki vodi do izgube nadzora nad koncentracijo glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Porast ravni glukoze v krvi je nekajkrat večji kot pri zdravi osebi, večja pa je tudi njena koncentracija na tešče (2).

Prandialna regulacija glikemije: nov koncept zdravljenja

Cilj terapevtskega koncepta prandialne regulacije glikemije je odstraniti osnovno patofiziološko napako pri sladkorni bolezni tipa 2, tj. pomanjkanja inzulina, ki je potreben za metabolične zahteve obroka mešane hrane. S farmakološkim spodbujanjem izločanja inzulina poskušamo posneti fiziološko dogajanje. Inzulinotropno zdravilo, katerega delovanje je časovno omejeno zgolj na prandialno obdobje, odmerjamo pred glavnimi obroki hrane. Po načelu »je obrok, je odmerek – ni obroka, ni odmerka« uskladimo potrebo organizma po inzulinu z delovanjem zdravila, obenem pa prilagodimo zdravljenje individualni potrebi bolnika po hrani. Kljub posredovanju z zdravilom zgolj ob glavnih obrokih se izboljša urejenost glikemije v celoti, na kar kaže zmanjšanje hiperglikemije na tešče in ravni glikiranega hemoglobina HbA_{1c} (6).

Tudi vsa do sedaj uporabljena antidiabetična zdravila nesporno znižujejo poprandialno hiperglikemijo. Inzulin, metformin in sulfonilsečnina, predvsem z zmanjšanjem proizvodnje glukoze v jetrih med obrokom (7), akarboza pa z upočasnitvijo prebave ogljikovih hidratov v prebavilih. Med temi uporabljamo po načelu »en obrok, en odmerek – ni obroka, ni odmerka« kratko delujoči inzulin in akarbozo, vendar z njima ne spodbujamo endogenega inzulina. Bistvena razlika med uporabo sulfonilsečnine, konvencionalnega sekretagoga inzulina, in hitro ter kratko delujočega sekretagoga, ki ga uporabljamo kot prandialni regulator, je v usklajenosti med zdravilom in prehrano. S prandialnim regulatorjem skušamo zadostiti potrebi po inzulinu, kot jo narekuje prehrana, pri sulfonilsečnini pa je ta odnos ravno obraten – bolnik mora slediti delovanju zdravila s prehrano. Inzulin se pod vplivom sulfonilsečnine namreč izloča nepretrgoma in se le delno prilagaja dinamiki sprememb krvnega sladkorja, ki jih povzroča prehrana.

Prandialna regulacija glikemije je torej povsem nov pristop k zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2.

Prednosti prandialne regulacije glikemije

Manjša verjetnost hipoglikemije kot pri drugih sekretagogih inzulina. Spodbujanje izločanja inzulina je že desetletja ustaljen in uspešen farmakološki način zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2. Vendar pa pripravki sulfonilsečnine, ki se uporabljajo za ta namen, delujejo nefiziološko, ker učinkujejo tudi med obroki, ko je potreba po inzulinu majhna. Neugodna posledica je, da neustrezno veliko izločanje inzulina po zaključeni absorpciji glukoze poveča tveganje za hipoglikemijo. S prandialno regulacijo glikemije se nepotrebno veliki koncentraciji inzulina v postabsorptivnem obdobju izognemo. To dosežemo z uporabo hitro in kratko delujočega sekretagoga inzulina, ki deluje samo tako dolgo, kolikor je za običajen obrok hrane potrebno.

»Bolniku prijazna« uporaba. Prandialna regulacija glikemije omogoča večjo svobodo prehranjevanja, ker si bolnik lahko prosto izbere čas glavnih obrokov in tudi njihovo število na dan (priporočamo sicer tri glavne obroke – zajtrk, kosilo in večerjo, lahko pa sta samo dva ali pa so štirje). Bolnik vzame zdravilo, ko ima glavni obrok, sicer pa ne. Repaglinid ima v primerjavi s sulfonilsečnino prednost pri bolnikih, ki želijo shujšati, ker lahko zmanjšajo število obrokov na dan.

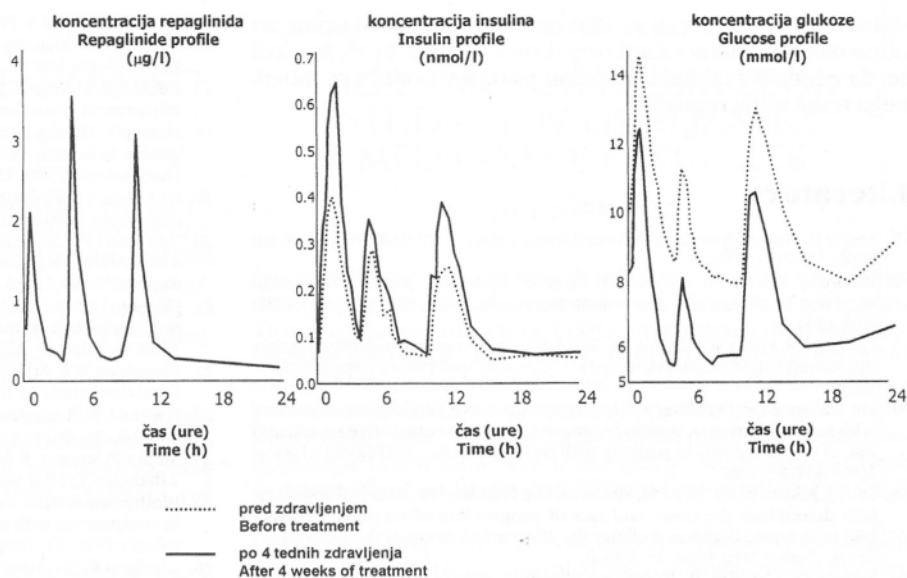
Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni. S prandialno regulacijo dosežemo splošno metabolično izboljšanje glikemije, ker zmanjšanje postprandialne spremlja tudi zmanjšanje bazalne hiperglikemije. Sladkorna bolezen sama in slaba urejenost krvnega sladkorja sta neodvisna napovedna dejavnika kardiovaskularnih bolezni in smrti zaradi njih (8, 9), čeprav je povezava med hiperglikemijo in mikrovaskularnimi okvarami bolj izrazita kot z makrovaskularnimi (10). Z boljšo urejenostjo sladkorne bolezni tipa 2 nedvomno zmanjšamo pojavljanje mikrovaskularnih zapletov, za arteriosklerotične zaplete pa je po dosedanjih raziskavah to verjetno, vendar ne popolnoma dokazano (4). Zmanjšanje postprandialne hiperglikemije ima lahko še poseben pomen za preprečevanje kardiovaskularnih bolezni, kar lahko predvidevamo po naslednjih rezultatih epidemioloških raziskav. Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 so bolj ogroženi zaradi miokardnega infarkta in splošne umrljivosti (11) in tudi zaradi mikrovaskularnih zapletov (zaradi retinopatije in nefropatije) (12). Osebe z normalno toleranco za glukozo in višjimi postprandialnimi vrhovi so bolj ogrožene zaradi kardiovaskularnih bolezni (13).

Repaglinid, novo peroralno antidiabetično zdravilo

Sestava, mehanizem delovanja, farmakološke lastnosti. Prvo in do danes edino zdravilo, ki ustreza uporabi za prandialno regulacijo glikemije, je repaglinid (NovoNorm® danske farmacevtske družbe Novo Nordisk). Kemično je derivat karbamoilmetilbenzojeve kisline (CMBA). Deluje inzulintotropno na celico beta z zaviranjem za ATP občutljivih kalijevih kanalčkov z vezavo na receptorsko mesto za sulfonilsečnino na membrani celice beta. V nasprotju z glibenklamidom se veže na del receptorskega mesta, do katerega ima glibenklamid zelo šibko afiniteto, tako, da se po mehanizmu delovanja od njega razlikuje. Inzulintotropno delovanje je odvisno od koncentracije glukoze (največje je pri koncentraciji med 5 in 10 mmol/l) (14). Zelo hitro se absorbira (največjo koncentracijo v krvi doseže v 30 do 60 minutah) in očisti (iz cirkulacije izgine v 3 do 4 urah), in to samo 8% prek ledvic in 90% pa prek jeter (15, 16). Hitro in kratkotrajno delovanje omogoča, da dinamika izločanja inzulina, ki jo povzroči skupaj z obrokom, posnema tisto pri zdravem človeku (sl. 2). Začetni odmerek je 0,5 mg pred glavnim obrokom, največji dovoljeni je 4 mg za enkratni in 16 mg za dnevni odmerek. Slabše delovanje ledvic in jeter zahteva previdnejšo titracijo odmerka po uvedbi zdravila zaradi daljše eliminacije zdravila (17, 18).

Učinkovitost. Njegova klinična učinkovitost, merjena z glikiranim hemoglobinom A (HbA_{1c}), je dokazana z rezultati kliničnih raziskav, tako v primerjavi s placebom (vrednost HbA_{1c} je bila nižja za 1,7 do 2,1%) (19–21) kot z drugimi antidiabetičnimi peroralnimi zdravili. Tu se je izkazal kot boljši od glipizida (21) ali enako učinkovit kot glibenklamid in gliklazid (21, 23–25), vendar so bile postprandialne vrednosti glukoze v krvi v primerjavi z zdravljenjem z glibenklamidom nižje (26). Zamenjava glibenklamida ali metformina z repaglinidom ni poslabšala urejenosti sladkorne bolezni (19, 27). Kombinacija repaglinida ob obrokih in metformina v odmerku 1 do 3 grame na dan je bila sinergistično učinkovita (27). Pogoj za dober učinek je, da bolnik vzame odmerek pred vsakim glavnim obrokom (28). Različno število obrokov dnevno (dva, tri ali štiri) ne vpliva na urejenost glikemije (29), kar bolniku omogoča dobro prilagodljivost prehrane brez posledic za njegovo bolezen. Praksa pa bo pokazala, v kolikšni meri utegne biti obvezno jemanje zdravila za vsak glavni obrok bolnikom, posebno starejšim, ki jemljejo več zdravil, moteče za redno izvajanje zdravljenja.

Varnost. Hipoglikemije so redke in blage, ker repaglinid odmerjamo skupaj z obroki in ker učinkovine v poznem poabsorptivnem obdobju oziroma na tešče v krvi ni več. V primerjavi s preparati sulfonilsečnine (z glibenklamidom, glipizidom in gliklazidom skupaj) je tveganje za hipoglikemijo 2,8-krat manjše, njihova stopnja je blažja in hipoglikemije se ne pojavljajo ponoči (30). Odsotnost hipoglikemij je v primerjavi z glibenklamidom posebno očitna, kadar bolnik izpusti obrok in odmerek repaglinida zanj (31). Bolniki zdravilo dobro prenašajo, tudi starejši in tisti s slabšim delovanjem ledvic



Sl. 2. Koncentracija repaglinida, inzulina in glukoze v krvi po 4 tednih zdravljenja z repaglinidom, odmerjenim pred tremi glavnimi obroki in pred njim. Koncentracija repaglinida in inzulina v krvi se hitro zvečata in tudi zmanjšata, tako da je učinek na glukozo v krvi v prandialnem obdobju podoben fiziološkemu učinku inzulina (z dovoljenjem farmacevtske družbe Novo Nordisk).

Fig. 2. Concentrations of repaglinide, insulin, and glucose in the blood at baseline, and after 4-week treatment with repaglinide, administered before three main meals. The concentrations of repaglinide and insulin show rapid increase and decrease during prandial period, thus copying physiological action of meal-related insulin secretion (with permission from Novo Nordisk).

ali jeter. Stranskih neželenih učinkov, razen hipoglikemije, ni (23, 26, 32).

Prandialna regulacija glikemije v klinični praksi

Čeprav gre za sorazmerno novo zdravilo, lahko po njegovih farmakoloških lastnostih in njegovi učinkovitosti in varnosti rečemo, da je repaglinid najprimernejše zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 v monoterapiji. Izjema je začetek zdravljenja izrazito debelih bolnikov, kjer pride v poštev monoterapija z metforminom, slednje zaradi njegovih ugodnih učinkov na kardiovaskularno ogroženost (33). Pri teh bolnikih je repaglinid prikladen kot dodatno antidiabetično zdravilo, ko na sam metformin ni zadovoljivega učinka. Prav tako je primerno nadomestilo za metformin, če ima bolnik kontraindikacije zanj, in za akarbozo v primeru gastrointestinalnih spremljajočih pojavov pri zdravljenju z njo. Pri mnogih bolnikih, posebno starejših, ki se zdravijo s sulfonilsečnino (posebno z glibenklamidom), bi to morali zamenjati z repaglinidom s ciljem zmanjšati tveganje za hipoglikemijo. Indikacija za repaglinid je toliko močnejša pri tistih bolnikih, ki želijo več prostosti pri prehrani oziroma želijo shujšati. V teku so tudi klinične raziskave dodatka repaglinida k zdravljenju z dolgo delujočim inzulinom pri bolnikih s tipom 2 sladkorne bolezni.

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljeni s sulfonilsečnino, imajo sorazmerno pogoste hipoglikemije (4). Med njimi so posebno ogrožene starejše osebe, ki se neredno hranijo in imajo številne bolezni, med drugim popuščanje delovanja ledvic (34). Želja po razvoju kratkodelujočega peroralnega antidiabetičnega zdravila, s katerim bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo, ker bi ga odmerjali večkrat dnevno in se ne bi izločal pretežno prek ledvic, je prisotna že leta. Izražajo jo tudi

stališča Ameriške zveze za diabetes in Evropske skupine za obravnavo bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (35, 36). Zdi se, da zdravilo s takimi lastnostmi prihaja v podobi prandialnega regulatorja repaglinida.

Literatura

- Leahy JL. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 992-1010.
- Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1231-9.
- Owens DR, Luzio SD, Coates PA. Insulin secretion and sensitivity in newly diagnosed NIDDM Caucasians in the UK. *Diabet Med* 1996; 13: Suppl 6: S19-24.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- Levy J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998; 15: 290-6.
- Scmitz O, Damsbo P. Improved glycaemic control with repaglinide in NIDDM with 3 times daily meal related dosing. *Diabetes* 1997; 46: Suppl 1: 216A-6.
- Yki-Järvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism: Implications for development of new therapies. *Diabet Med* 1997; 14: Suppl 3: S32-7.
- Laakso M, Kuusisto J. Epidemiologic evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of Medicine* 1996; 28: 415-8.
- Wei M, Gsakill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1167-72.
- Haffner SM. Epidemiological studies on the effects of hyperglycemia and improvement of glycaemic control on macrovascular events in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: Suppl 3: C54-6.
- Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet Med* 1997; 14: Suppl 3: S6-11.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki T et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
- Balkau B, Shipley M, Jarret RJ et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 260-7.
- Fuhlerdorff J, Rorsman P, Kofod H et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47: 345-51.
- Parentesis GP, Damsbo P, Muller PG, Gawrylewski H, Bhattacharyya H. Single dose pharmacokinetics of repaglinide in type II diabetic patients. *J Clin Pharm* 1994; 34: 1009-33.
- Oliver S, Ahmad S. Pharmacokinetics and bioavailability of repaglinide, a new oral antidiabetic agent for patients with Type 2 diabetes (NIDDM). *Diabetologia* 1997; 40: Suppl 1: A320-0.
- Ruckle JR, Hatrop V. Repaglinide pharmacokinetics in patients with renal impairment versus healthy volunteers. *Diabetologia* 1998; 41: Suppl 1: A235.
- Hatrop V, Haug-Pihale G. A comparison of the pharmacokinetics of repaglinide in healthy subjects with that in subjects with chronic liver disease. *Diabetologia* 1998; 41: Suppl 1: A236-6.
- Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP et al. Repaglinide versus placebo in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1897-903.
- Van Gaal LF, Van Acker KL, Damsbo P et al. Metabolic effects of repaglinide, a new oral hypoglycaemic agent in therapy-naïve Type 2 diabetes. *Diabetologia* 1995; 38: Suppl 1: A43-3.
- Dejgaard A, Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, Mustajoki P. Repaglinide compared to glipizide in the treatment of type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41: Suppl 1: A236-6.
- Cheatham WW, Strange P. A randomized, placebo-controlled, double-blind, fixed-dose study of repaglinide. *Diabetologia* 1998; 41: Suppl 1: A236-6.
- Owens DR. Repaglinide - prandial glucose regulator: A new class of oral antidiabetic drugs. *Diabetic Medicine* 1998; 15: Suppl 4: S28-36.
- Müller P, Strange P. Long-term use of repaglinide versus glyburide in type 2 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: Suppl 1: A75-5.
- Wolfenbuttel BHR, Ladgraf R. Long-term efficacy and safety of repaglinide in comparison with glibenclamide in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: Suppl 1: A235-5.
- Landgraf R, Bilo HJG. Repaglinide vs. glibenclamide: a 14-week efficacy and safety comparison. *Diabetologia* 1997; 40: Suppl 1: A321-1.
- Moses R, Slobodniuk R, Boyages S et al. Effect of repaglinide addition to metformin in monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-24.
- Damsbo P, Anderson PH, Lund S et al. Improved glycaemic control with repaglinide in type 2 diabetes (NIDDM) with 3 times daily meal-related dosing. *Diabetes* 1997; 46: Suppl 1: 34A-4.
- Marbury TC, Hatorp V, Damsbo P, Müller PG. Repaglinide can be given in a flexible preprandial dosing regimen in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: Suppl 1: A236-6.
- Smedegaard Kristiansen J, Clauson P, Bayer T, Brown Frendsen K. The frequency of hypoglycaemia is reduced with repaglinide in comparison with sulphonyurea. *Europ J Endocrinol* 1999; 140: Suppl 1: 19-9.
- Tonier B, Marbury TC, Damsbo P. A new oral hypoglycaemic agent, repaglinide, minimises risk of hypoglycaemia in well-controlled NIDDM patients. *Diabetologia* 1995; 38: Suppl 1: A195-5.
- Damsbo P, Perentesis G, Müller PG, Hatorp V. Favorable tolerability profile of repaglinide in patients with type 2 diabetes after multiple ascending doses. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 875-5.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- Berger W, Caduff F, Pasquel M, Rump A. Die relative Häufigkeit der schweren Sulfonharnstoff-Hypoglykämie in den letzten 25 Jahren in der Schweiz. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116: 145-51.
- American Diabetes Association. Physician's guide to non-insulin dependent (type II) diabetes: Diagnosis and treatment. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 1988.
- Alberti KGMM, Gries FA. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: A consensus view. *Diabet Med* 1988; 5: 275-81.

Delo SZD

Zanimivo je vedeti

PREDSTAVITEV KNJIŽNIH NOVOSTI

Bogdan Leskovic

Inštitut Republike Slovenije za rehabilitacijo je ob svoji 45-letnici skupaj s Katedro za fizikalno in rehabilitacijsko medicino Medicinske fakultete v Ljubljani organiziral predavanja pod strokovnim vodstvom prof. dr. Črta Marinčeka, dr.med., z geslom Organizacije združenih narodov za letos »K družbi za vse starosti – Mednarodno leto starejših 1999«. Za to priložnost je izdal tudi enako poimenovano knjigo.

Rehabilitacijska medicina v starosti. Urednik: Črt Marinček. Zbornik predavanj. 10. dnevi rehabilitacijske medicine, 19. in 20. marec 1999. 28 avtorjev. Izdal in založil Inštitut RS za rehabilitacijo, Ljubljana. Prva izdaja. Ljubljana 1999, 200 strani, več slik, tabel in diagramov.

Po preglednem kazalu sledi v zborniku prvi prispevek s strani njegovega urednika: Pomen mednarodnega leta starejših 1999. V njem popisuje prizadevanja OZN in SZO za zdravje starejših ljudi doslej, pa tudi naših institucij za tozadevno skrb pri nas. V zadnjih letih so bili to v glavnem Gerontološko društvo Slovenije, Inštitut za varovanje zdravja RS in ne nazadnje Inštitut RS za rehabilitacijo, ki so pri tem delu med seboj plodno sodelovali.

Slede prispevki: Prehrana v starosti (Dražigost Pokorn). Rehabilitacija po srčnem infarktu pri starejših bolnikih (Irena Keber, Špela Sušnik). Vpliv starosti na rehabilitacijo bolnikov po možganski kapi (Nika Goljar). Rehabilitacija bolnikov z žilnimi boleznimi in posledično amputacijo spodnjega uda v starosti (Metka Prešern-Štrukelj, Klemen Grabljevec). Ljudje z okvaro hrbtenjače v starosti (Rajmond Šavrin). Problemi bolnikov z multiplo sklerozo v starosti (Marta Petelin-Suhadolnik, Duška Meh). Značilnosti okrevanja po nezdodni možganski poškodbi v starosti (Viktorija Košorok). Obvladovanje urinske inkontinence pri starostnikih (Branka Matoic). Tehnični pripomočki v starosti (Anton Zupan). Starost in vozniška sposobnost (Marjan Bilban). Patofiziologija demenc kasnejše življenjske dobe (Dušan Sket, Marko Živin). Ocenjevanje dnevnih aktivnosti pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo (Miro Denišlić, Duška Meh, Črt Marinček). Pogled na psihogeriatrijo (Janko Kostnapfel). Vprašanje pristopa k rehabilitaciji starih ljudi (Tone Brejc). Bolečine pri starostnikih (Duška Meh, Miro Denišlić). Vestibularna okvara v starosti (Jagoda Vatovec, Branka Alčin). Preprečevanje in zdravljenje osteoporoze (Andreja Kocijančič). Takojšnji rehabilitacijski pristop pri zlomih pri starostnikih (Vladimir Smrkolj, Špela Sušnik). Rehabilitacija starostnikov po tipičnih zlomih zaradi osteoporoze (Aleš Demšar). Telesna zmogljivost in možnosti uporabe pripomočkov za hojo pri starih ljudeh (Tatjana Erjavec). Telesna aktivnost v starosti (Helena Burger). Rehabilitacija starejšega bolnika v domačem okolju (Metka Pentek).

Pri vsakem referatu je navedena literatura. Zbornik se zaključuje s seznamom avtorjev.

Pričujoča knjiga je spet lep prispevek k praznovanju Mednarodnega leta starejših 1999, ki seznanja bralce z današnjimi problemi na področju rehabilitacije s sodobnimi pristopi do njih in njihovim razreševanjem. Koristila bo zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem, pa še komu, ki se ob svojem delu srečuje s tovrstnimi problemi ljudi tretjega življenjskega obdobja.

COR – MEŠANI PEVSKI ZBOR
ŠTUDENTOV LJUBLJANSKE
MEDICINSKE FAKULTETE*Jošt Klemenc*

Študenti medicine in stomatologije se še posebej zavedamo, da ob napornem študiju potrebujemo tudi dobro sprostitev. Ta naj bi bila mešanica vsega, česar med intenzivnim študijem ne moremo početi, a bi si želeli. Gotovo je potreba po dobri družbi tu na prvem mestu. V njej se lahko nasmejimo, pogovorimo o študijskih in obštudijskih problemih in vložimo v njen razvoj nekaj svojih prizadevanj, kar nas notranje zadovoljuje. Če se ta družčina ukvarja še z glasbo, s katero bogati sebe in druge, ni nič čudnega, da toliko študentov poišče pot v naš zbor.

Cor združuje okroglo 30 navdušenih pevk in pevcev v mešani pevski zbor. Smo relativno mlad zbor, obstajamo šele dve leti. Posebno pohvalo si zaslužijo alti, ki pridejo vedno v največjem številu. Ostali trije glasovi se jih trudimo dohajati s kakovostjo, a branili se ne bi kakšne okrepitve. Smo precej veseli mladenke in mladeniči, vedno pripravljeni na akcijo in sodelovanje. Tako nobeno veliko slavje na naši Medicinski fakulteti, kot je na primer podelitev diplom, magisterijev, otvoritev ali zaključek raznih kongresov, seminarjev in predavanj, ne mine brez nas. Debitirali smo na 29. Zdravniškem koncertu ob Plečnikovem memorialu v organizaciji KUD Kliničnega centra in Medicinske fakultete dr. Lojz Kraigher; sliši se, da zelo uspešno. Kako vendar ne, ko pa nas tenorji nenehno spodbujajo k bolj liričnemu, soprani k bolj ekspresivnemu, alti k bolj realističnemu in basi k bolj poglobljenemu petju.



Sl. 1. KUD KC in MF je na 29. Zdravniškem koncertu ob Plečnikovem memorialu prvič povabil pevce COR-a. S svojo svežino so navdušili prisotne.

Prav ta pisani mozaik značajev vnaša v naš zbor vedno nove ideje, spodbude in načrte. Tako za letos načrtujemo letni koncert z bolj zahtevnim programom, kakšno pesem bomo zapele tudi bolnikom po oddelkih ter pilili tehniko in izraznost petja. Prihodnost pa nam bo, upajmo, prinesla tudi kakšno turnejo ali vsaj vikend intenzivnih pevskih vaj (in intenzivne zabave, se razume).

Brez požrtvovalnega in vztrajnega dela naše dirigentke Mateje Starbek ter šefice organizacije Karle Mlakar bi bil zbor Cor le lep zamisel. Veliko svojega prostega časa namenita nam, zato njun trud spoštujemo in jima nagajamo samo občasno.

Ko govorim o našem zboru, ne morem mimo Evropskega medicinskega pevskega zbora (EMSC), ki je lani prepeval prav v Ljubljani po zaslugi odličnega organizacijskega komiteja, ki mu je »dirigiral« naš basovski starosta Jurij-Matija Kališnik. Da ne bo nesporazuma, brade še nima bele, je pa absolutno medicine. Takšno priložnost smo res morali izkoristiti, zato smo se skoraj vsi pevci Cora pridružili velikemu zboru medicincev, ki je združeval 117 pevcev iz štirinajstih evropskih držav.

Za koncert, ki je bil na cvetno nedeljo, 5. aprila 1998, smo intenzivno vadili ves teden. Kako tudi ne; tako zahtevno, a obenem čudovito glasbo smo morali dodobra naštudirati. Peli smo dva Gallusova moteta *Adoramus te, Jesu Christe in Cantate domino canticum novum*, Bethovnovno *Fantazijo za klavir, zbor in orkester* ter Puccinijevo *Messa di gloria*. Občinstvo v nabito polni cerkvi svetega Jožefa v Ljubljani smo tako navdušili, da smo jim za dodatek zapeli še Haendlovo *Alelujo*. Predvsem pa smo navdušili sami sebe in si obljubili, da se vidimo spet naslednje leto na prihodnjem koncertu EMSC-ja na Švedskem.

Zbor so dopolnjevali mladi slovenski glasbeni poustvarjalci: pianist *Tomaž Petrač*, baritonist *Slavko Savinšek* in tenorist *Vladimir Čadež*. Spremljal nas je Simfonični orkester RTV Slovenija, dirigiral pa nam je maestro *Marko Munih*, ki je znal res mojstrsko izvesti vse potenciale iz naših grl.

Moto EMSC-ja '98 je bil »Evropski medicinci slovenskim otrokom«, koncert je bil torej dobrodelni, ves izkupiček je šel za izgradnjo nove pediatrične klinike v Ljubljani. Koncert smo tudi posneli in zgoščenko založili pri KUD-u Kliničnega centra in Medicinske fakultete dr. Lojz Kraigher. Nekaj zgoščenk se še da dobiti pri g. Maticu Kališniku (tel. 061 137-2334).

S petjem nam minevajo dnevi lepše in bolj kakovostno. Na nastopih je prijetno peti mnogoštevilnemu in navdušenemu občinstvu. Če vam pride na uho kakšna vest o našem nastopu, pridite in razveselite sebe in nas. Lepo vabljeni!

Naj se ob koncu še posebej zahvalim Medicinski fakulteti za finančno kakor tudi moralno podporo. Letos nam je veliko pomagal tudi Inštitut za histologijo in embriologijo, tudi vsem histologom lepa hvala!

Vsem pa en pozdrav v E-duru!

Zdravniški vestnik pred 60 leti

ŠTEVILKA 6-7/1939

Anton Prijatelj

Številka 7-8 Zdravniškega vestnika, strokovnega glasila Slovenskega zdravniškega društva, je izšla julija 1939. Uredništvo in uprava Ljubljana, urednik dr. Slavko Prevec.

Iz vsebine:

- Dvajset let slovenske medicinske fakultete v Ljubljani
- Dr. Mirko Černič: Kako smo se izrekli slovenski zdravniki za medicinsko fakulteto v Ljubljani
- Poročilo dr. Alojza Kraigherja o potrebi ustanovitve medicinske fakultete v Ljubljani na redni mesečni seji Slovenskega Zdravniškega društva dne 20. svečana 1919
- Dr. Mirko Černič: Medicinska fakulteta v Ljubljani
- Govor dr. Mana Dereanija na seji Slovenskega Zdravniškega društva dne 20. svečana 1919
- Dr. Mirko Černič: Medicinska fakulteta v Ljubljani in naša zdravstvena kultura
- Dr. Anton Sonc: Ambardova konstanta ali hemorenalni indeks

- Dr. Milan Cunder: Cavernoma cerebri? Intoxicatio?
- Dr. Slavko Prevec: Multipla primarna angiomatoza, morbus Hippel in Lindauov sindrom
- Dr. L. Trauner, Zagreb: Kateri bolniki spadajo v kopaljšča?
- Dr. Maks Kremžer, Domžale: Vejaljšče za naše strokovno besedje in izrazje
- Dr. Ivan Pintar: Bitja in žitja: Anatom Jan Jesinski
- Odkritje Šlajmerjevega spomenika
- Dr. Dr. Robert Blumauer: Primarij dr. Franc Derganc
- Iz zdravniškega slovstva
- Nove knjige
- Iz zdravniških društev
- Drobiž

Zdravniški vestnik je junijsko in julijsko številko leta 1939 posvetil dvajsetletnici medicinske fakultete v Ljubljani. V juniju 1939 je minilo dvajset let, odkar je tedanji regent Aleksander podpisal zakon o ustanovitvi vseučilišča v Ljubljani, s katerim so bili ustanovljeni prvi štirje semestri medicinske fakultete. Dr. Mirko Černič je v svojem prispevku Kako smo se izrekli slovenski zdravniki za medicinsko fakulteto v Ljubljani poročal o sestanku Slovenskega zdravniškega društva dne 20. februarja 1919, v katerem so bile sprejete štiri osnovne točke resolucije:

1. V Ljubljani naj se ustanovi v zvezi s celotno univerzo v Ljubljani medicinska fakulteta.
2. S predavanji naj se prične že jeseni 1919.
3. Vlada naj stopi takoj v dogovor z gospodi, ki pridejo v poštev kot bodoče učne moči.
4. Takoj se osnuje komisija za ureditev knjižnice in prvih potrebnih znanstvenih inštitutov.

Dr. Alojz Kraigher je v svojem poročilu na seji 20. februarja poročal o potrebi ustanovitve medicinske fakultete. Navedel je zgodovinska dejstva, da smo Slovenci imeli že v 17. stoletju svojo visoko šolo, ki je obstajala iz bogoslovne in modroslovne fakultete, ob prihodu Francozov pa se je stara ranocelniška šola razvila v fakulteto z »izvrstno vzposodobljenimi močmi«. Ob vrnitvi Avstrijcev pa je ostala stara ranocelniška šola še naprej.

Zanimivi so podatki iz leta 1906: »Po neki statistiki iz leta 1906 je bilo takrat na vsem slovenskem ozemlju 388 zdravnikov, izmed katerih so bili samo 104 Slovenci. Danes lahko računamo, da imamo 180-200 slovenskih zdravnikov. Če vzamemo, da bomo potrebovali za svoje ozemlje samo 388 zdravnikov, nam primanjkuje več kot 200 moč.« Svoj članek končuje z ugotovitvami, da imamo Slovenci celo vrsto mladih moč, ki bi se lahko takoj habilitirali in poimensko navaja: dr. Botteri za oftalmologijo, dr. Matko za interno, dr. Šerko in dr. Robida za psihiatrijo in nevrologijo, dr. Robič in dr. Šavnik za dermatologijo in venerologijo, drugi pa bi za habilitacijo potrebovali več semestrov: dr. Černič za kirurgijo, dr. Dernovšek za okulistiko, dr. Zalokar za ginekologijo in porodništvo, dr. Ambrožič za pediatrijo, dr. Luschitzky za tuberkologijo.

V svojem prispevku Medicinska fakulteta v Ljubljani in naša zdravstvena kultura dr. Mirko Černič kritično ocenjuje 20-letno delo medicinske fakultete.

Kritično med, »da medicinska fakulteta v Ljubljani v prvih dvajsetih letih svojega obstanka ni naše zdravstvene kulture niti usmerjala niti je prekušala, stala je namreč ves čas ob strani med gledalci, pa tudi ne med onimi, ki pozdravljajo, ploskajo, vzpodbujajo.«

Istočasno pa ugotavlja, da je vse zdravstveno delo v Sloveniji sodobno: higiena na sploh, boj proti tuberkulozi in raku, Zdravniški vestnik in druge zdravniške publikacije, zdravniška terminologija.

V članku dodaja seznam strokovnih del članov medicinske fakultete: dr. Pečnik 1 knjiga in 5 člankov, dr. Šerko 3 knjige in 9 člankov, dr. Košir 1 knjiga in 16 člankov, dr. Tina Kobe 6 člankov, dr. Klinc 1 knjiga in 5 člankov, dr. Lavrič 18 člankov.

Pri tem naštevanju naredi krivico prof. Plečniku, saj je v časopisu Mladika imel serijo člankov, v tem seznamu pa je naveden naslov serije kot en sam članek. Dr. Černič je izredno kritičen do oddelkov ljubljanske bolnišnice in meni, da se s svojimi takratnimi razmerami ne morejo primerjati s klinikami.

Nove knjige

PRIKAZ

Psihologija

Ob knjigi »*Varovanje duševnega zdravja otrok in mladostnikov*« *urednice Erne Kraševca-Ravnika.*

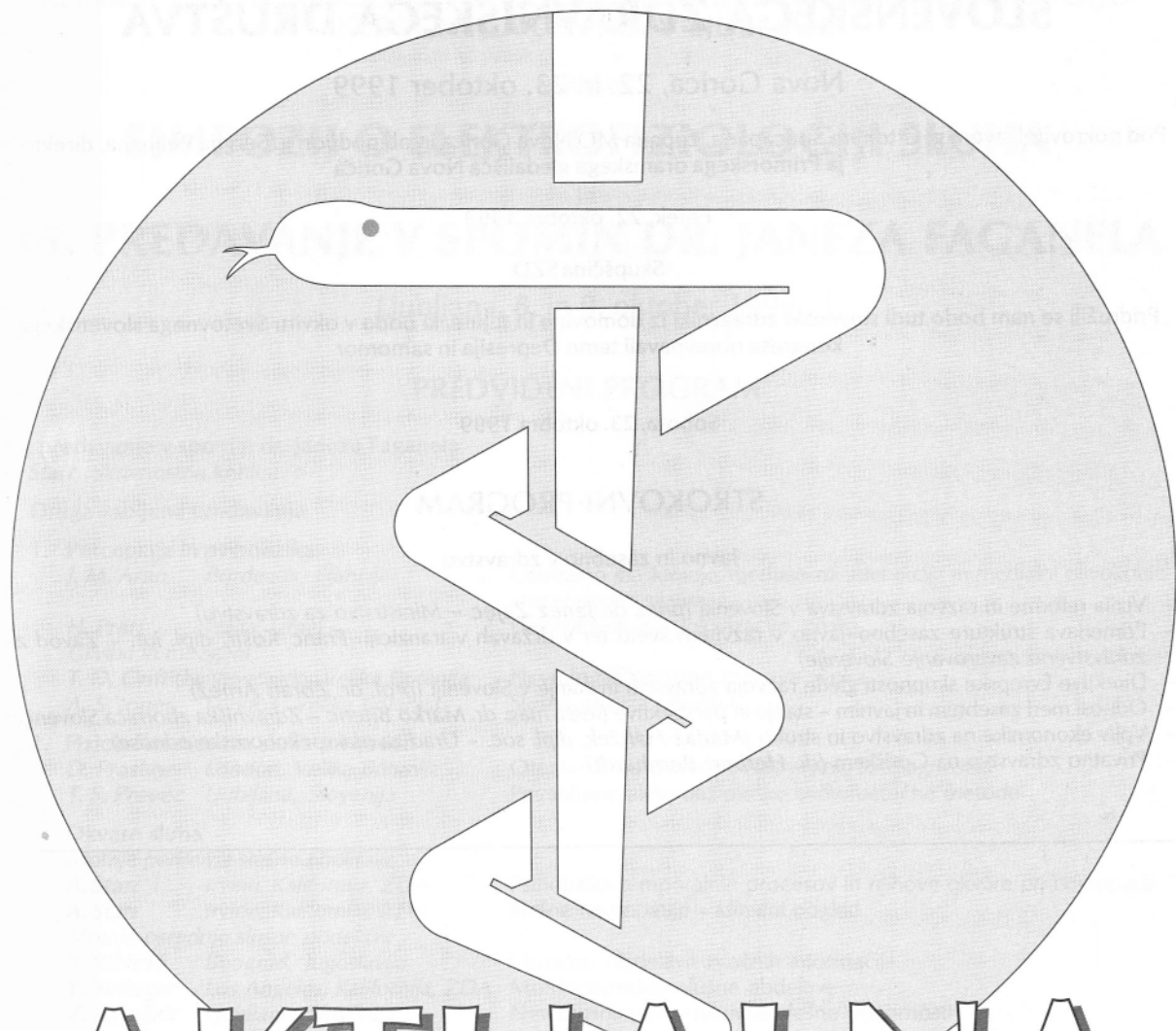
Naša danost je, da živimo v svetu medsebojnega nezaupanja, nerazumnega tekmovanja, črnogledosti in neizžarevanja ljubezni. Gre že skoraj za mitske obrazce naše vsakdanjosti, ki so v našem prostoru nezadostno raztolmačeni in analizirani. Prav zaradi tega sem knjigo urednice mag. Erne Kraševca-Ravnika pozorno prebral. Knjiga je zelo povedna, obrača pa se k prepogosto zapostavljenemu delu našega življenja, ki zaradi zgoraj omenjenih pojavov komaj odmeva v naši kulturi in mislih. Knjigo sem razumel tudi kot nagovor vsem, ki si prizadevajo to spremeniti.

Delo je nastalo na pobudo prim. Anice Mikuš-Kos, dr. med., vodje Kolaborativnega centra SZO za duševno zdravje otrok

in mladostnikov v Ljubljani, ki je tudi prispevala pomembna teoretična besedila na tem področju.

Knjiga je rezultat dela 38 avtorjev z različnih področij, ki se nanašajo na duševno zdravje otrok in mladostnikov. Razdeljena je na devet delov. V prvem delu so bralci na pregleden način prikazani in pojasnjeni modeli razvoja in dejavniki ogrožanja. V drugem je obdelan pojav revščine in njen vpliv na družino in otroka ter na dobri opisovalni ravni opisuje vpliv ekonomskih in socialnih dejavnikov na duševno zdravje. Naslednja poglavja nas vodijo skozi sodobne pristope in programe za boljši psihosocialni razvoj in varovanje duševnega zdravja, predstavljajo vpliv psihiatrične stroke in drugih služb, pravne vidike duševnega zdravja. Zanimivo je napisan tekst o vplivu družine na duševni razvoj otroka, o vplivu šole, sistema zdravstvenega varstva in o delu nevladnih organizacij pri promociji duševnega zdravja. Knjiga ima torej celostni pristop in je redka na tem razvojno-spoznavnem področju. Redka je tudi po teoretičnem pristopu in po praktični uporabnosti. Uspelo ji je združiti strokovnjake različnih področij z istim namenom, oziroma stališča različnih strok v enoten opus. Besedila v knjigi niso preveč obremenjena s strokovnimi izrazi, ki bi lahko oteževali branje širšemu krogu zainteresiranih. Zaradi vseh omenjenih razlogov jo toplo priporočam vsem, ki želijo biti dobro informirani o duševnem zdravju otrok in mladostnikov, in sicer ne glede na to, ali si to želijo zaradi osebnih razlogov, ali želijo spremeniti dosedanja spoznanja in se nameravajo ukvarjati z raziskovanjem na tem področju. Priporočam, da si knjigo preberete!

Mladen Markota



AKTUALNA SPOROČILA

PRVO OBVESTILO

136. LETNA SKUPŠČINA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

Nova Gorica, 22. in 23. oktober 1999

Pod pokroviteljstvom g. Črtomira Špacapana, župana MO Nova Gorica in ob podpori g. Sergija Peljhana, direktorja Primorskega dramskega gledališča Nova Gorica

Petek, 22. oktobra 1999

Skupščina SZD

Pridružili se nam bodo tudi slovenski zdravniki iz domovine in tujine, ki bodo v okviru Svetovnega slovenskega kongresa obravnavali temo Depresija in samomor

Sobota, 23. oktobra 1999

STROKOVNI PROGRAM

Javno in zasebno v zdravstvu

- Vizija reforme in razvoja zdravstva v Sloveniji (*prim. dr. Janez Zajec* – Ministrstvo za zdravstvo)
- Primerjava strukture zasebno–javno v razvitem svetu ter v državah v tranziciji (*Franc Košir*, dipl. iur. – Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije)
- Direktive Evropske skupnosti glede razvoja zdravstva in stanje v Sloveniji (*prof. dr. Zoran Arnež*)
- Odnosi med zasebnim in javnim – stanje in perspektive (*asist. mag. dr. Marko Bitenc* – Zdravniška zbornica Slovenije)
- Vpliv ekonomike na zdravstvo in stroko (*Matjaž Hanžek*, dipl. soc. – Urad za makroekonomske odnose)
- Privatno zdravstvo na Goriškem (*dr. Herbert Bernhardt*)

INŠTITUT ZA KLINIČNO NEVROFIZIOLOGIJO, SPS NEVROLOŠKA KLINIKA
in
KLINIKA ZA OTORINOLARINGOLOGIJO IN CERVIKOFACIALNO KIRURGIJO
KLINIČNEGA CENTRA V LJUBLJANI

vabita na

SIMPOZIJ O ELEKTROFIZIOLOGIJI SLUHA
in
15. PREDAVANJE V SPOMIN DR. JANEZA FAGANELA

Ljubljana, 8. in 9. oktober 1999

PREDVIDENI PROGRAM

15. predavanje v spomin dr. Janeza Faganela

A. Starr Skrivnostna kohlea

I. Druga vabljen predavanja

1. Percepcija in psihofizika

J. M. Aran Bordeaux, Francija

Centralno maskiranje, medušesna interakcija in medialni olivokohlearni eferentni sistem

H. Pratt Haifa, Izrael
Glasba in možgani

Elektrofiziologija lokalizacije zvoka

T. D. Griffiths Newcastle, Velika Britanija

Nevrologija celostne zaznave zvoka

A. S. Jones London, Velika Britanija

Slušna analiza objektov

2. Fiziološke meritve sluha pri ljudeh

D. Prasher London, Velika Britanija

Otoakustične emisije v nevrotološki diagnostiki

T. S. Prevec Ljubljana, Slovenija

Pozabljene elektrofiziološke avdiometrične metode

3. Okvare sluha

Motnje periferne slušne obdelave

A. Starr Irvine, Kalifornija, ZDA

Psihofizika temporalnih procesov in njihove okvare pri nevropatiji

A. Starr Irvine, Kalifornija, ZDA

Slušne nevropatije – klinični pogled

Motnje osrednje slušne obdelave

K. Ribarić Beograd, Jugoslavija

Osrednja obdelava zvočnih informacij

Y. Sininger Los Angeles, Kalifornija, ZDA

Motnje osrednje slušne obdelave

Z. Pirtošek Ljubljana, Slovenija

Nevrofiziologija selektivne slušne pozornosti

4. Funkcionalno slikanje

T. Griffiths Newcastle, Velika Britanija

Funkcionalno slikanje osrednje slušne obdelave

5. Genetika boleznj sluha

B. Keats New Orleans, Louisiana, ZDA

Genetika HMSNL v povezavi s slušnimi in vestibularnimi nevropatijami

D. Butinar Ljubljana, Slovenija

Slušna nevropatija pri slovenski romski družini

II. Proste teme

Referati / plakati

Prijave in informacije: Asist. dr. Dušan Butinar, dr. med.

Inštitut za klinično nevrofiziologijo

1525 Ljubljana

Tel.: 061 / 316-152, faks: 061 / 302-771

E-naslov: dusan.butinar@kclj.si

Kotizacija za zgodnje prijave (do 15. junija 1999, ki je tudi rok za sprejem povzetkov) je 20.000,00 SIT, kasneje 25.000,00 SIT. Nakažite jo na naslov »Liga proti epilepsiji Slovenije«, žiro račun št. 50100-620-133, sklic na 05 1014110-299936. Za študente je udeležba brezplačna.

PRELIMINARNO OBVESTILO

VIII. STROKOVNI SESTANEK SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO, SZD

bo v petek, 1. oktobra 1999, v predavalnici Hermes, Litijska 51, Ljubljana

Sestanek bo enodneven.

Tema srečanja je obravnava, vodenje in zdravljenje bolnika s hipertenzijo in pridruženimi drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne zaplete. Sodelovali bodo tuji predavatelji: **R. Fagard** (Leuven, Belgija), **S. E. Kjeldsen** (Oslo, Norveška), **B. Waeber** (Lausanne, Švica). Ob srečanju bo izšel zbornik predavanj. Na koncu srečanja bo stanovski del sekcije z obravnavanjem temeljnega akta sekcije.

Prprava pogodbe z Zdravniško zbornico Slovenije o priznavanju udeležbe na sestanku za strokovno izpopolnjevanje ob podaljšanju licence zdravnikom in zobozdravnikom je v teku.

Kotizacija: za člane sekcije za arterijsko hipertenzijo: 10.000,00 SIT
za nečlane sekcije za arterijsko hipertenzijo: 14.000,00 SIT

Plačilo s splošno položnico: *Namen nakazila:* 8. strokovni sestanek
Prejemnik: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, SZD, Komenskega 4, 1000 Ljubljana
Številka računa: 50101-678-48620
Sklic na številko: 00 23305

Organizatorja nastanitvenega dela srečanja in podroben program bomo sporočili naknadno.

Predsednik sekcije,
Rok Accetto, dr. med.
E-pošta: rok.accetto@kclj.si
faks
tel.

Tajnik sekcije,
Primož Dolenc, dr. med.
E-pošta: primoz.dolenc@kclj.si
061 / 15 51 550
061 / 15 51 555

PRVO OBVESTILO

**XXXVI. PODIPLOMSKI TEČAJ KIRURGIJE
ZA ZDRAVNIKE SPLOŠNE MEDICINE**

bo od 3. do 5. februarja 1999
predvidoma v veliki predavalnici Medicinske fakultete v Ljubljani

- Teme okroglih miz:
1. Pregled maksilofacialne in oralne kirurgije
Moderator: *prof. dr. Vesna Koželj, dr. med.*
 2. Poškodbe in bolezni mehkih tkiv v vratu
Moderator: *asist. mag. Janez Eržen, dr. med.*
 3. Poškodbe kolena
Moderator: *asist. mag. Matjaž Veselko, dr. med.*

Vodja tečaja:
prof. dr. Vladimir Smrkolj

UNIVERZA V LJUBLJANI
 MEDICINSKA FAKULTETA
 KATEDRA ZA INTERNO MEDICINO

41. Tavčarjevi dnevi

Portorož, Grand hotel Emona, 5. in 6. november 1999

PRVO OBVESTILO

Organizacijski odbor

Prof. dr. Andreja Kocijančič, dr.med., predsednica
Prim. Franc Mrevlje, dr.med., generalni sekretar
Prim. mag. Miha Koselj, dr.med., blagajnik
Meta Jeras, mag. pharm. (Knoll)
Doc. prim. dr. Maja Ravnik-Oblak, dr. med.
Marjeta Tomažič, dr. med.
Mag. Vilma Urbančič-Rovan, dr. med.
Prim. mag. Matjaž Vrtovec, dr. med.

Programski odbor

Asist. mag. Hugon Možina, dr. med., predsednik
Prof. dr. Andrej Bren, dr. med.
Prof. dr. Peter Černelč, dr. med.
Prof. dr. Saša Markovič, dr. med.
Prof. dr. Ema Mušič, dr. med.
Prof. dr. Peter Rakovec, dr. med.

Kraj in čas

Grand hotel Emona, Kongresni center Bernardin, Portorož, 5. in 6. november 1999

Prijava

Prijavnico pošljite na naslov: Katedra za interno medicino
 Medicinska fakulteta v Ljubljani
 Zaloška 7, 1105 Ljubljana, Slovenija
 Prijava bo možna tudi na recepciji srečanja v hotelu Emona

Kotizacija 40.000 SIT vključuje udeležbo na strokovnem programu, zbornik, prigrizke in svečano večerjo s plesom. Po prejemu vaše prijavnice vam bomo poslali položnico za plačilo kotizacije.

Kotizacijo boste seveda lahko vplačali tudi na recepciji strokovnega srečanja. Kotizacije so oproščeni sekundariji, mladi raziskovalci in študenti medicine.

Namestitev v hotelu ni vključena v kotizacijo. Vsak udeleženec si sam rezervira namestitev v hotelu.

Rezervacija namestitve:

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

PROGRAM

Petek, 5. november 1999

SATELITSKI SIMPOZIJ KNOLL

10.00-11.30 **Ali so fiksne kombinacije antihipertenzivov zdravila novega tisočletja?**

Moderator: J. Dobovišek

B. Hess Hypertension and the kidney - the difference between lowering blood pressure and protecting the kidney

M. Koselj Arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen

R. Accetto Pomen fiksnih kombinacij antihipertenzivov

11.30-12.00

Odmor s kavo

41. TAVČARJEVI DNEVI**12.00–13.00 Pogovor s strokovnjakom**

Dvorana A	S. Hojker	Vloga zdravnika splošne medicine v diagnostiki in zdravljenju bolezni žleze ščitnice
Dvorana B	M. Tomažič	Sladkorni bolnik v posebnih okoliščinah

13.00–14.00 Prigrizek (sponzor Knoll)

14.00–14.15 Otvoritev**14.30–16.30 Alergijske bolezni v ambulanti splošnega zdravnika**

Moderator: **E. Mušič**

J. Šorli	Zagotavljanje kakovosti pri obravnavi alergijskih bolezni
E. Mušič	Anamneza in klinična slika alergijskih bolezni
R. Eržen	Anafilaksija in psevdoanafilaksija
M. Košnik,	
N. Bajrovič	Preobčutljivost za zdravila
M. Košnik	Preprečevanje in zdravljenje alergijskih bolezni
	Neobvezni anonimni preizkus znanja iz alergologije

16.30–17.00 Odmor s kavo

17.00–18.30 Jetrna ciroza

Moderator: **S. Markovič**

S. Markovič	Uvod
B. Kocijančič	Portalna hipertenzija
S. Štepec	Ascites
M. Ribnikar	Spontani bakterijski peritonitis
M. Hafner	Portosistemska encefalopatija

20.00 Večerja s plesom

Sobota, 6. november 1999**09.00–10.30 Imunsko pogojene krvne bolezni**

Moderator: **P. Černelč**

P. Černelč, I. Zupan	Zdravila in načini spremljanja zdravljenja imunsko pogojenih krvnih bolezni
U. Mlakar	Spremljanje zdravljenja imunske hemolitične anemije, aplastične anemije in čiste aplastične anemije
J. Pretnar	Spremljanje zdravljenja imunske agranulocitoze in kronične nevtropenije
D. Andoljšek	Spremljanje zdravljenja imunske trombocitopenične purpуре in protiteles proti faktorjem koagulacije krvi

10.30–11.00 Odmor s kavo

1 1.00–12.30 Izbrane teme iz kardiologije

Moderatorja: **P. Rakovec, I. Kranjec**

P. Rakovec	Invazivno nekirurško zdravljenje srčnih aritmij
M. Koželj	Transezofagealna ehokardiografija – indikacije
I. Kranjec	Ambulantno vodenje bolnikov po perkutanih koronarnih revaskularizacijskih posegih
	Neobvezni anonimni preizkus znanja iz osnov kardiologije

12.30–13.30 Prigrizek

13.30–14.30 Pogovor s strokovnjakom

Dvorana A	P. Rakovec, I. Kranjec	Razgovor o odgovorih pri preizkusu znanja iz osnov kardiologije
Dvorana B	E. Mušič, M. Košnik	Razgovor o odgovorih pri preizkusu znanja iz alergologije

14.30–15.00 Odmor

15.00–16.00 Izbrane teme iz nefrologije

Moderator: **A. Bren**

J. Lindič	Vrednotenje osnovnih preiskav seča
R. Kveder	Vodenje bolnika z napredovalo ledvično insuficienco. Odločanje o začetku nadomestnega zdravljenja

16.00–16.30 Odmor

16.30–18.30 Prikaz zanimivih primerov

18.30 Zaključek

Spoštovana kolegica in spoštovani kolega

Tavčarjevi dnevi so namenjeni širokemu krogu zdravnikov in študentov medicine. Predstavljajo dodatno osvežitev znanja zdravnikov splošne medicine, pomembno dopolnilo pri pripravi na zaključni izpit za sekundarije in repertorij specializantom interne medicine kakor tudi vsem zdravnikom drugih specialnosti, ki z interno medicino prihajajo vsakodnevno v stik.

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

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

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

Povzetek vašega prispevka bo objavljen v zborniku 41. Tavčarjevih dnevov.

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

41. Tavčarjevi dnevi
Katedra za interno medicino
Medicinska fakulteta
Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Povzetek pošljite najkasneje do 15. 9. 1999. Povzetkov, ki bodo prispeli po tem datumu, ne bomo mogli natisniti v zborniku, lahko pa jih boste predstavili, če bodo prispeli do 15. 10. 1999.

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

Navodilo za pisanje povzetka

Povzetek naj bo dolg od 200 do 300 besed. Natipkan naj bo na papirju A4. Objavili bomo le povzetke, ki bodo poslani tudi v obliki datoteke na PC formatirani disketi (3.5"). Tekst je lahko napisan z urejevalniki besedil: Word for Windows 2.0, 6.0, 7.0 ali 95, Word Perfect for Windows, Wordstar 4.0 do 7.0. Prosimo, da pošljete tekst v datoteki, kakršno uporabljate vaš urejevalnik besedil (obvezno v ASCII, če ne uporabljate omenjenih urejevalnikov besedil). Na disketi navedite ime in naslov prvega avtorja, ime vašega urejevalnika besedil in ime datoteke, v kateri je napisano besedilo prispevka. Uporabljajte pisavo Times New Roman, besedila naj bodo v formatu Normal. Disketa naj bo primerno zaščitena proti poškodbam. Disketo vrnemo avtorju na recepciji srečanja.

Povzetek naj bo sestavljen iz naslednjih odstavkov:

Naslov (z velikimi tiskanimi črkami, do 100 znakov), avtorji (priimek in začetnica imena), ustanova (ime ustanove in kraj).

Uvod naj predstavi problem, o katerem bo govora v povzetku.

Način dela naj predstavi izbiro bolnikov in uporabljene metode dela. Rezultati naj bodo konkretni in relevantni za razpravo in zaključek. **Zaključek** naj kratko povzema najpomembnejše ugotovitve dela.

Tabela (ne pa slika) je lahko vključena v poglavje rezultati. Tabela pišite normalno, s tabulatorji in nikakor ne v formatu Table, z okvirčki in podobno. V povzetku so dopustne kratice, ki morajo biti izpisane ob prvi navedbi.

Reference ne sodijo v povzetek.

Avtorji so odgovorni za strokovno in slogovno neoporečno besedilo. Neprimerne izdelke bo strokovni odbor zavrnil.

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

Tavčarjevi dnevi na Internetu so na naslovu <http://www.medicina-slovenica.net>. Prek te strani se udeleženci lahko tudi prijaviite.

*prim. Franc Mrevlje, dr.med.,
sekretar organizacijskega odbora 41. Tavčarjevih dnevov*

Odrežite in pošljite v kuverti na naslov

PRIJAVNICA

Katedra za interno medicino
Medicinska fakulteta
Zaloška 7, 1105 Ljubljana

Prijavljam se za 41. Tavčarjeve dneve v Portorožu, 5. in 6. novembra 1999.

Ime in priimek: _____

Naslov: _____

Datum: _____

Podpis: _____

PRVO OBVESTILO

ZDRAVNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE
in
SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
organizirata

STROKOVNO SREČANJE in TRETJE DRŽAVNO PRVENSTVO ZDRAVNIKOV IN ZOBOZDRAVNIKOV V TENISU

18. in 19. september 1999, Hala Tivoli in Dolgi most, Ljubljana

Pokrovitelja: *asist. mag. Marko Bitenc, dr. med., predsednik Zdravniške zbornice Slovenije, in prof. dr. Pavel Poredoš, dr. med., predsednik Slovenskega zdravniškega društva*

**Spoštovane zdravnice, zobozdravnice, zdravniki, zobozdravniki,
vabljeni ste na strokovno srečanje s tretjim državnim prvenstvom v tenisu.**

Strokovno predavanje: *Miro Rajh, dr. med., Prehrana in hidracija pri tenisu.*

Tretje državno prvenstvo zdravnikov in zobozdravnikov v tenisu bo potekalo po pravilih Teniške zveze Slovenije. Igralci bodo igrali na dva dobljena niza, pri rezultatu 1:1 v nizih pa podaljšani tie break do 10 točk. Igre bodo lahko potekale na 15 + 4 igriščih. Vsakdo, tudi tisti, ki bo izpadel v 1. kolu, bo lahko igral še tekme v levi polovici tekmovalne skupine. Vsak tekmovalni dan bosta na voljo dve brezplačni malici in pijača.

Predvidene kategorije, enake za moške in ženske*:

1. roj. po letu 1965
2. roj. l. 1964–1959
3. roj. l. 1958–1954
4. roj. l. 1953–1949
5. roj. l. 1948–1944
6. roj. l. 1943–1939
7. roj. l. 1938–1934
8. roj. l. 1933–1929
9. roj. do l. 1928

Organizacijski odbor:

Predsednik: *dr. Stanko Vidmar, dr. med.*
Člani: *Zorka Iva Vučer, dr. stom., prof. dr. Janko Popovič, dr. med., Elizabeta Bobnar Najžer, prof. g. Edi Smeh*
Vodja tekmovanja: *Dunlop Fort*
Žoge: *Dunlop Fort*

Dodatne informacije: *Dr. Stanko Vidmar, dr. med.*
Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, SPS Kirurška klinika
Zaloška c. 7, 1525 Ljubljana
Tel.: 041 / 503 877; fax: 061 / 13 16 006; e-mail: stanko.vidmar@mf.uni-lj.si
ali Zdravniška zbornica Slovenije
Dalmatinova 10, 1000 Ljubljana
Tel.: 061 / 30 72 152, faks: 061 / 30 72 159; e-mail: beti.bobnar@zss-mcs.si

* Natančneje bodo kategorije določene, ko bo prispela večina prijav. Če bo v kateri od kategorij premalo prijavljenih, se bodo kategorije združevale.

PRIJAVNICA

za strokovno srečanje s 3. državnim prvenstvom zdravnikov in zobozdravnikov v tenisu,
Ljubljana, 18. in 19. 9. 1999

Ime: _____ Priimek: _____

Rojstni datum: _____ Naslov: _____

Spol: M Ž

Prijavnico pošljite po pošti ali faksu na naslov: **Zdravniška zbornica Slovenije**
Dalmatinova 10, 1000 Ljubljana, faks: 061 / 30 72 159.

AVSTRIJSKO ZDRUŽENJE ZA INTERNO MEDICINO

organizira

4. KONGRES INTERNE MEDICINE DEŽEL SREDNJE EVROPE

od 1. do 3. julija na Dunaju, Avstrija

Glavne teme: *Stefanelli* Bolezni srca: diferencialna diagnoza in zdravljenje
Scheithauer Kolorektalni karcinom
Frass Intenzivna medicina in infekcija
Ludvik Komplikacije sladkorne bolezni
Raderer Limfomi prebavnega trakta
Drach Multipli mielom
Zelinski Pljučni rak
Hörl Sindrom odpovedi ledvic/hipertenzija
Smolen Nova antirevmatična strategija

Organizacija: *Univ. prof. dr. H. Huber*, predsednik
Univ. prof. dr. G. Kornek, koordinator

Informacije: Congress Secretariat, Wiener Medizinische Akademie für ärztliche Fortbildung und Forschung
Alser Strasse 4, A-1090 Vienna, Austria
Tel.: +43/1 405 13 83/0, faks: +43/1 405 13 83/23, e-mail: medacad@via.at

ZDRUŽENJE ZDRAVNIKOV DRUŽINSKE – SPLOŠNE MEDICINE
OSNOVNO ZDRAVSTVO GORENJSKE
DRUŠTVO MEDICINSKIH SESTER IN TEHNIKOV GORENJSKE
KATEDRA ZA DRUŽINSKO MEDICINO
ZAVOD ZA ZDRAVSTVENO VARSTVO KRANJ

organizirajo

pod častnim pokroviteljstvom predsednika državnega zbora, *Janeza Podobnika*, dr. med.

I. FAJDIGOVE DNEVE

z naslovom

DUŠEVNE MOTNJE, SPORAZUMEVANJE IN TEŽAVNI BOLNIK V OSNOVNEM ZDRAVSTVU

Kranj, Zavod za zdravstveno varstvo, 3. in 4. december 1999

Prijavnico pošljite na naslov: *Ga. Jožica Krevh*
Osnovno zdravstvo Gorenjske
Gospodsvetska 9
4000 Kranj

Udeležba je omejena na 70 udeležencev. Prednost imajo tisti, ki se bodo prej prijavi in poravnali kotizacijo.

Kotizacija 10.000,00 SIT vključuje udeležbo pri strokovnem programu, potrdilo ZZS za podaljšanje licence, zbornik izvlečkov, prigrizke in osvežitve ter zbornik referatov in zaključkov, ki bo izšel po srečanju. Za sekundarije je kotizacija 6.000,00 SIT. Ob prijavi navedite tudi delavnico, na kateri želite sodelovati. Kotizacija za udeležbo na posamezni delavnici je 2.000,00 SIT in jo plačate ob prijavi skupaj z osnovno kotizacijo. Število mest na posamezni delavnici je omejeno. Prednost imajo tisti, ki se bodo prej prijavi in poravnali kotizacijo. Videoseminar bo potekal na Katedri za družinsko medicino, delavnice Obravnava mladostnika z duševnimi motnjami, Sporazumevanje medicinske sestre z bolnikom in Patronažna sestra in duševne motnje na Zavodu za zdravstveno varstvo v Kranju, delavnice Obravnava depresivnega bolnika, Bolnik s panično motnjo in Sporazumevanje medicinske sestre z bolnikom z duševnimi motnjami v psihiatrični bolnišnici Begunje. Pri prijavi upoštevajte, da bo možna udeležba na dveh delavnicah le v primeru, da sta na isti lokaciji. Udeleženci bodo pred srečanjem dobili potrjeno izbiro delavnice. Kotizacijo za srečanje in delavnico(i) nakažite na žiro račun Zdrženje zdravnikov družinske – splošne medicine – SZD, 1000 Ljubljana, Komenskega 4, 50101-678-48620, sklic na številko 20412.

Namestitev v hotelu ni vključena v kotizacijo. Vsak udeleženec si sam rezervira namestitev v hotelu.

Rezervacija namestitve: Hotel Creina
4000 Kranj, Koroška cesta 5
Tel.: 064 / 224 550, faks: 064 / 222 483

PROGRAM SREČANJA

Petek, 3. decembra 1999

Problem duševnih motenj v osnovnem zdravstvu

Delovno predsedstvo: *prof. dr. Martina Tomori*, *doc. dr. Igor Švab*, *asist. mag. Janko Kersnik*

8.00–8.30		Prihod in registracija
8.30–8.45	<i>Majda Zupan Malovrh</i>	Dr. Božidar Fajdiga – legenda starega Kranja
8.45–9.00		Pozdravi gostov
9.00–9.30	<i>Janko Kersnik</i>	Duševne motnje v osnovnem zdravstvu
9.30–10.00	<i>Igor Švab</i>	Težavni bolnik v družinski medicini
10.00–10.30	<i>Martina Tomori</i>	Telesni znaki duševnih motenj
10.30–11.00		Odmor za kavo

Pogosti problemi pri duševnih motnjahDelovno predsedstvo: *Dragica Resman, asist. Vlasta Vodopivec Jamšek, Meta Kališnik Šauli*

11.00–11.20	<i>Aleš Kogoj, Daša Troha:</i>	Vodenje dementnega bolnika
11.20–11.40	<i>Vlasta Vodopivec Jamšek</i>	Sporočanje slabe novice in sporazumevanje z družino težko bolnih in umirajočih
11.40–12.00	<i>Meta Kališnik Šauli</i>	Obravnava mladostnika z duševnimi motnjami
12.00–12.30	<i>Dragica Resman</i>	Panični napad kot nujno stanje
12.30–12.45		Razprava in predstavitev posterjev
12. 45–14.15	Kosilo	

Obravnava nekaterih vidikov duševnih težavDelovno predsedstvo: *Josip Car, Marjeta Zupančič, Mitja Mohor*

14.15–14.35	<i>Josip Car</i>	Obravnava depresije v družinski medicini v Sloveniji
14.35–14.55	<i>Marija Burgar Jenko</i>	Stres
14.55–15.15	<i>Alenka Kralj Odar</i>	Kako bi ravnal zdravnik, če bi sam zbolel zaradi duševne motnje
15.15–15.35	<i>Mitja Mohor</i>	Izpeljava prisilne hospitalizacije
15.35–15.55	<i>Marjeta Zupančič</i>	Delazmožnost pri duševnih motnjah
15.55–16.00		Razprava
16.00–16.30		Odmor za kavo

Timski pristop k reševanju nekaterih psihosocialnih problemovDelovno predsedstvo: *Meta Kališnik Šauli, Mira Anžič, Branko Brinšek*

16.30–16.50	<i>Marija Anžič, Erika Povšner, Andreja Požar</i>	Patronažno varstvo pri duševnih motnjah
16.50–17.10	<i>Rozi Špilak</i>	Vloga medicinske sestre pri bolnikih z duševnimi motnjami
17.10–17.20	<i>Franc Podbevšek</i>	Obravnava bolnikov v primeru zlorabe, nasilja in beganja (krizni center)
17.20–17.30	<i>Erika Povšner</i>	Delo kluba zdravljenih alkoholikov
17.30–17.40	<i>Branko Brinšek</i>	Predstavitev dela lokalnih akcijskih skupin pri delu z odvisnimi
17.40–17.50	<i>Meta Kališnik Šauli</i>	Delo z zasvojenimi na Gorenjskem
17.50–18.00	<i>Franci Bečan</i>	Duševne motnje pri kroničnih bolnikih
18.00–18.10	<i>Davorina Petek</i>	Anksioznost in depresivnost pri diabetikih in kroničnih ortopedskih bolnikih
18.10–18.30		Razprava in zaključek prvega dne

Sobota, 4. decembra 1999**Obravnava izbranih problemov s pomočjo praktičnih prikazov v delavnicah**

9.00–10.30	Delavnice – 1. del
10.30–11.00	Odmor
11.00–12.30	Delavnice – 2. del

Delavnice:

1. *Mateja Bulc:* Videoseminar sporazumevanje med zdravnikom in bolnikom
2. *Marko Kolšek* Videoseminar sporazumevanje med zdravnikom in bolnikom
3. *Meta Kališnik Šauli* Obravnava mladostnika z duševnimi motnjami
4. *Andrej Žmitek* Obravnava depresivnega bolnika
5. *Dragica Resman* Bolnik s panično motnjo
6. *Ivana Hartman* Sporazumevanje medicinske sestre z bolnikom
7. *Marija Anžič* Patronažna sestra in duševne motnje
8. *Rozi Špilak* Sporazumevanje medicinske sestre z bolnikom z duševnimi motnjami

Okrogla miza: Sodelovanje zdravnika v osnovnem zdravstvu in psihiatra
Okrogla miza: Meje psihiatizacije in medikalizacije

Spoštovane kolegice in kolegi!

Duševne motnje so pogost problem, s katerim se srečujemo pri naših bolnikih. Pogosto potekajo vzporedno z drugimi boleznimi, so njihov vzrok ali posledica. Znaki duševnih motenj so pogosto prikriti, telesni znaki duševnih motenj posnemajo različne, tudi ogrožajoče, bolezni, zato do diagnoze navadno pridemo šele po izključitvi vseh drugih možnosti. Ugotavljajo, da mnogo bolnikov z duševnimi motnjami ne odkrijemo in jih tako pehamo v somatizacijo, kar lahko privede do ponavljanja obiskov, preiskav in pregledov. Slej ko prej se rodi težavni bolnik.

Uvrstitev duševnih motenj v diferencialno diagnozo nam pomaga, da bolniku pravočasno ponudimo razlago psihičnega ozadja njegovih težav. Da bi to dosegli, je smotrno poglobiti naše znanje iz sporazumevanja, najpogostejših znakov duševnih motenj in nekaterih pojavnih oblik duševnih motenj. Delavnice ponujajo možnost izmenjave izkušenj in utrjevanje

veščin sporazumevanja z bolnikom z duševnimi motnjami. Srečanje je zato namenjeno vsem zdravnikom in njihovim sodelavcem, ki želijo svoje delo na tem področju še izboljšati.

Na srečanju bo možna tudi predstavitev posterjev v zvezi z obravnavanimi temami. Kandidati naj ob prijavi sporočijo svoj namen, da bodo pripravili poster. Povzetke pošljite do 15. 10. 1999 na naslov: **Janko Kersnik**, Koroška 2, 4280 Kranjska Gora.

Asist. mag. **Janko Kersnik**, dr. med.
Predsednik organizacijskega odbora

Prijavnico pošljite na naslov: *Ga. Jožica Krevh*

Osnovno zdravstvo Gorenjske

Gospodsvetska 9, 4000 Kranj

telefon: 064 / 282 523, faks: 064 / 226 718, kjer dobite tudi dodatne informacije.

Opomba: Ker je udeležba omejena na 70 udeležencev, imajo prednost tisti, ki bodo prej poravnali kotizacijo, o čemer bodo pisno obveščeni.

PRIJAVNICA

Prijavljam se na I. Fajdigove dneve, v Kranju, 3. in 4. december 1999
Duševne motnje, sporazumevanje in težavni bolnik v osnovnem zdravstvu

Priimek: _____ Ime: _____

A / zdravnik, B / sekundarij, C / VMS,
Č / medicinska sestra/zdravstveni tehnik D / študent E / drugo (obkroži)

Službeno mesto: _____

Naslov, kamor želim dobivati sporočila:

Poštna številka: _____ Kraj: _____

Ulica: _____ Telefon: _____

Prijavljam se za naslednjo(i) delavnico(i) (glej navodilo o možnih kombinacijah):

1. Videoseminar sporazumevanje med zdravnikom in bolnikom 1 (Ljubljana)
2. Videoseminar sporazumevanje med zdravnikom in bolnikom 2 (Ljubljana)
3. Obravnava mladostnika z duševnimi motnjami (Kranj)
4. Obravnava depresivnega bolnika (Begunje)
5. Bolnik s panično motnjo (Begunje)
6. Sporazumevanje medicinske sestre z bolnikom (Kranj)
7. Patronažna sestra in duševne motnje (Kranj)
8. Sporazumevanje medicinske sestre z bolnikom z duševnimi motnjami (Begunje)

Pripravil bom poster z naslovom:

A / Prilagam fotokopijo potrdila o plačilu kotizacije

B / Kotizacijo bom poravnal(a) naknadno in poslal fotokopijo potrdila



naklofen[®] rapid

diklofenak kalij

tablete po 50 mg

 **hitro odpravi akutno bolečino**

 **2- do 3-krat 1 rapidna tableta na dan**

Skrajšano navodilo

Indikacije: Lajšanje akutne bolečine. Potravmatična bolečina (izpahi, zvini, nategi), pooperativna bolečina (travmatologija, ortopedija, ginekologija, oralna kirurgija), ginekološka bolečina (dismenoreja, bolečine zaradi vstavitve materničnega vložka in druge bolečine), glavobol, zobobol, bolečina v hrbtenici, zunaj sklepni revmatizem, dopolnilo k zdravljenju infekcijskih bolezni.

Odmerjanje: Tablete Naklofen rapid dajemo 3-krat na dan. Izjemoma, npr. pri dismenoreji, odmerek povečamo na 200 mg na dan. Pri blagih bolečinah zadošča 100 mg na dan. Tablet Naklofen rapid ne dajemo otrokom do štirinajstega leta starosti.

Kontraindikacije: Peptični ulkus. Preobčutljivost za diklofenak. Diklofenak je kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih je predhodno jemanje salicilatov ali drugih zdravil, ki zaviralno delujejo na sintezo prostaglandinov, povzročilo napad astme, urtikarijo ali akutni rinitis.

Opozorila: Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudimi okvarami jeter ali ledvic, pri bolnikih s srčnim popuščanjem, porfirijo, Crohnovo boleznijo in pri ulceroznem kolitisu.

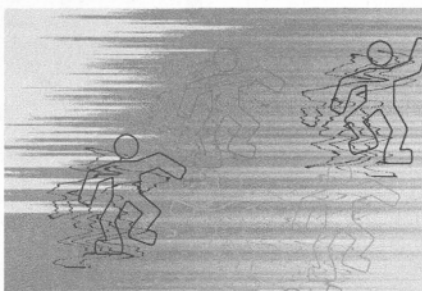
Stranski učinki: Lahko se pojavijo prebavne motnje. Redko se pojavijo peptični ulkus ali krvavitve v prebavilih. Izjemoma lahko pride do preobčutljivostne reakcije, glavobola, perifernih edemov in neznatnega povečanja vrednosti transaminaz.

Oprema in način izdajanja: 10 tablet po 50 mg. Na zdravniški recept. 1/99.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

 KRKA

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



Nanj
se
lahko
zanesem!

Vijte srcu moč in voljo!



STIMOKAL[®]

NIKORANDIL

V PRIPOROČENEM TERAPEVTSKEM ODMERKU
10—20 mg 2-KRAT NA DAN
NUDI 24-URNO ZAŠČITO
BREZ RAZVOJA TOLERANSE

NOVOST V ZDRAVLJENJU ANGILOPEKTORIS!

Skražano navodilo za predpisovanje

INDIKACIJE: stabilna, nestabilna in Prinzmetalova angina pectoris.

KONTRAINDIKACIJE: Znana preobčutljivost za nikorandil, nikotinamid ali nikotinsko kislino. Uporaba nikorandila je kontraindicirana pri bolnikih s kardiogenim šokom, levostransko prekatno insuficienco z majhnim polnitvenim tlakom in hipotenzijo. **PREVIDNOSTNI UKREPI IN OPOZORILA:**

Uporabe nikorandila pri otrocih ne priporočamo. Uporabi nikorandila se izogibamo ali pa ga dajemo še posebej previdno bolnikom s hipovolemijo, hipotenzijo, akutnim ali pred kratkim prebolelim miokardnim infarktom ali akutnim pljučnim edemom. Nikorandil je treba previdno dajati bolnikom z možgansko krvavitvijo ali nedavno poškodbo glave. **Med nosečnostjo in dojenjem** se uporabi nikorandila izogibamo, razen če ni varnejšega alternativnega zdravila. Dokler ni potrjeno, da nikorandil ne vpliva na telesne in duševne sposobnosti, naj bolniki, zdravljeni z nikorandilom, ne vozijo ali upravljajo strojev. **MEDEBOJNA UČINKOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI:** Doslej niso odkrili medsebojnega delovanja z drugimi zdravili. **ODMERJANJE IN UPORABA:** Pri odraslih je običajen terapevtski odmerek 10 do 20 mg dvakrat na dan. Največji odmerek je 30 mg dvakrat na dan. Z manjšimi začetnimi odmerki (5 mg dvakrat na dan) lahko zmanjšamo pogostost in hudost glavobola. **Odmerka pri starostnikih, bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in pri bolnikih z jetrno boleznijo ni treba zmanjšati.** Hrana pomembno zmanjša hitrost nikorandilove resorpcije, ne pa tudi njenega obsega. Klinični pomen tega ni znan.

STRANJSKI UČINKI: Najpogostejši neželeni učinek nikorandila je glavobol, ki je prehoden in se mu izognemo z začetnim zmanjšanjem odmerka (5 mg dvakrat na dan). Manj pogosto se pojavijo: ortostatska hipotenzija, palpitacije, utrujenost, tinitus, motnje spanja, navzeja, bruhanje, trebušne bolečine, neješčnost in driska. Dolgotrajno zdravljenje z nikorandilom ne povzroča pomembnih sprememb krvnega tlaka ali srčne frekvence in ne vpliva na krčljivost srčne mišice. **PREVELIKO ODMERJANJE:** Znaki sistemske zastrupitve so periferna vazodilatacija, hipotenzija in refleksna tahikardija. Zdravljenje je simptomatsko. Zelo pomembno je nadomeščanje tekočin. Pri smrtno nevarnih primerih uporabimo vazopresorne snovi. **IZDAJANJE ZDRAVILA:** Zdravilo se sme izdati samo na zdravniški recept. **OPREMA:** skatlice s 30 tabletami po 10 mg in skatlice s 30 tabletami po 20 mg. **IZDELUJE:** Lek d.d. Dovoljenje za promet z zdravilom je bilo izdano 2. 4. 1998.



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

Verovškova 57
1526 Ljubljana

Podrobnejše informacije o zdravilu dobite pri proizvajalcu.

NOVONORM®

(repaglinid / Novo Nordisk)

in
obroki
z roko v roki

Pri sladkorni bolezni tipa 2

- ▲ Prvi iz nove kemične skupine prandialnih regulatorjev glukoze.
- ▲ Spodbuja sproščanje insulina le tedaj, ko je to potrebno.
- ▲ Je obrok, je odmerek. Ni obroka, ni odmerka.

Prandialna regulacija glukoze
pomeni dolgoročno urejenost

Skrajšana navodila za predpisovanje: NovoNorm® (repaglinid / Novo Nordisk), tablete 0,5 mg, 1mg in 2 mg

Indikacije: Bolniki z diabetesom tipa 2, pri katerih hiperglikemije ni več mogoče zadovoljivo obvladovati z dieto, zmanjšanjem telesne teže in telesno dejavnostjo. NovoNorm® je indiciran tudi v kombinaciji z metforminom pri bolnikih z diabetesom tipa 2, pri katerih bolezen samo z metforminom ni zadovoljivo urejena.

Odmerjanje: Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg pred vsakim glavnim obrokom. Če bolnik prehaja na repaglinid z drugega peroralnega antidiabetika, je priporočeni začetni odmerek 1 mg pred vsakim glavnim obrokom. Priporočeni največji enkratni odmerek je 4 mg pred vsakim glavnim obrokom. Celotni največji dnevni odmerek je 16 mg.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za repaglinid oz. katerokoli sestavino NovoNorma®, nosečnost in dojenje, diabetes tipa 1, diabetična ketoacidoza. Hude motnje ledvičnega in jetrnega delovanja.

Opozorilo: NovoNorm® lahko, tako kot drugi insulinski sekretagogi, povzroči hipoglikemijo.

Stranski učinki: V kontroliranih kliničnih raziskavah se pogostnost in izrazitost stranskih učinkov ni razlikovala od tistih, ki se pojavljajo pri drugih peroralnih insulinskih sekretagogih. Najpogostejši stranski učinki so bili blaga hipoglikemija, prehodne motnje vida in prebavne motnje, npr. driska in navzeja. Pojavili so se tudi posamezni primeri blagega in prehodnega povečanja koncentracije jetrnih encimov.

NovoNorm® je zaščiteno ime v lasti Novo Nordisk A/S.

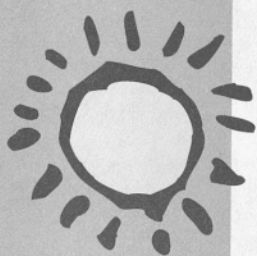
Podrobnejše informacije in strokovna literatura so vam na voljo pri Novo Nordisk A/S, Podružnica v Sloveniji.

Novo Nordisk A/S
Podružnica v Sloveniji
Dunajska 7
1000 Ljubljana
Slovenija

Tel.: 061 13 20 323
Faks: 061 13 20 288

Novo Nordisk

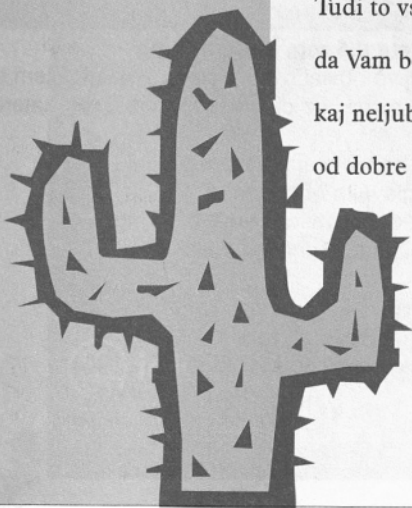




Uživajte v vsakem trenutku poletnega oddiha.

Še prej pa preverite, ali Vas je Vaš gostitelj tudi kakovostno zavaroval.

Prihaja čas poletnih počitnic, dopustov, izletov, letovanj. Čas, v katerem trenutki sprostitve in oddiha zamenjajo vsakdanje skrbi in težave. Privoščite si. Uživajte. Ker to potrebujete, ker ste si to zaslužili. V Adriaticu smo se tudi letos povezali z mnogimi turističnimi organizacijami. Zaradi njihovih dobrih izkušenj so se spet odločile svoje goste zavarovati pri nas. Slovenski turistični delavci se vse bolj zavedajo, da h kakovostni ponudbi ne sodi le varnost, ampak tudi kakovostno zavarovanje njihovih gostov. Mnoge *turistične organizacije* so svoje goste nezgodno zavarovale pri Adriaticu, Vi pa se lahko še dodatno odločite za naše *turistično zavarovanje*, ki vsebuje: nezgodno zavarovanje gostov, izletnikov in kopalcev; zavarovanje odgovornosti sklenitelja (v primeru poškodbe, izginotja ali tatvine stvari); zavarovanje stroškov zdravljenja zaradi nezgode ali bolezni v času letovanja; zavarovanje stroškov škode, ki nastane na osebнем vozilu gosta na parkirnem prostoru turističnega objekta z dotikom, ki ga povzroči drugo vozilo; zavarovancu ali sklenitelju pa povrnemo tudi vnaprej plačane, a še neizkoriščene penzionske, če je do prekinitve letovanja prišlo zaradi bolezni, nezgode ali smrti zavarovanca oz. njegovega ožjega družinskega člana. Pozanimajte se, ali Vas je Vaš gostitelj zavaroval. Tudi to vse bolj postaja pomemben znak pozornosti in skrbi za gosta. Upamo, da Vam bo oddih v celoti minil tako, kot si želite. Če pa bi se vendarle pripetilo kaj neljubega, boste Adriaticovi zavarovanci dobili vse, kar pričakujete in zahtevate od dobre zavarovalnice.



Adriatic[®]
zavarovalna družba d.d.

V deželi Ceclor



Buenos Dias

novost za odrasle!

Za otroke še vedno suspenzija

Ceclor[®]
cefaklor

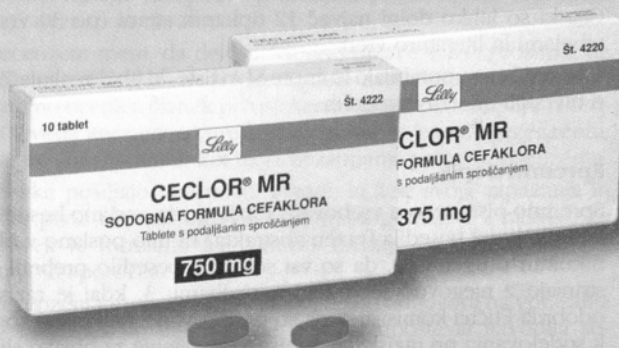


Indikacije

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

Oblika in pakiranje

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



CECLOR[®] MR

2-krat dnevno

Indikacije

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

Oblika in pakiranje

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

Lilly

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

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

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

NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

Zdravniški vestnik (ZV) je glasilo Slovenskega zdravniškega društva. Naslov uredništva je: Zdravniški vestnik, Komenskega 4, 1000 Ljubljana, telefon (061) 317 868, telefaks (061) 301 955.

Splošna načela

ZV objavlja le izvirna, še ne objavljena dela. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je članek pisalo več soavtorjev, je treba navesti natančen naslov (s telefonsko številko) tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju teksta za objavo ter mu pošiljalo prošnje za odtis.

Če prispevek obravnava raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene skladno z načeli Kodeksa medicinske deontologije in Deklaracije iz Helsinkov/Tokija.

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

Prispevki bodo razvrščeni v eno od naslednjih rubrik: uvodnik, raziskovalni prispevek, strokovni prispevek, pregledni članek, kakovost v zdravstvu, pisma uredništvu in razgledi.

Raziskovalna poročila morajo biti napisana v angleščini. Dolga naj bodo do 8 tipkanih strani. Slovenski izveček 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, izveček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Članki so lahko dolgi največ 12 tipkanih strani (po 30 vrstic) s tabelami in literaturo vred.

V besedilu se uporabljajo le enote SI in tiste, ki jih dovoljuje Zakon o merskih enotah in merilih.

Spremni dopis

Spremno pismo mora vsebovati: 1. izjavo, da poslano besedilo ali katerikoli del besedila (razen abstrakta) ni bilo poslano v objavo nikomur drugemu; 2. da so vsi soavtorji besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami; 3. kdaj je raziskavo odobrila Etična komisija; 4. da so preiskovanci dali pisno soglasje k sodelovanju pri raziskavi; 5. pisno dovoljenje za objavo slik, na katerih bi se morebiti lahko prepoznala identiteta pacienta; 6. pisno dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice, za ponatis slik, shem ali tabel.

Tipkopis

Prispevki morajo biti poslani v trojniku, tipkani na eni strani boljšega belega pisarniškega papirja formata A4. Med vrsticami mora biti dvojni razmik (po 30 vrstic na stran), na vseh straneh pa mora biti rob širok najmanj 30 mm. Avtorji, ki pišejo besedila s pomočjo PC kompatibilnega računalnika, jih lahko pošljejo uredništvu v enem izpisu in na 5.25 ali 3.5 inčni disketi, formatirani na 360 KB ali 1,2 MB, kar bo olajšalo uredniški postopek. Ko je le-ta končan, uredništvo disketo vrne. Besedila naj bodo napisana z urejevalnikom Word for Windows ali z drugim besedilnikom, ki hrani zapise v ASCII kodi.

V besedilu so dovoljene kratice, ki pa jih je treba pri prvi navedbi razložiti. Že uveljavljenih okrajšav ni treba razlagati (npr. L za liter, mg za miligram itd.).

Naslovna stran članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in

akademskega naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka. Če je naslov z avtorjevim imenom in priimkom daljši od 90 znakov, je potrebno navesti še skrajšano verzijo naslova za tekoči naslov. Na naslovni strani naj bo navedenih tudi po pet ključnih besed (uporabljene naj bodo besede, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka in ne nastopajo v naslovu; v slovenščini in angleščini) ter ev. financierji raziskave (s številko pogodbe).

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

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

Metode (Methods): Opisati je treba glavne značilnosti izvedbe raziskave, opisati vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poizkus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Navesti je treba način izbora preiskovancev, kriterije vključitve, kriterije izključitve, število preiskovancev, vključenih v raziskavo in koliko jih je vključenih v analizo. Opisati je treba posege, metode, trajanje jemanja posameznega zdravila, kateri preparati se med seboj primerjajo (navesti je treba generično ime preparata in ne tovarniško) itd.

Rezultati (Results): Opisati je treba glavne rezultate študije. Pomembne meritve, ki niso vključene v rezultate študije, je treba omeniti. Pri navedbi rezultatov je treba vedno navesti interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami. Navedene morajo biti absolutne številke.

Zaključki (Conclusions): Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba je navesti ev. klinično uporabnost ugotovitev. Navesti je treba, kakšne dodatne študije so še potrebne, preden bi se zaključki raziskave klinično uporabili. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitke.

Ker nekateri prispevki (npr. pregledni članki) nimajo niti običajne strukture članka, naj bo pri teh strukturiranost izvečka 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 izvečka.

Na naslednjih straneh naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina podčrtavanja naslova oz. podnaslova, morebitna zahvala in literatura. Odstavki morajo biti označeni s spuščeno vrstico. Tabele, podpisi k slikam in razlaga v tekstu uporabljenih kratic morajo biti napisani na posebnih listih.

Tabele

Natipkane naj bodo na posebnem listu. Vsaka tabela mora biti oštevilčena z zaporedno številko. Tabela mora imeti najmanj dva stolpca. Vsebovati mora: naslov (biti mora dovolj poveden, da razloži, kaj tabela prikazuje, ne da bi bilo treba brati članek; če so v tabeli podatki v odstotkih, je treba v naslovu navesti bazo za računanje odstotka; navesti je treba od kod so podatki iz tabele, ev. mere, če veljajo za celotno tabelo, razložiti podrobnosti glede vsebine v glavi ali čelu tabele), čelo, glavo, morebitni zbirni stolpec in zbirno vrstico ter opombe ali pa legendo uporabljenih kratic v tabeli. Vsa polja tabele morajo biti izpolnjena in mora biti jasno označeno, če morebiti podatki manjkajo.

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

Slike

Risbe morajo biti risane s črnim tušem na bel trd papir. Pri velikosti je treba upoštevati, da bodo v ZV pomanjšane na širino stolpca (81 mm) ali kvečjemu na dva stolpca (168 mm). Morebitno besedilo na sliki mora biti izpisano z laserskim tiskalnikom. Pri velikosti črk je treba upoštevati, da pri pomanjšanju slike za tisk velikost črke ne sme biti manjša od 2 mm. Grafikoni, diagrami in sheme naj bodo uokvirjeni.

Na hrbtni strani vsake slike naj bo s svinčnikom napisano ime in priimek avtorja, naslov članka in zaporedna številka slike. Če je treba, naj bo označeno kaj je zgoraj in kaj spodaj.

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

Literatura

Vsako trditev, dognanje ali misel drugih je treba potrditi z referenco. Neobjavljeni podatki ali osebno sporočilo ne spada v seznam literature. Navedke v besedilu je treba oštevilčiti po vrstnem redu, v katerem se prvič pojavijo, z arabskimi številkami v oklepaju. Če se pozneje v besedilu znova sklicujemo na že uporabljeni navedek, navedemo številko, ki jo je navedek dobil pri prvi omembi. Navedki, uporabljeni v tabelah in slikah, naj bodo oštevilčeni po vrstnem redu, kakor sodijo tabele in slike v besedilo. Pri citiranju več del istega avtorja dobi vsak navedek svojo številko, starejša dela je treba navesti prej. Vsi navedki iz besedila morajo biti vsebovani v seznamu literature.

Literatura naj bo zbrana na koncu članka po zaporednih številkah navedkov. Če je citirani članek napisalo 6 avtorjev ali manj, jih navedite vse; pri 7 ali več je treba navesti prve tri in dodati et al. Če pisec prispevka v originalni objavi ni imenovan, se namesto njega napiše Anon. Naslove revij, iz katerih je navedek, je treba krajšati kot določa Index Medicus.

Primeri citiranja

– primer za knjigo:

1. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Ljubljana: 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, Fauci AS eds. Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. Vol 2. New York: McGraw Hill, 1987: 1218–21.

– primer za članek v reviji:

3. Šmid L, Žargi M. Konikotomija – zakaj ne. Med Razgl 1989; 28: 255–61.

– primer za članek iz revije, kjer avtor ni znan:

4. Anon. An enlarging neck mass in a 71-year-old woman. Am J Med 1989; 86: 459–64.

– primer za članek iz revije, kjer je avtor organizacija:

5. American College of Physicians. Clinical ecology. Ann Int Med 1989; 111: 168–78.

– primer za članek iz suplementa revije:

6. Miller GJ. Antithrombotic therapy in the primary prevention of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989; 64: Suppl 4: 29B–32B.

– primer za članek iz zbornika referatov:

7. Schneider W. Platelet metabolism and membrane function. In: Ulutin ON, Vinazzer H eds. Proceeding of 4th international meeting of Danubian league against thrombosis and haemorrhagic diseases. Istanbul: Goetzlem Printing and Publishing Co, 1985: 11–5.

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

Prispevke oddajte ali pošljite le na naslov: Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 1000 Ljubljana. Za prejete prispevke izda uredništvo potrdilo. V primeru nejasnosti so uredniki na voljo za posvet, najbolje po poprejšnjem telefonskem dogovoru (tel. 061 / 317 868).

Vsak članek daje uredništvu v strokovno recenzijo in jezikovno lekturo. Po končanem redakcijskem postopku, strokovni recenziji in lektoriranju vrnemo prispevek avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in oskrbi čistopis, ki ga vrne s popravljenim prvotnim izvirnikom. Med redakcijskim postopkom je zagotovljena tajnost vsebine članka.

Avtor dobi v korekturo prvi krtačni odtis s prošnjo, da na njem označi vse tiskovne napake. Spreminjanja besedila ob tej priliki uredništvo ne bo upoštevalo. Korekture je treba vrniti v treh dneh, sicer uredništvo meni, da avtor nima pripomb.

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

Dovoljenje za ponatis slik, objavljenih v ZV, je treba zaprositi na Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 1000 Ljubljana.

Navodila za delo recenzentov

Če zaproseni recenzent prispevka ne more sprejeti v oceno, naj rokopis vrne. Hvaležni bomo, če v tem primeru predlaga drugega primernega recenzenta. Če meni, naj bi uredništvo poleg njega prislo za oceno prispevka še enega recenzenta (multidisciplinarna ali mejna tema), naj to navede v svoji oceni in predlaga ustreznega strokovnjaka.

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

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

Prispevke pošiljajo tudi mladi avtorji, ki žele svoja opažanja in izdelke prvič objaviti v ZV; tem je treba pomagati z nasveti, če prispevke le formalno ne ustreza, vsebuje pa pomembna opažanja in sporočila.

Od recenzenta uredništvo pričakuje, da bo odgovoril na vprašanja na obrazcu ter bo ugotovil, če je avtor upošteval navodila sodelavcem, ki so objavljena v vsaki številki ZV, in da bo preveril, če so podane trditve in misli verodostojne. Recenzent mora oceniti metodologijo in dokumentacijo ter opozoriti uredništvo na ev. pomanjkljivosti, posebej še v rezultatih.

Ni potrebno, da se recenzent ukvarja z lektoriranjem in korigiranjem, čeprav ni napak, če opozori na take pomanjkljivosti. Posebej Vas prosimo, da ste pozorni na to, ali je naslov dela jasn in koncizen ter ali ustreza vsebini; ali izvleček povzema bistvene podatke članka; ali avtor citira najnovjšo literaturo in ali omenja domače avtorje, ki so pisali o isti temi v domačih časopisih ali v ZV; ali se avtor izogiba avtorjem, ki zagovarjajo drugačna mnenja, kot so njegova; ali navaja tuje misli brez citiranja; ali so literaturni citati točni. Preveriti je treba dostopne reference. Prav tako je treba oceniti, če so slike, tabele in grafi točni in da se v tabelah ne ponavlja tisto, kar je že navedeno v tekstu; da ne vsebujejo nepojasnjenih kratic, da so številčni podatki v tabelah ustrezni onim v tekstu ter da ni napak.

Če recenzent meni, da delo potrebuje dopolnilo (komentar) ali da bi ga sam lahko dopolnil (s podatki iz literature ali lastnimi izkušnjami), se lahko dogovori z urednikom, da se tak komentar objavi v isti številki kot ocenjevano delo.

Recenzij ne plačujemo.



Zdravniški vestnik

JOURNAL OF SLOVENE MEDICAL SOCIETY, LJUBLJANA, YEAR 68, June 1999, Page 353-404, Number 6

CONTENTS

PROFESSIONAL ARTICLES

- Complications and treatment of essential thrombocythemia**, M. Podbregar, P. Černelč 353
- Some epidemiological data on mental problems in family practice attenders**, J. Kersnik 357
- Kala-azar – Case report**, M. Arnež, J. Jazbec, A. Trampuž 361
- Breast cancer patients' survival in Slovenia**, V. Pompe-Kirn, T. Čufer 365

REVIEW ARTICLES

- Low frequency electromagnetic fields and cancer**, P. Gajšek, A. Koren 371
- Lipoprotein(a) and atherosclerosis**, R. Pavlin 377
- Prandial glucose regulation, New approach to the treatment of type 2 diabetes**,
M. Medvešček 379

NEWS AND VIEWS