



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 62, SEPTEMBER 1993, str. 361–424, ŠT. 9

ŠTEVILKA HEMATOLOŠKE KLINIKE V LJUBLJANI

VSEBINA

UVODNIK

35 let hematološke službe – Hematološke klinike v Ljubljani, P. Černelč 361

ČLANKI

Prognostični pomen granulocitne rezerve kostnega mozga pri difuznem plazmocitomu, U. Mlakar 363

Uporaba v hematologiji dejavnika (GM-CSF), ki pospešuje nastanek granulocitov in makrofagov, P. Černelč 367

Ciklosporin v klinični hematologiji, J. Pretnar, M. Modic, M. Benedik-Dolničar, M. Zwitter 373

Naše izkušnje pri zdravljenju akutne limfoblastne levkemije odraslih, M. Modic, U. Mlakar 377

Pripravki za zdravljenje hemofilije in okužba z virusom hepatitisa A, D. Andoljšek, M. Benedik-Dolničar, L. Lukič, J. Faganel 381

Pomen feritina v serumu za oceno zaloga železa v telesu, M. Modic 385

Povprečni volumen in število trombocitov pri zdravih osebah, J. Kralj 389

Uporaba pretočne citometrije v klinični hematologiji, D. Žontar, P. Černelč 393

Hitrost sedimentacije eritrocitov in njen diagnostični pomen, J. Bohinjec 397

Osteosklerotični plazmocitom in polinevropatija, P. Černelč, D. Butinar, V. Jevtič, D. B. Vodusek 401

RAZGLEDI

Jubileji 405

Nekrologi 405

Strokovna srečanja 406

Nove knjige 407

Errata corrigé 380

V tej številki so sodelovali 366

Oglasi 372, 376, 384, 392, 396, 409, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 423

Navodila sodelavcem 424



Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, T. Žgur

Sourednik/Coeditor:

P. Černelč

Tehnični urednik/Technical Editor:

P. Dolenc

Uredniški svet/Editorial Council:

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

Uredniški odbor/Editorial Board:

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

Tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

Lektor za slovenščino/Reader for Slovenian:

T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

M. Davis

Naslov uredništva in uprave/

Address of the Editorial Office and Administration:

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

Tekoči račun pri/Current Account with

LB 50101-678-48620

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica,
Excerpta Medica, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

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

To številko so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo,

Ministrstvo za zdravstvo

in Sandoz Pharma Services AG Bazel – Predstavništvo Ljubljana
– Tisk ČGP Delo – Tiskarna, Ljubljana – Naklada 4200 izvodov

The Journal appears regularly every month.

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

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

– Printed by Delo – Tiskarna, Ljubljana – Printed in 4200 copies

Uvodnik/ Leading article

35 LET HEMATOLOŠKE SLUŽBE – HEMATOLOŠKE KLINIKE V LJUBLJANI

Peter Černelč

Tako kot vsa področja medicine, se je tudi klinična hematologija kot superspecialistična internistična dejavnost pričela pri nas samostojno razvijati po hitrem razvoju hematoloških laboratorijskih preiskav in zahtevnejših načinov zdravljenja krvnih bolezni v svetu in pri nas, ki so zahtevali specializacijo tako delavcev v laboratoriju kot zdravnikov internistov.

Usmerjeno zanimanje za hematologijo in pet strokovnih publikacij s tega področja zasledimo že takoj po II. svetovni vojni pri I. Tavčarju, prvem predstojniku Interne klinike v Ljubljani. Študij hematološke morfološke in koagulacije v Freiburgu leta 1957 je spodbudil B. Accetta, da je leto kasneje uvedel citološki pregled kostnega mozga in ustanovil koagulacijski laboratorij na Interni kliniki v Ljubljani kot temeljni diagnostični dejavnosti v klinični hematologiji. To obdobje je tisto, ko je sodobna diagnostika spodbudila nove načine zdravljenja in usmerila interniste tudi v hematologijo.

Vzporedno z razvojem diagnostike zasledimo že leta 1955 strokovna prispevka J. Bohinjca o zdravljenju akutnih levkemij, leta 1957 pa o uspešnem zdravljenju kronične mieloične levkemije z Myleranom.

Hitrejšemu razvoju in povezanosti klinične hematologije v Sloveniji je prav tako doprinesla ustanovitev Hematološke in transfuziološke sekcije Slovenije v letu 1964.

Imenovanje J. Bohinjca za vodjo Hematološke službe na Interni kliniki leta 1966, odkritje novih citostatikov in uporaba glukokortikoidov je imelo za posledico intenzivnejši način zdravljenja levkemij in malignih limfomov. Nadaljevalo se je uvajanje novih laboratorijskih preiskav iz področja hematologije.

Po preimenovanju Hematološke službe v Hematološko kliniko leta 1978, zasledimo usmeritve znotraj klinike, ki jo sestavljajo enota za anemije, enota za hemoblastoze, enota za hemostazo, hematološka ordinacija ter aseptična ordinacija in specializirani hematološki laboratoriji. Slednji so imeli sprva laboratorij za hemostazo za osnovne in specialne preiskave iz tega področja, in citološki laboratorij, za vrednotenje patoloških krvnih slik, kostnih mozgov, bezgavk in drugih organov ter citokemijskih preiskav. Nekaj let kasneje je nastal imunološki laboratorij, kjer uporabljajo imunološke metode za identifikacijo levkemičnih in limfomskih celic ter oceno imunskega odziva. V specializiranih hematoloških laboratorijih danes izvajajo preiskave za celoten Klinični center, nekatere pa za vso Slovenijo. Za strokovni razvoj posamezne enote je zadolžen zdravnik, ki se s tem področjem ukvarja ter specialist. medicinske biokemije oziroma biolog, ki zagotavlja skupaj z laboratorijskimi tehnikami uvajanje ter kvalitetno izvajanje preiskav, kar potrjujejo pridobljeni atesti mednarodne kontrole kvalitete laboratorijev (INSTAND).

V aseptični ordinaciji ob pomoči specializiranih višjih medicinskih sester izvajamo posege, kot so punkcije in biopsije organov, uvajanje centralnih venskih katetrov, pripravo citostatikov, antibiotikov, raztopine za parenteralno prehrano za bolnike na oddelku ter redno in nadzor bolnikov z venskimi katetri. Medicinske sestre iz aseptične ordinacije sodelujejo tudi pri presaditvi kostnega mozga.

Ob koncu šestdesetih let uvedemo (J. Kralj, J. Bohinjec) citokemična barvanja predvsem za opredelitev akutnih levkemij. V drugi polovici sedemdesetih let sledimo razvoju imunoloških metod v svetu in uvedemo (P. Černelč, J. Kralj) sprva določanje podvrst limfocitov, nato pa levkemičnih in limfomskih celic s pomočjo membranskih označevalcev. Po letu 1991 z uvedbo (D. Žontar) pretočnega laserskega citometra postane to ena najpomembnejših preiskav specializiranega imunološkega laboratorija. Ob koncu sedemdesetih let uvedemo (J. Bohinjec, J. Kralj, D. Žontar) kultiviranje matičnih celic v poltrdem agarju za ugotavljanje prizadetosti usmerjenih krvotvornih matičnih celic. Poleg tega neprestano izpopolnjujemo in uvajamo (D. Andoljšek, J. Kralj) nove laboratorijske teste s področja hemostaze za potrebe celotnega Kliničnega centra, ko jim že od začetka sedemdesetih let dodamo strokovno mnenje hematologa.

Vse bolj intenzivno citostatično zdravljenje, ki še poveča nevtropenijo in pomanjkljivo imunsko odzivnost pri bolnikih z akutno levkemijo in malignimi limfomi visoke stopnje malignosti, nas (B. Pirc, J. Bohinjec) je spodbudilo v začetku 70. let k spremembi 3 bolniških sob s 7 posteljami od skupno 31, v »aseptične«. Z osamitvijo bolnikov in posebnim načinom nege so se izboljšali uspehi zdravljenja. Dolgoletne izkušnje pri zdravljenju bolnikov s hudo nevtropenijo in pomanjkljivo imunsko odzivnostjo so nam (J. Pretnar, P. Černelč) leta 1989 v kratkem času omogočile alogenično in avtologno presaditev kostnega mozga, ki je najzahtevnejši način zdravljenja v klinični hematologiji. Od leta 1991 je skupina članica evropske skupine za presaditev kostnega mozga (EBMT).

Zavedamo se, da je v klinični hematologiji za doseganje cilja – uspešno zdravljenje in celo ozdravljenje bolnika – pomembno vestno delo vseh od zdravnika, medicinske sestre, delavca v laboratoriju in strežnice. Zaradi potrebe po redni timski obravnavi bolnika imamo že od začetka 80. let redne sestanke s specialisti-entgenologi iz skeletne in pljučne diagnostike. Po izpolnitvi tehnične opreme pa imamo od leta 1991 redne tedenske citološko-histološke seminarje. Redno sodelujemo s kliničnim mikrobiologom in v letu 1993 z onkologom-radioterapevtom. Pri vsakodnevni obravnavi bolnikov pa sodelujemo s specialisti Zavoda za transfuzijo krvi, Centra za tipizacijo tkiv, Onkološkega inštituta, Inštituta za mikrobiologijo, Centra za intenzivno interno medicino, Internistične prve pomoči, Oddelka za citogenetiko Inštituta za varovanje zdravja in Inštituta za patologijo ter drugimi specialisti. Prostorska stiska na oddelku Hematološke klinike, saj je povprečna letna zasedenost 97 %, od tega okoli 60 % bolnikov prihaja izven širšega ljubljanskega območja, nas je v letu 1990 spodbudila, da smo uvedli dnevni hospital. Novi, zahtevnejši načini zdravljenja po letu 1991 so pripeljali do pričetka dela ambulate za bolnike po presaditvi kostnega mozga. Skupaj s Centrom za hemofilijo smo uvedli dispanzerski način obravnave z ambulantnim zdravljenjem bolnikov s hemofilijo ter jih naučili samostojnega zdravljenja na domu.

Potreba po točnem naročanju in spremljanju bolnikov v ordinaciji in oddelku Hematološke klinike je leta 1990 doprinesla k uvedbi

(U. Mlakar, M. Božjak) Registra bolnikov z boleznimi krvi in krvotvornih organov in spremljanja z računalniškim programom Hipokrat.

Kot vse specialistične dejavnosti imamo že vrsto let organizirano konziliarno dejavnost za potrebe Kliničnega centra, v zadnjih letih pa tudi konzultantsko dejavnost, ki je na voljo bolnikom z boleznijo krvi in krvotvornih organov in zdravnikom v Sloveniji. Vsa leta so specializirani laboratoriji Hematološke klinike omogočali raziskovalno dejavnost, izvajanje magistrskih in doktorskih del tako raziskovalcem Hematološke klinike kot tudi drugim v Kliničnem centru, kar potrjujejo številne publikacije v domači in tuji literaturi.

Dolgoletne klinične in pedagoške izkušnje smo vgradili v učbenike klinične hematologije (J. Bohinjec), hrvaški učbenik klinične hematologije (D. Andoljšek), učbenik hematologije za laboratorijske tehnike (J. Pretnar) ter nazadnje skupaj z drugimi avtorji v učbenik Interne medicine (D. Andoljšek, P. Černelč, U. Mlakar, M. Modic, J. Pretnar).

Izkušnje pri diagnostiki in zdravljenju smo izmenjevali na strokovnih sestankih v okviru Hematološke sekcije, kongresih in simpozijih ter tesno sodelovali z drugimi centri, ki zdravijo bolezn

krvi in krvotvornih organov, predvsem z Royal Free Hospital v Londonu in Centrom za trasplantacijo koštane srži v Zagrebu. Aktivno smo sodelovali pri nastanku prvega skupnega jugoslovanskega protokola za zdravljenje akutnih levkemij. Leta 1976 smo organizirali VI. Hematološke dneve v Portorožu, leta 1986 pa V. Kongres hematologov in transfuziologov Jugoslavije z mednarodno udeležbo v Mariboru.

Ne nazadnje že vsa leta predavam interno medicino in hematologijo na Medicinski fakulteti v Ljubljani, Višji šoli za zdravstvene delavce v Ljubljani, v sklopu študija ob delu na Oddelku za farmacijo FNT v Ljubljani, Tavčarjevih dnevih, Sodobni interni medicini, podiplomskem izobraževanju iz transfuziologije, hospitalne higijene in splošne medicine ter izvajamo pedagoško delo pri medicinskih sestrah, laboratorijskih tehnikih, študentih stomatologije in medicine, specializantih interne medicine, stomatologije, medicinske biokemije in drugih tako na oddelku kot v laboratorijih Hematološke klinike.

V zadnjih letih nas ovirata pri hitrejšem razvoju predvsem prostorska utesnjenost oddelka in pomanjkanje tako medicinskih sester kot zdravnikov. Na to pa kljub intenzivnim prizadevanjem zaradi posledic usmerjenega izobraževanja in omejevalne politike vlade do zdravstva, ne moremo vplivati.

Raziskovalno poročilo/Research report

PROGNOSTIC VALUE OF BONE MARROW NEUTROPHIL GRANULOCYTE RESERVE IN MULTIPLE MYELOMA

PROGNOSTIČNI POMEN GRANULOCITNE REZERVE KOSTNEGA MOZGA PRI DIFUZNEM PLAZMOCITOMU

Uroš Mlakar

Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-04-16, sprejeto 1993-07-07, ZDRAV VESTN 1993; 62: 363-6

Key words: bone marrow neutrophil reserve; multiple myeloma; dexamethasone; prognosis; survival time

Abstract – Background and methods. *In a retrospective study the effect of bone marrow neutrophil granulocyte reserve at diagnosis on survival was evaluated in 75 patients with multiple myeloma. The increase in peripheral blood neutrophil count observed after intravenous administration of 8 mg dexamethasone was used as a measure of bone marrow neutrophil reserve (dexamethasone test, DT).*

Results. Patients with DT values greater than $2 \times 10^9/L$ had a better prognosis than patients with lower DT values. Bivariate correlation and multiple regression analyses showed that survival in myeloma patients could best be predicted from: a) blood urea concentration, b) rise in neutrophils after dexamethasone, c) percent of plasma cells in bone marrow and d) age.

Conclusions. The present results show DT to be a useful parameter for prognostic evaluation of multiple myeloma. Further studies are required to verify its prognostic value, especially in relation to beta2 microglobulin.

Introduction

Multiple myeloma is a heterogeneous malignant disease with respect to prognosis. The survival in individual patients ranges from a few weeks to several years. An estimate of the survival is a fundamental prerequisite for optimising the therapeutic approach. A number of factors present at the onset of the disease are known to be important in relation to survival. Known prognostic biochemical markers are: blood haemoglobin, serum calcium, serum albumin, presence of urinary Bence-Jones protein, serum urea or creatinine, serum beta2 microglobulin and serum thymidine kinase (1-4). Progressively poorer survival has been found with higher clinical stages in several staging systems (5, 6). Certain clinical parameters (performance status), bone marrow histology and the proliferative characteristics of myeloma cells (labelling index) are also important for prognosis (7, 8).

Morphologically mature neutrophils in bone marrow represent a compartment of cells (neutrophil reserve) from which neutrophils are released into blood. The number of neutrophils in the bone marrow reserve is 7-13 times greater than that in the circulation (9). The bone marrow neutrophil reserve can be estimated indirectly from the increase in blood neutrophils observed after injection of endotoxin (10), etiocholanolone (11) or glucocorticosteroids (12). In contrast to the side effects produced by endotoxin and etiocholanolone, the adverse effects after glucocorticosteroids are sparse. For these reasons a test with dexamethasone (DT) has been proposed for the estimation of the bone marrow neutrophil reserve (13). The infiltration of bone marrow by tumour cells reduces the neutrophil reserve. Thus DT may be able to provide an estimate of the degree of the bone marrow

infiltration and could serve as a useful tool in prognostic evaluation of multiple myeloma.

The aim of this retrospective study was: 1) to verify our hypothesis concerning the prognostic value of DT in multiple myeloma, 2) to estimate the cut-off value of DT which separates poor-risk patients from the others, and 3) to compare DT with other known prognostic factors.

Materials and methods

Seventy-five patients with multiple myeloma admitted to the Department of Haematology, University Medical Centre Ljubljana, during the period December 1969 to February 1983 were evaluated. By the time of analysis all patients had died. The diagnostic criteria for multiple myeloma were the same as used by Durie (14). The mean age was 61 years (range 41-81) and the sex ratio (male/female) was 39/36. 49 patients had the IgG type myeloma, 16 had IgA, nine pure Bence-Jones and one IgD myeloma. The kappa type was present in 40 and lambda in 22 patients. In 13 patients the type of light chain was unknown. The patients were staged according to Durie and Salmon (5). 11% were in stage I, 36% in stage II and 55% in stage III. Renal failure (creatinine $>177 \mu\text{mol/L}$) was present in 21%, hypercalcaemia (Ca $>3 \text{ mmol/L}$) in 12%, and thrombocytopenia (Pl $<100 \times 10^9/L$) in 13%. Hb was greater than 100 g/L in 45% and less than 85 g/L in 30%. On the basis of the treatment received, the patients were divided into a group treated with intermittent courses of melphalan and prednisone (34 pts) and a group receiving other chemotherapy (36 pts).

Dexamethasone test (DT): A single intravenous dose of 8 mg dexamethasone was administered at 8:00 a.m.. Total leukocyte counts and differential counts were done directly before and 2, 4 and 6 hours after dexamethasone administration. The absolute number of neutrophils (mature and band forms) was derived from the total leukocyte count and the differential count of 200 cells. The difference between the base-line and the maximum neutrophil counts after dexamethasone was used as a measure of bone marrow neutrophil reserve. In normal persons the neutrophil count after 8 mg dexamethasone increases by more than $2.9 \times 10^9/L$ (15). In addition to DT the following data were collected: age (years), monoclonal immunoglobulin (MIg) class and light-chain type, serum and urinary MIg levels (g/L in serum and g/day in urine), polyclonal immunoglobulin level (g/L), serum levels of albumin (g/L), creatinine ($\mu\text{mol/L}$), and urea (mmol/L), serum calcium (mmol/L) corrected according to Payne (16), haemoglobin (g/L), neutrophil and platelet counts ($10^9/L$), bone marrow plasma cell percentage (BMPC), degree of bone lesion estimated according to Durie and Salmon (5), tumour mass ($10^{12}/\text{kg}$) and performance status (17). Tumour mass was determined using the Durie and Salmon equations and pocket calculator programs of Salmon and Wampler (18). Serum albumin and MIg levels were measured by quantitative serum electrophoresis. Polyclonal immunoglobulin (PIg) levels were determined according to Mancini or by laser nephelometry. All these data were obtained prior to treatment at the time of diagnosis.

Statistical analyses: Actuarial survival curves were calculated using the Kaplan and Meier method (19). Different curves were compared using the log rank test and the test of trend (20). The disease parameters were correlated with each other and with survival. Results were expressed in terms of the Spearman correlation coefficient (r_s). In order to identify the variables that best predicted survival, stepwise regression analysis was carried out, using the Statgraphics program. The analysis was carried out on all the variables with $r_s > 0.25$ ($p < 0.05$). The F_{in} and F_{out} were 4. Because of gross asymmetry of some variables, transformations were chosen so as to reduce the asymmetry to a reasonably low level (standard skewness < 2 or > -2). The following variables needed to be transformed: survival (SV) = $\log(x + 2.5)$, DT = $\log(x + 0.5)$, platelet count (PI) = $\log x$, calcium (Ca) = $\log(x - 1)$, polyclonal IgA (PIgA) = $\log(x + 0.1)$, IgM = $\log(x + 0.1)$. In all cases $p < 0.05$ was regarded as statistically significant.

Results

The median survival of the whole group studied was 29 months (range 1–114 months). Sex, type of chemotherapy and type of light chain (kappa versus lambda) did not influence survival. Patients older than 70 years had a shorter survival than younger patients ($p > 0.005$). There was a statistically significant difference ($p < 0.05$) in survival between the Bence-Jones myeloma group and the IgG-IgA group.

Survival analysis of the patients divided into three groups with respect to their DT results ($> 2.9 \times 10^9/L$, $1-2.8 \times 10^9/L$, $< 1 \times 10^9/L$) showed a trend ($p < 0.05$) of progressive shortening of the survival with decreasing DT values. The best separation of patients into two prognostic groups was achieved with the cut-off value of DT set at $2 \times 10^9/L$ ($p < 0.001$) (Fig. 1). The median survival in the group with DT $> 2 \times 10^9/L$ was 47 months, compared to 18.5 months in the group with DT $< 2 \times 10^9$. Prognostic groups of similar statistical significance ($p < 0.001$) were also formed on the basis of: Hb (cut-off 100 g/L), BMPC (cut-off 70%), serum calcium (cut-off 3 mmol/L) and serum urea (cut-off 10 mmol/L) or creatinine (cut-off 177 $\mu\text{mol/L}$). These results are presented in Table 1. We found a significant correlation ($r_s = \pm 0.4-0.7$, $p < 0.05$) of DT, tumour mass, Hb, urea and creatinine with survival. DT was significantly correlated with tumour mass, Hb, platelets and performance status. Blood neutrophils and serum albumin did not correlate with survival.

Regression analysis of the 11 parameters is shown in Table 2. The following four variables were included in the final model: urea, DT, age and BMPC. Thus, by ignoring the remaining variables, very little was lost with respect to prognosis. The model explained 44.6% of the variance of the survival.

Tab. 1. Effect of certain disease parameters on survival (SV). Comparison of survival curves among different patient groups.

Tab. 1. Vpliv prognozičnih kazalcev na preživetje (SV). Primerjava krivulj preživetja.

Disease parameter	Number of patients	Logrank test	Median SV (mo)	
TM ($10^{12}/\text{m}^2$)	< 0.6	8	NS*	54
	0.6–1.2	27		33
	> 1.2	40	$p < 0.05$	20.5
Hb (g/L)	> 100	34	$p < 0.001$	40
	≤ 100	41		19
PI ($10^9/L$)	> 100	65	NS	33
	≤ 100	10		12.5
NG ($10^9/L$)	≥ 1.8	65	NS	30
	< 1.8	10		28
BMPC (%)	≤ 70	51	$p < 0.001$	34
	> 70	23		17
Albumin (g/L)	≥ 35	25	NS	32.5
	< 35	50		26
IgM (g/L)	> 0.4	31	NS	33
	≤ 0.4	39		30
Ca (mmol/L)	< 3	66	$p < 0.001$	33
	≥ 3	9		9
Urea (mmol/L)	< 10	56	$p < 0.001$	34
	≥ 10	19		7
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	< 177	56	$p < 0.001$	33.5
	≥ 177	15		7
UMIg (g/d)	< 0.1	40	$p < 0.025$	34.5
	≥ 0.1	35		19
RTG	0+1	27	NS	33
	2+3	48		24
PS(WHO)	0+1+2	46	$p < 0.05$	33
	3+4	29		18

* $p > 0.05$.

DT – dexamethasone test, BMPC – bone marrow plasma cells, TM – tumour mass, RTG – bone lesion score, PI – platelet count, Ca – serum calcium, PS – performance status, UMIg – urinary monoclonal immunoglobulin.

DT – deksametazonski test, BMPC – plazmatke v kostnem mozgu, TM – tumorska masa, RTG – stopnje prizadetosti okostja, PI – število trombocitov, Ca – kalcij v serumu, PS – fizična zmogljivost, UMIg – monoklonalni imunoglobulin v seču.

Tab. 2. Stepwise regression analysis of the relationship between clinical parameters and survival.

Tab. 2. Stopenjska regresijska analiza odnosa med preživetjem in prognozičnimi kazalci.

Variables	Multiple regression
DT	SV = 2.3352
BMPC	- 0.5155 * Urea
Urea	+ 0.3539 * DT
TM	- 0.0071 * Age
RTG	- 0.0033 * BMPC
PI	
Ca	
Age	$R^2 = 0.4466$ (= 92% of R^2_{tot})
PS (WHO)	
Hb	
UMIg	
	$R^2_{tot} = 0.4854$

Transformed variables are printed in italics:

Pretvorjene spremenljivke so tiskane v kurzivu:

SV= $\log(\text{SV}+2.5)$, DT= $\log(\text{DT}+0.5)$, Urea= $\log(\text{Urea}-2)$.

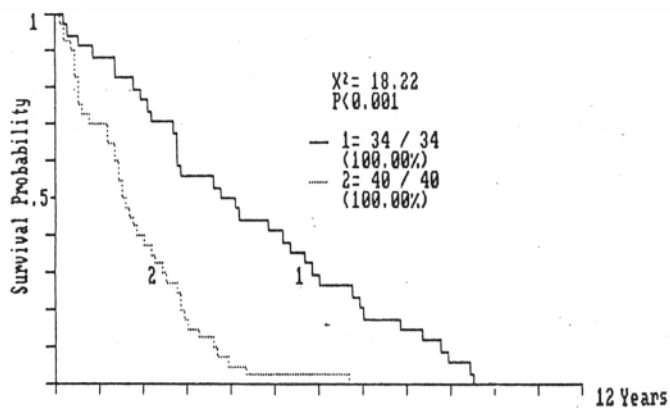


Fig. 1. Life-table analysis of the myeloma patients grouped according to DT results: 1) $DT > 2 \times 10^9/L$, 2) $DT < 2 \times 10^9/L$.

Sl. 1. Kriulnje preživetja bolnikov z plazmocitomom: Vpliv izsledka DT na preživetje: 1) $DT > 2 \times 10^9/L$, 2) $DT < 2 \times 10^9/L$.

Discussion

Seventeen years ago Durie and Salmon developed a clinical staging system based on the correlation of several clinical features (extent of bone lesions, Hb, serum calcium, Mlg levels in serum and urine) with tumour mass calculated from the measurement of Mlg synthesis and metabolism (5). Creatinine level, displaying a good correlation with survival but not with calculated tumour mass, was also included in the staging system. Although later recognised as inaccurate, the system continues to be used worldwide for prognostic classification because of its easy clinical application. Several other staging systems and individual prognostic variables have been proposed, but we have found no mention in the literature of the bone marrow neutrophil reserve being used as a prognostic factor.

The present study supports the hypothesis that, in contrast to the level of blood neutrophils, the bone marrow reserve, as estimated by DT, has a prognostic value in multiple myeloma. The correlation of DT with survival was comparable to that of the other known prognostic factors: tumour mass, Hb, creatinine, BMPC and performance status. A DT value of $2 \times 10^9/L$ proved to be a suitable cut-off level, offering good discrimination of poor-risk patients from the others. The median survival in the poor-risk group ($DT < 2 \times 10^9/L$) was 18.5 months, compared to 47 months in the group with a better prognosis ($DT > 2 \times 10^9/L$). Stepwise regression analysis was carried out to solve the problems arising from the multiplicity and interdependence of the prognostic variables. It included 11 variables, identified previously by univariate analyses. Four variables, including DT, entered the final model. Tumour mass calculated with the Durie-Salmon regression equations, was not included in the model. According to these results, DT seems to provide a better estimate of tumour mass than the Durie-Salmon method. In the latter method the estimate of the bone lesion stage is quite subjective. For patients with a reduced

Ključne besede: granulocitna rezerva kostnega mozga; difuzni plazmocitom; deksametazon; prognoza; čas preživetja

Izvleček – Izhodišča. Potek difuznega plazmocitoma je različen. Nekateri bolniki umrejo v nekaj tednih, drugi preživijo več let. Za oceno prognoze se kljub pomanjklivostim največ uporabljala stopenjska klasifikacija, ki sta jo izdelala Durie in Salmon (5). V zadnjem času se za oceno prognoze priporoča določitev serumske koncentracije beta2 mikroglobulina. V literaturi nismo zasledili dela, ki bi ocenilo prognostični pomen obsega ukladiščenih nevtrofilcev v kostnem mozgu (granulocitne rezerve). Predpo-

neutrophil reserve chemotherapy is less appropriate since it reduces further the neutrophil reserve, which is a critical element of the host's defences against infection. The inclusion of urea, age and BMPC in the final model is in agreement with the results of other studies (6, 21). Because of the retrospective design of our study, serum beta2 microglobulin level, the most powerful of the currently available individual prognostic factors, was not included in analyses.

In conclusion, we find DT a simple test which is suitable for the clinical setting and could prove a useful tool in the evaluation of multiple myeloma. Further studies are required to verify its prognostic value, especially in relation to beta2 microglobulin and other newer prognostic variables.

References

1. Simonsson B, Kallander CFR, Brenning G et al. Biochemical markers in multiple myeloma: a multivariate analysis. *Br J Haematol* 1988; 69: 47–53.
2. Bataille R, Durie BGM, Grenier J, Sany J. Prognostic Factors and Staging in Multiple Myeloma: A Reappraisal. *J Clin Oncol* 1986; 4: 80–7.
3. Simonsson B, Kallander CFR, Brenning G, Killander A, Ahre A, Gronowitz JS. Evaluation of serum deoxythymidine Kinase as a marker in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1985; 61: 215–24.
4. Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE et al. Prognostic Value of Pretreatment Serum beta2 Microglobulin in Myeloma: A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1990; 75: 823–30.
5. Durie BGM, Salmon SE. A Clinical Staging System for Multiple Myeloma. Correlation of Measured Myeloma Cell Mass with Presenting Clinical Features, Response to Treatment and Survival. *Cancer* 1975; 36: 842–54.
6. Merlini G, Waldenstrom JG, Jayakar SD. A New Improved Clinical Staging System for Multiple Myeloma Based on Analysis of 123 Treated Patients. *Blood* 1980; 55: 1011–19.
7. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R et al. Bone Marrow histology in myeloma its importance in diagnosis, prognosis, classification and Staging. *Br J Haematol* 1982; 51: 361–75.
8. Durie BGM, Bataille R. Therapeutic implications of myeloma staging. *Eur J Haematol* 1988; 43: Suppl 51: 111–6.
9. Boggs DR. Physiology of neutrophil proliferation, maturation and circulation. *Clin Haematol* 1975; 4: 535–51.
10. Athens JW, Haab OP, Raab SO et al. Leukokinetic Studies IV the Total blood circulating and marginal granulocyte pools and the granulocyte turnover rate in normal subject. *J Clin Invest* 1961; 40: 989–95.
11. Gunz FW, Mani MK, Ravich RB et al. The use of etiocholanolone for the measurement of marrow granulocyte reserves. *Med J Aust* 1970; 1: 763–67.
12. Cream JJ. Prednisone-Induced Granulocytosis. *Br J Haematol* 1968; 15: 259–67.
13. Bohinjec J. Test funkcije kostnega mozga z deksametazonom. Disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 1971.
14. Durie BMG. Staging and Kinetics of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology* 1986; 13: 300–9.
15. Bohinjec J. test granulocitne rezerve kostnega mozga z deksametazonom pri razlikovanju prave nevtropenije od lažne. *Zdrav Vestn* 1977; 46: 399–401.
16. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 1973; 4: 643.
17. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO offset publication No 48, Geneva World Health Organisation 1979.
18. Salmon SE, Wampler SB. Multiple Myeloma: Quantitative Staging and Assessment of response with a Programmable Pocket Calculator. *Blood* 1977; 49: 379–89.
19. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
20. Peto R, Pike MC, Armitage P et al. Design and Analysis of Randomized Clinical Trials Requiring Prolonged Observation of Each Patient: II Analysis and Examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1–39.
21. Medical Research Councils Working Party on Leukemia in Adults. Prognostic features in the third MRC myelomatosis trial. *Br J Cancer* 1980; 42: 831–40.

stavljamo, da je granulocitna rezerva tem manjša, čim večje je kopičenje plazmocitomskih celic v kostnem mozgu. Zato bi imela njena ocena prognostični pomen.

Namen raziskave je bil ugotoviti: 1) Ali ima pri bolnikih z difuznim plazmocitomom ocena granulocitne rezerve kostnega mozga z deksametazonom (deksametazonski test, DT) kakšno prognostično vrednost. 2) Katere vrednosti izsledka DT najboljše ločijo bolnike v različne prognostične skupine. 3) kakšna je prognostična vrednost izsledkov DT v primerjavi z drugimi znanimi prognostičnimi kazalci.

Material in metode. V retrospektivno raziskavo smo vključili 75 bolnikov, ki smo jim na Hematološki kliniki v Ljubljani v obdobju od decembra 1969 do februarja 1983 ugotovili difuzni plazmocitom. Do časa analize so vsi bolniki umrli. Pri vseh smo pred pričetkom zdravljenja napravili DT. S testom vrednotimo porast absolutnega števila nevtrofilcev v krvi po intravenskem vbrizgu 8 mg deksametazona. Poleg običajnih preiskav ob ugotovitvi bolezni smo pri vseh izračunali tumorsko maso s pomočjo regresijskih enačb, ki sta jih razvila Durie in Salmon (18). Bolnikovo fizično zmogljivost smo ocenili po metodi, ki jo priporoča WHO (17).

V analizi preživetja smo krivulje preživetja primerjali med seboj s testom logrank in testom trenda. Korelacijo med posameznimi spremenljivkami smo izračunali s Spearmanovim koeficientom. Za identifikacijo spremenljivk, ki najbolj napovedo preživetje, smo napravili stopenjsko regresijsko analizo. Pred pričetkom analize smo spremenljivke z zelo asimetrično distribucijo transformirali z logaritmiranjem in tako zmanjšali asimetrijo na spremenljivo raven.

Rezultati. Glede starosti, spola in odstotka bolnikov v različnih razvojnih stopnjah po Duriju in Salmonu se naša skupina bolnikov ni bistveno razlikovala od tistih, ki jih navajajo v literaturi.

Mediana preživetja celotne skupine je bila 29 mesecev. Spol in vrsta zdravljenja nista vplivala na preživetje. Bolniki z Bence-Jonesovo vrsto plazmocitoma so umrli prej kot drugi ($p < 0,05$). Pri bolnikih, uvrščenih v tri skupine glede na izsledke DT ($> 2,9 \times 10^9/L$, $1-2,8 \times 10^9/L$, $< 1 \times 10^9/L$), smo ugotovili trend krajšanja preživetja od prve proti tretji skupini ($p < 0,001$). Z mejno vrednotjo DT $2 \times 10^9/L$ smo najboljše ($p < 0,001$) ločili bolnike v dve različni prognostični skupini. Mediana preživetja je bila v skupini z DT $> 2 \times 10^9/L$ 47 mesecev, v skupini z DT $< 2 \times 10^9/L$ pa 18,5 mesecev. Statistično pomembno korelacijo ($r_s = \pm 0,4 - \pm 0,7$, $p < 0,05$) s preživetjem smo ugotovili pri: DT, tumorski masi, Hb in sečnini. S stopenjsko regresijsko analizo enajstih prognostičnih kazalcev smo izbrali regresijski model s štirimi kazalniki (sečnina, DT, odstotek plazmatk v kostnem mozgu, starost bolnika). S tem modelom smo pojasnili 44,6% variance preživetja.

Zaključki. Ocena granulocitne rezerve kostnega mozga z deksametazonom sodi med pomembnejše prognostične kazalnike pri difuznem plazmocitomu. Potrebna bi bila prospektivna raziskava, ki bi pojasnila prognostično vrednost DT v primerjavi s serumsko koncentracijo beta2 mikroglobulina.

V tej številki so sodelovali

doc. dr. Dušan Andoljšek, dr. med., specialist internist, Hematološka klinika, Interne klinike, KC Ljubljana
 Majda Benedik-Dolničar, dr. med., specialistka pediatrija, Hematoonkološka klinika, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. Jože Bohinjec, dr. med., specialist internist, Ljubljana
 asist. mag. Dušan Butinar, dr. med., specialist nevrolog, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana
 doc. dr. Peter Černelč, dr. med., specialist internist, Hematološka klinika, Interne klinike, KC Ljubljana
 prof. Jože Faganel, Društvo hemofilikov Slovenije, Ljubljana
 doc. dr. Vladimir Jevtič, dr. med., specialist rentgenolog, Inštitut za diagnostično in intervencijsko radiologijo, KC Ljubljana
 Janko Kersnik, dr. med., specialist splošne medicine, ZD Kranjska Gora
 Jana Kralj, dipl. biol., specialistka medicinske biokemije, Hematološka klinika, Interne klinike, KC Ljubljana

Ljubiša Lukič, dr. med., specialist transfuziolog, Zavod R Slovenije za transfuzijo krvi, Ljubljana
 asist. mag. Uroš Mlakar, dr. med., specialist internist, hematološka klinika, Interne klinike, KC Ljubljana
 mag. Mojca Modic, dr. med., specialistka internistka, Hematološka klinika, Interne klinike, KC Ljubljana
 prof. dr. Franjo Pikelj, dr. med., specialist internist, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana
 prim. Jože Pretnar, dr. med., specialist internist, Hematološka klinika, Interne klinike, KC Ljubljana
 prof. dr. Martina Tomori, dr. med., specialistka psihiatrija, Center za mentalno zdravje, Psihiatrična klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. David B. Vodušek, dr. med., specialist nevrolog, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana
 mag. Matjaž Zwitter, dr. med., specialist radioterapevt, Onkološki inštitut Ljubljana
 Darja Žontar, dipl. biol., Hematološka klinika, Interne klinike, KC Ljubljana

Pregledni prispevek/General review

UPORABA V HEMATOLOGIJI DEJAVNIKA (GM-CSF), KI POSPEŠUJE NASTANEK GRANULOCITOV IN MAKROFAGOV

THE USE OF GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR (GM-CSF) IN
HAEMATOLOGY

Peter Černelč

Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 61000 Ljubljana

Prispelo 1993-06-03, sprejeto 1993-08-11, ZDRAV VESTN 1993; 62: 367-71

Ključne besede: neutropenija; aplastična anemija; akutna levkemija; mielodisplastični sindrom; presaditev kostnega mozga

Izvelek – Izhodišča. Človeški rekombinantni GM-CSF (rbGM-CSF) uspešno uporabljamo za zvečanje števila neutrofilcev in preprečevanje ali zdravljenje okužb pri bolnikih z neutropenijo zaradi aplastične anemije, mielokatekse, mielodisplastičnega sindroma, po zdravljenju s citostatiki in/ali ionizirajočim sevanjem pri akutnih levkemijah in presaditvi kostnega mozga.

Metode in rezultati. Pri bolnici z mielokatekso se je dve uri po podkožni injekciji 5 ug/kg rbGM-CSF (Leucomax, Sandoz/Schering-Plough) ali rbG-CSF (Neupogen, Amgen/F.Hoffmann-La Roche) povečalo število neutrofilcev do normalnih vrednosti, po 48-72 urah pa vrnilo na prvotno število. Dva starejša bolnika z akutno mieloblastno levkemijo in budo neutropenijo po intenzivnem citostatskem zdravljenju TAD (6-thioguanine, cytarabine, daunorubicin) smo zdravili s 5 ug/kg rbGM-CSF dnevno podkožno. Število neutrofilcev se je povečalo nad $0,5 \times 10^9/L$ 16. in 19. dan, nad $1,8 \times 10^9/L$ pa 18. in 21. dan. Pri kontrolni skupini 42 bolnikov z akutno mieloblastno levkemijo se je število neutrofilcev povečalo nad $0,5 \times 10^9/L$ povprečno 21. dan, nad $1,8 \times 10^9/L$ pa 27. dan. Pri bolnikih, ki so prejeli rbGM-CSF, se je povečalo število neutrofilcev v krvi do normalne vrednosti šest dni prej kot pri kontrolni skupini.

Enega bolnika z aplastično anemijo in enega z akutno limfoblastno levkemijo smo po presaditvi kostnega mozga zdravili s 5 ug/kg rbGM-CSF dnevno podkožno. Število neutrofilcev se je povečalo nad $0,5 \times 10^9/L$ 16. in 17. dan. Pri kontrolni skupini šestih bolnikov se je število neutrofilcev povečalo nad $0,5 \times 10^9/L$ povprečno 22. dan po presaditvi kostnega mozga, kar je okoli pet dni kasneje kot pri bolnikih, ki so prejeli rbGM-CSF. Pri bolniku z akutno mieloblastno levkemijo in neutropenijo po citostatskem zdravljenju in bolnici z akutno limfoblastno levkemijo po alogenični presaditvi kostnega mozga smo zdravljenje z rbGM-CSF prekinili zaradi zapletov.

Zaključki. Na osnovi naših izsledkov rbGM-CSF učinkovito poveča število neutrofilcev pri bolnikih z mielokatekso in pospeši dozorevanje neutrofilcev pri neutropenijah po citostatskem zdravljenju in alogenični presaditvi kostnega mozga.

Key words: neutropenia; aplastic anemia; acute leukaemia; myelodysplastic syndrome; bone marrow transplantation

Abstract – Background. The human recombinant GM-CSF (rbGM-CSF) has been used successfully to raise neutrophil count and prevent or control infection in patients with neutropenia due to aplastic anemia, myelokathexis, myelodysplastic syndrome, chemotherapy and/or radiotherapy in acute leukaemia and bone marrow transplantation.

Methods and results. In a patient with myelokathexis absolute neutrophil count (ANC) in the peripheral blood increased to normal value after 2 h after subcutaneous injection of 5 ug/kg rbGM-CSF (Leucomax, Sandoz/Schering-Plough) or rbG-CSF (Neupogen, Amgen/F.Hoffmann-La Roche), and returned to its previous level 49-72 h after the injection of rbCSF. In 2 elderly pts with acute myeloblastic leukaemia (AML) who were neutropenic after intensive chemotherapy TAD (6-thioguanine, cytarabine, daunorubicin) 5 ug/kg rbGM-CSF was given after chemotherapy subcutaneously once daily. ANC increased up to $0,5 \times 10^9/L$ after 16 and 19 days, up to $1,8 \times 10^9/L$ after 18 and 21 days. In control group of pts with AML ANC increased up to $0,5 \times 10^9/L$ after 21 days, and up to $1,8 \times 10^9/L$ after 27 days. RbGM-CSF accelerated the recovery of neutrophils by approximately 6 days.

In 1 pt with aplastic anemia (AA) and 1 pt with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) 5 ug/kg rbGM-CSF was given after allogeneic bone marrow transplantation subcutaneously once daily. ANC increased up to $0,5 \times 10^9/L$ after 16 and 17 days. In a control group of 6 pts after allogeneic bone marrow transplantation ANC increased up to $0,5 \times 10^9/L$ after 22 days. RbGM-CSF accelerated the recovery of neutrophils by approximately 5 days.

In 1 pt with AML who was neutropenic after intensive chemotherapy and 1 pt with ALL after allogeneic bone marrow transplantation rbGM-CSF therapy were discontinued because of adverse effects were.

Conclusions. These results demonstrated that rbGM-CSF could be used successfully to raise ANC in pt with myelokathexis and to accelerate the recovery of neutrophils in patients suffering from chemotherapy induced neutropenia, or after allogeneic bone marrow transplantation.

Uvod

Uspešno kultiviranje celic kostnega mozga (1, 2) v poltrdem agarju, kjer potomke ene matične celice kostnega mozga na istem mestu tvorijo kolonije celic, iz katerih nato posredno sklepamo na število usmerjenih matičnih celic, in napredek molekularne biologije je omogočilo nadaljno osamitev in kloniranje sprva mišjih, kasneje pa človeških rekombinantnih krvotvornih rastnih dejavnikov, ki pospešujejo nastanek kolonij.

Krvotvorne matične celice z delitvijo ohranjajo svoje število. Po delitvi se ena potomka dalje razvija, druga pa ostane matična celica. Iz pluripotente krvotvorne matične celice nastane, poleg matične celice, usmerjene v limfatično vrsto, še multipotentna mieločna matična celica. Iz slednje nastanejo v eritrocitno, megakariocitno-trombocitno in v granulocitno-makrofagno (monocitno) vrsto usmerjene matične celice. Za delitev in dozorevanje usmerjenih matičnih celic pa so potrebni določeni glikoproteini, ki so jih označili kot -dejavnik, ki pospešuje nastanek kolonij- (3) ali CSF (colony stimulating factor) (1, 2). Danes so nam na voljo za klinično uporabo eritropoetin (EP) in 4 rekombinantni človeški rhCSF (4): granulocitni (G-rhCSF); makrofagni (M-rhCSF); granulocitno-makrofagni (GM-rhCSF); in interleukin-3 (IL-3 ali multi rhCSF), ki pospešuje nastanek kolonij granulocitov, makrofagov, eozinofilcev, megakariocitov, celic rdeče vrste in mastocitov.

Posamezni CSF pa ne pospešujejo le delitev in dozorevanje usmerjenih matičnih celic, temveč pospešujejo tudi določene aktivnosti zrelih levkocitov. GM-CSF pospešuje po zajetju bakterij v granulocit proizvodnjo peroksida, izločanje lizocima in fagocitozo (5, 6). Poleg tega pa v sodelovanju s protitelesi pospešuje protitumorsko delovanje nevtrofilcev, eozinofilcev (7) in monocitov (8, 9). GM-CSF, ki je najbolj razširjen citokin v klinični uporabi, uspešno uporabljamo pri zdravljenju nevtropenij, okužb pri bolnikih s hudo nevtropenijo in/ali pomanjkljivim imunskim odzivom ter pri zmanjšanju neželenih učinkov zdravljenja s citostatiki in ionizirajočim sevanjem (tab. 1).

Tab. 1. Možnosti uporabe dejavnikov, ki pospešujejo nastanek kolonij.

Tab.1. Potential therapeutic applications of colony stimulating factors.

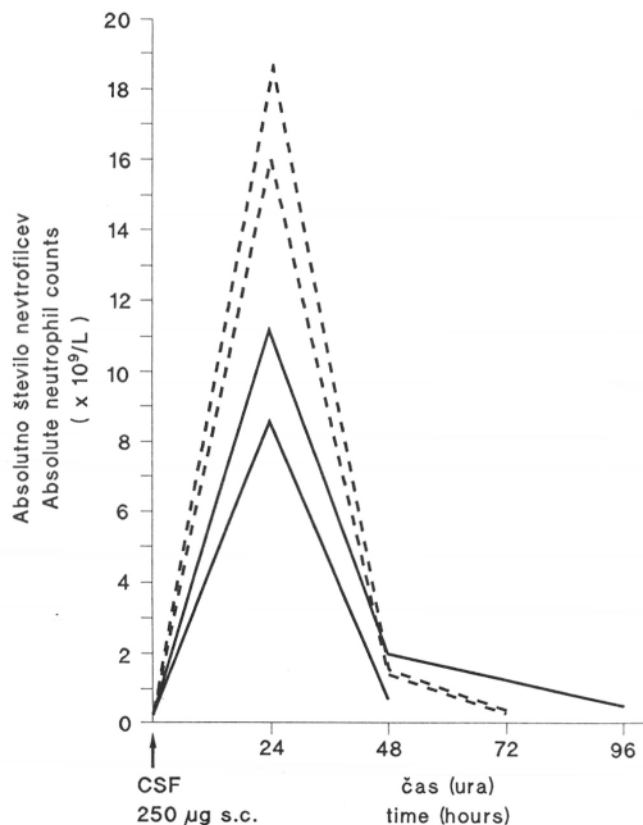
- Zdravljenje bolnikov z primarno nevtropenijo, idiopatično nevtropenijo in ciklično nevtropenijo
Treatment of patients with primary neutropenia, cyclic neutropenia, idiopathic neutropenia
- Zdravljenje bolnikov z aplastično anemijo in mielodisplastičnimi sindromi
Treatment of patients with aplastic anaemia and myelodysplastic syndrome
- Preprečevanje zaviralnega učinka zdravljenja s citostatiki in ionizirajočim sevanjem na kostni mozeg
Prevention of chemotherapy and/or radiation-induced myelosuppression
- Pospešitev obnove kostnega mozga po alogenični in avtologni presaditvi kostnega mozga,
Accelerate recovery after allogeneic or autologous bone marrow transplantation
- Povečanje števila matičnih celic v krvi ali kostnem mozgu
Facilitate stem cell collection (peripheral blood, bone marrow)
- Zdravljenje bolnikov s pomanjkljivo funkcijo nevtrofilcev
Treatment of patients with defective granulocyte functions
- Zdravljenje bakterijskih, glivičnih in virusnih okužb,
Treatment of infections (bacteria, fungal, viral)
- Povečanje obrambne sposobnosti pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo,
Enhance host defences in immunocompromised patients
- Povečanje občutljivosti levkemičnih celic na zdravljenje s citostatiki,
Chemosensitization of leukaemia to chemotherapy
- Povečanje protirakavega delovanja pri zdravljenju s citostatiki,
Enhance the antileukaemic effect of chemotherapy

Zdravljenje bolnikov s hudo nevtropenijo z rhGM-CSF

V nasprotju s hudo prirojeno nevtropenijo (Kostmannov sindrom), kjer je prekinjeno dozorevanje celic granulocitne vrste na stopnji promielocita in je zdravljenje z rhGM-CSF in rhG-CSF le delno

učinkovito, saj se poveča v večini primerov le število eozinofilcev, pa sta rhGM-CSF in rhG-CSF učinkovita pri kronični podedovani nevtropeniji ali mielokateksi. Za slednjo je značilna kronična nevtropenija s hipercelularnim kostnim mozgom in hipersegmentiranimi nevtrofilci, ki se ne izplavljajo v kri (10, 11).

Učinkovitost rhGM-CSF (Leucomax, Sandoz/Schering-Plough) sta preizkusila Bohinjec in Andoljšek (12) pri 37-letni bolnici z mielokatekso in hudo nevtropenijo (od $0,03-1,35 \times 10^9/L$) s pogostimi okužbami že leta 1991. Po 5 ug/kg (250 ug) rhGM-CSF podkožno se je že po dveh urah povečalo število nevtrofilcev, ki je po šestih urah doseglo $11 \times 10^9/L$, po 24 urah pa se je število nevtrofilcev zmanjšalo na vrednost pred pričetkom zdravljenja. Kasneje smo bolnico zaradi hudih okužb v presledkih še večkrat uspešno zdravili z rhGM-CSF in antibiotiki. Po osmih mesecih se je pri ponovnem zdravljenju pojavila neposredno po rhGM-CSF rdečina obraza in kože celega telesa, dušenje ter zmanjšanje krvnega tlaka. Po glukokortikoidih in kloropiraminu so težave prenehale. Zaradi tega smo pri ponovnih okužbah uporabljali rhG-CSF (Neupogen, Amgen/F.Hoffmann-La Roche) v enakih odmerkih (5 ug/kg), po katerem pa do sedaj nismo zasledili neželenih zapletov. Povečanje števila nevtrofilcev je bilo pri rhGM-CSF in rhG-CSF največje 24 ur po začetku zdravljenja in se je vrnilo na vrednost pred zdravljenjem po 48 urah oziroma v nekaterih primerih po 72 urah (sl. 1). Daljši učinek rhCSF, ki smo ga občasno zasledili, je lahko posledica dodatnega vpliva okužbe.



Sl. 1. Spreminjanje števila nevtrofilcev v krvi po podkožni injekciji GM-CSF (—) ali G-CSF (- - -) pri bolnici z mielokatekso.

Fig. 1. Neutrophil kinetics in peripheral blood after subcutaneous injection of GM-CSF (—) or G-CSF (- - -) in patient with myelodysplasia.

Podatek o ugodnem učinku zdravljenja mielokatekse z rhGM-CSF smo zasledili tudi v literaturi (13).

Učinkovito zdravljenje z rhGM-CSF v dnevni odmerkih od 150–1000 ug/m² so opisali (14) tudi pri hudih pridobljenih idiopatičnih

kroničnih nevtropenijah v obdobju okužbe. Pri vseh bolnikih se je povečalo število nevtrofilcev, poleg tega pa še število eozinofilcev in monocitov.

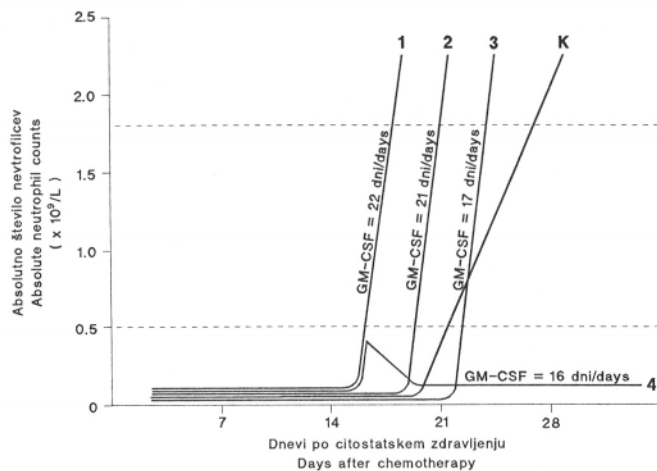
Zdravljenje bolnikov s hudo aplastično anemijo z rhGM-CSF

Aplastična anemija je bolezen, pri kateri je v ospredju pancitopenija pri aplastičnem oziroma močno hipoplastičnem kostnem mozgu. Pri mlajših bolnikih od 20 let, ki imajo na voljo dajalca in se z njim ujemajo v glavnih tkivnih antigenih, je najboljši način zdravljenja presaditev kostnega mozga (15). V primerih, ko pa bolnik nima ustreznega dajalca ali pa je starejši, pa se odločimo za zdravljenje s protilimfocitnim globulinom (16) in/ali anaboličnimi steroidi (oksimetolon). Zdravljenje je uspešno pri več kot polovici bolnikov. V nekaterih primerih je opisano uspešno zdravljenje s ciklosporinom ali pa presaditev nesorodnega, sicer skladnega dajalca kostnega mozga. V primerih, ko opisano zdravljenje ni uspešno, večina bolnikov umre zaradi hude okužbe ali krvavitve. Sposobnost rhGM-CSF, da spodbudi nastajanje predvsem granulocitov so preizkusili pri desetih bolnikih s hudo aplastično anemijo (17, 18). Z rhGM-CSF so zdravili v dnevnom odmerku 60–500 ug/m² 14 dni ter po 14 dnevni presledkih zdravljenje ponavljali. Število levkocitov se je povečalo za 2 do 8-krat, od tistega pred zdravljenjem pri vseh bolnikih. Nevtropenija se je popravila pri devetih bolnikih. Poleg nevtrofilcev se je v krvi povečalo tudi število eozinofilcev in monocitov ter število vseh granulocitov v kostnem mozgu. Učinek zdravljenja je izzvenel po nekaj dneh, če so zdravljenje prekinili, zato so priporočili neprekinjeno zdravljenje z rhGM-CSF.

Povečanje števila levkocitov med zdravljenjem z rhGM-CSF so pri otrocih in odraslih s hudo aplastično anemijo ugotovili tudi drugi avtorji (19, 20). Prve ugotovitve prospektivne študije (21) o uporabi rhGM-CSF pri hudi aplastični anemiji so potrdile, da se pri povečanju števila nevtrofilcev zmanjša pogostnost hudih okužb.

Zdravljenje bolnikov z akutno mieloično levkemijo z GM-CSF

Uspešnost sedanjega zdravljenja akutnih mieloičnih levkemij je omejena zaradi neželenih pojavov zdravljenja in v nekaterih primerih zaradi neobčutljivosti levkemičnih celic za citostatike. Že Loewenberg in Bauman (22) sta ugotovila veliko število receptorjev za GM-CSF na mieloičnih blastnih celicah. Kasneje so ugotovili (23), da GM-CSF poveča citotoksični učinek citozin-arabinozida na mieloične blastne celice ter da je večje število celic vstopilo v S-obdobje celičnega cikla ter so tako postale bolj dovzetne za delovanje citostatika (24, 25). Na osnovi teh ugotovitev je cilj uporabe rhGM-CSF pri zdravljenju akutnih mieloičnih levkemij spodbuditi mirujoče levkemične celice v celični cikel, ko postanejo bolj dovzetne za citostatike, predvsem pa pospešiti zorenje granulocitov po zdravljenju s citostatiki in tako zmanjšati dovzetnost za okužbo. Učinkovitost človeškega rekombinantnega rhGM-CSF (Leucomax, Sandoz/Schering-Plough) smo preizkusili za skrajšanje obdobja pancitopenije po intenzivnem citostatskem zdravljenju TAD (6-tiogvanin, citozin-arabinozid, daunorubicin) pri štirih starejših bolnikih (71, 74, 64, 82 let) z akutno mieloblastno levkemijo (M2 po FAB). S 400 ug rhGM-CSF dnevno podkožno smo pričeli zdraviti 24 ur po končanem citostatskem zdravljenju. Pri prvih dveh bolnikih se je število nevtrofilcev povečalo nad 0,5 × 10⁹/L 16. oziroma 19. dan in nad 1,8 × 10⁹/L 18. oziroma 21. dan po končanem citostatskem zdravljenju. Zapletov v zvezi z zdravljenjem z rhGM-CSF ni bilo. Pri kontrolni skupini 42 bolnikov v starosti od 17–65 (mediana 46) let z akutno mieloblastno levkemijo se je število nevtrofilcev povečalo nad 0,5 × 10⁹/L 21. dan in nad 1,8 × 10⁹/L 27. dan po končanem citostatskem zdravljenju (sl. 2).



Sl. 2. Primerjanje med povečanjem števila nevtrofilcev pri 4 bolnikih z akutno mieloblastno levkemijo (1–4), ki so prejeli GM-CSF in kontrolno skupino bolnikov z akutno mieloblastno levkemijo (K), ki GM-CSF niso prejeli.

Fig 2. Time to recovery of granulocytes in pts with acute myeloid leukemia in relation to the administration of GM-CSF (1–4) or control group (K) post chemotherapy.

Pri najmlajšem bolniku z akutno mieloblastno levkemijo in sočasno pljučno aspergilozo smo zdravljenje z rhGM-CSF prekinili 17. dan zaradi neželenih pojavov, kot so pleuralni izliv, prizadetosti jeter in ledvic z oteklami telesa in povečanjem serumskega kreatinina. Pojav je opisan pri starejših bolnikih, ki so prejeli velike dnevne odmerke rhGM-CSF kot sindrom povečane propustnosti kapilar (capillary leakage syndrome). Enak pojav občasno zasledimo tudi pri bolnikih z akutno levkemijo in hudo okužbo v obdobju pancitopenije po intenzivnem citostatskem zdravljenju tudi brez uporabe CSF. Zaplet je posledica prizadetosti kapilar in organov zaradi neželenega delovanja citostatikov in bakterijskih toksinov. Pri zadnjem bolniku se je število nevtrofilcev povečalo nad 0,5 × 10⁹/L 22. dan in nad 1,8 × 10⁹/L 24. dan po končanem citostatskem zdravljenju. Nekoliko kasneje zvečanje števila nevtrofilcev je bilo najverjetneje posledica predčasnega prenehanja zdravljenja z rhGM-CSF, kot tudi hudih zapletov in okužbe.

Popolno remisijo akutne levkemije smo dosegli pri treh bolnikih. Pri četrtem, najstarejšem bolniku z akutno mieloblastno levkemijo s citostatskim zdravljenjem nismo dosegli remisije bolezn, zaradi tega je bil porast nevtrofilcev med zdravljenjem z rhGM-CSF le nakazan (0,4 × 10⁹/L), vendar prav tako prej (16. dan) kot pri bolnikih, ki rhGM-CSF niso prejeli. Že nekaj dni po ukinitvi rhGM-CSF, se je število nevtrofilcev zmanjšalo na vrednost pred zdravljenjem z njim (sl. 2).

Prve izkušnje pri uporabi rhGM-CSF potrjujejo ugoden učinek na skrajšanje obdobja nevtropenije po citostatskem zdravljenju za okoli pet dni (sl. 2), medtem ko so nekateri drugi avtorji (26) ugotovili pri starejših bolnikih z AML po zdravljenju s citostatiki in rhGM-CSF večji odstotek popolnih remisij in skrajšanje obdobja nevtropenije za sedem dni. Ta ugotovitev pa je povezana z manjšo porabo antibiotikov in antimikotikov, s krajšim obdobjem zdravljenja v bolnišnici in ne nazadnje tudi z zmanjšanjem možnosti, da bolnik umre zaradi septičnega zapleta.

Zdravljenje bolnikov z mielodisplastičnimi sindromi z rhGM-CSF

Mielodisplastični sindromi (MDS) so skupina bolezn, za katere je značilno pomanjkljivo dozorevanje krvnih celic, napredujoča pancitopenija in pomanjkljiva funkcijska sposobnost zrelih krvnih

celic (27). Skupina (27) francoskih, ameriških in britanskih hematologov (FAB) so MDS razdelili glede na spremembe v krvi in v kostnem mozgu v pet podvrst: 1. refraktarna anemija (RA), 2. refraktarna anemija s prstanastimi sideroblasti (RAPS) ali pridobljena idiopatska sideroblastna anemija, 3. refraktarna anemija s presežkom blastnih celic (RAPB), 4. kronična mielomonocitna levkemija (KMMoL) in 5. refraktarna anemija s presežkom blastnih celic v transformaciji (RAPBT). Bolniki z MDS imajo pogoste okužbe in zaplete zaradi krvavitve, ki se pri dveh tretjinah bolnikov končajo s smrtjo, pri eni tretjini pa bolezen napreduje v akutno levkemijo. Bolnike z MDS zdravimo simptomatsko, ko imajo hujše težave. Poleg nadomestnega zdravljenja s transfuzijo krvi se je izkazalo v nekaterih primerih za učinkovito zdravljenje RA in RAPS s piridoksinom (28). Pri bolnikih z RAPB, KMMoL in RAPBT se odločimo za zdravljenje s citostatiki le pri pogostih okužbah in krvavitvah. V primerjavi s akutno levkemijo je zdravljenje MDS s citostatiki manj uspešno, če pa je uspešno, traja učinek le kratek čas. Presaditev kostnega mozga pride v poštev le pri mlajših od 40 let, ki imajo skladnega dajalca v HLA antigenih. Za spodbuditev nastajanja krvnih celic so preizkusili rhGM-CSF pri 16 bolnikih z MDS (29, 30). Z rhGM-CSF so zdravili v neprekinjeni venski infuziji 14 dni ter po 30-dnevnih presledkih zdravljenje ponavljali. Dnevni odmerki 30–120 ug/m² so zadostovali, da se je število levkocitov zvečalo do fizioloških vrednosti. Po več krogih zdravljenja se je povečalo število levkocitov pri vseh bolnikih, število trombocitov pa pri manj kot tretjini bolnikov, medtem ko ena petina bolnikov ni več potrebovala nadomestnega zdravljenja s transfuzijo eritrocitov (31).

Pri prospektivnem randomiziranem kliničnem preizkusu, ki je potekal v več centrih pri 130 bolnikih z RA, RAPS, RAPB in KMMoL, so ugotovili povečanje števila levkocitov pri večini bolnikov, ki so prejeli rhGM-CSF, in tudi pogostnost hudih okužb je bila manjša kot pri skupini bolnikov, ki rhGM-CSF niso prejeli (32). Napredovanje MDS v akutno levkemijo ni bilo statistično pomembno večje pri bolnikih, ki so prejeli rhGM-CSF, kot pri tistih, ki ga niso prejeli. Podobno so ugotovili tudi drugi avtorji (33–35), medtem ko so poročila o pogostejšem napredovanju MDS v akutno levkemijo pri RAPBT in KMMoL z večjim številom monoblastov (36) oziroma pri tistih bolnikih z MDS, ki so imeli več kot 14% blastov v kostnem mozgu (4), osamljena.

Čeprav zdravljenje z rhGM-CSF zveča število levkocitov pri večini bolnikov z MDS, pri nekaterih pa tudi število trombocitov, ne učinkuje pa na rakavo spremenjeni klon celic, ga uporabljamo predvsem pri bolnikih s hudo nevtropenijo in pogostimi okužbami, v kombinaciji s citostatiki pa poveča učinkovitost slednjih.

Uporaba rhGM-CSF po presaditvi kostnega mozga

Presaditev kostnega mozga je omogočila uporabo zelo velikih odmerkov citostatikov in ionizirajočega sevanja pri uničenju kostnega mozga, s tem pa se je povečalo število hudih okužb v obdobju, ko presajeni kostni mozeg še ni pričel delovati. Obnovitev kostnega mozga je hitrejša po alogenični presaditvi kot pa po avtologni (37).

Vpliv rhGM-CSF so ugotavljali (38) s prospektivno randomizirano študijo v petih evropskih transplantacijskih centrih pri skupini 57 bolnikov z akutno mieloblastno levkemijo, akutno limfoblastno levkemijo, mielodisplastičnimi sindromi in aplastično anemijo po presaditvi kostnega mozga. Bolniki, ki so jih zdravili z rhGM-CSF so imeli statistično pomembno manj zapletov v obliki pljučnic, antibiotike so prejeli povprečno šest dni manj, imeli so statistično značilno večje število levkocitov, nevtrofilcev in monocitov kot bolniki, ki rhGM-CSF niso prejeli.

Učinkovitost človeškega rekombinantnega rhGM-CSF (Leucomax, Sandoz/Schering-Plough) smo preizkusili za skrajšanje obdobja pancitopenije po alogenični presaditvi kostnega mozga pri bolniku s hudo aplastično anemijo in dveh bolnicah z akutno

limfoblastno levkemijo (ALL). S 400 ug rhGM-CSF dnevno podkožno smo pričeli zdraviti 24 ur po presaditvi. Pri bolniku z aplastično anemijo se je število nevtrofilcev povečalo nad 0,5×10⁹/L 16. dan, pri prvi bolnici z ALL 17. dan, pri drugi bolnici, pri kateri smo zaradi zapletov za nekaj dni zdravljenje z rhGM-CSF prekinili pa 22. dan. Pri skupini šestih bolnikov z ALL, AML in kronično mieloično levkemijo, ki niso prejeli rhGM-CSF, pa se je število nevtrofilcev povečalo nad 0,5×10⁹/L od 15. do 31. dne (mediana 22. dan) po presaditvi kostnega mozga.

Prve izkušnje pri uporabi rhGM-CSF potrjujejo ugoden učinek na skrajšanje obdobja nevtropenije po presaditvi kostnega mozga za okoli pet dni.

Zaključki

GM-CSF, ki je najbolj razširjen citokin v klinični uporabi, uspešno uporabljamo pri zdravljenju hudih nevtropenij, okužb pri bolnikih s hudo nevtropenijo in/ali pomanjkljivim imunskim odzivom ter pri zmanjšanju neželenih učinkov zdravljenja s citostatiki in ionizirajočim sevanjem.

Na osnovi izsledkov v literaturi in naših izkušenj se pri uporabi rhGM-CSF obdobje hude nevtropenije po citostatskem zdravljenju pri AML in po alogenični presaditvi kostnega mozga skrajša za okoli pet dni. Slednje pa je povezano s krajšo uporabo antibiotikov in antimitotikov, krajšim obdobjem zdravljenja v bolnišnici in ne nazadnje tudi z zmanjšanjem možnosti, da bolnik umre zaradi septičnega zapleta.

Literatura

- Bradley TR, Metcalfe D. The growth of mouse bone marrow cells in vitro. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1966; 44: 287–300.
- Pluznik DH, Sachs L. The induction of clones of normal mast cells by a substance from conditioned medium. *Exp Cell Res* 1966; 43: 553–63.
- Bohinjec J. Kultura celic kostnega mozga v poltrdem agarju. Uporabnost v klinični hematologiji. VI. Sodobna interna medicina. Ljubljana, 1980: 9–28.
- Nimer SD. The use of colony-stimulating factors in primary hematologic disorders. *Cancer* 1992; 70: Suppl 4: 921–7.
- Golde DW. Overview of myeloid growth factors. *Sem Hematol* 1990; 27: Suppl 3: 1–7.
- Sullivan R, Fredette JP, Socinski M et al. Enhancement of superoxide anion release by granulocytes harvested from patients receiving granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 1989; 71: 475–9.
- Vadas MA, Nicola NA, Metcalf D. Activation of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity of human neutrophils and eosinophils by separate colony-stimulating factors. *J Immunol* 1983; 130: 795–9.
- Suzu S, Yokota H, Yamada M, et al. Enhancing effect of human monocytic colony-stimulating factor on monocyte tumoricidal activity. *Cancer Res* 1989; 49: 5913–7.
- Smith PD, Lamerson CL, Wong HL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates human monocyte accessory cell function. *J Immunol* 1990; 144: 3829–34.
- Zuelzer WW. Myelokathexis – A form of chronic granulocytopenia. Report of case. *N Engl J Med* 1964; 270: 694–704.
- Bohinjec J. Myelokathexis: chronic neutropenia with hyperplastic bone marrow and hypersegmented neutrophils in two siblings. *Blut* 1981; 42: 191–6.
- Bohinjec J, Andoljšek D. Neutrophil-releasing activity of recombinant human GM-CSF in myelokathexis. *Br J Haematol* 1992; 82: 169–72.
- Hess U, Ganser A, Schnuerch HG, et al. Myelokathexis treated with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF). *Br J Haematol* 1992; 80: 254–6.
- Ganser A, Ottmann OG, Erdmann H, Schulz S, Hoelzer D. The effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on neutropenia. *Ann Intern Med* 1989; 111: 887–92.
- Gluckman E. Current status of bone marrow transplantation of severe aplastic anemia: a preliminary report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Transplant Proc* 1987; 19: 2597–9.
- Champlin RE, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1983; 308: 113–8.
- Vadhan-Raj S, Buescher S, LeMaistre A, et al. Stimulation of hematopoiesis in patients with bone marrow failure and in patients with malignancy by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1988; 72: 134–41.
- Schuster MW, Liu Et, Solberg LA, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for aplastic anemia (AA): preliminary results of a multi-center randomized controlled trial. *Blood* 1991; 76 (suppl): 117; 47a.

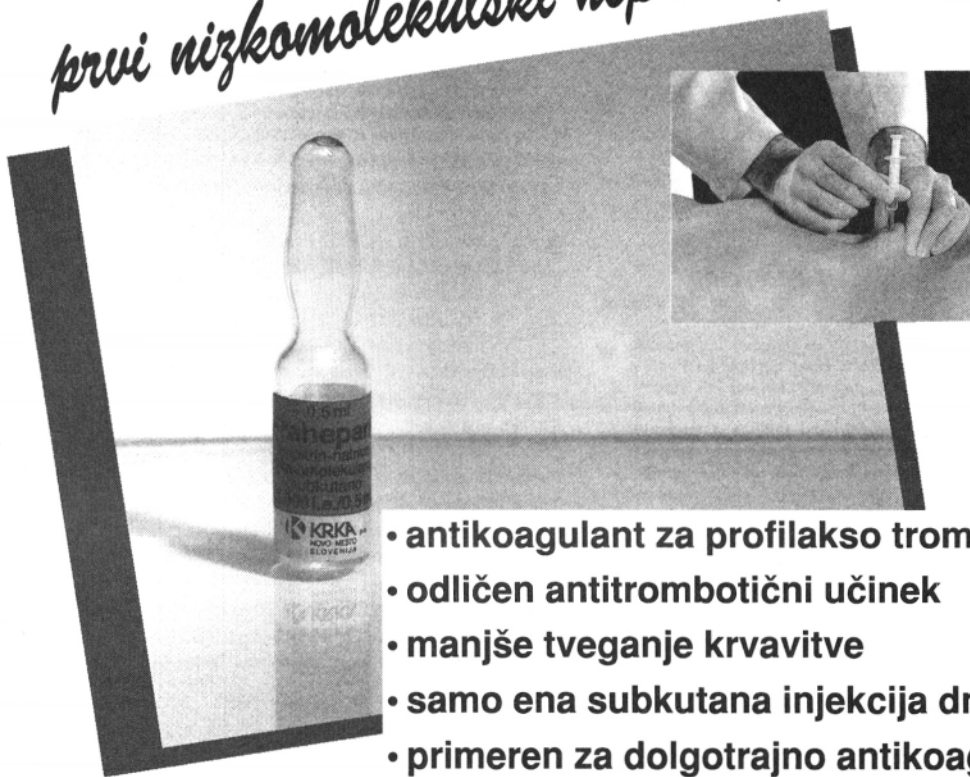
19. Champlin RE, Nimer SD, Ireland P, et al. Treatment of refractory aplastic anemia with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1989; 73: 694-9.
20. Graham EC, Stieff CA, Oette DH, Nathan DG. A phase I/II trial of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for children with aplastic anemia. *Blood* 1990; 76: 1077-82.
21. Schuster MW, Liu ET, Solberg LA, Stadtmauer, Bennett JM, Israel RJ. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for aplastic anemia: preliminary results of a multi-center randomized controlled trial. *Blood* 1990; 76: 177a.
22. Loewenberg B, Bauman JGJ. Further results in understanding the subpopulation structure of AML; clonogenic cells and their progeny identified by differentiation markers. *Blood* 1985; 66: 1225-32.
23. Cannistra SA, Groshek P, Griffin JD. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the cytotoxic effects of cytosine arabinoside in acute myeloblastic leukemia and in the myeloid blast crisis phase of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 1989; 3: 328-34.
24. Aglieta M, Pasquino P, Sanavio F, et al. Modulation of the kinetic status of haemopoietic cells: a possible new approach to the use of molgramostim (GM-CSF) in oncology. In: Gorin NC, Ed. Molgramostim GM-CSF: Possibilities and perspectives. London: Royal Society of Medicine Services Ltd, 1992; pp 65-71.
25. Hiddemann W, Kiehl M, Zuehlsdorf M, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin-3 enhance the incorporation of cytosine arabinoside into the DNA of leukemic blasts and the cytotoxic effect of clonogenic cells from patients with acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1992; 19: 31-9.
26. Buechner T, Hiddemann W, Koenigsmann M, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor after chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia at higher age or after relapse. *Blood* 1991; 78: 1190-6.
27. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99.
28. Černelč P, Mlakar U. Naše izkušnje pri zdravljenju refraktarne anemije in refraktarne anemije s prstanastimi sideroblasti s piridoksinom. *Zdrav vestn* 1990; 59: 457-459.
29. Vadhan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, et al. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1545-52.
30. Vadhan-Raj S, Buescher S, LeMaistre A, et al. Stimulation of hematopoiesis in patients with bone marrow failure and in patients with malignancy by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1988; 72: 134-41.
31. Vadhan-Raj S, Hittelman WN, LeMaistre A, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome with recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-follow up. *Blood* 1988; 72: 465a, 137a.
32. Schuster MW, Larson RA, Thompson JA, Coiffier B, Bennette JM, Isreal RJ. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for myelodysplastic syndromes (MDS): Results of a multi-center randomized controlled trial. *Blood*; 76 (suppl): 318a.
33. Antin JH, Smith BR, Holmes W, Rosenthal DS. Phase I/II study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1988; 72: 705-13.
34. Thompson JA, Lee DJ, Kidd P, et al. Subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome: toxicity, pharmacokinetic, and hematologic effects *J Cancer Oncol* 1989; 7: 628-37.
35. Willemze R. Haematopoietic growth factor therapy for patients with myelodysplasia at low risk for leukaemia. *Br J Haematol* 1992; 82: 56.
36. Ganser A, Volkens B, Greher J, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome-a phase I/II trial. *Blood* 1989; 75: 31-7.
37. Goldman JM, Apperley, Jones L, et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myelogenous leukaemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 202.
38. De Witte T, Gratwohl A, Van Der Lely N, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) in bone marrow transplanta-

FRAHEPAN[®]

injekcije 3000 i.e./0,5 ml

subkutano

prvi nizkomolekulski heparin pri nas



- antikoagulant za profilakso trombembolij
- odličen antitrombotični učinek
- manjše tveganje krvavitve
- samo ena subkutana injekcija dnevno
- primeren za dolgotrajno antikoagulacijsko tromboprofilakso

Oprema

20 ampul po 3000 i.e./0,5 ml

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



tovarna zdravil, p.o., Novo mesto, Slovenija

Pregledni prispevek/Review article

CIKLOSPORIN V KLINIČNI HEMATOLOGIJI

CYCLOSPORIN IN CLINICAL HAEMATOLOGY

Jože Pretnar¹, Mojca Modic¹, Majda Benedik-Dolničar², Matjaž Zwitter³

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

² Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 61105 Ljubljana

³ Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-04-16, sprejeto 1993-08-06, ZDRAV VESTN 1993; 62: 373–6

Gljučne besede: ciklosporin; presaditev kostnega mozga; aplastična anemija; imunske pogojene in maligne krvne bolezni; multipla rezistenca za citostatike

Izvleček – Izhodišča. Ciklosporin je imunosupresivna učinkovina, ki ga v hematologiji uporabljamo predvsem pri presaditvi kostnega mozga. Učinkovit je tudi pri zdravljenju imunskih in nekaterih malignih limfoproliferativnih bolezni. Potencialno področje zdravljenja s ciklosporinom je preprečevanje pridobljene rezistence za citostatike pri hematoloških neoplazmah.

Zaključki. Avtorji prikazujejo pregled literature o uporabi ciklosporina pri boleznih krvi in krvotvornih organov. V poštev pribaja predvsem pri zdravljenju aplastične anemije, medtem ko so poročila o uporabi pri drugih boleznih zgolj posamična. Prikazujejo tudi lastne izkušnje s ciklosporinom pri presaditvi kostnega mozga in zdravljenju aplastične anemije.

Uvod

Ciklosporin (Cs) je ciklični polipeptid iz 11 amino kislin, ki so ga osamili iz glivice *Tolypocladium inflatum*. Je učinkovit zaviralec imunskega odziva. Deluje selektivno na limfatično vrsto, predvsem na citotoksične limfocite T in limfocite T-celice pomagalke (CD4). V celici zavira nastajanje interleukina 2, ki je proliferacijski dejavnik limfocitov T, tvorbo receptorjev za interleukin 2 in zmanjša sintezo interferona gama. V manjši meri vpliva tudi na proliferacijo limfocitov B in na makrofage, bodisi direktno ali pa preko limfocitov T (1). Cs je učinkovito imunosupresivno zdravilo, ki ga že dvajset let uporabljamo pri presajanju organov in tkiv. Obsežen pregled o lastnostih, farmakokinetiki, klinični uporabi v transplantaciji in neželenih stranskih učinkih so v slovenski literaturi objavili Drinovec in sodelavci (2). Čeprav Cs predvsem preprečuje imunski odziv v času antigenske stimulacije, ima učinek tudi pri že vzpostavljeni imunski reakciji. V klinični hematologiji Cs uporabljamo predvsem pri presaditvi kostnega mozga (PKM) za preprečevanje akutne reakcije presadka proti gostitelju (aGVHD), vse pogosteje pa tudi pri zdravljenju nekaterih avtoimunskih in drugih bolezni krvi in krvotvornih organov.

Key words: cyclosporin; bone marrow transplantation; aplastic anemia; immune and malignant blood disorders; multiple drug resistance

Abstract – Background. Cyclosporin is immunosuppressive drug used in haematology mostly in bone marrow transplantation. It seems useful also in the treatment of some immune and lymphoproliferative blood diseases. It is also efficient in the prevention of acquired multi drug resistance.

Conclusions. Article is a review of literature on cyclosporin in blood diseases. It is used mostly in aplastic anemia, while experiences in other blood disorders are limited. Authors present also own experiences with cyclosporin in bone marrow transplantation and in aplastic anemia.

Ciklosporin pri presaditvi kostnega mozga

Pri PKM s presadkom poleg matičnih krvotvornih celic vnesemo v organizem tudi imunske celice – limfocite T. Le ti lahko sprožijo aGVHD. Reakcija je pogosta in brez imunosupresivnih ukrepov v velikem odstotku smrtna. Glede na razširjenost in stopnjo prizadetosti posameznih organov jo razdelimo na štiri stopnje. Reakcijo lahko preprečimo z odstranjevanjem limfocitov T iz presadka »in vitro«, pogosteje pa uporabljamo imunosupresivna zdravila. V obdobju pred Cs so bili to predvsem glukokortikoidi (GK) in metotreksat. Kljub imunosupresivnemu zdravljenju pa je še vedno okrog 50% bolnikov po PKM zbolelo za aGVHD. Obširneje smo o PKM že poročali (3). Z uvedbo Cs, običajno v kombinaciji z metotreksatom ali GK, se je delež aGVHD skoraj razpolovil, poleg tega pa pri taki kombinaciji reakcija poteka v lažji obliki in je zato smrtnost znatno manjša (4). Poleg aGVHD lahko pride tudi do kronične reakcije presadka proti gostitelju (kGVHD). Le ta je posledica proliferacije limfocitov T, ki so nastali iz presajenih matičnih krvotvornih celic. kGVHD je lahko omejena in prizadene le en organ, ali pa razširjena in poleg kože in jeter prizadene še slinavke in solzne žleze. kGVHD je

pogostejša pri tistih bolnikih, ki so po PKM dobivali Cs manj kot pet mesecev. Zdravljenje s kombinacijo Cs, GK in azatioprina je običajno uspešno (5).

V Ljubljani izvajamo PKM od leta 1989. Doslej smo opravili 15 alogeničnih PKM. Pri vseh smo uporabili za preprečevanje aGVHD kombinacijo Cs in metotreksata. Cs pričnemno dajati en dan pred PKM, metotreksat pa na dan +1, +3, +6 in +11 po PKM. Po 50 dneh odmerka Cs postopno zmanjšujemo za 5% na teden in zdravilo po pol leta ukinemo (4). V primeru, da vseeno pride do aGVHD, bolnika zdravimo z GK, zdravljenje s Cs pa nadaljšamo do popolne umiritve reakcije. Pogostnost aGVHD in kGVHD pri naših bolnikih je prikazana v tabeli 1.

Tab. 1. Pogostost aGVHD in kGVHD pri 15 bolnikih z alogenično presaditvijo KM na Kliničnem Centru v Ljubljani.

Tab. 1. Incidence of aGVHD and cGVHD in 15 patients with bone marrow transplantation in University Medical Centre Ljubljana.

Bolnik Patient	Diagnoza Diagnosis	Datum PKM BMT date	aGVHD aGVHD	kGVHD cGVHD	Izhod Outcome
NS	KML CGL	24. 1. 1989	I	razširjena extensive	živ > 50 m alive
HM	AML	1. 6. 1989	0	0	živ > 40 m alive
KJ	AML	9. 9. 1989	0	/	umrl m +2 dead
JA	KML CGL	30. 10. 1989	III	/	umrl m +2 dead
OM	KML CGL	20. 9. 1990	II	lokalizirana limited	živ > 30 m alive
VŠ	MM	22. 11. 1990	II	/	umrl m +3 dead
ŽA	KML CGL	11. 4. 1991	0	0	živ > 24 m alive
MM	AA	15. 10. 1991	II	0	živ > 18 m alive
JD	ALL	21. 11. 1991	I	lokalizirana limited	živ > 17 m alive
VM	ALL	5. 3. 1992	I	0	živ > 12 m alive
ŠM	AA	7. 4. 1992	III	0	živ > 11 m alive
IS	AML	21. 5. 1992	I	0	živ > 10 m alive
PE	AML	1. 10. 1992	0	0	živ > 5 m alive
LI	KML CGL	3. 12. 1992	0	0	živ > 4 m alive
PF	KML CGL	27. 1. 1993	0	/	živ > 2 m alive

Kratice: KML – kronična mieločna levkemija, AML – akutna mieloblastna levkemija, MM – multipli mielom, AA – aplastična anemija, ALL – akutna limfoblastna levkemija. Abreviations: CGL – chronic granulocytic leukemia, AML – acute myeloblastic leukemia, MM – multiple myeloma, AA – aplastic anemia, ALL – acute lymphoblastic leukemia.

Pri naših bolnikih ni bilo nobenih znakov aGVHD v 40 %, medtem ko smo hujšo klinično obliko (III ali IV) ugotovili le pri dveh bolnikih. Pri dveh bolnikih je prišlo do omejene kGVHD in pri enem do razširjene. Noben od bolnikov ni umrl zaradi posledic GVHD. Dva bolnika sta umrla zaradi intersticijske pljučnice, eden pa zaradi fulminantnega hepatitisa B.

Ciklosporin pri aplastični anemiji in pri čisti aplastični anemiji

Aplastična anemija (AA) je posledica okvare krvotvorne matične celice. Bolezen je lahko idiopatična ali pa posledica zunanji dejavnikov. V dokajšnjem odstotku sodelujejo pri nastanku AA

imunski mehanizmi. Zlasti huda oblika AA je v velikem odstotku smrtna bolezen. Pri mlajših bolnikih, ki imajo dajalca, je PKM zdravljenje izbora. Pri bolnikih z lažjo obliko, pri starejših bolnikih ali takih brez dajalca KM, je pogosto učinkovito imunosupresivno zdravljenje. Najučinkovitejše izgleda zdravljenje z antilimfocitnim globulinom (ALG) ali z velikimi odmerki GK (6, 7). Po odkritju Cs so opisani številni primeri uspešnega (8, 9) pa tudi neuspešnega zdravljenja s Cs (10). Običajno so s Cs zdravili šele potem, ko običajno zdravljenje ni bilo uspešno (11, 12). V randomizirani študiji (13) so primerjali učinkovitost zdravljenja z ALG in Cs pri poprej nezdravljenih bolnikih. Ugotovili niso nobene razlike med obema načinoma zdravljenja glede uspeha in preživetja. Tong in sodelavci (14) poročajo o in vivo in in vitro učinku Cs pri hudi okvari KM, tako pri na novo zdravljenih bolnikih kot tudi pri tistih, ki so bili neuspešno zdravljeni z ALG. Zdi se, da Cs deluje na drugem prijemališču kot ALG. Z randomizirano multicentrično študijo so ugotovili, da je kombinacija Cs, ALG in GK v velikih odmerkih učinkovitejša od kombinacije ALG in GK, in da je mogoče zdravljenje izbora za bolnike, pri katerih PKM ne pride v poštev (15).

Na Hematološki kliniki Internih klinik Zaloška in Hematoonkološki kliniki Pediatrične klinike Kliničnega centra smo zdravili s Cs doslej 5 bolnikov s hudo AA. Bolniki niso imeli pogojev za PKM in so bili vsi prej neuspešno zdravljeni vsaj z eno vrsto imunosupresivnih zdravil. Uspehi zdravljenja so prikazani v tabeli 2.

Tab. 2. Učinkovitost zdravljenja s Cs pri bolnikih s hudo aplastično anemijo na Kliničnem centru Ljubljana.

Tab 2. Effect of cyclosporin in patients with severe aplastic anemia treated in University Medical Centre Ljubljana.

Bolnik Patient	Trajanje bolezni Disease duration	Učinek zdravljenja s Cs Response to cyclosporin
VM	10 let years	minimalen minimal
KA	9 let years	delen partial
MM	3 leta years	popolen complete
ŽM	2 leti years	minimalen minimal
VJ	1 leto year	neuspešen failure

Popoln učinek – normalna krvna slika. Delen – krvna slika ni povsem normalna, vendar bolnik ne potrebuje nadomestnega zdravljenja s krvnimi pripravki. Minimalen – zmanjša se potreba po transfuzijah krvi. Neuspešen – ni nobenega odziva.

Complete response – normal blood counts. Partial – improvement in blood counts without need for transfusions. Minimal – reduced need for transfusions. Failure – unchanged blood counts and unchanged need for transfusion (13).

Čista aplastična anemija (ČAA) je še redkejša bolezen kot AA. Akutna oblika je običajno prehodna in jo ugotovimo včasih kot posledico virusnih okužb., zlasti pri bolnikih s pododgovno sferocitozo. Kronična oblika je lahko prirojena ali pa pridobljena. Slednjo pogosto ugotovimo pri timomih in pri limfoproliferativnih boleznih, predvsem kronični limfocitni levkemiji. Imunosupresivno zdravljenje z GK je večinoma uspešno. V literaturi je precej opisov posamičnih primerov uspešnega pa tudi neuspešnega zdravljenja s Cs pri bolnikih, pri katerih so bili GK neučinkoviti (16–18). Opisani so tudi prehodni učinki zdravljenja s Cs pri prirojeno ČAA – Blackfan Diamondova anemija (19, 20).

Ciklosporin pri drugih citopenijah

Cs je lahko učinkovit pri zdravljenju akutne imunske trombotopenije pri bolnikih, ki so rezistentni na običajno zdravljenje (21, 22). Prav tako so opisani primeri učinkovitega zdravljenja imunskih nevtropenij (23). Glede na to, da te bolezni običajno

uspešno zdravimo z GK ali drugimi imunosupresivnimi zdravili, je poročil o uspešnosti zdravljenja s Cs malo.

Zdravljenje koagulacijskih inhibitorjev s ciklosporinom

Včasih pride do nastanka protiteles proti koagulacijskim beljakovinam, najpogosteje proti faktorju VIII. Bolezen je lahko idiopatična ali pa v sklopu avtoimunskih bolezni. Včasih se pojavi v nosečnosti. Bolezen ima sliko klasične hemofilije. Zaradi prisotnih inhibitorjev zdravljenje s koncentratu faktorja VIII v običajnih odmerkih ni učinkovito. Opisan pa je primer uspešnega zdravljenja tega stanja s Cs (24).

Ciklosporin pri malignih boleznih krvi in krvotvornih organov

S poizkusi in vitro so ugotovili protiproliferacijski učinek Cs pri T-celični kronični limfocitni levkemiji in limfomu. S Cs na osnovi teh dognanj poizkušajo zdraviti limfoproliferativne bolezni celic – T, kot npr. fungoidno mikrozo in Sezaryjevo bolezen. Pri večini bolnikov, ki so bili rezistentni na običajno zdravljenje s citostatiki in ionizirajočim žarki, so s Cs dosegli klinično izboljšanje bolezni, predvsem zmanjšanje kožnih infiltratov (25, 26). O remisijah po zdravljenju s Cs poročajo tudi pri zdravljenju napredovale Hodgkinove bolezni (27), angioimunoblastne limfadenopatije (28) in Langerhansove histiocitose (29).

Drugo potencialno področje Cs v onkohematologiji je preprečevanje pridobljene rezistence malignih celic na nekatere citostatike. Raziskovanje teh mehanizmov postaja eno najbolj aktivnih področij raziskovanja v onkologiji. Laboratorijske raziskave so odkrile povezavo med rezistenco za citostatike in ekspresijo MDR 1 (multiple drug resistance) gena in njegovega produkta membranskega glikoproteina (PgP). Le ta deluje kot črpalka in znižuje koncentracijo citostatikov v celici. Inhibitorji kalmodulina – najpomembnejša sta verapamil in Cs – zavirajo ekspresijo MDR 1 gena in PgP in s tem povrnejo občutljivost malignih celic za citostatike (30). Učinkovitost zdravljenja s Cs pri rezistentnih hematoloških neoplazmah so potrdili že klinično. Sonneveld in Nooter sta ugotovila pri bolniku z akutno mieloblastno levkemijo v relapsu znižano koncentracijo citostatika v levkemičnih celicah. Po ponovnem sočasnem zdravljenju z istimi citostatiki in Cs je klon levkemičnih celic začasno izginil (31). Podobno so ugotovili tudi pri zdravljenju bolnikov z napredovalim rezistentnim difuznim plazmocitomom (32).

Zaključek

Cs je imunosupresivno zdravilo, ki ga v hematologiji uporabljamo predvsem pri preprečevanju aGVHD po PKM. V poštev pa pride tudi pri nekaterih verjetno imunskih krvnih boleznih, predvsem AA in ČAA. Učinkovitost pri drugih boleznih ni preverjena, čeprav je v posameznih primerih uspešen. V poštev prihaja tudi pri nekih pomembnih vlogah pri zdravljenju nekaterih rezistentnih hematoloških neoplazem, saj je inhibitor sinteze PgP, ki povzroča sekundarno rezistenco za citostatike.

Literatura

1. Thomson AW. Immunological effects of cyclosporin A. In: Bach JF ed. T-cell-directed immunointervention. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1993: 26–50.
2. Drinovec J, Čizman B, Kandus A, Malovrh M. Ciklosporin. Zdrav Vestn 1989; 58: 81–7.
3. Pretnar J, Bohinjec M, Černelc P, Lukić L, Zwitter M. Presaditev kostnega mozga pri zdravljenju levkemij – naše prve izkušnje. Zdrav Vestn 1990; 59: 265–7.
4. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after bone marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med 1986; 314: 729–35.
5. Bacigalupo A, Maiolino A, van Lint MT et al. Cyclosporin A and chronic graft versus host disease. Bone Marrow Transplantation 1990; 6: 341–4.
6. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia – pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. N Engl J Med 1982; 306: 645–52.
7. Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. N Engl J Med 1983; 308: 113–8.
8. Wisloff F, Godal HC. Cyclosporine in refractory severe aplastic anemia. N Engl J Med 1985; 312: 1193–3.
9. Stryckmans PA, Dumont JP, Velu T, Debusscher L. Cyclosporine in refractory severe aplastic anemia. N Engl J Med 1984; 310: 655–6.
10. Porwit A, Panayotides P, Mansson E, Oesby E, Hast R, Reizenstein P. Cyclosporine A treatment in four cases of aplastic anemia. Blut 1987; 54: 73–8.
11. Totterman TH, Hoglund M, Bengtsson M, Simonsson B, Almqvist D, Killander A. Treatment of pure red-cell aplasia and aplastic anemia with cyclosporin: Long-term clinical effects. Eur J Haematol 1989; 42: 126–33.
12. Lazzarino M, Morra E, Canevari A et al. Cyclosporine in the treatment of aplastic anaemia and pure red-cell aplasia. Bone Marrow Transplantation 1989; 4: 165–7.
13. Esperou H, Devergie A, Lehn P, Lallemand A, Gluckman E. A randomized study comparing cyclosporin A and antithymocyte globulin for treatment of severe aplastic anemia. Nouv Rev Fr Hematol 1989; 31: 65–8.
14. Tong J, Bacigalupo A, Piaggio G et al. Severe aplastic anemia (SAA): response to cyclosporin A (CyA) in vivo and in vitro. Eur J Haematol 1991; 46: 212–6.
15. Frichofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. N Engl J Med 1991; 324: 1297–304.
16. Totterman TH, Nissell J, Killander A, Gahrton G, Loennqvist B. Successful treatment of pure red-cell aplasia with cyclosporin. Lancet 1984; 340: 693–3.
17. Debusscher L, Paridaens R, Stryckmans P, Delwiche F. Cyclosporine for pure red cell aplasia. Blood 1985; 65: 249–9.
18. Christen R, Morant R, Fehr J. Cyclosporin – A therapy of pure red cell aplasia in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Eur J Haematol 1989; 42: 303–7.
19. Leonard EM, Raefsky E, Griffith P, Kimball J, Nienhuis AW, Young NS. Cyclosporin therapy of aplastic anaemia, congenital and acquired red cell aplasia. Br J Haematol 1989; 72: 278–84.
20. Splain J, Berman BW. Cyclosporin A treatment for Diamond-Blackfan anemia. Am J Hematol 1992; 39: 208–11.
21. Hill W, Landgraf R. Successful treatment of amegakaryocytic thrombocytopenic purpura with cyclosporine. N Engl J Med 1985; 312: 1060–1.
22. Kelsey PR, Schofield KP, Geary CG. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) treated with cyclosporine. Br J Haematol 1985; 60: 197–8.
23. Sella C, Catalano L, Alfinito F, Derosa G, Vaglio S, Rotoli B. Cyclosporin A in adult onset cyclic neutropenia. Br J Haematol 1988; 68: 137–8.
24. Boda Z, Harsfalvi J, Pecze K, Rak K. Acquired haemophilia due to factor VIII inhibitor with severe haemorrhages in a 46-year-old woman successfully treated with cyclosporin A. Thromb Haemost 1987; 58: 552–2.
25. Totterman TH, Scheynius A, Killander A, Danersund A, Alm GV. Treatment of therapy-resistant Sezary syndrome with Cyclosporin A: suppression of pruritus, leukemic T cell activation markers and tumor mass. Scand J Haematol 1985; 34: 196–203.
26. Street ML, Muller Sa, Pittelkow MR. Cyclosporine in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 1084–9.
27. Zwitter M, Drinovec J, Dubravčič M et al. Cyclosporine may alleviate B symptoms and induce remission of heavily pre-treated Hodgkin's disease: A preliminary report. Ann Intern Med 1987; 106: 843–4.
28. Murayama T, Imoto S, Takahashi T, Ito M, Matozaki S, Nakagawa T. Successful treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia with cyclosporin A. Cancer 1992; 69: 2567–70.
29. Mahmoud HH, Wang WC, Murphy SB. Cyclosporine therapy for advanced Langerhans cell histiocytosis. Blood 1991; 77: 721–5.
30. Twentyman PR. A possible role for cyclosporins in cancer chemotherapy. Anticancer Res 1988; 8: 985–5.
31. Sonneveld P, Nooter K. Reversal of drug-resistance by cyclosporin-A in a patient with acute myelocytic leukemia. Br J Haematol 1990; 75: 208–11.
32. NSonneveld P, Durie BGM, Lokhorst HM et al. Modulation of multidrug – resistant multiple myeloma by cyclosporin. Lancet 1992; 340: 255–9.

Adalat: zdravilo s širokim obzorjem na voljo v več kot sto državah sveta



V pričakovanju kometa (fotograf M. Sennet)

Upanje

Srcu vpliva na vse človekovo delo, razvedrilo, smeh, veselje ..., skratka na vse naše življenje.

Zato si srce zasluži posebno pozornost in zaščito. Zavarujmo ga. Z Adalatom.



Adalat vpliva upanje srčnim bolnikom:

- zmanjšuje obremenjenost srca, ščiti pred napadi angine pektoris
- neposredno vpliva na koronarne arterije
 - zmanjša nevarnost nastanka ateroskleroze
 - zelo učinkovit, bolniki ga tudi med dolgotrajnim zdravljenjem dobro prenašajo

*Naše manjše
za naše bolnike*

Adalat kapsule: (kapsula vsebuje 10 mg nifedipina). **Indikacije:** angina pektoris, arterijska hipertenzija, akutna hipertenzivna kriza. **Kontraindikacije:** Nosečnost. O uporabi med dojenjem ni podatkov. Pri izraziti hipotenziji je potrebna previdnost. Adalat se ne sme uporabljati pri kardiovaskularnem šoku.

Bayer 

Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

Strokovni prispevek/Professional article

NAŠE IZKUŠNJE PRI ZDRAVLJENJU AKUTNE LIMFOBLASTNE LEVKEMIJE ODRASLIH

THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN ADULTS

Mojca Modic, Uroš Mlakar

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

Prispelo 1992-04-10, sprejeto 1993-05-07, ZDRAV VESTN 1993; 62: 377-80

Ključne besede: akutna limfoblastna levkemija; zdravljenje

Key words: acute lymphoblastic leukemia; treatment

Izvleček – Izhodišča. Zdravljenje akutne limfoblastne levkemije je pri odraslih manj uspešno kot pri otrocih. Popolno remisijo dosežemo pri odraslih v 61 do 85% in tri- do petletno trajanje remisije v 35%. Hoteli smo prikazati in oceniti dva različna načina zdravljenja akutne limfoblastne levkemije pri odraslih, ki jih izvajamo na Hematološki kliniki v Ljubljani.

Abstract – Background. The prognosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults is far worse than that in children in terms of induction complete remission (61–85%) and leukemia-free survival from 3 to 5 years (35%). Two different combination chemotherapy were studied in our institute.

Material in metode. Od junija 1982 do septembra 1991 smo zdravili 39 odraslih bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo na dva različna načina: 26 bolnikov po shemi DOP (daunorubicin, vinkristin, prednison), 13 bolnikov po shemi DOCMP (daunorubicin, vinkristin, ciklofosamid, metotreksat, prednison).

Methods. From June 1982 to September 1991 39 adult patients with ALL were treated with two different combination chemotherapy: 26 patients with regimen DOP (daunorubicin, vincristine, prednisone) and 13 patients with regimen DOCMP (daunorubicin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate, prednisone).

Rezultati in zaključki. Pri bolnikih, ki smo jih zdravili po shemi DOP, smo dosegli remisijo v 77%, v skupini DOCMP pa v 92%. Odstotek doseženih remisij v obeh skupinah ni bil statistično pomembno različen. Prav tako način zdravljenja ni vplival na trajanje remisije oziroma preživetje bolnikov. Zdravljenje po shemi DOCMP je intenzivnejše in dokaj zapleteno, zaradi česar je trajanje zdravljenja v bolnišnici daljše kot pri DOP. Pri zdravljenju po shemi DOP pa so pogostejši neželeni učinki visokih odmerkov prednisona.

Results and conclusion. In the DOP group 77% of patients achieved complete remission, in the DOCMP group the remission rate was 92%. The percentage of remission, remission duration and survival were not significantly different between two groups. Regimen DOCMP is quite aggressive and complicate. The duration of hospitalisation in this group was longer than in DOP. In the DOP group serious side effects of high dose prednisone were recorded.

Uvod

Zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) pri odraslih je manj uspešno kot pri otrocih. Pri otrocih dosežemo popolno remisijo z intenzivnim citostatičnim zdravljenjem v več kot 95% (1) in tri do petletno preživetje brez znakov bolezni v 80–90% (2). Popolno remisijo dosežemo pri odraslih v 61–85% (3) in tri do petletno trajanje remisije v 35% (2). Prav tako so pri odraslih bolj izraženi neželeni učinki zdravljenja s citostatiki. Smrtnost v obdobju indukcijskega zdravljenja je pri odraslih 10%, pri otrocih pa samo 3% (4).

Na prognozo ALL pri odraslih vpliva poleg načina zdravljenja tudi vrsta drugih dejavnikov. Prognostično neugodni dejavniki glede trajanja popolne remisije so: starost bolnika več kot 35 let, število levkocitov v krvi več kot $30 \times 10^9/L$, čas v katerem dosežemo popolno remisijo, daljši od štirih tednov, in imunološka različica null-ALL (5–7). Poznamo štiri glavne imunološke različice ALL: common-ALL (60% bolnikov z ALL), T-ALL (20%), B-ALL (5%) in

null-ALL (15%) (8). Prognostično najugodnejši sta T-ALL in common ALL, najneugodnejša pa null-ALL. Bolniki, pri katerih ugotovimo enega ali več neugodnih prognostičnih dejavnikov, sodijo v skupino z velikim tveganjem.

Zdravljenje ALL obsega štiri obdobja: 1) indukcija remisije, 2) konsolidacija remisije, 3) preprečevanje levkemije centralnega živčevja in 4) vzdrževanje remisije. S preprečevalnim zdravljenjem levkemije osrednjega živčevja zmanjšamo verjetnost ponovitve ALL v osrednjem živčevju od 20–60% na 5–10% (6). Po zaključeni konsolidaciji se lahko v določenih primerih namesto običajnega vzdrževalnega zdravljenja s citostatiki odločimo za presaditev kostnega mozga. V obdobju prve remisije pride v poštev alogenična ali autologna presaditev kostnega mozga le pri odraslih bolnikih z velikim tveganjem. Poročajo, da se s tem zveča verjetnost petletnega preživetja brez znakov bolezni na 42% (10). Kljub slabšim uspehom je presaditev kostnega mozga v obdobju druge remisije edini način zdravljenja za doseg dolge remisije. Tri do petletno preživetje se tu s presaditvijo poveča od manj kot 5% na 20% (2).

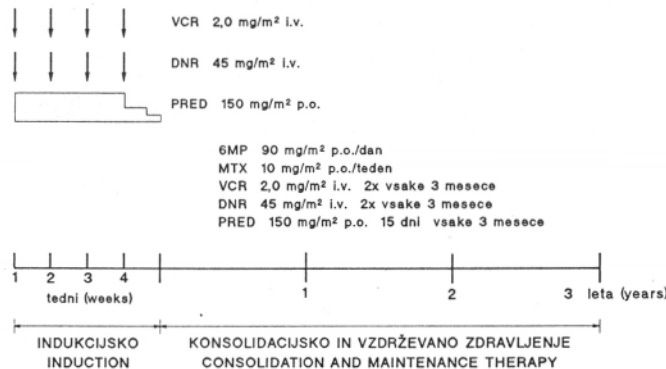
Namen našega dela je prikaz in ocena dveh različnih načinov zdravljenja ALL pri odraslih, ki ju izvajamo na Hematološki kliniki v Ljubljani.

Bolniki in zdravljenje

Od junija 1982 do septembra 1991 smo na Hematološki kliniki v Ljubljani zdravili 39 bolnikov z ALL na dva različna načina: 26 bolnikov po shemi DOP (11 v obdobju od 1982 do 1991, 13 bolnikov pa po shemi DOCMP (protokol EORTC – 06861) v obdobju od 1988 do 1991. Mediana starost bolnikov v skupini DOP je bila 29 let (razpon 16–47), v skupini DOCMP pa 37 let (razpon 18–65). V prvi skupini je bilo deset moških in šestnajst žensk, v drugi skupini pa trije moški in deset žensk.

Diagnozo ALL smo opredelili na osnovi pregleda krvnega razmaza in punktata kostnega mozga, barvanega po metodi May-Grunwald-Giemsa. Upoštevali smo tudi izsledke citokemičnih reakcij s PAS (Periodic Acid Schiff) in peroksidazo. Po priporočilu skupine francoskih, ameriških in britanskih hematologov (FAB) smo razlikovali tri podvrste ALL: L1, L2, L3 (12). Pri 35 bolnikih smo limfoblastom določili celična imunološka znamenja in tako opredelili naslednje imunološke različice ALL: common-ALL, T-ALL, B-ALL, in null-ALL.

Pri zdravljenju po shemi DOP smo za indukcijo remisije uporabili: daunoblastin 45 mg/m² i.v. enkrat tedensko, vinkristin (Oncovin) 2 mg/m² i.v. enkrat tedensko in prednizon 150 mg/m² p.o. dnevno. Po doseženi remisiji smo nadaljevali s preprečevanjem levkemije v centralnem živčevju: obsevanje glave (24 Gy) in trije petdnevni krogi zdravljenja z ametofterinom (Methotrexat) 10 mg/m² /dan (dva dni intratekalno in tri dni p.o.). Remisijo smo vzdrževali s 6-merkaptopurinom 90 mg/m²/dan p.o. in ametofterinom 10 mg/m² p.o. enkrat tedensko. Na vsake tri mesece smo izvedli 15 dnevno reindukcijsko zdravljenje z istimi zdravili in odmerki kot v obdobju indukcije (sl. 1).



Sl. 1. Indukcijsko, konsolidacijsko in vzdrževalno zdravljenje ALL po shemi DOP.

VCR – vinkristin; DNR – daunorubicin; PRED – prednizon; MTX – metotreksat; 6MP – 6 merkaptopurin

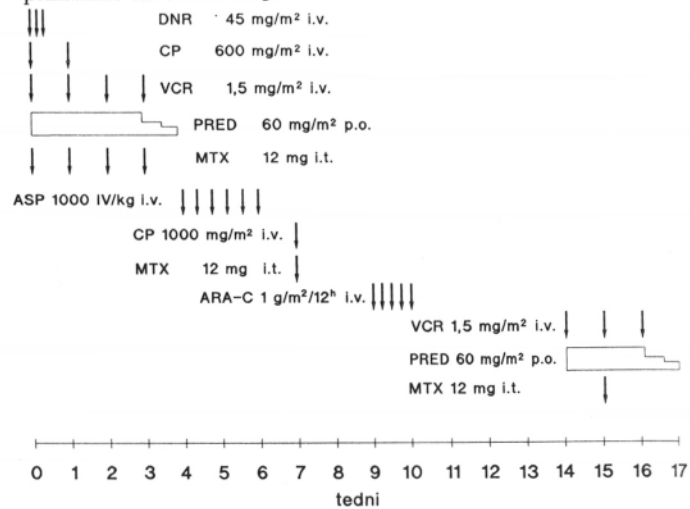
Fig. 1. Induction, consolidation and maintenance therapy of ALL with combination chemotherapy DOP.

VCR – vincristine; DNR – daunorubicin; PRED – prednisone; MTX – methotrexate; 6MP – 6-mercaptopurine

Po protokolu DOCMP smo za indukcijo remisije uporabili: daunoblastin, ciklofosfamid, vinkristin, prednizon in ametofterin. Po doseženi remisiji smo v obdobju konsolidacije zdravili z: L-asparaginazo, ciklofosfamidom, ametofterinom, Ara-C, vinkristinom in prednizonom. Temu je sledilo profilaktično obsevanje centralnega živčevja in nato vzdrževalno zdravljenje. Vzdrževalno zdravljenje je bilo sestavljeno iz dveh obdobji: intenzivno vzdrževanje in -nizko- vzdrževanje. V prvem obdobju smo uporabljali naslednja zdravila: prednizon, vinkristin, doksorubicin, BCNU,

ciklofosfamid, 6-merkaptopurin, ametofterin, aktinomycin D. V obdobju nizkega vzdrževanja pa smo zdravili s 6-merkaptopurinom, ametofterinom, vinkristinom in prednizonom.

Zdravljenje po protokolu DOCMP vključno z odmerki zdravil je prikazano na sliki 2 in 3.

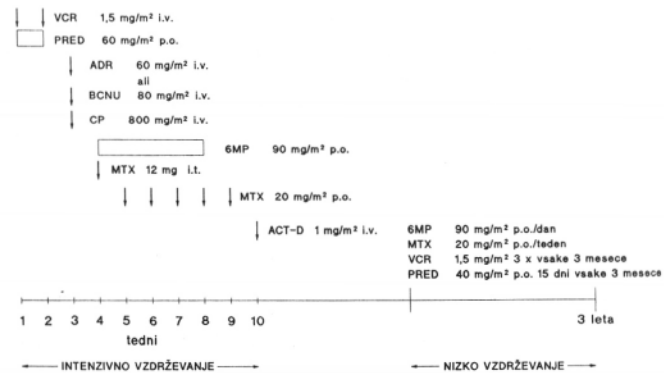


Sl. 2. Indukcijsko in konsolidacijsko zdravljenje ALL po protokolu DOCMP.

DNR – daunorubicin; CP – ciklofosfamid; VCR – vinkristin; PRED – prednizon; MTX – metotreksat; ASP – asparaginaza; ARA-C – citozinarabinozid

Fig. 2. Induction and consolidation therapy of ALL with combination chemotherapy DOCMP.

DNR – daunorubicin; CP – cyclophosphamide; VCR – vincristine; PRED – prednisone; MTX – methotrexate; ASP – asparaginase; ARA-C – cytarabine



Sl. 3. Vzdrževalno zdravljenje ALL po protokolu DOCMP.

VCR – vinkristin; PRED – prednizon; ADR – adriamicin; BCNU – BCNU; CP – ciklofosfamid; MTX – metotreksat; ACT-D – aktinomycin D; 6MP – 6 merkaptopurin

Fig. 3. Maintenance therapy of ALL with combination chemotherapy DOCMP.

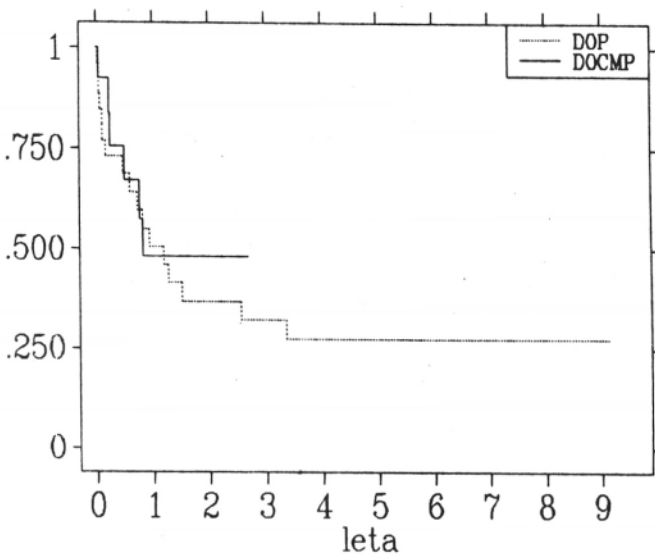
VCR – vincristine; PRED – prednisone; ADR – adriamycin; BCNU – BCNU; CP – cyclophosphamide; MTX – methotrexate; ACT-D – actinomycin D; 6MP – 6-mercaptopurine

Celotno zdravljenje ALL je trajalo po obeh shemah tri leta. V času aplazije kostnega mozga, ki je nastopila po indukcijskem zdravljenju, so bolniki prejeli transfuzije eritrocitov in trombocitne plazme. Okužbe pa smo zdravili z antibiotiki in antimikotiki. Popolno remisijo smo opredelili kot nenavzočnost kliničnih znakov bolezni pri normalni krvni sliki in normocelularnem kostni

mozeg z manj kot 5 % blastnih celic. Trajanje preživetja smo opredelili kot čas od pričetka zdravljenja do smrti. Trajanje remisije pa smo merili s časom od ugotovitve remisije do relapsa ALL. Statistično analizo smo napravili na računalniku IBM PC/AT. Uporabili smo statistični paket BMDP. Verjetnost povezave med številom doseženih remisij in načinom zdravljenja smo ugotavljali s Hi-kvadrat testom na nivoju statistične pomembnosti $p < 0,05$. Pri tem smo upoštevali Yates-ovo korekcijo HI-kvadrat testa (13). Za prikaz trajanja preživetja in trajanja remisij pri bolnikih, zdravljenih na določen način, smo uporabili krivulje preživetja (14). Krivulje preživetja smo primerjali med seboj z logrank testom (15) na nivoju $p < 0,05$. Da bi izključili vpliv neenakomerne porazdelitve prognostičnih dejavnikov med obema skupinama bolnikov, smo pri primerjavi krivulj preživetja uporabili tudi stratificirano analizo (16). Pri tem smo od prognostičnih dejavnikov upoštevali starost bolnikov, število levkocitov v krvi in imunološko različico ALL.

Rezultati

V skupini 39 bolnikov z ALL smo dosegli remisijo v 82%. Odstotek remisij (77%), pri bolnikih, ki smo jih zdravili po shemi DOP, ni bil statistično pomembno ($p > 0,05$) različen od tistega v skupini DOCMP (92%). Način zdravljenja prav tako ni vplival na trajanje remisije oziroma preživetja (sl. 4). Tudi po izključitvi vpliva neenake navzočnosti prognostičnih dejavnikov v obeh skupinah bolnikov (stratificirana analiza) nismo zasledili razlik v trajanju preživetja in remisije.



Sl. 4. Krivulji preživetja bolnikov z ALL, zdravljenih po shemi DOP in DOCMP.

Fig. 4. Survival curves in ALL patients treated with DOP and DOCMP combination therapy.

Ocenili smo tudi zaplete pri obeh načinih zdravljenja. V skupini DOCMP so umrli trije bolniki zaradi sepse v obdobju aplazije kostnega mozga po citostatskem zdravljenju. Od teh je eden umrl v obdobju indukcijskega, dva pa v obdobju konsolidacijskega zdravljenja.

Pri zdravljenju po shemi DOP so v indukcijskem obdobju umrli trije bolniki: prvi zaradi sepse v času aplazije, drugi zaradi obilne hemoptoe in tretji zaradi erozivnega gastritisa z obilno krvavitvijo. Opazovali smo tudi dve psihozi po glukokortikosteroidih in eno depresivno reakcijo. En bolnik je v času psihoze napravil samomor. Od ostalih zapletov zdravljenja v skupini DOP smo ugotovili še: osteoporozo s patološkimi prelomi vretenc hrbtnice (ena

bolnica), steroidni diabetes (trije bolniki), periferno polinevropatijo po vinkristinu (dva bolnika).

Pri obeh načinih zdravljenja smo opazovali reverzibilno alopecijo kot posledico zdravljenja s citostatiki. V obdobju preprečevanja levkemije centralnega živčevja ni bilo večjih zapletov.

Razpravljanje

Pred več kot desetimi leti so ugotovili, da pri zdravljenju z vinkristinom, prednizonom in antraciklinskim citostatikom dosežemo remisijo pri odraslih bolnikih z ALL v do 75 % (17). Do danes se učinkovitost indukcijskega zdravljenja ni bistveno povečala. Z zdravljenjem po shemi DOP so Blacklockova in sod. dosegli popolno remisijo pri 17 od 19 bolnikov (11). Podobne izsledke (77%) smo imeli s tem zdravljenjem tudi pri naših bolnikih. Čeprav je bil odstotek remisij pri bolnikih zdravljenih po shemi DOCMP (92%), večji kot pri DOP, razlika ni bila statistično pomembna. Tudi drugi so s podobnimi kombinacijami citostatikov dosegli podobne rezultate. Nemška kooperativna skupina je pri 162 bolnikih dosegla remisijo v 77,8% (3), italijanska pa pri 293 bolnikov v 79,2% (18).

Danes poskušajo z intenzivnejšim konsolidacijskim in vzdrževalnim zdravljenjem doseči čim daljše trajanje remisije. Predvidevajo, da bi se tako povečal odstotek bolnikov z dolgimi remisijami (>5 let), ki so potencialno ozdravljeni. Čeprav je zdravljenje v konsolidacijskem in vzdrževalnem obdobju pri DOCMP intenzivnejše kot pri DOP, nismo ugotovili pomembne razlike v preživetju in trajanju remisije med obema načinoma zdravljenja. Morda je temu vzrok premajhno število bolnikov ali prekratek čas opazovanja DOCMP skupine.

Protokol DOCMP je dokaj zapleten. Zaradi večje intenzivnosti je tudi čas zdravljenja v bolnišnici daljši kot pri DOP. Čeprav je zdravljenje po protokolu DOP enostavno, so tu navzoči resni neželeni učinki visokega odmerka glukokortikoidov (psihoza, diabetes, osteoporozo in krvavitev iz prebavil).

Menimo, da bi bilo treba nadaljevati s primerjalno študijo obeh načinov zdravljenja. Z daljšim opazovanjem in večjim številom bolnikov, predvsem v skupini DOCMP, bi izključili možen vpliv majhnega vzorca na izsledke statistične analize. To bi olajšalo odločitve glede izbora načina zdravljenja pri posameznih bolnikih.

Literatura

- Gustavsson G, Garwicz S, Hertz H et al. A population-based study of childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed from July 1981 through June 1985 in the five nordic counties. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 781-8.
- Butturini A, Gale RP. Chemotherapy versus transplantation: II. Acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1989; 74: 337-9.
- Hoelzer D, Thiel E, Loffler H et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 1984; 64: 38-47.
- Stryckmans P, Debusscher L. Chemotherapy of adults acute lymphoblastic leukaemia. In Bailliere, *s Clinical Haematology* 1991; 4: 115-30.
- Hoelzer D, Thiel E, Loffler H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-31.
- Clarkson B, Ellis S, Little C et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Semin Oncol* 1985; 12: 160-0.
- Stryckmans P, Marie JP, Suci S et al. Therapy for adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: randomization of induction and consolidation therapies (preliminary results of EORTC study 58791). *Haematology and Blood Transfusion* 1987; 30: 130-6.
- Champlin R, Golde DW. The Leukemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 12th ed. Vol 2. New York: McGraw Hill, 1991: 1552-59.
- Hoelzer D, Thiel E, Loffler H et al. Risk groups in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology and Blood Transfusion* 1987; 30: 104-10.
- Wingard JR, Piantadosi S, Sara R et al. Allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8 (5): 820-30.
- Blacklock HA, Matthews JRD, Buchanan JG, Ockelford PA, Hill RS. Improved survival from acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults. *Cancer* 1981; 48: 1931-5.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of acute leukemias. *British J of Haematology* 1976; 33: 451-58.

13. Petz B. Osnovne statističke metode za nematematičare. Zagreb: SNL, 1981: 235–95.
14. Kaplan in Meier 1958 Kaplan E L, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
15. Peto R, Pike M C, Armitage P et al. Design and Analysis of Randomized Clinical Trials Requiring Prolonged Observation of Each Patient: II Analysis and Examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1–39.
16. Dixon W J, Brown M B, Engelman L, Jennrich R I. *BMDP Statistical Software Manual*. Berkeley: University of California press, 1990: 755–8.
17. Willemze R, Hillen H, Hartgring-Groeneveld CA, Haanen C. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults: a retrospective study of 41 patients (1970–1972). *Blood* 1975; 46: 823–4.
18. Baccarani M, Corbelli G, Amadori S et al. Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients. *Blood* 1982; 60: 667–84.

ERRATA CORRIGE

V številki 7–8 Zdravniškega vestnika je prišlo na strani 314 pri računalniški obdelavi besedila do neljube napake, zaradi katere so v rubriki V tej številki so sodelovali izpadle črke ž. Prav tako se je ista napaka pojavila na strani 356. Na strani 355 je pravilno ime avtorice Maja Primic-Žakelj.

Uredništvo Zdravniškega vestnika se prizadetim avtorjem opravičuje in rubriko V tej številki so sodelovali ponovno objavlja.

V številki 7–8 Zdrav Vestn 1993; 62: 277–360 so sodelovali:

prof. dr. Lidija Andolšek-Jeras, dr. med., specialistka ginekologinja in porodničarka, Ginekološka klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. Zoran Arnež, dr. med., specialist kirurg, Klinika za plastično kirurgijo in opeklino, KC Ljubljana
 prof. dr. Stjepan Bunta, dr. med., specialist dermatovenerolog, Ljubljana
 prof. dr. Jože Drinovec, dr. med., specialist internist, Krka Novo mesto
 asist. dr. Tone Gabrijelčič, dr. med., specialist kirurg, Klinika za kirurgijo srca in ožilja, KC Ljubljana
 Franjo Gulič, dr. med., specialist internist, Interni oddelek, SB Maribor
 prof. dr. Srečko Herman, dr. med., specialis ortoped, Ortopedska klinika, KC Ljubljana
 mag. Irena Hočevnar-Boltežar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, KC Ljubljana
 prof. dr. Martin Janko, dr. med., specialist nevropsihiater, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana
 prof. dr. Marjan Jerše, dr. med., specialist internist, Ljubljana
 prof. dr. Miroslav Kališnik, dr. med., Inštitut za histologijo in embriologijo, MF Ljubljana
 mag. Franc Kandare, dr. med., specialist internist, Inštitut za pljučne bolezni in TBC Golnik
 prof. dr. Miran Kenda, dr. med., specialist internist, Center za bolezni srca in ožilja, KC Ljubljana
 asist. mag. Miro Kosin, dr. med., specialist kirurg, Klinika za kirurgijo srca in ožilja, KC Ljubljana
 Katja Makarovič, klinična psihologinja, Svetovalni center za otroke in mladostnike Ljubljana
 asist. Mojca Matičič, dr. med., specialistka internistka, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana

Marija Mulej, dr. med., specialistka internistka, Interni oddelek, SB Jesenice
 asist. Igor Muzlovič, dr. med., specialist internist, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana
 prof. dr. Franjo Pikelj, dr. med., specialist internist, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana
 prof. dr. Dražigost Pokorn, dr. med., specialist higijene, Inštitut za higieno, MF Ljubljana
 doc. dr. Marjan Premik, dr. stom., specialist ortodont, specialist socialne medicine in organizacije zdravstva, Inštitut za socialno medicino, MF Ljubljana
 asist. mag. Maja Primic-Žakelj, dr. med., specialistka epidemiologije, Onkološki inštitut, Epidemiološka enota Ljubljana
 asist. dr. Janez Primožič, dr. med., specialist pediater, Pediatrični oddelek kirurških strok, KC Ljubljana
 Damjan Radosavljevič, dr. med., Ortopedska klinika, KC Ljubljana
 mag. Maja Sočan, dr. med., specialistka internistka, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana
 asist. mag. Majda Sušec-Michieli, dipl. biol., Inštitut za biomedicinsko informatiko, MF Ljubljana
 Janez Tasič, dr. med., specialist internist, Interni oddelek, SB Celje
 asist. mag. Janez Tomažič, dr. med., specialist internist, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana
 prof. dr. Jože Trontelj, dr. med., specialist nevrolog, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana
 prof. dr. David B. Vodusek, dr. med., specialist nevrolog, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana
 prof. dr. Vito Vrbič, dr. stom., specialist za ustne bolezni in parodontopatije, Stomatološka klinika, KC Ljubljana
 prof. dr. Miha Žargi, dr. med., specialist otorinolaringolog, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, KC Ljubljana

V članku Enotni slovenski obrazec za obremenitveno testiranje (Zdrav Vestn 1993; 62: 295–300) je na str. 296 v poglavju EKG kriteriji ishemiije, v četrtem odstavku napaka. Namesto ... amplitude vala T, je pravilno ... amplitude zobca R. Za spodrsrljaj se opravičujejo avtorji.

Strokovni prispevek/Professional article

PRIPRAVKI ZA ZDRAVLJENJE HEMOFILIJ IN OKUŽBA Z VIRUSOM HEPATITISA A

CONCENTRATES FOR HAEMOPHILIA TREATMENT AND HEPATITIS A VIRUS INFECTION

Dušan Andoljšek¹, Majda Benedik-Dolničar², Ljubiša Lukič³, Jože Faganel⁴

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

² Hematoonkološka klinika, Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 61105 Ljubljana

³ Zavod Republike Slovenije za transfuzijo krvi, Šlajmerjeva 6, 61105 Ljubljana

⁴ Društvo hemofilikov Slovenije, Tavčarjeva 2, 61000 Ljubljana

Prispelo 1993-04-16, sprejeto 1993-08-11, ZDRAV VESTN 1993; 62: 381-3

Ključne besede: hemofilija in von Willebrandova bolezen; zdravljenje hemofilije; pripravki (koncentrati) z metodo topilo detergent (TD); virus hepatitisa A in pripravki z metodo TD; prevalenca protiteles za virus hepatitisa A.

Izvleček – Izhodišča. Nedavno so poročali o virusnem hepatitisu A v povezavi z zdravljenjem s pripravki faktorja VIII, napravljenimi s postopkom topilo-detergent za inaktivacijo virusov. Pregledali smo bolnike, ki dobivajo pripravke od 1991, da bi ugotovili morebitne okužbe z virusom hepatitisa A.

Metode. Vzorce krvi 129 bolnikov s hemofilijo in von Willebrandovo boleznijo in 180 krvodajalcev smo preiskali na protitelesa za virus hepatitisa A (EIA, Sorin Biomedica, Italija) v marcu 1993.

Rezultati. 22,4% bolnikov in 58,3% krvodajalcev ima protitelesa IgG za virus hepatitisa A. Posebej smo ocenili skupino 64 bolnikov starih do dvajset let, za katere so podrobni podatki. Pri teh bolnikih s hemofilijo A in von Willenbrandovo boleznijo nismo ugotovili pojava protiteles za virus hepatitisa A v zvezi s pripravkom z metodo topilo-detergent. Virus hepatitisa A-IgG protitelesa ima deček s hemofilijo B, ki je 1989-91 dobil plazmo in pripravke (koncentrat) s toplotno, od avgusta 1991 pa pripravke s topilo-detergent inaktivacijo virusov. Časa, ko so se pojavila pritelesa za virus hepatitisa A, nismo mogli določiti.

Zaključki. Prevalenca bolnikov s hemofilijo in von Willenbrandovo boleznijo in protitelesi IgG za virus hepatitisa A je dvakrat manjša kot krvodajalcev. V večji skupini bolnikov s hemofilijo A in von Willenbrandovo boleznijo, starih do dvajset let, nismo ugotovili protiteles za virus hepatitisa A v zvezi s pripravki z metodo topilo-detergent. Zelo verjetno je enako za hemofilijo B. Zaenkrat ni vzroka, da bi spremenili zdravljenje s pripravki z metodo topilo-detergent.

Uvod

Znano je, da s pripravki (koncentrati) za zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri hemofiliji in von Willebrandovi bolezni (vWb) lahko prenesemo povzročitelje okužb. Da bi to preprečili, uporabijo le plazmo zdravih krvodajalcev in različne postopke za

Key Words: haemophilia and von Willebrand's disease; haemophilia treatment; solvent detergent (SD) treated concentrates; hepatitis A virus and SD treated concentrates; prevalence of antibodies for hepatitis A virus.

Abstract – Background. There are recent reports about hepatitis A virus (VHA) infections linked to the solvent detergent treated (SD) factor VIII concentrates. We studied patients treated with SD-concentrates since 1991 to evaluate possible VHA infection.

Methods. Blood samples from 129 patients with haemophilia and von Willebrand's disease (vWd) and 180 healthy blood donors were tested in March 1993 for VHA antibodies (EIA, Sorin Biomedica, Italy).

Results. Serum IgG antibodies to VHA were found in 22.4% of patients and in 58.3% of blood donors. The group of haemophilia and vWd patients less than 20 years of age could be evaluated. No VHA seroconversion can be linked to SD-concentrates. In a boy with haemophilia B the time of VHA seroconversion can not be determined. He was treated in 1989-91 with plasma and heat treated F IX, in August 1991 with SD-treated F IX.

Conclusions. Prevalence of VHA-IgG positive haemophilia and von vWd patients is less than the half of blood donors. There was no VHA seroconversion linked to SD-concentrates in a large group of haemophilia and vWd patients aged less than 20 years. The same is most probably true for haemophilia B. For the time being there is no reason to change our use of SD-treated concentrates.

inaktivacijo virusov. Varnost novih pripravkov lahko dokončno ugotovimo le s preskusom na bolnikih.

Od aprila 1991 uporabljamo v Sloveniji pripravke, kjer uporabijo za inaktivacijo virusov postopek s topilom in detergentom (TD) (solvent detergent method).

Zaradi poročil o okužbah z virusom hepatitisa A (VHA) v povezavi s temi pripravki (1, 2), smo pregledali naše bolnike s hemofilijo in vWb.

Bolniki in metode

V začetku 1993 smo zbrali vzorce krvi 129 bolnikov s hemofilijo in vWb ter 180 krvodajalcev. Bolniki so registrirani v Centru za hemofilijo. Krvodajalce smo izbrali naključno, vendar ob upoštevanju starosti in mesta bivanja. Oboji so iz vse Slovenije. Pregledali smo zapise o zdravljenju. Od aprila 1991 dobivajo bolniki pripravke s TD metodo za inaktivacijo virusov in to pripravke faktorja (F) VIII (Octavi, Octapharma in Hemofil M, Baxter Hyland) in F IX (Octayne, Octapharma).

Vzorci krvi smo preiskali na protitelesa (IgG, IgM) za VHA z encimsko imunsko metodo in reagenti ETI-AB-HAVK in ETI-HA-IGMK, Sorin Biomedica (Italija).

Rezultati

Pri pregledanih smo dokazali le protitelesa IgG za VHA.

V tabeli 1 je prikazna prevalenca VHA-IgG pozitivnih bolnikov s hemofilijo in vWb. V tabeli 2 so ti podatki razvrščeni po starosti bolnikov. V sliki 1 je sočasno prikazana prevalenca VHA-IgG pozitivnih bolnikov in krvodajalcev po starosti. VHA-IgG pozitivnih je 58,3% krvodajalcev.

Tab. 1. Prevalenca VHA-IgG pozitivnih bolnikov s hemofilijo različne stopnje in oblike vWb.

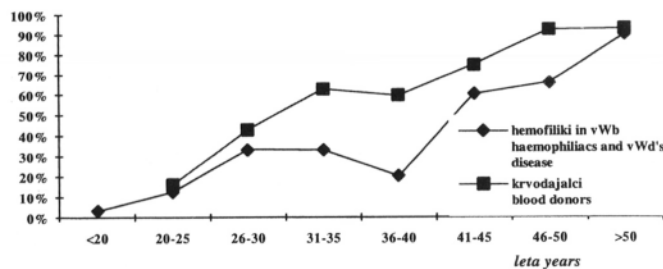
Tab. 1. Prevalence of VHA-IgG among different types and severity of haemophilia and von Willebrand's disease.

	HAV-IgG/ število testiranj No. of tested	Odstotek Percent %	
Hemofilija A Haemophilia A	huda severe	1/40 2,5	
	srednje huda moderate	8/33 24,4	
	lahka mild	10/25 40,0	
	vsi total	19/98 19,3	
Hemofilija B Haemophilia B	huda severe	3/9 33,3	
	srednje huda moderate	4/6 66,6	
	vsi total	7/15 46,6	
vWb Von Willebrand's disease	3/16	18,7	
	vsi total	29/129	22,4

Tab. 2. Prevalenca VHA-IgG pozitivnih bolnikov s hemofilijo in vWb po starosti.

Tab. 2. Prevalence of VHA-IgG among haemophilia and von Willebrand's disease patients stratified for age.

Starost - leta Age - years	HAV-IgG/St. testiranih HAV-IgG/No. of tested	Odstotek Percent
<20	2/64	3,1
20-25	2/16	12,5
26-30	5/15	33,3
31-35	2/6	33,3
36-40	1/5	20,0
41-45	6/10	60,0
46-50	2/3	66,6
>50	9/10	90,0
Skupaj Total	29/129	22,4



Sl. 1. Prevalenca VHA-IgG pozitivnih bolnikov s hemofilijo in von Willebrandovo boleznijo in krvodajalcev po starosti.

Fig. 1. Prevalence of VHA-IgG among patients with haemophilia and von Willebrand's disease stratified for age.

Za VHA-IgG pozitivna bolnika v starostni skupini do 20 let smo našli podatke o zdravljenju. H.U., rojen 1981, vWb tip I, je dobil edino krioprecipitat ob apendektomiji 1986. P.D., rojen 1986, srednje huda oblika hemofilije B, je 1989-1991 dobil plazmo in pripravke F IX s toplotno, od avgusta 1991 pa pripravke F IX z metodo TD za inaktivacijo virusov. Nismo imeli shranjenih vzorcev krvi, da bi določili čas, ko so se pojavila protitelesa za VHA.

Razpravljanje

Potrebuje čisto, proti okužbi varen koncentrat in samozadostnost v oskrbi. Od 1991 uporabljamo prečiščene pripravke, pripravljene z metodo TD za inaktivacijo virusov (pripravke-TD). Del potrebne plazme za pripravke-TD zberemo sami in jo pošiljamo za predelavo. Preostalo četrtno potrebne količine pripravkov-TD uvažamo. Dodatno uporabljamo za zdravljenje vWb Behringov Haemate P, ki je pasteriziran.

Zdravljenje krvavitev pri hemofiliji je bilo do zgodnjih 60-tih let le s plazmo. Prvi pripravek (koncentrat) je bil krioprecipitat, z nekajkrat več F VIII kot plazma. Z različnimi načini frakcioniranja in z liofilizacijo dobimo iz krioprecipitata oziroma plazme bolj koncentrirane in čiste pripravke F VIII oziroma F IX.

Koncentrate pripravljajo iz več tisoč litrov plazme. Možnost prenosa okužb se zaradi tega zelo zveča. V 70-tih letih, ko se je pojavil AIDS, so postali pozorni na okužbe po zdravljenju s koncentratami. Odkrili in uporabili so postopke za inaktivacijo virusov v plazmi. Dokončni odgovor o učinkovitosti postopka da le preskus na bolnikih (3).

Postopki za inaktivacijo virusov so s toploto ali z uporabo topila in detergenta (TD), lahko v kombinaciji s kromatografijo (4). Nekateri postopki za inaktivacijo virusov s toploto so zanesljivi, drugi so opuščeni (4, 5). Metoda TD za inaktivacijo virusov temelji na lastnosti topila tri-(n-butil)-fosfata, da uniči viruse z lipidno ovojnico, npr. hepatitisa B, delta, C, HIV, ne pa drugih. Topilu dodani detergent še zveča protivirusno delovanje mešanice (6). S pripravki, kjer je bil uporabljen postopek TD, niso povzročili okužb z virusi hepatitisa B, C, HIV. Podatki kliničnih študij so bili objavljeni v letih 1988-91 (7-10).

Prevalenca bolnikov s protitelesi IgG za VHA je v tabeli 1. Petina s hemofilijo A in vWb in skoraj polovica s hemofilijo B ima protitelesa VHA-IgG. Delež VHA-IgG pozitivnih krvodajalcev (58,3%) je večji kot delež bolnikov s hemofilijo in vWb (22,4%). Podatkov o prevalenci protiteles VHA-IgG pri bolnikih s hemofilijo je malo. V južni Italiji je 60-70% hemofilikov pozitivnih, enako kot drugi prebivalci (11).

VHA je majhen virus RNA s proteinsko ovojnico, prenaša se po fekalno-oralni poti. V nerazvitem svetu se okuži 50-100% ljudi že v zgodnjem otroštvu. V razvitem svetu je okužba kadarkoli v življenju, ker je večina neprekuženih. V otroštvu so okužbe z VHA subklinične, 25-50% odraslih pa ima znake hudega hepatitisa. Tveganje hemofilika za okužbo z VHA je enako ali večje kot ostalih, če upoštevamo pogosta zdravljenja in hospitalizacije (12).

Domnevamo, da hemofilika pasivno zaščitijo nevtralizacijska protitelesa v krioprecipitatu in koncentratih male in srednje prečiščenosti, ki smo jih uporabljali do 1991. V potrditev domnevi lahko služi slika 1: obstaja razlika v deležu VHA-IgG seropozitivnih hemofilikov in krvodajalcev v vsakem od starostnih razredov.

Pri nobenem od preiskanih nismo ugotovili VHA-IgM, torej nedavne akutne okužbe z VHA. Noben s hemofilijo A, rojen po letu 1971, ni VHA-IgG pozitiven. Enako velja za vWb, z izjemo 12-letnega dečka, ki je dobil krioprecipitat zaradi operacije slepiča. Le eden od bolnikov s hemofilijo B, rojen po letu 1971, ima protitelesa VHA-IgG. 7-letni deček je 1989–91 dobil plazmo in pripravek F IX s toplotno inaktivacijo virusov, avgusta 1991 pa pripravek F IX-TD. Nismo imeli vzorcev krvi, da bi določili čas, ko so nastala protitelesa. Ni verjetno, da so VHA-IgG protitelesa posledica zdravljenja. Do okužbe je lahko prišlo po običajni poti. Prav tako je znano, da so do sedaj opisane okužbe z VHA izključno v zvezi s pripravkom F VIII-TD.

Prenos VHA z okuženo krvjo je redek (14–18).

Nedavna poročila o okužbi z VHA domnevno s pripravkom F VIII-TD, so presenetljiva (1, 2, 13). Več kot dvajset let smo rabili pripravke za zdravljenje hemofilije, pa nismo ugotovili okužb z VHA. Poročila so iz Italije, Irske, Zahodne Nemčije, ne pa iz ZDA, Japonske in drugih dežel, kjer rabijo pripravke -TD. Z metodo TD ne odstranimo VHA. Verjetno pa ga odstranimo s kromatografskim postopkom za prečiščenje F VIII (19). Posebna mednarodna delovna skupina raziskuje nejasnosti v zvezi z domnevnim prenosom VHA s pripravki-TD.

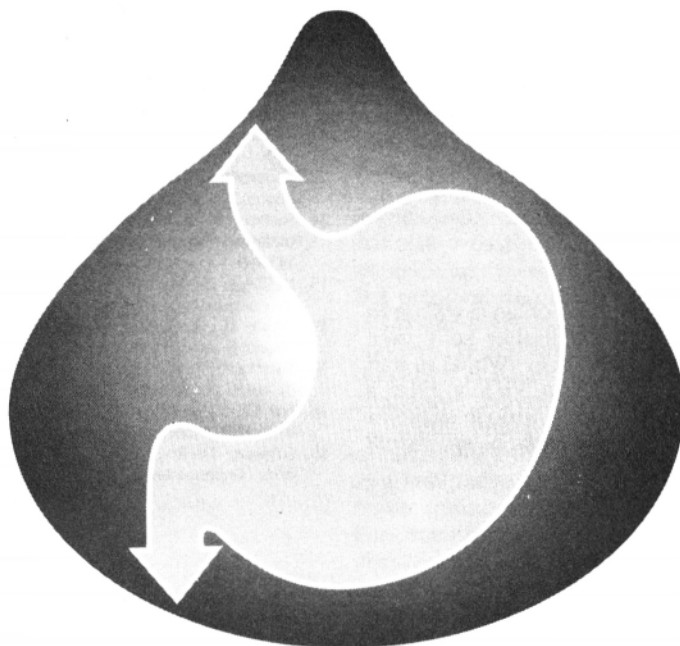
Zaključki

Prevalenca VHA-IgG pozitivnih bolnikov s hemofilijo in vWb je za več kot polovico manjša kot krvodajalcev. Razlike so v vseh starostnih skupinah. Pri bolnikih s hemofilijo A in vWb, ki so stari do dvajset let, ni bilo nastanka protiteles z VHA v zvezi s pripravki-TD. Te uporabljamo od 1991. Zelo verjetno je enako za bolnike s hemofilijo B. Zaenkrat ni razloga, da bi spremenili zdravljenje bolnikov s hemofilijo in vWb.

Literatura

1. Mannucci PM. Outbreak of hepatitis A among Italian patients with haemophilia. *Lancet* 1992; 339: 819–9.
2. Gerritzen A, Schneweis KE, Brackmann HH et al. Acute hepatitis A in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 340: 1231–2.
3. Beeser H. Characterisation of highly purified factor VIII products. *Ann Hematol* 1991; 63: 126–30.
4. Brettler D, Levine PH. Factor concentrates for treatment of hemophilia: which one to choose? *Blood* 1989; 73: 2067–3.
5. Mannucci PM, Gringeri A, Cattaneo M. High-purity factor VIII concentrates produced without using monoclonal antibodies. *Res clin lab* 1990; 20: 227–37.
6. Horowitz B, Wiebe M, Lippin A, Stryker M. Inactivation of viruses in labile blood derivatives. I. Disruption of lipid enveloped viruses by tri-n-butyl phosphate detergent combination. *Transfusion* 1985; 25: 516–22.
7. Horowitz MS, Rooks C, Horowitz B, Hilgartner MW. Virus safety of solvent detergent-treated antihaemophilic factor concentrates. *Lancet* 1988; ii: 186–9.
8. Perret BA, Baumgartner C, Meili E. Zwei Jahre Erfahrungen mit Geringungsfaktor VIII- in IX-Konzentrat, die mittels Loesungsmittel und Detergens sterilisiert wurden. *Schweiz Med Wschr* 1989; 119: suppl 28: 15–5.
9. Verroust F, Parquet A, Lemay D, Torchet MF, Gasengel C, Laurian Y. A very high rich purity factor IX concentrate: a 2 year experience. *Abstr. XIX International congress of WFH. Transfusion* 1991; 31: 15–5.
10. Perret BA, Poorbeik M, Morell A. Klinische Pruefung von Premofil M SRK, einem mit monoklonalen Antikoerpern hochgereinigten Geringungsfaktor VIII-Konzentrat aus Humanplasma. *Schweiz Med Wschr* 1991; 121: 1624–7.
11. Scaraggi FA, Pericci A, Petronelli M, Lomuscio S, Mitrio V De, Schiraldi O. Prevalence of serum IgG antibodies to hepatitis A virus in Italian haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 386–6.
12. Robinson SM, Schwinn H, Smith A. Clotting factors and hepatitis A. *Lancet* 1992; 340: 1465–5.
13. Temperley IS, Cotter RF, Walsh TJ, Power J, Hillary IB. Clotting factors and hepatitis A. *Lancet* 1992; 340: 1465–5.
14. Seeberg S, Brandberg A, Hermondsson S, Larsson P, Lundgren S. Hospital outbreak of hepatitis A secondary to blood exchange in a baby. *Lancet* 1981; i: 1155–6.
15. Hollinger FB, Khan NC, Oefinger PE, Yawn OH, Schmulen AC, Dreesman GC et al. Posttransfusion hepatitis A. *JAMA* 1983; 250: 2313–7.
16. Noble RC, Kane MA, Reeves SA, Roedel I. Posttransfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit. *JAMA* 1984; 252: 2711–5.
17. Sheretz RJ, Russell BA, Reuman PD. Transmission of hepatitis A by transfusion of blood products. *Arch Int Med* 1984; 144: 1579–80.
18. Lee KK, Vargo LR, Le CT, Fernando L. Transfusion-acquired hepatitis A outbreak from FFP in neonatal intensive care unit. *Ped Inf Dis J* 1992; 11: 122–3.
19. Schwartz TF, Roggendorf M, Hottentrager B et al. Removal of parvovirus B 19 from contaminated factor VIII during fractionation. *J Med Virol* 1991; 35: 28–31.

**v DANES
NAJUČINKOVITEJŠE
PROTIULKUSNO ZDRAVILO**




Ortanol[®]
omeprazol

zaviralec protonske črpalke v parietalni celici

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

hitro olajša bolečino in izboljša kvaliteto življenja

Natančnejše navodilo o zdravilu lahko dobite pri proizvajalcu.

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

Strokovni prispevek/Professional article

POMEN FERITINA V SERUMU ZA OCENO ZALOG ŽELEZA V TELESU

SERUM FERRITIN IN THE EVALUATION OF IRON STORES

Mojca Modic

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

Prispelo 1993-04-06, sprejeto 1993-07-19, ZDRAV VESTN 1993; 62: 385-8

Ključne besede: feritin v serumu; zaloge železa; anemija pri pomanjkanju železa; mielodisplastični sindromi; anemija pri kroničnem vnetju.

Izvleček – Izhodišča. Glede tega ali koncentracija feritina v serumu vedno ustreza količini uskladiščenega železa v telesu in kakšen je njen pomen pri razlikovanju raznih vrst anemij so mnenja deljena. Hoteli smo preveriti ali obstaja povezava med koncentracijo feritina v serumu in semikvantitativno oceno citokemične reakcije na železo v eritroblastih in makrofagih kostnega mozga pri bolnikih z različnimi anemijami.

Material in metode. V 10 letih smo izbrali 67 bolnikov z anemijo: 39 bolnic z anemijo zaradi pomanjkanja železa, 20 bolnikov z mielodisplastičnimi sindromi in 8 bolnikov z anemijo pri kroničnem vnetju. Pri vseh smo naredili citološki pregled kostnega mozga s semikvantitativno oceno citokemične reakcije na železo in določili feritin v serumu.

Rezultati. Pri bolnikih z anemijo zaradi pomanjkanja železa je bila mediana vrednost feritina v serumu 6 ug/L, pri bolnikih z mielodisplastičnimi sindromi 500 ug/L in pri bolnikih z anemijo ob kroničnem vnetju 245 ug/L. Obstajala je statistično pomembna povezanost med vrednostjo feritina v serumu in semikvantitativno oceno železa v kostnem mozgu pri bolnikih vseh treh skupin. Vrednosti feritina v serumu so se tudi statistično pomembno razlikovale med vsemi tremi skupinami.

Zaključki. Koncentracija feritina v serumu je pomembna za razlikovanje nekaterih vrst anemij in je dobro merilo zaloga železa v telesu. Določanje feritina v serumu je cenejša in lažje ponovljiva metoda od ocene železa v kostnem mozgu.

Uvod

Feritin je glavna oblika železa v zalogah vseh rastlinskih in živalskih celic. Za razliko od hemosiderina je vodotopen. Največ feritina se nahaja v makrofagih kostnega mozga, vranice in jeter (1, 2). V preteklosti so menili, da feritin najdemo samo v celicah. Z občutljivo radioimunsko metodo pa so ugotovili, da je feritin normalna sestavina seruma in celic v njem (3). Z razvojem občutljive radioimunske metode so proučevali koncentracijo

Key words: serum ferritin; iron stores; iron deficiency anemia; myelodysplastic syndromes; anemia of chronic inflammation

Abstract – Background. The use of the serum ferritin assay in the evaluation of iron stores in healthy individuals is well established but in hospital patients with anemia there may be a number of other factors influencing serum ferritin concentration. In a group of patients with anemia the author correlated the serum ferritin concentration with bone marrow iron stores.

Methods. In last ten years 67 patients with anemia were evaluated: 39 patients with iron deficiency anemia, 20 patients with myelodysplastic syndromes and 8 patients with anemia of chronic inflammation. In all patients a semiquantitative estimation of bone marrow iron stores was performed and serum ferritin level determined.

Results and conclusions. The median serum ferritin level in 39 patients with iron deficiency anemia was 6 ug/L. In 20 patients with myelodysplastic syndromes and in 8 patients with anemia of chronic inflammation the ferritin level was 500 ug/L and 245 ug/L respectively. A highly significant correlation was observed between the serum ferritin level and the stainable bone marrow iron. The difference was statistically significant between the serum ferritin levels of patients with all three forms of anemia. Bone marrow aspiration can be painful and is more expensive than the serum ferritin assay.

feritina v serumu pri zdravih osebah, bolnikih z anemijo zaradi pomanjkanja železa in boleznih, kjer se železo kopiči v organizmu (3, 4). Obstaja povezava med koncentracijo feritina v serumu in semikvantitativno oceno količine uskladiščenega železa v kostnem mozgu (5-7), ki ga prikazemo pri barvanju s kalijevim ferocianidom (ocena po Wintrobu 1974). Pri reakciji se železo v hemosiderinu in feritinu obarva v obliki svetlo modrih zrc. Nekateri avtorji menijo, da pri anemiji zaradi pomanjkanja železa (APŽ) vedno najdemo majhno koncentracijo feritina v serumu, po

navadi pod 10 ug/L, kar naj bi pomenilo izpraznjene zaloge železa v telesu (3, 4, 11). Če je pomanjkanje železa povezano s kroničnim vnetjem (npr. revmatoidni artritis), jeterno boleznijo, malignimi boleznimi nam tudi koncentracija feritina v serumu ni zanesljivo merilo za oceno zaloge železa v telesu (8). V teh primerih pride do odlaganja železa v makrofage in je zato zvečana koncentracija feritina v serumu. Čeprav je izsledok citokemične reakcije na železo v eritroblastih in makrofagih kostnega mozga odločil za ugotovitev pomanjkanja železa (9) pa iščemo manj neprijeten način, ki naj bi bil tudi cenejši. Danes v ta namen uporabljamo koncentracijo feritina v serumu in nasičenost transferina z železom. Cook (10) je prišel do zaključka, da je vrednost feritina v serumu pod 12 ug/L povezana s pomanjkanjem železa. Pri bolnikih z mielodisplastičnimi sindromi (MDS) nekateri avtorji opisujejo zvečano koncentracijo feritina v serumu (4). Pri nastanku anemije zaradi kroničnega vnetja (AKV) sodeluje več dejavnikov. Med temi je na prvem mestu motnja v presnovi železa.

Namen raziskave

Spričo različnih mnenj o koristnosti določanja koncentracije feritina v serumu za razlikovanje nekaterih vrst anemij smo v naši raziskavi želeli preveriti naslednje:

ali je povezava med koncentracijo feritina v serumu in semikvantitativno oceno citokemične reakcije na železo v eritroblastih in makrofagih kostnega mozga pri anemiji zaradi pomanjkanja železa, refraktarni anemiji (MDS I) in refraktarni anemiji s prstanastimi sideroblasti (MDS II) in anemiji pri kroničnem vnetju.

Bolniki in metode

Obravnavali smo bolnike z APŽ, MDS I in MDS II ter AKV, ki smo jih zdravili v Hematološki kliniki in Hematološki ambulanti v Ljubljani od junija 1982 do julija 1991.

Pogoji za vključitev v raziskavo so bili:

1. pri APŽ: bolniki pred tem niso prejeli pripravkov železa ali transfuzij koncentriranih eritrocitov, anemija se je popravila po zdravljenju s pripravki železa, vse preiskave vključno s punkcijo kostnega mozga in določitev feritina v serumu smo naredili pred pričetkom zdravljenja. Pri vseh bolnikih smo z ustreznimi preiskavami izključili vnetje, boleznii ledvic in jeter.
2. pri MDS I in MDS II: diagnozo smo postavili na osnovi celotne krvne slike, izsledka citološkega pregleda kostnega mozga in citokemične reakcije na železo.
3. pri AKV: bolniki pred tem niso prejeli transfuzij koncentriranih eritrocitov, opredelili smo bolezen, ki je povzročila anemijo, izključili smo z anamnestičnimi podatki sočasno krvavitve.

Bolnike smo razdelili v tri skupine. V prvi je bilo 39 bolnic z APŽ. Njihova srednja starost je bila 42 let, razpon starosti med 17 do 81 let. Pri 7 bolnicah je bila vzrok izgube železa krvavitve iz prebavil, pri 27 bolnicah preobilne menstrualne krvavitve, 2 bolnici sta imeli Oslerjevo bolezen in sta obilno krvaveli iz nosu, pri 3 bolnicah vzroka izgube železa nismo našli. V drugo skupino smo vključili 20 bolnikov z MDS. Trinajst bolnikov je imelo MDS I, sedem bolnikov pa MDS II. Srednja starost cele skupine je bila 77 let, razpon starosti je bil od 41 do 89 let, 9 je bilo moških in 11 žensk. Enajst bolnikov pred preiskavami krvi in punkcijo kostnega mozga zaradi anemije ni prejelo transfuzij koncentriranih eritrocitov, 9 bolnikov pa jih je prejelo. Tretja skupina je obsegala 8 bolnikov z AKV. Njihova srednja starost je bila 73 let, razpon starosti od 55 do 78 let. Sedem je bilo žensk, eden je bil moški. Ena bolnica je bolehalo za revmatoidnim artritisom, 1 za sistemskim eritematodesom, 2 za tuberkulozo pljuč, 1 za kroničnim enostavnim bronhitisom, 3 bolniki so imeli kronični pielonefritis.

Pri vseh bolnikih smo naredili punkcijo zadnjega trna črevnice. Odtisnjene kostnega mozga smo obarvali na železo po metodi, ki jo je priporočil Perls (12). Reakcija na železo v feritinu s kalijevim

cianoferatom je pomembna za ugotavljanje približne količine vskladiščenega železa v makrofagih in za prikaz eritroblastov, ki vsebujejo železo. Pri reakciji se železo v feritinu prikaže v obliki svetlo modrih zrn. V normalnem kostnem mozgu najdemo do 20 odstotkov sideroblastov. To so eritroblasti, v katerih so po reakciji na železo komaj vidna redka, drobna, svetlo modra zrnca. Če so zrnca tudi v eritrocitih, govorimo o siderocitih. Normalno siderocitov v kostnem mozgu ne najdemo. Železo, ki se nahaja med celicami ocenimo kot ekstracelularno železo. Normalno ga ne najdemo v kostnem mozgu. Ocenimo še semikvantitativno železo v makrofagnem sistemu od 0 do +6.

Feritin v serumu so določali na Kliniki za nuklearno medicino po radioimunski metodi GAMMADAB (125 I). Referenčne vrednosti za feritin v serumu so bile: pri moškem 25 do 237 ug/L, pri ženski 8 do 134 ug/L. Pri vseh bolnikih smo določili naslednje: število levkocitov ($10^9/L$), eritrocitov ($10^{12}/L$), trombocitov ($10^9/L$), retikulocitov (%), povprečni volumen eritrocitov (PVE fl), povprečno količino hemoglobina v eritrocitih (PHE pg), hematokrit, koncentracijo hemoglobina (g/L), diferencialno belo krvno sliko, količino vseh beljakovin (g/L), količino albuminov (g/L), sečnino (mmol/L), kreatinin (umol/L), aktivnost jeternih transaminaz (AST in ALT v ukat/L), aktivnost serumske alkalne fosfataze (ukat/L), bilirubin (umol/L), železo v serumu (umol/L), TIBC (umol/L), odstotek nasičenosti transferina (%), pregledali smo tudi seč. Pri bolnikih z MDS in AKV smo napravili še hitrost sedimentacije eritrocitov.

Vse omenjene preiskave so nam opravili po standardnih metodah na Inštitutu za klinično biokemijo v UKC Ljubljana.

Statistično analizo smo naredili z računalnikom IBM PC/AT. Uporabili smo statistični program Statgraphics (STSC PLUS WARE PRODUCT). Soodvisnost med posameznimi spremenljivkami smo izračunali s Spearmanovim koeficientom r (korelacija ranga). Razlike med posameznimi vrednostmi vseh treh skupin smo testirali s Kruskal-Wallisovim testom (analiza variance z rangi).

Rezultati

Pri vseh bolnicah z APŽ je bila nasičenost transferina pod 15%. Pri 31 bolnicah (79%) je bil PVE pod 76 fl. Pri vseh bolnicah smo ugotovili vrednost koncentracije serumskega železa pod 10 umol/L. 31 bolnic (79%) je imelo vrednost feritina v serumu pod 12 ug/L. Pri sedmih bolnicah smo ugotovili vrednost feritina v serumu med 17 do 58 ug/L, samo pri eni je bil feritin v serumu 88 ug/L, pri čemer je bilo pri vseh vskladiščeno železo v kostnem mozgu odsotno. Pri vseh bolnicah v kostnem mozgu ni bilo vskladiščene železa ali pa ga je bilo zelo malo.

V skupini bolnikov z MDS je bila pri 13 bolnikih (65%) nasičenost transferina nad 35%. Samo pri enem bolniku z MDS I je bila koncentracija serumskega železa pod 10 umol/L, pri vseh drugih pa je bila nad 10 umol/L. Dvanajst bolnikov (60%) je imelo vrednost feritina v serumu nad 500 ug/L. Pri vseh bolnikih je bila količina železa v kostnem mozgu zvečana.

V skupini bolnikov z AKV je imelo 7 bolnikov (85%) vrednost serumskega železa pod 10 umol/L, samo pri enem bolniku s kroničnim pielonefritom je bila vrednost serumskega železa 14 umol/L. Pri vseh bolnikih smo ugotovili pospešeno hitrost sedimentacije eritrocitov. Pet bolnikov je imelo vrednost feritina v serumu nad 224 ug/L. Pri nobenem vrednost feritina v serumu ni bila zmanjšana. Pri 6 bolnikih (75%) je bilo pri oceni železo v kostnem mozgu zvečano, vsi ti so imeli zvečano vrednost feritina v serumu. Pri dveh bolnikih smo ocenili železo v kostnem mozgu kot primerno, oba sta imela normalno vrednost feritina v serumu. V tabeli 1 smo navedli mediane vrednosti nekaterih pomembnih kazalcev v skupini bolnikov z APŽ, MDS in AKV.

V tabeli 2 smo navedli Spearmanov koeficient povezanosti ranga pri bolnikih vseh treh skupin (67 bolnikov) med številom eritrocitov, koncentracijo hemoglobina, PVE, PHE, koncentracijo serumskega železa, TIBC jem, nasičenostjo transferina, vrednostjo feritina v serumu, odstotkom sideroblastov v kostnem mozgu,

Tab. 1. Mediane vrtnosti nekaterih pomembnih kazalcev v skupini bolnikov z anemijo zaradi pomanjkanja železa, mielodisplastičnimi sindromi in anemijo pri kroničnem vnetju.

Tab. 1. Median values of some important parameters in patients with iron deficiency anemia, myelodysplastic syndromes and anemia of chronic inflammation

	Št N	Fe Fe	TIBC TIBC	nasič. satur.	fer. fer.	sid. sid.	RES RES
APŽ	39	3	65,9	5	6	0	0
MDS	20	30	49,3	59,5	500	94	+5
AKV	8	5	49,4	13	245	53	+4

APŽ – anemija zaradi pomanjkanja železa, iron deficiency anemia
 MDS – mielodisplastični sindromi, myelodysplastic syndromes
 AKV – anemija pri kroničnem vnetju, anemia of chronic inflammation
 N – number of patients
 Fe – serumsko železo, serum iron concentration umol/L
 TIBC – total iron binding capacity umol/L
 nasič. – nasičenot transferina %
 satur. – transferrin saturation %
 fer. – feritin v serumu, serum ferritin ug/L
 sid. – sideroblasti v kostnem mozgu, sideroblasts in bone marrow %
 RES – semikvantitativna ocena železa v makrofagih kostnega mozga, semiquantitative estimation of iron in macrophages of bone marrow

izsledkom semikvantitativne ocene železa v makrofagih kostnega mozga in izsledkom ocene železa v kostnem mozgu.

Ugotovili smo statistično zelo pomembno povezanost med vrednostjo feritina v serumu in izsledkom ocene železa v kostnem mozgu ($r = 0,85$, $p < 0,0001$), vrednostjo feritina v serumu in odstotkom sideroblastov v kostnem mozgu ($r = 0,84$, $p < 0,0001$), vrednostjo feritina v serumu in izsledkom ocene železa v makrofagih kostnega mozga ($r = 0,86$, $p < 0,0001$).

S Kruskal Wallisovim testom (analiza variance z rangi) smo testirali razlike med PVE, koncentracijo serumskega železa, TIBC, nasičenostjo transferina, vrednostjo feritina v serumu, odstotkom sideroblastov v kostnem mozgu in izsledkom ocene železa v makrofagih kostnega mozga med vsemi tremi skupinami bolnikov (bolniki z APŽ, MDS, AKV). Vsi opazovani vzorci so se med seboj statistično zelo pomembno razlikovali ($p < 0,0001$) in niso bili iz iste populacije.

Razpravljanje

V skupini vseh 67 bolnikov smo ugotovili pomembno povezavo med vrednostjo serumskega železa in feritina v serumu, TIBC ja in feritina v serumu. Zelo pomembna statistična povezanost pa je bila med vrednostjo feritina v serumu in izsledkom ocene železa v kostnem mozgu vključno z odstotkom sideroblastov v kostnem mozgu. S tem smo potrdili našo predpostavko, da naj bi bil feritin v serumu dobro merilo za oceno železa v kostnem mozgu pri različnih vrstah anemij. Da velja to pri normalnih osebah, so ugotovili že Addison in sodelavci (3) ter Walters in sodelavci (13). Mnenja ali vrednosti feritina v serumu ustrezajo zalogram železa v kostnem mozgu pri različnih vrstah anemij pa so bila deljena. Do enakega zaključka kot mi so prišli raziskovalci kot Guyatt (14), Cook (9), Joosten (15), Solomon (16), medtem ko nekateri drugi raziskovalci tega niso potrdili (8).

Lipschitz in sodelavci (4) so prišli do zaključka, da si lahko vsako zmanjšanje feritina v serumu razlagamo kot pomanjkanje železa, medtem ko vsako zvečanje ne pomeni vedno kopičenja železa v kostnem mozgu. V naši raziskavi smo tudi potrdili, da se vrednosti feritina v serumu statistično pomembno razlikujejo med skupino bolnikov z APŽ, MDS in AKV. Vse tri skupine se med seboj niso

Tab. 2. Spearmanov koeficient korelacije pomembnih kazalcev pri bolnikih z APŽ, MDS in AKV.
 Tab. 2. Spearman correlation coefficients between important parameters of patients with IDA, MDS and ACI.

	E	HB	PVE	PHE	FE	TIBC	SAT	FER	FE-KM	SBL	RES
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1 E		0,61 $p < 0,0001$	-0,74 $p < 0,0001$	-0,68 $p < 0,0001$	-0,53 $p < 0,0001$	0,29 $p < 0,02$	-0,50 $p < 0,0001$	-0,59 $p < 0,0001$	-0,57 $p < 0,0001$	-0,58 $p < 0,0001$	-0,61 $p < 0,0001$
2 HB			0,03 $p > 0,1$	0,11 $p > 0,1$	0,03 $p > 0,1$	0,04 $p > 0,1$	0,02 $p > 0,1$	-0,05 $p > 0,1$	0,04 $p > 0,1$	0,01 $p > 0,1$	-0,04 $p > 0,1$
3 PVE				0,98 $p < 0,0001$	0,72 $p < 0,001$	-0,41 $p < 0,0001$	0,69 $p < 0,0001$	0,74 $p < 0,0001$	0,77 $p < 0,0001$	0,79 $p < 0,0001$	0,77 $p < 0,0001$
4 PHE					0,72 $p < 0,0001$	-0,37 $p < 0,003$	0,69 $p < 0,0001$	0,72 $p < 0,0001$	0,78 $p < 0,0001$	0,78 $p < 0,0001$	0,75 $p < 0,0001$
5 FE						-0,46 $p < 0,0002$	0,95 $p < 0,0001$	0,71 $p < 0,0001$	0,76 $p < 0,0001$	0,78 $p < 0,0001$	0,75 $p < 0,0001$
6 TIBC							-0,67 $p < 0,0001$	-0,47 $p < 0,0001$	-0,62 $p < 0,0001$	-0,57 $p < 0,0001$	-0,60 $p < 0,0001$
7 SAT								0,71 $p < 0,0001$	0,81 $p < 0,0001$	0,80 $p < 0,0001$	0,78 $p < 0,0001$
8 FER									0,85 $p < 0,0001$	0,84 $p < 0,0001$	0,86 $p < 0,0001$
9 FE-KM										0,92 $p < 0,0001$	0,92 $p < 0,0001$
10 SBL											0,90 $p < 0,0001$
11 RES											

APŽ – anemija pri pomanjkanju železa
 MDS – mielodisplastični sindrom
 AKV – anemija pri kroničnem vnetju
 IDA – iron deficiency anemia
 MDS – myelodysplastic syndromes
 ACI – anemia of chronic inflammation
 E – število eritrocitov; red cells count
 HB – koncentracija hemoglobina; hemoglobin concentrations
 PVE – povprečni volumen eritrocitov; mass corpuscular volume

PHE – povprečna količina hemoglobina eritrocitov; mean corpuscular hemoglobin
 Fe – serumsko železo; serum iron
 TIBC – Total Iron Binding Capacity
 SAT – saturacija transferina; transferrin saturation
 FER – serumski feritin; serum ferritin
 SBL – sideroblasti v kostnem mozgu; sideroblasts in bone marrow
 RES – železo v makrofagnem sistemu; iron in macrophags
 Fe-KM – ocena železa v kostnem mozgu; semiquantitative estimation of iron in bone marrow

samo razlikovale po vrednosti feritina v serumu, temveč tudi po količini železa v kostnem mozgu (odstotek sideroblastov v kostnem mozgu, ocena železa v makrofagih kostnega mozga), vrednosti serumskega železa, nasičenosti tranferina. S tem smo potrdili našo predpostavko, da je določanje feritina v serumu pomembno pri razlikovalju anemij in s tem pri ocenjevanju zaloge železa v telesu. To velja predvsem pri razlikovanju APŽ od AKV.

Zaključki

1. Feritin v serumu je dobro merilo zaloga železa v telesu pri različnih vrstah anemij.
2. Z določanjem feritina v serumu se lahko izognemo punkciji kostnega mozga pri APŽ in spremljamo zdravljenje s pripravki železa.
3. Koncentracija feritina v serumu nam je lahko dober pokazatelj kopičenja železa v telesu pri bolnikih, ki potrebujejo pogoste transfuzije krvi.
4. Določanje feritina v serumu je cenejša in lažje ponovljiva metoda od citološkega pregleda kostnega mozga s semikvantitativno oceno citokemične reakcije na železo.

Literatura

1. Drysdale JW, Adelman TG, Arosio P et al. Human isoferritins in normal and disease states. *Seminars in hematology* 1977; 14/1: 71-88.
2. Hazard JT, Yokota M, Arosio P, Drysdale JW. Immunologic differences in human isoferritins: implications for immunologic quantitation of serum ferritin. *Blood* 1977; 49/1: 139-46.
3. Addison GM, Beamish MR, Hales CN, Hodgkins M, Jacobs A, Lewellin P. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Path* 1972; 25: 326-9.
4. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Eng J Med* 1974; 290: 1213-6.
5. Harju E, Pekarinen A, Larmi T. A comparison between serum ferritin concentration and the amount of bone marrow stainable iron. *Scand J clin lab Invest* 1984; 44: 555-6.
6. Krause JR, Stolc V. Serum ferritin and bone marrow iron stores. *Am J Clin Pathol* 1979; 72/5: 817-20.
7. Bezwoda WR, Bothwell TH, Torrance JD et al. The relationship between marrow iron stores, plasma ferritin concentrations and iron absorption. *Scand J Haematol* 1979; 22: 113-20.
8. Mazza J, Barr RM, McDonald JWD, Leslie SV. Usefulness of the serum ferritin concentration in the detection of iron deficiency in a general hospital. *CMA J*, 1978; 119: 884-6.
9. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19: 6-18.
10. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Inter Med* 1989; 226: 349-55.
11. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Brit Medic J* 1972; 4: 206-8.
12. Lee GL. *Manual of Histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. The Blakiston division. Mc Graw Hill, 1968.
13. Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J Clin Pathol* 1973; 26: 770-2.
14. Guyatt GH, Paterson C, Ali M et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990; 88/3: 205-9.
15. Joosten E, Hiele M, Ghooys Y, Pelemans W, Boogaerts MA. Diagnosis of iron deficiency anemia in a hospitalized geriatric population. *Am J Med* 1991; 90/5: 653-4.
16. Solomon LR, Hillman RS, Finch CA. Serum ferritin in refractory anemias. *Acta haematol* 1981; 66: 1-5.

Strokovni prispevek/Professional article

POVPREČNI VOLUMEN IN ŠTEVILO TROMBOCITOV PRI ZDRAVIH OSEBAH

THE PLATELET VOLUME AND COUNT IN NORMAL SUBJECT

Jana Kralj

Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-06-03, sprejeto 1993-08-11, ZDRAV VESTN 1993; 62: 389-91

Ključne besede: količina trombocitov; porazdelitev trombocitov po volumnu; referenčne vrednosti

Key Words: plateletcrit; platelet distribution width; reference values

Izvleček – Izhodišča. Povprečni volumen trombocitov kot kazalnik proizvodnje trombocitov so dolgo proučevali, vendar se zaradi širokega območja normalnih vrednosti v klinični praksi sam zase ni potrdil. Po drugi strani, pa je pri ljudeh dobro znana negativna povezanost med povprečnim volumnom trombocitov in številom trombocitov, ki nam skupaj s količino trombocitov ali kombinacijami med številom in velikostjo trombocitov daje klinično uporaben kazalnik.

Abstract – Background. Platelet volume measurements have long been of interest to researchers concerned with platelet production. However, the wide range of normal values has limited their usefulness as a clinical tool to specific disorders. On the other hand, the inverse correlation between platelet count and mean platelet volumes in humans is well documented and suggests that plateletcrit or some combinations of platelet count and size is the actual homeostatically maintained parameter. Methods. The platelet count, mean platelet volumes, plateletcrit and platelet distribution width were determined in whole blood of 82 healthy blood donors. The measurements were performed on EDTA-blood, one, two, and four hours after venipuncture, with platelet counter Ariane (ABX). The interval between venipuncture and analysis on platelet indices were evaluated.

Metode. Število trombocitov, povprečni volumen trombocitov, količina trombocitov in porazdelitev trombocitov po volumnu smo določili v venski krvi 82 zdravih krvodajalcev. Kri smo odvzeli v epruvete z EDTA. Meritve smo napravili eno uro po odvzemu krvi in jih ponovili po dveh in štirih urah.

Results. Platelet count showed a statistically significant drop after 4 h standing at room temperature as compared with the 1 h counts. Four hours after venepunction, mean platelet volumes was significantly higher than one hour after. Plateletcrit and platelet distribution width were stable in the EDTA samples after four hours standing at room temperature. In all normal subjects a negative correlation between platelet count and mean platelet volumes has been found: the higher the platelet count, the lower the mean platelet volumes. The volume distribution was log-normal.

Rezultati. Ugotovili smo, da je število trombocitov štiri ure po odvzemu krvi statistično pomembno manjše ($p < 0,01$) kot eno uro po odvzemu. Povprečni volumen trombocitov je bil štiri ure po odvzemu krvi statistično pomembno večji ($p < 0,001$) kot eno uro po odvzemu. Vrednosti za količino trombocitov in porazdelitvi trombocitov po volumnu se v obdobju od ene do štirih ur po odvzemu krvi niso statistično pomembno razlikovale. Pri zdravih osebah smo ugotovili negativno povezanost med številom trombocitov in povprečnim volumnom trombocitov. Nadalje smo ugotovili da se logaritem volumna trombocitov normalno porazdeljuje.

Conclusions. Our results indicate that the measurements should be carried out one hour after blood sampling. For each platelet counter, standard working conditions and range of normal values of all parameters studied should be determined. Our study suggests that mean platelet volumes has no single range of normal, but instead must be evaluated in the context of platelet count. Abnormal platelet volume distribution should prompt reexamination of the peripheral blood smear for cell fragments.

Zaključki. Na osnovi naših izsledkov sklepamo, da je meritve trombocitnih kazalcev najprimerneje izvajati eno uro po odvzemu krvi. Za vsak aparat je treba določiti osnovne pogoje dela in normalne vrednosti za posamezne trombocitne kazalce. Menimo, da moramo referenčne vrednosti za povprečni volumen trombocitov, količino trombocitov in porazdelitev trombocitov po volumnu vedno obravnavati v povezavi s številom trombocitov. Vsako odstopanje porazdelitve trombocitov po volumnu od referenčnih vrednosti je treba preveriti s pregledom trombocitov v razmazu krvi.

Uvod

Povprečni volumen trombocitov (PVT) je prav tako pomemben diagnostični kazalnik kot število trombocitov (1, 2). S sodobnimi celičnimi analizatorji izmerimo PVT hitro in enostavno. Osnovni

pogoji za merjenje PVT v literaturi niso povsem enotni. Obstajajo različna priporočila glede uporabe snovi za preprečitev strjevanja krvi, ki vplivajo na PVT. Pri primerjanju kalijeve soli etilendiaminotetraacetne kisline (EDTA) in zmesi soli citrat-piridoksal 5-fosfata in 3-hidroksimetil aminometana (CPT) na PVT so ugotovili

(3), da je bil PVT večji v vzorcih krvi z EDTA kot pri CPT, medtem ko se PVT ni spremenil tudi 24 ur po odvzemu krvi s CPT. Menili so, da je le odvzem krvi s CPT primeren za oceno PVT.

McShine in sod. (4) so primerjali vpliv EDTA in natrijevega citrata (NC) na določitev števila trombocitov (ŠT) in PVT. Ugotovili so postopno zmanjševanje ŠT v vzorcu z NC. V obdobju od ene do šest ur po odvzemu krvi, se je ŠT zmanjšalo za 18–30 %. V odvzeti krvi z EDTA se ŠT ni spreminjalo. V odvzeti krvi z NC je bil PVT za 3 do 6 % manjši kot v vzorcu z EDTA.

Drugi avtorji pripisujejo velik pomen času od odvzema krvi do določitve PVT. Sasser in Breillot (5) sta ugotovila, da PVT poraste prve dve ure po odvzemu krvi, od druge do šeste ure pa se ne spreminja. Priporočata, da je meritve trombocitov smiselno izvajati le med drugo in šesto uro po odvzemu krvi.

Pri bolnikih z imunskimi, rakavimi in ledvičnimi boleznimi so ugotovili (6) protitelesa proti trombocitom, ki povzročijo, da se trombociti, odvzeti z EDTA, zlepijo. ŠT je zato manjše, medtem ko je PVT normalen. Predlagajo odvzem krvi s heparinom, da bi tako preprečili zlepljanje trombocitov in pojav pseudotrombocitopenije.

Danes merimo PVT, ŠT, količino trombocitov (KT) in porazdelitev trombocitov po volumnu (PTV) s celičnimi analizatorji. KT je zmnožek števila trombocitov in povprečnega volumna trombocitov. Nekateri avtorji izrazijo KT z deležem volumna, ki ga trombociti zajemajo v krvi. PTV je standardni odklon logaritma volumna trombocitov pri normalni porazdelitvi v območju od 16 do 84 % omenjenega volumna. Celični analizatorji merijo električne ali optične spremembe pri prehodu trombocita skozi območje zaznave. Pri primerjanju (3, 7) izsledkov optične in električne določitve PVT so ugotovili pri slednji večje vrednosti. Menili so, da vrednosti za PVT, ki jih izmerimo na različno zasnovanih aparatih ni mogoče primerjati. Tudi pri primerjanju izsledkov za PVT, ki so jih opravili z enako zasnovanimi analizatorji od različnih proizvajalcev, so ugotovili pomembne razlike.

Glede na to, da na merjenje trombocitnih vrednosti vplivajo številni dejavniki, je treba za vsak aparat določiti osnovne pogoje meritev in referenčne vrednosti. Namen našega dela je bil ugotoviti osnovne pogoje merjenja in določiti referenčne vrednosti za ŠT, PVT, KT in PTV ter ugotoviti odnose med omenjenimi količinami pri zdravih osebah.

Gradivo in načini dela

V raziskavo smo vključili 82 zdravih krvodajalcev, ki so imeli normalno rdečo in belo krvno sliko. Odnos med spoloma (m/ž) je bil 57/25. Starost krvodajalcev je bila od 20 do 55 let. Vse meritve smo napravili s trombocitnim analizatorjem Ariane tovarne ABX. Aparat meri spremembe električne upornosti pri prehodu trombocitov skozi območje zaznave. Računalniško podprt sistem in spremenljiv prag zaznave med 20 in 30 fl omogočata izbiro želenih in odstranitev neželenih električnih impulzov, ki nastanejo zaradi drugih delcev.

Aparat poleg ŠT in PVT oceni še KT in PTV. Trombocite šteje v območju od 2 fl do 30 fl dvakrat. V primeru, da se število dveh meritev razlikuje za več kot 10 %, prešteje trombocite še tretjič. Merjenje PVT je izsledek analize porazdelitvene krivulje.

Za umerjanje aparata smo uporabili dva vzorca krvi. Kri smo razredčili 1/20 (8) in trombocite šteli v volumsko umerjeni Buerker-Tuerkovi komori s fazno kontrastnim mikroskopom. Pipetirali smo s pipetami Brand (H). V vzorcu krvi smo trombocite šteli 32 krat (v 16 komoricah). Z večkratnim štetjem smo koeficient variacije zmanjšali pod 2 %. Srednjo vrednost števila trombocitov smo uporabili kot osnovno vrednost za umerjanje aparata. Za kontrolo kakovosti smo uporabili CTC-3 (Coulter Electronics GmbH). Kri smo odvzeli v polietilenske epruvete s K₂EDTA (1,5 mg/ml). Meritve ŠT, PVT, KT in PTV smo napravili eno uro po odvzemu krvi in ponovili po dveh in štirih urah.

Statistično analizo smo naredili z računalnikom IBM AT. Uporabili smo program PC-90. Korelacijo med posameznimi spremenljivkami smo izračunali s Spermanovim koeficientom r . Statistično pomembnost vseh spremenljivk smo testirali na nivoju $p < 0.05$.

Rezultati

82 zdravim krvodajalcem, 57 moškimi (69,5%) in 25 ženskami (30,5%), smo eno uro po odvzemu krvi določili ŠT, PVT, KT in PTV. Meritve smo ponovili dve in štiri ure po odvzemu krvi. Ugotovili smo, da je ŠT štiri ure po odvzemu krvi statistično pomembno manjše ($p < 0,01$) kot eno uro po odvzemu. PVT je bil štiri ure po odvzemu krvi statistično pomembno večji ($p < 0,001$) kot 1 uro po odvzemu (tab. 1).

Tab. 1. Vrednosti števila trombocitov (ŠT), povprečnega volumna trombocitov (PVT), količine trombocitov (KT) in porazdelitve trombocitov po volumnu (PTV) pri 82 zdravih osebah eno, dve in štiri ure po odvzemu krvi.

Tab. 1. The platelet counts (ŠT), mean platelet volumes (PVT), plateletcrit (KT) and platelet distribution width (PTV), determined (1, 2 and 4 hours after venepuncture) in whole blood of 82 healthy blood donors.

čas/ura time/hour	1	2	4
ŠT (109/L, $x \pm s$, mediana)	233±53 235	221±46 226	226±51 224
PVT (fl, $x \pm s$, mediana)	9,4±0,8 9,4	9,8±0,8 9,7	9,6±0,8 9,6
KT ($x \pm s$, mediana)	0,22±0,04 0,22	0,22±0,04 0,21	0,21±0,04 0,21
PTV ($x \pm s$, mediana)	16,2±1,1 16,1	16,1±1,1 16,1	16,0±1,0 16,3

x – povprečna vrednost, s – standardni odklon
 \bar{x} – mean, s – standard deviation

Čas od odvzema krvi do meritve na KT in PTV ni vplival. Iz meritev, ki smo jih opravili eno uro po odvzemu krvi, smo izračunali območje referenčnih vrednosti za posamezne kazalnike ($\bar{x} \pm 2s$): Tr: 127–339×10⁹/L, PVT: 7,8–11 fl, KT: 0,13–0,30% in PTV: 14–18,4. Povezanost med posameznimi izmerjenimi spremenljivkami smo prikazali v tabeli 2. Statistično pomembno negativno povezanost smo ugotovili med ŠT in PVT ($p < 0,05$). Enako smo ugotovili za povezanost med ŠT in PTV ($p < 0,05$). Statistično pomembno povezanost smo ugotovili med ŠT in KT ($p < 0,05$). Povezanosti med PVT in KT ($p > 0,05$) pri 82 zdravih osebah nismo ugotovili.

Tab. 2. Ugotavljanje povezanosti* vrednosti števila trombocitov (ŠT), povprečnega volumna trombocitov (PVT), količine trombocitov (KT) in porazdelitve trombocitov po volumnu (PTV) med seboj pri 82 zdravih osebah.

Tab. 2. Correlatin* between platelet counts (ŠT), mean platelet volumes (PVT), plateletcrit (KT) and platelet distribution width (PTV), determined in whole blood of 82 healthy blood donors.

	ŠT	PVT	KT
PVT	-0.53		
KT	0.92	NS	
PTV	-0.34	0.41	-0.26

* Spermanov koeficient korelacije (r)
Sperman's coefficient correlation (r)
NS – $r < 0.20$ ali $p > 0.05$

Razpravljanje

Spreminjanje PVT po odvzemu krvi z EDTA (4) smo potrdili tudi z našo raziskavo, vendar smo spremembo zaznali tudi štiri ure po odvzemu krvi. Kljub ugotovitvi v literaturi (9), da se prične spreminjati PVT neposredno po odvzemu krvi, smo se zaradi velikega števila vzorcev odločili pričeti z meritvami trombocitnih kazalnikov šele eno uro po odvzemu krvi. Ta čas je običajno potreben od odvzema krvi na oddelku do pričetka meritev v laboratoriju, ki obravnava večje število vzorcev.

Za razliko od nekaterih avtorjev (4), smo štiri ure po odvzemu krvi ugotovili statistično pomembno zmanjšanje števila trombocitov. V literaturi nismo zasledili dela, ki bi obravnavalo PTV in KT po odvzemu krvi. Na osnovi izsledkov naših meritev sklepamo, da čas, ki poteče od odvzema krvi do meritve na KT ni vplival. Vzrok za to je morda v tem, ker je eden od kazalnikov za izračun KT število trombocitov, ki se po odvzemu krvi zmanjšuje, PVT kot drugi kazalnik pa se povečuje.

Podobno kot drugi avtorji (10) smo ugotovili statistično pomembno negativno povezanost med ŠT in PVT. Večje ko je bilo ŠT, manjši je bil PVT.

Ugotovili smo normalno porazdelitev logaritma volumna trombocitov kot v literaturi (10), z izjemo enega primera, pri katerem smo pri pregledu razmaza krvi ugotovili velike trombocite. Odstopanja od normalne porazdelitve povzročijo tudi delci razpadlih celic. Zato je vsako odstopanje od normalne porazdelitve treba preveriti s pregledom razmaza krvi.

Poleg tega smo ugotovili statistično pomembno povezanost med KT in ŠT, nobene povezanosti pa med KT in PVT. Ta ugotovitev je v nasprotju z domnevo (10), da se KT pri zdravih osebah ne spreminja.

Z našo raziskavo smo potrdili ugotovitve drugih avtorjev (3), da se pod vplivom EDTA PVT spreminja. Kljub tej ugotovitvi o vplivu EDTA na merjenje PVT pa ga še uporabljamo, ker je najprimernejši pri oceni drugih kazalnikov, kot sta bela in rdeča krvna slika.

Zaključki

Na osnovi naših izsledkov menimo, da je najprimerneje meriti ŠT in PVT eno uro po odvzemu krvi. Za vsak aparat je treba določiti osnovne pogoje dela in referenčne vrednosti posameznih kazalnikov pri zdravih osebah. Referenčne vrednosti za PVT, KT in PTV moramo vedno obravnavati v povezavi s ŠT. Vsako odstopanje PTV od referenčnih vrednosti je treba preveriti s pregledom trombocitov v razmazu krvi.

Literatura

1. Erasmo DE, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecchi E, Mazzuoli GF. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990; 227: 11–4.
2. Thomas P. Platelet size and venous disease. *Lancet* 1992; 339: 250–1.
3. Lippi U, Schinella M, Modena N, Niccoli M, Lippi G. Advantages of a new anticoagulant in routine hematology on the Coulter Counter S-Plus STKR Analyzer. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 760–4.
4. McShine RL, Sibinga S, Brozovic B. Differences between the effects of EDTA and citrate anticoagulants on platelet count and mean platelet volume. *Clin Lab Haematol* 1990; 12: 277–85.
5. Sassi P, Breillot J. Evaluation of a mathematical algorithm for analysis of platelet volume distributions provided by hematological analyzers. *Path Biol* 1991; 39: 215–21.
6. Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: A Clinical study of 18 patients and review of the literature. *Am J of Hem* 1991; 36: 195–201.
7. Trowbridge EA, Reardon DM, Hutchinson D, Pickering C. The routine measurement of platelet volume: A comparison of light-scattering and aperture-impedance technologies. *Clin Physiol Meas* 1985; 6: 221–1.
8. Stavem P. Platelet Count by Phase Contrast Microscopy – New Diluting Fluid for Better Visualization. *Scand J Clin Lab Invest* 1974; 33: 121–3.
9. Lippi U, Cappelletti P, Schinella M, Signori D. Mean Platelet Volume: Facts or Artifacts. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 111–3.
10. Bessman J, Williams LJ, Gilmer P, Ridgway JR. Mean platelet volume: The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and artifact of other particles. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 289–93.

Radenska

ZDRAVILIŠČE

RADENCI

TERMOMINERALNE VODE V RADENSKI, V RADENCIH IN V BANOVCIH

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

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

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

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

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

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

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

Vse naše termomineralne vode so bogato mineralizirane, količina netopnih snovi znaša v vodi, ki jo uporabljamo za CO₂ vsebujoče kopeli 3100 mg/l, pri vodi za terapevtsko-rekreativni bazen v Radencih (pretežno zdravilišče za stacionarne zdraviliške goste) je netopnih soli kar 11.000 mg/l, v kopališču v Banovcih pa ima voda 9.140 mg/l netopnih snovi.

Termomineralne vode in njihova sestava v zdraviliščih Radenske

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

CO₂, ki ga je mnogo v delu naših termomineralnih vod se resorbira skozi kožo in pospešuje krvni obtok in resorpcijo soli skozi kožo. Resorpcija natrijevega klorida skozi kožo je lokalni dražljaj, ki povečuje temperaturo in zmanjšuje vnetno-eksudativne procese. Normalizira se reaktivnost vegetativnega živčevja, zmerno se pospešuje delovanje srca, zmanjšuje tlak, izboljšuje prekrvljenost periferije in zmanjšuje se vsebnost glukoze v krvi.

Glede na fizikalno-kemijsko sestavo, izkušnje in tudi izsledke lastnih raziskav, priporočamo kopeli in kopanje v naših termomineralnih vodah v Radencih in v Banovcih pri naslednjih stanjih po navodilih našega zdravnika:

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

Pregledni prispevek/General review

UPORABA PRETOČNE CITOMETRIJE V KLINIČNI HEMATOLOGIJI

APPLICATION OF FLOW CYTOMETRY IN CLINICAL HAEMATOLOGY

Darja Žontar, Peter Černelč

Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-06-03, sprejeto 1993-08-11, ZDRAV VESTN 1993; 62: 393-5

Ključne besede: *monoklonska protitelesa; akutne levkemije; ne-Hodgkinovi limfomi; določanje DNK; štetje retikulocitov*

Izvleček – Izhodišča. *Avtorja obravnavata osnovna načela pretočne citometrije in področja uporabe v klinični hematologiji.*

Zaključki. *Opisala sta določanje membranskih in citoplazemskih antigenov za opredelitev vrste in stopnje zrelosti celic pri malignih ne-Hodgkinovih limfomih in akutnih levkemijah. Poleg tega sta opisala določanje vsebnosti DNK, vrednotenje funkcijskih sposobnosti nevtrofilcev in štetje retikulocitov s pretočnim citometrom.*

Key Words: *monoclonal antibodies; acute leukemias; non-Hodgkin's lymphomas; analysis of DNA; reticulocyte counting*

Abstract – Background. *The authors showed the basic principles of flow cytometry and its application in clinical haematology.*

Conclusions. *The authors described analysis of cell surface and cytoplasmic antigens and their use for determining the origin and stage of differentiation of non-Hodgkin's lymphomas and acute leukemias. They also described flow cytometric analysis of DNA content, measurement of the functional capability of neutrophils and reticulocyte counting using flow cytometry.*

Uvod

Sodobni pretočni citometri so posledica dosežkov na področju računalniške in laserske tehnologije, proizvodnje monoklonskih protiteles in citokemije ter kemije fluorokromov. Osnovno načelo citometrije je bilo znano že v tridesetih letih. Prvotno so citometre uporabljali brez dodanih reagentov za merjenje celičnih lastnosti, kot sta zrnčavost citoplazme in velikost celice. Danes večina citometrov uporablja različne reagente glede na namen. Najpogosteje ocenjujemo velikost in notranjo zgradbo celice, antigene na njeni površini ter določamo vsebnost DNK in RNK v celicah. Pretočna citometrija je s sodobnimi citometri postala uporabna v kliničnih laboratorijih šele v zadnjih desetih letih, ko nam dopolnjuje osnovne diagnostične metode. Osnovno načelo pretočne citometrije je, da potuje suspenzija celic v izotonični raztopini skozi celico režo v pretočni celici mimo vira svetlobe, ki osvetli vsako celico posebej. Sistem sprejemnikov pa nam beleži podatke o celici.

Pretočni citometer je sestavljen iz:

- laserskega vira svetlobe, ki zagotavlja enakomeren snop svetlobe;
- pretočne celice s sistemom ogledal, leč in filtrov;
- elektronike, ki spreminja svetlobne impulze v električne, slednje pa v digitalne;
- računalnika, ki zbira in analizira podatke ter usklajuje delovanje aparata.

Zahtevnejši pretočni citometri imajo možnost izbiranja (-sorting-) in osamitve posameznih celičnih podvrst. Po osamitvi ostanejo celice nepoškodovane in jih lahko uporabljamo za biokemične,

mikrobiološke, citogenetične in druge preiskave. Poleg tega lahko celice kultiviramo, če smo jih osamili v sterilnih pogojih.

Celica, ki jo želimo prikazati, mora biti označena s fluorokromom na površini, v citoplazmi ali v jedru. Istočasno lahko celico označimo tudi z dvema ali tremi različnimi fluorokromi. Ko pride celica v področje laserskega žarka, se svetloba na njej razprši. Količina razpršene svetlobe, ki jo zazna sprejemnik, je sorazmerna velikosti celice. Svetloba, ki se odbije od zrnčastih sestavin v citoplazmi in jo zazna drugi sprejemnik, daje podatek o zrnčavosti citoplazme. Iz obeh podatkov aparat določi velikost in notranjo zgradbo celice. Fluorescenco zaznamo, ko fluorokrom na površini ali v citoplazmi celice absorbira lasersko svetlobo in nato sam oddaja svetlobo druge valovne dolžine oz. druge barve. Kadar je na celici ali v njej vezanih več različnih fluorokromov, celica istočasno oddaja svetlobe različnih valovnih dolžin (1). Skozi zaporedje selektivnih optičnih filtrov ločimo večbarvno oddano svetlobo na sestavine. Svetlobo določene valovne dolžine zaznava le en sprejemnik, zato lahko fluorescenco različnih valovnih dolžin ločeno vrednotimo.

Za ocenjevanje s pretočnim citometrom lahko uporabljamo samo celice v suspenziji. Telesne tekočine, ki so že po svoji naravi suspenzije celic, so zato najprimernejše za obravnavo. Iz tkiv pripravimo suspenzijo celic tako, da ga zrežemo na drobne koščke in filtriramo skozi najlonsko mrežico. Druga možnost je, da uporabimo encim pepsin, ki cepi vezi med celicami. Ta način priprave ni primeren za imunološke preiskave, ker lahko encim okvari celične antigene. Za nekatere ocene, kot je določitev vsebnosti DNK, lahko uporabimo tudi že fiksirana tkiva (1). Danes uporabljamo pretočne citometre v klinični hematologiji za:

- določanje podvrst limfocitov,

- opredelitev levkemij in limfomov,
- določanje vsebnosti DNK in RNK v celici,
- vrednotenje funkcijskih sposobnosti nevtrofilcev,
- štetje retikulocitov in
- ugotavljanje protiteles proti trombocitom

Določanje membranskih in citoplazemskih antigenov

Določanje antigenov na celični membrani z monoklonskimi protitelesi je najbolj znan in najstarejši način uporabe pretočne citometra. Priprava vzorcev je podobna tisti za oceno s fluorescentnim mikroskopom in ni zahtevna. Celice, ki jih osamimo iz krvi, kostnega mozga, bezgavke ali drugega tkiva, inkubiramo z monoklonskimi protitelesi. Eritrocite odstranimo s postopkom lize ali gradientnega centrifugiranja. Protitelesa so lahko že vezana na fluorokrom (enostopenjska vezava), če pa niso, moramo vzorec najprej inkubirati s primarnimi protitelesi, nato pa še s sekundarnimi, ki so vezana na fluorokrom.

Naenkrat lahko prikažemo na celični površini dva ali celo tri različna protitelesa, od katerih je vsako označeno z drugim fluorokromom. Tako lahko istočasno ocenjujemo več različnih antigenov na isti celici, oziroma ugotovimo, ali so se različna monoklonska protitelesa vezala na isto ali na več različnih celic. Način označevanja z dvema različnima fluorokromoma lahko uporabimo tudi za istočasni prikaz površinskega antigena in vsebnosti DNK v isti celici (1).

Določanje podvrst limfocitov

Podvrste limfocitov določamo pri zavrnitvenih reakcijah gostitelja proti presadkom, pri boleznih s pomanjkljivim imunskim odzivom in pri avtoimunskih boleznih.

Podvrste limfocitov določamo z mišjimi monoklonskimi protitelesi. Med limfociti najpogosteje ugotavljamo odstotek in celotno število limfocitov T (CD3), limfocitov T celic pomagalk (CD4),

Tab. 1. Referenčne vrednosti za podvrste limfocitov pri zdravih odraslih oseb: CD3⁺ limfociti T, CD4⁺ limfociti T, CD8⁺ limfociti T, CD20⁺ limfociti B in odnos CD4⁺/CD8⁺ (Laboratorij Hematološke klinike)

Tab. 1. Reference range for lymphocyte subsets of healthy adults: CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, CD20⁺ B cells and lymphocyte ratio CD4⁺/CD8⁺ (Laboratory of Dpt. of Haematology).

	Celični imunološki označevalci Immunological cell markers			
	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD20 ⁺
Odstotek Percentage (x ± 2sd)	59–87	37–61	11–35	4–16
Absolutno število Absolute numbers (x 10 ⁹ /L, x ± 2sd)	0,88–3,5	0,55–2,4	0,16–1,4	0,06–0,64
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,3–3,0			

x = povprečna vrednost, s = standardni odklon
x = mean value, s = standard deviation

limfocitov T celic zaviralk (CD8), limfocitov B in odnos med CD4 in CD8 (tab. 1).

Pri bolnikih s presajenimi organi dnevno spremljamo število podvrst limfocitov T (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8) in B za uravnavanje dnevnih odmerkov imunosupresivnih zdravil.

Za avtoimunske bolezni je v obdobju poslabšanja značilen zmanjšan odnos med limfociti CD4 in CD8, ki se po zdravljenju običajno normalizira. Za spremljanje zdravljenja zato določamo število posameznih podvrst limfocitov T in odnos med njimi.

Ugotavljanje povrst levkemij in malignih ne-Hodgkinovih limfomov

Kljub temu, da so pri diagnostiki akutnih levkemij in malignih ne-Hodgkinovih limfomov morfološke in citokemične značilnosti neoplastičnih celic še vedno pomembne, pa so za dokončno opredelitev premalo natančne, zaradi različnosti znotraj posameznih morfološko enakih podskupin. Razvoj imunoloških tehnik pri določanju različnih zrelostnih stopenj normalnih levkocitov, kot tudi pri levkemijah in malignih ne-Hodgkinovih limfomih je potrdil, da jih lahko uvrstimo v več enotnih in prognostično značilnih imunoloških podenot.

Uporaba monoklonskih protiteles v kombinaciji z novo tehnologijo pretočne citometrije je omogočila hitro, natančno in ponovljivo prepoznavanje imunoloških podvrst različnih akutnih levkemij in malignih ne-Hodgkinovih limfomov.

Akutne levkemije

Obe veliki skupini akutnih levkemij, kot sta limfoblastne (ALL) in nelimfoblastne (ANLL), sta po morfoloških in imunoloških značilnostih levkemičnih celic zelo raznoliki. V številnih primerih, posebno pri ALL, je prepoznavanje imunoloških podvrst pomembno za oceno prognoze in izbire najustreznejšega načina zdravljenja.

Levkemični limfoblasti nimajo za levkemično celico značilnega antigena, pač pa imajo vsaj delno imunološke značilnosti normalnih limfocitov na različnih stopnjah razvoja. Z uporabo več različnih monoklonskih protiteles, ki določajo antigene limfocitov T, limfocitov B, membranske in citoplazemske imunoglobuline in CALLA (Common Acute Lymphoblastic Leukaemia Antigen) antigen, lahko ALL uvrstimo v pet podvrst (neopredeljiva ALL, CALLA⁺-ALL, pre-B ALL, B-ALL, T-ALL), ki jih z morfološkimi in citokemičnimi metodami ne moremo ločiti med seboj.

Z monoklonskimi protitelesi lahko prav tako določimo imunološka znamenja levkemičnim celicam pri nelimfoblastnih levkemijah. Tudi levkemične celice mieloične vrste nimajo le zanje značilnega antigena. Z več monoklonskimi protitelesi ločimo akutne mieloblastne od monoblastnih levkemij ter tudi druge ANLL med seboj.

Prednost pretočne citometrije, da v kratkem času prešteje zelo veliko število celic, uporabljamo tudi pri ugotavljanju števila matičnih celic v kostnem mozgu pred presaditvijo. Matičnih celic je v kostnem mozgu malo, zato jih s fluorescentnim mikroskopom težko natančno preštejemo.

Metodo uporabljamo tudi pri ugotavljanju levkemičnih celic v likvorju.

Maligni limfomi

Na enak način kot pri akutnih limfoblastnih levkemijah lahko z monoklonskimi protitelesi ugotovimo, ali so limfomske celice nastale iz celic T ali B in njihovo razvojno stopnjo ter tako maligni ne-Hodgkinov limfom razvrstimo. Med zorenjem limfocitov B se imunoglobulini premeščajo iz citoplazme na celično membrano. Za potrditev razrasti neoplastičnega klona celic B določamo težke in lahke verige imunoglobulinov na površini limfocitov, pri razrasti neoplastičnega klona plazmocitov pa določamo težke in lahke verige v citoplazmi.

Določanje DNK v celici

Določanje DNK s pretočnim citometrom temelji na ugotovitvi, da so zrele celice evploidne in imajo znano količino DNK, medtem ko imajo celice v različnih obdobjih celičnega razvoja različno

količino DNK. Za standard uporabljamo normalne celice z znano količino DNK. DNK prikažemo s fluorokromi, kot sta etidium bromid in propidium jodid, ki se vežeta na DNK. Ker se oba z enako afiniteto vežeta na DNK in RNK, moramo pri določanju DNK celice najprej izpostaviti delovanju RNK-ze.

Z določanjem vsebnosti DNK ugotavljamo celice, ki imajo nenormalno količino jedrne DNK (aneuploidija) v primerjavi z normalnimi celicami in kvantitativno določimo obdobje celičnega razvoja (1).

V nasprotju z omejenimi tumorji je pri levkemijah aneuploidija navzoča samo v 20–30% primerov in nima diagnostičnega pomena (2). Pri malignih limfomih celic B je aneuploidija pogostejša kot pri limfomih celic T (3). Prognozični pomen slednjega še ni znan. Bunn (4) je določal vsebnost DNK pri 32 bolnikih s plazmacitomom. Aneuploidijo je ugotovil pri 23 bolnikih in je bila statistično pomemben prognozični kazalnik. Povezana je bila z ledvično insuficienco, napredovalo boleznijo in krajšo remisijo po zdravljenju ter preživetjem. Med omejenimi tumorji so aneuploidijo ugotovili pri 60–90% bolnic z rakom dojke (5) in pri 83–87% bolnikov z rakom pljuč (6). Tudi pri drugih omejenih tumorjih so že znane količine DNK in njihov prognozični pomen.

Ocenjevanje funkcijskih sposobnosti nevtrofilcev

Sposobnost nevtrofilcev, da fagocitirajo tujke, lahko ugotavljamo s pomočjo pretočne citometrije. Nevtrofilne granulocite inkubiramo z bakterijami, ki smo jih s toploto ubili in obarvali s fluorokromom. Iz intenzivnosti fluorescence v celicah ocenimo število fagocitiranih mikrobov (7).

Hudson (8) je opisal preizkus fagocitoze gliv kvasovk z metakromatskim barvilom akridin oranž. Barvilo oddaja zeleno fluorescenco, dokler so glive v suspenziji ali v fagocitu še žive, ko pa jih fagocit ubije, oddajajo svetlobo v rdečem območju. Vzorec vrednotimo kot dvojno obarvan. Istočasno torej merimo funkcijsko sposobnost zajemanja in uničenja tujka.

Ocena in štetje retikulocitov

Pri štetju retikulocitov ugotavljamo RNK, ki je preostala v celici potem, ko je ortokromatski normoblast v kostnem mozgu izgubil jedro. RNK ostane v retikulocitu približno en dan in je ostanek celičnih organelov, kot so ribosomi in mitohondriji. Iz števila retikulocitov lahko ocenimo nastajanje eritrocitov v kostnem mozgu. Zvečano število retikulocitov ugotovimo pri hemolitičnih anemijah, po krvavitvah in med zdravljenjem pomanjkanja železa, vitamina B12 ali folatov.

Za štetje retikulocitov v pretočnem citometru uporabljamo različna barvila, ki se istočasno vežejo na RNK in DNK. Zato se z njimi obarvajo tudi nekateri vključki v celici, kot so Howell-Jollyeva

telesca, Cabotove pentlje in paraziti. Štetje retikulocitov v pretočnem citometru je bolj natančna metoda od običajnega barvanja z briliant-krezil-modrim in štetja v mikroskopu, saj pretočni citometer v najkrajšem času prešteje nekaj 100.000 celic (9).

Ugotavljanje protiteles proti trombocitom

Za potrditev imunske trombocitopenije določamo protitelesa proti trombocitom. Protitelesa na površini trombocitov, ki so večinoma IgG, ugotovimo z že opisano imunološko metodo in vrednotenjem s pretočnim citometrom.

Zaključek

Pretočna citometrija omogoča natančnejšo oceno značilnosti celic in tkiv in tako dopolnjuje običajne diagnostične metode. S uporabo fluorokromov nam omogoča oceno posameznih podvrst celic, ki jih s svetlobnim mikroskopom ne prepoznamo. Danes uporabljamo pretočne citometre v klinični hematologiji za določanje podvrst limfocitov, opredelitev levkemij in limfomov, določanje vsebnosti DNK in RNK v celici, vrednotenje funkcijskih sposobnosti nevtrofilcev, štetje retikulocitov in ugotavljanje protiteles proti trombocitom.

Priprava vzorcev je preprosta in hitra. Za oceno potrebujemo malo biološkega materiala, celice ocenjujemo le v suspenziji. V primerjavi z običajnimi morfološkimimi in citokemičnimi metodami nam omogoča v zelo kratkem času oceniti veliko število celic. Analiza je natančna, ponovljiva in avtomatizirana. Računalnik, ki je sestavni del citometra, nam omogoča shranjevanje podatkov o vsaki obravnavani celici in nato naknadno analizo vzorca.

Literatura

1. Riley RS, Mahin EJ. Clinical applications of flow cytometry. ASCP Workshop 9072. ASCP National meeting. Washington DC, Fall 1989.
2. Hiddemann W. Frequency and clinical significance of DNA aneuploidy in acute leukemia. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 1986a; 468: 227–39.
3. Shackney SE. The biology of tumor growth in non-Hodgkin lymphomas. A cell parameter flow cytometry study of 220 cases. *J Clin Invest* 1984; 73: Suppl. 4: 201–14.
4. Bunn PA. Flow Cytometric analysis of DNA content of bone marrow cells in patients with plasma cell myeloma: Clinical implication. *Blood* 1982; 59: 528–35.
5. Kallionemi OP. Improving the prognostic value of DNA flow cytometry in breast cancer by combining DNA indeks and S-phase fraction. A proposed classification of DNA histograms in breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 2183–90.
6. Blondal T. Nuclear DNA measurements in squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1981; 1: 79–86.
7. Bassoe CF, Solsnik J, Laerum OD. Quantitation of single cell phagocytic capacity by flow cytometry. In *Flow Cytometry IV*, Laerum OD, Universitetsforlaget, Bergen 1980.
8. Hudson JL. In vitro assessment in methods in immunotoxicology. In *Proceedings of the Fourth FDA Office of Science Symposium*. Washington DC, United States Government Printing Office, 1980.
9. Nobes PR, Carter AB. Reticulocyte counting using flow cytometry. *J Clin Pathol* 1990; 43: 675–8.

Devizno varčevanje

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

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

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

Prednosti vseh vrst deviznih depozitov so:

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

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

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

Creditanstalt - Nova banka d.d.

Z nami do uspeha



Strokovni prispevek/Professional article

HITROST SEDIMENTACIJE ERITROCITOV IN NJEN DIAGNOSTIČNI POMEN

ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE AND ITS DIAGNOSTIC VALUE

 Jože Bohinjec

Medicinska fakulteta v Ljubljani, Vrazov trg 2, 61000 Ljubljana

Prispelo 1993-06-03, sprejeto 1993-08-11, ZDRAV VESTN 1993; 62: 397-400

Ključne besede: bolniki brez simptomov; akutna in kronična vnetja; razsevky karcinomov; imunoproliferativne bolezni

Key words: asymptomatic person; acute and chronic inflammations; metastatic carcinomas; immunoproliferative diseases

Izvleček – Izhodišča. Merjenje hitrosti sedimentacije eritrocitov je ena od najstarejših laboratorijskih preiskav. Avtor na kratko opisuje dejavnike, ki vplivajo na hitrost sedimentacije eritrocitov, in navaja normalne vrednosti za različne starostne skupine.

Abstract – Background. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) is one of the oldest laboratory examinations. The results are often under or overestimated. The author shortly describes the factors which influence ESR and gives normal values for all age groups.

Rezultati. Hitrost sedimentacije eritrocitov lahko poljubno razdelimo v zmerno (do 70 mm), močnejše (70-100 mm) in močno (nad 100 mm) pospešeno. Kadar pri klinično zdravi osebi, pri kateri so tudi izsledki drugih vsakodnevnih preiskav, vključno z elektroforezo seruma, v normalnem območju, ugotovimo zmerno pospešeno hitrost sedimentacije eritrocitov, z nadaljnimi, običajno dragimi preiskavami le redko odkrijemo vzrok. Ne smemo pozabiti, da se po kakem akutnem vnetju hitrost sedimentacije eritrocitov lahko le počasi zmanjša do normalnih vrednosti v času, ko že minejo drugi znaki. Pri razsevkib rakavib novotvorb, posebno v kosteh, je hitrost sedimentacije eritrocitov največkrat močno pospešena. Prisotnost eritroblastov v krvi in velika aktivnost alkalne fosfataze v serumu nam kažejo to smer. Pri anemiji zaradi pomanjkanja železa je pospešena hitrost sedimentacije eritrocitov lahko znak bolezni, ki je vzrok anemiji.

Results. ESR could be optionally divided in moderately (up to 70 mm), strongly (70-100 mm) and very strongly (over 100 mm) increased. If a moderately increased ESR has been accidentally established in a clinically healthy person and the results of other routine laboratory examinations including serum electrophoresis are normal, further sometimes costly examinations only rarely detect a corresponding disease. It has to be borne in mind that after an acute inflammation the ESR can only slowly decrease to normal values in a time when other signs of the disease have already passed away. A high ESR is frequently detected in metastatic carcinomas especially in the bones. The presence of erythroblasts in blood smear and a high activity of serum alkaline phosphatase point in this direction. In iron deficiency anemia, an increased ESR indicates an underlying inflammatory or malignant disease.

Zaključki. Močno pospešeno hitrost sedimentacije eritrocitov (preko 100 mm) moramo obravnavati resno, ker je v večini primerov znak bolezni. Pri klinično zdravih osebah in močno pospešeni hitrosti sedimentacije eritrocitov v prvi vrsti upoštevamo možnost monoklonske hiperimunoglobulinemije neodrejenega pomena ali tlečega plazmocitoma. Akutna in kronična vnetja so le malokdaj klinično prikrita.

Conclusions. A strongly increased ESR should be taken seriously as it is almost always a sign of a disease. In a asymptomatic person with a high ESR, a monoclonal gammopathy of undetermined significance or an indolent plasmocytoma should be considered first. Acute and chronic inflammations are only rarely clinically latent.

Uvod

Ugotavljanje hitrosti sedimentacije eritrocitov (HSE, v angleščini Erythrocyte Sedimentation Rate = ESR) in vitro je ena najstarejših laboratorijskih preiskav. Postopek je enostaven in ga lahko izvede vsak zdravnik sam.

HSE je odvisen od številnih dejavnikov in je zato njen diagnostični pomen omejen. Kadar je izrazito pospešena, gre zelo verjetno za neko bolezensko stanje, ne pa za določeno bolezen. Vendar nam ugotovljena HSE koristi pri načrtovanju nadaljnjih preiskav, če pri tem upoštevamo klinično sliko.

Pospešena HSE je potemtakem nespecifični znak bolezni, tako kot je zvečana telesna temperatura. Medtem ko se zvečana telesna temperatura pojavlja predvsem pri nekaterih okužbah ali vnetjih, pa se HSE pospeši tudi pri drugih boleznih.

Normalna HSE še ne pomeni, da je preiskana oseba zanesljivo zdrava. Kadar pa je pospešena, je predvsem pomembno, v kolikšni meri. Nekateri pripisujejo prevelik pomen zmerno pospešeni HSE, ki jo včasih ugotovijo pri sicer klinično zdravih ljudeh, pri katerih so tudi izsledki običajnih rutinskih laboratorijskih preiskav v normalnem območju. To velja predvsem za sistematske preglede, pri katerih lahko nekoliko pospešeno HSE ugotovimo

tako rekoč slučajno. Postavlja se vprašanje, če so v takih primerih utemeljene nadaljne ciljane in včasih drage ter za bolnika celo neprijetne preiskave, s katerimi pa le redko odkrijemo prikrito bolezensko stanje.

Pri nas HSE določijo skoro vsakemu bolniku oziroma preiskani osebi. Pri tem pa lahko izsledku posvetijo preveliko ali premajhno pozornost. Diagnostični oziroma diferencialno diagnostični pomen HSE je treba obravnavati s tega vidika.

Način ugotavljanja, napake pri delu in normalne vrednosti HSE

Najstarejši način je merjenje HSE po Westergrenu. Pri tem vensko kri razredčimo s 3,8% natrijevim citratom v razmerju 4:1. Nato jo vsrkamo v 200 mm visoke steklene cevke z notranjim premerom 2,5 mm, katerih višina je označena v milimetrih. Cevke postavimo navpično v posebna stojala in po eni uri odčitamo razdaljo od stebriča sesedenih eritrocitov do vrha (meniskusa) plazme. Kar zadeva možnost tehničnih napak je predvsem pomembno, da cevka v stojalu stoji popolnoma navpično. Že pri nagibu 10° se HSE lahko podvoji. Pomembna je tudi temperatura okolja, ki naj bo običajna sobna, vendar ne manj kot 18° C. Pri temperaturi nad 37° C se HSE močno pospeši.

Normalne (referenčne) vrednosti HSE so pri ženskah nekoliko večje kot pri moških. Največ avtorjev navaja za moške do 15 mm in za ženske do 20 mm, kar velja do petdesetega leta starosti. Kasneje naj bi bila zgornja meja za moške 20 mm in za ženske 30 mm (1). Miller in sodelavci (2) so izmerili HSE pri velikem številu zdravih oseb obeh spolov. Na osnovi teh preiskav so predlagali enostavno pravilo za izračun zgornje normalne vrednosti HSE. Po tem obrazcu dobimo zgornjo normalno vrednost HSE za moške, če leta starosti delimo z dve, medtem ko za ženske letom starosti prištejemo 10 in nato delimo z 2. Pri sicer zdravih ženskah se HSE nekoliko pospeši v dnevih pred mesečnim perilom, nakar se med njim hitro upočasni do normalne meje. Pospeši se tudi po četrtem mesecu nosečnosti in nato postopoma narašča, da doseže do 45 mm v prvem tednu po porodu (1).

Dejavniki, ki vplivajo na HSE

Eritrociti so gostejši od okolišne plazme in se zato v navpičnih cevkah zaradi težnosti bolj ali manj hitro sesedejo (sedimentirajo), medtem ko plazma teče v nasprotni smeri in deluje zaviralno. Na membrani eritrocitov je negativni elektrostatični naboj, ki je vzrok, da se medsebojno odbijajo. Če se na njihovo površino »prilepijo« nesimetrične beljakovinske molekule z večjo molekularno maso, premagajo elektrostatični naboj. S tem približajo sosednje eritrocite in povzročijo, da se ti strnejo (zalepijo) v skupke (agregate). Agregati nastanejo v začetku sedimentacije eritrocitov. Ker je njihova masa v odnosu na površino relativno večja, se hitreje sesedajo in tako pospešijo HSE. Beljakovine, ki povzročijo nastanek eritrocitnih agregatov so fibrinogen, alfa-makroglobulin, C-reaktivni protein in imunoglobulini predvsem iz razreda IgM. Albumin ima manjšo molekularno maso kot imunoglobulini. Čeprav se adsorbira na površino eritrocitov, pa ne more premostiti razdalje med njimi. Ker onemogoča vezavo drugih beljakovin z večjo molekularno maso, posredno zavre agregacijo eritrocitov in s tem upočasni HSE. Na HSE vpliva tudi koncentracija lipoproteinov v plazmi, predvsem hilomikronov.

Poleg dejavnikov v krvni plazmi so za HSE pomembni tudi število in lastnosti eritrocitov. Pri povečanem številu (na primer prava policitemija) se HSE upočasni pod 4 mm. Zaradi zmanjšane števila eritrocitov se HSE pri anemijah na splošno pospeši. Pri teh pa vplivata tudi povprečni volumen eritrocitov in njihova oblika. Kadar je povprečni volumen eritrocitov večji, kot je to pri makrocitnih anemijah, se HSE pospeši. Obratno je pri mikrocitnih anemijah.

Če je večje število eritrocitov nenormalne oblike (poikilocitoza), agregati ne nastajajo v tolikšni meri, kot bi sicer in HSE se upočasni. Takšen primer so srpasti eritrociti pri homozigotni hemoglobino-patiji S (anemija s srpastimi eritrociti). Pri tej se HSE upočasni, če ni kakih zapletov ali dejavnikov, ki močneje vplivajo v nasprotno smer. Pri anemiji s srpastimi eritrociti je pospešena HSE običajno znak zapleta v obliki raznih okužb. Na splošno moramo pri vrednotenju HSE upoštevati, da pri nekaterih boleznih nanjo lahko vplivajo eritrocitni in plazemski dejavniki bodisi v isti ali obratni smeri. Prav tako kot pri povečanem številu eritrocitov se HSE upočasni zaradi zelo velikega števila levkocitov (levkocitije). Zaviralno vplivajo tudi glukokortikoidi in povečana koncentracija žolčnih kislin v krvi pri zapori žolčnih odvodnih poti. Upočasni se tudi pri hipofibrinogenemiji. Pod vplivom infuzije heparina in dekstrana se HSE pospeši. Verjetno pa na HSE vplivajo še nekateri drugi neznani dejavniki.

Splošno o diagnostičnem pomenu HSE

Kot smo že omenili, pospešena HSE ni specifičen znak kake določene bolezni. Kljub temu pa nam lahko koristi pri diferencialni diagnozi, če jo ocenjujemo skupaj s fizikalnim pregledom bolnika in izsledki enostavnih vsakodnevnih laboratorijskih postopkov.

Bolezni, pri katerih se HSE največkrat pospeši, so predvsem razna vnetja in rakave novotvorbe. Pospeši pa se tudi zaradi nekroze tkiva iz drugih vzrokov (na primer infarkt srčne mišice). V tem kratkem pregledu diagnostičnega pomena HSE ne moremo obravnavati v sklopu posameznih bolezni, ker jih je preveliko število. Bolje je, da HSE poljubno razdelimo po stopnjah in v tem okviru razpravljamo o diferencialno diagnostičnih vidikih. Takšna poljubna razdelitev bi bila naslednja (velja za osebe, mlajše od 50 let): 1. zmerno pospešena HSE (do 70 mm), 2. močneje pospešena (70–100 mm) in 3. močno pospešena HSE (nad 100 mm). Pri oceni moramo upoštevati bolnikovo starost. Tako je na primer pri osemdesetletniku HSE do 40 mm še v normalnem območju. Pomembno je vedeti, da se HSE ne pospeši že v začetku akutnega vnetja ali nekroze tkiva, temveč šele nekaj časa za tem. Obratno pa se po ozdravljenju oziroma zabrazgotinjenju večkrat upočasni le postopoma, medtem ko drugi bolezenski znaki lahko že minejo.

Zmerno pospešena HSE

Zgodi se, da pri posameznih osebah, ki ne kažejo bolezenskih znakov in so tako rekoč klinično zdrave, pri sistematičnih pregledih (na primer delavci v živilskih poklicih) ugotovimo zmerno pospešeno HSE. Ob tem pa se lahko tudi izsledki drugih vsakodnevnih (rutinskih) laboratorijskih preiskav (na primer običajni pregled seča, krvna slika, koncentracija kreatinina v serumu itd.) v normalnem območju. V takem primeru se moramo odločiti, ali so potrebne dodatne neciljane preiskave, s katerimi bi morebiti odkrili vzrok pospešene HSE.

Pri izbiri nas normalni izsledki fizikalnega pregleda in rutinskih laboratorijskih preiskav ne vodi v nobeno smer. Kvečjemu lahko z načini, ki so nam na voljo, sistematično pregledujemo nekatere organe oziroma organske sisteme, v katerih bi utegnili biti prikrita bolezenska žarišča, ki lahko vplivajo na HSE.

Pri odločitvi upoštevajmo izsledke nekaterih avtorjev, ki so preiskali večje število zdravih oseb, pri katerih je bila HSE malo do zmerno pospešena.

Nielsen in sodelavci (3) so pri 1648 bolnikih oddelka za splošno kirurgijo ugotavljali HSE. Pri 42 (2,5%) primerih je bila zmerno pospešena, medtem ko ni bilo drugih znakov kake bolezni. Pri večini bolnikov ni preseгла 30 mm in le pri treh je bila med 30 in 50 mm.

Bolnike so avtorji ponovno pregledali 6 do 42 mesecev kasneje. Le pri dveh so ugotovili bolezensko stanje, ki bi lahko bilo vzrok pospešene HSE.

Froom in sodelavci (4) so 1000 zdravim moškim skozi 15 let vsako leto merili HSE. Pri 44 (4,4%) primerih so v najmanj treh zaporednih letih ugotovili, da se je HSE pospešila čez zgornjo normalno mejo. Samo pri 10 od 44 bolnikov so kasneje odkrili znake bolezni, ki naj bi bila vzrok pospešene HSE.

Glede na podatke navedenih avtorjev in naše izkušnje predlagamo, da se pri klinično zdravih osebah, pri katerih so izsledki drugih rutinskih preiskav normalni in smo slučajno ugotovili zmerno pospešeno HSE, najprej skrbno preverimo anamnestične podatke. Upoštevajmo, da je morda preiskana oseba nedavno prebolela kako akutno vnetje (na primer pljučnico) in da ni iskala zdravniške pomoči, misleč, da gre za navadni prehlad (5). Čeprav so klinični znaki že minili, se HSE lahko vrne do normalnih vrednosti šele sčasoma. V takem primeru je koristno napraviti rentgensko sliko pljuč. Lahko da bomo ugotovili znake prebolele pljučnice v resorpciji ali celo znake klinično prikritih pljučnih tuberkuloze. Bolniku priporočimo, da vsaj teden dni dvakrat dnevno natančno izmeri telesno temperaturo in podatke zabeleži. HSE ponovno izmerimo dva do štiri tedne kasneje. Če je še vedno pospešena ali celo v večji meri kot poprej, napravimo elektroforezo seruma. Čeprav je preiskana oseba klinično zdrava, včasih z elektroforezo ugotovimo, da je v serumu tako imenovani monoklonski imunoglobulin (m-Ig) določena razreda. Imenujemo ga monoklonski, ker ga proizvaja samo en rod (klon) plazmocitov in zato njegove molekule vsebujejo samo eno od obeh lahkih verig (samo kapa ali samo lambda). Ker so m-Ig homogeni, potujejo v elektroforetskem polju na ostro omejeno področje. M-Ig vpliva na HSE in jo pospeši večkrat močnejše ali močno, kar je odvisno od njegove koncentracije v serumu. Prisotnost m-Ig pri klinično zdravih osebah je prvi opisal Waldenstrom (6) in jo imenoval »esencialna hiperimunoglobulinemija«. Drugi avtorji so kasneje uporabili drugačna imena za ta sindrom. V anglosaksonski literaturi je v rabi naziv »benigna monoklonska gamopatija neodrejenega pomena«. Neodrejenega pomena zato, ker je nadaljnji potek lahko različen in ga v začetku ni moči predvideti. Po našem mnenju bi bilo ta sindrom bolje oziroma lepše imenovati »monoklonska hiperimunoglobulinemija neodrejenega pomena« (MHNP). MHNP je pri starejših ljudeh relativno pogosta. Pri neki raziskavi so jo ugotovili pri 3% preiskanih oseb, ki so bile starejše od 70 let (5). Pri MHNP proizvaja m-Ig manjši rod plazmocitov, ki nimajo značilnosti malignih, to je plazmocitomskih celic. Potek MHNP je lahko različen. Večkrat ostaja koncentracija m-Ig v serumu nespremenjena skozi več let in bolniki, ki so ponavadi starejše osebe, umrejo zaradi drugih bolezni. Odstotek plazmocitov v kostnem mozgu ni večji od 5%, koncentracija m-Ig v serumu je običajno manjša od 20 g/L in ne presega 30 g/L. Včasih pa je potek MHNP drugačen. Koncentracija m-Ig v serumu narašča in sčasoma se lahko razvije ena od bolezenskih slik, za katero je značilna večja količina m-Ig določena razreda v serumu. To sta predvsem difuzni plazmocitom in Waldenströмова makroglobulinemija oziroma limfo-plazmocitoidni ali limfoplazmocitni maligni limfom (imunocitom). Že v začetku pa moramo MHNP razlikovati od tako imenovanega »tlečega« (indolentnega) plazmocitoma, pri katerem so bolniki lahko tudi skozi več let brez težav. V ta namen napravimo še imunoelektroforezo seruma, da ugotovimo, kateremu razredu pripada m-Ig in katero od lahkih verig vsebuje.

Poleg tega napravimo tudi imunoelektroforezo koncentriranega seča. Če so v seču lahke verige molekul Ig, in to samo ena vrsta, gre bolj verjetno za tleči plazmocitom kot za MHNP. V vsakem primeru pa citološko pregledamo kostni mozeg. Bolnike z MHNP nadzorujemo sprva na tri mesece, po letu dni pa na šest mesecev. Pri tem določamo koncentracijo m-Ig v serumu. Če prične naraščati in zlasti če preseže 30 g/L, napravimo dodatne preiskave glede na možnost prehoda v difuzni plazmocitom ali Waldenstromovo makroglobulinemijo.

Kadar pri osebah s pospešeno HSE v serumu ni m-Ig, so lahko v elektroforetskem vzorcu druge spremembe, ki nas usmerijo v določeno diagnostično smer (6). Očitno povečana koncentracija

globulina-alfa 2 nam da misliti na kako prikrito vnetje, predvsem subakutno, kako prikrito novotvorbo (na primer hipernefrozom) ali nefrotski sindrom, ki pa je le redko klinično prikrit. Pri slednjem je močno zmanjšana koncentracija albumina v serumu. Pri kroničnih okužbah, jetrni cirozi, kroničnem aktivnem hepatitisu, sarkoidozi in boleznih veziva se lahko poveča koncentracija »poliklonskih« imunoglobulinov. Te bolezni so običajno klinično očitne, včasih pa so klinični znaki manj izraženi in jih lahko spregledamo. Pri zmerno ali celo močnejše pospešeni HSE in jasnih spremembah v elektroforetskem vzorcu seruma so utemeljene nadaljne preiskave v smeri, ki jo te nakazujejo.

V primeru, da je tudi izsledek elektroforeze seruma pri klinično zdravih osebah in zmerno pospešeni HSE negativen, nadaljne neciljane preiskave po našem mnenju niso utemeljene. Preiskanim osebam pa svetujemo, da se zglasijo za ponovni pregled, če bi začutile ali opazile kake bolezenske znake. Občasno ponovno izmerimo HSE, vendar ne preveč pogosto, da jih ne bi po nepotrebnem vznemirjali.

Močnejše ali močno pospešena HSE

Močnejše zlasti pa močno pospešeni HSE moramo posvetiti vso pozornost. Pri HSE nad 100 mm so izsledki skrbne klinične preiskave in drugih enostavnih laboratorijskih preiskav le redko popolnoma normalni. Predvsem pri starejših, sicer klinično zdravih osebah v prvi vrsti pomislimo na MHNP ali indolentni plazmocitom ter napravimo elektroforezo seruma in seča, kot smo že opisali v prejšnjem poglavju. Če je izsledek negativen, lahko počakamo približno dva tedna in nato HSE izmerimo ponovno. Kadar gre za pospešeno HSE, ki je zaostala za kako akutno okužbo, se bo verjetno po tem času že upočasnila. S ponovnim merjenjem HSE po kratkem presledku tudi preverimo možnost administrativne napake, to je zamenjave epruvete s krvjo preiskane osebe s krvjo bolnika s pospešeno HSE.

V primeru, da je ob kontroli HSE še vedno ali celo bolj pospešena, natančno ponovimo klinično preiskavo. Pri tem ne pozabimo, da so klinični znaki bolezni včasih malo izraženi in da subjektivne znake bolniki neredko iz kakršnegakoli razloga zamolčijo ali na njih pozabijo.

Možnosti, da pri ponovni preiskavi odkrijemo vzrok pospešene HSE so različne. Naj navedem en primer. Pri temporalnem arteritisu (TAR) je HSE največkrat močno pospešena, čeprav je lahko tudi v normalnem območju (7). Glavobol, ki ni vedno v temporalnem predelu, je eden od znakov TAR. Lahko da nam ga je bolnik ob prvem pregledu zamolčal, ker ga je glava bolela že občasno poprej, čeprav ne v tolikšni meri. Ob močno pospešeni HSE in glavobolu, predvsem v temporalnem predelu, pomislimo na možnost, da gre za TAR, in skrbno iščemo druge znake, kot so hitra utrudljivost in bolečina v čeljustnih mišicah pri žvečenju in govorjenju, motnje vida, hujšanje in subfebrilne temperature. Otipajmo temporalno arterijo, če ni morda boleča, zadeljena ali vozličasta in brez pulznega vala. Zgodnja diagnoza TAR je pomembna zaradi pravočasnega zdravljenja z glukokortikoidi, s katerim lahko preprečimo morebitni razvoj slepote.

Pri rakavih novotvorbah je HSE lahko v normalnem območju. Pospeši se predvsem pri razširjenih novotvorbah in sekundarnih spremembah, kot so nekroza tkiva in vnetja. Močno pospešena HSE nam da misliti na razsevke predvsem v kosteh (8). Pri tem upoštevajmo, da je prvotna rakava novotvorba kljub razsevom lahko klinično prikrita. Tudi razsevki v kosteh vedno ne bolijo, vsaj v začetku ne. Spričo tega je pri močno pospešeni HSE koristno določiti aktivnost alkalne fosfataze seruma in skrbno pregledati barvani razmaz periferne krvi. Pri razsevkah v kosteh oziroma v kostnem mozgu v krvi pogosto najdemo več ali manj nezrelih granulocitov in predvsem eritroblaste.

Močnejše in močno pospešena HSE je pogosto posledica kakega še aktivnega vnetja. To pa je le redkokdaj klinično prikrito, da se bolniki počutijo popolnoma zdrave.

HSE pri anemijah

Na koncu še nekaj o pomenu HSE pri anemijah. Omenili smo že, da je HSE pri anemijah na splošno bolj ali manj pospešena zaradi manjšega števila eritrocitov. Pri tem pa sta pomembna povprečni volumen eritrocitov in njihova oblika. Zaradi manjšega povprečnega volumna eritrocitov (PVE) se HSE pri anemiji zaradi pomanjkanja železa (APŽ) ne pospeši, če ni drugega vzroka, ki bi vplival v nasprotni smeri. Pri skupini 30 bolnic, starih od 17 do 52 let (mediana 35), ki smo jim pri ambulantnem pregledu ugotovili APŽ zaradi čezmernih mesečnih krvavitev ali metroragij, je bila srednja vrednost HSE 9 mm (6–33). Pri tem sta bila koncentracija hemoglobina od 62 do 107 (mediana 96) g/L in PVE 54 do 76 (mediana 69) fl. Samo pri petih bolnicah je HSE preseгла 20 mm. Pri APŽ in pospešeni HSE moramo še bolj skrbno iskati vzrok anemije kot sicer. Ne pozabimo, da je ta vrsta anemije skoraj vedno posledica kake druge bolezni, največkrat takšne, ki povzroči očitne ali prikritne ponavljajoče se krvavitve. Če gre za močnejše mesečne krvavitve ali krvavitve iz rodil izven mesečnega perila in očitno pospešeno HSE, je vzrok bolj verjetno kako vnetje organov v mali medenici ali kake druge bolezenske spremembe kot pa hormonske motnje.

Zaključek

Ob zaključku želim opozoriti, da je merjenje HSE še vedno koristna preiskava in da je treba izsledku vedno posvetiti ustrezno pozornost v sklopu drugih preiskav, upoštevajoč posebnosti posameznega primera.

Literatura

1. Reinhart WH. Die Blutsenkung – ein einfacher und nutzlicher Test? Schweiz Med Wschr 1988; 118: 839–44.
2. Miller A, Green M, Robinson J. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. Br Med J 1983; 286: 266–6.
3. Nielsen SN, Andersen B, Baden H. Value of routine estimation of erythrocyte sedimentation rate in surgical patients. Acta Chir Scand 1976; 142: 97–8.
4. Froom P, Margalioth SH, Caine Y, Benbassat J. Significance of Erythrocyte sedimentation rate in young adults. Am J Clin Pathol 1984; 82: 198–200.
5. Liljestrand A, Olhagen B. I. Persistently high erythrocyte sedimentation rate. Diagnostic and prognostic aspects. Acta Med Scand 1955; 151: 425–39.
6. Waldenstrom J. Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrogenopenia: a new syndrome? Acta Med Scand 1944; 117: 216–47.
7. Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. Ann Intern Med 1986; 104: 515–23.
8. Peyman MA. The effect of malignant disease on the erythrocyte sedimentation rate. Br J Cancer 1962; 16: 56–71.

Strokovni prispevek/Professional article

OSTEOSKLEROTIČNI PLAZMOCITOM IN POLINEVROPATIJA

OSTEOSCLEROTIC MYELOMA AND POLYNEUROPATHY

Peter Černelč¹, Dušan Butinar², Vladimir Jevtič³, David B. Vodusek²

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

² Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

³ Inštitut za diagnostično in intervencijsko radiologijo, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-04-16, sprejeto 1993-08-11, ZDRAV VESTN 1993; 62: 401-4

Ključne besede: osteosklerotični plazmocitom; polinevropatija; POEMS sindrom

Izveček – Izhodišča in metode. Avtorji opisujejo prvi primer bolezenske slike v Sloveniji, ki prizadene več organskih sistemov in pri kateri je osteosklerotični plazmocitom povezan s hudo demielinizacijsko senzorično in motorično polinevropatijo. Bolezenska slika, ki prizadene več organskih sistemov, se imenuje tudi POEMS (polinevropatija, organomegalija, endokrinopatija, monoklonski imunoglobulin in kožne spremembe – skin changes) sindrom.

Rezultati. Razpravljajo o klinični sliki, zdravljenju, naravnem poteku bolezni in o tem, kdaj nanjo pomislimo. Primerjajo lastne izsledke s tistimi v literaturi.

Uvod

Osteosklerotični plazmocitom je imunoproliferativna bolezen, za katero so značilne osteosklerotične spremembe v skeletu in v več kot 60% primerov napredujoča demielinizacijska senzorično motorna polinevropatija (1-3). Od napredovalega difuznega plazmocitoma se loči (tabela 1) po odstotku plazmocitomskih celic v kostnem mozgu, povečanih organih, spremembah v skeletu, polinevropatiji, odzivnosti na zdravljenje in po naravnem poteku (4).

Etiopatogeneza bolezni ni znana. Kopičenje plazmocitomskih celic potrdimo s citološkim ali histološkim pregledom z biopsijo odvzetega tkiva povečanega organa ali osteosklerotičnih sprememb v skeletu. Klon plazmocitomskih celic proizvaja monoklonski imunoglobulin: najpogosteje IgA lambda ali IgG lambda, manj pogosto pa le lahke verige lambda (5).

V primerih imunoproliferativne bolezni s polinevropatijo, povečanimi bezgavkami, vranico, jetri (organomegalijo), endokrinopatijo, monoklonskim imunoglobulinom in kožnimi spremembami (skin changes) govorimo o sindromu POEMS. Prvi ga je opisal Shimo (6) leta 1968. Povezava sindroma POEMS in osteosklerotičnega plazmocitoma s polinevropatijo ni povsem pojasnjena (4).

Prikaz primera

Potek bolezni

60-letno bolnico H. G. so leta 1983 sprejeli v področno bolnišnico zaradi bruhanja in krčevite bolečine v trebuhu.

Key words: osteosclerotic myeloma; polyneuropathy; POEMS Syndrome

Abstract – Background and methods. The authors have presented the first case of a multisystem disorder in Slovenia, in which an osteosclerotic myeloma was associated with a severe demyelinating sensorimotor peripheral neuropathy. This multisystem disorder is referred to as POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein and Skin changes) Syndrome.

Results. The clinical picture, the treatment, the course of the disease are discussed, and the findings compared with those in the literature.

Tab. 1. Primerjava med difuznim plazmocitomom (DP) in osteosklerotičnim plazmocitomom (OP).

Tab. 1. Comparison between multiple myeloma (DP) and osteosclerotic myeloma (OP).

Značilnosti Characteristic	DP	OP
% plazmocitomskih celic v kostnem mozgu % plasma cells in the bone marrow	>10	<5
povečane bezgavke, vranica, jetra lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly	ne	da
osteolitične ali osteoporotične spremembe v skeletu lytic or diffusely osteoporotic bone lesions	da	ne
osteosklerotične spremembe v skeletu sclerotic bone lesions	ne	da
demielinizacijska polinevropatija polyneuropathy of the demyelinating type	ne	>60%
odzivnost na zdravljenje response to treatment	da	ne
% bolnikov, ki preživijo pet let estimated five-year survival rate	20%	60%

Leta 1987 je začutila sprva pekočo bolečino ter mravljinice v podplatu obeh nog. Poleg tega je občutila zmanjšano moč v nogah. Hoja je bila nezanesljiva, noge pa težje. V prste nog jo je neprestano zeblo. Pri pregledu so ugotovili zmanjšan občutek za dotik v obliki rokavice in nogavice. Patelarna refleksa sta bila slabše izzivna, Ahilova pa nenavzoča.

Težave z rokami so pričele pred dvema letoma z bolečino v blazinicah prstov. Nato se je zmanjšala moč in ročna spretnost pri vsakodnevnih opravilih.

Junija 1990 so ugotovili beljakovine v urinu, medtem ko je bil sediment normalne sestave.

Oktober 1990 je nevrolog v področni bolnišnici ugotovil hip-algezijo rok po tipu rokavice in nog po tipu nogavice.

Miotatični refleksi na spodnjih udih niso bili izzivni.

Marca 1991 so prvič opazili rdečino obraza in napredovanje polinevropatije. Poleg tega so ugotovili prosto tekočino v trebuhu, otekanje nog ter hladna in modrikava stopala. Ugotovili so zvečano koncentracijo hemoglobina (Hb 180 g/L), zvečan volumen stisnjenih eritrocitov (VSE 0,550) in število trombocitov (T 688×10⁹/L). Menili so, da gre za pravo policitemijo in jo pričeli zdraviti, povprečno vsaka dva meseca z venepunkcijami.

Napravili so tudi elektromiogram, ki je ustrezal segmentni demielinizacijski polinevropatiji z izrazitejšo prizadetostjo mišic na koncu okončin. Menili so, da gre za toksično polinevropatijo in prizadetost jeter zaradi uživanja alkohola, čeprav je bolnica slednje zanikala. Zdraviti so jo pričeli s pripravki vitaminov B. Kljub temu je bolezen napredovala in v začetku leta 1992 je nevrolog opisal atrofijo drobnih mišic rok, goleni, stopal ter petelinjo hojo.

Zaradi počasnega, vendar vztrajnega napredovanja polinevropatije so jo novembra 1992 napotili v Zavod za rehabilitacijo invalidov, od tam pa so jo zaradi opredelitve demielinizacijske polinevropatije premestili na oddelek Inštituta za klinično nevrofiziologijo v Ljubljani.

Ob sprejemu je bila bolnica neprizadeta in evpnoična. Tožila je zaradi bolečine v rokah, golenih in trebuhu. Koža je bila hiperpigmentirana po celem telesu, razen na dlaneh, kjer je bila na posameznih mestih hipopigmentirana. Izsledki pregleda pljuč in srca je bil v normalnih mejah. Povečanih bezgavk v vratu, pazduhah in dimljah niso otipali. Trebuh je bil nad ravnino prsnega koša, mehak, neobčutljiv. Jeter in vranice niso otipali. Pri pregledu možganskih živcev je bila leva zenica nekoliko širša in ni reagirala na direktno ali indirektno osvetlitev. Na desno uho je slabše slišala. Na zgornjih udih so ugotovili hudo atrofijo drobnih mišic rok, omejeno gibljivost s prsti in flektorne kontrakture. Moč je bila oslABLJENA v vseh mišičnih skupinah, bolj distalno. Na spodnjih udih so bili distalno močno izraženi edemi, atrofija drobnih mišic in izrazitejša hiperpigmentacija kože. Dorzalna fleksija stopal v gležnju ni bila možna. Pasivna gibljivost je bila omejena. Moč je bila oslABLJENA v vseh mišičnih skupinah, bolj distalno. Miotatični refleksi na spodnjih udih niso bili izzivni. Bolnica ni čutila dotika oziroma bolečine na rokah distalno od komolcev in na nogah distalno od kolen. Vibracije na udih ni zaznala, pomanjkljiv pa je bil tudi občutek za položaj sklepov. Romberg je bil pozitiven. Hodila je lahko le ob opori, hoja je bila ataktična ter petelinja.

Preiskave

Pregled likvorja: po videzu bister, beljakovine 0,72 g/L; celice: limfociti 2, monociti 0,33, sveži eritrociti 140. Elektromiografija: Močno zmanjšane motorične prevodne hitrosti na zgornjih udih (za mediani živcev: 13 m/s, za ulnarni živcev: 13 m/s) in na spodnjih udih pa niso izmerljive, prav tako niso izmerljivi nevrogrami senzoričnih živcev. Izsledki ustreza, zaradi izrazitega zmanjšanja hitrosti prevajanja po živcih, demielinizacijski senzorično motorični polinevropatiji. SR 36, Hb 151 g/L, Ht 0,451, L 7,9×10⁹/L, Tr 1138×10⁹/L. Po pregledu krvne slike smo menili, da gre za kronično mieloproliferativno bolezen (esencialno trombocitemijo) ter za potrditev napravili še druge preiskave. Alkalna fosfataza granulocitov (7%) in indeks aktivnosti (8) sta bila zmanjšana. Folna kislina v serumu 12,4 nmol/L, vitamin B12 550 pmol/L. Pri citološkem pregledu kostnega mozga (črevnica) smo ugotovili večjo gostoto celic. Odnos števila vseh granulocitov do celic rdeče vrste je bil 2–3 : 1. Številnejše so bile celice rdeče vrste,

zreli eozinofili in megakariociti z znaki motenega dozorevanja. Izsledki so ustrezali kroničnemu mieloproliferativnemu sindromu. Histološki pregled kostnega mozga (črevnica) je potrdil proliferacijo vseh treh celičnih vrst, predvsem pa megakariocitov. Retikuloplazija je bila le nakazana. Izsledki so ustrezali kroničnemu mieloproliferativnemu sindromu in dopuščali možnost, da gre za pravo policitemijo.

Kariotip: ženski, brez kromosomskih sprememb.

Ultrazvok trebuha: vranica je bila povečana in je merila 14×6 cm, medtem ko drugi organi v trebuhu niso bili povečani. Alkalna fosfataza seruma je bila 1,73 ukat/L; AF-L1 0,75, AF-L2 1,25.

Preiskavi na Lymsko bolezen in sifilis sta bili negativni. TSH 5,77 mE/L (N:0,17–4,06), T3 1,15 nmol/L (N:1,09–3,12), T4 101 nmol/L (N:53–182), FSH 12,2 (N: 31–134).

Za ugotovitev vzroka proteinurije smo napravili dodatne preiskave seruma in urina. Elektroforeza seruma: albumini 31,3 g/L, globulini gama 9,7 g/L. Imunoglobulini kvantitativno: IgG 11,5, IgA 2,33, IgM 1,58 g/L. Imunoelektroforeza seruma: monoklonska frakcija lahkih verig lambda. Biuret: 0,40, 0,86 g/dan. Imunoelektroforeza urina: monoklonska frakcija lahkih verig lambda. Zaradi izločanja lahkih verig lambda v urinu smo upoštevali možnost, da gre pri bolnici za plazmocitom.

Napravili smo slikanja skeleta. Rentgenogrami skeleta za ugotavljanje plazmocitoma so prikazali osteolitične in osteosklerotične spremembe križnice, ki bi lahko ustrezale zasevkom tumorja. Scintigrafija skeleta s tehnejcem je prikazala difuzno zvečano kopičenje izotopa v kolenih, ramenih, komolcih, lobanji in križnici.

Računalniška tomografija skeleta je prikazala osteosklerotične in osteolitične spremembe v križnici ter širjenje bolezni v spinalni kanal v višini S1. Spremembe bi lahko ustrezale zasevkom tumorja oziroma osteosklerotičnemu plazmocitomu.

Histološki pregled ciljane igelne biopsije osteosklerotičnih sprememb križnice je potrdil osteosklerozo ter masivno intersticialno in nodularno infiltracijo kostnega mozga s plazmocitomskimi celicami (slika 1, 2).

Zdravljenje

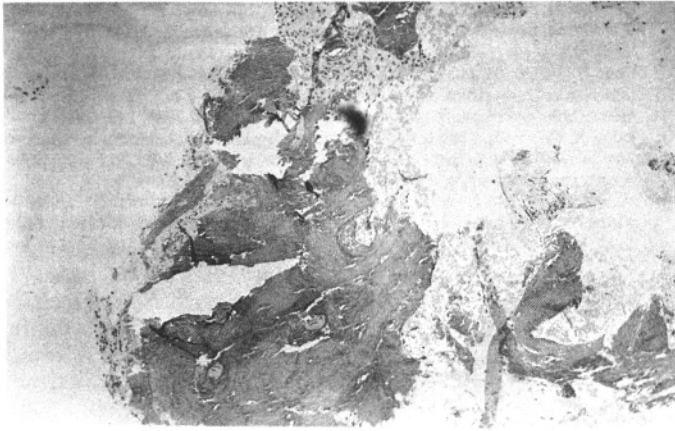
Bolnici smo najprej obsevali (Teratron, 60Co) z ionizirajočimi žarki prizadeto križnico (skupno je prejela 2100 cGy), nato pa zdravili z melfalanom 0,25 mg/kg telesne teže/dan štiri dni in prednisonom 2,5 mg/kg telesne teže/dan štiri dni.

Neposredno po zdravljenju se je krvna slika normalizirala in počutje bolnice je bilo boljše, medtem ko se težave zaradi polinevropatije niso zmanjšale.

Razpravljanje

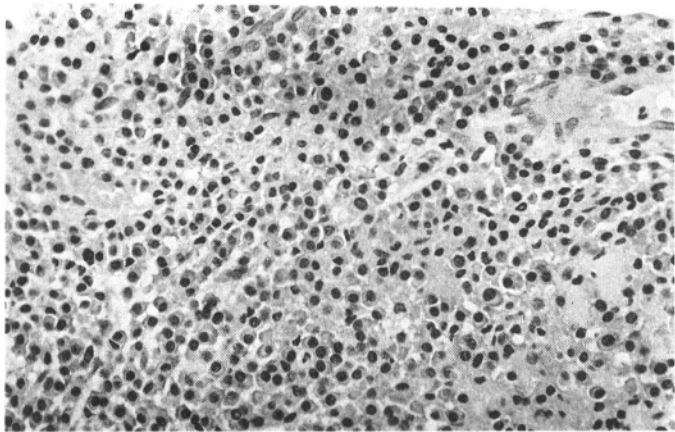
Pri bolnici smo s kliničnim pregledom in elektromiografijo potrdili napredujočo, pretežno senzorično in motorično demielinizacijsko polinevropatijo, ki je lahko posledica imunoproliferativne bolezni, malignega limfoma, bolezni vezivnega tkiva, različnih okužb in drugih vnetij (7).

Že v področni bolnišnici so ugotovili zvečano koncentracijo beljakovin v urinu pri normalni sestavi sedimenta. Da bi ugotovili vzrok proteinurije, smo napravili elektroforezo urina in seruma, določili imunoglobuline seruma kvantitativno in imunoelektroforezo urina in seruma. Potrdili smo dnevno izločanje beljakovin, predvsem lahkih verig lambda s sečem od 0,40 do 0,86 g ter normalno koncentracijo posameznih imunoglobulinov v serumu. Pomislili smo na imunoproliferativno bolezen, kot so benigna monoklonska imunoglobulinemija, Waldenstroemova makroglobulinemija, amiloidoza, osteosklerotični plazmocitom in POEMS sindrom, ki lahko potekajo z demielinizacijsko polinevropatijo. Pozorni smo postali zlasti na povečano vranico, ki je pri sindromu POEMS navzoča v 21% primerov, prava policitemija pa v 37%



Sl. 1. Biopsijski vzorec križnice ($\times 10$). Osteoskleroza z zadebeljeno kostno letvico.

Fig. 1. Os Sacrum biopsy Specimen ($\times 10$). Sclerotic bone lesion.



Sl. 2. Biopsijski vzorec križnice ($\times 40$). Difuzna infiltracija kostnega mozga s plazmocitomskimi celicami.

Fig. 2. Os Sacrum biopsy Specimen ($\times 40$). Diffuse infiltration of plasma cells.

primerov, ter na krčevito bolečino v trebuhu, ki lahko spremlja ta sindrom (4). V krvni sliki je najpogosteje zvečano število trombocitov. Izsledki citološkega in histološkega pregleda kostnega mozga je ustrezal kroničnemu mieloproliferativnemu sindromu in dopuščal pravo policitemijo. Poleg tega smo ugotovili hiperpigmentirano kožo po celem telesu, razen na dlaneh, kjer je bila na posameznih mestih hipopigmentirana. Poleg hiperpigmentacije je pri sindromu POEMS lahko še izrazitejša poraščenost, odebelitev in celo napadi nenadne izrazite rdečine kože kot pri karcinoidu (8) ter Raynaudov pojav. Pri histološkem pregledu prizadete kože niso ugotovili nobenih skupnih značilnih sprememb (9).

K sindromu POEMS sodi tudi spremenjeno delovanje endokrinih žlez kot hipotiroza, hipogonadizem z amenorejo in impotenco, ginekomastija, sladkorna bolezen (4, 10–12). Pri naši bolnici smo ugotovili zvečano koncentracijo TSH, pri normalni koncentraciji T3 in T4 ter zmanjšano koncentracijo FSH. Načina, ki prizadene endokrine žleze ne poznamo. Nekateri avtorji menijo, da nevroendokrino tkivo prizadenejo zanj specifična protitelesa (13).

Na osnovi manj kot 5% plazmocitov pri citološkem pregledu črvnice in normalni koncentraciji imunoglobulinov v serumu smo menili, da je malo verjetno, da gre za difuzni plazmocitom. Kljub temu smo, predvsem zaradi lahkih verig lambda v serumu in urinu, napravili rentgenogram skeleta za ugotavljanje plazmo-

citoma. Ugotovili smo destruktivne spremembe v križnici, ki so na računalniškemu tomogramu skeleta ustrezale osteosklerotičnim in osteolitičnim spremembam, ki so lahko zasevki tumorja oziroma osteosklerotični plazmocitom. Igelna biopsija osteosklerotičnih sprememb križnice je histološko ustrezala osteosklerozi in masivni intersticijski in nodularni infiltraciji kostnega mozga s plazmocitomskimi celicami.

Osteosklerotični plazmocitom je plazmocitom, ki ima osteosklerotične spremembe v kosteh, pogosto vendar ne vedno periferno demielinizacijsko polinevropatijo in monoklonski imunoglobulin. Miralles in sodelavci (4) so ugotovili, da je 84% bolnikov, ki so imeli vse značilnosti osteosklerotičnega plazmocitoma, imelo prizadete tudi druge organe, pet izmed njih pa je imelo vse značilnosti sindroma POEMS. Na osnovi teh ugotovitev se ponuja misel, da je delitev na sindrom POEMS in osteosklerotični plazmocitom umetna.

Polinevropatija pri amiloidozi in v nekaterih primerih pri plazmocitomu je lahko posledica infiltracije živcev. Pri imunoproliferativnih boleznih je polinevropatija v večini primerov demielinizacijska in običajno poteka brez bolečine in prizadetosti avtonomnega živčevja. Značilna je distalna, somerna motorična oslabelost, sledi ji senzorična prizadetost ter nato hitro napredujoča proksimalna prizadetost. Patogeneza prizadetosti živcev ni znana (14–16). Nekateri avtorji menijo, da pri okvari živcev sodeluje komplement (17, 18). Povezanosti med koncentracijo monoklonskega imunoglobulina in stopnjo polinevropatije niso ugotovili.

Spremembe v skeletu so lahko pri 95% bolnikov (4) z osteosklerotičnim plazmocitomom. Od tega so v 85% osteosklerotične in običajno neboleče, medtem ko so osteolitične spremembe pri difuznem plazmocitomu pogosto boleče.

Naravni potek (preglednica 1) je ugodnejši pri osteosklerotičnem plazmocitomu kot pri difuznem plazmocitomu (4). Prva ugodna poročila o delovanju plazmafereze na potek osteosklerotičnega plazmocitoma in sindrom POEMS se kasneje niso potrdila (4). Večina avtorjev je posamezne spremembe v skeletu obsevala z ionizirajočimi žarki in/ali zdravila simptomatično z glukokortikoidi (4) ali melfalanom in glukokortikoidi (3).

Zaključek

Osteosklerotični plazmocitom oziroma sindrom POEMS je zelo redka bolezenska slika, na katero moramo pomisliti, kadar ugotovimo demielinizacijsko, pretežno motorično in tudi senzorično polinevropatijo, ki jo spremljajo lahke verige lambda v serumu in urinu. Z rentgenskim slikanjem oziroma z računalniško tomografijo skeleta lahko prikažemo osteosklerotične spremembe v skeletu, s citološkim ali histološkim pregledom tkiva po igelni biopsiji prizadete kosti pa jih potrdimo.

Literatura

- Odelberg-Johnson O. Osteosclerotic changes in myelomatosis: report of a case. *Acta Radiol* 1959; 52: 139–44.
- Driedger H, Pruzanski W. Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy: a study of five cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 301–10.
- Kelly JJ, Kyle RA, Miles JM, Dyck PJ. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology* 1983; 33: 202–10.
- Miralles GD, O'Fallon JR, Talley NJ. Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1919–23.
- Anon. Case records of the Massachusetts general hospital. *N Engl J Med* 1992; 327: 1014–21.
- Shimpo S. Solitary plasmacytoma with polyneuritis and endocrine disturbances. *Jpn J Clin Med* 1968; 26: 2444–8.
- Zidar J, Meznarič-Petruša M, Kržan M. Elektrofiziološke značilnosti nevropatij. Maribor: Akademsko strokovna srečanja, November 1991: 15.
- Myers BM, Miralles GD, Taylor CA, Gastineau DA, Pisani RJ, Talley NJ. POEMS syndrome with idiopathic flushing mimicking carcinoid syndrome. *Am J Med* 1991; 90: 646–8.
- Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984; 34: 712–20.

10. Imawari M, Akatsuka N, Ishibashi M, Beppu H, Suzuki H, Yoshitoshi Y. Syndrome of plasma cell dyscrasia, polyneuropathy, and endocrine disturbances: report of a case. *Ann Intern Med* 1974; 81: 490-3.
11. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome: report on two cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 311-22.
12. Stewart PM, McIntyre MA, Edwards CRW. The endocrinopathy of POEMS syndrome. *Scott Med J* 1989; 34: 520-2.
13. Reulecke M, Dumas M, Meier C. Specific antibody activity against neuroendocrine tissue in a case of POEMS syndrome with IgG gammopathy. *Neurology* 1988; 38: 614-6.
14. Driedger H, Pruzanski W. Plasma cell neoplasia with peripheral polyneuropathy: a study of five cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59:301-10.
15. Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, O'Brien PC, Dyck PJ. The spectrum of peripheral neuropathy in myeloma. *Neurology* 1981; 31: 24-31.
16. Meier C. Polyneuropathy in paraproteinaemia. *J Neurol* 1985; 232: 204-14.
17. Latov N, Gross RB, Kastelman J et al. Complement-fixing antiperipheral nerve myelin antibodies in patients with inflammatory polyneuritis and with polyneuropathy and paraproteinemia. *Neurology* 1981; 31: 1530-4.
18. Monaco S, Bonetti B, Ferrari S et al. Complement-mediated demyelination in patients with IgM monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *N Engl J Med* 1990; 322: 649-52.

Jubileji

OB JUBILEJU PROF. DR. JOŽETA BOHINJCA

Peter Černelč

31. maja 1993 je profesor Bohinjec praznoval 70 letnico. Rodil se je v Ljubljani, kjer je študiral medicino in leta 1949 promoviral. Februarja 1949 se je zaposlil na Interni kliniki v Ljubljani, kjer je bil z izjemo presledkov zaradi strokovnega izpopolnjevanja, zaposlen vse do leta 1992. Specialistični izpit iz interne medicine je opravil februarja 1954. Sprva je vodil oddelek Interne klinike in oddelek za Internistično prvo pomoč (IPP) takratne Poliklinike, leta 1966 je postal vodja Hematološke službe, marca 1978 pa prvi predstojnik Hematološke klinike, ki jo je uspešno vodil vse do upokojitve leta 1990.



Leta 1954 se je izpopolnjeval v Zürichu pri profesor Loefflerju, kasneje pa še večkrat v Lyonu, Parizu, Londonu, Cambridgeu in Oxfordu. V začetku šestdesetih let je služboval kot strokovnjak Zavoda za mednarodno tehnično sodelovanje v Etiopiji, kjer je spoznal tudi tropsko medicino, ki ga je pritegnila in zanimala poleg hematologije še vsa leta kasneje.

Julija 1958 so ga prvič izvolili za asistenta Interne klinike. Maja 1972 je promoviral za doktorja medicinskih znanosti. Leta 1979 so ga kot rednega profesorja interne medicine imenovali za učitelja Medicinske fakultete v Ljubljani za predmet interna medicina.

Kot redni profesor interne medicine je predaval študentom medicine klinično hematologijo in internistično propedeutiko, študentom stomatologije pa nekatera poglavja interne medicine. Od leta 1980 je predaval hematologijo v sklopu študija ob delu pri farmacevtskem oddelku FNT v Ljubljani.

Bil je član številnih strokovnih komisij kot so: Komisija za izobraževanje in Strokovna medicinska komisija KC v Ljubljani, Strokovna komisija za zdravila pri Republiškem sekretariatu za zdravstvo SRS in predsednik Oddelka za pripravništvo pri MF v Ljubljani. Za svoje plodovito delo je bil odlikovan z redom dela z zlatim vencem.

Poleg rednega kliničnega in pedagoškega dela s področja interne medicine in klinične hematologije se je v življenju vedno zavzemal ter spodbujal raziskovalno delo iz področja eksperimentalne hematologije, kjer je bil mentor številnim magistrskim in doktorskim delom.

Eno njegovih najpomembnejših raziskovalnih del, ki ga je opravil skupaj s sodelavci obravnava vpliv naraščajočih odmerkov nitro-gen-mustarda na preživetje miši, ki so jim za tem vbrizgali suspenzijo celic kostnega mozga podgan. Z omenjenim raziskovalnim delom je ugotovil, da je presaditev kostnega mozga možna tudi po predhodni pripravi prejemnika s citostatiki in da je za vsak citostatik verjetno potreben neki optimalni odmerek. Več let kasneje se je izkazalo, da je temu res tako in danes lahko

presadimo kostni mozeg potem, ko smo prejemnika pripravili samo s predhodnim dajanjem citostatikov.

Na drugem mestu bi omenil originalni test granulocitne rezerve kostnega mozga z deksametazonom. Njegov pomen pri diferencialni diagnozi in prognozi nekaterih boleznih krvotvornih organov je obravnaval v doktorski disertaciji. Izkazalo se je tudi, da test koristi tudi pri razlikovanju limfoblastne in ne-limfoblastne akutne levkemije.

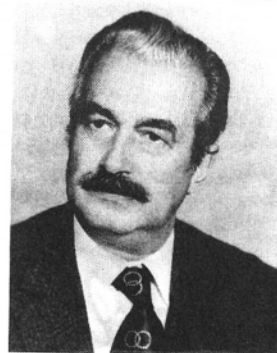
V preteklih 8 letih je proučeval vpliv litija na matične celice, usmerjene v nevtrofilno-makrofagno celično vrsto med indukcijo remisije in vzdrževanja remisije akutne ne-limfoblastne levkemije. Izsledki lahko koristijo pri načrtovanju novega načina zdravljenja akutne ne-limfoblastne levkemije, pri katerem pa bi se namesto litijevega karbonata uporabljal dejavnik, ki spodbuja delitev in dozorevanje v nevtrofilno-makrofagno celično vrsto usmerjenih matičnih celic, ki ga je v zadnjem času uspelo pridobiti v čisti obliki in katerega endogeno proizvodnjo sicer spodbuja litijev karbonat. O svojih izsledkih je poročal na kongresih in objavil več kot 80 znanstvenih in strokovnih del v priznanih revijah doma in v tujini. Dolgoletne klinične in pedagoške izkušnje je vgradil v odlična učbenika klinične hematologije, ki ju je izdal leta 1976 in 1983. Profesor Bohinjecu se ob življenjskem in delovnem jubileju ter hkratnemu slovesu od aktivnega udejstvovanja zahvaljujemo za prispevek k razvoju slovenske hematologije in mu želimo še vrsto zdravih let.

Nekrolog

PROF. DR. RADO ŽARGI

Franjo Pikelj

Preteseni smo ob krutem spoznanju, da nas je nepričakovano in za vedno zapustil naš dolgoletni predstojnik, učitelj, mentor in prijatelj prof. dr. Rado Žargi. V zgodovini bo ostal zapisan kot eden najizstopajočejših pionirjev slovenske infektologije in eden tistih



velikih zdravnikov, ki so posvetili življenje bolnikom, vzgoji mladih rodov zdravnikov in razvoju slovenske medicine.

Prof. dr. Rado Žargi se je rodil 21. januarja 1918. leta v Kostanjevici. Po končanem študiju na Medicinski fakulteti v Ljubljani in Padovi, kjer je promoviral, se je 1945. leta kot zdravnik pripravnik zaposlil na Infekcijski kliniki v Ljubljani. 1951. leta je končal specializacijo iz infektologije in isto leto postal asistent, 1966. leta pa docent na Katedri za infekcijske bolezni in epidemiologije Medicinske fakultete v Ljubljani. Leta 1971 je bil izbran za izrednega in 1974 za rednega profesorja na Medicinski fakulteti.

Vsa povojna leta je bil prof. dr. Rado Žargi najožji strokovni in pedagoški sodelavec akademika prof. dr. Milka Bedjaniča in bil po njegovi upokojitvi 1970. leta imenovan za predstojnika Katedre za infekcijske bolezni na Medicinski fakulteti in predstojnika Infek-

cijske klinike. Ti dve funkciji je opravljal vse do upokojitve 1988. leta.

Strokovno se je prof. dr. Žargi izpopolnjeval na domačih in tujih klinikah, predvsem v Parizu in Lyonu kot štipendist francoske vlade in si pridobil diplomu »Assistant Etranger«.

Aktivno se je udeležil številnih kongresov doma in v tujini. Njegova bibliografija obsega prek 80 strokovnih člankov v domači in tuji literaturi, doma pa je priobčil tudi več poljudno strokovnih prispevkov.

Bil je predsednik ali član številnih komisij na Medicinski fakulteti in Univerzi, član Medicinskega sveta, sodni izvedenec iz infektologije in vodja republiške karantenske službe.

Kot predsednik takratnega Združenja infektologov Jugoslavije je organiziral in vodil tudi jugoslovanski infektološki kongres leta 1987 v Portorožu.

Zadnja leta, zlasti še po upokojitvi, se je skoraj povsem posvetil sodelovanju pri pisanju slovarja slovenskega knjižnega jezika, pri medicinskem terminološkem slovarju in pri medicinski enciklopediji.

Skoraj štiri desetletja je prof. dr. Žargi predaval izbrana poglavja iz infektologije in epidemiologije študentom medicine in stomatologije, pa tudi drugim profilom zdravstvenih delavcev na do- in podiplomskem študiju. Tako smo skoraj vsi vojni slovenski zdravniki tudi njegovi učenci. Spominjamo se ga kot dobrega predavatelja, načitanega na vseh področjih infektologije, natančnega, vendar poštenega in očetovsko razumevajočega. Prav tak je bil prof. dr. Rado Žargi tudi kot predstojnik Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja. Njegovo delo je temeljilo na iskrenosti, tovarištvu in posredovanju izkušenj mlajšim kolegom v prid in za blagor bolnikom. Prof. dr. Žargi je svoje delo, tako ob bolniški postelji, v predavalnici in kot predstojnik opravljal z ljubeznijo, požrtvovalno. Vedno je znal prisluhniti vsakemu članu kolektiva, znal zglediti vsa nasprotja med sodelavci in nedorečenim stvarjem utreti pot. Dobrohotno nas je vzpodbujal tako pri rutinskem, strokovnem, kakor tudi raziskovalnem delu in nas nenehno opozarjal na humanizacijo dela v medicini. Pod njegovim vodstvom sta se klinika in infektološka veda v Sloveniji strokovno razvijali, sledili medicinskemu dosežkom v svetu in na marsikaterem področju presegli strokovno raven meja naše domovine. Zato se nam zdi, njegovim strokovnim kolegom, sodelavcem in bolnikom, toliko težje dojemljivo spoznanje, da je njegova topla, strokovno utemeljena in upanje vzbujajoča beseda za vedno zamrla.

Strokovna srečanja

SREČANJE PEDIATROV IN ŠOLSKIH ZDRAVNIKOV SLOVENIJE V LENDAVI

Branko Šalamun

Spomladi, ko se je balkansko etnično preganjanje razbesnelo v grozodejstva, ob katerih je otrpnil civilizirani svet, smo se 23. in 24. aprila 1993 zbrali zdravniki s področja otroškega zdravstva na Slovenskem, na meji nekdanje železne zavesne in razmišljali o poklicu in poslanstvu zdravnika na dvojezičnem območju.

Bili smo povabljeni na skrajni severovzhod Slovenije, v domovino dobrih ljudi in v stičišče dveh kultur, kjer razumejo Slovenci in Madžari sebe in drug drugega s posredovanjem vzgledno urejenega dvojezičnega šolstva.

Srečanje je vzpodbudil in strokovno usmeril profesor dr. Pavle Kornhauser, utemeljitelj Pediatričnega oddelka kirurških strok KC v Ljubljani, rojen na večjezičnem območju. Pripravili so ga in

požrtvovalno in srečno uresničili domačini, na čelu s šolsko zdravnico dr. Olgo Požgai-Horvat in s pediatrom dr. Gustavom Fodorjem.

Potem, ko nas je v dvorani hotela Lipa, turističnem centru novih lendavskih Term, pozdravil dvojezični otroški zbor, sta nam Rajko Stupar, kulturnik, priseljen v deželo dobrih ljudi ob Muri in Göncz Laszlo, sekretar madžarske skupnosti orisala zgodovino in kulturo Lendave, kjer so pričeli tiskati knjige prej kot v Ljubljani, v tiskarni, ustanovljeni 1552. leta, za cetinjsko drugo na nemirnem Balkanu. Dr. Olga Požgai-Horvat, avtohtona Madžarka, šolana v Pöcsi in v Ljubljani, je poudarila pomen pogovora z otrokom in s starši v njihovem domačem, materinem jeziku. Samo v sproščenem, svobodnem stiku med zdravnikom, starši in mladim bolnikom, se rojevajo in utrjujejo zdravi in skladni medsebojni odnosi.

Po informaciji dr. Franja Kolariča, šefa zdravstvenega doma v Lendavi s 16 zdravniki in 12 zobozdravniki, so presegli fluktuacijo zdravstvenih delavcev s pomočjo štipendiranja domačinov.

Ker sem bil izzvan k obujanju spominov, sem se zavedel, da sem rojen na dvojezičnem območju, v nemškem Ptujju, kjer so našli 1910 le 13% Slovencev – in leta 1931 le 13% Nemcev in da sem se odločil za poklic zdravnika in za zvestobo medicinski etiki sočasno s dvema nemškima sošolcema v tistem 1933. letu, ko je Hitler zasužnjil najprej Nemce. Varujoč otroke, svoje in svojih bližnjih, sem pristal po dramatični plovbi med Zagrebom, Ljubljano in Mostarjem na Obali primorske življenjske sopotnice, v letih hladne vojne, ko se je osvobojeni del Primorske združeval in združil z matično Slovenijo. Bolj kot znanje italijanskega jezika mi je utrla pot zdravnika za otroke in njih starše – iz družin prednikov v družine naslednikov – etična in strokovna kvaliteta nove, porajajoče se zdravstvene službe na dvojezičnem območju Capodistria-Kopra.

Profesor dr. Marij Avčin je strnil svoje predavanje v naslednje poročilo: Raziskovalni projekt sklada Borisa Kidriča »Izolati Ciganov in kalvinistov v Prekmurju« je potekal v letih 1961–1962 na terenu, v ciganskih vaseh Pušča, Černelovci, Vanča Ves in Borejci ter v kontrolnem madžarsko-kalvinskem izolatu vasi Motvarjevci. Za sicer zelo različna izolata je za oba značilno, da ostaja njuno prebivalstvo že desetletja kompaktno in številčno skoraj enako, vendar z različnimi starostnimi skupinami. Za ciganski življenjski značilna potencirana prirodna rodnost z veliko prenatalno umrljivostjo, za madžarsko-kalvinski izolat pa nizka rodnost z enim ali največ dvema otrokoma na družino in visoka starost. Namen raziskave je bil aplikativen v prid Romom in je ugotovil njihovo pripadnost posebni etični skupini. Leta 1962 je obiskovalo šolo v Tišini od 445 šoloobveznih le 374 romskih otrok, od katerih je obtičalo v prvem razredu 166, v drugem 85, v tretjem 59 in tako naprej, da so bili v sedmem razredu le še 4 in v osmem 1 edini romski otrok, tudi zaradi težav s slovenskim jezikom. Vse do vključitve v šolo in med seboj so občevali romski otroci le v svojem jeziku. Dvojezični vrtec, ki je bil ustanovljen na predlog profesorja Avčina, je izboljšal učne uspehe v šoli in olajšal kasnejšo zaposlitev.

Na kalvinskem področju je bil ovrednoten vpliv reformacije in protireformacije in gesla: *Cuius regio, eius religio*, sprejetega v Augsburgu 1555. leta. Dolenje-lendavski grofje Banffy, kasneje Esterhazy, so gospodovali na katoliških, grofje Szechy pa na luteransko-kalvinskih področjih. Vas Motvarjevce, kompaktno madžarsko-kalvinsko naselje je nova državna meja odrezala od narodnostno verskega telesa, segajočega vse do Središča, ter s tem ustvarila pogoje za obstanek značilnega narodnostno-verskega otoka s svojevrstnimi prokreativnimi tradicijami z največ dvema otrokoma na družino.

Knjižica krajevne babice, vestno vodena, je izpričala za leta 1904–1934 število živorojenih, mrtvorjenih, nezakonskih, moških, ženskih in starost obeh zakoncev, z evidentirano versko pripadnostjo. Med 354 porodi v obdobju tridesetih let (približno en porod na mesec!) so 203 iz izolata, v katerem se je gibalo število prebivalcev od 446 (leta 1900) do 415 (leta 1931).

Strokovni program prvega dne je zaključil koncert v cerkvi sv. Katarine, večerja s katero nas je pogostil lendavski obrat anti-biotikov tovarne zdravil LEK, ples in »nočni skok« v bazen s pomirjujočo toplo termalno vodo.

O strokovnem programu drugega dne, 24. 4. 1993, »Pljučnica pri otroku« z devetimi referati in o zanimivi razpravi bosta poročala moderatorja doc. dr. Milan Čižman in prof. dr. Miran Štrukelj. Radostno razpoloženje po pogostitvi v Lendavskih gorica h je potrdilo med udeleženci srečanja na dvojezičnem območju v obmejni Lendavi stara znanstva in utrlo pot novim, dr. Mariji Bocak-Kalan pa izzvalo naslednje verze:

*Jaz pa vem
za pokrajino,
uso mirno,
nežno vzvalovano,
svetlo zeleno,
s topoli posejano;
tam je povest doma –
o ljubezni in dobroti,
saj že v šoli
jima gredo nasproti...»*

Nove knjige

PRIKAZI

Psihiatrija

Martina Tomori

J. Kostnapfel: *Z vojno po vojni.*

Revija za zgodovino, literaturo in antropologijo Borec je v svoji številki 3–4 letnika 1993 objavila besedila prof. dr. Janka Kostnapfla pod naslovom *Z vojno po vojni*. Avtor je v tem sklopu sestavkov povzel ugotovitve svojih raziskav o vojni kot sprožilnem dejavniku duševnih motenj pri nekdanjih borcih in jim v smiselni in sporočilni celovitosti dodal še nekaj svojih drugih besedil o tem, kakšne sledi lahko zapuste vojne grozote v življenju tistega, ki je – na tej ali oni strani – vključen vanje.

V študijo nevrotičnih motenj pri bivših borcih (v širšem smislu zajame v ta krog tudi odvisnost od alkohola ter psihosomatske motnje) je zajel proučevanje pojavnosti in etiologije teh motenj v primerjavi z nevrotičnimi pacienti, katerih anamneza ni vsebovala podatkov o dejavni udeležbi v vojni. Raziskava je usmerjena na duševno stanje oziroma celostno osebnostno podobo, telesno zdravje ter socialno stanje oseb z nevrotično simptomatiko ter spemlja njihove življenjske (tudi deloma poklicne, družinske ter socialne) razmere tekom njihovih življenjskih obdobij.

Ugotovitve osnovne raziskave in njej sledečih katamnističnih študij so prikazale posebne primarne osebnostne karakteristike tistih, ki so v vihih 2. svetovne vojne zavestno ali pa tudi po spletu vrste naključij prevzeli dejavno vlogo. Te njihove značajske poteze so v sogri z duševnimi in telesnimi travmatizacijami, ki jih s seboj prinaša vojna, po zakonitostih psiho in sociodinamike prevzele različne oblike psihopatoloških dogajanj. Ta so usodno oblikovala življenje še desetletja kasneje mnogim od njih, neredko tudi njihovim bližnjim.

Povzetke raziskav dopolnjujejo pripovedi bolnikov, ki so se k psihiatru zatekli po pomoč s svojimi strahovi in negotovostmi, tesnobo, depresijo ali vrsto telesnih tegob, ki jim vselej ni bilo mogoče najti organskih vzrokov. To so pripovedi bivših borcev, pa tudi tistih, ki so v vojni preživljali svoje otroštvo in jim je zli duh vojne za vedno označil doživljanje stvarnosti. To so tudi pripovedi onih, ki so odraščali že po vojni, pa so vojno neposredno in globoko podoživeli prek svojih staršev, samih globoko ranjenih,

prizadetih, razočaranih in prestrašenih od vsega, s čimer so se neposredno srečevali v vojnih letih.

Tako izsledki raziskav, urejeni in statistično obdelani v objektivno celovitost kot subjektivni opisi preživetih intimnih stisk, ki se nizajo pred zdravnikom v letih dela v psihiatrični ambulanti, zaokrožijo podobo, ki nosi v sebi vrsto sporočil. Ta nam ne omogočajo le razumeti preteklega, pač pa nam usmerijo misli tudi na sedanje in iz tega na prihodnje.

Besedilo prof. dr. Kostnapfla nam odpira te povezave v več razsežnostih. Njegova raziskava osvetljuje sedanje s pomočjo preteklega – nevrotske motnje bivših borcev postanejo bolj razumljive s poznavanjem tega, kar so preživljali mnoga leta nazaj. Prvi sestavek je opis težkih razmer zdravstva v Foči – pripovedi mladega zdravnika (Kostnapfla), ki se je v letih po vojni sam odločil opravljati delo okrajnega zdravnika v krajih, ki so eno najbolj razžarjenih bojnih področij današnje vojne. In to je le ena dimenzija. So pa še druge, krajevne in časovne.

Zadnji sestavek (Strah 1991) je poročilo psihiatra o mnogih oblikah stiske, tesnobe in bojzani, s katerimi so se zatekali po njegovo strokovno pomoč in človeško razumevanje ljudje, ki so se jim v nedavni, čeprav kratki vojni v Sloveniji, zamajala tla duševnega ravnotežja.

Tam in tukaj, takrat in sedaj, vse je povezano in vse si je blizu. Vojna in človeška stiska, ki spremeni življenje posameznika, njegove družine, prebivalcev enega kraja, naroda. Zato besedilo ni le poročilo, ampak tudi opozorilo. Kot so sence vojne izpred petih desetletij prisotne še danes, bodo v sebi čutile grozo sedanje vojne še generacije, ki bodo sledile borcem in žrtvam te vojne. Sporočilo o tej povezanosti in daljnosežnosti ni le opis zdravnika, tudi ne le sporočilo psihiatra, temveč tudi apel humanista.

Splošna medicina

Kochen M. Michael (Hrsg.): *Allgemeinmedizin*. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1992, 556 strani, cena: 120,00 DEM.

V zanjem času smo dobili več knjig o splošni medicini. Med pomembnejšimi je tudi uvodni del učbenika splošne medicine v slovenščini. Pisanje teksta o splošni medicini zadeva ob iste čeri kot oblikovanje predmeta samega: povedati splošnomedicinske stvari na način in v takem obsegu, da zadosti načelom dela v splošni medicini. Splošni medicini se je verjetno končno uspelo prikazati kot posebna stroka in ne samo kot pomanjšana ali poenostavljena klinika. Posebnost stroke se kaže v treh značilnostih: 1. ukvarja se z vsemi, pogostimi, neizrazitimi in v glavnem ne življenjsko usodnimi težavami bolnikov; 2. zaradi takšne »ekstenzivnosti« je zdravnik splošne medicine omejen prostorsko, saj pokriva mejhen del prebivalcev z vsemi njihovimi neselekcioniranimi težavami, ob tem pa zaradi narave dela še osamljen pri delu in odločitvah, kar mu oži strokovno obzorje; 3. delo v splošni medicini je pogosto težko merljivo s kliničnimi kriteriji, kar zahteva mnogo individualnega dela z bolniki, ki so včasih tudi bolj emocionalno kot samo strokovno vezani na svojega splošnega zdravnika.

Kako opremiti bodočega zdravnika splošne medicine z ustreznimi znanji in spretnostmi ter mu nakazati sposobnosti, ki naj bi jih imel, je bistvo problema vseh izobraževanj splošnih zdravnikov. Različne šole so to z več ali manj sreče rešile po svoje. V večini držav so na medicinskih fakultetah katedre za splošno medicino, na njih poučujejo predavatelji iz stroke, odvija se raziskovalno delo in nastajajo knjige in učbeniki. Če gre pri specializacijah in sub-specializacijah kliničnih strok za nadgrajevanje osvojenih bazičnih znanj in vrh piramide predstavljajo posamezniki, ki se lahko na

račun poglobljenega znanja močno oddaljijo od večjega dela osnovnega medicinskega znanja, pri splošnem zdravniku to ni mogoče. Splošni zdravnik se težko odpove kateremukoli segmentu bazičnih medicinskih znanj, obenem pa mora s pravo mero zajemati spoznanja kliničnih specializacij in jih vgrajevati v skelet splošnomedicinskih metod in tehnik dela.

O posameznih fragmentih splošnomedicinskih tehnik je objavljenih dosti tekstov, mnogi učbeniki pa si prizadevajo za sintezo teh novih spoznanj. Pričujoča knjiga se je v mnogočem približala idealu, kako napisati knjigo o splošni medicini. Seveda to ni zvezdni utrinek, ampak tradicija pisanja učnikov v nemškem prostoru. Sam sistem študija in državnih izpitov, zahteva za vse enake pogoje in ti so lahko izpolnjeni le s kvalitetnimi učbeniki, repertoriji in zbirkami izpitnih vprašanj. Knjiga je izšla v posebni seriji založbe, ki bi jo lahko v prostem prevodu označili kot »dve knjigi v eni«. Posebnost tega učbenika je dvojna funkcija: predstavlja osnovni učbenik študentom medicine pri pouku predmeta splošna medicina na medicinski fakulteti, ob robu navedena dejstva pa so skupaj s shemami in slikami, ki so del osnovnega besedila (oboje je natisnjeno na rjavkasti podlagi, da se loči od ostalega besedila) repertorij za izpit iz splošne medicine. Repertorij je usklajen z nemškim katalogom izpitnih vprašanj in omogoča ponovitev snovi v štiriintridesetih urah.

Dvainpetdeset poglavij je razdeljenih na pet delov: A) Teoretične osnove splošne medicine s sedmimi poglavji, B) Posebna področja splošne medicine s petnajstimi poglavji, C) Problemi spremljanja kroničnih bolezni s šestimi poglavji, D) Pogosti diagnostični primeri z dvajsetimi poglavji in E) Izobraževanje v splošni medicini. Pri pisanju je sodelovalo enaintrideset avtorjev, večinoma predavateljev splošne medicine na univerzah v Nemčiji, Švici in Avstriji. Urednik v uvodu poudarja, da so se izogibali ponavljanju dejstev in znanj, ki si jih študent pridobi pri drugih predmetih na fakulteti. K živosti besedila prispevajo tudi številni opisi primerov iz prakse posameznih avtorjev in njihova povezava z besedilom. Posebnost so tudi pri nas že predstavljene sheme v obliki miselnih vzorcev (preko 80), ki so v knjigi poimenovane Synopsis.

Ko prebiramo posamezna poglavja in pogledamo celoto, ugotovimo, da nam je vse to domače, vendar v tem primeru večje zbrano na enem mestu v zelo pregledni obliki. V delu A izvemo o definicijah splošne medicine, epidemioloških vidikih splošne medicine, družini kot dobrem ali slabem »amortizerju«¹ bolezni enega njenega člana, o psihosocialnem pomenu »biti bolan«, o odnosu bolnik-zdravnik, o težavnosti odločanja in tudi o problemu zdravstvenega zavarovanja in zahtevnosti dela v splošni medicini.

Del B govori o anamnezi, pregledu, dokumentaciji, hišnih obiskih, nujnih primerih, dejavnih tveganja, različnih vrstah svetovanja, uporabi zdravil, uporabi fizikalne terapije, soočanju z alternativno medicino, psihoterapiji, cepljenju, delazmožnosti, gospodarnosti v splošni medicini in o bolnikih tujcih. Del C se ukvarja z boleznimi pri starostnikih, kroničnimi boleznimi, rakom, aidsom, zasvojenimi in umirajočimi bolniki. V delu D se zvrstijo pogosti simptomi iz prakse od glavobola do nespečnosti. Posamezni sklopi simptomov so obdelani v dvajsetih poglavjih ob številnih primerih in predlogih zdravljenja. Del E razpravlja o novih nalogah pri izobraževanju, o raziskavah in zagotavljanju kakovosti v splošni medicini.

Besedilo je opremljeno s 130 slikami in 189 tabelami, je pregledno in privlačno za branje. Besedila posameznih poglavij imajo tudi nekaj osebne note avtorjev posameznih poglavij, vendar so pisana po enotni zasnovi z uvodnimi mislimi in primeri in iz njih izhajajoča diskusija o naslovni temi z več ponujenimi rešitvami in predlogi. Vsako poglavje je opremljeno tudi z nekaj najpomembnejšimi viri uporabljenimi pri pisanju. Menim, da je knjiga tistim, ki obvladajo nemščino, lahko v veliko pomoč, pa tudi spodbuda pri razmišljanju. Poglavja, ki se nanašajo na nemško ureditev zavarovanja in vodenja bolniškega staleža, ne moremo presajati na naša tla, so pa zanimivo branje o oreh, s katerimi se ubadajo sosedje.

Janko Kersnik

Hematološka klinika Kliničnega centra v Ljubljani

organizira

ob 35-letnici Hematološke klinike strokovna predavanja

22. 10. 1993 ob 9. uri v Kliničnem centru,
Zaloška 7, Ljubljana, predavalnica 2.

PROGRAM

Petek, 22. 10. 1993

- 9.00–10.15** J. K. H. Rees: *Overview of the approach to the management of acute myeloid leukaemia*
M. Modic: *Naše izkušnje pri zdravljenju akutne limfoblastne levkemije odraslih*
P. Čemelč: *Uporaba v hematologiji dejavnika (GM-CSF), ki pospešuje nastanek granulocitov in makrofagov*
- 10.15–10.45** Odmor s kavo
- 10.45–11.45** B. Labar: *Nesorodna transplantacija koštane srči*
J. Pretnar: *Naše izkušnje s presajanjem kostnega mozga*
- 11.45–12.15** Odmor s kavo
- 12.15–13.00** D. Andoljšek: *Celostna oskrba bolnikov s hemofilijo*
U. Mlakar: *Zdravljenje difuznega plazmocitoma*
J. Kralj: *Pomen povprečnega volumna trombocitov pri bolnikih z reaktivno trombocitozo in kronično mieloproliferativno boleznijo*

Katedra za interno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani
organizira od 4. do 6. 11. 1993 tradicionalne

XXXV. Tavčarjeve dneve

z delovnim naslovom

ZDRAVLJENJE NOTRANJNH BOLEZNI algoritmi odločanja in ukrepanja II

*Načrtovani program**

- Akutni miokardni infarkt**, M. Horvat
Pljučni edem, B. Pohar
ARDS, V. Gorjup, M. Fortuna
Reanimacijski postopki pri zastoju cirkulacije, A. Bručan
Hipo in hipertoničnost, M. Možina, D. Štajer
Akutne zastrupitve z inhibitorji holinesteraz, M. Možina, M. Jamšek, M. Gričar
Aritmije pri zastrupitvi s tricikličnimi antidepressivi, M. Možina
Perikarditis, I. Kranjec
Miokardiopatije, N. Ružič-Medvešček
Esencialna arterijska hipertenzija, A. Žemva, R. Accetto
Sekundarna arterijska hipertenzija, J. Dobovišek, O. Pirc-Čerček
Preventiva venske tromboze, D. Keber
Antikoagulacijska zaščita, P. Peternel
Pljučno srce, F. Kandare
Astma, S. Šuškovič
Difuzne bolezni pljučnega intersticija (DIPB), E. Mušič
Sum na aktivno tuberkulozo, J. Šorli
Bronhiektazije, A. Debeljak
Glomerulonefritis, M. Koselj, J. Lindič
Akutne bakterijske infekcije sečil, A. Bren, J. Varl
Arterijska hipertenzija in ledvična insuficienca, S. Kaplan-Pavlovčič, R. Kveder, M. Koselj
Hiperkaliemija, A. Kandus, M. Malovrh
Refluksni ezofagitis, I. Križman
Želodčna razjeda, M. Hafner
Sindrom malabsorpcije, J. Jereb
Akutni pankreatitis, B. Kocijančič
Kronični pankreatitis, V. Mlinarič
Jetrna ciroza, S. Štepec
Kronični aktivni hepatitis, S. Štepec
Ulcerozni kolitis, M. Koželj
Crohnova bolezen, I. Ferkolj
Krvavitve iz prebavil, B. Kocijančič
Sistemiški lupus eritematozus, S. Praprotnik, M. Tomšič
Vaskulitični sindrom, M. Tomšič, S. Praprotnik
Difuzni plazmocitom, U. Mlakar
Kronična limfocitna levkemija, P. Černelč
Kronična mieloična levkemija, M. Modic
Eritrocitoza, I. Zupan, P. Černelč
Hemofilija in stanja podobna hemofiliji, D. Andoljšek, J. Pretnar
Trombocitopenija, J. Pretnar, D. Andoljšek
Nadomestno estrogensko zdravljenje, H. Meden-Vrtovec, J. Preželj
Diabetična ketoacidoza in aketotični hiperosmolarni sindrom, M. Tomažič, M. Medvešček
Hiperkalcemija, U. Gantar-Rott, J. Červek
Primarna hipertireoza, S. Hojker
Hiperlipidemije, I. Keber

* Število predavanj in naslovi prispevkov niso dokončni, organizator si pridržuje pravico do sprememb.

PRIJAVE: Katedra za interno medicino Medicinske fakultete, Interna klinika Trnovo, Riharjeva 24, 61000 Ljubljana ali sprejemna pisarna XXXV. Tavčarjevih dnevov.

KOTIZACIJA: za udeležence, ki bodo vplačali kotizacijo do 20. 10. 1993, 150 DEM v tolaški protivrednosti na dan vplačila. Po tem datumu bo znašala kotizacija 200 DEM v tolaški protivrednosti. Za preračunavanje velja objavljeni tečaj Banke Slovenije. Kotizacijo lahko nakažete na žiro račun Medicinske fakultete, št.: 50103-603-41175, za 35. Tavčarjeve dneve. Ob registraciji bo potrebno kot dokazilo poprejšnjega plačila predložiti kopijo virmana. Ceno udeležbe za spremljevalce na družabnem večeru bomo sporočili naknadno.

Vsak udeleženec bo prejel zbornik del ter po srečanju komplet testnih vprašanj. Na osnovi odgovorov na ta vprašanja bodo udeleženci prejeli potrdilo o aktivni udeležbi na strokovnem sestanku. Poleg predavanj in razprav ob njih bo za udeležence pripravljena razstava farmacevtskih in drugih v zdravstvu tržno delujočih firm. Za udeležence bomo pripravili družabni program s slovesno pogostitvijo in plesom (v primeru zadostnega števila prijav).

PRIJAVNICA

Za udeležbo na XXXV. Tavčarjevih dnevih, ki bodo pod naslovom ZDRAVLJENJE NOTRANJJIH BOLEZNI potekali od 4. do 6. 11. 1993 v veliki predavalnici Medicinske fakultete, Korytkova 2, Ljubljana.

IME IN PRIIMEK: _____

NASLOV: _____

ZAPOSLEN PRI: _____

PLAČNIK KOTIZACIJE: _____

DATUM PLAČILA: _____

UDELEŽBA NA DRUŽABNEM DELU (obkroži): DA NE ŠT. SPREMLJEVALCEV: _____

Datum: _____

Podpis: _____

Inštitut medicinske fakultete za anatomijo, histologijo z embriologijo, patologijo, mikrobiologijo in sodno medicino v sodelovanju s Klinikami kliničnega centra za nuklearno medicino, torakalno kirurgijo in ginekološko kliniko, Onkološkim inštitutom ter Inštitutom za varovanje zdravja Republike Slovenije

organizirajo

V PETEK, 10. DECEMBRA 1993

V PREDAVALNICI I. NOVE MF, KORYTKOVA 2

PLEČNIKOVO SPOMINSKO SREČANJE O ŠČITNICI IN NJENIH BOLEZNIH

- 8.30 Svečana otvoritev
- 9.00–12.00 Usklajena razprava **o golši in drugih nemalighnih boleznih ščitnice**
Moderatorja: prof. dr. Miran Porenta in prof. dr. Janez Orel
- 15.00–18.00 Usklajena razprava **o raku in drugih malignih boleznih ščitnice**.
Moderatorja: prof. dr. Rastko Golouh in prof. dr. Marija Auersperg

V razpravi bodo sodelovali vodilni slovenski strokovnjaki iz zgoraj navedenih ustanov. Vabljeni so vsi zdravniki, medicinci višjih letnikov ter drugi zainteresirani zdravstveni delavci.

Članki o tej tematiki bodo objavljeni v suplementu Radiology and Oncology, ki ga udeleženci prejmejo na srečanju.

Avtor uvodnika in sourednik: Miroslav Kališnik.

Avtorji **ortološkega** poglavja: Olga Vraspir-Porenta, Erika Snoj-Cvetko, Miroslav Kališnik, Ljubica Kamarič.
Avtorji **epidemiološkega** poglavja: Daša Moravec-Berger in Sergej Hojker, Miran Porenta in Franc Krašovec, Vera Pompe-Kirn.

Avtorji **patološkega** poglavja: Zvezdana Dolenc-Stražar (2 članka), Marija Bizjak-Schwarzbartl, Marija Us-Krašovec in Marija Auersperg, Rastko Golouh, Rastko Golouh s sod., Andreja Zidar, Ana Pogačnik s sod., Matej Bračko in Rastko Golouh, Marija Us-Krašovec s sod. (2 članka), Janez Jančar s sod., Janez Lamovec, Andrej Čör in Zdenka Pajer, Mario Poljak in Miroslav Petrovec, Vladimir Kotnik, Branka Wraber.

Avtorji **kliničnega** poglavja: Jurij Avčin, Živa Novak-Antolič, Janez Orel in Jože Jerman, Marija Auersperg s sod. (2 članka), Marko Hočevnar in Marija Auersperg, Nikola Bešić s sod., Damijan Bergant in Marija Auersperg, Gabrijela Petrič-Grabnar s sod.

Slovensko zdravniško društvo – Sekcija pedotologov in
Katedra za otroško in preventivno zobozdravstvo Univerze v Ljubljani

PRIREJATA STROKOVNI SEMINAR

III. SLOVENSKI PEDONTOLOŠKI DNEVI,

ki bo 5. in 6. novembra 1993 v veliki predavalnici Medicinske fakultete v Ljubljani, Korytkova ul. 2.

Program:

Petek, 5. novembra 1993

9.30	Otvoritev srečanja M. Bartenjev:	Uvodna beseda
10.00	Poškodbe mlečnih zob N. Košir: M. Škapin, Z. Vučer, N. Lavrenčič, D. Žerdoner: J. Ladič: J. Reberc:	Pomen beleženja, razdelitve in vrednotenja poškodb zob Poškodbe mlečnikov s posledicami na stalnih zobeh Zgodnja poškodba mlečnih zob s posledicami na stalnih zobeh Poškodba mlečnega zoba – posledice v drugi denticiji Razprava
12.30	Otvoritev razstave	
15.00	Poškodbe stalnih zob Zavarovalnica in vrednotenje poškodb I. Pavšič: A. Kansky: N. Čas: D. Homan, A. Homan: J. Reberc: M. Škapin:	Dileme pri posttravmatskih ortodontskih korekcijah interkaninega področja Reparacija zob Prijava nezgode za zavarovalnico in njena ocena Kazenska in civilno pravna ocena poškodb zob s primerom iz prakse Pri frakturi krone stalnega zoba ostaja estetski in funkcionalni problem Prispevek zobozdravnika k zdravju športnika Razprava

Sobota, 6. novembra 1993

9.00	Reorganizacija in spremembe v otroškem in mladinskem zobozdravstvu Proste teme M. Bartenjev: M. Šircelj, M. Grošelj: V. Cvikl, I. Ratkajec: M. Škapin, N. Košir: N. Košir: A. Jevšek: L. Liehmann & Co	Preventivno zobozdravstvo v spremenjenih razmerah »Določeni« – »osebni« – »izbrani« pedontolog Računalnik v osnovni zdravstveni službi – pomoč in pričakovanja Obolevnost triletnikov Slinski testi in diagnostika kariesa Vpogled v delovanje fluoridov Kozmetična obravnava zob po terapiji s tetraciklini, fluoridi, dekalcinacijah in skleninskih defektih (predavanje bo v nemščini)
	Razprava Zaključna beseda	

Prijava udeležbe

Prijave sprejema Sekcija pedontologov, Ljubljana, Komenskega 4.

Kotizacija znaša 7000 SIT. Nakažete jo na žiro račun 50101-678-73879 ZZZ-SZD Sekcija pedontologov ali v sprejemni pisarni seminarja.

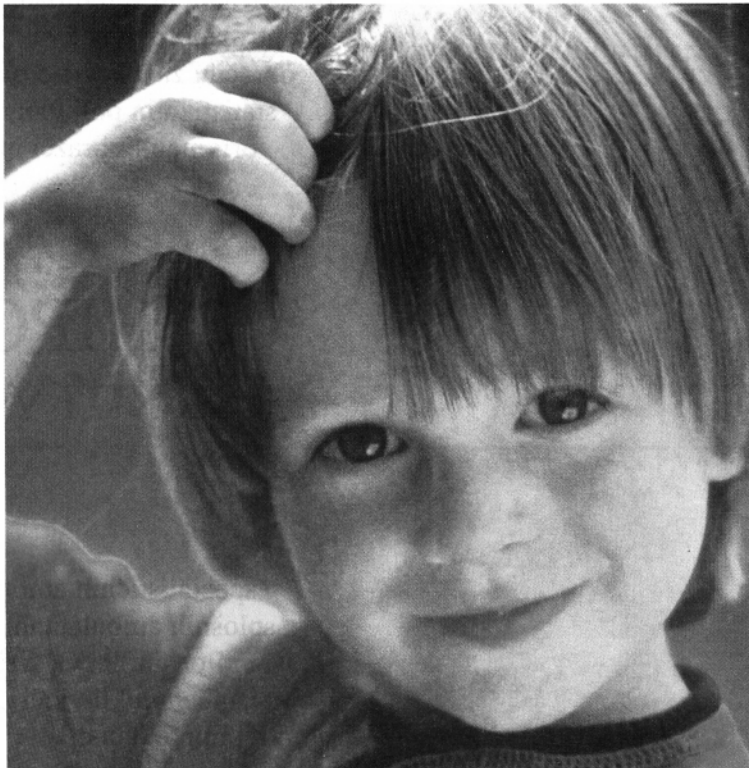
Sprejemna pisarna bo odprta:

v petek, 5. 11. 1993 od 8.30 do 16.30 ure
v soboto, 6. 11. 1993 od 9.00 do 10.. ure

SANDIMMUN^R

Dolgo in varno življenje s Sandimmunom po transplantaciji

Ima mamine oči,
očetov nasmeh
in
presajeno ledvico



- **Temelj imunosupresije**

- vzdržuje stabilno delovanje transplantanta
- omogoča preživetje bolnikov

- **Uporaba obogatena z desetletnimi izkušnjami**

- optimalno in enostavno doziranje
- izboljšana varnost in tolerabilnost

Sandimmun^R

Farmacevtska oblika za uporabo : ciklosporin
raztopina za oralno uporabo 100 mg/ml; kapsule 25 mg in 100 mg; koncentrat za i.v. infuzijo 50 mg/ml, ki vsebuje
polioksietilirano ricinusovo olje

Indikacije :

- transplantacija organov (ledvica, jetra, srce, kombinacija srce - pljuča, pljuča, pankreas)
- transplantacija kostnega mozga
- avtoimune bolezni (endogeni uveitis, nefrotski sindrom, revmatoidni artritis, psoriaza)

Doziranje :

je različno in je odvisno od indikacije in načina uporabe. Glej popolna navodila !

Izdeluje :

SANDOZ PHARMA LDT, BASEL, Švica

Podrobne informacije in literatura so na voljo na

SANDOZ PHARMA SERVICES AG BASEL, Predstavništvo v Ljubljani, Dunajska 107/XI; tel. 181-422

Preprost, uporabniku prijazen, a celovit računalniški sistem:

celovita medicinska obravnava bolnika
popis bolezni, prilagojen stroki in posameznemu zdravniku
načrtovanje in spremljanje zdravljenja
kontrola in preventiva
obračun za vse vrste plačnikov
statistika in poljubni interni izpisi
originalni obrazci in grafika

HIPOKRAT

VSE NITI V VAŠIH ROKAH

V

specialističnih ambulantah
splošnih ambulantah
laboratorijih, RTG, fizioterapiji...
bolnišnicah in klinikah
domovih upokojencev
zobozdravstvenih ambulantah
zasebnih ordinacijah...

SEDAJ VSE NA ENEM MESTU

MEDICINA IN VODENJE POSLOVANJA

Predstavitve vsak dan od 9 - 18h po predhodnem dogovoru.
Možnost testne uporabe pri uporabniku!

EMS d.d. Evropski medicinski software, Ljubljana, Cesta v Mestni log 55, tel.: 061/123 15 61



Novi EPREX r-HuEPO

REKOMBINANTNI HUMANI ERITROPOETIN

NOV ZAČETEK ZA BOLNIKE Z ANEMIJO

- poveča proizvodnjo celic rdeče vrste pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo in zmanjša anemijo
 - statistično pomembno zveča koncentracijo hemoglobina
 - lahko odpravi potrebo po transfuziji krvi
 - izboljša kvaliteto življenja pri bolnikih z anemijo
-

CILAG AG INTERNATIONAL
Kollerstrasse 38
6300 Zug
Švica

NOV PRISTOP K ZDRAVLJENJU GLIVIČNIH OBOLENJ NOHTOV IN KOŽE

- ☞ *izpolnjuje pričakovanja*
- ☞ *v kratkem času uspešno ozdravi glivična obolenja kože in nohtov*
- ☞ *cenijo ga zdravniki pa tudi bolniki*
- ☞ *pri infekcijah z dermatofiti ne deluje le fungistatično temveč tudi fungicidno*
- ☞ *način delovanja je edinstven*
- ☞ *stranski učinki so redki*
- ☞ *najsi bo sistemsko ali lokalno - Lamisil deluje !*

Lamisil, antimikotik za oralno in lokalno uporabo

Sestava : Tablete z zarezo vsebujejo 125 mg ali 250 mg terbinafina v obliki hidroklorida. V 1 g 1%-ne kreme je 10 mg terbinafin hidroklorida.

Indikacije : Glivične infekcije kože in nohtov (glej celotno navodilo).

Doziranje : *Tablete:* dve 125 miligramski ali ena 250 miligramska tableta dnevno. *Krema* Lamisil naneseemo na obolelo mesto in okolico zjutraj in/ali zvečer. Trajanje zdravljenja je odvisno od indikacije in teže obolenja (glej celotno navodilo).

Kontraindikacije : Preobčutljivost za terbinafin ali katerikoli sestavino kreme.

Previdnostni ukrepi : *Tablete:* nosečnice in matere, ki dojijo. Huda jetrna ali ledvična disfunkcija (glej celotno navodilo). *Krema:* samo za zunanjo uporabo, ne sme priti v stik z očmi.

Interakcije : *Tablete:* zdravila, ki inducirajo encime (npr. rifampicin) inhibitorji citokroma P450 (npr. cimetidin), (glej celotno navodilo).

Stranski učinki : *Tablete:* prebavne motnje (občutek polnosti, inapetenca, navzeja, blage bolečine v trebuhu, driska); kožne reakcije, urtikarija. *Krema:* na namazanem mestu občasno rdečica, občutek srbenja ali skelenja.

NOV, FUNGICIDEN

Lamisil®
terbinafine

VISOK ODSOTEK OZDRAVLJENIH
V KRAKEM ČASU

Izdeluje : SANDOZ PHARMA LTD, BASEL, Švica

Podrobne informacije in literatura so na voljo na SANDOZ PHARMA SERVICES AG BASEL,
Predstavništvo v Ljubljani, Dunajska 107/XI: tel: 061 181 422



ROFERON-**A**
interferon alfa-2a



Netromycin*

(netilmicin sulfat injekcije, vodna raztopina) INJECTION

KO JE POMEMBNA VSAKA SEKUNDA

Aminoglikozid, ki nudi:

- klinični uspeh – tako sam, kot v kombinaciji
- hitro doseganje največje serumske koncentracije in nizek MIC
- največjo možno varnost pacienta

NA VOLJO VAM JE IDEALNI ANTIBIOTIK ZA USPEŠNO TERAPIJO

SCHERING – PLOUGH / USA
ESSEX CHEMIE AG
LUZERN – ŠVICA

Netromycin*

(netilmicin sulfat injekcije, vodna raztopina) INJECTION



Specifični antiemetik za preventivo emeze povzročene s kemoterapijo

- **selektivni antagonist 5HT₃ receptorjev**
- **učinkovito preprečuje navzejo in bruhanje**
- **ne povzroča sedacije in ekstrapiramidalnih stranskih učinkov**
- **Navoban se oralno dan zelo hitro in popolno absorbira**
- **optimalna dnevna doza Navobana je 5 mg
(na razpolago v obliki 1 kapsule ali ampule)**
- **omogoča zdravniku specialistu, da predpiše optimalno kemoterapijo**
- **poenostavi obravnavo bolnika**
- **bolniku pa izboljša kvaliteto življenja**

Izdeluje SANDOZ PHARMA LTD , BASEL,Švica

**Podrobne informacije in literatura so na voljo na
SANDOZ PHARMA SERVICES AG BASEL, Predstavništvo v Ljubljani,
Dunajska 107/XI; tel. 181-422**

ADRIA

ADRIA AIRWAYS

SLOVENSKI LETALSKI PREVOZNIK

61000 LJUBLJANA, KUZMIČEVA 7, SLOVENIJA

TEL.: 38-61-313-366

TLX: 31268 ADAIR, FAX: 38-61-323-356



IZ

LJUBLJANE

V

MANCHESTER • FRANKFURT • RIM •
• LONDON • PARIZ • MOSKVO • SPLIT
MÜNCHEN • SKOPJE • TIRANO • DUNAJ • ZÜRICH



SEJEM MEDILAB 1993

ZNANJE ZA ZDRAVJE !

MEDILAB

1993

2. mednarodni sejem medicinske in laboratorijske tehnike,
farmacevtike in materialov

Ljubljana, 18. do 21. 10. 1993



LJUBLJANSKI SEJEM

MARIVARIN[®]

tablete 3 mg

(varfarin natrij)

oralni antikoagulant – zdravilo, ki je
vitalnega pomena
za širok krog bolnikov

- ◆ v svetu ga uporabljajo že od 1950. leta
- ◆ dobro raziskan farmakološki profil
- ◆ zaradi ugodnih farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnosti je zdravilo izbire med kumarinskimi antikoagulanti
- ◆ v zdravljenju z oralnimi antikoagulanti pomeni določen standard

Doziranje

Marivarin doziramo individualno ob nadzorovanju protrombinskega časa.

Oprema

50 tablet po 3 mg

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



KRKA

tovarna zdravil, p.o., Novo mesto, Slovenija
s sodelovanjem Orion Corporation, Finska



 **LEUCOMAX[®]**
Molgramostim (GM-CSF)

- je rekombinantni, humani, granulocitne in makrofagne kolonije spodbujajoči faktor
- stimulira razmnoževanje in diferenciacijo prekurzorskih hematopoetičnih celic v kostnem mozgu
- LEUCOMAX je indiciran pri :
 - ♣ bolnikov, ki prejemajo kemoterapijo, za omilitev nevtropenije in s tem zmanjšane možnosti infekcije in boljšega prenašanja kemoterapije
 - ♣ bolnikov z mielodisplastičnim sindromom ali aplastično anemijo za zmanjšanje tveganja infekcije nastale zaradi levkopenije
 - ♣ bolnikov, ki so bili podvrženi avtologni ali singenski transplantaciji kostnega mozga, za pospešitev delovanja mieloidnih celic
 - ♣ bolnikov z levkopenijo združeno z infekcijo (vključno HIV), da pospešimo okrevanje
 - ♣ bolnikov, ki imajo AIDS in imajo citomegalovirusni retinitis, kot dodatna terapija gancikloviru

Izdeluje SANDOZ PHARMA LTD, BASEL, Švica

Podrobne informacije in literatura so na voljo na
SANDOZ PHARMA SERVICES AG BASEL, Predstavništvo v Ljubljani, Dunajska
107/XI; tel. 181-422

danes najuspešnejši kinolonski preparat

Cenin[®] / Ciprobay[®]

ciprofloksacin

širokospektralni kemoterapevtik

- **hitro baktericidno delovanje na gram pozitivne in gram negativne mikroorganizme kakor tudi na problemske klice**
- **izrazito delovanje na psevdomonas**
- **hiter terapevtski uspeh zaradi visoke učinkovitosti**
- **dobra prenosljivost**
- **samo dvakratna dnevna uporaba, kar pomeni veliko olajšanje v klinični in splošni praksi**
- **prednost tudi zaradi oralnega zdravljenja na domu**

Kontraindikacije: preobčutljivost za ciprofloksacin; otroci in mladi v dobi rasti; nosečnost, dojenje; previdnost pri starejših bolnikih in poškodbah osrednjega živčevja.



Bayer Pharma d.o.o.

Ljubljana



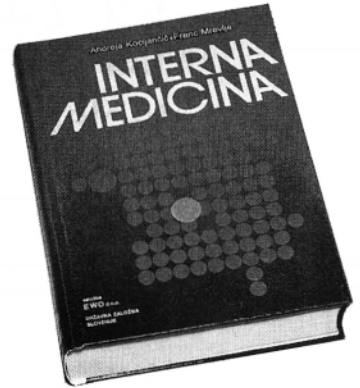
Po pol stoletja nova,

SLOVENSKA

INTERNA MEDICINA

Teorija in praksa za študente in zdravnike

- 12 urednikov
- nad 100 avtorjev
- 15 poglavij
- 1200 strani
- format 20 × 28 cm



Strokovni priročnik, ki ne sme manjkati v nobeni medicinski knjižnici, v nobenem zdravstvenem domu, bolnišnici, inštitutu

Knjiga je že izšla, cena je
18.742 SIT

Knjigo lahko naročite z izpolnjeno spodnjo naročilnico ali v vseh knjigarnah.



NAROČILNICA

Nepreklicno naročamo:

Knjigo INTERNA MEDICINA po ceni 18.742 SIT

5% prometni davek je vračunan v ceno.

Knjigo pošljite na naš naslov, račun bomo poravnali v 15 dneh po prejemu.

Za vse morebitne spore je pristojno sodišče v Ljubljani.

Naziv ustanove _____

Pošta _____ Poštna št. _____

Datum: _____ Podpis in žig: _____

Ljubljana,

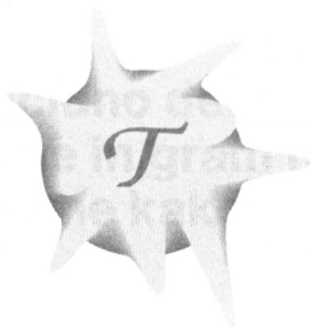
Naročilnico pošljite na naslov:

Državna založba Slovenije, d. d., Dejavnost knjižnega založništva, Mestni trg 26, 61000 Ljubljana.

TAGREN®

tablete

tiklopidin



- ◇ specifično, učinkovito, novo antiagregacijsko zdravilo
- ◇ nova možnost v preprečevanju posledic aterosklerotičnih žilnih bolezni
- ◇ preprečuje arterijsko trombozo in trombembolične zaplete
- ◇ uspešno varuje pred možgansko kapjo in ponovno možgansko kapjo, srčnim infarktom in umrljivostjo zaradi žilnih bolezni
- ◇ preprečuje ponovno zaporo žile po rekanalizacijskih posegih
- ◇ preprečuje trombozo v dializnih spojih in umetnih dializnih membranah

Doziranje

Običajna doza Tagrena za vse indikacije je 2-krat 1 tableta po 250 mg dnevno med jedjo.

Oprema

30 tablet po 250 mg

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



KRKA

tovarna zdravil, p.o., Novo mesto, Slovenija

LB LEASING

D.O.O. L J U B L J A N A

Trg republike 3/VI, 61000 Ljubljana

Telefon: 153-003, 163-302

Telefax: 153-003, 163-300

LEASING



**VOZIL
IN
PROIZVODNE
OPREME**

NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

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

Splošna načela

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

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

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

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

Raziskovalna poročila morajo biti napisana v angleščini. Dolga naj bodo do 8 tipkanih strani. Slovenski izvleček mora biti razširjen in naj bo dolg do tri tipkane strani. Angleški ne sme biti daljši od 250 besed.

Če besedilo zahteva aktivnejše posege angleškega lektorja, nosi stroške avtor.

Ostali prispevki za objavo morajo biti napisani v slovenščini jedrnato ter strokovno in slogovno neoporečno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, deskriptorji (ključne besede), tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

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

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

Spremeni dopis

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

Tipkopis

Prispevki morajo biti poslani v trojniku, tipkani na eni strani boljšelega belega pisarniškega papirja formata A4. Med vrsticami mora biti dvojni razmik (po 27 vrstic na stran), na vseh straneh pa mora biti rob širok najmanj 30 mm. Avtorji, ki pišejo besedila s pomočjo PC kompatibilnega računalnika, jih lahko pošljejo uredništvu na 5 1/4 inčnih disketah, formatiranih na 360 Kb ali 1,2 Mb, kar bo pospešilo uredniški postopek. Ko bo le-ta končan, uredništvo diskete vrne. Besedila naj bodo napisana s programom Wordstar ali z drugim besedilnikom, ki hrani zapise v ASCII kodi. V besedilu so dovoljene kratice, ki pa jih je treba pri prvi navedbi razložiti. Že uveljavljenih okrajšav ni treba razlagati (npr. l za liter, mg za miligram itd.).

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

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

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

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

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

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

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

Ker nekateri prispevki (npr. pregledni članki) nimajo niti običajne strukture članka, naj bo pri teh strukturiranost izvlečka ustrezno prilagojena. Dolg naj bo od 50 do 200 besed; na tretji strani naj bodo: angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvlečka.

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

Tabele

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

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

Slike

Risbe morajo biti risane s črnim tušem na bel trd papir. Pri velikosti je treba upoštevati, da bodo v ZV pomanjšane na širino stolpca (88 mm) ali kvečjemu na dva stolpca (180 mm). Morebitno besedilo na sliki mora biti izpisano z letraset črkami Helvetica Medium. Treba je upoštevati, da pri pomanjšanju slike za tisk velikost črke ne sme biti manjša od 2 mm. Grafikoni, diagrami in sheme naj bodo uokvirjeni.

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

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

Literatura

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

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

Primeri citiranja

– primer za knjigo:

1. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Ljubljana: Dopolisna delavska univerza Univerzum, 1983: 182–3.

– primer za poglavje iz knjige:

2. Garnick MB, Brenner BM. Tumors of the urinary tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS eds. Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. Vol 2. New York: McGraw Hill, 1987: 1218–21.

– primer za članek v reviji:

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

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

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

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

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

– primer za članek iz suplementa revije:

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

– primer za članek iz zbornika referatov:

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

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

Prispevke oddajte ali pošljite le na naslov: Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 61000 Ljubljana. Za prejete prispevke izda uredništvo potrdilo. V primeru nejasnosti so uredniki na voljo za posvet, najbolje po poprejšnjem telefonskem dogovoru [tel. (061) 317-868].

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

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

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

Dovoljenje za ponatis slik, objavljenih v ZV, je treba zaprositi od Uredništva Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 61000 Ljubljana.

Navodila za delo recenzentov

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

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

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

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

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

Ni treba, da se recenzent ukvarja z lektoriranjem in korigiranjem, čeprav ni napak, če opozori na take pomanjkljivosti. Posebej prosimo, da je pozoren na to, ali je naslov dela jasen in koncizen in ali ustreza vsebini; ali izvleček povzema bistvene podatke članka; ali avtor cit isti številki kot ocenjevano delo.

Recenzij ne plačujemo.



ISSUE OF THE CLINIC FOR HAEMATOLOGY IN LJUBLJANA

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- On the 35th anniversary of haematologic service – Clinic for haematology in Ljubljana, P. Černelč** 361

ARTICLES

- Prognostic value of bone marrow neutrophil granulocyte reserve in multiple myeloma, U. Mlakar** 363
- The use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in haematology, P. Černelč** 367
- Cyclosporin in clinical haematology, J. Pretnar, M. Modic, M. Benedik-Dolničar, M. Zwitter** 373
- The treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults, M. Modic, U. Mlakar** 377
- Concentrates for haemophilia treatment and hepatitis A virus infection, D. Andoljšek, M. Benedik-Dolničar, L. Lukić, J. Faganel** 381
- Serum ferritin in the evaluation of iron stores, M. Modic** 385
- The platelet volume and count in normal subject, J. Kralj** 389
- Application of flow cytometry in clinical haematology, D. Žontar, P. Černelč** 393
- Erythrocyte sedimentation rate and its diagnostic value, J. Bohinjec** 397
- Osteosclerotic myeloma and polyneuropathy, P. Černelč, D. Butinar, V. Jevtič, D. B. Vodusek** 401

NEWS AND VIEWS