



# Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 64, JULIJ-AVGUST 1995, str. 387-472, št. 7-8

## ŠTEVILKA SPLOŠNE BOLNIŠNICE V MARIBORU

VSEBINA

UVODNIK

**Kako sem doživljal Splošno bolnišnico Maribor med svojim službovanjem kot mlad zdravnik in pozneje (Nekaj utrinkov),** E. Glaser 387

RAZISKOVALNI PRISPEVEK

**Zapora arterije subklavije in kradežni sindrom: Kdaj operativna terapija? Prikaz primerov,** V. Flis, B. Mrda, G. Szalai, I. Agoston, J. Matela 393

STROKOVNI PRISPEVKI

**Rekonstrukcija okvar po obsežnih ekscizijah intraoralnih karcinomov z otočnim kožno-mišičnim režnjem velike prsne mišice,** B. Čizmarevič, A. Munda 399

**Vranica pri bolnikih z analgetično nefropatijo, zdravljenih s kronično hemodializo,** R. Hojs 405

**Hereditarna koproporfirija - prikaz primera in pregled literature,** R. Hojs, T. Hojs-Fabjan, A. Lobnik 409

**Primerjava ultrahitrega in počasnega zamrzovanja mišjih zarodkov,** B. Kovačič, V. Vlajsavljevič 413

**Pomen nekaterih tumorskih markerjev v razlikovanju med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov,** I. Takač, B. Gorišek, D. Arko 419

**Pridobljena cistična bolezen ledvic pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo,** R. Hojs 423

**Imunoglobulini pri zdravljenju bolnikov s kronično idiopatično trombocitopenično purpuro,** M. Glaser, P. Černelč 427

**Stenoza v lateralnem recessu ledvene hrbtenice,** T. Strojnik 429

**Rekombinantni humani eritropoetin I,** J. Drinovec, B. Pečovnik-Balon 433

**Rekombinantni humani eritropoetin II, Lastne izkušnje pri bolnikih na hemodializi,** B. Pečovnik-Balon, J. Drinovec 439

PREGLEDNI PRISPEVKI

**Ugotavljanje bolezni orbite s pomočjo ultrazvoka,** D. Pahor 443

**Evropski kodeks proti raku,** P. Boyle, M. Primic-Žakelj 447

RAZGLEDI

**Medikohistorična rubrika** 453

**Strokovna srečanja** 455

**Delo SZD** 456

**Zdravniški vestnik pred 60 leti** 459

**Zdravniki v prostem času** 459

**Nove knjige** 460

**V tej številki so sodelovali** 422

**Oglasi** 392, 398, 408, 418, 426, 463-472



# Zdravniški vestnik

---

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

J. Drinovec

---

**Odgovorni urednik/Responsible Editor:**

M. Janko

---

**Urednika/Editors:**

M. Cevc, T. Žgur

---

**Tehnični urednik/Technical Editor:**

P. Dolenc

---

**Uredniški svet/Editorial Council:**

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

---

**Uredniški odbor/Editorial Board:**

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

---

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

K. Jovanovič

---

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

T. Korošec

---

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

J. Gubenšek

---

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

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

---

**Tekoči račun pri/Current Account with**

LB 50101-678-48620

---

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

---

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica,  
BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

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

To številko so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in  
Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje R Slovenije  
in Splošna bolnišnica Maribor  
- Tisk Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d. d., Ljubljana - Naklada 4100 izvodov

The Journal appears regularly every month.

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

The issue is subsidized by Ministry for Research and Technology,  
Ministry for Health and General Hospital Maribor

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

Uvodnik/Leading article

# KAKO SEM DOŽIVLJAL SPLOŠNO BOLNIŠNICO MED SVOJIM SLUŽBOVANJEM KOT MLAD ZDRAVNIK IN POZNEJE (NEKAJ UTRINKOV)

*Edvard Glaser*

Neko soboto, ne tako dolgo tega, me je v dopoldanskih urah poklical glavni urednik Zdravniškega vestnika, g. prof. dr. Drinovc, in me zadolžil z zgornjim naslovom. V tako kratkem času ni bilo niti dovolj časa za pisanje same zgodovine mariborske bolnišnice, niti dovolj časa za odgovor na temo, ki je vse drugo kot hvaležna. Osebnost gledanje je za pisca lahko silno objektivno, za nekoga, ki se s tem ne strinja, pa silno enostransko in neobjektivno. Kakorkoli že, poskušal bom gledati s svojimi očmi, čeprav tudi sedaj ne bom napisal vsega, kar bi rad.

Splošne bolnišnice v Mariboru se zelo dolgo spominjam, iz časov, ko sem leta 1939 obiskoval svojega starega očeta na internem oddelku. Še danes čutim v sebi nekaj izrednega, kar je zapustilo v meni globok vtis in me navdajalo s posebnim občutkom spoštovanja do vsega in vseh, ki so nosili bele ali podobne plašče in bivali v zgradbi, v kateri je bil vonj po etru. Poseben občutek in spoštovanje do bolnišnice me je navdajalo vse življenje in me nikoli ni zapustilo. Večkrat v življenju sem dejal, da sem srečen, ker smem službovati v tej bolnišnici. In to je globoka resnica glede na dejstva in možnosti, ki smo jih imeli v inozemstvu za brezbržno življenje z zagotovljenim visokim materialnim in socialnim standardom. Ta moja odločitev me je pozneje v življenju drago stala. Iz tistega časa se spominjam visokih postelj v bolnišnici z velikimi napisnimi tablamami nad vzglavjem, kjer so bili zapisani ime in priimek bolnika ter diagnoza, ob posteljah so bile visoke omarice, v sobi pa več postelj.

Sam sem bil predan glasbi, saj sem že vodil orkester in zборе, ko me je zateklo leto 1945 in ko sem s kokošjo pod pazduho (kar je takrat skorajda pomenilo kravo) hodil od zdravnika do zdravnika, da bi le kakšen prišel k moji dragi bolni mami. Razočaran, ker zdravnika ni bilo, sem se odločil za študij medicine, saj nisem mogel verjeti, da nihče ni voljan pomagati bolnemu.

Študiral sem na medicinski fakulteti v Zagrebu, že kar v prvih dneh pa doživel prvo razočaranje, ko sem se po gledanju angleškega filma, ki je prikazoval obnovo spodnje čeljusti iz reber, znašel pred fakulteto na tleh, obkrožen z nekaj kolegi, ki so dejali, ko sem se zbudil, »Glaser, za tebe je medicina svršena«. Takih trenutkov v mojem študentskem življenju ni manjkalo, saj sem pri obvezni praksi v bolnišnici v Pakracu asistiral pri svoji prvi operaciji (strume), kjer sem se nenadoma zazibal in še zaslišal primarijevo »skini ga«. In vendar sem končal študij. Med počitnicami smo morali na obvezno delo na progi, jaz pa sem moral še posebej pismeno zaprositi, da so me sprejeli, četudi je bilo delo prostovoljno, hkrati pa strogo obvezno.

Po študiju sem se vrnil v Maribor in se prijavil na delo. Takratni referent za zdravstvo me je že takoj v začetku pozdravil s »kakšno ime pa je Glaser in Edvard«; pa sem mu dejal, da prihaja Glaser od francoskega »glacé« (kar seveda ni res), Edvard pa kot Kardelj.

Nikakršnih plus točk nisem dobil niti zato, ker se je tudi moja žena imenovala Jaeger Edita. Takšen sprejem me je še posebej utrdil, da se s politikom ne bom nikoli ukvarjal. Zaobljubil sem se tudi, da si političnega kapitala iz preteklosti moje družine, ki je bila v določenih obdobjih tudi dopadljiva, ne bom tržil privilegijev, ki so bili takrat normalen pojav.

1. decembra leta 1952 sem nastopil namesto 24- celo 25-mesečni staž, mesec dni več, ker je bila tisti čas na ušesnem oddelku le ena zdravnica, zato sem moral podaljšati svoj staž. Dela v bolnišnici je bilo povsod izredno dosti, kolegi so se posebej trudili, da bi nas stažiste naučili čim več in čim hitreje, saj je bilo mnogo bolnikov, zdravnikov pa malo. Skorajda ni bilo dela in opravila, katerega se ne bi lotili, še posebej ker smo večkrat morali tudi na druge oddelke, če se je pokazala potreba. Na ta način smo pridobivali izredno dosti znanj in spretnosti, kar nam je v življenju pozneje še posebej koristilo.

Že takrat smo spoznavali, da so med nami ljudje, tudi kolegi, ki niso bili do vsakogar enako prijazni. Na te so nas opozarjali in nam svetovali, da se z njimi čim manj družimo, medtem ko je bil takratni direktor bolnišnice znana politična osebnost in borec, odličen človek in spoštovanja vreden kolega, ki smo ga izredno cenili in v njem videli človeka, ki zna in pušča živeti. Priliznjencev smo se izogibali.

Že samo po sebi pa je bilo neprijetno biti med takšnimi ljudmi, za katere smo šele po desetletjih spoznali, »da niso nikoli bili takšni«, kakršni so vendarle takrat bili.

Nekateri nezdravniški predpostavljani so posebno skrbno črtili ljudi v belem. Brezpredmetne in številne seje so trajale večnost. Spreminjati že predvidene sklepe na sestankih je bilo iluzorno.

To, kar je v življenju nekaterim uspevalo zelo lahko, smo si nekateri morali pridobivati s posebno pridnostjo. Primeroma sem z doktoratom moral položiti še strogi doktorski izpit, sicer pri mentorju – izredno dragemu, finemu in častitljivemu, visokemu strokovnjaku, dejansko gospodu, kakor sta to bila tudi oba ostala profesorja, eden je bil celo dekan. Vse to je v nasprotju s poznejšim obdobjem, pri reelekciji profesure, kjer sem naletel na dva (ali celo tri), za katere so mi pozneje nekateri dejali, da nista marala niti samega sebe, v svojem življenju pa sta doživela kot človeka popoln polom, skregana s svojo okolico in z vsakim. Kako že, da sta se v določenem trenutku, ko se jima je ponudila prilika, pokazala taka, kakor ju poznajo. Škoda za ljudi, ki so bili strokovnjaki, ki bi lahko ostali v zgodovini, da se tako povsem zgubijo in se predajajo svojim nekontroliranim strastem. No, prav tam pa se tudi razlikujemo. Nasproti sebi je eden ostal nekritičen tudi tedaj, ko se je pojavil z obrobnima prispevkoma, nestrokovnima, skorajda, kot mi je nekdo zatrdil, deviiranega karakterja, kar pa tudi nekaj pove. Tudi dandanes imaš ljudi, katere spoznaš, ko jim daš oblast, pa obvelja ona, daj mu oblast in videl boš, kdo je. Naslov in položaj ne odtetata vedno duha.

Že ob samem nastopu službe 1. decembra 1952 sem bil v bolnišnici soočen z mnogimi zidarskimi deli, ki so bila zaradi okoliščin večkrat podobna krpanju, četudi usmerjena v to, da bi se stanje v bolnišnici izboljšalo. Bolnišnica je takrat sicer bila v enem samem zelenju, z lepimi nasadi prijetnega izgleda, med vrtovi s čebelnjakom. Pristop v bolnišnico je bil enostaven, saj je bila mimo nje speljana glavna Tržaška cesta, danes pa je treba dohod v dobro vidno bolnišnico iskati. Življenje v takratni bolnišnici je bilo drugačno, prijetnejše.

Bila je mala, zdravnikov je bilo malo, prav tako ostalega osebja, vsi smo se med seboj poznali. Vhod v bolnišnico je bil skorajda hermetično zaprt, saj si v njo lahko vstopil le skozi glavni vhod, kjer te je strogi vratar zavračal oz. zahteval ustrezne listine. Na »porti«, sprejemni ordinaciji pred vratarjem, je bil zdravnik, ki je v popoldanskem in nočnem času oskrboval tudi vse ostale oddelke bolnišnice razen internega, kirurgije in ginekološko-porodniški oddelek ter ocenjeval potrebo po hospitalizaciji in prek vpisne knjige napotil bolnika na ustrezni oddelek. Kolo je bilo za dežurnega zdravnika izredno zaželeno prevozno sredstvo, predvsem za hitrejšo pot do bolj oddaljenega otroškega oddelka. Neredko pa je zdravnik na porti moral tudi na kirurgijo za asistenco pri operacijah. Obvladovali smo tudi manjše operacije pri manjših poškodbah in marsikateri poseg na drugih oddelkih. To obdobje stažiranja je v meni utrdilo veselje, da sem, tudi že kot specialist, rad opravljal splošno ambulantno prakso. Skorajda vsi bolnišnični zdravniki smo takrat v splošni zdravniški praksi oskrbovali Maribor in okolico, pa tudi pozneje še, ko je bil osnovan Zdravstveni dom, kjer smo delali v ambulantah ali pa dežurali, zdaj v mestu, zdaj v okolici ali pa v bolnišnici. To nam ni bilo posebno težko, saj smo bili skorajda vsi idealisti, ki smo v bodočnosti pričakovali boljše čase. Sam se nisem niti zavedal, da mora to delo biti tudi plačano. Že kmalu mi je direktor naložil ustanovitev zdravstvene postaje v Zgornji Kungoti, kjer sem najprej izjemoma ordiniral v starem gradiču v nekdanji privatni ambulanti tamkajšnjega zbolelega zdravnika. Po izgradnji svoj čas porušene orožniške postaje sem se preselil v novo zdravstveno postajo, ki sem jo zelo dolgo vodil vsak drugi dan poleg redne službe v bolnišnici. Opravljal sem tudi obiske na domu, predvsem v nočnem času, v obmejnem pasu pod veliko nevarnostjo, opravljal sem tudi male kirurške posege, vodil porode, ekzahiral zobne korenine ter vodil posvetovalnico za nosečnice in novorojenčke. Uporabljal sem lastno vozilo, ki je bilo prava redkost. Tam nisem bil samo »direktor«, ampak tudi medicinska sestra, čistilka in še kaj. Kmalu za tem sem moral ustanoviti še novo zdravstveno postajo v Pernici, kjer sem vodil tudi kontracepcijsko ambulanto. Tu se je stanje počasi izboljševalo in sem imel sčasoma na voljo bolničarko oziroma medicinsko sestro. Ker sem tudi takaj ordiniral le vsaki drugi dan, sem sestri v prostih dneh naložil obiskovati na domu vsaj otroke, tj. patražna delo, ki je bilo takrat novost, pokazala pa se je potreba po takšnem delu, da so ga hodili gledat celo iz ZD Maribora. Podobno nalogo sem opravljal tudi v ZD Limbuš. Čez leto sem tako kakor še marsikateri mlajši zdravnik delal v skorajda vseh ambulantah v Mariboru in okolici, da za osebno življenje skorajda ni bilo časa. SBM je v mnogočem reševala takratna zdravstvena dogajanja.

V bolnišnici smo se tu in tam našli na prostoru med infekcijskim oddelkom in patologijo na pravih »turnirjih« ping-ponga, ob dežju pa v kleti dermatološke stavbe. Pri dežurstvu na ginekološko-porodniškem oddelku smo občasno formalni tako imenovano »pulz ekipo«; ker le dva dežurna zdravnika nista mogla igrati taroka v štirih, sta dva še priskočila; »pulz ekipa« je bil vzdevek za to, ker so vsi štirje ob sprejemu porodnice ali bolnice hkrati pristopili: eden je vzel anamnezo, drugi izmeril tlak, tretji utrip, četrti pa opravil preiskavo. Pa tudi na internem oddelku, kjer je dežural le en sam zdravnik, smo se včasih znašli vsaj trije, da smo tudi tam odigrali kako igrico. To je bilo le nekaj svetlejših trenutkov v bolnišnici, ki so včasih po nekaj tednih ali mesecih za vselej izginili. Nekaj let pozneje so nekateri izvedeli tudi za določene obsojanja vredne dogodke kot posledice prezaposlenosti, ki so jih izkoriščali nekateri privilegirani »kolegi«, s čimer so izzvali v nekaterih družinah celo trajne posledice.

V tem času smo morali pogosto predavati v okviru Rdečega križa, opravljati 20- in 80-urne tečaje prve pomoči, plačane le nekaterim, drugi za to še vedeli nismo. Zadolžili so me tudi za registracijo določenih društev, tako npr. društva za čuvanje okolja, kjer sem bil prvi ustanovni predsednik tega društva v Mariboru, pozneje podpredsednik izvršnega odbora in predsednik meseca čistoče mesta Maribora. Zadolžen sem bil tudi pri ustanovitvi NK Mari-

bora, pa za delo in predsednikovanje medikohistorične sekcije SZD, Znanstvenega društva za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije, podružnice Maribor, pa društvo za boj proti raku, v boju proti aidsu in drugo, predsedovanje transfuziološki sekciji SZD. Dejavnosti nikoli niso bile plačane.

Leto 1961 je pomenilo v naši bolnišnici velik preobrat, ko so se dokopali do novih predstav glede razvoja in širitve bolnišnice. Imenovan sem bil za predsednika Sklada za izgradnjo Splošne bolnišnice Maribor, kjer smo zbirali sredstva za bolnišnico s koncerti, izdajo voščilnic z motivi Maribora, z denarnimi nakazili dedovanji itd., celih trideset let, vse do lanskega leta. Od tega časa naprej se začenja v mariborski bolnišnici era izgradnje, obdobje, ko se je več kot 30 let samo gradilo. Prihajalo je do zapor cest, prehodov in do ropota, ki so ga pri gradnji podzemnih hodnikov čutili predvsem težki operiranci. Bilo je mnogo rušitev, preseljevanj oddelkov in odsekov, novogradenj, dograjevanj ali pa sanacij in modernizacij določenih objektov ali oddelkov. Nekateri, ki so bili navezani na Maribor, so bili prizadeti zaradi rušitve številnih objektov (tudi izven bolnišnice). Zaščite zgodovinskih objektov skoraj ni bilo, saj so mnogi ravnali po željah drugih. Svoječasno nas je prizadela rušitev lepega križnega hodnika, ki bi ga marsikje na zahodu bili in še kako veseli in ga znali vgraditi v moderno bolnišnico, pa poznejša delna in nato popolna rušitev Prosenjakove hiše, z dvoriščem z arkadami, iz katerih so že prej odstranili zelo lepa okna. Zbolela nas je novogradnja ceste vzhodno od bolnišnice med bolnišnico in kaznilnico zaradi gradnje novega mostu. Čez noč smo bili predani izpušnim plinom in ropotu, saj je šlo za prvo dobro cesto skozi Maribor, kjer so mnogi vozniki preizkušali v svoja vozila vgrajene konjske moči. Prostorni vhod v bolnišnico je zamenjal novi z Ljubljanske ulice, ki je bil v začetku podoben pravi poljski stezi. Z gradnjo stanovanjskih blokov s trgovskimi lokali na Ljubljanski cesti 1-3 in 7-9 se je bolnišnična ogradila in bila povsem potisnjena v ozadje, in kar zadeva dostop, v izolacijo. S poznejšimi, za Maribor kar značilnim preusmeritvami prometa, je bolnišnica postala težko dostopna. Proti gradnji obeh blokov sem svojčas naslovil direktorju dopis za pomislek, saj bi lepi prostor lahko rabil bolnišnici za svoje gradnje, predvsem za gradnjo morebitnega bloka za specialistične ordinacije ali eno od pozneje zgrajenih oddelkov, s čimer bi odpadla sedanja gneča ljudi in pločevine v bolnišnici. Sicer je v zadnjem nadstropju bloka na Ljubljanski cesti 7-9 našel svoj domicil administrativni del bolnišnične uprave, v pritličju pa oddelek za investicije, ki se je pozneje preselil na Trg revolucije v hišo dr. Stamola, pozneje pa v notrajnost bolnišnice poleg radioizotopnega laboratorija. V že omenjenem bloku bi morala dobiti svoje prostore tudi bolnišnična lekarna v sklopu z lekarno na Trgu revolucije, kar pa v tej obliki ni bilo realizirano. Maribor je z obema zgradbama in opuščanjem vhoda v bolnišnico skozi Prosenjakovo hišo popolnoma spremenil sliko v tem mestnem predelu.

Veliki zalogaj za bolnišnico je bila gradnja kirurške stolpnice, ki bi prvotno morala služiti internemu oddelku, dermatologiji, nevrologiji in laboratorijski službi, vendar je bila kasneje preusmerjena kirurgiji. Gradnja je zaradi pomanjkanja sredstev kmalu zastala, nastal je »skeleton« in le Sklad za izgradnjo Splošne bolnišnice v Mariboru je tu pa tam reševal določene situacije, predvsem na poti pripravljalnih del za nadaljnjo gradnjo. Številni oddelki so se zaradi prostorskih težav naravnost stiskali, predvsem Oddelek za laboratorijsko službo, pa oddelek za transfuziologijo in imunohematologijo, interni oddelek in kar po vrsti skorajda vsi ostali.

Naval bolnikov v bolnišnico se je bliskovito večal, vse več jih je prihajalo mimo ali pa prek osnovne zdravstvene službe naravnost k specialistom v bolnišnico. Svoj čas so bile specialistične ambulante na bivši polikliniki nasproti sodišču, vendar jih je bolnišnica vse bolj preseljevala v svoj krog.

Bolnišnici so pripadali še trije dislocirani oddelki, namreč otroški oddelek onstran Drave, pljučni oddelek na Pohorju in psihiatrija na Pohorskem dvoru.

Z zadovoljstvom smo registrirali nova znanja in spretnosti, ki so jih osvojili nekateri zdravniki specialisti po vzoru zahodnih medi-

cinskih učnih centrov. Bolnišnica je hitro in pravilno ocenila vrednost znanja in je svojim zdravnikom priskrbelo 25 viz za prehode čez državno mejo, kjer smo lahko sledili tamkajšnjim dogajanjem, bili vedno dobrodošli sosedje, predvsem na graški univerzi, od koder smo prinašali marsikaj novega. Tudi kongrese smo lahko obiskovali, posebej v dobi direktorovanja domačina s širokim pogledom in s pozneje potrjeno daljnovidnostjo. V tistem času so se nekateri tudi pošalili s tem, ko so, namesto da bi dejali, da gredo v sosednje mesto na strokovni sestanek, rekli, da gredo k »profesorju Kastnerju«. V to dobo spadajo marsikateri novosti in spoznanja, kakor dogodek, ko je v kopaljšču žuželka zbodla kolego – vidnega strokovnjaka, ki so ga pripeljali s težko alergično reakcijo v bolnišnico, kjer so mu nudili potrebno pomoč, čez nekaj časa pa je dobil hepatitis. Vse do takrat so povsod, razen na oddelku za transfuziologijo in imunohematologijo, kuhali brizgalko kot hrenovke. To je bil trenutek, ko smo posegli v dogajanja in direktorju priporočali sterilizacijo brizgalk na način, ki smo ga mi izvajali že dalj časa. To je pozneje sprejel tudi Zdravstveni dom, ki smo mu izurili njegovo osebje. V to dobo sodi tudi uvedba uporabe manitola in mnogih raztopin za intravenozno uporabo, predvsem v zdravljenju jetrnih bolezni in umetne prehrane, ki jih je vodil naš oddelk. Med te novosti štejejo tudi uporabo astronautske hrane ipd. Naša bolnišnica je bliskovito reagirala na številna spoznanja in novosti, ki so jih uporabljali v svetu, jih uspešno prenašala v svoje operacijske in bolniške sobe, laboratorije, lekarno in kuhinjo.

Od zdavnaj so se s pridom posluževali komponentne terapije v hemoterapiji, ki je pri mnogih šele mnogo let pozneje postala sestavni del njihove terapije. Mnogih testov in postopkov so se pozneje posluževali tudi drugod po bivši Jugoslaviji, kar je Maribor kmalu uvrščalo med čislane medicinske centre. V Mariboru je bila opravljena prva intrauterina fetalna transfuzija, separacija celic za terapijo in v terapiji s separatorjem, zato ni čudno, da so mnogi naši kolegi z uspehom nastopali na kongresih v inozemstvu ali pa celo kot predavatelji tudi na področjih, o katerih se je šele začelo svitati. Z veseljem smo sprejemali novo, največkrat v pretesnih delovnih prostorih, večkrat pa smo bili grozno prizadeti zaradi prevelike svobode tistih, ki o medicini ne bi smeli odločati in so se vendarle spuščali v vse, tudi ko njihova strokovnost ni bila dorasla zahtevani ravni. Maribor nekaterim ni bila le popkovnica za dobro delovno mesto in življenje, kjer so bili vplivni, a jim je bil Maribor daleč od srca.

Z mariborsko medicino je bila ozko povezana tudi zagrebška, ki je v tem času kazala izredno razumevanje za prave kolegijske strokovne stike. Le počasi smo si utirali pot tudi do Ljubljane, ki je bila za nas vedno mesto, s katerim smo si želeli ozke stike. Vendar smo bili prav Mariborčani tisti, ki smo v časih, ko so republiški politični krogi, kakor v takratnih sosednjih republikah, tudi v Sloveniji podpirali nastanek še ene medicinske fakultete, tako možnost odklonili: prizadevali smo si le za učno bolnišnico. To zgodovinsko dejstvo izhaja iz spoznanja, da Slovenija ne potrebuje poleg Ljubljane še ene medicinske fakultete. Tudi v Mariboru smo naleteli na nerazumevanje pri posameznikih, ki pa so odločali o pridobitju učne bolnišnice.

Po nekaj letih se je izgradnja skeleta kirurške stolpnice vendarle nadaljevala in tudi dokončala. Lotili smo se izgradnje ostalega, najdražjega prizidka, ki smo ga pozneje na žalost morali tudi poimenovati »skeleton II«, saj je tudi ta čakal na svoje dokončanje. Spominjam se hudih naporov, ko so naši uslužbenci morali obvladovati razdalje s prevažanjem bolnikov zaradi posegov ali diagnostike še na stare lokacije.

Število uslužbencev se je hitro večalo in v bolnišnici se je pojavilo vse več do takrat nezanih obrazov, ki smo jih prepoznali le po tem, da so hodili z nezapetimi plašči. Svoj čas smo se vsi poznali med seboj, novi nameščenci (vsaj zdravniki) so bili predstavljeni, danes veš le, da je kdo v bolnišnici v službi (nosi uniformo), poznamo pa se ne. Ljudje so vse bolj spoznavali, da za svoje delo zdaleč niso dovolj plačani. Preživeli smo tudi dobo, ko so bili veljaki, ki so soodločali o naših plačah, kot bolniki v bolnišnici

vedno obravnavani posebej, hospitalizirani so bili v bolniških sobah na drugem oddelku, kjer so bile razmere še dokaj ugodne, kar pa je bilo povsem napačno – tudi oni bi morali spoznati stisko in okoliščine, v katerih smo živeli. Naše mame so bile zaradi protekcije hospitalizirane v sobah, ki so bile le za eno posteljo manjše.

Izgradnja bolnišnice je morala naprej. Mnogi smo se zelo trudili, prepričevali ljudi za odločanje za samoprispevke. Doživljali smo celo, da so bili domačini včasih proti samoprispevkom, diskutanti v drugih jezikih pa so izgradnjo bolnišnice zagovarjali. Da, preživljali smo včasih čudne čase. Mnoge je bolelo, ko so določene sanirane zgradbe prepuščali drugim uporabnikom ali pa jih podrli. Preseljevanje oddelkov se je odvijalo skoraj vse leto, zdaj sem, zdaj tja, ob vsem tem bolniki večkrat le niso imeli na voljo več kakor eno ali dve stranišči, zdravniki ne svojih sob, za diagnostiko se je odprlo nekaj prostorov šele po izselitvi kirurškega oddelka, ki so ga sedaj prav pred kratkim porušili. Zgradili pa smo novi otroški oddelk, novo porodnišnico, MF II z lekarno, oddelkom za transfuziologijo in imunohematologijo, centralni laboratorij, kirurške ambulante in fizioterijo z medicinsko rehabilitacijo, sanirali ginekološki oddelk, restavrirali tudi druge oddelke, ki pa že zopet čakajo na sanacijo, ki je dejansko potrebna. Mnogi so tarnali nad tem in onim, nad kakovostjo, opremo itd. Svoje bo pokazala prihodnost, vemo pa tudi, da smo se mnogokrat morali prilagajati zahtevam in odločitvam od zunaj in da smo se v bolnišnici morali zadovoljevati s tem, kar smo dobili. Mnogi se sprašujejo, ali bodo nekateri novi objekti vzdržali toliko, kot so stari. To vprašanje je treba postaviti vsem, ki so gradili.

Delo bolnišnice ni bilo usmerjeno samo v novogradnje, ampak tudi v vzdrževanje vsega tega, kar tudi obrobno sodi v funkcioniranje tako velike ustanove, kot je naša bolnišnica. Gre za pralnico, telefonijo, sterilizacijo, ogrevanje, kanalizacijo itd., vzdrževanje aparatov, servise enih in drugih vrst. Pri tem smo včasih doživljali prava čuda, saj se je po tako imenovani samoupravni poti lahko vsakdo vtikal v vse in odgovornim ni bilo vedno lahko. Zapažali pa smo tudi, da so tisti, ki so bili najbolj glasni, dosegli največ.

Žal smo bili v tej dobi priče tudi iztirjenim dogajanjem, ko so se tudi visoko šolani posluževali političnih prijemov za onemogočanje človeka (iz nevoščljivosti in kratkovidnosti), tudi ob uporabi dekadentnih citatov sedaj propadlega politika. In ko isti tudi dandanes kažejo podobne značajske motnje, ne da bi mislili na bodočnost, jih je le obžalovati.

Mimogrede še mali povratek v tisto dobo po specializaciji. Svoj čas sem bil administrativno odreden v svojo sedanjo stroko, čeprav so me želeli med ginekologe oziroma kirurge. Po smrti moje šefinje pa so hoteli za predstojnika postaviti kolega z drugo specializacijo, ker mi je pač takrat manjkal določen pogoj. Prisilna mobilizacija me je zasledovala vse življenje, enoumje mi je bilo vedno tuje, zapostavljanje od dogajanj mi je bila stalna spremljevalka, na katero sem se moral kaj hitro privaditi. Res je, siva mozgovina ni vedno gospodar nad geni, zato zaznamovani ostanejo zaznamovani naprej, ker pa smo različni, se eni zavedamo, da je življenje kratko, drugi ne.

Bolnišnica je bila vedno moj drugi dom, kjer sem vedno delal od jutra do pozno zvečer, največkrat hote brez hrane in pitja, kar ni bilo najboljše. Po smrti mojega dragega očeta in moje preljubne mame si še hudo danes očitam, da sem bil premalo z njima. Vsakdanji obisk njunega groba ob vsakem dnevnem času tega ne odtehta.

Med lepe spomine na bolnišnico sodi tudi čas dežurstva na kirurgiji, kjer sva s kolegom dežurala vsak drugi dan izmenoma in ko je starejši kolega, ki pa je bil prav tako na oddelku le nekaj mesecev več, vendar je že bil specializant, dejal, da je tako razporejanje potrebno, češ kdaj se bova lahko kaj naučila, če ne med dežurstvom. S to trditvijo je vztrajal le tako dolgo, da so začeli dežurstva plačevati, od takrat naprej pa sva dežurala le enkrat na teden, »da se ne bi uničila«. Sem sodi tudi srčan dogodek, ki smo ga doživeli med dežurstvom. Nekje v okolici Maribora je v prostoru, kjer so ličkali, eksplodirala bomba. Po sprejetju sporočila

o več ponesrečenih nas je takratni nadzorni dežurni zdravnik, velik kirurg in odličen organizator, razporedil tako: »Ti se greš prat, ti greš na sprejem, jaz pa grem avto prat.« In vse je potekalo v najboljšem redu.

V posebno veselje mi je bilo delo v splošni ambulanti, ki sem jo svoj čas že opravljal tudi v bolnišnici in v kateri sem po določenem času zopet delal. Posebej me je veselilo, ker sem poznal vsa delovna mesta v bolnišnici, vedel, s čim in kako so ljudje pri delu obremenjeni, zato sem lahko usmerjal preiskave ter jih združeval z dodatnimi preventivnimi preiskavami in ustrezno terapijo. Zdi se, da dobrega odnosa do ljudi določeni le niso želeli. Po ambulanti mi je stregel visoki nezdravstveni uslužbenec, saj očitno ni maral, da vendarle kaj teče v redu. Z izgubo ambulante sem bil zelo hudo prizadet, bil sem namreč rad zdravnik.

Spominjam se tudi na svoječasno zdravniško jedilnico, ki je bila majhna, vendar izredno primerna za »konzilije« med večerjo v primerih, pri katerih smo želeli mnenje starejših izkušenejših kolegov. Po ukinitvi te jedilnice je bilo tega vsega konec.

Hudo nas je prizadela tudi ukinitve latinščine na srednjih šolah, posledice so marsikje in marsikdaj vidne še dandanes. Žal mi je bilo, da Ljubljana ni znala izkoristiti umskih sposobnosti svojih kolegov iz Maribora, pa tudi ne njihovih spretnih rok ter mozgovino mariborskih kolegov, bojazen morebitne konkurence nikoli ni obstajala in je smešen razlog za prebivalce Slovenije, komaj za predmestje večjega evropskega ali pa svetovnega mesta.

Veselil sem se, ko je tudi prva strežnica v naši bolnišnici dobila fička, kakor sem se veselil vsakega dosežka slehernega posameznika, uslužbenca naše bolnišnice. Hudo je bilo spoznanje, da je mnogim lažje biti hlapec kot gospod. Hlapec je namreč bil tisti, ki je hotel postati gospod ali gospa, pa v tem ni uspel (-a), zato je presodil, da se je lažje hlapčevsko predajati svojim deviiranim nagonom, strastem, spoznanjem lastnega neznanja, kar pa je lahko dosegel s silo (močjo), ki mu jo je dajala trenutno dosežena pozicija za uporabo in uveljavljanje. Tako lahko nastane »demokratsko« vodena strahovlada tudi v zdravstvu. Ni dober »incest« (sokrvje), tudi z nameščanjem čim večjega števila sodelavcev iz lastnega okolišja, ki se slej ko prej kaznuje. Spominjam se tudi časov prehoda plačanih krvodajalcev k brezplačnim. To je bila trnova pot, ki se po toliko letih zopet pojavlja, ko ponovno zahajam med darovalce krvi, k njihovim predstojnikom in jih prepričujem, da le kri lahko rešuje življenja tistim, ki so krvi potrebni. Darovalci krvi so v prvih letih dobivali tako imenovane R karte za hrano. Ker je tudi primanjkovalo denarja, je bil prehod od plačanih krvodajalcev na neplačane izredno tvegan. In vendar smo pridobili toliko darovalcev krvi, da v Mariboru vsa leta nihče ni umrl zaradi pomanjkanja še tako redke krvne skupine. Na teren smo odhajali ob četrtkih, sobotah in nedeljah z rentgenom, ne da bi se zavedali, da bi za to delo morali biti tudi plačani. Že zaradi rentgenskih pregledov je bil naval ljudi velik, saj smo v tem času (pa še dandanes) opravljali veliko preventivno delo. Takrat še slutil nisem posledic, ki so se pojavile kar čez noč in zapustile na meni in potomcu trajno okvaro.

Bolnišnica je postala velika, sodobna, v svetu upoštevana. Škoda je le, da je tako izredno stisnjena, škoda je, da nismo izkoristili lokacij, ki so nam še bile na voljo. Atraktivna je bila ona izpod Kalvarije ali pa pod Pohorjem pri psihiatriji oziroma sedaj na območju bivše kasarne nasproti bolnišnice, kjer bi lahko bili izgradili bazo za učno bolnišnico, lahko pa bi tudi na določenih oddelkih, njihovi velikosti primerno, uredili eno ali dve sobi, ki bi bili klinični, kjer bi terapevti opravljali diagnostiko in posege na ravni klinike. Tako ne bi bil vsak, ki prihaja v bolnišnico, hospitaliziran na kliniki, ampak v Splošni bolnišnici. V kliničnih sobah bi bila medicina dejansko klinična, s čimer bi pocenili sedanje zdravljenje.

Znanstveno-raziskovalno delo ne dosega vedno zelenih ravnih, čeprav so se mnogi naši znanstveniki v svetu uveljavili, predvsem zaradi pomanjkanja razgledanosti nekaterih, ker jim le manjka pregled, kaj vse je že storjenega. To pa lahko bazira že v osnovni

šoli, pri zaključnih izpitih bodočih maturantov, ki se pripravljajo na t. i. znanstvene naloge, ki to še zdaleč niso, in s tem zavajajo že mlade in nakažejo nepravilno pot. Morda bi taka dela morali imenovati skromneje.

Na nekaterih oddelkih je treba uvesti več discipline. Dobra praksa pri razpisu vodilnih delovnih mest je, da se zahteva program za delo, ki bi moral zagotavljati dovolj progresivnosti, strokovnega razvoja in reda. Bojazen pred predpostavljeno ni nikakršna strokovna rešitev. Uvesti je treba šefovske vizite tam, kjer jih še ni, kjer se mora čutiti vpliv in vodstvenost visokošolskega učitelja. Ni napak moj svoječasni predlog, da mora tudi visokošolski učitelj preden zasede katedro, nekaj let voditi izvenklinični oddelek, kar prakticira tudi zahod. Potrebno je priti zopet do spoznanja, kdo je kdo, kar velja za vse poklice.

Pogoji dela v naši bolnišnici so iz leta v leto boljši in prav v zadnjih dveh, treh, štirih letih smo opazili veliko novega, humanejšega, elegantnejšega, sodobnega, številne nove prijeme, ki smo si jih že desetletja želeli. Prijazna bolnišnica mora biti zares prijazna. Mariborska bolnišnica postaja zadnja leta res prijaznejša bolnišnica.

V toliko letih službovanja smo doživljali mnogo lepega in hudega. In vendar ocenjujem preteklost, prebito v mariborski bolnišnici, kot plodno. Veliko je bilo storjenega za bolnike in mnogo za prihodnost. Bolnišnica je moderna, na dobri strokovni in organizacijski ravni, saj jo tako ocenjujejo tudi številni gostje, ki prihajajo iz inozemstva. Kljub temu je tudi v Mariboru zamujena priložnost, da bi namesto ene ustanovili dve bolnišnici, ki bi bili obvladljivi, saj bi lahko vsaka sprejemala bolnike vsak drugi dan, kar bi jima prinašalo vsaj en miren dan, pa tudi zdrava konkurenca med njima ne bi bila odveč.

Ko dandanes zrem v preteklost, se mi zdi, da se je vse odigralo v enem samem dnevu, tako blizu sta si začetek in konec, realnost in sanje.

**Prof. dr. sci. prim. dr. Edvard Glaser** je bil rojen 5. 2. 1922 v Mariboru, kjer je obiskoval osnovno in srednjo šolo. 31. 10. 1952 je promoviral na medicinski fakulteti v Zagrebu. Po 25-mesečnem stažu je bil poslan na »transfuzijsko postajo«, od leta 1962 je šef, leta 1964 je v Beogradu postal prvi specialist transfuziolog v Sloveniji. Dne 15. 6. 1966 je postal primarij. Strogi doktorski izpit je opravil 16. 6., doktorat znanosti pa 23. 6. 1976 v Ljubljani s temo Preučevanje razširjenosti hepatitis B antigena in podtipov v zaprtih in polzaprtih kolektivih (1975) pri prof. dr. Žargiju, prof. dr. Likarju in prof. dr. Saterlju. 31. 7. 1977 je postal docent iz imunohematologije, nato pa profesor. Leta 1990 se je oddelek za transfuziologijo in imunohematologijo preselil v nove, sedanje sodobno zasnovane, urejene in opremljene prostore.



Strokovno se je usposabljal v številnih centrih Evrope in Amerike, aktivno je sodeloval kot predavatelj v mnogih centrih in kongresih po svetu. Napisal je nad 250 člankov in razprav. Je osebni prijatelj številnih svetovno znanih znanstvenikov, iznajditeljev in raziskovalcev.

Številne preiskave (HBsAg, anti HCV, anti HIV idr.) in storitve (separacija celic s separatorjem, uvedel koagulacijsko dejavnost, idr.) so našle svojo pot po bivši Jugoslaviji iz Maribora, kjer je bila izvedena tudi prva intrauterina fetalna transfuzija, proučeval je delovanje interferona v terapiji

proti hepatitisu B itd. Od tod so ponesli tudi številne novosti iz transfuziologije in imunohematologije po večletnih tradicionalnih seminarjih iz serodiagnostike. Sicer pa je organiziral in vodil številne seminarje in mednarodne simpozije. Poleg strokovnih tem se je kot predavatelj in pisec vehementno posvečal čuvanju okolja, zavarovanju vodooskrbnega dravskega polja (kjer ni uspel, saj so se vendarle kljub protestom izrekli za pokopališče na tem območju). Nad 40 let aktivno sodeluje pri prosvetljevanju šolarjev in prebivalstva idr. (predavanja, TV, radio) s področja imunohematologije, krvodajalstva, hepatitisov, aidsa, raka, narkomanije, alkoholizma, čuvanja okolja, spolnih bolezni, problematike Rh itd.

Osnoval in odprl je Zdravstveno postajo Zg. Kungota in Pernica, vodil ZP Limbuš, posvetovalnice za nosečnice, kontracepcijo, ambulante za novorojenčke itd., ambulanto v Splošni bolnišnici Maribor (SBM) in mnoge druge, opravljal obiske na domu in okoliško dežurno službo. Ob potresu v Črni gori je vodil kirurško ekipo SBM. Je soavtor knjig Mikroanalize fetalne krvi in Perinatalne medicine, avtor Separacije krvnih komponent za

in v terapiji, Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim-Paracelsusa idr.

Organiziral in vodil je tudi mednarodni simpozij ob 500-letnici smrti Andreja Perlacha in ob 500-letnici Paracelsusa. Je častni član SZD in Društva hematologov in transfuziologov Jugoslavije, kot predsednik tega društva je organiziral V. kongres transfuziologov in hematologov Jugoslavije z mednarodno udeležbo v Mariboru od 24. do 26. 9. 1986. Je predsednik Transfuziološke sekcije SZD, Medikohistorične sekcije SZD, Znanstvenega društva za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije podr. Maribor, regionalnega društva za boj proti raku, bil je ustanovni predsednik društva za čuvanje okolja, predsednik meseca čistoče v Mariboru, 30 let predsednik Sklada oz. Odbora za zbiranje sredstev za izgradnjo SBM. Je član Nemškega združenja transfuziologov in internacionalnega društva forenzične hemogenetike idr. Pred leti je tudi njega prof. dr. J. Milčinski, med še nekaterimi, v slovenskem tedniku navedel kot možnega kandidata za akademika SAZU.

# Lamisil®

Terbinafin

## ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH INFEKCIJ NOHTOV, KOŽE IN LASIŠČA

Širok spekter delovanja<sup>1</sup>:

<b>DERMATOFITI</b>	<b>MIC µg/ml</b>
Trychophyton mentagrophytes	0,001-0,01
Trychophyton rubrum	0,001-0,01
Trychophyton verrucosum	0,0015-0,006
Epidermophyton floccosum	0,001-<0,06
Microsporum canis	0,005-0,01
Microsporum gypseum	0,005-0,01
Microsporum persicolor	0,002-0,003
<b>PATOGENE KVASOVKE</b>	
Candida albicans (micelijska oblika)	0,098-0,78
Candida parapsilosis	0,1-3,13
Cryptococcus neoformans	0,25-2,0
Pityrosporum spp.	0,2-0,8
<b>FILAMENTOZNE GLIVE</b>	
Aspergillus spp.	0,005-5,0
Aspergillus flavus	0,01-0,5
Aspergillus fumigatus	0,02-5,0
Aspergillus niger	0,005-0,5
Aspergillus terreus	0,05-5,0
Acremonium spp.	1,0-4,0
Curvularia fallax	0,25-0,5
Hendersonula toruloidea	1,0-4,0
Lasiodiplodia theobromae	0,25-0,5
Scopulariopsis brevicalis	0,5-8,8
Scytalidium hyalinum	1,0-4,0
<b>DIMORFNE GLIVE</b>	
Blastomyces dermatitidis	<0,05-0,39
Histoplasma capsulatum	<0,05-0,2
Sporothrix schenckii	<0,05-2,0
<b>PLESNI</b>	
Phaeohyphomycosis complex (Exophiala jeansselmei, Wangiella dermatitidis, Cladosporium bantianum)	<0,06-0,5
Chromoblastomycosis complex (Fonseceae pedrosoi, Phialophora verrucosa)	<0,06-2,0

MIC - določene in vitro v predkliničnih študijah

**Za dermatofite velja:**

**minimalna inhibitorna koncentracija = minimalna letalna koncentracija<sup>2</sup>**

Literatura: 1. Schuster I et al. Preclinical characteristics of allylamines - Chichester: Ellis Horwood, 1988; 449-70.

2. Elewski BE. Mechanisms of action of systemic antifungal agents. J Am Acad Dermatol, 1993; 28 (Suppl 5): 28S-34S.



Research article/Raziskovalni prispevek

# SUBCLAVIAN OBLITERATION AND STEAL SYNDROME: WHEN TO OPERATE? CASE REPORTS

ZAPORA ARTERIJE SUBKLAVIJE IN KRADEŽNI SINDROM: KDAJ OPERATIVNA TERAPIJA?  
PRIKAZ PRIMEROV

Vojko Flis<sup>1</sup>, Božidar Mrđa<sup>1</sup>, Gabor Szalai<sup>2</sup>, Ildiko Agoston<sup>2</sup>, Jože Matela<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za žilno kirurgijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

<sup>2</sup> Študenta četrtega letnika Semmelweisove medicinske fakultete v Budimpešti

<sup>3</sup> Oddelek za radiologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

Arrived 1994-10-29, accepted 1995-04-14; ZDRAV VESTN 1995; 64: 393-7

**Key words:** *subclavian artery; obliteration; steal phenomenon; steal syndrome; surgical therapy*

**Ključne besede:** *arterija subklavija; zapora; kradežni pojav; kradežni sindrom; operativna terapija*

**Abstract** – Background. *Significant stenosis or obliteration of the central part of subclavian artery may produce a subclavian steal phenomenon, in which a retrograde flow in the vertebral artery to the post occlusive subclavian artery is demonstrable by angiography or Doppler sonography.*

Methods. *However, the majority of patients with subclavian steal phenomenon may be asymptomatic, without major clinical signs of steal syndrome. Therefore, the risk and the benefits of surgical treatment must be very carefully weighed against medical therapy or even no therapy. This means that even among patients with subclavian steal syndrome only a small proportion will benefit from surgical therapy. To illustrate the clinical decision-making process for the patients with obliteration of the central part of subclavian artery three patients with subclavian steal phenomenon are presented.*

Results and conclusions. *In the first patient, the vertebrobasilar symptoms presented genuine hazard to him. He was successfully operated. In the second patient, the vertebrobasilar symptoms were manifested as disabling arm claudication. He was successfully operated, too. Both patients have been asymptomatic after surgery. In the third patient, the subclavian steal phenomenon was detected during diagnostic procedures made because of absence of pulse on her right hand. As she experienced only slight discomfort in her right hand during the exercise, surgery was not recommended. After four years of follow-up, her clinical situation is stable.*

## Introduction

Stenosed or occluded changes in the area of the branching of the supraaortic arterial tree are found in 3–4% of all patients with arterial blood circulation problems (1). Symptoms can be cerebral or brachial, depending on location of changes and formation of collateral runs. Obliteration or significant stenosis of the first part of subclavian artery (Fig. 1) may produce a subclavian steal phenomenon in which retrograde flow in the vertebral artery to the postocclusive subclavian artery is demonstrable by angiography (2) or Doppler sonography (3). The majority of patients with subclavian steal phenomenon may be asymptomatic, without any clinical signs of steal syndrome. Some of them may have clinical signs of basilar artery insufficiency. This term was first employed by Denny and Brown 1953, while Fisher named the clinical picture as the subclavian steal syndrome and gave his classical definition in 1961 (4). The classic symptom complex associated with subclavian steal syndrome was believed to include vertigo or presyncope, or both, following upper extremity exercise on the side of the subclavian artery occlusion. Nowadays, the clinical picture described is included into broad entity of vertebrobasilar insufficiency (5). The classic symptom complex is extremely rare and the majority of patients have transient nonhemispheric symptoms, such as dizziness, which may be considered a pointer

to cerebral insufficiency, but they are not specific enough to be classified as vertebrobasilar insufficiency. Even careful questioning and examination by a neurologist often does not result in clear diagnosis.

Conflicting data exist in the experimental and human observations regarding the pathophysiology of the occlusive disease of aortic branches and vertebral arteries (5, 6). Does the brachiocephalic steal phenomenon have any clinical significance? Does it increase the risk of cerebral stroke? When the diagnosis is made, there may be a case for surgery to relieve symptoms, although controlled clinical trials to justify this and compare it to medical treatment are conspicuously absent (5, 7). To illustrate the clinical decision making process, we shall present three patients with subclavian steal syndrome.

## Case 1

A 70-year old patient was referred to our hospital from another institution, where subclavian steal phenomenon was established by angiosonography. The physical examination revealed a difference between the blood pressure in his left and right arms (right side: 185/90 mmHg; left side: 120/80 mmHg). Radial and ulnar pulses on the affected side were absent. No neurological disturbances were found. He complained about light-headedness, dizziness and vertigo. His symptoms were considered to be mild as they could not be directly connected to his physical activities. He

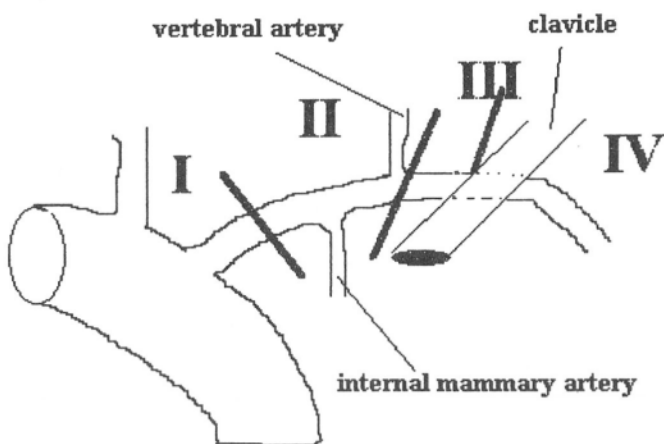


Fig. 1. Schematic presentation of the four parts of left subclavian artery as a base for understanding steal phenomenon and as a base for the surgical therapy: I. central part of the subclavian artery as far as the branching off of the internal mammary artery; II. region of the vertebral artery; III. supraclavicular part; IV. retroclavicular part.

experienced only moderate pain in the left arm during exercise. During his first visit he was not recommended to undergo surgery. However, after three months the patient came back claiming that his problems were getting worse. During exercise he experienced constant dizziness, vertigo and light-headedness. He could not walk safely any more. His symptoms restricted him in his everyday activities and he was becoming dangerous to himself and his family (his walking was very unsafe). The patient's complaints were confirmed by his wife and his physician. Surgical therapy was suggested and accepted. The operation itself was uneventful and relieved the symptoms, but the patient developed a left vocal cord paralysis with hoarseness. The most probable cause was wound retractor compression of a recurrent laryngeal nerve during operation. The paralysis was transient.

### Case 2

A 44-year old right-handed locksmith noticed that during hard physical work his right hand was becoming very painful and he was feeling dizziness and dozzines. He was a smoker. During examination the absence of right radial and ulnar pulses was found. Angiography showed obliteration of the first part of the right subclavian artery and a subclavian steal. As he had a disabling claudication, surgical therapy was suggested. The patient was successfully operated and a year after the patient was still free of symptoms.

### Case 3

A 48-year old non-smoker visited her physician because she suddenly could not palpate her right radial pulse. She was right handed and during the exercise she experienced only slight discomfort in her right hand. The angiography (Fig. 2) showed obliteration of the first part of right subclavian artery with a steal phenomenon. The patient had no vertebrobasilar symptoms. Takayasu's arteritis could be ruled out. The clinical situation was explained to the patient and the surgery was not recommended. After four years of follow-up, the patient's clinical situation remains stable. She has received no medication at all.

## Discussion

The phenomenon of subclavian steal is present only in patients in whom the first part of subclavian artery is obliterated. The first part of subclavian artery is its central part as far as the branching off of the internal mammary artery (Fig. 1). Pathological changes in other three parts of subclavian artery (the region of the vertebral artery,

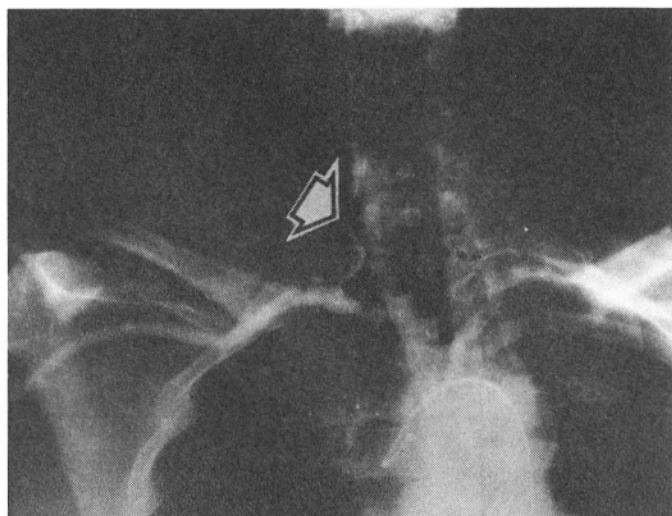


Fig. 2. Angiography showing a classical steal phenomenon. The central part of right subclavian artery is obliterated. The arrow is denoting the right vertebral artery stealing the blood from cerebral circulation and leading it to the right subclavian artery. However, the patient was without serious clinical symptoms.

supraclavicular part and retroclavicular part) will produce different clinical pictures and treatment, methods may be completely different as well. Neither of these will be discussed in this paper. The first question we should ask ourselves is about leading clinical signs and etiology. The clinical picture of symptomatic occlusion or significant stenosis of the first part of subclavian artery may suggest vertebrobasilar insufficiency. However, the symptoms may also be due to ischaemia of the upper extremity and some patients will have symptoms due to both mechanisms: vertebrobasilar insufficiency and upper extremity ischaemia. Coronary-subclavian steal through an internal mammary artery graft is a rare cause of myocardial ischaemia, which occurs in patients who have previously undergone coronary artery bypass surgery and will cause angina pectoris (8). Atherosclerosis remains the etiology for over 90% of these clinical syndromes, and Takayasu's arteritis (9) or prior head and neck irradiation will be causative factors for the rest of the patients.

The first, most frequent and leading clinical sign, which is very often detected by a patient himself, is obviously weakened or even absent arterial pulse on a wrist. Proximal subclavian artery disease is the primary cause of arm ischaemia. The next most frequent clinical manifestation is claudication (65%), microemboli from ulcerative plaques afflict 20%, and the remaining 15% of the patients complain of ischaemic rest pain. As cold weather may exacerbate the symptoms, the two other common clinical problems should be differentiated: Raynaud's syndrome and thoracic outlet syndrome.

A differential diagnosis can usually be established by a careful physical examination. Allen's test and Adson's manoeuvre should be performed routinely during the initial assessment. The initial evaluation should enable differentiation of arterial and venous obstruction. The recognition of chronological elements of the obstructive phenomena should enable differentiation between acute and chronic nature of events and determine whether or not the ischaemic symptom is related to vasospasm or true arterial occlusion. It is also important to ascertain at the outset whether the vascular events in the upper extremity are isolated, symmetrical or a part of a generalized process (lower extremity). The most reliable sign of subclavian artery disease is a low brachial blood pressure on the affected side. The blood pressure difference is at least 20 mm of mercury in approximately 90% of patients. Other abnormal clinical findings may include a supraclavicular subclavian artery

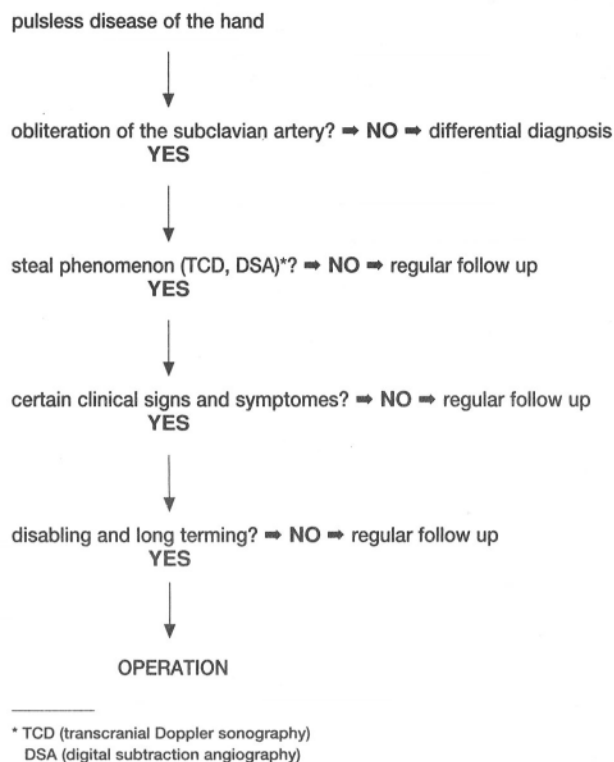


Fig. 3. Decision-making tree for therapy choices in symptomatic patients.

bruit, muscular atrophy of the arm, pallor of the hand and microemboli of the fingertips.

Thoracic outlet compression of the subclavian artery between the clavicle and the first rib may result in arm ischaemia; however, these patients commonly have previous history of arm discomfort and paresthesias after physical activity involving elevation of the arm. Raynaud's syndrome or related clinical arteritis syndromes (Buerger's disease) are generally bilateral, difference in blood pressure between the arms is rarely detected, if at all, great transport arteries are not involved. The only exception may be found in patients with Takayasu's arteritis where vessels of the aortic arch are involved. Nevertheless, vasculitis syndromes (9) could easily be differentiated from the occlusion of the first part of subclavian artery.

The second group of clinical signs is caused by haemodynamic changes in cerebral area. A differential diagnosis may be extremely difficult to make as at least four arteries are contributing to the major portion of cerebral blood flow. For example: atherosclerotic disease of innominate and left proximal common carotid arterial disease can cause focal anterior cerebral symptoms. Nearly 85% of the symptomatic patients will have lesions which are high-grade stenosis or occlusion, while 15% will have ulceration in the absence of a haemodynamically significant stenosis (7). Symptoms resulting from these lesions include transient hemiparesis, transient monocular blindness or aphasia. Severe innominate stenosis or occlusion may also be associated with more generalized alteration in cerebral blood flow. Patients will complain of episodic dizziness, vertigo, episodic binocular blurred vision, ataxia, confusion, decreased mental acuity, drop attacks and syncope (7). Only 5% of patients with innominate disease complain of right arm exertional fatigue (7).

An accurate anatomic and physiologic differentiation could be made by a Doppler ultrasonic flow detector (if necessary, transcranial examination is applied) and arteriography (if possible,

digital subtraction technique is used). However, it should be stressed again that a proof of an occlusion of the first part of subclavian artery (3) is only the proof of the steal phenomenon itself and is not enough to make a decision on whether to operate "the subclavian steal syndrome" or not (5, 7).

In patients with subclavian steal phenomenon, the left subclavian artery is involved in a higher percentage of cases (about 70%) than the right (2). Subclavian stenosis or occlusion proximal to a patent left vertebral artery is associated with a radiological reversal of vertebral blood flow, or a steal, in affected vertebral artery in about 40% of patients (2). Nevertheless, such a radiological steal is not a good determinant of either the presence or the type of cerebral symptoms.

Why does not all steal phenomena cause basilar insufficiency and produce neurologic signs? The vertebrobasilar circulation should be seen in conjunction with the carotid circulation as both systems are interrelated and a separation for clinical purposes is practical but rather artificial. Collateral pathways are established at three different levels of the extra- and intracranial blood supply, depending on changes in arterial resistance due to obstruction. The best known and probably most important intracranial anastomosis between both systems is formed by the Circle of Willis. Unfortunately, the circle is anatomically incomplete and therefore possibly functionally incomplete in about 50% of people (10). Although intracranial collaterals had been postulated as one of the major etiologies for the subclavian steal phenomenon being asymptomatic, there is evidence that a similar haemodynamic role may be contributed by extracranial collateral channels (11).

We could say that the great variability of collateral pathways of cerebral blood flow is one of the most important reasons that clinical picture of symptoms suggestive of vertebrobasilar insufficiency is rather vague and confusing. Vertebrobasilar arterial insufficiency may be manifested by dizziness, visual disturbances, drop attacks, paresis of one or more limbs, or transient bilateral sensory changes. It should be stressed that many of these symptoms may not be directly related to lesions of the extracranial arteries. Many patients have the symptoms due to other diseases of the central nervous system (for example brain tumors of the posterior fossa) or due to cardiac arrhythmias, pacemaker dysfunction or orthostatic hypotension. In addition to the above mentioned causes, there are many other conditions capable of causing signs of vertebrobasilar insufficiency that must be ruled out. Among the most common are inappropriate medication, anaemia, metabolic disturbances, labyrinthine disorders and osteophytic compression of the vertebral arteries. Symptoms usually occur in the absence of the physician and many patients have difficulties in describing what they experienced.

Transient symptoms usually last no more than a few minutes. Vertebrobasilar infarction is preceded by transient symptoms in approximately one third of the cases (12). The risk of stroke in patients with vertebrobasilar ischaemia is not significantly different from those with hemispheric symptoms: 22% in 5 years as shown by Heyman et al. (13, 14). However, the most common symptoms of vertebrobasilar insufficiency are also the least specific: dizziness, light-headedness or vertigo. When they are not accompanied by more specific symptoms, which applies to the majority of cases, the diagnosis of vertebrobasilar insufficiency may be substantially difficult to make.

When the obliteration of the first part of a subclavian artery becomes clinically important, most commonly reported neurological symptoms are vertigo and limb paresthesia. Bilateral cortical visual disturbances, ataxia, syncope and dysarthria have also been reported. A significant percentage of patients will have concomitant extracranial atherosclerotic disease present.

Visual disturbances and transient paralysis occur more often in patients with coexistent carotid disease. Carotid artery endarterectomy should be performed first in these patients and is likely to resolve their symptoms (15). It is noteworthy that the Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion (2) reported 34 patients out of

168 with subclavian steal syndrome who were treated medically or receiving no treatment at all. Among the 34 patients there were three (9%) who suffered stroke. However, all three had associated carotid artery disease. Patients with subclavian artery disease alone did not have strokes during the follow-up whether they were treated medically, surgically, or not at all.

What do the data mentioned suggest? How will they influence the decision-making process in choosing an appropriate therapy? The majority of brachiocephalic occlusive lesions are asymptomatic and do not require surgical correction or any other kind of medical therapy. In several large clinical series (16, 17) operations for proximal aortic branch and vertebral disease comprise only 10 to 15% of all procedures for atherosclerotic extracranial cerebrovascular disease. The standard operation for subclavian steal syndrome in an absence of atherosclerotic changes of carotid artery is carotid subclavian bypass. Beside other surgical procedures (18), percutaneous transluminal angioplasty could be utilized in the treatment of stenotic or occlusive lesions of the brachiocephalic vessels (19), however, due to possible embolic complications in intracerebral vessels, angioplasty should be reserved for experienced hands only (20).

If concomitant carotid stenosis is present, it must be corrected at the time of operation otherwise a carotid steal could develop (21). Although the operative treatment is safe (18), it has some inherent risks: common carotid arterial clamping may be required with the risk of antegrade embolization to the intracerebral vessels; the walls of both common and subclavian arteries may be thick and atherosclerotic, introducing problems in performing trouble-free anastomoses; mobilization of the vagus and phrenic nerves may expose them to injury, usually manifested by transient vocal cord paralysis with hoarseness and temporary paralysis of the ipsilateral hemidiaphragm.

If acute ischaemia (22) is excluded, patients for surgery must be very carefully selected because surgery is generally not indicated for asymptomatic (even if reversal of flow is demonstrated) and mild, or disabling but only temporarily symptomatic, lesions of the subclavian artery.

The long-term natural, nonintervening clinical outcome of these lesions also appears to be quite benign (23), therefore, it is not surprising that the reported numbers of operative procedures are relatively low (23). Bornstein and Norris reported that only 11% of 45 patients with asymptomatic subclavian steal became symptomatic during 2 years of observation and none suffered a stroke (24). In a related study, only 4 out of 55 patients with a documented subclavian steal developed vertebrobasilar symptoms after a mean follow-up of 4 years (25). Besides, none of the patients described ever developed a posterior circulation infarct. Due to the very low risk of suffering an infarct, most surgeons agree that operation is only indicated for those patients experiencing frequent and disabling symptoms (5, 7, 26).

Certain symptoms and signs, if they really are long lasting and disabling, are indications for surgical treatment. They include:

- embolization to the brain, eye or an extremity,
- resting ischaemic pain of an extremity,
- non-healing ischaemic hand ulcers,
- disabling arm claudication. Mild exertional fatigue is not an operative indication, and physicians should not feel compelled to suggest surgical procedure simply because the patient has diminished pulses, a low brachial pressure, and a mild claudication. Arm exercise and elimination of tobacco will generally help such patients. Repair should be reserved for patients who cannot work because of arm symptoms (second case in this report),
- vertebrobasilar symptoms are an indication only when they are a genuine hazard to the patient or to others. Good examples would be inability to ambulate safely without falling, especially on steps or on the street, and inability to operate a motor vehicle safely (first case in this report).

The decision-making process for therapy choices is shown in Fig. 3. Current surgical management could bring reasonably good

long-term results to very carefully selected patients (23) and such treatment will indeed bring reasonably good relieving of symptoms.

In the first case reported, the decision about the most appropriate method of treatment was substantially difficult to make. His general practitioner detected absence of left radial and ulnar pulses when the patient complained about light headedness, dizziness and vertigo. During angiography an obstruction of the first part of subclavian artery was found and subclavian steal phenomenon was observed. At the first visit in our department medical therapy was suggested as it was believed that dizziness light headedness and vertigo were not so disturbing as to present a hazard to the patient or to others and that they could be controlled pharmacologically. After three months the patient was again referred to our department. The patient did not feel safe to perform his everyday activities. The patients' complaints were confirmed by his physician and his family. Patient was operated and his symptoms disappeared after operation. However he experienced a transient left vocal cord paralysis with hoarseness (wound retractor compression of a left recurrent laryngeal nerve during operation).

Our second patient had a typical claudication pain. During work the claudication became disabling. An indication for surgical treatment was not difficult to make. The operation was uneventful and a year after the operation the patient is symptom free.

Our third patient was a non-smoker who suddenly could not palpate her right radial pulse. She was right handed and during the exercise she experienced only slight discomfort in her right hand. The angiography (Fig. 2) showed obliteration of the first part of right subclavian artery with a steal phenomenon. The patient had no vertebrobasilar symptoms. The clinical situation was explained to the patient. Surgery was not recommended. After four years of follow-up, the patient's clinical situation remains stable. She has received no medication at all.

## Conclusion

Subclavian steal phenomenon with obstruction of the first part of subclavian artery is seen frequently, but it is very rarely accompanied by subclavian steal syndrome. To answer the questions asked in the introduction, we conclude:

- a) The long term natural, nonintervening clinical outcome of obliteration of the first part of subclavian artery is a benign process in the majority of patients.
- b) The risk of stroke related to subclavian disease alone is extremely low. Patients with subclavian artery disease alone did not have strokes during the follow-up whether they were treated medically, surgically, or not at all.
- c) A very small portion of patients with subclavian artery disease alone will develop symptomatic disease.

Even in patients with subclavian steal syndrome, the risk and the benefits of surgical treatment must be very carefully weighed against medical therapy or even no therapy, which in other words means that even among patients with subclavian steal syndrome there is only a small proportion of them who will benefit from surgical therapy. Surgical therapy should be reserved only for patients with long-lasting and disabling symptoms and signs (embolization to the brain, eye or and extremity, resting ischaemic pain of an extremity, non-healing ischaemic hand ulcers, disabling arm claudication; vertebrobasilar symptoms are an indication only when they represent genuine hazard to the patient or to others).

## References

1. Berquist D, Ericsson BF, Konrad P, Bergentz SE. Arterial surgery of the upper extremity. *World J Surg* 1983; 7: 766-91.
2. Fields WS, Lemak NA. Joint study of extracranial arterial occlusion. *JAMA* 1972; 222: 1139-9.

3. Reutern GM. Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien. New York: Georg Thieme Verlag, 1989: 216-23.
4. Fischer CM. A new vascular syndrome: "The subclavian steal". N Engl J Med 1961; 265: 912-2.
5. Eikelboom BC, Ackerstaff RGA. Vertebrobasilar insufficiency. In: Greenhalgh RM ed. Indications in vascular surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 51-61.
6. Solti F, Iskum M, Papp S et al. The regulation of cerebral blood circulation in subclavian steal syndrome. Circulation 1970; 42: 1185-91.
7. Hallet JW, Cherry KJ, Pairolero PC, Hollier LH. Reconstructive surgery for the aortic arch branches and the vertebral arteries. In: Sundt TM eds. Occlusive cerebrovascular disease. Philadelphia: WB Saunders, 1987: 357-84.
8. Horowitz MD, Oh CJ, Jacobs JP et al. Coronary subclavian steal: a cause of recurrent myocardial ischaemia. Ann Vasc Surg 1993; 7: 452-6.
9. Churg A, Churg J. Systemic vasculitides. New York: Igaku Shoin, 1991: 229-42.
10. Bergman RA, Thompson SA, Afifi AK, Saadeh FA. Compendium of human anatomic variation. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988: 339-45.
11. Yamaguchi K, Uchiyama S. The significance of cervical collateral in the subclavian steal phenomenon. Rinsho Shinkeigaku 1993; 33: 945-50.
12. Jones HR, Millikan CH, Sandok BA. Temporal profile (clinical course) of acute vertebrobasilar system cerebral infarction. Stroke 1981; 12: 1-1.
13. Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ et al. Clinical and epidemiological aspects of vertebrobasilar and nonfocal cerebral ischaemia. In: Berguer R, Bauer RB eds. Vertebrobasilar arterial occlusive disease. New York: Raven Press, 1984: 2-27.
14. Sara A, Manzoni S, Iara V. Subclavian steal diagnosis: Doppler sonography vs angiography. Ital J Neurol Sci 1983; 4: 439-42.
15. Smith JM, Koury HI, Hafner CD, Welling RE. Subclavian steal syndrome. A review of 59 consecutive cases. J Cardiovasc Surg 1994; 35: 11-4.
16. Crawford ES, Stowe CL, Powers RW. Occlusion of the innominate, common carotid, and subclavian arteries: long term results of surgical treatment. Surg 1983; 94: 781-91.
17. Vogt DP, Hertzner NR, O'Hara PJ et al. Brachiocephalic arterial reconstruction. Ann Surg 1982; 196: 541-52.
18. Mingoli A, Feldhaus RJ, Farina C et al. Comparative results of carotid-subclavian bypass and axillo-axillary bypass in patients with symptomatic subclavian disease. Eur J Vasc Surg 1992; 6: 26-30.
19. Motarjeme A, Gordon GI. Percutaneous transluminal angioplasty of the brachiocephalic vessels: guidelines for therapy. Int Angiol 1993; 12: 260-9.
20. Anon. Operation and angioplasty in cerebrovascular disorders. Z Kardiol 1993; 82-S5: 105-9.
21. Otis S, Rush M, Thomas M, Dilley R. Carotid steal syndrome following carotid-subclavian bypass. J Vasc Surg 1984; 1: 649-52.
22. Poredoš P, Kozak M, Videčnik V. Kronične in akutne motnje arterijske prekrvitve udov. In: Keber D ed. Zdravljenje notranjih bolezn. Algoritmi odločanja in ukrepanja. Ljubljana: Medicinski razgledi 1992: 177-83.
23. Colburn MD, Moore SW. Late results of vascular reconstruction of the proximal carotid and subclavian arteries. In: Yao TJ, Pearce WH. Long term results in vascular surgery. Norwalk: Appleton & Lange, 1993: 81-95.
24. Bornstein NM, Norris JW. Subclavian steal: a harmless haemodynamic phenomenon? Lancet 1986; 2: 303-5.
25. Moran KT, Zide RS, Persson AV et al. Natural history of subclavian steal syndrome. Am Surg 1988; 54: 643-4.
26. Perler BA, Williams GM. Carotid-subclavian bypass: a decade of experience. J Vasc Surg 1990; 12: 716-23.

**Izvleček** – Izhodišča. Pomembna zožitev ali zapora začetnega dela arterije subklavije lahko povzroči kradežni pojav, pri katerem kri priteka v roko v povratnem toku prek vertebralne arterije.

**Metode.** Pojav je mogoče prikazati z angiografijo ali doplersonografijo. Vendar pa večina bolnikov s kradežnim pojavom arterije subklavije nima hujših kliničnih znakov kradežnega sindroma. Tako je potrebno pri bolnikih s kradežnim sindromom natančno pretehtati tveganje in korist kirurškega zdravljenja v primerjavi z ostalimi možnostmi, kar z drugimi besedami pomeni, da bo celo med bolniki s kliničnimi znaki kradežnega pojava sorazmerno majhno število tistih, ki bodo imeli korist od kirurškega

zdravljenja. Da bi prikazali način kliničnega odločanja pri bolnikih z zaporo centralnega dela arterije subklavije, predstavljamo tri bolnike s kradežnim pojavom arterije subklavije.

**Rezultati in zaključki.** Prvi je bolnik z vertebrobazilarnim sindromom, ki je ogrožal njegovo življenje. Bolnik je bil uspešno operiran. Drugi bolnik je imel hudo klavdikacijsko bolečino v roki. Tudi on je bil uspešno operiran. Pri tretji bolnici smo ugotovili kradežni pojav med preiskavami zaradi odsotnosti pulzov na arterijah desne roke. Ker bolnica pri fizičnih aktivnostih ni imela večjih težav z desno roko, ji operacije nismo svetovali. Po štiriletni spremljavi se njeno klinično stanje ni spremenilo.

DAONIL<sup>®</sup> (glibenkamid)

LASIX<sup>®</sup> (furosemid)

TRENTAL<sup>®</sup> (pentoksifilin)

CORVATON<sup>®</sup> (molsidomin)

TARIVID<sup>®</sup> (ofloksacin)

URBASON<sup>®</sup> (metilprednisolon)

HOECHSTOVA ZDRAVILA – KVALITETA, KI JI LAHKO ZAUPATE

BATRAFEN<sup>®</sup> (ciklopiroksolamin)

FRISIUM<sup>®</sup> (klobazam)

ULTRACAIN<sup>®</sup> (kartikain)

DERMATOP<sup>®</sup> (prednikarbat)

TOPISOLON<sup>®</sup> (dezoksimetazon)

Podrobnejše informacije so na voljo pri:

HOECHST SLOVENIJA d.o.o.

Dunajska 22/IX, 61000 Ljubljana

Tel.: 61 32 46 88

**Hoechst** 

Strokovni prispevek/Professional article

# REKONSTRUKCIJA OKVAR PO OBSEŽNIH EKSCIZIJAH INTRAORALNIH KARCINOMOV Z OTOČNIM KOŽNO-MIŠIČNIM REŽNJEM VELIKE PRSNE MIŠICE

## RECONSTRUCTIVE SURGERY AFTER EXTENSIVE EXCISION OF INTRAORAL CARCINOMAS WITH PECTORALIS MAJOR MYOCUTANEOUS ISLAND FLAPS

*Bogdan Čizmarevič, Anton Munda*

Oddelek za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Splošna bolnišnica Maribor, 62000 Maribor

Prispelo 1993-05-05, sprejeto 1994-04-14; ZDRAV VESTN 1995; 64: 399-404

**Ključne besede:** operativno zdravljenje; rekonstrukcija; karcinom; miokutani reženj

**Key words:** operative treatment; reconstruction; carcinoma; myocutaneous flap

**Izvleček** – Izhodišče. Intraoralni karcinomi so tumorji, katerih število se hitro povečuje. Trenutno jih lahko pozdravimo le z operacijo ali obsevanjem. Velike tumorje lahko pozdravimo edino z obsežno operacijo, ki ji pogosto sledi še obsevanje. Po obsežni operaciji nastane v ustni votlini velika okvara, ki jo moramo nadomestiti z ustreznim tkivom. V ustni votlini ni dovolj ustreznega tkiva, zato ga moramo dobiti drugje. Ena od številnih možnosti je uporaba kožno-mišičnega režnja velike prsne mišice.

**Abstract** – Background. Intraoral carcinomas are tumors with a rapidly increasing incidence rate. At present, they can only be treated operatively or by radiotherapy. Large tumors are treated exclusively by extensive excision, frequently followed by radiotherapy.

Extensive excision results in a large defect in the oral cavity, which requires replacement by adequate tissue. The oral cavity does not contain a sufficient amount of suitable tissue, therefore, it must be obtained elsewhere. One of many choices is myocutaneous flap from the pectoralis major muscle.

Metode in rezultati. Opisan je potek zdravljenja devetih bolnikov, pri katerih smo uporabili to metodo. Omenjene so tudi druge možnosti in podani podatki iz literature.

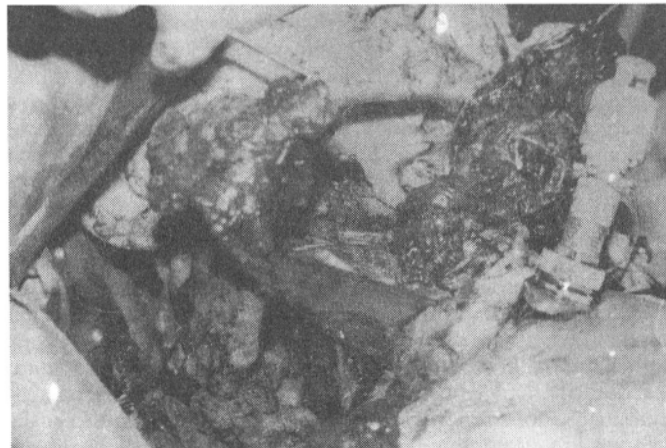
Methods and results. The present paper describes the course of treatment of nine patients in whom this method was applied. Other possibilities are also stated and data from literature given.

Zaključek. Sama metoda rekonstrukcije z veliko prsno mišico je enostavna, uspeh pa je zadovoljiv.

Conclusion. The method of reconstruction using the pectoralis major muscle is a simple method bringing satisfactory therapeutic results.

## Uvod

Pri nas predstavljajo intraoralni karcinomi skupino tumorjev, ki se jim incidenca zelo hitro povečuje (1). Majhne tumorje lahko pozdravimo ali z operacijo ali z obsevanjem (2, 3). Pri večjih tumorjih je preživetje kratko. Le 20% bolnikov preživi pet let (4, 5). Največ možnosti imajo tisti bolniki, ki jih radikalno operiramo (6). Bolnike po radikalni operaciji pogosto še obsevamo. Stranske učinke in možne zaplete obsevanja moramo pri operaciji upoštevati. Najradikalnejši operativni poseg je »operacija Commando« (7). Pri tej operaciji v bloku odstranimo limfatične strukture ene strani vratu, večji ali manjši del spodnje čeljusti, del ustnega dna z delom jezika in pripadajočim tumorjem (sl. 1). Tumor mora biti odstranjen klinično široko v zdravo, robovi pa morajo biti potrjeni intraoperativno z zaledenelimi rezi. Po taki operaciji nastane obsežna okvara v ustni votlini, ki jo moramo premostiti. Cilj operacije ne sme biti samo odstranitev tumorja in zasevkov, temveč tudi obnovitev funkcije ustne votline. Po končanem zdravljenju se mora bolnik hraniti skozi usta z mehkejšo hrano. Iz ust se mu ne sme izcejati slina. Imeti mora sprejemljiv videz in razumljiv govor. Pri tumorjih, ki so omejeni na stranske predele



Sl. 1. Vidna je velika okvara ustne votline po končani eksciziji karcinoma.

Fig. 1. Large defect in the oral cavity after excision.

ustne votline, to pogosto dosežemo s primarnim šivanjem ekscizijskih robov ali z manjšimi lokalnimi režnji ustne sluznice in jezika.

Pri tumorjih, ki so omejeni na sprednji del ustne votline ali so zelo veliki, nimamo po eksciziji dovolj tkiva za primarno šivanje. Če tako okvaro primarno zašijemo, dobimo zelo prizadetega bolnika. Takšen bolnik navadno ni sposoben hranjenja brez sonde, zelo težko govori in ima značilen prizadet videz, ki je v medicinski literaturi znan kot »Andy Gump«, po junaku iz stripa (8). S takojšnjo rekonstrukcijo se temu izognemo. S tem dosežemo najhitrejšo okrevanje zelo prizadetega bolnika. V novejši literaturi je poudarjena nujnost takojšnjih rekonstrukcij (9, 10). Rekonstrukcija bolniku res ne podaljša oziroma ne vpliva na preživetje, omogoči pa mu znosno življenje.

Pri zapiranju obsežne okvare ustne votline in orofarinksa moramo dobiti tkivo drugje. Tkivo prestavimo v novo, zanj neugodno okolje, saj je v ustih izpostavljeno delovanju slin in pogostim okužbam. V takem okolju preživi le dobro prekrvljen režnj. Druga velika omejitev izvedbe režnja je tudi sprejemljivost mutilacije mesta odvzema. Dobro prekrvljen režnj, ki je odporen proti delovanju slin, je ali miokutani režnj s svojo arterijo in veno ali prosti mikrovaskularni miokutani oziroma osteomiokutani mikrovaskularni režnj.

Za rekonstrukcijo ustne votline je v uporabi več režnjev. Najboljši rezultati so opisani pri uporabi prostih mikrovaskularnih režnjev (11, 12). Metoda pa ima omejeno uporabnost predvsem pri prizadetih izčrpanih bolnikih. Večina naših bolnikov je alkoholikov v slabem splošnem zdravstvenem stanju. Nekajurno podaljšanje operacije je za takega bolnika lahko usodno. Pogosto po radikalni disekciji na vratu ni primerne vene za venosno anastomozo. To sta tudi glavna vzroka velike uporabe miokutanih režnjev na velikih klinikah sveta, kjer obstajajo možnosti uporabe mikrovaskularnih režnjev (13, 14).

Pri rekonstrukciji ustne votline so v uporabi naslednji miokutani režnji:

- čelni ali McGregorjev režnj (15)
- trapezius miokutani režnj (16–18)
- infrahioidni miokutani režnj (19, 20)
- sternokleidomastoidni miokutani režnj (21)
- latissimus dorsi miokutani režnj (22)
- miokutani platizma režnj (23, 24)
- otočni miokutani pektoralis major režnj (25).

Pri čelnem režnju ni sprejemljiv estetski videz bolnika. Mesto odvzema na čelu, ki ga prekrijemo s prostim kožnim režnjem, je preveč izpostavljeno očem. Že močno prizadet bolnik postane še dodatno iznakažen. To je vzrok vse manjše uporabe tega zelo dobro prekrvljenega režnja.

Pri trapezius miokutanem ali celo osteomiokutanem režnju je zaradi nestalnega poteka vene transverze koli zelo težka preparacija potrebnih žil. Pogosto moramo zaradi zasevkov v supra-klavikularni kotanji veno odstraniti skupaj z okolnim tkivom.

Infrahioidnega, sternokleidomastoidnega in platizma režnja ne moremo uporabiti pri večjih metastazah na vratu, kjer je potrebna radikalna disekcija vratu.

Latissimus dorsi režnj je zaradi položaja bolnika med operacijo težje izvedljiv. Možna je tudi okvara brahialnega plexusa.

Otočni miokutani pektoralis major režnj dobimo iz področja, ki ga nikoli ne obsevamo pri tumorjih ustne votline. Izvedba režnja je zelo enostavna. Režnj je zelo dobro prekrvljen. Radikalna disekcija na vratu ni ovira, temveč celo prednost pri izvedbi režnja. Mišična masa, ki tvori podlago režnja, zaščiti ogoljene žile vratu.

Za dobro prekrvlenost režnja je najvažnejša arterija thoracoacromialis, del arterijske krvi dobi režnj še z arterijo thoracalis lateralis in perforantnimi interkostalnimi arterijami. Za preživetje režnja pa je pomembna le torakoakromialna arterija in spremljajoči veni. Prvi je režnj opisal Ariyan (25). Veliko prsno mišico, ki tvori podlago režnja, lahko uporabimo v celoti ali le del, v katerem se nahajajo potrebne žile.

## Naše izkušnje

Otočni miokutani pektoralis major režnj smo uporabili pri devetih bolnikih za rekonstrukcijo po eksciziji obsežnih karcinomov ustne votline (tab. 1). Pri osmih bolnikih je bilo to prvo zdravljenje karcinoma, pri enem bolniku pa pri zdravljenju recidiva. Osemkrat smo uporabili en kožni otoček, enkrat dva kožna otočka na mišični podlagi.

Tab. 1. *Prikaz bolnikov, pri katerih smo uporabili rekonstrukcijo s kožno-mišičnim otočnim režnjem. Vsi bolniki so bili moški, najmlajši je bil star 37 let, najstarejši 75 let. Vsi so imeli planocelularni karcinom različne stopnje zrelosti. Po TNM klasifikaciji so bili to ali T3 ali T4 tumorji. Klasifikacija tumorja se je tudi po patobistološkem pregledu le dvakrat razlikovala (enkrat iz T3 v T4 in obratno). Večjo razliko opažamo pri klasifikaciji bezgavk. Tu se klasifikacija razlikuje v šestih primerih. Razen v enem primeru je klinična klasifikacija vedno višja.*

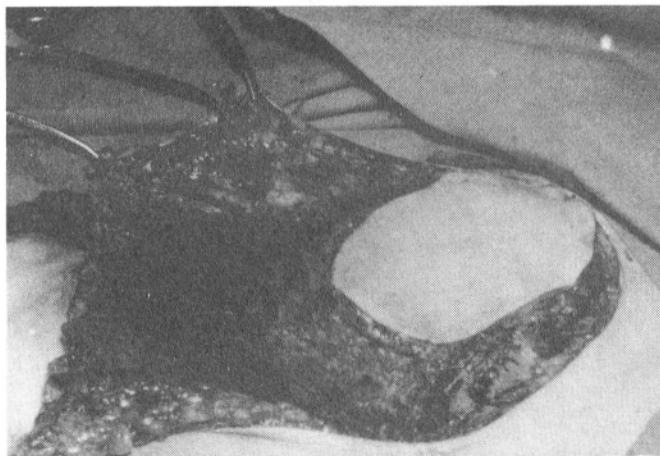
Tab. 1. *Patients in whom pectoralis major myocutaneous island flaps were used for reconstructive surgery. All patients were male, aged 37–75, all had planocellular carcinoma of different maturity – T3 or T4 according to TNM classification. Pathohistological examinations failed to confirm the clinical estimations only in two cases (there was a case of T3 instead of T4 and vice versa). The difference in maturity classification was more prominent with lymph nodes (six cases) – except for one case the clinical classifications were overestimated.*

Bolnik, star., spol	Lokalizacija karcinoma	Histologija	TNM	p-TNM
Patient, age, gender	Localization of carcinoma	Histology		
G. J., 54, M	ustno dno	PCC – zmerno diferenciran	T4N2c	p-T4N2b
G. J., 54, male	floor of the mouth	SCC – medium differentiation	T4N2c	p-T4N2b
K. F., 43, M	ustno dno in jezik	PCC – zmerno diferenciran	T4N2c	p-T4N1
K. F., 43, male	floor of the mouth and tongue	SCC – medium differentiation	T4N2c	p-T4N1
R. M., 69, M	ustno dno	PCC – slabo diferenciran	T3N2c	p-T3N0
R. M., 69, male	floor of the mouth	SCC – minor differentiation	T3N2c	p-T3N0
B. J., 40, M	baza jezika in orofarinks	PCC – zmerno diferenciran	T4N2b	p-T4N2b
B. J., 40, male	root of the tongue and oropharynx	SCC – medium differentiation	T4N2b	p-T4N2b
P. M., 75, M	baza jezika in orofarinks	PCC – dobro diferenciran	T3N2b	p-T3N0
P. M., 75, male	root of the tongue and oropharynx	SCC – major differentiation	T3N2c	p-T3N0
Š. J., 42, M	ustno dno, jezik in gingiva sp. čeljusti	PCC – slabo diferenciran	T4N2c	p-T3N1
Š. J., 42, male	floor of the mouth lower jaw gingiva	SCC – minor differentiation	T4N2c	p-T3N1
K. A., 40, M	ustno dno, jezik in gingiva sp. čeljusti	PCC – dobro diferenciran	T3N2a	p-T4N2b
K. A., 40, male	floor of the mouth, tongue and lower jaw gingiva	SCC – minor differentiation	T3N2a	p-T4N2b
P. E., 37, M	recidiv karcinoma ustnega dna	PCC – zmerno diferenciran	T2N0 (primarni tumor)	p-T4N3 (recidiv)
P. E., 37, male	recidivation – floor of the mouth	SCC – medium differentiation	T2N0a (primary tumor)	p-T4N3 (recidivation)
B. A., 60, M	ustno dno, baza jezika in orofarinks	PCC – zmerno diferenciran	T3N2c	p-T3N2c
B. A., 60, male	floor of the mouth, root of the tongue and oropharynx	SCC – medium differentiation	T3N2c	p-T3N2c

PCC – ploščatocelični karcinom  
SCC – squamous cell carcinoma



Po končani »operaciji Commando« naredimo obnovitveni poseg z otočnim miokutanim režnjem. Najprej si oblikujemo kožni otoček primerne velikosti nad veliko prsno mišico. Velikost otočka je odvisna od velikosti okvare ustne votline, ki jo moramo nadomestiti (sl. 1, 2). Kožni rez podaljšamo proti aksili. Ta rez poteka po lateralnem robu velike prsne mišice. Da pri pripravi režnja ne bi poškodovali perforantnih žil, otoček v distalnem delu prišijemo na mišico z Vicrylom (tri do štiri šivi). Nato prepariramo in dvignemo kožo nad prsno mišico. Mišico prerežemo na narastišču s prsnico, topo jo ločimo od male prsne mišice in prerežemo od dela mišice, ki poteka proti nadlaktnici. Topo izprepariramo tunel med kožo in ključnico. Skozi ta tunel potisnemo kožni otoček z mišico. Tako je reženj pripravljen za vžitje v ustno votlino. Če je mišica močno razvita, jo lahko precej stanjšamo in zožimo. Pri tem moramo le paziti, da ne poškodujemo torakoakromialne arterije in spremljajočih ven. Mišico vedno močno stanjšamo, če smo na vratu naredili modificirano disekcijo. Pri radikalni disekciji pustimo večjo mišično maso zaradi zaščite ogoljenih žil vratu, večja mišična masa popravi tudi videz vratu, ki nastane po odstranitvi sternokleidomastoidne mišice. Reženj je dobro gibljiv in ga lahko všijemo na želeno mesto. Všijemo ga lahko zelo zadaj na bazo jezika ali visoko v žrelo. Reženj šivamo v dveh slojih z Vicrylom.



Sl. 2. Pripravljen otoček kože na mišični podlagi velike prsne mišice. Velikost otočka je odvisna od okvare po končani eksciziji.

Fig. 2. Pectoralis major myocutaneous island flap prepared for reconstruction – the size depends on the extent of the defect.

Vsi naši bolniki so bili moški (tab. 2). Pri sedmih bolnikih smo naredili »operacijo Commando«, pri dveh pa smo zaradi pristopa do nekoliko bolj zadaj lokaliziranega tumorja oziroma stanja po že predhodni operaciji ločeno izrezali tumor in disektat vratu (tab. 2). Vsi režnji so se dobro vrasli v okolico. Pri enem bolniku je prišlo do manjšega propada režnja v distalnem delu. Pri tem bolniku je istočasno propadel tudi del kože na vratu in je nastala nekaj centimetrov velika orokutana fistula. V nekaj tednih je ob parenteralni antibiotični terapiji in lokalni negi s Chloramphenicolom okvara zgranulirala in je fistula spontano zarastla. Ker je bilo treba bolnika še postoperativno obsevati, smo predel svežih granulacij na vratu krili z rotacijskim trapezius režnjem. Deset dni po kritju je bil bolnik sposoben za postoperativno obsevanje. Dobil je polno tumorsko dozo, oba režnja sta ostala vitalna. Pri drugem bolniku je prišlo do večje dehiscence in okolne nekroze kože na vratu nad mišičnim pecljem režnja. Nekrozo smo odstranili, okvaro pa pustili spontanemu granularanju. Vsi bolniki so bili do zacelitve pod antibiotično zaščito. Dobivali so 1,2 g Amoksiklava v infuziji na osem ur. Pri bolnikih, kjer se je pojavila dehiscenca z okolnim vnetjem, smo dajali antibiotik po antibiogramu. Vazodilatatorje (Dusodril) smo uporabili samo pri bolniku, ki je imel istočasno tudi obliteracijo obeh femoralnih arterij. Pri večini bolnikov smo dosegli dober estetski rezultat (sl. 3 a, b, c; 4 a, b,

Tab. 2. Bolniki, vrsta operacije in njihovo trenutno stanje.

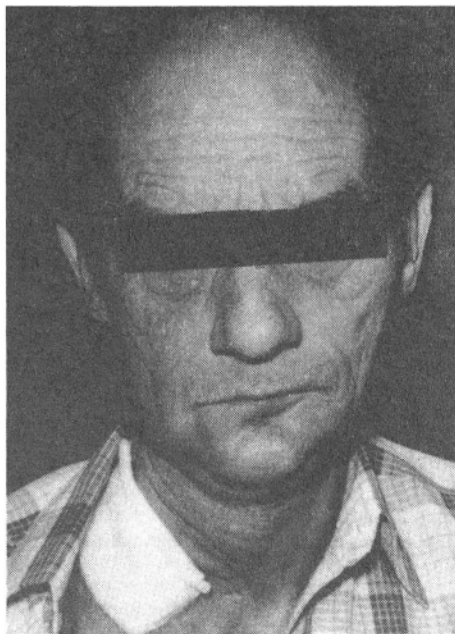
Tab. 2. Patients, kind of operation and their present condition.

Bolnik, starost, spol Patient, age, gender	Operacija Operation	Trenutno stanje Present condition
G. J., 54, M	operacija Commando – RND sin., FND dx., excisio basis oris ant., haemiglossectomia, segment. mandibulektomija, začasna traheotomija. Rekonstrukcija s PMMF	živ, brez znakov bolezn 1 leto in 6 mesecev
G. J., 54, male	Commando – RND sin., FND dx., excisio basis oris ant., haemiglossectomy, segment. mandibulectomy, temporary tracheotomy	alive, no signs after 18 months
K. F., 43, M	operacija Commando – RND sin., FND dx., excisio basis oris ant., haemiglossectomia, segment. mandibulektomija, začasna traheotomija. Rekonstrukcija s PMMF	živ, brez znakov bolezn 1 leto in 5 mesecev
K. F., 43, male	Commando – RND sin., FND dx., excisio basis oris. ant., haemiglossectomy, segment. mandibulectomy, temporary tracheotomy, PMMF reconstruction	alive, no signs after 17 months
R. M., 69, M	operacija Commando – FND bil., segment. mandibulekt., excisio basis oris ant., strumectomy subtotalis, začasna traheotomija. Rekonstrukcija s PMMF	umrl 4 mesece po op. brez znanega vzroka smrti
R. M., 69, male	Commando – FND bil., segment. mandibulectomy, excisio basis oris ant., subtotal strumectomy, temporary tracheotomy, PMMF reconstruction	died after 4 months, cause of death unknown
B. J., 40, M	operacija Commando – RND dx., excisio basis oris dx., haemiglossectomia, segment. mandibulektomija, začasna traheotomija. Rekonstrukcija s PMMF	živ 8 mesecev po op., večji edem po obsevanju, brez znakov bolezn
B. J., 40, male	Commando – RND dx., excision basis oris dx., haemiglossectomy, segment. mandibulectomy, temporary tracheotomy, PMMF reconstruction	alive, no signs after 8 months, a large oedema after radiotherapy
P. M., 75, M	RND sin., excisio tu – swing pristop. Rekonstrukcija s PMMF	umrl 6 mes. po op., oddaljene metastaze
P. M., 75, male	RND sin., excision tu. – swing approach, PMMF reconstruction	died after 6 months, remote metastases
Š. J., 42, M	operacija Commando – FND dx., RND sin., marginalna mandibulektomija, haemiglossectomia, excisio basis oris sin., začasna traheotomija. Rekonstrukcija s PMMF	umrl 2 meseca po op. zaradi gangrene nog
Š. J., 42, male	Commando – FND dx., RND sin., marginal mandibulectomy, haemiglossectomy, excisio basis oris sin., temporary tracheotomy, PMMF reconstruction	died after 2 months, cause of death: gangrene of the legs
K. A., 40, M	operacija Commando – RND dx., segment. mandibulektomija, haemiglossectomia, excisio basis oris dx., tonsillaectomia, začasna traheotomija. Rekonstrukcija s PMMF	živ, brez znakov bolezn 8 mesecev po operaciji
K. A., 40, male	Commando – RND dx., segment. mandibulectomy, haemiglossectomy, excisio basis oris dx., tonsillectomy, PMMF reconstruction	alive, no signs after 8 months
P. E., 37, M	excisio tu, marginalna mandibulektomija. Rekonstrukcija s PMMF	živ, brez znakov bol. 6 mesecev po op.
P. E., 37, male	excisio tu., marginal mandibulectomy, PMMF reconstruction	alive, no signs after 6 months
B. A., 60, M	operacija Commando – RND dx., segment. mandibulektomija, excisio basis oris dx., tonsillectomia dx., začasna traheotomija. Rekonstrukcija s PMMF	živ, brez znakov bolezn tri mesece po operaciji
B. A., 60, male	Commando – RND dx., segment. mandibulectomy, excisio basis oris dx., tonsillectomy dx., temporary tracheotomy, PMMF reconstruction	alive, no signs after 3 months

RND – radikalna disekcija vratu; FND – funkcionalna disekcija vratu; PMMF – miokutani otočni reženj velike prsne mišice

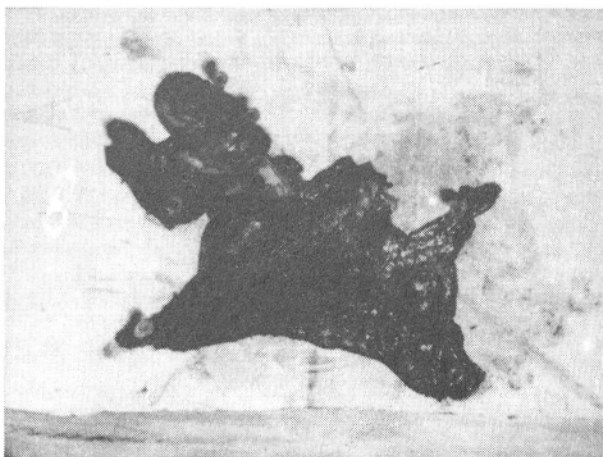
RND – radical neck dissection; FND – functional neck dissection; PMMF – pectoralis major myocutaneous island flaps

c). Pet bolnikov se zadovoljivo hrani z mehkejšo hrano skozi usta. En bolnik ima še vstavljen nasogastrično sondo. Ta bolnik se je pred obsevanjem že dobro hranil skozi usta. Po obsevanju zaradi močnega edema ne more zaužiti dovolj hrane. Pri tem bolniku bomo sondo verjetno lahko odstranili, ko bo splahnel edem. Drugi bolnik se je tri dni že normalno hranil skozi usta, nato je aspiriral večjo količino jogurta. Dobil je aspiracijsko pnevmonijo. Pnevmonijo smo uspešno pozdravili, po tem je imel bolnik dalj časa vstavljen sondo. Šest mesecev po operaciji je bolnik umrl zaradi oddaljenih metastaz. Tretji bolnik je umrl dva meseca po operaciji zaradi gangrene nog. Četrti bolnik je umrl štiri mesece po operaciji brez znanega vzroka. Ta se je dobro hranil skozi usta.



Sl. 3 a. Bolnik nekaj tednov po končani operaciji Commando in rekonstrukciji s kožno-mišičnim otočnim režnjem.

Fig. 3 a. One of the patients a few weeks after a Commando operation and a reconstruction with pectoralis major myocutaneous island flaps.



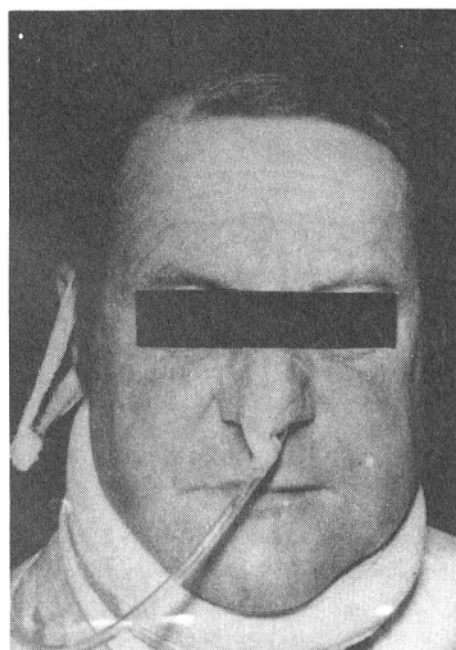
Sl. 3 b. Disektat, ki je bil odstranjen pri tem bolniku. V bloku odstranjene limfatične strukture vratu, večji segment spodnje čeljusti, del ustnega dna, jezika in orofarinksa.

Fig. 3 b. Tissues removed after the dissection – a block of lymphatic neck structures, a large segment of lower jaw, sections of the floor of the mouth, tongue and oropharynx.



Sl. 3 c. Stanje v ustni votlini po operaciji.

Fig. 3 c. Condition of the oral cavity after the operation.



Sl. 4 a. Bolnik nekaj dni po končani operaciji Commando. Vstavljeno ima še nasogastrično sondo. Trabeostomo že ima zaprto.

Fig. 4 a. One of the patients a few days after the Commando operation, with the nasogastric probe still inserted and the tracheostoma closed.

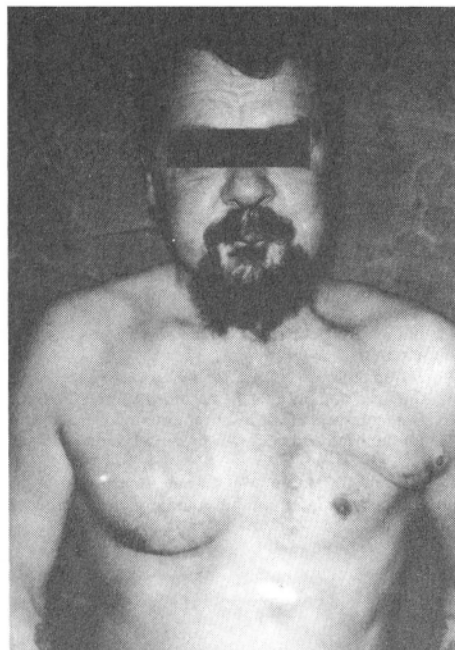
Pri večini bolnikov je bilo v začetku močno prisotno izcejanje sline skozi usta. Pri vseh se je stanje bistveno popravilo. Po določenem času so vsi lahko zadrževali slino v ustih. Zanimivo je poudariti, da izcejanje sline ni v neposredni zvezi z obsežnostjo operativnega posega.

Gibljivosti ramenskega obroča nismo ocenjevali, ker je bila razen pri dveh bolnikih napravljena klasična radikalna disekcija brez ohranitve akcesornega živca. Tako ne moremo ugotoviti, v kolikšni meri vpliva na gibljivost ramenskega obroča odstranitev velike prsne mišice in v kolikšni meri prevzame njegovo vlogo mala prsna mišica. Pri obeh bolnikih, kjer smo ohranili akcesorni živec, je bila gibljivost dobra oziroma ni bila bistveno zmanjšana. Mesto odvzema smo vedno primarno zašili (sl. 5). Razen minimalnih dehiscenc, ki so vse spontano zgranulirale, nismo imeli težav. Redivake smo pustili tako dolgo, dokler je bila serozna sekrecija, ki pa je trajala različno, od treh do petnajst dni.



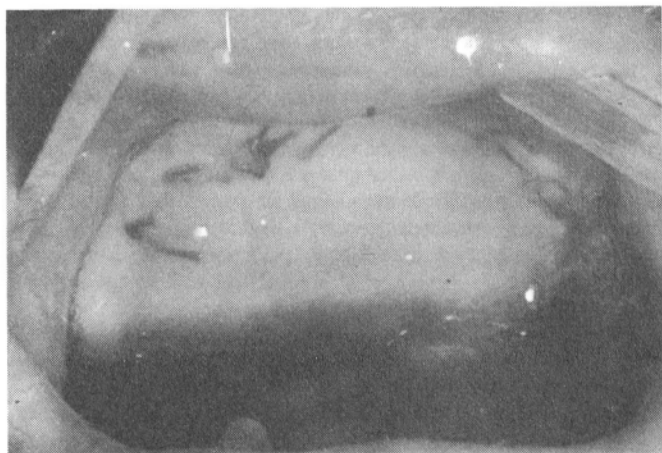
Sl. 4 b. Disektat, ki je bil odstranjen pri tem bolniku. Na desni strani je bila narejena funkcionalna disekcija vratu, na levi strani pa operacija Commando. Tukaj je bila narejena marginalna mandibulektomija z ekscizijo ustnega dna in delom jezika.

Fig. 4 b. Tissues removed after functional neck dissection on the right side and Commando operation on the left. Marginal mandibulectomy with the excision of basis oris and a section of the tongue was also performed.



Sl. 5. Brazgotina in okvara na prsnem kožu levo, kjer je bil odzvet reženj.

Fig. 5. Scar and defect on the breast where the flap had been taken.



Sl. 4 c. Stanje v ustih po operaciji. Vidni so še šivi, s katerimi je prišit reženj v ustno votlino.

Fig. 4 c. Condition of the oral cavity after the operation, with the sutures clearly visible.

Pri enem bolniku smo imeli večje težave zaradi slabše predihanosti pljuč in zastoja sekreta v pljučih. Po intenzivni fizikalni terapiji se je stanje izboljšalo. Bolnik je bil že pred posegom pljučni bolnik. Zanimivo je, da se kljub dramatičnemu poslabšanju kliničnega stanja rentgenski izvid ni poslabšal.

### Zaključek

Po obsežnih ekscizijah tumorjev ustne votline nastane velika okvara, ki jo je treba premostiti. Če želimo dobiti zadovoljivo funkcijo in sprejemljiv estetski videz, moramo tkivo dobiti iz druge regije. Ena od možnosti je uporaba otočnega kožno-mišičnega režnja velike prsne mišice. Reženj je zelo dobro prekrvljen in v celoti skoraj nikoli ne propade (11). Manjši deli, ki propadejo, spontano zgranulirajo. Pogoste dehiscence ne potrebujejo po-

sebne terapije, ker spontano zarastejo. Mesto odvzema se vedno lahko primarno zašije. Funkcijo velike prsne mišice v večji meri prevzame mala prsna mišica. Pnevotoraks nastane le pri zelo grobi izvedbi režnja, atelektaza pa pri predhodnih boleznih pljuč (27).

Naš najpogostejši zaplet je bila nekroza in propad dela kože nad mišičnim pecljem režnja na vratu. Tudi tu lahko pričakujemo spontano celjenje, ki ga lahko pospešimo z uporabo trapeziusovega rotacijskega režnja. Sama metoda je enostavna in ne podaljšuje operacije. Iz lastnih izkušenj trdimo, da jo celo skrajša v primerjavi z uporabo manjših lokalnih sluzničnih režnjev ustne votline in jezika. Estetski rezultat operacije je vedno zadovoljiv, zelo pogosto tudi funkcijski.

Čeprav je obsežna operacija trenutno edino upanje na ozdravitev pri velikih intraoralnih tumorjih, se pogosto odločimo za paliativno obsevanje. Vzrok za to je velika mutilacija po operaciji. Z uporabo otočnega miokutanega pektoralnega režnja lahko dosežemo zadovoljivo funkcijo in dober estetski videz tudi po zelo velikih ekscizijah. Tako se laže odločimo med radikalno operacijo, ki daje realne možnosti na ozdravitev, in paliativnim obsevanjem, ki v bistvu predstavlja pasivno evtanazijo.

### Literatura

1. Pompe-Kim V. Incidenca raka ustne votline, orofarinksa in hipofarinksa ter grla v Sloveniji močno narašča. Zdrav Vestn 1992; 61: 193-6.
2. Cachin Y. Prospectives on cancer of the head and neck. In: Meyers EN, Suen JY eds. Cancer of the head and neck. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill-Livingstone, 1989: 1-16.
3. Son YH. Clinical application of therapeutic radiation. In: Ariyan S ed. Cancer of the head and neck. St. Louis: Mosby, 1987: 51-82.
4. Virag M. Maligni tumorji. In: Bagatin M, Virag M eds. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Školska knjiga, 1991: 133-76.
5. Strong EW, Spiro RH. Cancer of the oral cavity. In: Meyers EN, Suen JY eds. Cancer of the head and neck. New York: Churchill-Livingstone, 1989: 417-64.
6. Chicarilli ZN, Ariyan S. Cancer of the oral cavity. Surgical management. In: Ariyan S ed. Cancer of the head and neck. St. Louis: Mosby, 1987: 209-23.
7. Ariyan S. Historical perspective. In: Ariyan S ed. Cancer of the head and neck. St. Louis: Mosby, 1987: 3-7.
8. Ariyan S. Reconstruction of the oropharyngeal area. In: Ariyan S ed. Cancer of the head and neck. St. Louis: Mosby, 1987: 251-60.

9. Swartz WM. Reconstruction of major head and neck cancer defects. In: Meyers EN, Suen JY eds. *Cancer of the head and neck*. New York: Churchill-Livingstone, 1989: 897-952.
10. Salibian AH, Allison GR, Strelzow VV et al. Secondary microvascular tongue reconstruction: functional results. *Head & Neck* 1993; 15: 389-97.
11. Schusterman MA, Kroll SS, Weber RS, Byers RM, Guillaumondegui O, Goepfert H. Intraoral soft tissue reconstruction after cancer ablation: A comparison of the pectoralis major flap and the free radial forearm flap. *Am J Surg* 1991; 162: 397-9.
12. Disher JM, Esclamado RM, Sullivan MJ. Indications for the AO plate with a myocutaneous flap instead of revascularized tissue transfer for mandibular reconstruction. *Laryngoscope* 1993; 103: 1264-8.
13. Espinosa HM, Phillip JA, Khatri VP, Amin AK. Double skin island pectoralis major myocutaneous flap with nipple-areola complex preservation: a case report. *Head & Neck* 1992; 14: 488-91.
14. Bone RC, La Jolla CA. Myocutaneous flaps: strategy for utilization. *Laryngoscope* 1981; 91: 735-44.
15. Ariyan S. Reconstruction of the oropharyngeal area. In: Ariyan S ed. *Cancer of the head and neck*. St. Louis: Mosby, 1987: 285-98.
16. Demergasso F, Piazza MV. Trapezius myocutaneous flap in reconstructive surgery for the head and neck cancer: an original technique. *Am J Surg* 1979; 138: 533-6.
17. McCraw JB, Magee WP, Kalwaic H. Uses of the trapezius and sternomastoid myocutaneous flaps in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 49-57.
18. Panje W, Cutting C. Trapezius osteomyocutaneous island flap for reconstruction of the anterior floor of the mouth and mandible. *Head & Neck Surg* 1980; 3: 66-77.
19. Wang H, Shen J, Dongabai Wang J, Tian A. The infrahyoid myocutaneous flap for reconstruction after resection of head and neck cancer. *Cancer* 1986; 57: 663-8.
20. Rojananin S, Suphaphongs N, Ballantyne AJ. The infrahyoid musculocutaneous flap in head and neck reconstruction. *Am J Surg* 1991; 162: 400-3.
21. Ariyan S. One stage reconstruction for defects of the mouth using a sternomastoid myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 618-25.
22. Quillen CG. Latissimus dorsi myocutaneous flaps in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 664-70.
23. Howaldt HP, Bitter K. The myocutaneous platysma flap for the reconstruction of intraoral defects after radical tumor resection. *J Cranio Max Fac Surg* 1989; 17: 237-40.
24. Handa Y, Kitajima T, Takagi N et al. The platysma myocutaneous flap for oral reconstruction. Experience with McFee's cervical incision. *J Cranio Max Fac Surg* 1989; 17: 318-22.
25. Ariyan S. The pectoralis major myocutaneous flap: a versatile flap for reconstruction in the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 73-80.
26. Hidalgo DA. Aesthetic improvements in free flap mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88: 574-85.
27. Schuller DE, Daniels RL, King M, Houser S. Analysis of frequency of pulmonary atelectasis in patients undergoing pectoralis major musculocutaneous flap reconstruction. *Head & Neck* 1994; 16: 25-9.

Strokovni prispevek/Professional article

# VRANICA PRI BOLNIKIHZ ANALGETIČNO NEFROPATIJO, ZDRAVLJENIH S KRONIČNO HEMODIALIZO

SPLEEN IN PATIENTS WITH ANALGESIC NEPHROPATHY TREATED WITH MAINTENANCE HAEMODIALYSIS

Radovan Hojs

Oddelek za nefrologijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

Prispelo 1994-05-13, sprejeto 1994-06-06; ZDRAV VESTN 1995; 64: 405-7

**Ključne besede:** analgetična nefropatija; končna odpoved ledvic; kronična hemodializa; vranica – velikost

**Key words:** analgesic nephropathy; end-stage renal disease; maintenance haemodialysis; spleen – size

**Izvleček** – Izhodišča. Analgetična nefropatija je eksogena tubulointersticijska bolezen ledvic s progresivnim kliničnim potekom in pogosto z nastankom papilarne nekroze. Opisana je tudi splenomegalija kot del analgetičnega sindroma. Namen raziskave je bil, da ugotovimo velikost vranice pri bolnikih z analgetično nefropatijo, zdravljenih s kronično hemodializo, in jo primerjamo z velikostjo pri bolnikih kontrolne skupine.

**Abstract** – Background. Analgesic nephropathy is a form of exogenous tubulointerstitial kidney disease with a progressive clinical course and frequently with a subsequent development of papillary necrosis. Splenomegaly was reported to be a part of analgesic syndrome. The aim of our study was to establish the size of the spleen in patients with analgesic nephropathy treated with maintenance haemodialysis and to compare it with the spleen size of control group patients.

**Metode.** Z ultrazvočnim pregledom smo izmerili največjo površino vranice v  $\text{cm}^2$  pri bolnikih z analgetično nefropatijo, zdravljenih s hemodializo. To smo primerjali s površino vranice pri kontrolni skupini (naključno izbrani bolniki, usklajeni glede starosti in spola, zdravljeni s kronično hemodializo, brez podatkov o zlorabi analgetikov).

**Methods.** With real time sonography we determined the spleen size in  $\text{cm}^2$  in patients with analgesic nephropathy treated with hemodialysis. The results were compared with those in control group patients (equal number of patients matched for age and sex, randomly selected from the group of patients treated with maintenance hemodialysis without known analgesic abuse).

**Rezultati.** Nismo ugotovili statistično pomembne razlike v površini vranice med bolniki z analgetično nefropatijo, zdravljenimi s kronično hemodializo, in kontrolno skupino. Povprečna površina vranice je bila manjša tudi od povprečne površine vranice pri zdravi populaciji.

**Results.** We did not find any statistically significant difference in spleen size between patients with and without analgesic abuse. On average, the spleens of the patients with analgesic nephropathy were smaller than those of normal population.

**Zaključki.** Ugotovili smo, da vranica ni povečana pri naših bolnikih z analgetično nefropatijo in da splenomegalija ni del analgetičnega sindroma pri naših bolnikih, zdravljenih s kronično hemodializo.

**Conclusions.** The spleen was not enlarged in our patients and splenomegaly was not a part of analgesic syndrome in our patients with analgesic nephropathy treated with haemodialysis.

## Uvod

Analgetična nefropatija (AN) je eksogena tubulointersticijska bolezen ledvic, za katero je značilen progresiven klinični potek, katerega posledica je obojestranska atrofija ledvic, pogosto z nastankom papilarne nekroze (1-4). AN je ena najbolj pogostih in dobro znanih posledic zlorabe analgetičnih zdravil. Je psihosomska bolezen in je le del «analgetičnega sindroma» (5). Opisali so tudi splenomegalijo kot stranski učinek zlorabe analgetikov (6, 7). Cilj naše raziskave je bil ugotoviti velikost vranice pri bolnikih z AN in posledično končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s kro-

nično hemodializo (KHD), in velikost vranice primerjati z velikostjo vranice pri hemodializnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic druge etiologije.

## Bolniki in metode

V raziskavo smo zajeli vse naše bolnike z AN in končno odpovedjo ledvic, zdravljene s KHD od začetka leta 1989 (od takrat dalje pri naših bolnikih opravljamo rutinski ultrazvočni pregled ledvic in zgornjega trebuha, vključno s pregledom vranice). V tem času smo

s KHD zdravili devet bolnic z AN. Povprečna starost bolnic je bila 56 let, povprečni čas dializnega zdravljenja pa 61 mesecev (več podatkov o naših bolnikih je v tabeli 1). Pri ultrazvočnem pregledu smo uporabili »real-time« ultrazvočni aparat Aloka SSD 630 ali ATL Ultramark 4 s 3,5 MHz tipalom. Vranico smo prikazali v ultrazvočni lateralni projekciji (bolnik leži na desnem boku z dvignjeno levo roko, skeniramo v srednji pazdušni črti) in izmerili njeno največjo površino v cm<sup>2</sup> (s pomočjo računalnika, ki je vgrajen v ultrazvočni aparat).

V raziskavo smo vključili tudi kontrolno skupino. Kontrolno skupino je sestavljalo devet naključno izbranih bolnikov (uskaljenih glede spola in starosti), zdravljenih s KHD zaradi končne odpovedi ledvic neanalgetičnega vzroka. Vzroki za končno odpoved ledvic pri bolnikih v kontrolni skupini so razvidni iz tabele 2. Povprečni čas dializnega zdravljenja je bil 60 mesecev (tab. 1). V statistični analizi smo uporabili Studentov t test.

Tab. 1. Podatki o naših bolnikih.

Tab. 1. Data on our patients.

	Analgetična nefropatija Analgesic nephropathy	Kontrolna skupina Control group
Število Number	9	9
Starost (leta) Age (years)		
Povprečno ± SD Average ± SD	55,89±8,41	55,89±8,41
Razpon Range	38–69	38–69
Trajanje HD (meseči) Duration of HD (months)		
Povprečno ± SD Average ± SD	61,00±52,72	60,22±56,91
Razpon Range	6–192	13–205

Tab. 2. Diagnoza končne odpovedi ledvic pri bolnikih kontrolne skupine glede na Evropsko združenje za dializo in transplantacijo – Evropsko ledvično združenje.

Tab. 2. Diagnoses of end-stage renal disease according to European dialysis and transplant association – European renal association in our control group patients.

Diagnoza Diagnosis	Število bolnikov Number of patients
Kronični glomerulonefritis Chronic glomerulonephritis	3
Kronični pielonefritis Chronic pyelonephritis	2
Vaskularne nefropatije Vascular nephropathies	3
Neznano Unknown	1

## Rezultati

Pri bolnikih z AN, zdravljenih s KHD, smo ultrazvočno v lateralni projekciji ugotovili povprečno površino vranice 45,56 cm<sup>2</sup> (SD: ±10,91). Najmanjša izmerjena površina je bila 30 cm<sup>2</sup> in največja 65 cm<sup>2</sup>.

Pri bolnikih iz kontrolne skupine smo izmerili povprečno površino vranice 50,56 cm<sup>2</sup> (SD: ±9,26). Najmanjša izmerjena površina je bila 30 cm<sup>2</sup> in največja 65 cm<sup>2</sup>.

Površina vranice bolnikov z AN in KHD se ni statistično značilno razlikovala od površine vranice pri bolnikih kontrolne skupine. Tudi v času trajanja dializnega zdravljenja med skupinama ni bilo statistično značilne razlike.

## Razpravljanje

AN je eksogena tubulointersticijska bolezen ledvic s progresivnim kliničnim potekom in pogosto z nastankom papilarne nekroze (1–4). Je posledica zlorabe analgetičnih zdravil, najbolj pogosto so bolniki uporabljali mešanice analgetikov (5, 8, 9). Bolj ali manj je razširjena po celem svetu, natančni nacionalni podatki pa so znani le za Evropo/Severno Afriko in Avstralijo/Novo Zelandijo (10). Je psihosomatska bolezen in je del »analgetičnega sindroma«, katerega klinična slika predstavlja sliko multisistemske bolezni (97). Ženske so prizadete do sedemkrat pogosteje kot moški (5). Tud med našimi bolniki z AN, zdravljenimi s KHD, so bile same ženske. V klinični sliki imamo ledvične in izvenledvične manifestacije. AN je pogosto asimptomatska do poznega stadija ledvične odpovedi. Pri okoli 10% bolnikov z AN pride do končne odpovedi ledvic (11). Izvenledvični zapleti ob kronični zlorabi analgetikov so številni in zelo različni: kardiovaskularni (pospešena ateroskleroza, hipertenzija, stenoza ledvične arterije, možganska krvavitev) (12–15); gastrointestinalni (erozivni gastritis, peptični ulkus) (9, 12); hematološki (hujša anemija, kot bi lahko pričakovali glede na ledvično okvaro, methemoglobinemija) (8, 9); skeletni (16). Nekateri avtorji so opisali tudi splenomegalijo kot stranski učinek zlorabe analgetikov (6, 7, 17).

Prvi opisi povečanja vranice po akutni in/ali kronični uporabi fenacetina so znani že iz devetnajstega stoletja (6). Kasneje je Fordham s sodelavci po štirideskem hranjenju podgan s fenacetinom ugotovil sočasno ob ledvični okvari še povečanje vranice (avtopsijska) glede na kontrolno skupino podgan, hranjenih brez fenacetina (6). Opisal je tudi pet bolnikov z ledvično prizadetostjo po zlorabi analgetikov, pri vseh je našel splenomegalijo (pri štirih je našel palpatorno povečano vranico, pri enem pa je splenomegalijo odkril rentgensko) (16). Ni našel drugih sočasnih bolezni, ki bi lahko povzročale splenomegalijo. Zanimivo je, da je bila splenomegalija pri podganah štiri tedne po prenehanju uživanja fenacetina reverzibilna (6). V Avstraliji so opisali splenomegalijo kot del analgetičnega sindroma (7, 17). Tam so po omejitvi analgetikov opazili upad bolnikov z analgetičnim sindromom in tudi manj bolnikov s splenomegalijo (17). Mihatsch s sodelavci pa pri avtopsijski študiji ni našel statistično pomembne razlike v velikosti vranice med bolniki, ki uživajo analgetike, in kontrolno skupino bolnikov (brez analgetične zlorabe) (12).

S kakšnimi metodami lahko ugotovimo povečano vranico? Najenostavnejša je palpacija. Zdrave vranice ne tipljemo, razen pri izraziti enteroptozi (18). Zbolela vranica se mora povečati za 2–3-krat, preden jo zatipamo (18). Na razpolago imamo še dodatne preiskovalne metode: ehosonografijo, scintigrafijo, računalniško tomografijo. Ehosonografija je enostavna, poceni in ponovljiva, ni potrebna uporaba radioaktivnega materiala ali rentgenskih žarkov. Za sonografsko oceno velikosti vranice se uporabljajo številni parametri (longitudinalni, transverzalni, diagonalni premer vranice, matematični izračun vranične površine, avtomatski izračun vranične površine) in različne projekcije. Praktično so bolj uporabne sonografsko ugotovljene površine kot posamezni premeri, ker jih lahko primerjamo s površinami, ki jih dobimo z izotopsko scintigrafijo. Ultrazvočno ali izotopsko scintigrafsko ugotovljene vrednosti površine vranice med seboj visoko korelirajo (19). Vranica je najpogosteje najbolj vidna v ultrazvočni lateralni projekciji, zato je v tej projekciji najbolj prikladna za meritve (19). To projekcijo dobimo pri bolniku, ležečem na desnem boku, skeniramo v srednji pazdušni črti.

Povprečna površina vranice pri naših bolnikih z AN in KHD je bila 45,56 cm<sup>2</sup>, pri kontrolni skupini bolnikov, zdravljenih s KHD zaradi neanalgetičnega vzroka, pa 50,56 cm<sup>2</sup>. Nismo ugotovili statistično pomembne razlike v površini vranice med obema skupinama. Po nam znanih podatkih je to prva kontrolirana raziskava površine vranice pri AN in KHD, opravljena s sonografsko meritvijo površine vranice. Povprečna površina vranice pri zdravi populaciji je v ultrazvočni lateralni projekciji 54,98 cm<sup>2</sup> (19).

Povprečna površina vranice naših bolnikov z AN je bila manjša tudi od povprečne površine vranice pri zdravi populaciji. Glede na to smo mnenja, da vranica pri naših bolnikih ni povečana in ni del analgetičnega sindroma pri naših bolnikih z AN, zdravljenih s KHD. To je skladno tudi z ugotovitvami Mihatscha in sodelavcev (12), ki so ugotovili, da splenomegalija ni del analgetičnega sindroma v Švici.

## Zaključek

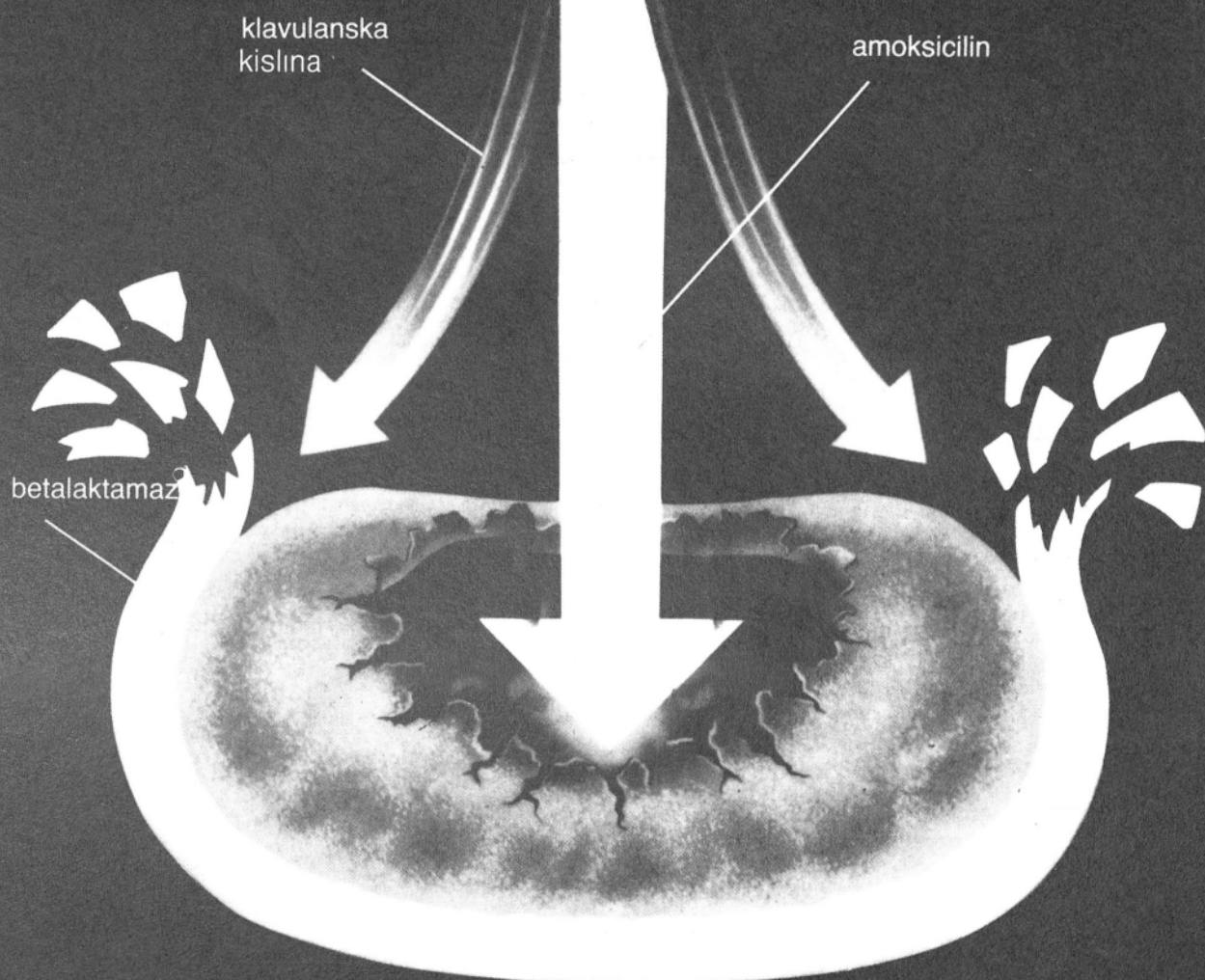
Velikost vranice se ne razlikuje med bolniki, zdravljenimi s hemodializo zaradi AN ali iz drugega vzroka. Splenomegalija ni del analgetičnega sindroma pri naših bolnikih z AN, zdravljenih s KHD.

## Literatura

- Spuehler O, Zollinger HU. Die chronisch-interstitielle Nephritis. *Z Klin Med* 1953; 151: 1-50.
- Burry AF, de Jersey P, Weedon D. Phenacetin and renal papillary necrosis: results of a prospective autopsy investigation. *Med J Aust* 1966; 53: 873-9.
- Kincaid-Smith P. Pathogenesis of renal lesion associated with the abuse of analgetics. *Lancet* 1967; i: 859-62.
- Mihatsch MJ, Torhorst J, Amsler B, Zollinger HU. Capillarosclerosis of the lower urinary tract in analgesic (phenacetin) abuse. *Virchows Arch Pathol Anat Histol* 1978; 381: 41-7.
- Molzahn M, Pommer W. Analgesic nephropathy. In: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Vol. 2. Oxford, New York: Oxford University Press, 1992: 803-19.
- Fordham CC, Huffines WS. Splenomegaly, analgesic consumption and renal disease. *N Engl J Med* 1967; 277: 749-51.
- Duggan JM. The analgesic syndrome. *Aust NZJ Med* 1974; 4: 365-72.
- Carro-Ciampi G. Phenacetin abuse: a review. *Toxicology* 1978; 10: 311-39.
- Prescot LF. Analgesic nephropathy: a reassessment of the role of phenacetin and other analgesics. *Drugs* 1982; 23: 75-149.
- DeBroe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy – still a problem? *Nephron* 1993; 64: 505-13.
- Kincaid-Smith P. Analgesic-induced renal disease. In: Schrier RW, Gottschalk CW eds. *Diseases of the kidney*. Boston: Little, Brown and Company, 1988: 1202-16.
- Mihatsch MJ, Kernen R, Zollinger HU. Phenacetinabusus VI: eine Autopsie-statistik unter besonderer Beruecksichtigung extrarenaler Befunde. *Schweiz Med Wschr* 1982; 112: 1383-8.
- Dubach UC, Rosner B, Pfister E. Epidemiologic study of abuse of analgetics containing phenacetin. Renal morbidity and mortality (1968-1979). *N Engl J Med* 1983; 308: 357-62.
- Kaladelfos G, Edwards KDG. Increased prevalence of coronary heart disease in analgesic nephropathy: relation to hypertension, hypertriglyceridemia and combined hyperlipidemia. *Nephron* 1976; 16: 388-400.
- Chachati A, Dechenne C, Godon JP. Increased incidence of cerebral hemorrhage mortality in patients with analgesic nephropathy on hemodialysis. *Nephron* 1987; 45: 167-8.
- Fassett RG, Lien JWK, Mathew TH, McClure J. Bone disease in analgesic nephropathy. *Clin Nephrol* 1982; 18: 273-9.
- Nanra RS. Zur Ursache der Analgetika-Nephropathie-Stellungnahme im Licht der australischen Erfahrungen. *Nieren und Hochdruckkrankheiten* 1986; 12: 537-9.
- Satler J. Specialni klinični status trebuha. In: Accetto B ed. *Osnove internistične propedeutike*. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze E. Kardelja v Ljubljani, 1987: 126-39.
- Skalicky M. Ultrazvočno raziskovanje velikosti in izgleda vranice pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih s kronično limfatično levkoko. Magistrska naloga. Zagreb, Hrvaška: Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, 1990, 62 strani.

NAPREDEK PRI PROTI MIKROBNEM ZDRAVLJENJU

# KLAVOCIN®



ZDRUŽENA MOČ PRI ZDRAVLJENJU INFEKCIJ

antibiotično delovanje na vrsto aerobnih in anaerobnih mikroorganizmov



PLIVA LJUBLJANA d.o.o.  
Dunajska 51, Ljubljana



Strokovni prispevek/Professional article

# HEREDITARNA KOPROPORFIRIJA – PRIKAZ PRIMERA IN PREGLED LITERATURE

HEREDITARY COPROPORPHYRIA – CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

*Radovan Hojs<sup>1</sup>, Tanja Hojs-Fabjan<sup>2</sup>, Anton Lobnik<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Oddelek za nefrologijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

<sup>2</sup> Oddelek za nevrološke bolezni, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

<sup>3</sup> Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

Prispelo 1994-09-16, sprejeto 1995-02-23; ZDRAV VESTN 1995; 64: 409-12

**Ključne besede:** *hereditarna koproporfirija; metabolizem bema; sprožilni dejavniki; zdravljenje*

**Key words:** *hereditary coproporphyrria; heme metabolism; precipitating factors; therapy*

**Izvleček** – Porfirije so bolezenska stanja, ki so posledica prirojene ali pridobljene motnje v sintezi bema. V klinični sliki hepatičnih porfirij je značilna prizadetost živčevja in/ali kože. Prizadetost živčevja se kaže z bolečinami v trebuhu in s periferno nevropatijo. Diferencialno diagnostično moramo misliti na akutne bolezni trebuha in nevrološke bolezni, kjer je prizadeta gibljivost mišic. Poznati je treba sprožilne dejavnike, med njimi so nevarna številna zdravila. Pomembno je ugotoviti latentne primere bolezni, pri katerih lahko s sprožilnimi dejavniki, kot so zdravila in hormoni, povzročimo nastanek bolezni. Zdravljenje je simptomatsko, uporabljamo glukozo in hematin.

Avtorji prikažejo primer bolnice s hereditarno koproporfirijo, ki je avtosomna dominantna hepatična porfirija in je posledica okvare v encimu koproporfirinogen oksidaza. V klinični sliki imamo napade krčev v trebuhu, nevropsihiatrične motnje in včasih fotosenzitivnost.

**Abstract** – Porphyrias are disorders associated with inherited or acquired disturbances in heme synthesis. Clinical manifestations of hepatic porphyrias are attacks of nervous system dysfunction and/or skin sensitivity. Nervous system dysfunction results in abdominal pain and peripheral neuropathies. In differential diagnosis all acute abdominal disorders as well as neurologic disorders associated with motor peripheral neuropathy must be considered. It is important to know which agents could precipitate attacks of the disease, since the list includes many drugs. It is also important to identify latent cases, in which attacks of the disease might be precipitated by factors such as drugs and hormones. Treatment is symptomatic, glucose solutions and hematin should be administered.

The paper presents a case of a female patient with hereditary coproporphyrria, an autosomal dominant hepatic porphyria which results from a deficiency of the coproporphyrinogen oxidase enzyme. The clinical manifestations of the disease include acute attacks of abdominal pain, neuropsychiatric disorder and possible photosensitivity.

## Uvod

Porfirije so skupina prirojelih in pridobljenih nepravilnosti v biosintezi hema (1, 2). Povzročajo kopičenje predhodnikov hema pretežno v kostnem mozgu in jetrih in jih glede na to delimo v eritropoetične in hepatične porfirije. Skupna značilnost vsem je prizadetost živčevja in/ali preobčutljivost kože (1).

## Prikaz primera

M. V., stara 29 let, je bila v mladosti zdrava. V sorodstvu ima oče sladkorno bolezen, mama je umrla pri 28. letih zaradi sarkoma. Bolnica je bila sprejeta na nefrološki oddelek zaradi teden dni trajajočih bolečin v žlički in v spodnjem delu trebuha (najmočnejše nad simfizo). Bolečine so bile stalne, pekoče, neodvisne od hrane. Na dan sprejema so postale izrazito močne, tako da bolečin ni mogla več zdržati in je bila pripeljana v bolnišnico. Dva dni pred sprejemom v bolnišnico je navajala še pekoče senzacije z mravljinčenjem v predelu obeh stegen, ki je izžarevalo vzdolž spodnjih udov. V zadnjem tednu jo je občasno tiščalo na vodo, ki je ni pekla.

Zadnja dva dni je odvajala manj seča, opazila je, da je seč rdečkasto-rjavkasto obarvan. Podobne težave, vendar v mnogo milejši obliki, je opazila že pred letom dni in pred nekaj meseci. Tudi takrat je bila barva seča spremenjena. Sprememb pri stolici ni navajala. Bolnica je do pred kratkim jemala oralna kontracepcijska sredstva, menstruacije po prekinitvi kontracepcije še ni dobila. Drugih zdravil redno ni uživala. Zanikala je občutljivost kože na sončno svetlobo in/ali mehanično poškodbo.

Ob sprejemu je imela bolnica trpeč izraz obraza (facies dolorosa). Koža je bila normalne barve, primerno topla in vlažna. Prisotna je bila sinusna tahikardija s frekvenco 120/min, arterijski tlak je bil 120/80. Trebuh je bil mehak, meteorističen, palpatorno boleč v žlički in v obeh spodnjih kvadrantih. Peristaltika je bila normalno slišna. Osnovne laboratorijske preiskave, sonografija trebuha in ginekološki pregled ob sprejemu so bili v mejah normale. Ezo-fagogastroduodenoskopija je pokazala manjšo erozijo želodca. Drugi dan po sprejemu je bolnica dobila menstruacijo. V nevrološkem pregledu funkcije možganskih živcev nismo ugotavljali odstopanj od normale. Gibljivost, tonus, groba mišična moč in miotatični refleksi zgornjih in spodnjih udov so bili normalni. Ugotovili smo le hiperestezijo po vzorcu nogavic distalno od

zgornje tretjine stegen ter hipalgezijo distalno od spodnje tretjine stegen. Blažja palanestezija je segala do proksimalnih delov spodnjih udov. Kljub analgetični terapiji se bolečine niso zmanjšale, postavljen je bil sum na porfirijo, ki je bil potrjen z Watson-Schwartzovo reakcijo. Bolnico smo začeli zdraviti z glukozo 300 gramov dnevno (infuzije 10% glukoze), ki jo je prejela 14 dni. Analgetični učinek smo dosegli šele z uporabo opiatnega analgetika (petidin), po desetih dnevih pa z nesteroidnim analgetikom (ibuprofen). Po uvedbi beta adrenergičnih blokatov (metoprolol) je bolnica postala normokardna. Laboratorijski izvidi (kompletna krvna slika, krvni sladkor, jetrni testi, dušični retenti, elektroliti, kompletni urin, koagulacijski testi, ščitnični hormoni) so bili v mejah normale. Kontrolni nevrološki pregled čez 14 dni je pokazal izboljšanje (meja izpadov senzibilitete po vzorcu nogavice se je znižala). Elektromiografski izvid spodnjih in zgornjih udov je bil v mejah normale. Kvantitativne vrednosti porfirinov v seču med hospitalizacijo in po njej so prikazane v tabeli 1. Vrednosti porfirinov pri bolničininih sorodnikih (oče, brat, sin) so bile v mejah normale. Kontrolni internistični in nevrološki status sta bila čez mesec in pol dni v mejah normale.

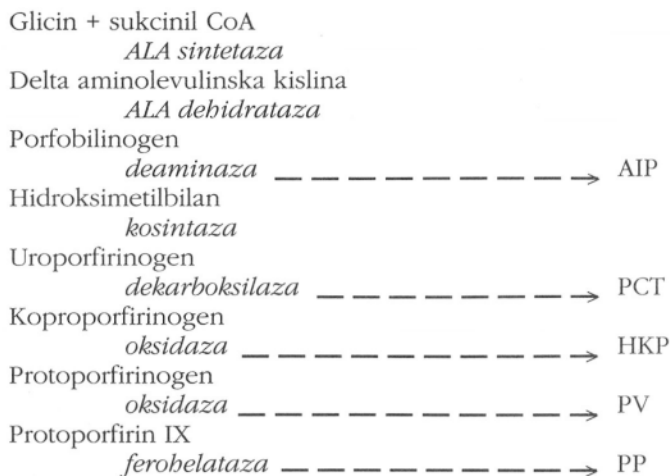
Tab. 1. Izločanje porfirinov v seču pri naši bolnici (kvantitativno).

Tab. 1. Urinary porphyrins excretion in our patient (quantitative).

Porfirini: normalno	ALA do 40 (mikromol/l)	porfobilinogen do 14 (mikromol/l)	uroporfirini do 23 (nmol/l)	koproporfirini do 180 (nmol/l)
Datum:				
14. 3. 94	708	680	1125	1200
28. 3. 94	263	297	628	347
12. 5. 94	152	108	207	349

## Razpravljanje

Porfirije so bolezenska stanja, povezana s prirojenimi ali pridobljenimi (npr. zastrupitev s svincem, izpostavljenost polikloriranim ogljikovodikom itd.) motnjami v sintezi hema (1, 2). Porfirini so tetrapirolni pigmenti in so vmesni produkti v sintezi hema. Nastanejo iz prekursorja delta-aminolevulinske kisline. Hem ni le bistvena sestavina hemoglobina, temveč je tudi bistvena sestavina mnogih encimov (citokromi, katalaze itd.). Za vsako izmed porfirij je značilen vzorec prevelike tvorbe, kopičenja in izločanja vmesnih produktov sinteze hema (1). Glavno mesto sinteze hema so jetra in hemopoetski organi. Glede na mesto, kjer se kopičijo predhodniki hema, delimo porfirije v eritropoetične in hepatične porfirije. Edina čista oblika eritropoetične oblike porfirije je redka kongenitalna eritropoetična porfirija. Pri protoporfiriji se porfirini kopičijo v jetrih in v hemopoetskih organih. Med hepatične porfirije, kjer imamo prirojene motnje v sintezi hema v jetrih (praktično brez motnje v sintezi hemoglobina), uvrščamo akutno intermitentno porfirijo, hereditarno koproporfirijo in porfirijo variegata. Porfirija cutanea tarda pa je kombinacija prirojene in pridobljene motnje v sintezi hema v jetrih. Na sliki 1 je predstavljena sinteza hema in mesta možne encimske okvare v sintezi hema. Pri hepatičnih porfirijah imamo povečano izločanje porfirinov v seču, pogosto opažajo bolniki rdečkasto-rjav seč. Prisotnost porfirinov v seču lahko določimo kvalitativno z Watson-Schwartzovim testom (3) ali kvantitativno spektrofotometrično. Pri hereditarni porfiriji imamo delno okvaro encima koproporfirinogen oksidaze, posledično pa najdemo v seču zvišano delta aminolevulinsko kislino, porfobilinogen, uroporfirine in koproporfirine. Vse te porfirine smo dokazali tudi pri naši bolnici, in to v času razvite klinične slike in v latentnem obdobju. Podoben vzorec porfirinov v seču najdemo tudi pri porfiriji variegata, vendar imamo tam zmeraj prizadetost kože. V primeru kožne prizadetosti v sklopu hereditarne koproporfirije nam boleznijo loči določitev koproporfirinov v fecesu, ki so izrazito povišani le pri hereditarni koproporfiriji.



ALA – delta aminolevulinska kislina  
AIP – akutna intermitentna porfirija  
PCT – porfirija cutanea tarda  
HKP – hereditarna koproporfirija  
PV – porfirija variegata  
PP – protoporfirija

Sl. 1. Sinteza hema in mesta možnega encimskega defekta.

Fig. 1. Heme synthesis and enzymatic deficiency in the pathway of heme synthesis.

Značilno za vse tri oblike prirojene hepatične porfirije je avtosomno dominantno dedovanje. Incidenca akutne intermitentne porfirije je 1–5/100.000 (1, 4, 5), porfirije variegata vse do 1/400 v Južni Afriki (1). Tudi v naši literaturi najdemo dva opisa primerov akutne intermitentne porfirije (6, 7). Incidenca hereditarne koproporfirije ni znana, ker je večina prizadetih asimptomatska. Avtorjem tudi ni znan opis primera hereditarne koproporfirije v našem prostoru. Velja tudi, da pride na vsakega simptomatskega bolnika s porfirijo deset asimptomatskih nosilcev gena (8). V klinični sliki hepatičnih porfirij je značilna prizadetost živčevja in/ali kože (zvečana občutljivost kože na sončno svetlobo). Fotosenzitivnost kože je neposredna posledica nabiranja porfirinov v koži, kar povzroči fotodinamski učinek in sproščanje prostih radikalov. Fotosenzitivnosti ni pri bolnikih z akutno intermitentno porfirijo in je redka pri bolnikih s hereditarno koproporfirijo. Pri porfiriji variegata je karakteristična kronična kožna preobčutljivost na sončno svetlobo in mehanično travmo. Pri naši bolnici kožne prizadetosti nismo zaznali. Patogeneza prizadetosti živčevja ni pojasnjena. Ena od domnev je, da gre za kopičenje porfirinov, predvsem prekursorja delta aminolevulinske kisline v živčnih ovojnica in živčnih celicah. Zanimivo je, da pri prostovoljcih kljub infuzijam delta aminolevulinske kisline niso uspeli izzvati klinične slike akutnega napada porfirije (9). Avtorji zaključujejo, da visoka plazemska koncentracija aminolevulinske kisline (identična koncentracija kot pri bolnikih z izraženo klinično sliko akutne porfirije) ne povzroča subjektivnih simptomov in ne sprememb v srčnem utripu, krvnem tlaku, funkciji avtonomnega živčevja ali hitrosti prevajanja perifernih živcev (9). Klinično se prizadetost živčevja kaže kot nenadni intermitentni napadi bolečin v trebuhu, periferna nevropatija in mentalne motnje. Bolečine v trebuhu so pogosto začetni znak akutnega napada porfirije. Njihova intenziteta je lahko različna, lahko so generalizirane ali lokalizirane. Meni se, da so posledica avtonomne nevropatije, ki povzroča motnje gastrointestinalne motilitete s predeli spazma in dilatacije črevesa (10). Bolniki nagibajo k zaprtju in bruhanju. Trebuh je mehak, pogosto imamo sočasno še temperaturo in levkocitozo, kar otežuje postavitve diagnoze. Neredko se sumi na akutne bolezni trebušnih organov

in so bolniki tudi operirani (6). Zelo pogosto imamo sinusno tahikardijo, labilno hipertenzijo in retenco seča (11–13). Mehanizem je tudi tukaj avtonomna nevropatija (11). Opisali so tudi kronično hipertenzijo z ledvično odpovedjo pri članih velike družine z akutno (simptomatsko in asimptomatsko) porfirijo (14). Naša bolnica je imela bolečine v trebuhu in sinusno tahikardijo. Periferne polinevropatije je pretežno motorična, lahko pa je tudi senzorična (1, 15). Proprioceptivni refleksi so oslabljeni ali neizživni. Tipične so nevropatske bolečine udov, področja hiperstezije in parestezije. Nastopi lahko ohlapna paraplegija ali tetraplegija. Glavni vzrok smrti je respiratorna paraliza (16). Možna je tudi prizadetost osrednjega živčevja (delirij, koma, epileptični napadi). Pri naši bolnici se je ob akutnem napadu porfirije razvila polinevropatija s prizadetostjo senzoričnih vlaken ter avtonomnega živčevja. Akutni napadi trajajo dneve, lahko mesece. V obdobju remisije so simptomi le blagi ali jih sploh ni. Klinična slika prizadetosti živčevja ob akutnem napadu se pri posameznih oblikah hepatičnih porfirij ne razlikuje. Zelo pomembno pa je vedeti, da akutni napad ob porfiriji sprožijo številni agensi in/ali okoliščine. Sem sodijo številna zdravila (tab. 2), alkohol, malnutricija, stres, fizični napor in okužba (1, 3, 4, 17). Pri nekaterih ženskah pojavljanja akutnih napadov korelirajo z menstrualnim ciklusom, latentna porfirija pri nekaterih postane manifestna kasno v nosečnosti ali po porodu (1, 2). Pri naši bolnici bi lahko šlo za napad tik pred menstruacijo, ki je nastopila dan po sprejemu v bolnišnico. Prej je bolnica jemala anti-koncipientno terapijo. Prejšnje težave pa ne korelirajo z menstrualnimi cikli. Prav tako nismo anamnestično uspeli ugotoviti morebitnih sprožilnih dejavnikov pri predhodnih težavah. Znano pa je, da isti sprožilni dejavniki ne sprožijo zmeraj akutnega napada (18).

Tab. 2. Zdravila, ki lahko sprožijo napad porfirije.

Tab. 2. *Porphyria inducing medications.*

alkohol	alcohol
barbiturati	barbiturates
benzodiazepini	benzodiazepines
fenitoin	phenytoin
glutetimid	glutethimide
griseofulvin	griseofulvin
klorpropamid	chlorpropamide
oralni kontraceptivi	oral contraceptives
meprobamat	meprobamate
metildopa	methyl dopa
pentazocin	pentazocine
primidon	primidone
rifampin	rifampin
sulfonamidi	sulfonamides

Diagnoza bolezni (klinična slika in dokaz porfirinov v seču) je razmeroma lahka, če posumimo na to možnost. Žal pogosto na to možnost ne mislimo, bolniki so pogosto predstavljeni kirurgu zaradi suma na akutni abdomen in včasih operirani. Ker ima večina bolnikov s hepatično porfirijo znake okvare perifernega živčevja, je treba diferencialno diagnostično pomisliti še na poliradikulitis (Guillain-Barré) in na zastrupitve (predvsem masivne zastrupitve z arzenom in talijem) (15). Bolezen, če nanjo ne mislimo, poslabšamo z uporabo zdravil, ki sprožijo in/ali potencirajo razvoj klinične slike. Pomembno je iskati latentne oblike porfirije, še posebej pri sorodnikih znanih bolnikov. Na ta način se lahko izognemo napadom zaradi uporabe zdravil, za katera je znano, da sprožijo napad akutne porfirije (tab. 2). V tabeli 3 pa so navedena zdravila, ki so verjetno varna (1, 2, 4, 6). Pri bolničnih sorodnikih nismo ugotovili latentne oblike porfirije.

Zdravljenje akutnih napadov je enako pri vseh oblikah hepatične porfirije. Zajema infuzije glukoze in hematina (1, 2, 4). Tako glukoza kot hematin zmanjšata aktivnost delta aminolevulinske sintetaze. Natančen mehanizem delovanja obeh pa ni popolnoma pojasnjen. Pri akutnem napadu začnemo z intravensko infuzijo

Tab. 3. *Varna oziroma verjetno varna zdravila pri bolnikih s hepatično porfirijo.*Tab. 3. *Medications, safe or presumed safe for patients with hepatic porphyria.*

Analgetiki: – salicilati – ibuprofen – morfij in sorodni opiat	Analgetics: – salicylates – ibuprofen – morphine and related opiates
Antibiotiki: – penicilini – cefalosporini – aminoglikozidi	Antibiotics: – penicillines – cephalosporines – aminoglycosides
Psihofarmaki: – fenotiazini	Psychopharmaceuticals: – phenothiazines
Antihistaminiki: – difenhidramin	Antihistaminics: – diphenhydramine
Antihipertenzivi: – guanetidin – propranolol – rezerpin – tiazidi	Antihypertensives: – guanetidines – propranolol – reserpine – thiazides
Razna zdravila: – atropin – neostigmin – prokain – sukcinilholin – eter – oksidul – kortikosteroidi – oksazepam – inzulin – heparin	Several medicaments: – atropine – neostigmine – procaine – succinylcholine – ether – oxydul – corticosteroids – oxazepam – insulin – heparin

glukoze (od 300 do 500 gramov/dan). Če po 48 urah ne pride do izboljšanja klinične slike ali se ta celo slabša, začnemo zdravljenje s hematinom (1). Dajemo intravenske infuzije hematina v odmerku 4 mg na kilogram telesne teže vsakih 12 ur tri do šest dni (1). Nekateri začnejo zdravljenje s hematinom (250 mg/dan) takoj, pri vseh akutnih napadih so imeli dober učinek zdravljenja (kratko trajanje bolečin, kratka hospitalizacija, praktično nič stranskih učinkov) (19). Stranski učinki zdravljenja s hematinom v omejenih odmerkih so redki, opisali so tromboflebitis na mestu infuzije, trombocitopenijo, podaljšan protrombinski čas, nenormalen delni tromboplastinski čas in hipofibrinogenemijo (20, 21). Pomembna je tudi ostala simptomatska terapija: analgetiki, korekcija tekočin in elektrolitov, beta adrenergični blokatorji ob tahikardiji in hipertenziji. V primeru paralize dihalnih mišic je potrebna umetna ventilacija. Pri naši bolnici smo takoj, ko smo postavili diagnozo, začeli zdravljenje z glukozo. Prejemala je še analgetično terapijo in beta adrenergični blokator zaradi tahikardije. Zaradi izboljšanja kliničnega stanja terapija s hematinom ni bila potrebna.

## Zaključek

Porfirije so sicer redke encimske motnje, predstavljajo pa diagnostični in terapevtski problem. Pomembno je na bolezen pomisliti, kajti najpomembneje je bolezen preprečiti. Pomembno je poznati vzroke, ki lahko bolezen sprožijo. Zdravljenje bolezni je simptomatsko.

## Literatura

- Meyer UA. Porphyrias. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS eds. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1987: 1638-43.
- Glavnik B. Motnje v presnovi porfirinov. In: Kocjančič A, Mrevlje F eds. Interna medicina. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1993: 575-9.
- Watson CJ, Schwarz S. A simple test for urinary porphobilinogen. Proc Soc Exp Biol Med 1941; 47: 393-4.

4. Isenschmid M, König Ch, Fassli C, Haenel A, Hanggi W, Schneider H. Akute intermittierende Porphyrie in der Schwangerschaft: Therapie mit Glukose oder Haematin? *Schweiz Med Wschr* 1992; 122: 1741-45.
5. Sieg I, Beckh K, Kersten U, Doss MO. Manifestation of acute intermittent porphyria in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol* 1991; 29: 602-5.
6. Fortuna M, Horvat M, Rode P, Bručan A, Možina M, Šelb D. Napad akutne intermitentne porfirije po porodu s težko prizadetostjo dihanja in motnjo zavesti. *Zdrav Vestn* 1989; 58: 385-7.
7. Borin P, Glaser M, Zemljič-Grmek T, Samastur I. Akutna intermitentna porfirija – prikaz primerov. In: Zbornik predavanj srečanja Iz prakse za prakso – stranski učinki zdravljenja, 21. in 22. oktober 1994. Maribor, 1994: 159-60.
8. McColl KEL, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A. Screening for latent acute intermittent porphyria. The value of measuring both leucocyte delta aminolaevulinic acid synthase and erythrocyte uroporphyrinogen-1-synthase activities. *J Med Genet* 1982; 19: 271-7.
9. Mustajoki P, Timonen K, Gorchein A, Seppäläinen AM, Matikainen E, Tenhunen R. Sustained high plasma 5-aminolaevulinic acid concentration in a volunteer: no porphyric symptoms. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 407-11.
10. Cutler MG, Moore MR, Dick JM. Effects of delta-aminolaevulinic acid on contractile activity of rabbit duodenum. *Europ J Pharmacol* 1980; 64: 221-30.
11. Stein JA, Tschudy DR. Acute intermittent porphyria: a clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine* 1970; 49: 1-16.
12. Stewart PM, Hensley WJ. An acute attack of variegated porphyria complicated by severe autonomic neuropathy. *Aust NZJ Med* 1981; 11: 82-3.
13. McLeod JG. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 51-60.
14. Church SE, McColl KEL, Moore MR, Youngs GR. Hypertension and renal impairment as complication of acute porphyria. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 986-90.
15. Adams RD, Victor M. Principles of neurology. New York: McGraw-Hill, 1989: 1040-3.
16. Elder GH. Clinical disorders of porphyrin metabolism. Symposium. *A Royal Coll Phys Surg Can* 1984; 17: 605-7.
17. Moore MR, Disler PB. Drug-induction of the porphyrias. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1983; 2: 149-89.
18. Kasraie N, Cousins TB. Propofol and the patient with hereditary coproporphyria. *Aesth Analg* 1993; 77: 862-3.
19. Nordmann Y, Deybach JC. Acute attacks of hepatic porphyria: specific treatment with heme-arginate. *Ann Med Interne Paris* 1993; 144: 165-7.
20. Pierach CA. Hematin therapy for porphyric attack. *Semin Liver Dis* 1982; 2: 125-31.
21. Glueck R, Green D, Cohen I, Tsao Ch. Hematin: unique effects on hemostasis. *Blood* 1983; 61: 243-9.

Strokovni prispevek/Professional article

# PRIMERJAVA ULTRAHITREGA IN POČASNEGA ZAMRZOVANJA MIŠJIH ZARODKOV\*

COMPARISON OF ULTRARAPID AND SLOW FREEZING OF MOUSE EMBRYOS

Borut Kovačič, Veljko Vlajsavljević

Odsek za humano reprodukcijo in endokrinologijo, Ginekološki oddelek, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

Prispelo 1994-09-16, sprejeto 1994-11-03; ZDRAV VESTN 1995; 64: 413-7

**Ključne besede:** embriologija; miši; zamrzovanje; krioprotektanti; preživetje

**Key words:** embryology; mouse; freezing; cryoprotectants

**Izvleček** – Izhodišča. Smoter raziskave je bil primerjati metodo ultrahitrega in počasnega zamrzovanja zarodkov in uporabnost prenosne računalniško vodene zamrzovalne aparature Freeze Control L863 (Cryologic, Australia).

**Abstract** – Background. The aim of the study was to compare the ultrarapid method of embryo freezing and the technique of slow cooling by means of a portable computer-controlled device Freeze Control L863 (Cryologic, Australia).

**Metode.** V poskusu smo zamrzovali mišje zarodke različnih preblastularnih stadijev in opazovali njihovo morfološko preživetje takoj po odmrznjenju in sposobnost nadaljnega razvoja v pogojih in vitro. Uspešnost zamrzovalnih postopkov smo izrazili z deležem odmrznjenih zarodkov, ki so dosegli stadij blastociste – dejansko preživetje.

**Methods.** Mouse embryos of different preblastular stages were frozen, and their morphologic survival immediately after thawing as well as their capacity for further development under in vitro conditions were evaluated. The success of freezing procedures was expressed by the percentage of thawed embryos which had reached the blastocyst stage – actual survival.

**Rezultati.** Ultrahitro zamrzovanje je dejansko preživel le 40,2% (51/127) 4-celičnih ( $p < 0,001$ ) in kar 78,4% (76/97) 8-celičnih zarodkov ( $p < 0,025$ ). Počasno zamrzovanje je bilo uspešno v 76,9% (103/134) 4-celičnih ( $p < 0,01$ ) in 72,4% (113/156) 8-celičnih zarodkov ( $p < 0,001$ ). Do blastociste so se razvili tudi embrii, ki so imeli po odmrznjenju manj kot polovico intaktnih blastomer. Med tako poškodovanimi embrii je vitalnost ohranilo 47,4% (9/19) ultrahitro zamrznjenih in 44,1% (15/34) počasi zamrznjenih zarodkov.

**Results.** Only 40.2% (51/127) of four-cell embryos ( $p < 0.001$ ) and 78.4% (76/97) of eight-cell embryos ( $p < 0.025$ ) actually survived ultrarapid freezing. Slow freezing proved successful in 76.9% (103/134) of four-cell embryos ( $p < 0.01$ ) and in 72.4% (113/156) of eight-cell embryos ( $p < 0.001$ ). Embryos having less than half of their blastomeres intact after thawing also developed to blastocysts. Among such damaged embryos, vitality was conserved in 47.4% (9/19) of ultrarapidly frozen embryos and in 44.1% (15/34) of slowly frozen embryos.

**Zaključki.** Zgodnji embrionalni stadiji z večjimi blastomerami slabo preživijo ultrahitro zamrzovanje. Pri počasnem zamrzovanju s pomočjo kontroliranega zamrzovalnika velikost blastomer ne vpliva na uspešnost postopka in je zato primernejše za klinično uporabo v humanem materialu.

**Conclusions.** After ultrarapid freezing, early embryonal stages with larger blastomeres show a poor survival rate. In slow cooling using the controlled freezing device, the size of blastomeres bears no effect on the success of the procedure and is therefore more appropriate for clinical application in human material.

## Uvod

Uspešno zamrzovanje človeških zarodkov rešuje etično vprašanje, kam z nevstavljenimi embrii, ki jih dobimo kot rezultat superovulacije v postopku izventesne oploditve (1, 2). Prenos več kot treh zarodkov v maternico matere namreč ne izboljšuje stopnje zanositve, povečuje pa možnost večplodne nosečnosti (3, 4). Da bi se izognili neugodnostim večplodnih nosečnosti, priporočajo embriotransfer le dveh najbolj kakovostnih zarodkov, preostali zarodki pa so pogosto prepuščeni propadu. Zato je v modernih laboratorijih za izventesno oploditev zamrzovanje človeških

zarodkov v tekočem dušiku utečena in skoraj nepogrešljiva metoda asistiranе reprodukcije.

Mišji zarodki so primeren model za uvajanje novih metod zamrzovanja oziroma za testiranje novih zamrzovalnih aparatov, kot tudi za proučevanje splošnih kriobioloških značilnosti krioprotektantov, čeprav rezultatov, dobljenih z mišjimi zarodki, ne moremo pričakovati tudi pri zamrzovanju človeških zarodkov (5, 6).

Namen poskusa je bil uvesti eno od opisanih zamrzovalnih metod tudi v našem laboratoriju in jo razviti do takšne stopnje, da bo primerna za shranjevanje človeških zarodkov. Izbrali smo enostavno ultrahitro metodo, modificirano po Feichtingerju in so-

\* Raziskavo je omogočilo Ministrstvo za znanost in tehnologijo (št. P3-5287-0334).  
DMSO – dimetil sulfoksid; PBS – fosfatni pufer; PROH – propandiol

delavcih (7), ki ne zahteva dolgotrajnega zamrzovalnega postopka in aparature za kontrolirano ohlajevanje. Testirali smo tudi metodo počasnega ohlajevanja in hitrega odtajanja francoskih avtorjev (1, 8). Avtorji poročajo, da je zamrzovanje preživel kar 88% zarodkov in da so po embriotransferju odmrznjenih zarodkov dosegli 22% stopnjo nosečnosti (9). Ker je uspešnost te metode počasnega zamrzovanja potrdilo že več avtorjev, smo z njo hoteli preizkusiti računalniško vodeni zamrzovalni Freeze Control L863 (Cryologic, Australia).

Uspešnost obeh zamrzovalnih tehnik smo testirali z mišjimi zarodki različnih predblastularnih stadijev. Zanimalo nas je tudi, ali imajo kasnejši embrionalni stadiji večje možnosti za uspešno preživetje in nadaljnji razvoj glede na to, da imajo več blastomer in manjši volumen blastomer. Izhajali smo iz dejstva, da imajo vsaj še 8-celični stadiji vse blastomere totipotentne in da uničenje nekaterih od njih ne bi smelo ogroziti vitalnosti zarodka.

## Material in metode

V poskusu smo uporabili 4 do 5 tednov stare samice in starejše samce seva Han: NMRI. Samicam smo sprožili ovulacijo z injiciranjem 5 IE PMSG. Po 48 urah smo jim vbrizgali še 10 IE HCG in jih po tri razvrstili v kletke s po enim samcem. Opljenim samicam smo iz oviduktov izbrizgali 4-celične zarodke in jih prenesli v gojišče HAM F-10, z 10% humanim serumom.

Zarodke vseh samic iz stimulirane skupine smo združili in izmed njih naključno izbrali vzorce, ki smo jih uporabili za nadaljnje delo. Za raziskavo smo uporabili le kakovostne zarodke, brez fragmentacij in z enako velikimi blastomerami.

### Metoda ultrahitrega zamrzovanja

Mišje zarodke smo prestavili iz medija HAM F-10 v ohlajen zamrzovalni medij: 4,5 M dimetil sulfoksid (DMSO) (Sigma, D-2650), 0,3 M sukroza (Sigma, S-1888), fosfatni pufer (PBS) (Sigma, D-527) in 20% humani krvni serum. Po 2,5 do 3 minutah izpostavljanja krioprotektantom smo po 10 zarodkov prenesli v slamic (BICEF, AUA 013), napolnjene z istim medijem. Slamice smo zatalili s toploto in potopili neposredno v tekoči dušik. Odtajevalni medij (PBS, 20% serum in 0,3 M sukroza) in medij za spiranje (PBS + 20% serum) smo pripravili vsaj pol ure pred uporabo. Slamice smo potegnili iz kontejnerja s tekočim dušikom in jih za 10 do 20 sekund potopili v vodno kopel, segreto na 37°C. Vsebine slamic smo izpraznili v petrijevko, najdene zarodke pa prenesli v odtajevalni medij na sobni temperaturi. Po 10-minutnem izpostavljanju sukrozi smo zarodke za pet minut namočili še v medij za spiranje, nato pa jih prestavili v HAM F-10 z 10% serumom in inkubirali 72 ur.

### Metoda računalniško vodena počasnega zamrzovanja

Zarodke smo za 15 minut izpostavili 1,5 M 1,2-propandiolu (PROH), razredčenem s PBS in 20% serumom, nato pa za pet minut še 1,5 M PROH z 0,1 M sukrozo.

Izpostavljanje zarodkov krioprotektantom je potekalo pri sobni temperaturi. Slamice z zarodki smo vstavili v aparat za ohlajevanje Freeze Control L863 (Cryologic, Australia). Vzorce smo ohlajevali s hitrostjo 2°C/minuto do temperature -7°C, ko smo z ohlajeno pinceto sprožili nastanek ledu (seeding). Po desetih minutah se je ohlajevanje nadaljevalo s hitrostjo 0,3°C/minuto do temperature -30°C in nato hitreje s 7°C/minuto do -80°C. Pri tej temperaturi se je zamrzovalni postopek zaključil, ohlajene slamic pa smo prestavili v posodo s tekočim dušikom.

Slamice smo odtalili s 40-sekundnim zadrževanjem na sobni temperaturi in nato s potopitvijo v vodno kopel, segreto na 37°C. Krioprotektant smo iz celic odstranili s po 5-minutnim izpostavljanjem zarodkov vedno nižjim koncentracijam krioprotektantov: najprej 1 M PROH z 0,2 M sukrozo, nato 0,5 M PROH z 0,2

M sukrozo ter le PBS z 0,2 M sukrozo. Iz odtajevalnih medijev na sobni temperaturi smo zarodke prestavili v gojišče HAM F-10 z 10% serumom in jih prenesli v CO<sub>2</sub> inkubator. Po odmrznjenju smo zarodke razvrstili po skupinah, glede na število ohranjenih intaktnih blastomer in na tej osnovi ocenili njihovo »morfološko« preživetje. Njihov nadaljnji razvoj do stadija blastociste (vitalnost) smo opazovali ločeno.

Uspešnost metod smo izrazili z deležem zamrznjenih in odtajenih zarodkov, ki so se po inkubiranju v pogojih in vitro razvili do stadija blastociste (dejansko preživetje). Kot uspešno in primerno za klinično uporabo smo ocenili tisto metodo, s katero smo dosegli vsaj 60% dejansko preživetje. Kot kontrolno skupino smo v slehernem poizkusu naključno izbrali 10% 4-celičnih zarodkov in jih kultivirali v mediju HAM F-10 z 10% humanim serumom. Po 96 urah smo ocenili stopnjo razvoja do blastociste.

Zarodke smo opazovali pod invertnim mikroskopom (Olympus, IMT-2) z različnimi povečavami 100×–600×). Razlike med vzorci smo ovrednotili s hi-kvadrat testom.

## Rezultati

V poskusu smo po ultrahitem postopku zamrznili in odtalili 284, s počasno metodo pa 290 mišjih zarodkov. 77 4-celičnih zarodkov smo uporabili kot kontrolno skupino. Zarodke smo zamrznili v 63 slamicah.

Med odtajanjem ultrahitro zamrznjenih slamic je šest slamic počilo. Med najdenimi embrii iz nepoškodovanih slamic le v enem primeru ni bilo preživelih zarodkov. Med postopkom odtajanja počasi zamrznjenih slamic se ni poškodovala niti ena slamica in v vsaki slamici je bilo vsaj nekaj morfološko preživelih embrijev.

Pri nadaljnji statistični obdelavi smo upoštevali le zarodke iz nepoškodovanih slamic. Smatrali smo namreč, da je razpok slamic povzročila slaba zatesnitev slamic, tako da krivdo za izgubo zarodkov ne moremo pripisati zamrzovalnemu postopku.

Izguba zarodkov je bila manj kot 10% in se ne razlikuje glede na postopek (tab. 1). Med najdenimi embrii je bilo v postopku

Tab. 1. Delež ponovno najdenih embrijev po zamrzovanju in odtajanju in morfološko preživetje odmrznjenih zarodkov.

Tab. 1. Recovery rate of embryos after freezing and thawing and morphological survival of thawed embryos.

Embryo- stadij Embryonal stage	Štev. za- mrznjenih zarodkov No. frozen embryos	Štev. (%) najdenih zarodkov No. (%) recovered embryos	Morfološko preživetje Morphological survival			
			Intaktne blastomere Intact blastomeres			
			No. (%) Popolnoma uničene Destroyed	No. (%) < 50%	No. (%) ≥ 50%	
Ultrahitro zamrzovanje Ultraprapid freezing	4-cel. 8-cel.	127 97	118 (92,9) 90 (92,8)	48 (40,7) <sup>a</sup> 8 (8,8) <sup>b</sup>	5 (4,2) 14 (15,6)	65 (55,1) <sup>c</sup> 68 (75,6) <sup>d</sup>
Počasno zamrzovanje Slow freezing	4-cel. 8-cel.	134 156	131 (97,8) 142 (91,0)	10 (7,6) <sup>e</sup> 14 (9,8) <sup>d</sup>	16 (12,2) 18 (12,7)	105 (80,2) <sup>e</sup> 110 (77,5) <sup>b</sup>

Značilnost/Significance: a: b 0,001, e: f 0,005, e: g 0,001, a: c NS, b: d NS, c: d NS, f: h NS, g: h NS

NS – ni statistično značilne razlike

NS – no significant difference

ultrahitrega zamrzovanja popolnoma uničenih kar 40,7% 4-celičnih zarodkov, kar je veliko več v primerjavi s kasnejšimi stadiji (8,8%) in v primerjavi s počasi zamrznjenimi 4-celičnimi zarodki (7,6%) (p<0,001). Ultrahitro zamrznjeni in odmrznjeni 4-celični zarodki so se od ostalih skupin razlikovali tudi po znatno nižjem deležu tistih zarodkov, ki so po odmrznjenju ohranili vsaj polovico intaktnih blastomer (55,1%). Ostale skupine so zamrznjenje dobro prenesle, saj je morfološko preživel kar 75–80% zarodkov, ki so imeli po odmrznjenju več kot 50% intaktnih blastomer. Ultrahitro

Tab. 2. Razvoj odmrznjenih embriev do blastocist.

Tab. 2. Development of thawed embryos to blastocysts.

Embrionalni stadij Embrional stage	Razvoj do blastocist Development to blastocysts	Intaktne blastomere Intact blastomeres		Skupaj All No. (%)
		No. (%)	No. (%)	
		<50%	≥50%	
Ultrahitro zamrzovanje Ultrarapid freezing	4-cel. 8-cel.	1/5 8/14	50/65 (76,9) 68/68 (100)	51/70 (72,9) <sup>a</sup> 76/82 (92,7) <sup>b</sup>
Počasno zamrzovanje Slow freezing	4-cel. 8-cel.	8/16 7/18	95/105 (90,5) 100/110 (96,4)	103/121 (85,1) <sup>c</sup> 113/128 (88,3) <sup>d</sup>

Kontrola: 71/77 4-cel. zarodkov se je razvilo do blastocist (92,2%)<sup>e</sup>.

Control: 71/77 four-cell embryos developed to blastocysts (92,2%)<sup>e</sup>.

Značilnost/Significance: a:b 0,001, a:c 0,01, a:e 0,005, b:d NS, c:d NS, b:e NS, c:e NS, d:e NS

NS – ni statistično značilne razlike

NS – no significant difference

zamrzovanje je pri zgodnjih stadijih (4-celični zarodki) pustilo posledice tudi na intracelularnih strukturah, saj je bila nadaljnja blastulacija precej slabša (72,9%) v primerjavi s kasnejšimi stadiji (92,7%) ( $p < 0,001$ ) (tab. 2). Kasnejši stadiji (8-celični zarodki) so se najbolj razvijali naprej. Stadij blastociste je doseglo kar 8 od 14 embriev, ki so imeli po odmrznjenju manj kot polovico intaktnih blastomer, in kar vsi embrii, ki so po odmrznjenju ohranili več kot 50% intaktnih blastomer.

Počasno zamrzovanje ni imelo večjih posledic na blastulacijo niti pri 4-celičnih (85,1%) niti pri 8-celičnih zarodkih (88,3%). Stopnja vitalnosti zarodkov ni bila nižja niti v primerjavi s kontrolno skupino (92,2%). Do blastociste so se razvili tudi zarodki z manj kot polovico intaktnimi blastomerami (sl. 1). Med tako poškodovanimi embrii je ohranilo vitalnost 47,4% ultrahitro zamrznjenih in 44,1% počasno zamrznjenih zarodkov.

Dejansko preživetje je bilo v obeh zamrzovalnih postopkih precej slabše v primerjavi s kontrolno skupino. Ultrahitro zamrzovanje je preživelo le 40,2% (51/127) 4-celičnih ( $p < 0,001$ ) in kar 78,4% (76/97) 8-celičnih zarodkov ( $p < 0,025$ ). Počasno zamrzovanje je dejansko prestalo 76,9% (103/134) 4-celičnih ( $p < 0,01$ ) in 72,4% (113/156) 8-celičnih zarodkov ( $p < 0,001$ ).

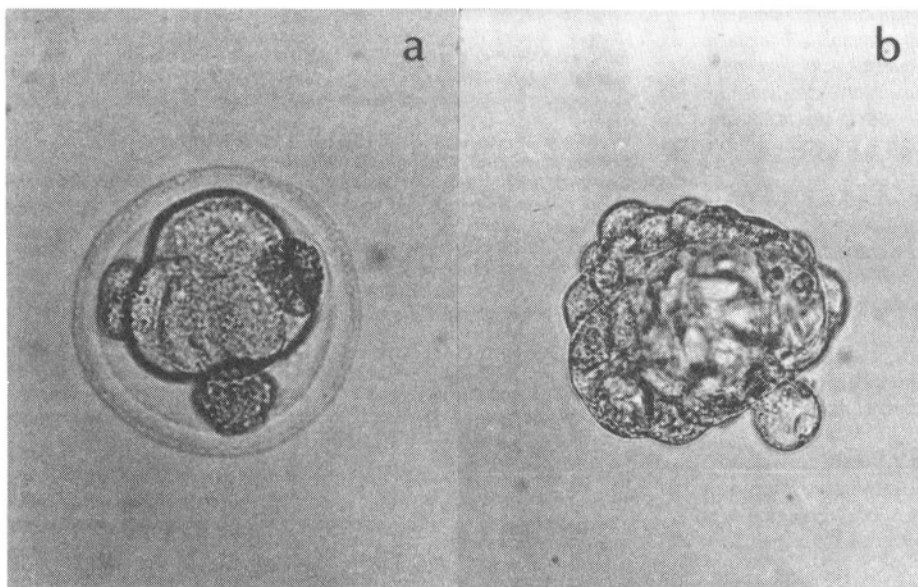
## Razpravljanje

Uspešnost zamrzovalnih postopkov se največkrat izraža s stopnjo izgube zarodkov po zamrzovanju, z morfološkim preživetjem in z vitalnostjo odmrznjenih zarodkov. Vendar so ti podatki težko primerljivi, saj nekateri avtorji upoštevajo delež zarodkov, ki se razvijajo v pogojih in vitro glede na vse zarodke, ki so jih zamrznili (10), drugi le glede na zarodke, ki so jih po odmrznjenju ponovno našli (11) in tretji glede na zarodke, ki so zamrzovanje preživeli (12). Prav tako eni pojmujejo preživetje kot delež zarodkov, ki so ohranili vsaj polovico intaktnih blastomer, drugi pa štejejo le zarodke z vsemi intaktnimi blastomerami (7, 13). Nekateri uporabljajo izraz preživetje tudi za tisti delež zarodkov, ki je po odmrznjenju in nadaljnjem kultiviranju dosegel stadij blastociste (10).

Z izrazom morfološko preživetje zarodkov točno povemo, da gre le za embrie z na videz intaktnimi blastomerami, njihova vitalnost pa še ni znana. Menimo, da je najpopolnejši podatek o uspešnosti postopka lahko izražen le v deležu vitalnih zarodkov (ki so po odmrznjenju dosegli stadij blastociste) glede na vse zamrznjene zarodke. Takšen sistem ocenjevanja uspešnosti opisuje tudi Trounson s sodelavci (13). Isti avtorji menijo, da se človeške zarodke lahko zamrzuje šele, ko je z živalskimi zarodki doseženo 60% dejansko preživetje po zamrzovanju (6).

V naši raziskavi smo opazovali morfološko preživetje odmrznjenih zarodkov in nato še njihovo vitalnost. Na ta način smo ugotavljali, v kateri fazi zamrzovalnih postopkov je prišlo do največje izgube zarodkov. Zanimala nas je tudi odvisnost uspešnosti tehnike zamrzovanja od starosti embriev. Znano je, da so za zamrzovanje najprimernejši embrionalni stadiji z blastomerami, ki imajo jedra v interfazi. Takrat je tudi celična membrana najmanj občutljiva za poškodbe (14). Pri večeličnih zarodkih je težje določiti število blastomer, zato je večja verjetnost, da se zamrzujejo tudi celice v stadiju med delitvijo. V našem postopku počasnega zamrzovanja nismo opazili slabega morfološkega preživetja niti pri 4- niti pri 8-celičnih mišjih zarodkih (80,2 oz. 77,5% zarodkov z več kot 50% intaktnimi blastomerami). Odvisnost uspešnosti zamrzovanja od starosti zarodkov oziroma stadija je prišla do izraza pri ultrahitem zamrzovanju (tab. 1).

Zamrzovanje 4-celičnih zarodkov mišk se je pokazalo kot neuspešno, saj je bilo kar 40,7% embriev popolnoma uničenih, 4,2% zarodkov pa je obdržalo le po eno blastomero intaktno. Zamrzovanje je uspešno prestalo le 55,1% zarodkov. Enake rezultate so dobili tudi Trounson in sodelavci (13), ko so z zamrzovanjem dvo-celičnih mišjih zarodkov primerjali vplive različnih koncentracij DMSO na učinkovitost ultrahitrega zamrzovanja (56% preživetje s 4 M DMSO). Z nekoliko nižjimi koncentracijami (1,5 M do 3,5 M) DMSO so dosegli boljše preživetje, vendar je bil nadaljnji razvoj zarodkov precej slabši. Barg in sodelavci (15) poročajo o precej višjem preživetju (93%) 4–8-celičnih mišjih embriev po ultrahitem zamrzovanju s 4,5 M DMSO, čeprav niso ugotavljali preživetja glede na embrionalni stadij. Shaw in sodelavci (16) pa so dosegli skoraj 100% preživetje dvo-celičnih mišjih zarodkov v prisotnosti BSA. Slabše, vendar še vedno precej dobro preživetje eno- in dvo-celičnih mišjih zarodkov v primerjavi z 8-celičnimi sta prikazala tudi Wilson in Quinn (17) (71% oz. 87% oz. 97%). Poročajo, da so tudi človeški zarodki zgodnjih stadijev manj primerni za ultrahitro zamrzovanje (18).



Sl. 1. Ohranjena vitalnost 4-celičnega zarodka, ki je imel po odmrznjenju tri blastomere poškodovane. a – morula, nastala iz ene blastomere; b – blastocista, nastala iz ene blastomere.

Fig. 1. Retained vitality of a four-cell embryo with three blastomeres destroyed after thawing. a – morula from the retained blastomere; b – blastocyst from the retained blastomere.

Trounson in sodelavci (13) priporočajo kratkotrajno izpostavljanje zarodkov visokim koncentracijam DMSO. Najvišja stopnja preživetja je po 2- do 2,5-minutni dehidraciji z DMSO. Ultrahitro zamrzovanje se razlikuje od drugih zamrzovalnih tehnik po tem, da krioprotektanti po delni dehidraciji celice nimajo dovolj časa v vstop v celico. V tako kratkem času naj bi DMSO prodril le do periferije citoplazme (19). Podaljšano izpostavljanje krioprotektantom lahko povzroči pretirano dehidracijo celic in kemične poškodbe, ki povzročijo smrt celic. Visoke koncentracije krioprotektantov povzročijo nenadno skrčenje blastomer. Le-to je lahko bolj usodno za 4-celične zarodke zaradi večjih blastomer, zato nekateri avtorji tudi po ultrahitem zamrzovanju in odtajanju predlagajo odstranjevanje krioprotektanta iz celic in njihovo rehidracijo s postopnim znižanjem koncentracije krioprotektanta v mediju (18). Najpomembnejša funkcija blastomer, ki jo lahko zaznamo, je ohranena mitotska aktivnost. Zamrzovanje je uspešno prešlo le tisti zarodek, ki je po odtajanju sposoben nadaljevati blastulacijo do stadija blastociste.

V naših poskusih se stopnja nadaljnje blastulacije ni razlikovala v primerjavi s kontrolno skupino, le ultrahitro zamrznjeni 4-celični zarodki so po odmrznjenju pokazali slabšo mitotsko sposobnost. 4-celični zarodki so imeli močne intracelularne poškodbe, saj so se kljub intaktnim blastomeram po odmrznjenju v manjšem deležu razvijali naprej. Poškodbe so verjetno nastale zaradi visokih koncentracij soli in elektrolitov ali zaradi krioprotektantov. Dokazano je, da DMSO vpliva na citoskelet oocitov in blastomer. DMSO sicer zaščiti citoskelet pred negativnimi učinki ohlajevanja, vendar predvidevajo, da vse spremembe na citoskeletu, predvsem na mikrofilamentih le niso reverzibilne in vodijo v nepravilno kromosomsko razporeditev in kasneje na delitev celice (20-22).

Kola in sodelavci (23) pišejo o znatnem povečanju aneuploidnih zigot po izpostavljanju oocitov visokim koncentracijam DMSO. Fahy in sodelavci (24) so zbrali podatke še o drugih toksičnih učinkih DMSO, propandiola in še nekaterih krioprotektantov. Ugotovili so, da krioprotektanti destabilizirajo dvojno vijačnico, povzročajo raztapljanje organskih baz nukleozidov, spremembe v strukturi kromatina in DNA, spreminjajo pa tudi RNA polimerazo in ekspresijo genov. Velik vpliv imajo krioprotektanti tudi na permeabilnost in strukturo membran, predvsem pri višji temperaturi, ko se vežejo na fosfolipide (25-28). Najpogosteje delujejo krioprotektanti škodljivo le pri višjih temperaturah. Takrat je dokazana njihova vezava na proteine, kar ireverzibilno spremeni njihovo strukturo in funkcijo (24, 29, 30). Omenjene deformacije so intracelularne in jih takoj po odtalitvi zarodkov ne opazimo. Učinek se pojavi kasneje, ko prihaja do napak v mitotski delitvi, ali pa se jedra sploh ne delijo več.

Čeprav poročajo tudi o toksičnosti PROH, v postopku, kjer smo ta krioprotektant uporabili, nismo zasledili slabšega razvoja zarodkov v primerjavi s kontrolno skupino. Sklepamo lahko, da pogoji, pri katerih smo izpostavljali embrie PROH (nižja koncentracija in sobna temperatura), precej zmanjšajo toksičnost tega krioprotektanta.

Številne raziskave potrjujejo, da med delno poškodovanimi in intaktnimi zarodki po odmrznjenju ni razlike v kakovosti in da so se tako eni kot drugi sposobni normalno razvijati naprej (14, 31, 32).

V raziskavi nas je med drugim zanimalo, kako in v kakšnem deležu se razvijajo tisti mišji zarodki, ki imajo po odmrznjenju manj kot polovico intaktnih blastomer, zato smo njihov nadaljnji razvoj v pogojih in vitro spremljali ločeno od intaktnih zarodkov, in to v skupinah, glede na število intaktnih blastomer.

Nekateri poročajo, da je odstotek nosečnosti po vstavljanju odmrznjenih človeških zarodkov, ki so imeli le 50 do 80% intaktnih blastomer, precej manjši v primerjavi z odstotkom nosečnosti po prenosu nepoškodovanih zarodkov (9, 33, 34). Ponekod po odmrznjenju zarodkov prenesejo v maternico tudi embrie z manj kot polovico intaktnimi blastomerami. Cohen in sodelavci (29) pa takšne embrie kultivirajo dalj časa in jih vstavijo v maternico le, če

opazijo strnjevanje blastomer (morula). Freeman in sodelavci (34) pripisujejo zarodkom z več kot polovico poškodovanimi blastomerami malo možnosti za nadaljnji razvoj. Navajajo, da ostane premalo celic, iz katerih bi se lahko v procesu strnjevanja zasnova notranja celična masa. Po drugi strani pa mikrosekcije zgodnjih živalskih zarodkov na polovice ali četrte in njihov razvoj v normalne mladiče dokazujejo, da celična masa ne vpliva na nadaljnji razvoj živali (35).

Iz table 2 je razvidno, da so se tudi zarodki z močno poškodovanostjo sposobni razvijati naprej, celo do stadija blastociste (sl. 1). Zanimivo bi bilo ugotoviti, kakšna je implantacijska sposobnost teh embriev.

Kriobioloških značilnosti, ki veljajo za mišje zarodke, ne moremo povsem enačiti z zakonitostmi, ki veljajo za človeške zarodke iste starosti. Človeški zarodki so večji, zato je večja tudi površina membran. Verjetno pa obstajajo tudi druge razlike, kot npr. razlika v prepustnosti membran. Bernard in sodelavci (36) so ugotovili različno prepustnost membran mišjih in človeških oocitov, ni pa jasno, ali je razlika posledica spremenjenega prevodnostnega koeficienta ali večjega volumna.

Dejansko preživetje je bilo v naši raziskavi v vseh skupinah po pričakovanju nižje v primerjavi s kontrolno skupino, vendar le ultrahitro zamrznjeni 4-celični zarodki niso dosegli mejnega 60% preživetja. Slabše preživetje mišjih zarodkov v postopku ultrahitrega zamrzovanja nakazuje, da je ta metoda manj primerna za klinično rabo. Uspešno počasno zamrzovanje mišjih zarodkov s priročnim računalniško vodenim zamrzovalnikom Freeze Control L863 dokazuje, da ta enostavni aparat za zamrzovanje po učinkovitosti ne zaostaja za drugimi večjimi in bolj popularnimi kontroliranimi zamrzovalniki.

## Literatura

1. Trounson AO, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 1983; 305: 707-9.
2. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril* 1984; 42: 293-6.
3. Kerin JFP, Warnes GM, Quinn P, Jeffrey R, Kirby C. Incidence of multiple pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Lancet* 1983; 2: 537-7.
4. Wood MJ, Whittingham DG, Rall WF. The low temperature preservation of mouse oocytes and embryos. In: Monk M ed. *Mammalian development*. Washington: IRL Press Oxford, 1987: 255-80.
5. Quinn P, Kerin JFP. Experience with the cryopreservation of human embryos using the mouse as a model to establish successful techniques. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1986; 3: 40-5.
6. Trounson A. Preservation of human eggs and embryos. *Fertil Steril* 1986; 46: 1-12.
7. Feichtinger W, Hochfellner C, Ferstl U. Clinical experience with ultra-rapid freezing of embryos. *Hum Reprod* 1991; 6: 735-6.
8. Lassalle B, Testart J, Renard JP. Human embryo features that influence the success of cryopreservation with the use of 1.2 propanediol. *Fertil Steril* 1985; 44: 645-51.
9. Testart J, Lassalle B, Belaisch-Allart J et al. High pregnancy rate after early human embryo freezing. *Fertil Steril* 1986; 46: 268-72.
10. Reinhaller A, Kainz Ch, Deutinger J, Bieglmayer Ch. Development of mouse embryos following conventional and ultrarapid cryopreservation. *Arch Gynecol Obstet* 1988; 244: 33-8.
11. Kojima T, Soma T, Oguri N. Effect of rapid addition and dilution of dimethyl sulfoxide and 37°C equilibration on viability of rabbit morulae thawed rapidly. *Cryobiology* 1987; 24: 247-55.
12. Turner K, Goldstein DJ, Rogers AW. Variation in the dry mass of mouse embryos throughout the preimplantation period. *Hum Reprod* 1992; 7: 112-6.
13. Trounson A, Peura A, Kirby C. Ultrarapid freezing: a new low-cost and effective method of embryo cryopreservation. *Fertil Steril* 1987; 48: 843-50.
14. Testart J, Lassalle B, Forman R et al. Factors influencing the success rate of human embryo freezing in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1987; 48: 107-12.
15. Barg PE, Barad DH, Feichtinger W. Ultrarapid freezing (URF) of mouse and human preembryos: a modified approach. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1990; 7: 355-7.
16. Shaw JM, Trounson A. Effect of dimethyl sulfoxide and protein concentration on the viability of two-cell mouse embryos frozen with a rapid freezing technique. *Cryobiology* 1989; 26: 413-21.
17. Wilson L, Quinn P. Development of mouse embryos cryopreserved by an ultrarapid method of freezing. *Hum Reprod* 1989; 4: 86-90.
18. Trounson A, Sjoblom P. Cleavage and development of human embryos in vitro after ultrarapid freezing and thawing. *Fertil Steril* 1988; 50: 373-6.



19. Van der Auwera I, Cornillie F, Ongkowidjojo R, Pijnenborg R, Koninckx PR. Cryopreservation of pronucleate mouse ova: slow versus ultrarapid freezing. *Hum Reprod* 1990; 5: 619-21.
20. Hunter JE, Bernard A, Fuller B, Amso N, Shaw RW. Fertilization and development of the human oocyte following exposure to cryoprotectants, low temperatures and cryopreservation: a comparison of two techniques. *Hum Reprod* 1991; 6: 1460-5.
21. Pickering SJ, Johnson MH. The influence of cooling on the organization of meiotic spindle of the mouse oocyte. *Hum Reprod* 1987; 2: 207-16.
22. Trounson A, Kirby C. Problems in the cryopreservation of unfertilized eggs by slow cooling in dimethyl sulfoxide. *Fertil Steril* 1989; 52: 778-86.
23. Kola I, Kirby C, Shaw JM, Davey A, Trounson A. Vitrication of mouse oocytes results in aneuploid zygotes and malformed fetuses. *Teratology* 1988; 38: 467-74.
24. Fahy GM, Lilley TH, Lindsell H, Douglas MJ, Meryman HT. Cryoprotectant toxicity reduction: in search of molecular mechanisms. *Cryobiology* 1990; 27: 247-68.
25. Anchordoguy TJ, Cecchini CA, Crowe JH, Crowe LM. Insights into the cryoprotective mechanism of dimethyl sulfoxide for phospholipid bilayers. *Cryobiology* 1991; 28: 467-73.
26. Anchordoguy TJ, Rudolph AS, Carpenter JF, Crowe JH. Modes of interaction of cryoprotectants with membrane phospholipids during freezing. *Cryobiology* 1987; 24: 324-31.
27. Crowe JH, Carpenter JF, Crowe LM, Anchordoguy TJ. Are freezing and dehydration similar stress vectors? A comparison of modes of interaction of stabilizing solutes with biomolecules. *Cryobiology* 1990; 27: 219-31.
28. Fahy GM, Levy DI, Ali SE. Some emerging principles underlying the physical properties, biological actions, and utility of vitrification solutions. *Cryobiology* 1987; 24: 196-213.
29. Cohen J, Simons RS, Fehilly CB, Edwards RG. Factors affecting survival and implantation of cryopreserved human embryos. *J In Vitro Embryo Transfer* 1986; 3: 46-52.
30. Shikama K, Yamazaki I. Denaturation of catalase by freezing and thawing. *Nature* 1961; 190: 83-4.
31. Hartshorne GM, Wick K, Elder K, Dyson H. Effect of cell number at freezing upon survival and viability of cleaving embryos generated from stimulated IVF cycles. *Hum Reprod* 1990; 5: 857-61.
32. Lornage J, Boulieu D, Mathieu C et al. Transfers of frozen-thawed human embryos in cycles stimulated by HMG. *Hum Reprod* 1990; 5: 60-5.
33. Cohen J, De Vane GW, Elsner CW et al. Cryopreservation of zygotes and early cleaved human embryos. *Fertil Steril* 1988; 49: 283-9.
34. Freeman L, Trounson A, Kirby C. Cryopreservation of human embryos: progress on the clinical use of the technique in human in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1986; 3: 53-61.
35. Lehn-Jensen H, Willadsen SM. Deep-freezing of cow -half- and -quarter- embryos. *Therio* 1983; 19: 49-54.
36. Bernard A, McGrath JJ, Fuller BJ, Imoedemhe D, Shaw RW. Osmotic response of oocytes using a microscope diffusion chamber: a preliminary study comparing murine and human ova. *Cryobiology* 1988; 25: 495-501.

# SANDOZ

je koncern z dolgoletno zgodovino. Ustanovljen je bil leta 1886 v Baslu kot kemijska tovarna, ki je izdelovala sintetične barve. Leta 1917 je bil ustanovljen farmacevtski oddelek in že leto za tem (1918), so v raziskovalnih laboratorijih izolirali iz rženih rožičkov alkaloid ergotamin, nato pa še kardiotonične glikozide, kar je bil revolucionaren napredek v zdravljenju žilnih bolezni. V teh pionirskih časih so uspeli tudi poskusi zamenjave do tedaj uporabljanih soli kalcija z lažje prenosljivimi in Ca - Sandoz je postal pojem za nekaj nadaljnjih let.

Na slovenskem tržišču je Sandoz Pharma prisotna od leta 1952. Sodeluje s slovensko farmacevtsko industrijo in tovarno zdravil Krka, ki proizvaja 7 zdravil po licenčni pogodbi s Sandozom. Tudi za zdravila, ki se uvažajo, so narejene klinične študije v Sloveniji, ki potrjujejo in zagotavljajo kakovost.



# SANDOZ

**vaš partner pri zdravljenju**

Informacije in literatura so na voljo pri SANDOZ PHARMA Ltd.  
Basel, Predstavništvo za Slovenijo, Dunajska 107, 61113  
Ljubljana, tel. 061/168 14 22, faks 061/34 00 96.

**V Sloveniji so na voljo registrirana zdravila:**

**Lamisil**<sup>®</sup> (terbinafin)

- nov pristop k zdravljenju glivičnih infekcij kože, nohtov in lasišča
- prvi fungicidni antimikotik za oralno in lokalno uporabo

**Leponex**<sup>®</sup> (klozapin)

- antipsihotik za bolnike s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na klasične nevroleptike

**Lescol**<sup>®</sup> (fluvastatin)

- sintetični inhibitor reduktaze HMG-CoA
- učinkovito in varno zniža holesterol v krvi tudi pri rizičnih skupinah bolnikov

**Leucomax**<sup>®</sup> (molgramostim)

- rekombinantni humani dejavnik, ki pospešuje nastanek kolonij granulocitov in makrofagov
- normalizira število belih krvničk in makrofagov pri bolnikih z zmanjšano imunsko odpornostjo

**Melleril**<sup>®</sup> (tioridazin)

- anksiolitik v nizkih dozah, nevroleptik v visokih dozah
- ne povzroča ekstrapiramidnih pojavov

**Miacalcic**<sup>®</sup> (kalcitonin)

- hormon, ki regulira metabolizem kosti in mineralov
- za zdravljenje pomenopavzalne in senilne osteoporoze, Pagetove bolezni, Sudeckove distrofije

**Navoban**<sup>®</sup> (tropisetron)

- antagonist receptorjev 5-HT<sub>3</sub>
- visokoselektivni antiemetik pri emetogeni kemoterapiji, radioterapiji in pooperativnem bruhanju

**Sandimmun Neoral**<sup>®</sup> (ciklosporin)

- imunosupresiv, ki preprečuje zavrnitveno reakcijo pri transplantacijah,
- učinkovit pri avtoimunih boleznih in boleznih, kjer je udeležena avtoimuna komponenta, kot so psoriza, revmatoidni artritis, atopični dermatitis in endogeni uveitis

**Sandostatin**<sup>®</sup> (oktreotid)

- sintetični oktapeptidni derivat somatostatina
- pomemben v gastroenterologiji, endokrinologiji in intenzivni medicini

**Sirdalud**<sup>®</sup> (tizanidin)

- mišični relaksant s centralnim delovanjem
- za zdravljenje bolečine v križu, mišičnih spazmov in spastičnosti

**Syntocinon**<sup>®</sup> (oksitocin)

- sintetični oksitocin za spodbujanje materničnih kontrakcij
- Syntocinon - nosni spray za spodbujanje izločanja mleka

**Tavegil**<sup>®</sup> (klemastin)

- intravenski antihistaminik prvega izbora

## SPOŠTOVANE KOLEGICE IN KOLEGI, ČLANI SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA!

Upravni odbor Slovenskega zdravniškega društva je na osnovi razprave po regionalnih društvih sprejel pobudo Organizacijske komisije SZD, da bodo imele nove članske izkaznice obliko preproste, plastične identifikacijske kartice, ki so predvsem v zadnjem času tudi v Sloveniji že precej razširjene (oblika t. i. plačilne, kreditne kartice). Odločeno je bilo tudi, da bodo izkaznice opremljene s sliko in nekaterimi osnovnimi podatki o lastniku, vključno z najrazličnejšimi (ne)poklicnimi nazivi. Grafično oblikovanje nove izkaznice je končano, smo pred njihovo izdelavo. Zaradi relativno zahtevne tehnologije izdelave te oblike izkaznice v primeru, ko je le-ta opremljena s sliko, je potrebno naenkrat izdelati kolikor je mogoče veliko število kosov. Seveda je od števila odvisna tudi cena. Dodatna težava je v tem, da ugotavljamo, da je evidenca o strokovnih, znanstvenih in akademskih nazivih naših članov pomanjkljiva.

Zaradi vsega navedenega vas prosimo, da nam kot član SZD čimprej pošljete eno **fotografijo** (prosimo, da na hrbtno stran zapišete ime in priimek) in izpolnjen vprašalnik, ki je objavljen v nadaljevanju na naslov:

**Slovensko zdravniško društvo**  
Komenskega 4, 61001 Ljubljana

### PODATKI O ČLANU

Ime in priimek \_\_\_\_\_

Nazivi (strokovni, znanstveni, akademski) \_\_\_\_\_

Datum in kraj rojstva \_\_\_\_\_

Leto včlanitve v SZD \_\_\_\_\_

Natančen naslov \_\_\_\_\_

**SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO  
KOMISIJA ZA ZVEZE Z ZAMEJSTVOM IN INOZEMSTVOM**

**IZLET ZDRAVNIKOV V PORABJE**

**15.–17. septembra 1995**

**Petek, 15. 9. 1995**

- 17.00 Odhod avtobusa izpred Doma slovenskih zdravnikov v Ljubljani, Komenskega 4  
20.00–21.00 Prihod v zdravilišče Moravci.  
Prenočišče v hotelu A kategorije »Ajda«. Skupna večerja z glasbo v Taverni. Nočno kopanje v bazenu.

**Sobota, 16. 9. 1995**

- 6.30 Zajtrk  
7.00 Odhod iz Moravskih toplic  
9.00 Prihod v Monošter  
Srečanje s Porabskimi Slovenci:  
– kratek kulturni program, razgovori z domačini  
10.00–12.00 Ogled mesta Monošter z možnostjo nakupovanja  
12.00 Po ogledu baročne cerkve odhod proti Sombatheyu  
Vmes kosilo  
16.00 Sestanek s kolegi v bolnišnici v Sombatheyu  
(Bolnišnica s 1600 posteljami, ogled porodnišnice)  
Sprehod skozi središče mesta  
18.00 Odhod proti Blatnemu jezeru  
Prenočišče v otroškem okrevališču ZANKA ob jezeru  
Skupna večerja

**Nedelja, 17. 9. 1995**

- 9.00 Po zajtrku odhod iz Zanke  
Ogled Festeticz gradu v Keszthelyju  
Ogled zdravilišča Heviz  
Na poti proti domovini ogled Blatno-града, kjer je v davni preteklosti gospodoval tudi knez Kocelj  
18.00–19.00 Predviden prihod v Ljubljano, da se bodo tudi oddaljeni kolegi lahko vrnili na svoje domove

Predvideni stroški izleta: Približno 200 DEM. Če nam sponzorji ne bodo pokrili stroškov prevoza, računajte tudi na doplačilo približno 2.400,00 SIT.

**Prijave:** Tajništvo SZD  
Komenskega 4  
61000 Ljubljana  
telefon: (061) 323-469 do zasedbe mest v avtobusu (50)

UNIVERZA V LJUBLJANI  
MEDICINSKA FAKULTETA  
INŠTITUT ZA SODNO MEDICINO

organizira

IZVEDENSTVO '95

1. Memorialni sestanek akademika J. Milčinskega

z delovno temo

NARKOMANIJA NA SLOVENSKEM

Prvo obvestilo

Ljubljana, 6. decembra 1995

Spoštovani!

V letu 1995 praznujemo 50 let ustanovitve in dela Inštituta za sodno medicino. Ta jubilej želimo proslaviti z orisom našega dosedanjega dela in prikazom pomena in vloge Inštituta za sodno medicino v slovenskem prostoru. Hvaležni in ponosno na njegovega prvega predstojnika in nestorja slovenske sodne medicine, akad. prof. dr. Janeza Milčinskega, bomo s tem letom pričeli z rednimi srečanji slovenskih sodnih medicincev in podelitvami priznanj, poimenovanih z njegovim imenom. Srečanja bodo nadaljevanje dosedanjih prireditev: Izvedenstvo '85 – Strokovni sestanek ob 40-letnici dela in obstoja popolne MF in ISM (Medicinsko in sodnomedicinsko izvedenstvo na Slovenskem); Izvedenstvo '88 – Samomor na Slovenskem; Izvedenstvo '91 – Sodnomedicinsko izvedenstvo v cestnem prometu; Izvedenstvo '93 – Splav na Slovenskem.

Tema letošnjega srečanja se bo vključila v aktualna dogajanja v naši družbi v zvezi s preprečevanjem in zmanjševanjem škode, povezane z zlorabo drog in psihoaktivnih snovi. V sklopu problematike drog nameravamo osvetliti del, ki se nanaša na ugotavljanje in preverjanje stanja pod vplivom drog in psihoaktivnih snovi, zlasti v prometnih nezgodah in drugih kaznivih dejanjih.

Vabimo Vas k sodelovanju s svojim prispevkom.

*Organizacijski odbor*

**Mesto sestanka:** Nova zgradba Medicinske fakultete  
**Datum sestanka:** 6. december 1995  
**Čas prijave udeležbe:** 15. september 1995  
**Informacije:** INŠTITUT ZA SODNO MEDICINO  
Korytkova 2, Ljubljana  
Telefon: (061) 443-903, 140-30-42 (int. 205 ali 220)  
Fax: (061) 443-864

URGENTNA MEDICINA

Vsem, ki se niste uspeli udeležiti Drugega mednarodnega simpozija o urgentni medicini od 21. do 24. junija 1995 v Ljubljani, sporočamo, da je na voljo še nekaj izvodov knjige URGENTNA MEDICINA – IZBRANA POGLAVJA. Knjiga tujih in domačih avtorjev je namenjena zdravnikom, medicinskim sestram in zdravstvenim tehnikom, ki se srečujejo z urgentnimi medicinskimi primeri. Urednika sta dr. Andrej Bručan in dr. Marko Gričar. Knjiga prinaša 61 poglavij na več kot 300 straneh. **Cena za ustanove je 3.150,00 SIT, za posameznike pa 2.100,00 SIT** (vključen je 5% prometni davek).

**Naročila za knjigo pošljite na naslov:** Klinični center, Interne klinike Zaloška – tajništvo, Zaloška 7, 61105 Ljubljana, tel. 061/ 317-375, fax 061/302-455.

Denar nakažite na ŽR Kliničnega centra Ljubljana št. 50103-603-51820 na sklicno številko 23 – konto 297002, »za urgentno medicino«.

K naročilu priložite fotokopijo plačane položnice in svoj natančni naslov, kamor Vam bomo knjigo(e) poslali po pošti.

## SEMINAR

# ANALIZA PODATKOV IN GENERIRANJE ZNANJA IZ MEDICINSKIH PODATKOVNIH BAZ

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

## PRVO OBVESTILO

### Tema seminarja:

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

### Program:

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

### Vodenje in organizacija seminarja:

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

### Roki za prijavo:

9. 10. 1995 prijava (prosimo, da pošljete svoje podatke – ime in priimek, institucija, telefon, fax – ali pa azhtevate prijavnico na spodnjem naslovu)
3. 11. 1995 plačilo kotizacije

### Kotizacija:

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

### Prijave pošljite na naslov:

*Dr. Tanja Urbančič, doc. dr. Nada Lavrač*  
Inštitut Jožef Stefan  
Jamova 39, 61000 Ljubljana  
tel.: (0619 177 3487 ali 177 3272  
fax: (061) 125 1038  
e-mail: tanja.urbancic@ijs.si ali nada.lavrac@ijs.si

## SPOMINSKI SIMPOZIJ OB 100-LETNICI RANTOVEGA ROJSTVA

bo 20. aprila 1996 v Ljubljani.

Informacije: prof.dr. Ivo Pavšič, Stomatološka klinika, Hrvatski trg 6.

# RAČUNALNIŠKA ANALIZA MEDICINSKIH PODATKOV (COMPUTER-AIDED DATA ANALYSIS IN MEDICINE)

28. november 1995, Hotel Vila Bled, Slovenija

## PRVO OBVESTILO O DELAVNICI

### Tema delavnice:

Povečan obseg podatkov in znanja narekujejo drugačno podporo pri zajemanju, shranjevanju in analizi podatkov ter uporabi znanja. Tudi v medicini smo priča razkoraku med količino zajetih podatkov in njihovo razumljivostjo. Delavnica bo obravnavala računalniške metode in orodja za učinkovito analizo podatkov. Cilj teh metod je zagotoviti večjo preglednost in razumljivost podatkovnih baz in nuditi podporo pri odločanju v medicini. Namen delavnice je zbrati slovenske raziskovalce, ki se ukvarjajo z razvojem in uporabo teh metod in uporabnike teh metod s področja medicine in farmakologije.

### Program:

Prispevki (razširjeni izvlečki ali članki) bodo predstavljeni v obliki referatov.

### Znanstvena področja:

- metode za analizo kliničnih baz, ki temeljijo na statističnih metodah in metodah za razvrščanje v skupine, grobih množic, induktivnega učenja in umetnih nevronske mreže
- uporaba metod za analizo kliničnih baz na izbranih medicinskih problemih
- metode za zajemanje in sintezo znanja v medicini in farmakologiji
- modeliranje v medicini in farmakologiji
- programska oprema za podporo pri odločanju v medicini

### Organizacija delavnice:

Delavnico bodo organizirali sodelavci MZT projekta J2-7253/95 »Analiza kliničnih baz in sinteza medicinskega znanja« in IJS projekta »Zasnova in zagon modela permanentnega izobraževanja s področja informacijskih tehnologij« s podporo Slovenskega društva za umetno inteligenco, Slovenskega društva za medicinsko in biološko tehniko in Slovenskega društva za simulacijo in modeliranje.

### Roki za prispevke:

9. 10. 1995 prijava z izvlečkom referata (naslov prispevka, avtorji, institucija, kontaktna oseba, telefon, fax, enostranski izvleček v slovenščini ali angleščini)
20. 10. 1995 obvestilo o izboru
3. 11. 1995 oddaja prispevkov (razširjeni izvlečki ali članki v slovenščini ali angleščini)

### Zbornik in kotizacija:

Prispevki bodo objavljeni v zborniku delavnice, ki ga bodo udeleženci prejeli na srečanju. Kotizacija delavnice v znesku 8.000,00 SIT vključuje zbornik delavnice in kosilo v Vili Bled. Kotizacijo nakažite na ŽR Inštituta Jožef Stefan, št. 50101-603-50272, namen nakazila: Za delavnico (Lavrač) – konto OE4231RS.

### Prispevke pošljite na naslov:

**Doc. dr. Nada Lavrač, mag. Blaž Zupan**  
Inštitut Jožef Stefan, Jamova 39, 61000 Ljubljana  
tel.: (061) 177 3272 ali 177 3380  
fax: (061) 125 1038  
e-mail: nada.lavrac@ijs.si ali blaz.zupan@ijs.si

VI

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

prirejajo ob sodelovanju

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

26. MEMORIALNI SESTANEK PROFESORJA JANEZA PLEČNIKA  
z mednarodno udeležbo

DIFUZNI NEUROENDOKRINI SISTEM

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

PREDVIDENI STROKOVNI PROGRAM

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

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

NEOBVEZUJOČA PRIJAVA

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

Ime in priimek \_\_\_\_\_

Naslov \_\_\_\_\_

Telefon/faks \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_ Podpis \_\_\_\_\_

Kotizacija za udeležbo na strokovnem programu ni predvidena.



**KIRURŠKA GASTROENTEROLOŠKA KLINIKA**  
 in  
**KLINIKA ZA TORAKALNO KIRURGIJO, OE KIRURŠKE KLINIKE,**  
**KLINIČNI CENTER LJUBLJANA**  
 organizirata od 26. 10. do 28. 10.1995

**2. KIRURŠKO DELAVNICO IN SIMPOZIJ:**  
**KIRURGIJA ŽELODCA**

**PROGRAM**

**Četrtek, 26. 10. 1995**

8.00	<b>V. Pegan</b> <b>S. Repše</b>	Sprejem in pozdrav – Seminar KC IV Navodila in predstavitev OP programa	
8.30		OP program – Operacijske 43, 44, 55 Asistence, spremljanje v živo, video projekcija Vaje s spenjalniki na modelih	
13.00		Kosilo	
15.00 do 18.30		PREDAVANJA*	
		<b>PEPTIČNI ULKUS</b>	
	<b>V. Pegan</b>	<b>Osnove in konservativno zdravljenje</b>	
	<b>I. Križman</b>	Epidemiologija in patogeneza	10 min
	<b>B. Jamar</b>	RTG diagnostika	5 min
	<b>B. Kocijančič</b>	Endoskopska diagnostika	10 min
	<b>I. Križman</b>	Konservativno zdravljenje	10 min
	<b>S. Repše</b>	Indikacije za operativno zdravljenje	10 min
16.00 do 16.30		Odmor s kavo	
	<b>S. Repše</b>	<b>Operativno zdravljenje</b>	
	<b>F. Jelenc</b>	Resekcijske metode	10 min
	<b>M. Calič</b>	Neresekcijske in kombinirane metode	10 min
	<b>V. Mlinarič</b>	Endoskopske metode zdravljenja	10 min
	<b>B. Žakelj</b>	Zgodnji in kasni pooperativni zapleti	10 min
	<b>S. Škapin</b>	Rezultati resekcijskih metod	5 min
	<b>D. Stanisavljevič</b>	Rezultati neresekcijskih metod	5 min
	<b>L. Pleskovič</b>	Laparoskopska kirurgija želodca	10 min

**Petek, 27. 10. 1995**

8.00		Predstavitev OP programa – Seminar KC IV	
8.30		OP program – Operacijske 43, 44, 55 Asistence, spremljanje v živo, videoprojekcija Vaje s spenjalniki na modelih	
13.00		Kosilo	
15.00 do 18.30		PREDAVANJA*	
		<b>RAK ŽELODCA</b>	
	<b>V. Pegan</b>	<b>Osnove</b>	
	<b>V. Pompe-Kirn</b>	Epidemiološke značilnosti želodčnega raka v Sloveniji	5 min
	<b>J. Lamovec</b>	Patologija in klasifikacija	10 min
	<b>B. Jamar</b>	RTG diagnostika	5 min
	<b>T. Žitko</b>	Endoskopska diagnostika	10 min
	<b>S. Štepec</b>	Endoskopski ultrazvok	5 min
	<b>S. Repše</b>	Zdravljenje raka želodca v Sloveniji	10 min

16.00 do 16.30

S. Repše  
B. Žakelj  
F. Jelenc  
J. Eržen  
S. Repše  
M. Sever  
V. Mlinarič  
M. Sok  
M. Omejc  
B. Štabuc

Odmor s kavo

**Principi operativnega zdravljenja**

Standardna R0 resekcija	10 min
Sistematična limfadenektomija	10 min
Karcinom kardije	10 min
Multivisceralne resekcije	10 min
Operativni paliativni posegi	5 min
Endoskopski paliativni posegi	5 min
Pooperativno sledenje bolnikov	5 min
Rezultati operativnega zdravljenja	10 min
Sistemsko zdravljenje	5 min

**Sobota, 28. 10. 1995**

8.00 do 12.30

J. Eržen  
B. Hrabar  
M. Bitenc  
J. Eržen  
M. Sok

PREDAVANJA\*

**Rak krna želodca**

Etiologija in patogeneza	10 min
Epidemiologija in diagnostika	10 min
Operativno zdravljenje	10 min
Paliativni posegi	10 min

9.30 do 10.00

Odmor s kavo

10.00 do 11.30

VABLJENA PREDAVANJA

Predavanja vabljenih tujih gostov iz področja kirurgije peptičnega ulkusa in raka želodca

11.30 do 12.30

REFERATI UDELEŽENCEV SIMPOZIJA IN DELAVNICE

12.30 do 13.00

Zaključek in podelitev potrdil o udeležbi

\* Po vsakem predavanju je predvidena 5-minutna diskusija

**Splošne informacije:****Kraj:**

Klinični center Ljubljana

**Delavnica:** Operacijski blok (Operacijske 43, 44, 55)**Simpozij:** Predavalnica 1**Število udeležencev delavnice:** do 30.**Število udeležencev simpozija:** neomejeno**Ciljni udeleženci za delavnico:** specialisti kirurgi in specializanti**Ciljni udeleženci za simpozij:** vsi udeleženci delavnice, specialisti in specializanti kirurgije in sorodnih strok, splošni zdravniki**Kotizacija:**

delavnica in simpozij 25000 SIT

samo simpozij 5000 SIT, vplačilo možno tudi na mestu

Kotizacijo nakazati na račun št. 50100-603-43619-05-102-95, HBS d.o.o. Ljubljana, z oznako »2. Kirurška delavnica – ŽELODEC«

**Organizator:****Prof. dr. Stane Repše,**

Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7

**Prijave in informacije:****ga. Marija Lutar,** Tajništvo Kirurških klinik,

Klinični center, tel.: 061/316-268, fax.: 061/316-096

**Termin za prijavo udeležbe na delavnici:**do **1. 10. 1994**, oziroma do zasedbe mest (število je omejeno na 30)**Termin za prijavo udeležbe na simpoziju:**zaželjeno do **1.10.1995**, ni omejitve števila udeležencev**Termin za prijavo referata na simpoziju:**do **10. 9. 1995** s povzetkom referata (do 20 vrstic na A4 formatu s podatki avtorjev in ustanove)

Zdravniška zbornica Slovenije bo udeležbo na delavnici in na simpoziju upoštevala pri podaljševanju licence.

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

**KLINIKA ZA ENDOKRINOLOGIJO IN BOLEZNI PRESNOVE  
KLINIČNI CENTER  
INTERNE KLINIKE LJUBLJANA**

prireja

v zdravilišču Terme Zreče od 22. do 24. septembra 1995 šolo za praktično in racionalno obravnavo bolnika z osteoporozo. Delo v šoli bo organizirano v obliki splošnih uvodnih predavanj in vajalnic, zato je udeležba omejena.

## PRAKTIČNI PRISTOP K BOLNIKU Z OSTEOPOROZO

### PROGRAM

**Petek, 22. 09. 95**

18.00	<b>A. Kocijančič</b>	Dobrodošlica predsedujočega
18.15	<b>I. Švab</b>	Epidemiologija osteoporoze s poudarkom na pojavnost osteoporotičnih zlomov
18.50	<b>B. Salobir</b>	Diagnostika osteoporoze

**Sobota, 23. 07. 95**

09.00	<b>U. Gantar-Rott</b>	Sekundarna osteoporozna
09.35	<b>A. Kocijančič</b>	Zdravljenje osteoporozna
10.40		<b>Vajalnica I</b>
11.45		<b>Vajalnica II</b>

**Nedelja, 24. 09. 95**

09.00		<b>Vajalnica III</b>
10.05		<b>Vajalnica IV</b>
11.30	<b>Vsi predavatelji</b>	Okrogla miza
12.15	<b>A. Kocijančič</b>	Zaključek

#### Vsebine vajalnic:

- klinični primeri
- biokemični markerji in diagnostične tehnike
- prehrana in telesna aktivnost pri bolnikih z osteoporozo
- racionalno zdravljenje osteoporozna

**Kotizacija** 50.000,00 SIT vključuje dva polna penziona v hotelu Dobrava, izlet, udeležbo na vseh strokovnih in športno-rekreativnih aktivnostih in spremne materiale.

#### Prijavnico pošljite na naslov:

KLINIKA ZA ENDOKRINOLOGIJO IN BOLEZNI PRESNOVE  
Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Položnico za vplačilo kotizacije prejmete po pošti.

### PRIJAVNICA

Prijavljam se za podiplomsko šolo **PRAKTIČNI PRISTOP K BOLNIKU Z OSTEOPOROZO**.

Ime in priimek \_\_\_\_\_

Ustanova \_\_\_\_\_

Naslov \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_ Podpis \_\_\_\_\_

**MEDICINSKA FAKULTETA  
KATEDRA ZA PEDIATRIJO**

bo organizirala

**XIV. DERČEVE DNEVE**

za vse kolegice in kolege, ki delajo v otroškem in mladinskem zdravstvu.

Ob tej priložnosti Vas ponovno vljudno vabimo k nadaljevanju podiplomskega izpopolnjevanja iz pediatrije.

**XIV. DERČEVI DNEVI bodo potekali  
v petek 14. in soboto 15. junija 1996**

**V PREDAVALNICI MEDICINSKE FAKULTETE V LJUBLJANI, Korytkova ul. 2**

**TEME**

**Petek, 14. junija 1996 popoldne**

- Pediatrična hemato-onkologija

**Sobota, 15. junija 1996 dopoldne in popoldne**

- Pediatrična nevrologija
- Strokovna tema pediatričnih dispanzerjev
- Strokovna tema pediatrov v privatni praksi

Način podiplomskega izpopolnjevanja, ki se je pričelo v šolskem letu 1991/92 pod imenom SPIP, se bo od leta 1995 nadaljevalo enkrat letno, praviloma v juniju, pod tradicionalnim imenom »Derčevi dnevi«.

Prireditve bo upoštevana za podaljšanje licence zdravnikom. Na voljo bo knjiga z natisnjenimi predavanimi prispevki. Dodatne informacije v zvezi s XIV. Derčevimi dnevi lahko dobite vsak delavnik v tajništvu Pediatrične klinike v Ljubljani, Vrazov trg 1 osebno ali po telefonu na številko (061) 320 887 ali (061) 13 24 124, interna številka 224 ali telefaxu na številko (061) 310 246, vsak delovni dan med 8.30 in 13.30.

*Asist. mag. Borut Bratanič, dr. med.*

**PRIJAVNICA**

Podpisana/i \_\_\_\_\_  
(ime) (priimek)

Naslov \_\_\_\_\_  
(mesto, ulica, številka)

Zaposlen/a v \_\_\_\_\_  
(naziv, naslov ustanove)

se prijavljam na XIV. Derčeve pediatrične dneve.

Datum \_\_\_\_\_ Podpis \_\_\_\_\_

Izpolnjeno prijavnico prosimo čim prej pošljite na naslov: Tajništvo Pediatrične klinike, KC  
Vrazov trg 1  
61104 Ljubljana

## UČNA DELAVNICA O SPORAZUMEVANJU MED ZDRAVNIKOM IN BOLNIKOM

Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za splošno medicino v zadnjih štirih mesecih letošnjega leta prireja štiri učne delavnice, kjer bomo obravnavali problematiko sporazumevanja med bolnikom in zdravnikom.

### Učne delavnice bodo:

od 5. do 9. 9. 1995 v Gozd Martuljku (mednarodna)

od 5. do 7. 10. 1995 v Bovcu

od 9. do 11. 11. 1995 v Postojni

od 8. do 10. 12. 1995 v Radencih

Kotizacijo 16.000,00 SIT za eno delavnico nakažite na žiro račun 50101-678-48620 sklic. na št. 20400 ZZD – Slovensko zdravniško društvo s pripisom Učne delavnice SSM.

Rok prijave je 15. 8. 1995.

Podrobnejše informacije posreduje asist. dr. Igor Švab, Inštitut za varovanje zdravja, Trubarjeva 2, 61000 Ljubljana, telefon: 061 13 24 259. V nadaljevanju je prijavnica za prijavo na želeni termin in kraj učne delavnice.

### PRIJAVNICA

Priimek in ime: \_\_\_\_\_

Strokovni naziv: \_\_\_\_\_

Ustanova: \_\_\_\_\_

Telefon/faks: \_\_\_\_\_

Želim se udeležiti delavnice v: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Podpis: \_\_\_\_\_

Prijavnico pošljite na naslov: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za splošno medicino, Komenskega 4, 6100 Ljubljana.

## VABILO NA XIV. TEK ZDRAVNIKOV »PO ROŽNIKU«

XIV. tek zdravnikov »Po Rožniku« bo izjemoma **soboto 14. 10. 1995** (in ne 7. 10. zaradi Havajskega triatlona in gorskega teka na Šmarno goro) s štartom ob 11. uri v Tivoliju, Ljubljana, ob robu parkirišča v bližini kopališča Tivoli. Proga bo enaka kakor vsa leta: 6 km za ženske in 7,5 km za moške. Štartnina: 500,00 SIT.

Tekmovalci in tekmovalke bodo razporejeni v naslednje kategorije:

- Ženske: A – letnik 1956 in mlajše  
B – letnik 1955 in starejše
- Moški: A – letnik 1956 in mlajši  
B – letnik 1955 do 1946  
C – letnik 1945 do 1936  
D – letnik 1935 in starejši

Ekipno lahko sodelujejo zdravniška društva, bolnišnice, zdravstveni domovi, itd.

Zmagovalna ekipa prejme prehodni pokal, najbolje uvrščeni v posamičnih kategorijah pa kolajne.

Letošnji pogovor z naslovom »Priprava na maraton« bo vodil prof. Janez Penca.

Prijave in štartnino bomo sprejemali uro pred štartom.

Tajnik organizacijskega odbora: **dr. Anton Grad**



## 14. mednarodni kongres za biometeorologijo

1. do 8. septembra 1996  
Ljubljana, Slovenija

Glavna tema kongresa:

### Vpliv vremena in klimatskih sprememb na biosfero

Delo kongresa bo potekalo preko številnih študijskih skupin Mednarodne zveze za biometeorologijo (ISB), ki pokriva različna področja v okviru naslednjih glavnih tem:

- Poljedelstvo, klima in gozdarstvo
- Fenologija
- Biološki ciklusi in fotoperiodičnost
- Osnovni adaptacijski mehanizmi
- Prilagajanje živali na ekstremno okolje
- Klimat, zbolewnost in smrtnost
- Biometeorologija in človekovo obnašanje
- Adaptacije na ekstremno okolje pri človeku
- Mestni klimat in kakovost zraka
- Klimat v stavbah in kakovost zraka
- Aplikacija in omejitve različnih scenarijev glede spremembe klimata
- Skupno medregionalno raziskovanje dejavnikov, ki vplivajo na zdravje človeka
- Percepcija klimata in odločanje
- Bioelektričnost in biomagnetizem

Delo kongresa bo organizirano na plenarnih zasedanjih s povabljenimi gosti, kratkimi predstavitvami in posterskimi sejami. Med konresom bo razstava opreme in znanstvene literature.

Konres bo v Kulturnem in kongresnem centru Cankarjev dom Ljubljana.

Pozivamo aktivne udeležence, da pošljejo kratek izvleček z okrog 30 besed in tudi prijave v septembru 1995 na naslov: prof.dr. Andrej Hočevnar, University of Ljubljana, Jamniklarjeva 101, 61000 Ljubljana, Fax: +386 61 123 10 88.

### SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO SEKCIJA ZA PREVENTIVNO MEDICINO

## STROKOVNO SREČANJE SEKCIJE ZA PREVENTIVNO MEDICINO

17. - 18. 11. 1995

Izobraževalni center za zaščito in reševanje Republike Slovenije

### PRVO OBVESTILO

#### TEME

1. Metodologija priprave strokovnih podlag za plan zdravstvenega varstva
2. Nacionalni program zdravstvene informatike
3. Cepljenje - ocena sedanje organizacije cepljenja in predlog nadaljnjih aktivnosti
4. Predstavitev Republiškega centra za obveščanje in obstoječih baz podatkov

Srečanje bo potekalo v obliki predavanj vabljenih predavateljev.

Načrtujemo okrogle mize za posamezna področja z aktivnimi prispevki udeležencev srečanja.

# SIMPOZIJ O MULTIPLI SKLEROZI

in

## 11. PREDAVANJE V SPOMIN DR. JANEZA FAGANELA

Ljubljana, 6.–7. oktober 1995

### Organizator

Klinični center Ljubljana  
Inštitut za klinično nevrofiziologijo

### V sodelovanju z

Nevrološko kliniko, Klinični center  
in  
Inštitutom za rehabilitacijo, Ljubljana

### S pomočjo

Ministrstva za znanost in tehnologijo Republike Slovenije  
Fundacije za obnovitveno nevrologijo Vivian L. Smith, Houston, Teksas, ZDA  
in

Slovenskega Društva multiple skleroze

## PRVO OBVESTILO

### PRELIMINARNI PROGRAM

#### Petek, 6. oktober 1995

9.00		Otvoritev simpozija
9.15	<i>Ian McDonald</i> (London)	11. predavanje v spomin dr. Janeza Faganela: Klinični in patološki opis razvoja multiple skleroze
10.00		Odmor
10.30	<i>Miro Denišlič</i> (Ljubljana)	Zadreg pri diagnosticiranju multiple skleroze
10.45	<i>Mojca Kambič-Budkovič</i> (Ljubljana)	Klinične karakteristike benigne oblike multiple skleroze
10.55	<i>Milica Trbojevič</i> (Zagreb)	Odkrivanje oligoklonskih IgG – lastna metoda
11.05	<i>Martin Čerk, Tomaž Kregar, Miha Škrbec, Maksimiljan Kadivec, Nuška Pečarič</i> (Ljubljana)	Nevroradiološki pregledi bolnikov z multiplo sklerozo
11.20	<i>Tine S. Prevec</i> (Ljubljana)	Pomen elektrofizioloških metod za vrednotenje sprememb pri bolnikih z multiplo sklerozo
11.35		Razpravljanje
12.30		Kosilo
14.00	<i>Beatrika Končan-Vračko</i> (Ljubljana)	Epidemiologija multiple skleroze v Sloveniji
14.15	<i>Andras Guseo</i> (Székesfehérvár)	Epidemiologija multiple skleroze v Srednji Evropi
14.30		Razpravljanje
14.40	<i>Eva Havrdová</i> (Praga)	Citokini pri multipli sklerozi
14.55	<i>Alojz Ihan</i> (Ljubljana)	Imunsko ozadje multiple skleroze
15.10		Razpravljanje
16.20		Odmor
16.45		Predstavitve prijavljenih del

#### Sobota, 7. oktober 1995

8.30	<i>Alan J. Thompson</i> (London)	Daljnoročna obravnava multiple skleroze
9.10	<i>Ian McDonald</i> (London)	Novo v zdravljenju bolnikov z multiplo sklerozo
9.40	<i>Clare J. Fowler</i> (London)	Motnje delovanja sečnika in njihova obravnava pri bolnikih z multiplo sklerozo
10.00	<i>Marko Hawlina, Brigita Dernovšek-Olup</i> (Ljubljana)	Primerjava raznih načinov zdravljenja optičnega nevritisa
10.10		Razpravljanje
10.30		Odmor

- 11.00 **Pierre Ketelaer**  
(Melsbroek – Bruxelles) Evropske biomedicinske in zdravstvene raziskave v zvezi z rehabilitacijo bolnikov z multiplo sklerozo
- 11.20 **Alojz Ješelnik** (Ljubljana) Pomen Društva multiple skleroze pri organizaciji zdravstvenega skrbstva za bolnike z multiplo sklerozo v Sloveniji
- 11.35 **Milan R. Gregorič, Marta Petelin-Suhadolnik** (Ljubljana) Kvantitativna analiza motoričnih funkcij pri bolnikih z multiplo sklerozo
- 11.50 **Marta Petelin-Suhadolnik, Alenka Primožič, Dejana Zajc, Dare Kovačič, Beatrika Končan** (Ljubljana) Timski pristop Inštituta za rehabilitacijo v Ljubljani k celostni skrbi za bolnike z multiplo sklerozo
- 12.00 **Jadwiga Hajewska-Kosi, Alenka Košir, Tanja Dobnik, Ivanka Petrovič** (Topolšica) Rehabilitacija, posebej fizikalna terapija bolnikov z multiplo sklerozo v Topolšici
- 12.10 Razpravljanje
- 12.30 Zaključek

## SPLOŠNE INFORMACIJE

**Naslov organizatorja:** **Prof. dr. David B. Vodusek**

Klinični center  
Inštitut za klinično nevrofiziologijo  
Zaloška 7, 61105 Ljubljana  
Telefon: (061) 316-152  
Faks: (061) 302-771

**Kotizacija:** 100 DEM v tolarški protivrednosti, plačljiva vnaprej na žiro račun št. 51300-678-21574 (za simpozij)  
Naslov: Društvo multiple skleroze  
Dolenjska cesta 43, 61000 Ljubljana

**Programski odbor:** Miro Denišlič, Milan Gregorič, Marko Hawlina, Mojca Kambič-Budkovič, Beatrika Končan-Vračko, Tine S. Prevec, Alan J. Thompson, David B. Vodusek (predsednik)

**Organizacijski odbor:** Milan Gregorič, Alojz Ješelnik, Beatrika Končan-Vračko, Simon Podnar, Zoran Rodi, David B. Vodusek (predsednik), Tone Žakelj (tajnik), Stane Žigon

**Znanstveni odbor za spominska predavanja:** Milan R. Dimitrijevič, Vinko V. Dolenc, Milan Gregorič, Martin Janko, Tomaž Pogačnik, Igor Ravnik, Erik Stålberg, Jože V. Trontelj (predsednik), David B. Vodusek, Janez Zidar

**Jezik:** Angleški

Izvleček svojega prispevka pošljite najkasneje do 31. avgusta 1995.

Udeležbo na simpoziju bo Zdravniška zbornica Slovenije upoštevala pri podaljševanju licenc.

## FTIZIOPNEVMOLOŠKA SEKCIJA SZD

organizira

### letno konferenco

v Strunjanu 15. in 16. decembra 1995.

**Informacije:** doc.dr. Stanislav Šuškovič, predsednik Ftiziopnevmološke sekcije, Inštitut za pljučne bolezni in TBC, 64204 Golnik.



# PRVO OBVESTILO

## ORTOPEDSKA KLINIKA

organizira

### XIII. ORTOPEDSKE DNEVE

Ljubljana 10.–11. november 1995

## BOLEZNI KOLČNEGA SKLEPA PRI ODRASLEM

Velika predavalnica Medicinske fakultete v Ljubljani

v petek 10. novembra in soboto 11. novembra 1995

### PRELIMINARNI PROGRAM

Petek, 10. november 1995

16.00–19.30

*V. Antolič*  
*L. Šimnic*

*F. Srakar*  
*F. Srakar*

*M. Ponikvar*

*V. Pavlovčič*  
*J. Brecelj*  
*A. Tomažič*  
*M. Kralj*

#### Uvod

Anatomija in biomehanika kolčnega sklepa

Artroza kolka: etiologija, klinična slika, diagnostika, artroskopija in klinični pregled

Sklepni hrustanec in njegov metabolizem

Motnje v razvoju kolka in bolezni, ki pogojujejo razvoj sekundarne artroze

Operativni posegi na medenici in proksimalnem femorju kot preventiva sekundarne artroze

Aseptična nekroza femoralne glave in terapija

Vnetje kolka

Konzervativno zdravljenje artroze kolka

Operativni posegi pri začetni artrozi kolka

Sobota, 11. november 1995

9.00–12.30

*B. Koritnik, O. Zupanc*  
*S. Herman*  
*M. Splival, D. Radosavljevič*  
*F. Vrevc*  
*B. Baebler, J. Kurnik*  
*M. Čuček, R. Stok*  
*S. Herman*

#### Artroplastika kolka

Cementne endoproteze

Necementne endoproteze

Omajanja endoprotez in terapija

Posttravmatska stanja v predelu kolka in terapija

Tumorji v predelu kolka

Bolezni kolka pri ledvični odpovedi

Poklicna usmeritev in ocenjevanje delazmožnosti pri okvarah v predelu kolka

Moderator: prof. dr. S. Herman, dr. med.

Za organizacijski odbor: as. Marko Kralj, dr. med.

**Kotizacija** za XIII. ortopedске dneve je 20.000,00 SIT.

Udeležba na podiplomskem izpopolnjevanju bo upoštevana ob podaljšanju licence zdravnikov.

Organizator bo poravnal stroške Zdravniški zbornici Slovenije za podaljšanje licence.

V kotizacijo je všteti Zbornik predavanj XIII. ortopedskih dnevov, ki ga bodo udeleženci prejeli neposredno pred začetkom predavanj.

**Informacije** v zvezi z organizacijo XIII. ortopedskih dnevov dobite pri g. Justin na tel.: (061) 13-13-113 int. 26-55.

Prijavnice s potrdilom o plačani kotizaciji pošljite na naslov:

as. Marko Kralj

Ortopedska klinika

Zaloška 9

61000 Ljubljana

Namestitev: Hoteli v Ljubljani.

Družabni program: Slavnostna večerja v petek 10. novembra, okrepčila med odmori.

# PRIJAVNICA

## XIII. ORTOPEDSKI DNEVI

Ljubljana, 10.–11. november 1995

Priimek in ime \_\_\_\_\_

Naslov \_\_\_\_\_

Ustanova \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

Tel./fax \_\_\_\_\_ Podpis \_\_\_\_\_

Prijavnica velja le skupaj s priloženim potrdilom o plačani kotizaciji. Kotizacijo 20.000,00 SIT nakažite na ŽR Ortopedske sekcije št.: 50103-678-78144 s pripisom »XIII. ortopedski dnevi 95«.



**SLOVENSKO DRUŠTVO HOSPIC**

vabi na seminar

## SPREMLJANJE HUDO BOLNIH IN UMIRAJOČIH

**Program:** Moje izkušnje z umirajočimi  
 Kaj umirajoči najbolj potrebuje  
 Proces umiranja  
 Komunikacija  
 Kako ravnamo z »resnico« ob umirajočem bolniku  
 Kaj pomeni upati z umirajočim  
 Kje naj bi ljudje umirali  
 Pomoč družini umirajočega  
 Kako ravnamo ob smrti  
 Spremljanje žalujočih

Seminar je namenjen svojcem in prijateljem hudo bolnih in umirajočih, zdravstvenemu osebju in vsem, ki jih to zanima. Zainteresirani lahko izbirajo med dvema jesenskima terminoma, in sicer

**14. 10 1995 in 11. 11. 1995**

od 9. do 17. ure v klubskem prostoru Doma upokojencev Center – Tabor, Tabor 10, Ljubljana.

Število udeležencev je omejeno, zato prosimo, da se prijavite pisno ali po telefonu na naslov:

Slovensko društvo hospic  
 Neubergerjeva 4  
 61000 Ljubljana  
 tel. (061) 13 71 284

Strokovni prispevek/Professional article

# POMEN NEKATERIH TUMORSKIH MARKERJEV V RAZLIKOVANJU MED BENIGNIMI IN MALIGNIMI TUMORJI JAJČNIKOV

## THE ROLE OF SOME TUMOR MARKERS IN DISTINGUISHING BETWEEN BENIGN AND MALIGNANT OVARIAN TUMORS

Iztok Takač, Borut Gorišek, Darja Arko

Oddelek za ginekologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62101 Maribor

Prispelo 1994-09-16, sprejeto 1994-11-12; ZDRAV VESTN 1995; 64: 419-22

**Ključne besede:** alfa-fetoprotein; beta-2-mikroglobulin; ovarijski karcinomski antigen 125; feritin; tumorji jajčnikov

**Key words:** alpha-fetoprotein; beta-2-microglobulin; ovarian carcinoma antigen 125; ferritin; ovarian tumors

**Izvleček** – Izhodišča. Skušali smo ugotoviti uporabnost nekaterih tumorskih markerjev v razlikovanju med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov.

**Abstract** – Background. The authors attempted to establish the applicability of some tumor markers in distinguishing between benign and malignant ovarian tumors.

Metode. V vzorcih periferne venske krvi bolnic z benignimi (N=15) in primarnimi malignimi tumorji jajčnikov (N=14) smo pred operacijo določili hitrost sedimentacije eritrocitov (HSE) in koncentracije alfa-fetoproteina (AFP), beta-2-mikroglobulina (B2M), ovarijskega karcinomskega antigena (CA 125) ter feritina.

Methods. Before surgery, the peripheral venous blood samples of patients with benign (N = 15) and primary malignant ovarian tumors (N = 14) were examined for erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the concentrations of alpha-fetoprotein (AFP), beta-2-microglobulin (B2M), ovarian carcinoma antigen (CA 125) and ferritin.

Rezultati. HSE je bila povišana pri 60,0 % bolnic z benignimi in 85,7 % bolnic z malignimi tumorji jajčnikov, kar je statistično značilna razlika ( $t = 2,07, p < 0,05$ ) in daje občutljivost 85,7 %, specifičnost 40,0 % in pozitivno napovedno vrednost 57,1 %. AFP je bil pri vseh bolnicah z benignimi tumorji v območju normalnih vrednosti, povišan je bil pri 7,1 % malignih tumorjev, kar ni statistično značilna razlika ( $T1 = 216, p > 0,05$ ) in daje občutljivost 7,1 %, specifičnost 100,0 % in pozitivno napovedno vrednost 100,0 %. Dvig B2M nad normalo je bil prisoten pri 33,3 % benignih in 41,7 % malignih tumorjev, kar ni statistično značilna razlika ( $t = 0,48, p > 0,05$ ) in daje občutljivost 41,7 %, specifičnost 66,7 % in pozitivno napovedno vrednost 50,0 %. CA 125 je bil povišan pri 26,7 % benignih in 57,1 % malignih tumorjev, kar je statistično značilna razlika ( $T1 = 269, p < 0,05$ ) in daje občutljivost 57,1 %, specifičnost 73,3 % in pozitivno napovedno vrednost 66,7 %. Feritin je bil povišan pri 20,0 % benignih in 57,1 % malignih tumorjev, kar ni statistično značilna razlika ( $t = 1,22, p > 0,05$ ) in daje občutljivost 57,1 %, specifičnost 80,0 % in pozitivno napovedno vrednost 72,7 %.

Results. ESR was increased in 60.0 % of the patients with benign and in 85.7 % of those with malignant ovarian tumors, which is a statistically significant difference ( $t = 2.07, p < 0.05$ ) and gives a sensitivity of 85.7 %, a specificity of 40.0 % and a positive predictive value of 57.1 %. In all patients with benign tumors, AFP was within normal limits, but was increased in 7.1 % of patients with malignant tumors, which is not statistically significant ( $T1 = 216, p > 0.05$ ) and gives a sensitivity of 7.1 %, a specificity of 100.0 % and a positive predictive value of 100.0 %. An increase in B2M occurred in 33.3 % of patients with benign and in 41.7 % of those with malignant tumors, which is not statistically significant ( $t = 0.48, p > 0.05$ ) and gives a sensitivity of 41.7 %, a specificity of 66.7 % and a positive predictive value of 50.0 %. CA 125 was increased in 26.7 % of patients with benign and in 57.1 % of those with malignant tumors, which is statistically significant ( $T1 = 269, p < 0.05$ ) and gives a sensitivity of 57.1 %, a specificity of 73.3 % and a positive predictive value of 66.7 %. Serum ferritin was increased in 20.0 % of benign and in 57.1 % of malignant tumors, which is a statistically non-significant difference ( $t = 1.22, p > 0.05$ ) and gives a sensitivity of 57.1 %, a specificity of 80.0 % and a positive predictive value of 72.7 %.

Zaključki. Pri razlikovanju med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov so HSE, AFP, CA 125 in feritin nekoliko zaneslivejši od B2M, vendar nobena od teh metod samostojno ne omogoča opredeljitve narave tumorjev.

Conclusions. In distinguishing between benign and malignant ovarian tumors, ESR, AFP, CA 125 and ferritin are slightly more reliable than B2M, but independently not one of these methods offers the possibility of defining the nature of tumors.

## Uvod

Tumorji jajčnikov niso zelo pogosta bolezen. Grgurevič in sod. navajajo, da se razvijejo pri 3 do 5 % žena in da so pred generativnim obdobjem maligni v 20 %, v generativnem obdobju v 33 % in po 60. letu v 50 % (1). Medtem ko benigni tumorji jajčnika zelo redko resno ogrožajo zdravje ali celo življenje bolnice, pomeni prisotnost malignoma žal še vedno prebogosto sočenoje z bistveno spremembo kakovosti in dolžine življenja. Rak jajčnikov ima najslabšo prognozo med ginekološkimi malignomi (2). Zaradi kasnega odkrivanja in slabih rezultatov zdravljenja petletno preživetje pogosto ne presega 25 % (3). V Sloveniji smo med letoma 1978 in 1987 registrirali 1281 novih bolnic s to boleznijo, kar je 4,9 % vseh malignomov pri ženskah (4).

Še vse prebogosto se dogaja, da se narava tumorjev jajčnikov ugotovi šele med operacijo, ali kar je še slabše, nekaj dni ali tednov po njej, ko histopatolog pregleda parafinske rezine. Ker je splošno znano, da je preživetje bolnic z malignomom jajčnika odvisno od vrste in temeljitosti operativnega posega, je pomembno, da naravo tumorja ugotovimo še pred operacijo. Samo v tem primeru lahko pravilno načrtujemo preoperativne preiskave, pripravimo bolnico na poseg, sestavimo izkušeno ekipo operaterjev in izberemo primeren način operacije. Slednje je še posebno pomembno pri vse popularnejših laparoskopskih posegih.

Za ugotavljanje narave tumorjev jajčnikov imamo na voljo široko paleto bolj ali manj agresivnih preiskav. Širina palete kaže, da nobena preiskava zaenkrat ni dovolj zanesljiva. Zato smo še vedno prebogosto v zadregi, ko načrtujemo operativni poseg.

Med številnimi preiskavami, ki se dandanes uporabljajo za ugotavljanje narave tumorjev, je tudi ugotavljanje in določanje koncentracije tumorskih markerjev v krvi bolnic. Tumorski markerji so makromolekule, ki se nahajajo na površini celične membrane ali v celicah tumorjev. Mnogi so prisotni v fetalnih tkivih, nekateri pa so biološko aktivni. Lahko se sproščajo v telesne tekočine, kjer jih ugotavljamo in merimo njihove koncentracije.

Strokovnjaki najdejo vsako leto nekaj novih tumorskih markerjev, vendar doslej še niso našli takšnega, ki bi bil specifičen za maligne tumorje jajčnikov. Prav to je razlog, da se z namenom čim natančnejšega ugotavljanja narave tumorjev še pred operativnim posegom pogosto določa večje število tumorskih markerjev vzporedno.

## Bolnice in metode

V prospektivni raziskavi smo v preoperativno odvzetih vzorcih periferne venske krvi bolnic z benignimi (N=15) in primarnimi malignimi tumorji jajčnikov (N=14) določili hitrost sedimentacije eritrocitov (HSE) in koncentracijo tumorskih markerjev alfa-fetoproteina (AFP), beta-2-mikroglobulina (B2M), ovarijskega karcinomskega antigena (CA 125) ter feritina.

Bolnice z benignimi tumorji so bile stare od 15 do 83 let, s srednjo vrednostjo  $48,5 \pm 19,7$  leta ( $\bar{x} \pm SD$ ). Nekoliko starejše so bile bolnice z malignimi tumorji, saj so bile stare od 18 do 83 let, s srednjo vrednostjo  $51,4 \pm 19,2$  leta ( $\bar{x} \pm SD$ ), vendar razlika med skupinama ni statistično značilna ( $t = 0,40$ ,  $p > 0,05$ ). Tabela 1 prikazuje histopatološke izvide benignih, tabela 2 pa malignih tumorjev jajčnikov. Med malignimi tumorji so bili 4 (28,6 %) v I. ali II. stadiju, 10 (71,4 %) pa v III. ali IV. stadiju bolezni.

HSE smo določali na vzorcih venske krvi, razredčene s 3,8 % natrijevim citratom po metodi, ki je pri nas na splošno v uporabi (5). Za normalno smo smatrali vrednost HSE do vključno 15 mm/h. Vrednosti AFP, B2M, CA 125 in feritina v serumu smo določali s pomočjo MEIA (Microparticle enzyme immunoassay) testa Imx, Abbott Laboratories, USA. Zgornja normalna vrednost za AFP je 15,0 ng/mL, za B2M 1,9 mg/L, za CA 125 35,0 U/mL in za feritin pred menopavzo 81, po menopavzi pa 186 µg/L.

Zaradi majhnih vzorcev smo za ugotavljanje razlike med njimi uporabili v primeru enakih varianc test t, v primeru različnih varianc pa test vsote rangov po Wilcoxonu. Predpostavko o enakih

Tab. 1. Histopatološki izvidi benignih tumorjev jajčnikov.

Tab. 1. Histopathologic findings in benign ovarian tumors.

Histopatološki izvid Histopathologic findings	Število Number	%
Cystadenoma serosum	4	26,7
Cystadenoma mucinosum	6	40,0
Teratoma maturum	5	33,3
Skupaj Total	15	100,0

Tab. 2. Histopatološki izvidi malignih tumorjev jajčnikov.

Tab. 2. Histopathologic findings in malignant ovarian tumors.

Histopatološki izvid Histopathologic findings	Število Number	%
Cystadenocarcinoma serosum	8	57,2
Cystadenocarcinoma mucinosum	4	28,6
Carcinoma dedifferentiatum	1	7,1
Teratoma malignum	1	7,1
Skupaj Total	14	100,0

varianc smo preverjali s testom F. Izračunali smo tudi občutljivost, specifičnost in pozitivno napovedno vrednost vsake laboratorijske preiskave za ugotavljanje malignih tumorjev jajčnikov.

## Rezultati

Mejne in srednje vrednosti laboratorijskih preiskav pri bolnicah z benignimi tumorji jajčnikov prikazuje tabela 3, tabela 4 pa enake vrednosti pri bolnicah z malignimi tumorji.

HSE pri bolnicah z malignimi tumorji jajčnikov je bila statistično značilno višja kot pri bolnicah z benignimi tumorji ( $t = 2,07$ ,  $p < 0,05$ ). V skupini z malignomom je bila višja od 15 mm/h pri 12 (85,7 %), nižja pa pri 2 (14,3 %) bolnicah. Bolnice z benignimi tumorji so imele povišano HSE v devetih primerih (60 %), normalno pa v šestih primerih (40,0 %). HSE nad 15 mm/h daje občutljivost za ugotavljanje malignih tumorjev jajčnikov 85,7 %, specifičnost 40,0 % in pozitivno napovedno vrednost 57,1 %.

Serumske koncentracije AFP se med obema skupinama bolnic niso statistično značilno razlikovale ( $T1 = 216$ ,  $p > 0,05$ ). Pri malignih tumorjih so bile vrednosti AFP nad normalno pri enem (7,1 %), v normalnem območju pa pri 13 (92,9 %) bolnicah. Vse bolnice (100,0 %) z benignimi tumorji so imele vrednosti AFP v normalnem območju. Vrednosti AFP nad 15,0 ng/mL dajejo občutljivost za ugotavljanje malignomov jajčnikov 7,1 %, specifičnost 100,0 % in pozitivno napovedno vrednost 100,0 %. Tudi v serumskih koncentracijah B2M ni bilo statistično značilne razlike med obema skupinama bolnic ( $t = 0,48$ ,  $p > 0,05$ ). Bolnice z malignomom so imele B2M povišan v petih (41,7 %), normalnega pa v sedmih (58,3 %) primerih. V skupini z benignimi tumorji je bil B2M povišan pri 5 (33,3 %), normalen pa pri 10 (66,7 %) bolnicah. Vrednosti B2M nad 1,9 mg/L dajejo za ugotavljanje malignoma jajčnikov občutljivost 41,7 %, specifičnost 66,7 % in pozitivno napovedno vrednost 50,0 %. Serumske koncentracije CA 125 so bile v obeh skupinah statistično značilno različne ( $T1 = 269$ ,  $p < 0,05$ ). CA 125 je bil povišan pri 8 (57,1 %), normalen pa pri šestih (42,9 %) bolnicah z malignomom jajčnika. Pri bolnicah z benignimi tumorji je bil CA 125 povišan v štirih (26,7 %), normalen pa v 11 (73,3 %) primerih. Vrednosti CA 125 nad 35 U/mL dajejo občutljivost za ugotavljanje malignoma jajčnikov 57,1 %, specifičnost 73,3 % in pozitivno napovedno vrednost 66,7 %.

Serumske koncentracije feritina med obema skupinama bolnic se niso statistično značilno razlikovale ( $t = 1,22$ ,  $p > 0,05$ ). Feritin je bil povišan pri 8 (57,1 %), normalen pa pri šestih (42,9 %) bolnicah z malignomom. Med bolnicami z benignimi tumorji je bil povišan

Tab. 3. *Mejne in srednje vrednosti laboratorijskih preiskav pri bolnicah z benignimi tumorji jajčnikov (N=15).*Tab. 3. *Extreme and mean values of laboratory findings for the patients with benign ovarian tumors (N=15).*

Preiskava Examination	Najnižja vrednost Minimal value	Najvišja vrednost Maximal value	Srednja vrednost Mean value	SD
Hitrost sedimentacije eritrocitov (mm/h) Sedimentation rate (mm/h)	3	110	31,5	30,2
Alfa-fetoprotein (ng/mL) Alpha-fetoprotein (ng/mL)	1,0	6,7	3,1	1,5
Beta-2-mikroglobulin (mg/L) Beta-2-microglobulin (mg/L)	0,9	3,3	1,8	0,8
Ovarijski karcinomski antigen (U/mL) Ovarian carcinoma antigen (mg/L)	8,0	78,0	28,1	19,5
Feritin (µg/L) Ferritin (µg/L)	4,0	636,0	102,8	160,2

Tab. 4. *Mejne in srednje vrednosti laboratorijskih preiskav pri bolnicah z malignimi tumorji jajčnikov (N=14).*Tab. 4. *Extreme and mean values of laboratory findings for the patients with malignant ovarian tumors (N=14).*

Preiskava Examination	Najnižja vrednost Minimal value	Najvišja vrednost Maximal value	Srednja vrednost Mean value	SD
Hitrost sedimentacije eritrocitov (mm/h) Sedimentation rate (mm/h)	10	120	56,4	34,6
Alfa-fetoprotein (ng/mL) Alpha-fetoprotein (ng/mL)	1,1	38,6	5,4	9,6
Beta-2-mikroglobulin (mg/L) Beta-2-microglobulin (mg/L)	0,8	3,3	1,9	0,9
Ovarijski karcinomski antigen (U/mL) Ovarian carcinoma antigen (U/mL)	10,0	25.020,0	2103,2	6609,1
Feritin (µg/L) Ferritin (µg/L)	7,0	332,0	170,5	137,8

v 3 (20,0 %), normalen pa v 12 (80,0 %) primerih. Feritin v serumu nad 81 µg/L pred menopavzo in nad 186 µg/L po menopavzi daje občutljivost za ugotavljanje malignoma jajčnikov 57,1 %, specifičnost 80,0 % in pozitivno napovedno vrednost 72,7 %.

## Razpravljanje

HSE je nespecifična laboratorijska metoda, ki je povišana pri številnih akutnih in kroničnih vnetjih, tkivnih nekrozah, malignih tumorjih, infarktih ter anemijah (6). V naši raziskavi smo ugotovili, da je bila povišana pri večini bolnic z malignomom, prav tako pa pri več kot polovici bolnic z benignimi tumorji jajčnikov. Kljub relativno visoki občutljivosti (85,7 %) ima metoda nizko specifičnost (40,0 %) in pozitivno napovedno vrednost (57,1 %), kar pomeni, da bi na ta način spregledali 14,3 % bolnic z malignomom, pri 42,9 % bolnic s povišano HSE pa bi šlo za benigni tumor. Bohinjec navaja, da je HSE pri malignih novotvorbah v začetku pogosto v normalnem območju (7). Nizka HSE ni kazalnik omejenosti malignoma jajčnikov, saj je bila prisotna pri dveh bolnicah v zgodnji (I. in II. stadij) ter pri eni bolnici v kasni (III. in IV. stadij) fazi boleznii.

Z ugotavljanjem povišanega AFP bi malignom jajčnika spregledali v 92,9 %. V vseh primerih seroznih in mucinoznih karcinomov je

bil AFP v mejah normale, povišan je bil le v edinem primeru malignega teratoma. Barber navaja, da je AFP specifičen tumorski marker za endodermalne sinusne tumorje, embrionalne karcinome in maligne teratome jajčnikov (8). Ugotovili smo, da povišan AFP zelo zanesljivo (100,0 %) napoveduje prisotnost malignoma, kakor tudi da so vse bolnice z benignimi tumorji imele AFP v okviru normalnih vrednosti, vendar ga ne moremo uporabljati za ugotavljanje narave najpogostejših, to je seroznih in mucinoznih tumorjev. Smatramo, da B2M, protein celične površine, ki se sintetizira v ribosomih, nima večjega pomena v razlikovanju med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov. Pri malignomih so bile vrednosti B2M normalne v več kot polovici primerov, pri povišanih vrednostih pa so bili benigni in maligni tumorji prisotni v enakem deležu (50,0 %). Pappo in sod. so ugotovili, da lahko s pomočjo anti B2M protiteles zanesljivo razlikujejo med perifernimi nevroepiteliomi in nediferenciranimi nevroblastomi (9). Rezultati naše raziskave za tumorje jajčnikov tega ne potrjujejo.

CA 125 je bil povišan pri šestih od osmih seroznih in enem od štirih mucinoznih adenokarcinomov ter pri edinem nediferenciranem karcinomu jajčnika. Samo na osnovi tega markerja bi spregledali 42,9 % malignomov, v 33,7 % povišanih vrednosti pa malignom ne bi bil prisoten. Weiner in sodelavci navajajo občutljivost metode 82,0 % in specifičnost 61,0 % (10). Mi smo ugotovili nekoliko nižjo občutljivost (57,1 %) in višjo specifičnost (73,3 %), kar lahko pripišemo tudi velikosti našega vzorca, ki je bil manjši. Onetto in sodelavci navajajo v primeru benignih ginekoloških boleznii specifičnost 73,2 %, priporočajo pa večkratno zaporedno določanje tega markerja (11). Toftager in sodelavci so v raziskavi pri 112 bolnicah ugotovili lažno pozitivne izvide v do 41 % primerov in zaključujejo, da ima preoperativno določanje markerjev določen, vendar omejen pomen in da CA 125 ni primeren kot presejalna metoda za odkrivanje malignoma jajčnikov (12). Na osnovi povišanega feritina bi spregledali malignom jajčnika v 42,9 %, v 27,3 % pa bi šlo za benigni tumor. Yabushita in sod. navajajo povišane vrednosti feritina pri 63,4 % bolnic z malignomom jajčnikov (13). Naša raziskava je pokazala porast feritina pri 57,1 % malignomov. Gorišek in sod. so ugotovili značilen porast feritina pri bolnicah v napredovali fazi malignoma jajčnikov (14). Smatramo, da tudi ta marker ni dovolj zanesljiv za ugotavljanje narave tumorjev jajčnikov, saj ima kljub relativno visoki specifičnosti (80,0 %) premajhno občutljivost (57,1 %).

## Zaključki

S sodobnimi laboratorijskimi metodami lahko ugotavljamo prisotnost različnih tumorskih markerjev. Z izjemo AFP, ki je pokazal zelo visoko specifičnost in napovedno vrednost (100,0 %), je glavna pomanjkljivost določanja markerjev za razlikovanje med benignimi in malignimi tumorji jajčnikov nizka občutljivost, specifičnost in pozitivna napovedna vrednost. To velja tudi za HSE, ki sicer ni tumorski marker, temveč nespecifična laboratorijska metoda, ki se pogosto uporablja z namenom, ugotoviti malignost procesa. Zaradi pomanjkanja zanesljivejših preiskovalnih metod in pomena preoperativnega ugotavljanja narave tumorjev imajo HSE, AFP, CA 125 in feritin še vedno določeno, čeprav omejeno vlogo. Tega ne moremo trditi za B2M, saj praktično ne pripomore k ugotavljanju narave tumorjev. Priporočljivo je istočasno določanje več tumorskih markerjev in uporaba drugih razpoložljivih diagnostičnih metod, ki pripomorejo k večji zanesljivosti preoperativne opredelitve narave tumorjev jajčnikov.

## Literatura

1. Grgurevič M, Pavlič Z, Grizelj V, ed. Ginekologija. Zagreb: Jumena, 1987: 221-49.
2. Gorišek B. Metastaziranje ovarijskega raka v retroperitonealne bezgavke. Zdrav Vestn1993; 62: 89-91.
3. Kovačič J. Epidemiologija zločudnih tumorja ženskih spolnih organa. In: Kurjak A i sur. Ginekologija i perinatologija. Zagreb: Naprijed, 1989: 119-27.
4. Pompe Kim V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978-1987. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992: 73-5.

5. Bohinjec J. Hitrost sedimentacije eritrocitov in njen diagnostični pomen. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 397–400.
6. Vargazon B. Pomembnejše laboratorijske in druge preiskave pri boleznih hrbtenice in udov. In: Accetto B, ed. *Osnove internistične propedeutike*. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze Edvarda Kardelja v Ljubljani, 1987: 351–4.
7. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Ljubljana: Dopisna delavska univerza Univerzum, 1983: 40–5.
8. Barber HRK. *Ovarian carcinoma*. New York: Springer Verlag, 1993: 257–72.
9. Pappo AS, Douglass EC, Meyer WH, Marina N, Parham DM. Use of HBA 71 and anti-beta-2-microglobulin to distinguish peripheral neuroepithelioma from neuroblastoma. *Hum Pathol* 1993; 24: 880–5.
10. Weiner Z, Thaler I, Beck D, Rottem S, Deutsch M, Brandes JM. Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 159–62.
11. Onetto M, Bruzzone M, Conte PF et al. Evaluation of the ovarian cancer antigen, CA 125, as a tumor marker. *Oncology* 1989; 46: 117–22.
12. Toftager-Larsen K, Hording U, Dreisler A, et al. CA 125, placental alkaline phosphatase and tissue polypeptide antigen as preoperative serum markers in ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 33: 177–82.
13. Yabushita H, Sawaguchi K, Hieda S, et al. Clinical usefulness of sialylSSEA-1 antigen as tumor marker for ovarian carcinoma as compared with CA 125, CA 19-9, TPA, IAP, CEA and ferritin. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1989; 41: 217–24.
14. Gorišek B, But I. Tumorski markeri u ovarijskom karcinomu. *Naše trogodišnje iskustvo*. *Gynaecol Perinatol* 1992; 1: 189–92.

#### V tej številki so sodelovali:

Ildiko Agoston, študentka medicine, Semmelweisova medicinska fakulteta v Budimpešti, Madžarska

Darja Arko, dr. med., specialistka ginekologinja in porodničarka, Oddelek za ginekologijo, SB Maribor

asist. Borut Bratanič, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana

dr. Peter Boyle, direktor, Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milano, Italija

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

Bogdan Čizmarevič, dr. med., specialist otorinolaringolog in specialist maksilofacialne kirurgije, Oddelek za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, SB Maribor

prim. Janko Držičnik, dr. med., specialist kirurg, Maribor

prof. dr. Jože Drinovec, dr. med., specialist internist, Krka Ljubljana

asist. Vojko Flis, dr. med., specialist kirurg, Oddelek za žilno kirurgijo, SB Maribor

prof. prim. dr. Edvard Glaser, dr. med., specialist transfuziolog, Maribor

mag. Marjana Glaser, dr. med., specialistka internistka, Hematološki oddelek, SB Maribor

prim. dr. Borut Gorišek, dr. med., specialist ginekolog in porodničar, Oddelek za ginekologijo, SB Maribor

Radovan Hojs, dr. med., specialist internist, Oddelek za nefrologijo, SB Maribor

Tanja Hojs-Fabjan, dr. med., specialistka nevrologinja, Oddelek za nevrološke bolezni, SB Maribor

prof. dr. Gojmir Južnič, dr. med., Ljubljana

mag. Borut Kovačič, dipl. biol., Odsek za humano reprodukcijo in endokrinologijo, Ginekološki oddelek, SB Maribor

prim. Bogdan Leskovic, dr. med., specialist internist, Ljubljana

Anton Lobnik, dr. med., specialist internist, Oddelek za kardiologijo in angiologijo, SB Maribor

Jože Matela, dr. med., specialist radiolog, Oddelek za radiologijo, SB Maribor

prof. Ivan Matko, dr. med., specialist internist, Ljubljana

Božidar Mrda, dr. med., specialist kirurg, Oddelek za žilno kirurgijo, SB Maribor

Anton Munda, dr. med., specialist otorinolaringolog, Oddelek za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, SB Maribor

mag. Dušica Pahor, dr. med., specialistka oftalmologinja, Oddelek za očesne bolezni, SB Maribor

mag. Breda Pečovnik-Balon, dr. med., specialistka internistka, Oddelek za nefrologijo, SB Maribor

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

asist. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med., specialistka epidemiologinja, Oddelek za epidemiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Friderik Pušnik, dr. med., specialist otorinolaringolog, Maribor

mag. Tadej Strojnik, dr. med., specializant nevrokirurgije, Oddelek za nevrokirurgijo, SB Maribor

Gabor Szalai, študent medicine, Semmelweisova medicinska fakulteta v Budimpešti, Madžarska

prim. Franc Štolfa, dr.stom., Celje

mag. Iztok Takač, dr. med., specialist ginekolog in porodničar, Oddelek za ginekologijo, SB Maribor

prof. dr. Veljko Vlaisavljevič, dr. med., specialist ginekolog in porodničar, Oddelek za ginekologijo, SB Maribor

Strokovni prispevek/Professional article

# PRIDOBLEJENA CISTIČNA BOLEZEN LEDVIC PRI BOLNIKIH S KRONIČNO LEDVIČNO ODPOVEDJO

ACQUIRED CYSTIC DISEASE OF THE KIDNEY IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Radovan Hojs

Oddelek za nefrologijo, Učna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

Prispelo 1994-09-16, sprejeto 1994-11-16; ZDRAV VESTN 1995; 64: 423-5

**Ključne besede:** pridobljena cistična bolezen ledvic; kronična ledvična odpoved; ledvična neoplazma

**Key words:** acquired cystic disease of the kidney; chronic renal failure; renal neoplasm

**Izvleček** – Izhodišča. Pridobljena cistična bolezen ledvic (PCBL) je pogosta pri bolnikih na kronični hemodializi in je v zvezi z ledvično neoplazmo. Cilj naše raziskave je bil ugotoviti prisotnost PCBL pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo (KLO) pred dializnim zdravljenjem.

**Abstract** – Background. Acquired cystic disease of the kidney (ACDK) is common in patients on maintenance haemodialysis and is associated with renal neoplasm. The aim of our study was to determine the presence of ACDK in patients with chronic renal failure (CRF) before dialysis treatment.

**Metode.** Z »real time« ultrazvokom smo pregledali tri skupine bolnikov: 37 bolnikov s KLO, 37 bolnikov z normalno ledvično funkcijo (kontrolna skupina) in 34 bolnikov s KLO tik pred začetkom dializnega zdravljenja. Ugotavljali smo navzočnost PCBL ter morebitne solidne spremembe ledvic (neoplazme).

**Methods.** Real time sonography was performed in three groups of patients: 37 patients with CRF, 37 patients with normal renal function (control group) and 34 patients with CRF prior to dialysis treatment. We established the presence of ACDK and the presence of solid lesions (renal neoplasm).

**Rezultati.** 12 (32%) bolnikov s KLO je imelo PCBL, kar je statistično značilno več kot pri kontrolni skupini (cistične spremembe pri štirih [11%] bolnikih). V skupini bolnikov s KLO tik pred začetkom dialize smo pri 35% ugotovili PCBL. Nismo ugotovili razlik v starosti, spolu in velikosti ledvic pri bolnikih s PCBL in brez nje. Nismo našli solidnih sprememb ledvic v opazovanem obdobju.

**Results.** Of the CRF patients, twelve (32%) had ACDK, which means that the percentage was significantly higher than in control group (4 patients, 11%). On the CRF group examined prior to dialysis treatment, 35% had ACDK. We did not find any difference in age, sex and kidney size in patients with and without ACDK. Solid lesions were not found in the observation period.

**Zaključki.** PCBL je bila pogosta pri naših bolnikih s KLO pred dializnim zdravljenjem. Ultrazvočno nismo našli solidnih sprememb ledvic pri bolnikih s KLO in PCBL v opazovanem obdobju.

**Conclusions.** ACDK was common in the CRF patients tested prior to dialysis treatment. Ultrasonographically we did not find any solid lesions in the observation period.

## Uvod

Pridobljeno cistično bolezen ledvic (PCBL) pri bolnikih, zdravljenih s kronično hemodializo (HD), je prvi opisal Dunnill s sodelavci (1). Danes je PCBL dobro znana komplikacija končne odpovedi ledvic, zdravljenega z HD ali transplantacijo (1–5). Prevalenca in stopnja PCBL pri bolnikih, zdravljenih s HD ali kontinuirano ambulantno peritonealno dializo (CAPD), sta odvisni od časa trajanja dializnega zdravljenja (2, 4, 5). Stopnja PCBL pri uspešno transplantiranih bolnikih ni odvisna od časa nadomestnega zdravljenja kronične ledvične odpovedi (6), opisana je tudi regresija PCBL po uspešni transplantaciji (7). Kasneje so ugotovili, da je PCBL prisotna tudi pri bolnikih z začetno ledvično odpovedjo (8, 9). Najpomembnejša komplikacija PCBL je maligna transformacija cist (1, 5, 10–12).

Cilj naše raziskave je bil ugotoviti prevalenco PCBL pri naših bolnikih s kronično ledvično odpovedjo (KLO) pred dializnim

zdravljenjem. Ultrazvočno smo ugotavljali tudi navzočnost morebitnih solidnih sprememb ledvic (neoplazme) pri bolnikih s PCBL.

## Bolniki in metode

V raziskavo smo vključili tri skupine bolnikov. Iz raziskave smo izključili bolnike s policistično degeneracijo ledvic. V prvi skupini je bilo 37 bolnikov s KLO (kreatinin  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ ), ki smo jih od januarja do julija 1994 pregledali z »real time« ultrazvočnim aparatom v naši ultrazvočni ambulanti. Povprečna starost bolnikov je bila 58 let (razpon od 30 do 85 let; SD  $\pm 13$ ). V skupini je bilo 16 moških in 21 žensk. Ker ni znana prevalenca enostavnih cist pri naši populaciji, smo v raziskavo vključili kontrolno skupino (druga skupina). Skupino je sestavljalo 37 naključno izbranih bolnikov z normalno ledvično funkcijo (kreatinin  $\leq 100 \mu\text{mol/l}$ ), ki so bili pregledani v naši ultrazvočni ambulanti od januarja do julija 1994.

Bolniki so bili usklajeni z bolniki prve skupine glede spola in starosti. V tretjo skupino smo vključili 34 bolnikov s KLO, ki so bili ultrazvočno pregledani tik pred prvim dializnim zdravljenjem v našem centru od januarja 1989 do julija 1994. Povprečna starost bolnikov tretje skupine je bila 44 let (razpon od 18 do 74 let, SD  $\pm 16$ ). V skupini je bilo 18 moških in 16 žensk. Ultrazvočno smo pri vseh skupinah bolnikov ugotavljali prisotnost in število cističnih sprememb ledvic. Pri prvi in tretji skupini smo ugotavljali še velikost ledvic in navzočnost morebitnih solidnih sprememb ledvic (neoplazme).

V statistični analizi smo uporabili Studentov t-test.

## Rezultati

V prvi skupini (bolniki s KLO) je bilo 37 bolnikov. Dvanajst bolnikov (32%) je imelo cistične spremembe (trije moški in devet žensk). V tabeli 1 so prikazani bolniki s KLO in PCBL glede na vrednosti serumskega kreatinina. Šest bolnikov je imelo eno cisto, en bolnik dve, dva bolnika tri, dva bolnika štiri in en bolnik osem cist. Pri devetih bolnikih so bile ciste le v eni ledvici, pri treh pa v obeh ledvicah. Premer cist je bil od 1 do 4,5 cm. Nismo ugotovili statistično pomembnih razlik v starosti, spolu in velikosti ledvic (leve in desne) pri bolnikih s cističnimi spremembami in brez njih. Dodatni podatki o bolnikih s KLO so podani v tabeli 2.

Tab. 1. Cistične spremembe ledvic in serumski kreatinin pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo.

Tab. 1. Cystic renal transformation and serum creatinine in patients with chronic renal failure.

Kreatinin Creatinine $\mu\text{mol/l}$	Delež s cistami Acquired cystic disease of the kidney	
	N	%
do 300	17/4	24
300–450	9/4	44
nad/over 450	11/4	36
vsji/total	37/12	32

Tab. 2. Nekateri podatki bolnikov s kronično ledvično odpovedjo, zajetih v raziskavi.

Tab. 2. Some information on the chronic renal failure patients included in the investigation.

N (s cistami/with cysts)	37 (12)
Spol/Sex	
moški/male (s cistami/with cysts)	16 (3)
ženski/female (s cistami/with cysts)	21 (9)
Starost (leta)/Age (years)	
povprečje, razpon/mean, range	
s cistami/with cysts	62/45–81
brez cist/without cysts	57/30–85

V kontrolni skupini bolnikov (bolniki brez KLO) smo našli cistične spremembe pri štirih bolnikih (11%), vsi so imeli le po eno cisto. Premer cist je bil od 1 do 2,5 cm. Obstaja statistično značilna razlika glede števila bolnikov s cistami med skupino bolnikov s KLO in kontrolno skupino.

V tretji skupini (bolniki s KLO tik pred začetkom HD) je bilo 34 bolnikov. Pri 12 bolnikih (35%) smo ugotovili cistične spremembe (štirje moški in osem žensk). Osem bolnikov je imelo do pet cist, nad pet cist pa štirje. Pri sedmih bolnikih so bile ciste le v eni ledvici, pri petih pa v obeh. Premer cist je bil od 1,0 do 3,5 cm. Tudi v tej skupini nismo ugotovili statistično pomembnih razlik v starosti, spolu in velikosti ledvic (leve in desne) pri bolnikih s cističnimi spremembami in brez njih. Nekateri podatki bolnikov iz tretje skupine so podani v tabeli 3.

Pri nobeni skupini bolnikov v opazovanem obdobju nismo našli solidnih sprememb ledvic (neoplazme).

Tab. 3. Nekateri podatki bolnikov s kronično ledvično odpovedjo tik pred začetkom kronične hemodialize, zajetih v raziskavi.

Tab. 3. Some information of the chronic renal failure group examined prior to maintenance haemodialysis.

N (s cistami/with cysts)	34 (12)
Spol/Sex	
moški/male (s cistami/with cysts)	18 (4)
ženski/female (s cistami/with cysts)	16 (8)
Starost (leta)/Age (years)	
povprečje, razpon/mean, range	
s cistami/with cysts	47/18–72
brez cist/without cysts	41/20–74

## Razpravljanje

V moderni dobi je Dunnill s sodelavci (1) prvi opisal cistične spremembe pri bolnikih s KLO, zdravljenih s HD. Iz pozitivne korelacije med PCBL in trajanjem dializnega zdravljenja so številni avtorji sklepali na progresivni naravni potek PCBL (2, 4, 9). Kasneje so s prospektivnimi raziskavami potrdili mnenje o progresivni naravi PCBL (10, 13). Ishikawa s sodelavci (5) ni našel razlike v prevalenci in stopnji PCBL pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s HD ali CAPD, Jenkins s sodelavci (14) pa je ugotovil večje napredovanje PCBL pri bolnikih, zdravljenih s HD, kot pri bolnikih, zdravljenih s CAPD. Pri uspešno transplantiranih bolnikih stopnja PCBL ni odvisna od časa nadomestnega zdravljenja KLO (6), niso opazili napredovanja PCBL (14), opisana pa je tudi regresija PCBL po uspešni transplantaciji (7). Kmalu po prvem opisu PCBL pri dializnih bolnikih so opisali cistične spremembe ledvic tudi pri bolnikih z začetno ledvično odpovedjo (8, 9). Dializna terapija zgolj podaljša čas, v katerem se ciste lahko razvijejo. Mickisch s sodelavci (9) je v raziskavi, v kateri je bilo zajetih 120 bolnikov s KLO brez dializnega zdravljenja, ugotovil 22% delež bolnikov s PCBL že pri začetni ledvični okvari (kreatinin  $\leq 3$  mg/dl, 265  $\mu\text{mol/l}$ ). Med vsemi 120 bolniki s KLO brez dializnega zdravljenja (kreatinin 1,4–15,9 mg/dl) jih je 26% imelo PCBL (9). Med našimi bolniki s KLO je imelo 12 bolnikov (32%) cistične spremembe ledvic. Štirje od 17 bolnikov (24%) so imeli PCBL že pri vrednostih kreatinina  $\leq 300$   $\mu\text{mol/l}$ . Cistične spremembe ledvic se pojavljajo tudi pri ljudeh brez boleznih ledvic, število ljudi s cistami se s starostjo večja (15–17). Ciste so našli pri 3,5% bolnikov brez boleznih ledvic, starih do 24 let, pri 24,1% bolnikov med 55. in 64. letom starosti in pri 50% bolnikov, starih nad 75 let (15). Zato smo v raziskavo vključili kontrolno skupino bolnikov z normalno ledvično funkcijo, ki so bili usklajeni glede starosti in spola z bolniki s KLO. Število bolnikov s KLO in cističnimi spremembami ledvic je bilo statistično značilno večje od števila bolnikov s cistami kontrolne skupine. Pri bolnikih s KLO, kot tudi pri bolnikih s KLO pred začetkom HD nismo ugotovili statistično pomembnih razlik v starosti med bolniki s cistami ali brez njih. Med 34 bolniki tik pred začetkom dializnega zdravljenja jih je imelo PCBL 12 (35%). Rezultati naše raziskave potrjujejo, da je PCBL prisotna že pri bolnikih z začetno ledvično okvaro in da je PCBL povezana s KLO, dializa (HD in CAPD) le podaljša čas, v katerem se ciste lahko razvijejo.

Nekateri so pri dializnih bolnikih ugotovili več cističnih sprememb ledvic pri moških (11), drugi tega niso potrdili (13). Mickisch s sodelavci (9) pri bolnikih s KLO ni ugotovil povezave med cistično transformacijo ledvic in spolom. Tudi pri naših bolnikih s KLO in s KLO tik pred začetkom dializnega zdravljenja nismo ugotovili statistično značilne razlike med spoloma glede prisotnosti PCBL. Pri obeh skupinah bolnikov nismo ugotovili statistično pomembnih razlik v velikosti ledvic (leve in desne) med bolniki s cističnimi spremembami in brez njih.

Sama PCBL nima velikega kliničnega pomena, pomembni pa so njeni zapleti. Opisali so hematurijo (1, 5, 12) in rupturo ciste z retroperitonealno krvavitvijo (12, 18, 19). Mnoge raziskave so nakazale, da obstaja pri dializnih bolnikih s PCBL večja verjetnost



maligne transformacije cist ledvic (1, 5, 10–12), druge pa tega niso potrdile (2, 4, 14, 20). Kasneje so opisali ledvični karcinom tudi pri bolnikih s PCBL in KLO pred dializnim zdravljenjem (21). Možno maligno transformacijo so ugotavljali z računalniško tomografijo (10, 11) ali ultrazvokom (2, 4, 6, 14, 20). Pri naših bolnikih s KLO in s KLO pred začetkom HD v opazovanem obdobju z ultrazvokom nismo našli solidnih sprememb ledvic. Ultrazvočni pregled ledvic je dostopna, neinvazivna preiskava, je poceni in se lahko poljubno ponavlja, zato večina avtorjev meni, da je ultrazvok dobra presejalna metoda za odkrivanje bolnikov s PCBL in za ugotavljanje maligne transformacije. To velja tako za dializne bolnike, kot tudi bolnike s KLO pred začetkom dializnega zdravljenja. Solidne spremembe je treba diagnostično obravnavati kot ledvične neoplazme, dokler ne dokažemo nasprotnega.

## Zaključek

PCBL je pogosta ne le pri bolnikih na HD, temveč tudi pri bolnikih s KLO pred dializnim zdravljenjem. Nismo ugotovili povezave med PCBL in spolom, starostjo ter velikostjo ledvic pri naših bolnikih s KLO. Nismo našli solidnih sprememb ledvic pri bolnikih s KLO. Zaradi možne maligne transformacije pri bolnikih s PCBL in ker so tudi bolniki z ledvičnim karcinomom asimptomatski, menimo, da je ultrazvočni pregled ledvic dobra presejalna metoda za odkrivanje bolnikov s PCBL in za ugotavljanje morebitnih solidnih sprememb.

## Literatura

- Dunnill MS, Millard PR, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidney: a hazard of long term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol* 1977; 30: 868-78.
- Thomson BJ, Jenkins DAS, Allan PL, Elton RA, Winney RJ. Acquired cystic disease of kidney in patients with end-stage chronic renal failure: a study of prevalence and etiology. *Nephrol Dial Transpl* 1986; 1: 39-43.
- Ishikawa I, Shikura N, Kitada H, Yuri T, Shinoda A, Nakazawa T. Severity of acquired renal cysts in native kidneys and renal allografts with long standing poor function. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 18-24.
- Hojs R, Hojs J. Pridobljena cistična bolezen ledvic pri bolnikih na kronični hemodializi. *Zdrav Vestn* 1992; 61: 241-3.
- Ishikawa I. Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. *Nephron* 1991; 58: 257-67.
- Thompson BJ, Jenkins DAS, Allan PL et al. Acquired cystic disease of the kidney: an indication for renal transplantation? *Br Med J* 1986; 293: 1209-10.
- Ishikawa I, Yuri T, Kitada H, Shinoda A. Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. *Am J Nephrol* 1983; 3: 310-4.
- Bommer J, Waldherr R, Van Kaick G, Srauss L, Ritz E. Acquired renal cysts in uremic patients. In vivo demonstration by computed tomography. *Clin Nephrol* 1980; 14: 299-303.
- Mickish O, Bommer J, Bachmann S, Waldherr R, Mann JFE, Ritz E. Multicystic transformation of kidneys in chronic renal failure. *Nephron* 1984; 38: 93-9.
- Ishikawa I, Saito Y, Onouchi H et al. Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic haemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1980; 14: 1-6.
- Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, Kitada H, Shinoda A, Suzuki S. Ten year prospective study on development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1990; 16: 452-8.
- Ratcliffe PJ, Dunnill MS, Oliver D. Clinical importance of acquired cystic disease of the kidney in patients undergoing dialysis. *Br Med J* 1983; 287: 1855-8.
- Hojs R. Naravni potek pridobljene cistične bolezni ledvic pri bolnikih na kronični hemodializi: prospektivna raziskava. *Zdrav Vestn* 1993; 62: 191-3.
- Jenkins DAS, Temple RM, Winney RJ, Allan PL, Notgi A, Wild SR. Effect of treatment mode on the natural history of acquired cystic disease of the kidney in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transpl* 1992; 7: 613-7.
- Hardner Th, Quade G, Salingre G. Häufigkeit, Lokalisation und Grösse unkomplizierter Nierenzysten. *Ultraschall Klin Prax* 1990; 5: 99-103.
- Laucks SP, McLachlan MSF. Aging and simple cysts of the kidney. *Br J Radiol* 1981; 54: 12-4.
- Yamagishi F, Kitahara N, Mogi W, Itoh S. Age-related occurrence of simple renal cysts studied by ultraosonography. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 385-7.
- Shalhoub RJ. Retroperitoneal bleeding and dialysis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 829-9.
- Milutinivich J, Follete WC, Scribner BH. Spontaneous retroperitoneal bleeding in patients on chronic haemodialysis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 189-92.
- Endreny R, Cronan J, Chazan JA. Acquired cystic disease. *Nephron* 1990; 55: 222-2.
- Chung-Park M, Parveen T, Lam M. Acquired cystic disease of the kidneys and renal cell carcinoma in chronic renal insufficiency without dialysis treatment. *Nephron* 1989; 53: 157-61.

**Antimikrobni spekter:** enterobakterije (*E.*

*coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis* in *ulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.*), druge po Gramu negativne bakterije (*Aeromonas spp.*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria spp.*, *Moraxella catarrhalis*), nekateri znotrajcelični povzročitelji. Od po Gramu pozitivnih bakterij stafilokoki, streptokoki so in vitro slabše občutljivi. **Indikacije:** infekcije dihal, ušesa, nosu in grla, sečil in rodil, abdominalne in hepatobiliarne infekcije, infekcije kosti in sklepov ter kože in mehkih tkiv, hude sistemske infekcije, bacilonoštvo salmonel, infektivne driske.

**Doziranje na dan:** nezapletene infekcije sečil 2-krat 250 mg peroralno, 2-krat 200 mg iv.; zapletene infekcije spodnjih sečil 2-krat 500 mg peroralno; zapletene infekcije zgornjih sečil 2-krat 500 mg peroralno, 2-krat 400 mg iv.; hude infekcije (pljučnica, osteomielitis) 2-krat 750 mg peroralno, 2-krat 400 mg iv.; druge infekcije 2-krat 500 do 750 mg peroralno, 2-krat 200 do 400 mg iv.; bacilonoštvo salmonel 2-krat 750 mg peroralno; driska na potovanju 2-krat 500 mg peroralno; akutna gonoreja - enkratna doza 250 do 500 mg peroralno, 100 mg iv.; pri zelo hudih infekcijah in majhni občutljivosti povzročitelja lahko peroralno dozo povečamo na 3-krat 750 mg in intravensko na 3-krat 400 mg dnevno; dozo zmanjšamo pri starejših bolnikih in hudih okvarah ledvične funkcije. **Stranski učinki:** prebavne motnje, vrtoglavica, glavobol, utrujenost, senzorične motnje, vznemirjenost, občutek tesnobe, redkokdaj motnje vida in konvulzije, alergične reakcije, redko fotosenzibilnost, padec krvnega tlaka, hipertenzija, paroksizmalna tahikardija, bolečine v sklepih, lokalne reakcije na mestu injiciranja, prehodne spremembe nekaterih laboratorijskih vrednosti. Nevarnost kristalurije pri premajhnem uživanju tekočine. **Interakcije:** antacidi, ki vsebujejo aluminij, magnezij ali kalcij, sukralfat, preparati železa in cinka, teofilin, antikoagulantni, ciklosporin.

**Opozorila:** Ciprinola ne priporočamo za zdravljenje infekcij pri otrocih do končne rasti, razen če je korist večja od tveganja. Previdnost je potrebna pri starejših bolnikih in okvarah centralnega živčevja, hudi jetrni okvari, ledvični odpovedi in pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Izgubiti se je treba alkalnosti urina in izpostavljanju neposredni sončni svetlobi. Zdravilo lahko zmanjša sposobnost hitrega reagiranja (sinergizem z alkoholom). **Kontraindikacije:** preobčutljivost za kemoterapevtike kinolonskega tipa. **Nosečnost in dojenje:** Uporaba v nosečnosti je dovoljena le, kadar korist opravičuje tveganje. Uporabo v času dojenja odsvetujemo, oziroma svetujemo prekinitev dojenja v času zdravljenja. **Oblike:** 10 tablet po 250 mg ali 500 mg; 5 ampul po 100 mg/10 ml.

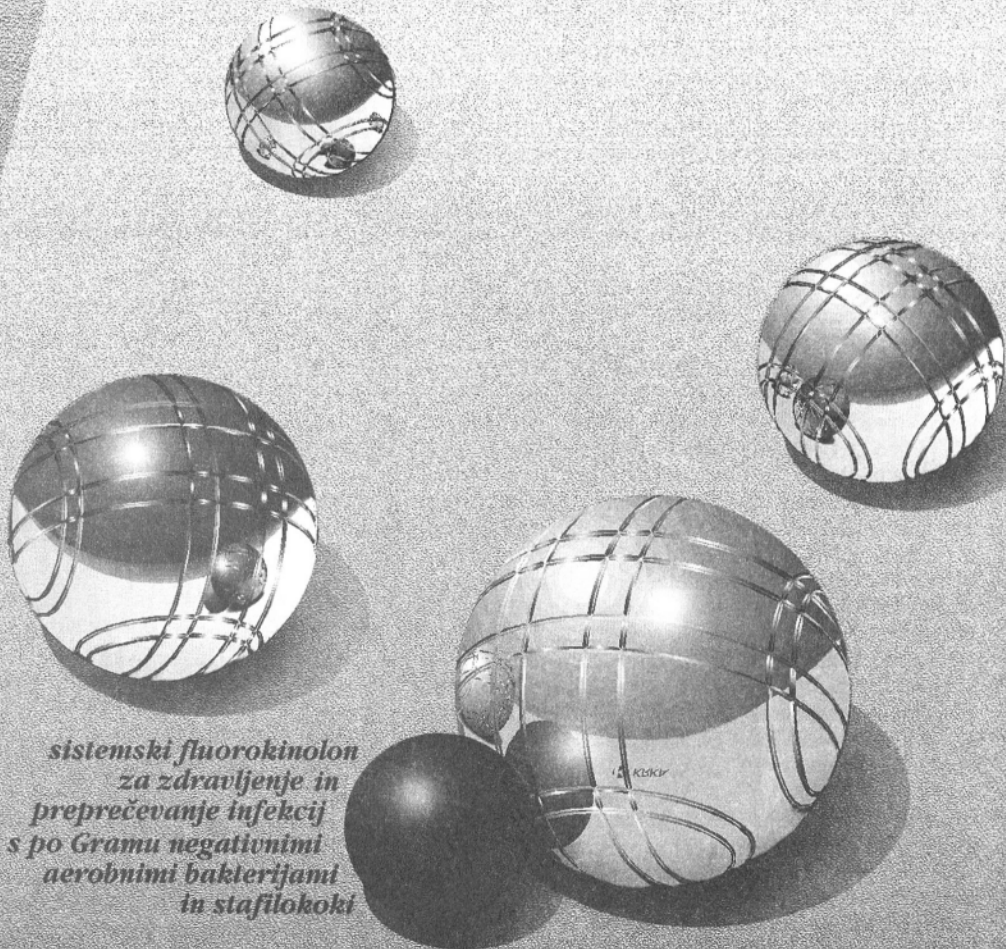


# Ciprinol®

ciprofloksacin

tablete po 250 mg in 500 mg  
parenteralni koncentrat 100 mg/10 ml

## Uresničeno pričakovanje



sistemski fluorokinolon  
za zdravljenje in  
preprečevanje infekcij  
s po Gramu negativnimi  
aerobnimi bakterijami  
in stafilokoki

Podrobnejše informacije so na voljo  
pri proizvajalcu.

Strokovni prispevek/Professional article

# IMUNOGLOBULINI PRI ZDRAVLJENJU BOLNIKOV S KRONIČNO IDIOPATIČNO TROMBOCITOPENIČNO PURPURO

IMMUNOGLOBULIN THERAPY IN CHRONIC IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Marjana Glaser<sup>1</sup>, Peter Černelč<sup>2</sup><sup>1</sup> Hematološki oddelek, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62101 Maribor<sup>2</sup> Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1994-09-16, sprejeto 1994-12-28; ZDRAV VESTN 1995; 64: 427-8

**Ključne besede:** kronična idiopatična trombocitopenična purpura; zdravljenje; imunoglobulini

**Key words:** chronic idiopathic thrombocytopenic purpura; treatment; immunoglobuline

**Izvleček** – Izhodišča. Kronična idiopatična trombocitopenična purpura (ITP) odraslih je avtoimunska bolezen, ki je posledica nastanka protiteles proti lastnim trombocitom. Bolnike z ITP in trombocitopenijo z manj kot  $20 \times 10^9/L$  ali krvavitvami lahko zdravimo z glukokortikoidi, imunoglobulini, splenektomijo, citostatiki z zaviralnim učinkom na imunski sistem in androgeni.

**Abstract** – Background. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disease, which results from the formation of antibodies against the patient's own platelets. Patients with ITP and a platelet count of less than  $20 \times 10^9/L$ , or bleeding, can be treated with glucocorticoids, immunoglobulins, splenectomy, cytostatics with immunosuppressive effect or androgens.

Rezultati. V obdobju od leta 1990 do 1994 smo pred splenektomijo zdravili z imunoglobulini pet odraslih bolnikov (tri ženske, dva moška) z ITP in krvavitvami, pri katerih zdravljenje z glukokortikoidi ni bilo uspešno. Peti dan venskega zdravljenja z imunoglobulini (0,4 g/kg telesne teže/dan, 5 dni) se je pri dveh bolnikih število trombocitov zvečalo do normalnih vrednosti, pri enem je poraslo do  $76 \times 10^9/L$ , pri dveh pa se ni zvečalo. Po splenektomiji se je pri vseh bolnikih povečalo število trombocitov do normalnih vrednosti.

Results. In the period 1990-1994, 5 adult patients (3 women, 2 men) with ITP and bleeding were treated with immunoglobulins before splenectomy. Treatment with glucocorticoids had been proven ineffective. After 5 days of intravenous immunoglobulin therapy (0.4 g/kg of body weight/day), the platelet count attained normal values in two patients, increased to  $76 \times 10^9/L$  in one patient and remained low in two patients. After splenectomy, normal platelet counts were obtained in all 5 patients.

Zaključki. Zdravljenje z imunoglobulini je uspešen način zvečanja števila trombocitov že v nekaj dneh pri bolnikih z ITP in krvavitvami. Uporabljamo ga lahko pred splenektomijo in drugimi operacijami ter porodom. Učinek imunoglobulinov po navadi izzveni že v nekaj dneh po prenehanju dajanja.

Conclusions. For patients with ITP and bleeding, immunoglobulin therapy is a successful method to achieve rapid elevation of the platelet count. It can be applied before splenectomy, some other operation or delivery. The effect of immunoglobulins usually disappears within a few days after the treatment has been stopped.

## Uvod

Kronična idiopatična trombocitopenična purpura (ITP) je avtoimunska bolezen, s protitelesi proti lastnim trombocitnim glikoproteinom Ib in IIb/IIIa (1). Bolezen se pogosto začne nenadoma s krvavitvami zaradi trombocitopenije in ima kronični potek. Bolnike z ITP in hudo trombocitopenijo z manj kot  $20 \times 10^9/L$  ali krvavitvami lahko zdravimo z glukokortikoidi, velikimi odmerki imunoglobulinov, androgeni, splenektomijo in citostatiki, kot sta ciklofosamid in azatioprin, ki delujeta zaviralno na imunski sistem (2).

Glukokortikoidi zmanjšajo fagocitozo okvarjenih trombocitov v makrofagih, predvsem v vranici. Poleg tega pa verjetno zavirajo vezavo avtoproteles z antigeni trombocitov.

Veliki venski odmerki imunoglobulinov delujejo pri ITP na več načinov: 1. povečajo odstranjevanje krožečih imunskih komple-

kskov, 2. kompetitivno zavrejo adsorpcijo protiteles ali krožečih imunskih kompleksov na antigene trombocitov, 3. povečajo proizvodnjo trombocitov v kostnem mozgu, 4. zavrejo fagocitozo fagocitov z nespecifično blokado Fc receptorjev, 5. vplivajo na število limfocitov T in B, 6. delujejo zaviralno na mehanizme, ki se odzovejo vnetju (3).

Trombociti s protitelesi na površini se v vranici zadržujejo in razgrajujejo. Po drugi strani pa v vranici nastajajo protitelesa. S splenektomijo vplivamo na nastajanje protiteles in na zmanjšano razgrajevanje trombocitov (4).

Učinek različnih načinov zdravljenja je nepredvidljiv, glede na učinek na daljše obdobje pa je najuspešnejša splenektomija. Zanj so odločimo pri hudi trombocitopeniji, če z zdravili ne dosežemo trajnega izboljšanja ali če je dnevni odmerek glukokortikoidov prevelik glede na neželene sopoje.

Tab. 1. Ocena dneva, ko se poveča število trombocitov nad  $30 \times 10^9/L$  in števila trombocitov peti dan zdravljenja z imunoglobulini ( $0,4 \text{ g/kg/dan}$ ) pri petih bolnikih s kronično idiopatično trombocitopenično purpuro.

Tab. 1. Days when the platelet counts increased above  $30 \times 10^9/L$  and the values after 5 days of immunoglobulin therapy ( $0.4 \text{ g/kg BW/day}$ ).

Bolniki	Spol (ž – ženske; m – moški)	Starost ob ugotovitvi (leta)	Dan, ko se poveča št. $\text{Tr} > 30 \times 10^9/L$	Št. Tr. 5. dan zdravljenja ( $\times 10^9/L$ )
Patients	Sex (ž – female; m – male)	Age at diagnosis (years)	Day when platelets rose above $30 \times 10^9/L$	Platelet count on day 5 ( $\times 10^9/L$ )
1. Ko. S.	ž	31	–	15
2. Ro. J.	ž	45	dan/day 4	166
3. Ja. M.	m	15	dan/day 3	76
4. Dv. D.	ž	49	–	19
5. Ma. J.	m	50	dan/day 2	188

Huda trombocitopenija je lahko povezana s krvavitvami med splenektomijo. Zato smo želeli z imunoglobulini povečati število trombocitov pred posegom.

## Bolniki in načini zdravljenja

V obdobju od leta 1990 do 1994 smo na Hematološkem oddelku mariborske bolnišnice (dva bolnika) in na Hematološki kliniki v Ljubljani (trije bolniki) zdravili z imunoglobulini pet (tri ženske, dva moška) odraslih bolnikov z ITP in krvavitvami.

Starost bolnikov je bila pri ugotovitvi bolezni od 15 do 50 let, med zdravljenjem z imunoglobulini pa od 25 do 50 let (mediana 45 let). V ITP smo uvrstili bolnike:

- s krvavitvami in brez znakov druge bolezni,
- brez povečane vranice in jeter,
- s trombocitopenijo ali sočasno anemijo zaradi krvavitev,
- z zvečanim številom megakariocitov v kostnem mozgu, pa brez drugih sprememb,
- ki niso jemali zdravil in niso imeli znakov okužbe ali drugih bolezni (5).

Vse bolnike smo prvo zdravili z metilprednizolonom (Medrol)  $0,8\text{--}1,2 \text{ mg/kg}$  telesne teže dnevno, do tri tedne. Pri enem bolniku je bilo zdravljenje uspešno in je učinek trajal skoraj 10 let. Pri poslabšanju pa ponovno zdravljenje z glukokortikoidi ni bilo več učinkovito. Pri enem bolniku se je zvečalo število trombocitov, vendar je bil dnevni odmerek glukokortikoidov prevelik za daljše dajanje, medtem ko je bilo pri treh bolnikih zdravljenje neuspešno. Pred predvideno splenektomijo smo pri bolnikih z ITP in krvavitvami poskusili pet dni zdraviti z velikimi venskimi odmerki imunoglobulinov (Nordimun, Novo in Venimun, Biochemie)  $0,4 \text{ g/kg}$  telesne teže/dan. Obdobje od ugotovitve bolezni do zdravljenja z imunoglobulini je bilo od 0 do 6 mesecev, pri bolniku, ki se mu je bolezen ponovila, pa celo 120 mesecev.

## Izsledki

Pri vseh petih bolnikih je bilo zdravljenje z glukokortikoidi neposredno pred poizkusom zdravljenja z imunoglobulini neuspešno, oziroma je bil pri enem bolniku dnevni odmerek zdravila prevelik za daljše zdravljenje.

Zaradi hude trombocitopenije s krvavitvami smo želeli z venskim dajanjem imunoglobulinov povečati število trombocitov pred splenektomijo in tako preprečiti možnost zapletov med posegom.

Pred petdnevno zdravljenjem z imunoglobulini je bilo število trombocitov pri vseh bolnikih manjše kot  $20 \times 10^9/L$ .

Po venskem dajanju imunoglobulinov se je pri enem bolniku zvečalo število trombocitov nad  $30 \times 10^9/L$  že drugi dan, pri drugih dveh pa tretji in četrti dan, medtem ko se pri dveh število ni zvečalo.

Peti dan zdravljenja z imunoglobulini se je pri dveh bolnikih število trombocitov zvečalo do normalnih vrednosti, pri enem je poraslo do  $76 \times 10^9/L$ , pri dveh pa je bilo neuspešno (tab. 1). Zapletov med zdravljenjem z imunoglobulini nismo zasledili.

Po splenektomiji se je pri vseh bolnikih zvečalo število trombocitov do normalnih vrednosti. Splenektomija je potekala brez zapletov.

## Razpravljanje

Pri zdravljenju hude trombocitopenije pri ITP z glukokortikoidi dosežemo zvečanje števila trombocitov celo pri 80% bolnikov (6), normalno število trombocitov pa pri 41,7% bolnikov (5). Kljub temu pa se pri večini bolnikov trombocitopenija poslabša po prenehanju zdravljenja oziroma je dnevni odmerek glukokortikoidov prevelik za daljše zdravljenje.

Zaradi tega se pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje z glukokortikoidi neuspešno in imajo krvavitve, odločimo za zdravljenje z velikimi venskimi odmerki imunoglobulinov pred predvideno splenektomijo in drugimi operacijami ter porodom (2). Imunoglobulini so v odmerkih, kot smo jih uporabljali pri naših bolnikih, uspešni v 50% (7), pri  $0,5 \text{ g/kg}$  telesne teže dnevno, dva dni zapored pa celo pri 70–100% bolnikov (8), vendar traja učinek le nekaj dni.

Splenektomija je v primerjavi z glukokortikoidi in drugimi načini najuspešnejši način zdravljenja bolnikov z ITP, saj se število trombocitov zveča do normalnih vrednosti pri 60–85% bolnikov (5, 9). Zato se odločimo pri mlajših bolnikih s krvavitvami, pri katerih zdravljenje z glukokortikoidi ni bilo uspešno.

## Zaključki

Če želimo v nekaj dneh zvečati število trombocitov pri bolnikih z ITP, se odločimo za zdravljenje z imunoglobulini. V odmerkih, kot smo jih uporabljali pri naših bolnikih, so uspešni v 60%, v nekoliko večjih, kot so jih uporabljali v literaturi (8), pa celo pri 70–100% bolnikov, vendar traja učinek le nekaj dni.

## Literatura

- Berchtold P, Tani P, McMillan R. Immune mechanisms in chronic ITP. In: Del Principe D, Menichelli A, Rossi P, Guazzini S eds. State of art in idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood. Proceedings of the annual meeting of European Social Pediatric Research Padua: Pacini, 1987: 29-38.
- Berchtold P, McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. Blood 1989; 74: 2309-17.
- Newland AC. The use and mechanisms of action of intravenous immunoglobulin: an update. Br J Haematol 1989; 72: 301-5.
- Wadenvik H, Kutti J. The spleen and pooling of blood cells. Eur J Haematol 1988; 41: 1-5.
- Andoljšek D, Repše S. Splenektomija pri trombocitopenični purpuri. Zdrav Vestn 1991; 60: 287-9.
- Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. N Engl J Med 1994; 330: 1560-4.
- Newland AC. The use and mechanisms of action of intravenous immunoglobulin: an update. 1989; 72: 301-5.
- Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. Blood 1993; 82: 1415-21.
- Akwari OE, Itani KMF, Coleman RE, Rosse WF. Splenectomy for primary and recurrent immune thrombocytopenic purpura (ITP). Ann Surg 1987; 206: 529-41.

Strokovni prispevek/Professional article

# STENOZA V LATERALNEM RECESUSU LEDVENE HRBTENICE

THE LATERAL RECESS STENOSIS OF THE LUMBAR SPINE

Tadej Strojnik

Oddelek za nevrokirurgijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

Prispelo 1994-12-19, sprejeto 1995-03-21; ZDRAV VESTN 1995: 64: 429-32

**Ključne besede:** diagnostični kriteriji; CT; višina lateralnega recessusa; kot lateralnega recessusa; operacija

**Key words:** criteria for a diagnosis; CT; lateral recess height; lateral recess angle; operation

**Izvleček** – Izhodišča. Zanima nas, kdaj je stenoza v lateralnem recessusu (SLR) klinično pomembna in je potrebna kirurška razbremenitev. Različni avtorji dajejo največji poudarek merjenju višine lateralnega recessusa (VLR) na računalniškem tomogramu (CT). Želeli smo ugotoviti, ali je merjenje kota lateralnega recessusa (KLR) na CT, ki v literaturi še ni bilo opisano, ustrezno in zanesljivo za oceno SLR ter kakšen je pomen ostalih diagnostičnih metod pri ugotavljanju le-te.

**Abstract** – Background. Lateral recess stenosis (LRS) continues to be a clinical problem especially when there is a question of surgical management. Measurements of the lateral recess height on a CT scans are emphasized by authors. The present work is based on the assumption that the measurements of the lateral recess angle may be useful in the clinical management of LRS. The reliability and the significance of the results obtained were analysed and compared with the findings of others.

**Metode.** Obravnavali smo 35 bolnikov s SLR v nivoju L4-L5 in/ali L5-S1. Napravili smo anamnezo, klinični nevrološki pregled, analizo likvorja, RTG in CT L/S hrbtnice, mielografijo in EMG spodnjih udov. Med operacijo smo izmerili VLR. Šest mesecev po operaciji smo opravili kontrolni klinični pregled, CT in EMG spodnjih udov.

**Methods.** A group of 35 patients is presented. They all suffered from the LRS at L4-L5 or L5-S1 level. Before the operation an anamnesis, a clinical examination, a liquor analysis, a plain roentgenogram (RTG) and a CT scan of the lumbar spine, a myelography and EMG of the legs were done. The stenosis was confirmed with an intraoperative measuring of the lateral recess height. Six months after the operation the patients were examined neurologically by an independent physician. A control CT scan and EMG study were also done.

**Rezultati in zaključki.** Prevladujoč anamnestični podatek pri bolnikih s SLR predstavljajo nevrogene intermitentne klavdikacije. Pri kliničnem nevrološkem pregledu izstopajo izravnana drža ter zavrti in boleča ledvena gibanja, predvsem zaklon. Pregledna RTG slika in mielografija nista specifični metodi za diagnosticiranje SLR. Najboljša metoda za ugotavljanje, prikazovanje in ocenjevanje SLR je CT. Napovedno vrednost za diagnosticiranje SLR na predoperativnem CT imajo: KLR ( $p < 0,01$ ), VLR ( $p = 0,02$ ) in interfasetarna razdalja (IF) ( $p = 0,04$ ). Kritična vrednost za SLR je KLR 30 stopinj in manj ter VLR 3,6 mm in manj. EMG je bila koristna, ker je omogočila izključitev periferne nevropatije in potrditev radikulopatije.

**Results and conclusions.** The anamnesis and the clinical examination are important to diagnose LRS (the neurogenic intermittent claudication, a straight posture, a painful and diminished backward bending of the lumbar spine). RTG and the myelography are not specific for the LRS. Quantitatively the best determination of the LRS are the CT scans measuring. The lateral recess angles on the CT scans were measured (critical value was 30 degrees). The CT scan height 3.6 mm and less is also indicative for the LRS. Statistical evaluation of the data with the multiple regression showed an agreement of the intraoperative findings and the CT scan measured angles ( $p < 0,01$ ), heights ( $p = 0,02$ ) and interfacet distances ( $p = 0,04$ ). EMG was helpful because it enabled to confirm radiculopathy and to exclude neuropathy.

## Uvod

### Anatomija

Lateralni recessus je lateralni del hrbtničnega kanala. Prične se na lateralni strani duralne vreče, teče poševno navzdol in lateralno. Razdelimo ga v tri cone:

1. Vstopna cona je najbolj zgornji del kanala živčne korenine. Nahaja se medialno ali pod zgornjim sklepnim nastavkom. Antero-

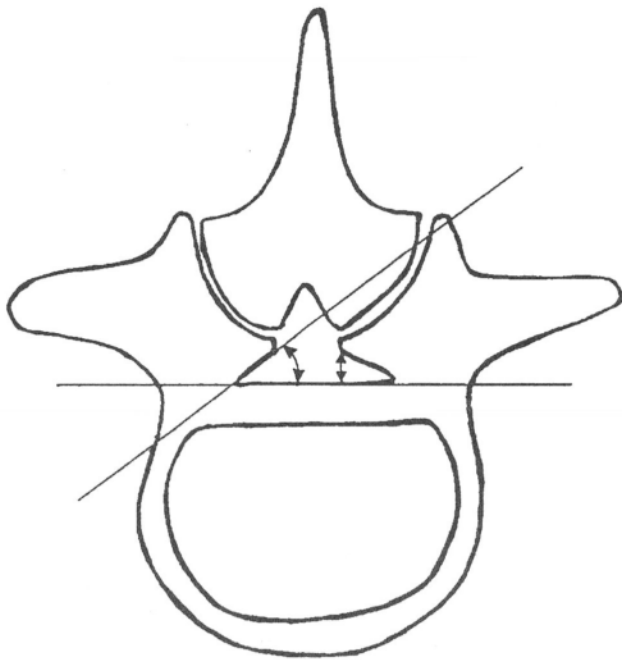
riorno jo omejuje posteriorna površina medvretenčne ploščice, posteriorno pa fasetni sklep.

2. Vmesna cona je pod pars interarticularis laminae in pod pediklom. Anteriorno je omejena s posteriorno stranjo telesa vertebrae, posteriorno pa s pars interarticularis laminae.

3. Izstopna cona je področje foramna intervertebrale. Anteriorno je omejena z medvretenčno ploščico en nivo nižje od vstopne

Povzeto po magistrskem delu »Stenoza v lateralnem recessusu ledvene hrbtnice pri ljudeh«. Pred komisijo (prof. M. Janko, akad. prof. dr. V. Dolenc, doc. D. Ravnik) je kandidat delo zagovarjal 7. 7. 1994 na MF.

Razlaga kratic: SLR – stenoza v lateralnem recessusu; VLR – višina lateralnega recessusa; CT – računalniška tomografija; KLR – kot lateralnega recessusa; IF – interfasetarna razdalja; AP – anteroposteriorna razdalja spinalnega kanala; IP – interpedunkularna razdalja; JTQ – Jones-Thomsonov kvocient; EMG – elektromiografija; SD – standardna deviacija



Sl. 1. Merjenje lateralnega recesususa. Levo je prikazana meritev kota (črta potekata po strehi in dnu lateralnega recesususa). Desno je narisana meritev višine lateralnega recesususa (med posteriorno površino telesa vretenca in skrajno medialno in anteriorno točko zgornjega sklepne nastavka).

Fig. 1. Lateral recess measurements. On the left side is the lateral recess angle measuring (lines along the floor and the roof of the lateral recess). On the right side is the lateral recess height measuring (from the most anterior portion of the superior articular process to the posterior border of the vertebral body).

cone, posteriorno pa z lateralno stranjo fasetnega sklepa en nivo pod fasetnim sklepom vstopne cone (1).

ledveni kanali živčne korenine potekajo poševno. Kanal S1 je povprečno dolg 35 mm, L5 30 mm in L4 25 mm (2). Razlika v dolžini je zaradi različnega položaja in izraščanja pedikla iz posteriorne strani telesa vretenca. V nivojih L1 in L2 izvirajo pedikli vertikalno iz posteriorne strani telesa vretenca, nižje pa izhajajo bolj lateralno in ventralno (3).

#### Prizadetost živčne korenine

Delovanje živca in živčne korenine je odvisno od intraneuralne mikrocirkulacije (prizadene jo kompresija ali tenzija živca). Pri kompresiji živca je moten tudi aksonski transport in pride do endonevrijskega edema. Posledice se kažejo z izgubo funkcije živčnih vlaken (motorični in senzorični izpadi) ali s stanjem hiperekscitabilnosti (bolečina, parestezije, fascikulacije) (4).

#### Razvoj sprememb na hrbtenici

Ledvena hrbtenica se spreminja s staranjem in degenerativnimi procesi. Ločimo tri faze nastanka sprememb, tj. disfunkcija, nestabilnost in restabilizacija (5).

#### Spinalna stenoza

Postacchini loči stenozo hrbteničnega kanala, izolirano stenozo kanala živčne korenine in stenozo intervertebralnega foramna (5, 6). SLR je možna, če je VLR pod 5 mm. Absolutna stenoza je pri VLR med 2 in 3 mm, relativna pa med 3 in 5 mm (6, 7, 8, 9). Vzrok za SLR je najčesteje degenerativno povečan zgornji sklepni nastavek,

redkeje pa gre za razvojne variacije fasetnih sklepov, kratke pedikle, osteofite in izbočenje anulusa fibrosusa anteriorno pred korenino (7, 8, 10, 11, 12). SLR je lahko samostojna entiteta ali pa je pridružena kila medvretenčne ploščice in/ali centralna stenoza (9, 13).

#### Specifični cilji raziskave

V raziskavi obravnavamo bolnike s SLR. Zanima nas, kdaj je SLR pomembna in je potrebna kirurška razbremenitev živčne korenine. Iščemo boljši način za kvantitativno vrednotenje lateralnega recesususa od dosedanjega merjenja VLR na CT. Predvidevamo, da je merjenje KLR na CT ustrežnejše za oceno SLR. V raziskavi proučujemo tudi vlogo ostalih diagnostičnih metod pri ugotavljanju SLR. Iščemo kriterije, ki imajo napovedno vrednost glede tiste stopnje okvare, ki že indicira operativno zdravljenje. Zanima nas tudi uspeh razbremenilne operacije.

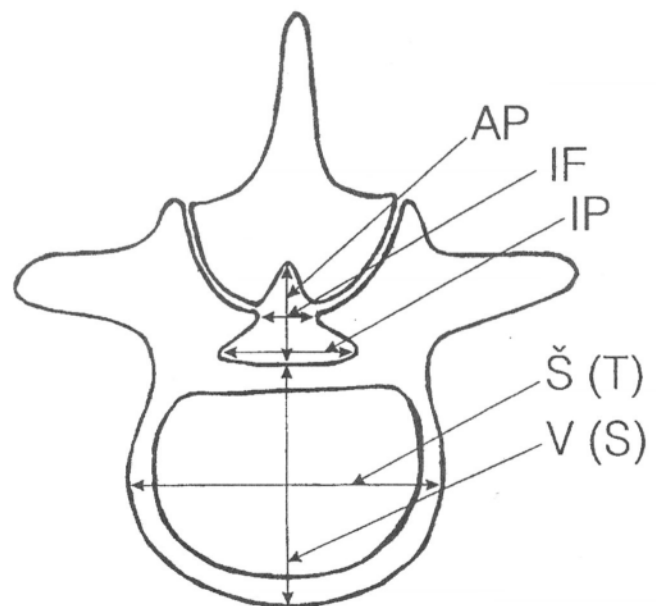
#### Bolniki in metode

V obdobju 1. 9. 1991 do 1. 9. 1993 smo obdelali 35 bolnikov. Kriteriji za vključitev v študijo so bili:

1. intraoperativna meritev VLR na nivoju L4-L5 ali L5-S1 3,5 mm ali manj;
2. opravljene vse predvidene predoperativne preiskave;
3. bolnik je pristal na sodelovanje.

Zbrali smo 20 moških in 15 žensk, starih 31 do 76 let, povprečno 46,8 leta (SD = 11 let). 28 jih je imelo težave več kot pet let. Upoštevali smo načela Kodeksa etike zdravstvenih delavcev Slovenije in Helsinško-tokijske deklaracije. Raziskavo je odobrila Republiška strokovna komisija za medicinsko etična vprašanja v Ljubljani v letu 1993 pod zaporedno številko 87/93.

Anamnezo in klinični nevrološki pregled smo napravili po enotnem protokolu za vse bolnike. Na pregledni RTG sliki L/S hrbtenice smo ocenjevali degenerativne spremembe in orientacijo



Sl. 2. Meritve na CT: širina (Š) in višina (V) telesa vretenca, anteroposteriorna razdalja (AP), interpedunkularna razdalja (IP), interfacetarna razdalja (IF).

Fig. 2. CT scans measurements: vertebral body transverse diameter (T), vertebral body sagittal (S) (anteroposterior) diameter and spinal canal dimensions [sagittal (AP), interpedicular (IP), interfacet distance (IF)].

sklepnih nastavkov, zoženost intervertebralnega prostora, prisotnost razvojnih nenormalnosti, izravnanoost ledvene lordoze ter prisotnost skolioze in spondilolisteze. Pri mielografiji smo ocenjevali kompresijo duralne vreče, prikrajšavo koreninskih rokavčkov, popolni blok in druge nenormalnosti. CT smo delali (po mielografiji) na aparatu CGR 12000, okno L=100, W=800, ekspozicija 6,8 s. Zajeli smo nivoja L4-L5 in L5-S1, rezi so potekali vzporedno z intervertebralnimi prostori, razmaki med rezi so bili 5 mm. Merili smo na slikah na negatoskopu na rezu, ki je potekal po zgornji meji pedikla L5 ali S1. Uporabili smo tehnično merilo, čelno lupo (4-kratna povečava) in upoštevali pomanjšanje. Merili smo parametre: VLR, KLR, sagitalna anteroposteriorna razdalja (AP), interpedunkularna razdalja (IP), IF, kot faset, višina pedikla, višina in širina telesa vretenca (sl. 1, sl. 2). Izračunali smo Jones-Thomsonov kvocient (JTQ) (14):

$$XTQ = (AP \times IP) / (\text{širina} \times \text{višina telesa vretenca}).$$

EMG spodnjih udov smo opravili na 4-kanalnem EMG aparatu Medelec s koncentrično igelno in površinsko elektrodo. Z igelno EMG smo ugotavljali prizadetost mišic, ki jih inervirajo ustrezne korenine. Zanimala nas je spontana aktivnost (fibrilacijski potenciali in pozitivni ostri valovi) ter potenciali motoričnih enot, njihova amplituda, trajanje, delež polifazičnih potencialov in redukcija. Testirali smo naslednje mišice: m. quadriceps femoris (L2, L3, L4), m. adductor magnus (L3, L4), m. tibialis anterior (L4, L5), m. extensor digitorum brevis (L5, S1), m. tibialis posterior (L5, S1), m. gastrocnemius (L5, S1, S2). Merili smo tudi latenco vala F. Stimulirali smo n. peroneus distalno, 5 cm nad zunanjim gležnjem, nekoliko lateralno od sprednjega roba tibije. Latenco vala F smo merili v m. extensor digitorum brevis (iz analize rezultatov smo izključili ženske, ki so pogosto nosile visoke pete). Za registracijo latence vala F smo praviloma uporabljali koncentrično igelno elektrodo, v naslednjih primerih pa tudi površinsko elektrodo: neujemanje izmerjene latence vala F s klinično sliko, kadar s koncentrično elektrodo vala F nismo zaznali in pri občutljivih bolnikih. Primerjali smo prizadeto in neprizadeto stran. Kot značilno smo vzeli razliko 2,0 ms in več. Pri bolnikih smo določali tudi likvorske konstituente (proteini, celice). Pri 28 bolnikih smo napravili mikrofenestracijo, pri 7 pa laminektomijo. Med operacijo smo s kljunastim merilom (stenozimetrom) izmerili VLR na prizadeti strani. Po operaciji smo napravili še kontrolni CT operiranega segmenta. Po šestih mesecih smo napravili še kontrolni EMG spodnjih udov in klinični nevrološki pregled. Opravili smo tudi 40 meritev VLR na desetih truplih. Podatke smo analizirali s testom t in multiplo linearno regresijo s programskim paketom Statistica for Windows.

## Rezultati

Vseh 35 bolnikov je imelo bolečino v križu, pri 34 bolnikih se je okrepila pri hoji in stoji. Najmanj enkrat dnevno je jemala analgetike 32 bolnikov. Pri kliničnem pregledu smo ugotovili izravnano držo pri 24 bolnikih, pri 23 je bil zavrt in boleč zaklon. Na preglednih RTG slikah L/S hrbtenice smo našli posredne znake za stenozo pri 26 bolnikih. Mielografija je pokazala skrajšan ali amputiran rokavček živčne korenine pri 27 bolnikih. Na CT smo obravnavali 53 prizadetih in 35 neprizadetih lateralnih recesusov. Povprečna VLR na prizadeti strani je bila 3,3 mm (SD = 0,9 mm) in na neprizadeti strani 4,2 mm (SD = 0,9 mm) in te vrednosti se značilno razlikujejo ( $p < 0,01$ ). Na prizadeti strani je bila vrednost KLR povprečno 25,9 st. (SD = 4,9 st.), na neprizadeti pa 37,4 st. (SD = 6,0 st.) in vrednosti se značilno razlikujejo ( $p < 0,01$ ). Kar 48 od 53 kotov na prizadeti strani je merilo 30 st. ali manj, na neprizadeti strani pa le 4 od 35. Povprečne vrednosti drugih meritev na CT: AP razdalja 14,9 mm (SD = 2,4 mm), IP razdalja 26,9 mm (SD = 4,1 mm), širina telesa vretenca 61,0 mm (SD = 5,3 mm), višina pa 38,1 mm (SD = 3,9 mm), JTQ je bil povprečno 0,18 (SD = 0,04). Mejna vrednost za stenozo je 0,21 (14) (39 nivojev od 44). Povprečna vrednost IF je bila 19,7 mm (SD = 3,5 mm). Z igelno EMG smo

ugotovili obojestransko prizadetost pri 12 bolnikih. Pri sedmih bolnikih smo našli prizadetost mišic, ki so inervirane po eni korenini, pri ostalih 28 bolnikih pa prizadetost mišic, ki so inervirane po več koreninah. Prizadetost po korenini L4 je imelo 17 bolnikov, L5 vseh 35 bolnikov in S1 16 bolnikov. Izmerili smo latenco vala F na prizadeti strani (povprečno 51,0 ms, SD = 5,2 ms) in na neprizadeti strani (povprečno 48,5 ms, SD = 4,0 ms). Te vrednosti se značilno ne razlikujejo ( $p = 0,1$ ). Po operaciji smo kontrolirali EMG pri 35 bolnikih. Obojestransko prizadetost je bila pri devetih bolnikih. Prizadetost mišic, inerviranih po eni korenini, je bila pri desetih bolnikih, po več koreninah pa pri 23 bolnikih. Dvanajst bolnikov je imelo prizadete mišice, inervirane po korenini L4, 33 bolnikov po korenini L5 in 16 bolnikov po korenini S1. Povprečna vrednost latence vala F na prizadeti strani po operaciji je bila 50,3 ms (SD = 5,0 ms) in na neprizadeti strani 49,6 ms (SD = 5,7 ms) ( $p = 0,69$ ). S testom t smo primerjali latenco vala F na prizadeti strani pred in po operaciji ( $p = 0,17$ ). Povprečna VLR, izmerjena med operacijo, je bila 2,8 mm (SD = 0,5 mm). Samo kostno stenozo smo našli v 20 primerih, pridruženo manjšo kilo medvretenčne ploščice pa v 33 primerih od 53. Spremljajoči dejavniki, ki poslabšajo SLR: zadebeljen ligamentum flavum v 14 primerih, adhezije v 14 primerih, povečan venski pletež (5 primerov), radix duplex (3 primeri) in en primer radikularne ciste. Na kontrolnem CT smo izmerili povprečni kot razbremenjenega lateralnega recesusu 71,6 st. (SD = 16,9 st.). Z metodo korelacije smo primerjali meritev lateralnega recesusu na CT in med operacijo in dobili korelacijski koeficient za višino 0,55 in za kot 0,87 ( $p < 0,01$  v obeh primerih). Z multiplo linearno regresijo smo ugotavljali skladnost predoperativnih meritev z intraoperativno najdbo: KLR ( $p < 0,01$ ), VLR ( $p = 0,02$ ) in IF ( $p = 0,04$ ). Po operaciji je bilo 28 bolnikov z izhodom operacije zadovoljnih. Pri kliničnem pregledu smo ugotovili izboljšanje drže (normalna pri 19 bolnikih) in gibljivosti hrbtenice (popolna pri 13 bolnikih). Na kontrolnem EMG je bila povprečna latenca vala F na prizadeti strani 50,3 ms (SD = 5,0 ms) in na neprizadeti 49,6 ms (SD = 5,7 ms). Vrednosti latence vala F na prizadeti strani pred operacijo in po njej se ne razlikujejo ( $p = 0,17$ ). Povprečna VLR na truplih za nivo L4-L5 je bila 5,0 mm (SD = 0,7 mm) in za nivo L5-S1 4,7 mm (SD = 0,6 mm) in vrednosti za nivoja se značilno ne razlikujejo ( $p = 0,15$ ).

## Razpravljanje

Podajamo izkušnje in ugotovitve, ki smo si jih pridobili pri diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov s SLR. Vrednosti VLR, izmerjene na CT, so lahko večje, kot so dejanske vrednosti, ker mehka tkiva popačijo meritev (15). Zato predlagamo merjenje KLR na CT kot nov način kvantitativnega vrednotenja lateralnega recesusu. Do izražanja klinične slike radikularnega draženja pri relativni SLR (VLR med 3 in 4 mm) prispevajo: kila medvretenčne ploščice, zadebeljeni ligamenti, adhezije, povečan venski pletež, radix duplex in radikularna cista (6, 10). Z multiplo linearno regresijo smo potrdili, da je značilno pojačanje bolečin pri hoji in stoji. Torej pri centralni stenozii in pri SLR srečamo nevrogene intermitentne klavdikacije (6, 10, 11). Pri kliničnem pregledu smo našli izravnano držo pri 24 bolnikih in zavrt zaklon pri 23 bolnikih, kar sovпада s poročili drugih avtorjev (6, 12). Razhajanja s podatki iz literature pa so pri nevroloških izpadih v spodnjem udu, ki smo jih pri naših bolnikih ugotovili pogosteje (6, 7, 8, 12, 16). Kot senzitivni, a ne dovolj specifični metodi sta se izkazali pregledno slikanje L/S hrbtenice in mielografija. Najpomembnejša metoda za ugotavljanje SLR je CT, ki omogoča predoperativno diagnozo te boleznii. SLR napovejo KLR, VLR in IF. Za načrtovanje operacije je pomembno izmeriti tudi parametre za izračun JTQ. Vse meritve je treba vrednotiti v skladu s klinično sliko. Z meritvijo VLR med operacijo smo potrdili, da so vrednosti, izmerjene na predoperativnem CT, višje od intraoperativno dobljenih vrednosti zaradi mehkih tkiv. Za natančnejšo oceno SLR priporočamo še merjenje KLR in IF. V rezultatih smo podali spremljajočo patologijo, odkrito med operacijo, ki je poslabšala obstoječo stenozo. Z EMG odkri-

jemo pri spinalni stenozi običajno obojestransko prizadetost (12 od 35 bolnikov) in prizadetost več korenin (28 od 35 bolnikov) (17). Korenina L5 je prizadeta pogosteje (35 bolnikov) kot korenina S1 (16 bolnikov). EMG nam poda informacijo o stopnji okvare korenine, pomaga pri določanju nivoja radikulopatije in loči radikulopatijo od periferna nevropatije. Pred EMG preiskavo je treba napraviti skrben klinični nevrološki pregled. Okvaro živčne korenine potrdimo z elektrofiziološkimi metodami, potreben je še morfološki prikaz prizadetega nivoja, za kar je najboljši CT. Ob tako zastavljeni diagnostiki se lahko mielografiji izognemo (18, 19). Bolniki s spinalno stenozo navajajo več let trajajoče težave. Razmisliti velja, da bi te bolnike začeli zdraviti zgodaj, ko še ni dokončne okvare živčne korenine z notranjo fibrozo. Z operacijo smo pri naših bolnikih dosegli zadovoljiv rezultat, kar odraža subjektivno mnenje bolnikov, manjšo porabo analgetikov ter izboljšanje v klinični sliki, na CT in EMG.

## Zaključki

Prevladujoč anamnestični podatek pri bolnikih s SLR je bolečina pri hoji in stoji ter t. i. nevrogene intermitentne klavdikacije ( $p < 0,01$ ). Pri nevrološkem pregledu izstopata izravnana drža in boleč zaklon. Na preglednih RTG slikah L/S hrbtenice najdemo posredne znake za stenozo, kar pa ne zadošča za postavitve diagnoze SLR. To velja tudi za mielografijo, ki je bila pri večini naših bolnikov pozitivna. Najboljša metoda za morfološki prikaz in kvantitativno vrednotenje lateralnega recusa je CT. Napovedno vrednost za SLR ima merjenje KLR (30 stopinj in manj) ( $p < 0,01$ ), VLR (3,6 mm in manj) ( $p = 0,02$ ) ter IF ( $p = 0,04$ ). V diagnostiki pomaga tudi računanje JTQ (kritična vrednost 0,21). EMG pripomore k pravilni diagnozi SLR. H kliničnemu izražanju relativne SLR pripomorejo zgoraj naštetih spremljajoči patološki dejavniki. Z operacijo smo pri naših bolnikih dosegli zadovoljiv rezultat.

## Zahvala

Zahvaljujem se mentorju akad. prof. dr. Vinku V. Dolencu za razumevanje in pomoč pri nastajanju raziskovalne naloge. Dr. Matej Lipovšek, predstojnik Oddelka za nevrokirurgijo SB Maribor, me je vzpodbujal s strokovnimi nasveti. Pri izvedbi naloge so mi pomagali tudi dr. Gorazd Bunc, dr. Vojin

Milokovič, mag. Liljana Tatalovič, dr. Samo Slokan, dr. Tomaž Šeruga, prim. dr. Jože Barovič, dr. Franc Rogl, prof. dr. Martin Janko, za kar se jim iskreno zahvaljujem. Ne nazadnje hvala vsem bolnikom, ki so sodelovali v raziskavi.

## Literatura

1. Lee CK, Rauschnig W, Glenn W. Lateral lumbar spinal canal stenosis: classification, pathologic anatomy and surgical decompression. *Spine* 1988; 13: 313–20.
2. Bose K, Balasubramaniam P. Nerve root canals of the lumbar spine. *Spine* 1984; 9: 16–8.
3. Pfaundler S, Ebeling U, Reulen HJ. Pedicle origin and intervertebral compartment in the lumbar and upper sacral spine. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 97: 158–65.
4. Rydevik B, Brown MD, Lundborg G. Pathoanatomy in pathophysiology of nerve root compression. *Spine* 1984; 9: 7–15.
5. Youmans JR. *Neurological surgery*. W.B. Saunders Company, 1990: 2605–69, 2805–55.
6. Weinstein J. *The lumbar spine*. Philadelphia, London, Toronto: Saunders Company, 1990: 546–611.
7. Ciric I, Mikhael MA, Tarkington JA, Vick NA. The lateral recess syndrome. A variant of spinal stenosis. *J Neurosurg* 1980; 53: 433–43.
8. Mikhael MA, Ciric I, Tarkington JA, Vick NA. Neuroradiological evaluation of lateral recess syndrome. *Radiology* 1981; 140: 97–107.
9. Kirkaldy-Willis WH, Wedge JH, Yong-Hing K, Tchang S, de Korompay V, Shannon R. Lumbar spinal lateral entrapment. *Clin Orthop* 1982; 169: 171–8.
10. Findlay G, Owen R. *Surgery of the spine*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 45–243, 719–32.
11. Wilkins RH et al. *Neurosurgery*. New York: McGraw Hill, 1985: 2272–85, 2251–9.
12. Epstein JA, Epstein BS, Rosenthal AD, Carras R, Lavine LS. Sciatica caused by nerve root entrapment in the lateral recess: the superior facet syndrome. *J Neurosurg* 1972; 36: 584–9.
13. Sheldon JJ, Sersland T, Leborgne J. Computed tomography of the lower lumbar vertebral column. *Radiology* 1977; 124: 113–8.
14. Wegener OH. *Ganzkörper-Computertomographie*. Berlin: Schering, 1981: 93–100.
15. Smith GA, Aspden RM, Porter RW. Measurement of vertebral foraminal dimensions using three-dimensional computerized tomography. *Spine* 1993; 18: 629–36.
16. Stockley I, Getty CJM, Dixon AK, Graves I, Euinton HA, Barrington. Lumbar lateral canal entrapment: clinical, radiculographic and computed tomographic findings. *Clin Radiol* 1988; 39: 144–9.
17. Johnsson KE, Rosen I, Uden A. Neurophysiologic investigation of patients with spinal stenosis. *Spine* 1987; 12: 483–7.
18. Trontelj JV. Klinična elektromiografija in sorodne diagnostične metode. *Med Razgl* 1976; 15: 281–99.
19. Vodušek DB, Janko M. Elektrofiziološka diagnostika akutne mehanske okvare periferne živčevja. In: Kornhauser P ed. *Zbornik predavanj XXI. podiplomskega tečaja iz kirurgije*. Ljubljana: Lek, 1985: 152–4.



Strokovni prispevek/Professional article

## REKOMBINANTNI HUMANI ERITROPOETIN I

## RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN I

Jože Drinovec<sup>1</sup>, Breda Pečovnik-Balon<sup>2</sup><sup>1</sup>KRKA, Dunajska 65, 61000 Ljubljana<sup>2</sup>Nefrološki oddelek, Splošna bolnišnica, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

Prispelo 1995-06-20, sprejeto 1995-07-21; ZDRAV VESTN 1995; 64: 433-8

**Ključne besede:** *humani rekombinantni eritropoetin; zdravljenje; fiziologija; farmakologija; farmakokinetika; toleranca***Key words:** *human recombinant erythropoietin; treatment; physiology; pharmacology; pharmacokinetics; tolerance***Izvleček** – Izhodišča. *Humani rekombinantni eritropoetin je tkivni hormon, identičen človekovemu. Številne klinične raziskave so opredelile njegovo učinkovitost, prenašanje ter sopojava.***Abstract** – Background. *Human recombinant erythropoietin is a tissue hormone identical to that formed in human body. Several clinical studies have determined its effectiveness, tolerance and side effects.*Rezultati. *Fiziološke in farmakološke raziskave so dokazale klinično učinkovitost tako intravensko kot subkutano apliciranega eritropoetina. Najbolj ekonomično je subkutano dajanje trikrat tedensko.*Results. *Physiological and pharmacological studies have proven that erythropoietin was effective whether applied intravenously or subcutaneously. It has also been established that subcutaneous application three times a week was the most economical.**97% bolnikov z anemijo zaradi kronične odpovedi ledvic reagira od odmerka eritropoetina odvisno. V raziskavah se je potrdila še koristnost zdravljenja z eritropoetinom pri nedonošenčkih, pri nekaterih infekcijskih, vnetih in malignih boleznih, po alogeni transplantaciji kostnega mozga in pri nekaterih hemoglobinopatijah ter mielodisplastičnem sindromu.**Ninety-seven percent of patients suffering from anaemia associated with chronic renal failure responded to erythropoietin treatment in a dose-dependent manner. Studies have also shown some advantages of erythropoietin application for children born prematurely, in some infectious, inflammatory and malignant diseases, after allogeneous bone marrow transplantation as well as in some hemoglobinopathies and myelodysplastic syndrome.***Zaključek.** *Humani rekombinantni eritropoetin je predvsem učinkovito in relativno varno nadomestno zdravilo pri bolnikih z anemijo zaradi odpovedi ledvic. Nepopolno popraviljanje anemije pri teh bolnikih pomembno izboljšuje kakovost življenja.***Conclusion.** *Human recombinant erythropoietin is an effective and relatively safe substitute medication for patients suffering from anaemia associated with renal failure. Incomplete improvement of anaemia, which is usually achieved, contributes significantly to quality of life.***Uvod – zgodovina**

Eritropoetin (Epo) je tkivni hormon. Identifikacija njegove strukture in kloniranje eritropoetinskega gena (1) leta 1985 ter izdelovanje rekombinantnega človeškega Epo ter varna klinična uporaba, predvsem pri bolnikih z renalno anemijo, pomenijo izreden terapevtski dosežek (2).

Terapevtski poskusi z rekombinantnim Epo, najprej apliciranim intravensko, kasneje pa tudi subkutano, so bili izjemno uspešni, hitro so dognali odnos med odmerkom in učinkom. Mnogo dalj so trajala preučevanja patofizioloških učinkov in ocene med stroški in koristjo zdravljenja z Epo, kar ima pomembne ekonomske in celo družbene posledice (2, 8).

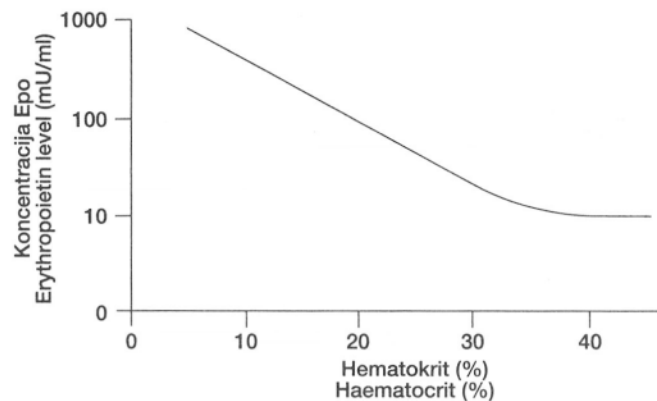
Že leta 1906 so predpostavljali (3), da endokrina regulatorna snov kontrolira izplavljanje eritrocitov. V eksperimentalnih pogojih so takšno snov, ki jo danes imenujemo eritropoetin, ugotovili leta 1943 (4).

**Fiziologija in farmakologija Epo**

Jacobson in sodelavci so leta 1957 (5) ugotovili, da se Epo pri sesalcih sintetizira v ledvicah. V zadnjih treh desetletjih pa so z občutljivejšimi preiskavami prikazali, da je pri anemiji zaradi kronične bolezni ledvic koncentracija Epo v serumu nenormalno majhna v primerjavi z anemijami drugega porekla (6). Najdba Epo mRNA v ledvicah (Epo m ribonukleinska kislina) je potrdila prejšnji zaključek o vlogi ledvice pri renalni anemiji in tudi predpostavko o nadomestnem zdravljenju z Epo pri takšni anemiji (7).

Endogeni Epo je tkivni hormon sialoglikoprotein, ki povečuje razvoj eritrodnih prekurzorjev in sproščanje retikulocitov iz kostnega mozga. Povečani koncentraciji Epo sledi retikulocitoza povprečno po štirih dneh. Pri odraslem človeku je glavno mesto sinteze Epo ledvica, malo ga nastaja v jetrih, ki pa so glavno mesto sinteze v fetalnem obdobju (9, 10).

Koncentracije endogenega Epo pri zdravih prostovoljcih so v odvisnosti od hematokrita prikazane na sliki 1 (modif. po 11). Shematični prikaz gena Epo in molekule Epo sta predstavljena na sliki 2 (modif. po 12).



Sl. 1. Koncentracije endogenega Epo pri zdravih prostovoljcih, jim je bila izzava anemija s puščanjem krvi.

Fig. 1. Endogenous Epo levels in healthy volunteers made anaemic blood loss.

Sinteza Epo v celici je prikazana na sliki 3 (modif. po 12). Regulacija sinteze Epo v ledvicah je prikazana na sliki 4 (modif. po 12).

Molekula Epo, ki je prikazana na sliki 2, ima molekulska maso 3400 daltonov, od tega pripada ogljikohidratni komponenti okrog 40%. Receptorski kompleks za Epo še ni bil v celoti strukturno preučen, v funkcionalnem smislu je več različnih receptorskih kompleksov (12, 13, 14).

Merjenje serumske koncentracije Epo daje zanesljiv vpogled v regulacijo eritropeze in aktualno fiziološko stanje in ima tudi zmerno klinično relevantnost (15).

Rekombinantni Epo kot terapevtska snov direktno stimulira proliferacijo eritroidnih progenitorskih celic ter v odvisnosti od odmerka tudi njihovo diferenciranje v normoblaste. Lahno tudi povečuje produkcijo trombocitov in monocitov, a še v območju normalnih vrednosti (15, 16).

Večino fizioloških in farmakoloških ter farmakokinetičnih raziskav z Epo so napravili pri bolnikih, zdravljenih s kronično hemodializo, z različno stopnjo anemije. Odnos med odmerkom Epo in doseženim hematokritom (HT) po večtedenskem zdravljenju je prikazan na sliki 5 (modif. po 2).

Srednji terapevtski odmerek pri aplikaciji i.v. trikrat na teden je 75 E/kg z ombočjem od 15–300, če želimo doseči hematokrit med 32 in 38 (2, 11, 15, 17).

Pri zdravih prostovoljcih subkutana aplikacija rekombinantnega človeškega Epo v odmerku 20–40 E/kg trikrat tedensko ni vplivala na krvni tlak pri mirovanju, ga je pa povečevala pri submaksimalni obremenitvi. Intravenska aplikacija Epo 150 E/kg enkrat tedensko pri zdravih prostovoljcih ni vplivala na krvni tlak, glomerulno filtracijo niti na plazemsko reninsko aktivnost, zmanjševala pa je izločanje natrija v ledvicah (15).

## Kinetika

Plazemske koncentracije Epo po i.v. in subkutani aplikaciji 50 E/kg pri zdravih prostovoljcih so prikazane na sliki 6 (modif. po 11). Razpolovna doba ( $t/2$ ) znaša med 3 in 10 ur, povprečno 6 ur pri i.v. dajanju, celotni očistek 8 ml/kg/h, volumen distribucije pa 0,07 l/kg (11, 18).

Po subkutani aplikaciji 50 E/kg je absorpcija počasnejša in plazemske koncentracije bistveno manjše. Biološka uporabnost subkutano danega Epo je v povprečju 48%. Bistveno varira glede na mesto injiciranja, mišično aktivnost in celotno klinično stanje bolnika (19).

Intraperitonealna aplikacija Epo ima za posledico zelo majhno biološko uporabnost, od 2–7%. Bistveno pa se poveča na 41%, če damo Epo v prazno peritonealno votlino (11, 20).

Primerjava koncentracij po i.v., subkutano in intraperitonealno apliciranem Epo pri istih bolnikih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s peritonealno dializo, je prikazana na sliki 7 (modif. po 18)

Epo se metabolizira tako, da ga odstranjujejo eritroidni prekurzorji. Presnova še ni dobro preučena, prav tako ni jasna vloga jeter. Manj kot 5% nespremenjenega Epo se izloči z urinom (11, 18, 21).

## Klinične izkušnje

Indikacije za uporabo Epo so naštetje v tabeli 1.

Tab. 1. Indikacije za klinično uporabo Epo.

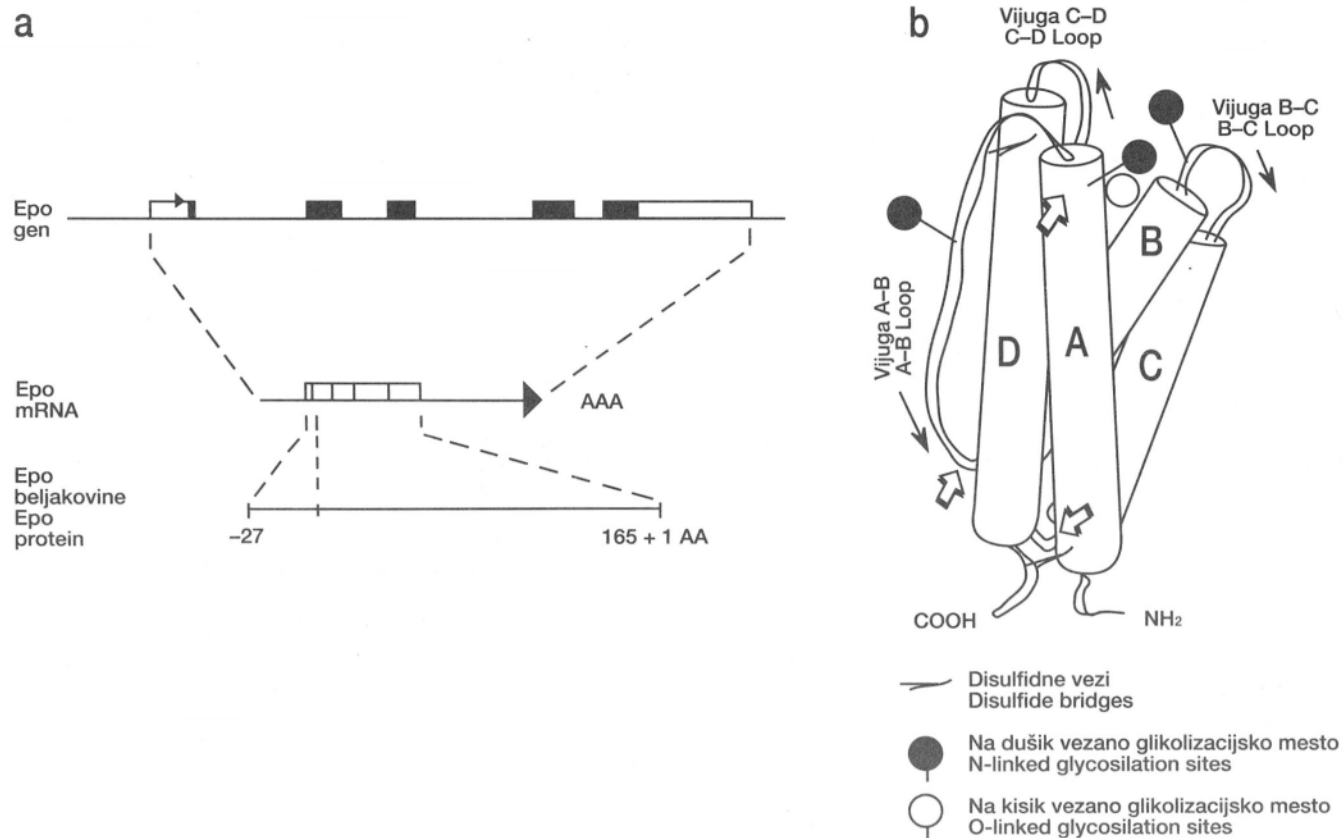
Tab 1. Indications for clinical use of Epo.

Pri kronični odpovedi ledvic	Pred dializnim zdravljenjem Med zdravljenjem s hemodializo Med zdravljenjem s peritonealno dializo Ob odpovedovanju transplantrane ledvice
Chronic renal failure	Predialysis treatment Chemodialysis Peritoneal dialysis Transplanted kidney failure
Nedonošenost Prematurity	
Revmatoidni artritis in druge kronične vnetne bolezni Rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases	
Po alogeni presaditvi kostnega mozga Alogeneous bone marrow transplantation	
Mielodisplastični sindrom Myelodysplastic syndrome	
Malignom in kemoterapija Malignancy and chemotherapy	
Talazemija Thalassemia	
Anemija s srpastimi celicami Sickle cell anaemia	
AIDS	
Avtologna transfuzija krvi Autologous blood transfusion	

Zdravljenje anemije z Epo pri napredovali kronični odpovedi ledvic ne pospešuje toka bolezni. Največ, več stotisoč bolnikov je dobivalo Epo zaradi anemije, ki je bila posledica kronične, večinoma končne odpovedi ledvic. Pri njih je bila tudi največja korist, najbolj se je izboljšala kvaliteta življenja. Zaradi majhne koncentracije endogenega Epo v serumu so bili tudi učinkoviti odmerki relativno majhni, še posebej pri subkutani aplikaciji. Takšno zdravljenje je nadomestno zdravljenje, ki nadomešča molekulska identično substanco, katere sinteza se zmanjšuje zaradi propadanja organa – ledvice, najpomembnejšega izdelovalca Epo (9, 15, 22–33).

Za izračunavanje nadomeščanja železa so objavljene formule, za odmerjanje pa poleg tabel tudi algoritmi (10, 34).

Večinoma se koncentracija hemoglobina poveča do želene vrednosti v treh mesecih. S popravilanjem anemije se praviloma izboljšuje telesno in duševno počutje in zmogljivost bolnikov, zato se več gibljejo, večja je psihična storilnost in tudi družabna aktivnost. Neredko je zato večje pridobivanje na teži med zdravljenjem z dializo, večja koncentracija kalija in kreatinina na začetku zdravljenja s hemodializo. Zaradi večje koncentracije hemoglobina se pri nespremenjenih pogojih hemodialize lahko zmanjša njena učinkovitost, pri nekaterih bolnikih se poveča potreba po heparinu. To narekuje malenkostno podaljšanje hemodialize ali intenziviranje le-te. V splošnem je kakovost življenja pri bolnikih, zdravljenih s hemodializo in peritonealno dializo najbolj odvisno od stopnje anemije. Zato popraviljanje anemije z Epo bistveno prispeva h kakovosti (10, 35–43).



Sl. 2. Shematični prikaz gena Epo s transkripcijo in translacijo (a) in tridimenzionalni model strukture Epo. – (a) Gen Epo je sestavljen iz petih eksonov (prazni pravokotniki) in štirih intronov. Eksonske regije vsebujejo 5' in 3'-neprevajalni področji (odprti pravokotniki), na vsaki strani zaporedja beljakovinskega kodiranja (polni pravokotniki). Puščica označuje najpomembnejše mesto, kjer se začne prepisovanje. Epo je sintetiziran kot predoblika s 193 aminskimi kislinami. Prvi ekson in del drugega kodirata vodilni peptid 27-AA, ki nastaja med izločanjem hormona. Končna molekula arginina se odstrani iz beljakovinske verige, tako da ima zrela molekula beljakovinsko osnovo s 165 aminskimi kislinami. – (b) Dve disulfidni vezji povezujeta oba konca beljakovine in oblikujeta dodatno kratko vijugo. Štiri kompleksne ogljikovohidratne verige so pritrjene na molekulo na treh dušikovih vezeh in eno na kisik vezano glikolizacijsko mesto. Predvidevamo, da je terciarna struktura takšna, da oblikuje štiri neeparalne spirale alfa (označene kot cilindri A-D), prav tako predvidevamo, da se naspirali D oblikuje primarno receptorsko področje.

Fig. 2. Map of human Epo gene with schematic presentation of its transcription and translation (a) and model prediction of the three dimensional structure of Epo (b). – a The Epo gene consist of 5 exons (boxes) and 4 introns. The exonic regions contain long 5'- and 3'-untranslated regions (open boxes) on either side of the protein coding sequence (black boxes). The arrow indicates the most prominent transcription initiation site. Epo is synthesized as a proform containing 193 amino acids (AA). The first exon and part of exon 2 encode for a 27-AA leader peptide, which is processed during secretion of the hormone. In addition, a terminal arginine molecule is removed from the protein chain, so that the mature molecule has a protein backbone of 165 AA. – b Two disulfide bridges link both ends of the protein and form an additional small loop. Four complex carbohydrate chains are attached to the molecule at three N-linked and one O-linked glycosilation sites. The tertiary structure prediction is that the molecule forms four antiparallel alpha-helices (depicted as cylinders A-D) and it is proposed that helix D forms the primary receptor binding region.

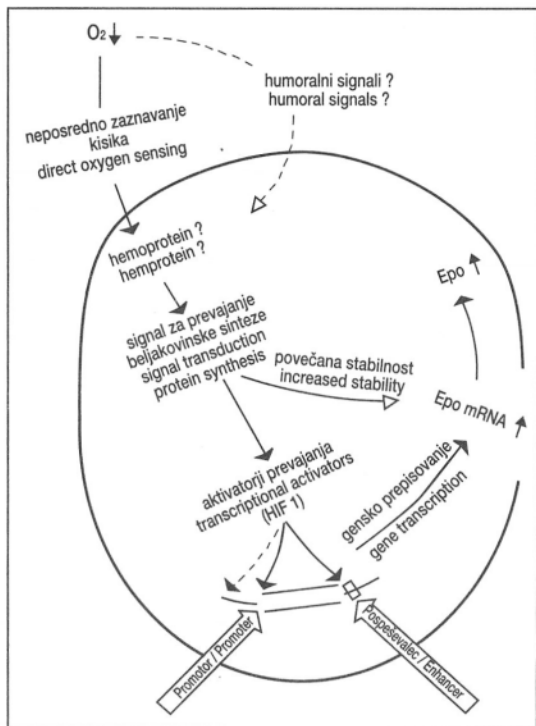
Priporočeno odmerjanje rekombinantnega Epo je prikazano v tabeli 2.

Možni mehanizmi rezistence pri zdravljenju z rekombinantnim Epo so naštet v tabeli 3.

Z ustreznim odmerjanjem Epo in odstranitvijo morebitnih vzrokov za rezistenco na takšno zdravljenje je možno vsaj pri bolnikih z anemijo zaradi odpovedi ledvic praktično odpraviti potrebo po transfuziji koncentriranih eritrocitov. S tem se kljub relativno zelo dragemu zdravilu, kot je humani rekombinantni eritropoetin, izognemo ne samo stroškom v zvezi s transfuzijami, ampak tudi nevarnostim predvsem virusnih infekcij pa tudi drugim transfuzijskim reakcijam (44, 45, 46).

## Prenašanje in sopojavi

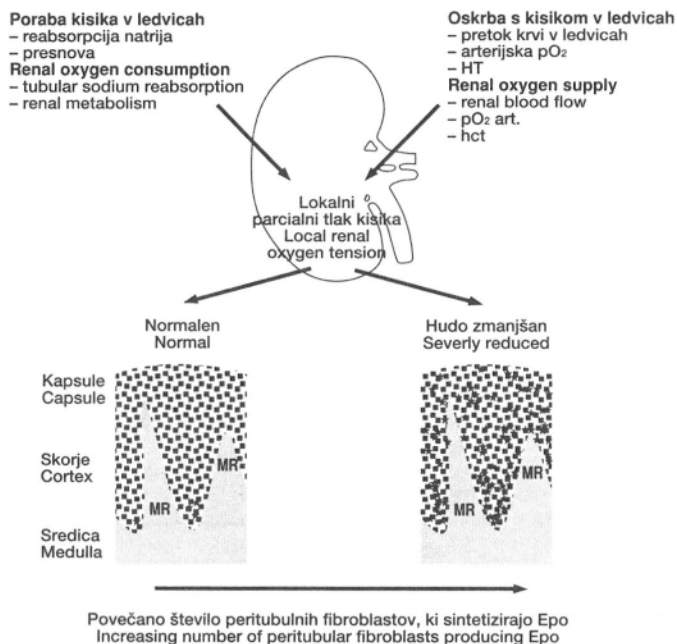
Pri uporabi človekovemu identičnega rekombinantnega eritropoetina ni prišlo do pojavnosti protiteles. Večina sopojavov, ki jih imajo bolniki, zdravljeni z Epo, je posledica osnovne bolezni, predvsem odpovedi ledvic. Pri večini primerjalnih raziskav je bila pogostost sopojavov pri Epo podobna skupini bolnikov, ki je dobivala placebo. Pri 47% bolnikov pride do povečevanja krvnega tlaka, kar povečuje kardiovaskularno tveganje tako za miokardni infarkt kot odpoved ledvic in možgansko kap. Tudi sicer so kardiovaskularne bolezni vzrok za smrt pri 50% bolnikov s končno odpovedjo ledvic. Pogostost hipertenzije se hitro povečuje s povečevanjem



Sl. 3. Shematični prikaz sinteze Epo v celici. Neposredno zaznavanje za kisik v celicah, ki sintetizirajo Epo, se zdi, da je pomembna kontrola za njegovo produkcijo v jetrih. Predvidevajo, da beljakovina hem, ki reagira na spremembe v oksigenaciji s spremembo v konformaciji, lahko služi kot senzor za kisik. Nejasno pa je, ali peritubulni fibroblasti, ki sintetizirajo Epo v ledvicah, reagirajo neposredno na spremembe v oksigenaciji ali na humoralne signale, ki so posledica oksigenacijskih sprememb. Povečana produkcija Epo tako v jetrih kot v ledvicah poteka preko povečane Epo mRNK. Vsaj delno je povečana Epo RNK posledica povečanega prepisovanja gena Epo. S hipoksemijo inducibilni faktor 1 (HIF1) verjetno pomembno aktivira pospeševalnik. Zaviralci beljakovinske sinteze lahko omenjeni proces zavirajo, drugi, promotorski faktorji, ki jih tudi generira hipoksija pa aktivirajo gen Epo.

Fig. 3. Schematic presentation of the cellular control of Epo production. Direct oxygen sensing of the cells producing Epo appears to control Epo formation in the liver. It has been suggested that a heme protein, which responds to changes in oxygenation with a conformational change, might serve as the oxygen sensor. It is yet unclear, however, whether the peritubular fibroblasts that produce Epo in the kidney directly respond to changes in their oxygenation or respond to humoral signals that are generated in an oxygen-dependent fashion. In both liver and kidney cells the increase in Epo production upon hypoxia is brought about by an increase in Epo mRNK. This rise Epo mRNK is the least in part due to increased Epo gene. Binding of a nuclear factor, termed hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) appears to play a role in activation of the enhancer sequence. The rise in Epo mRNK upon hypoxia and binding of HIF 1 to the enhancer can be blocked with inhibitors of protein synthesis, possibly indicating that other proteins, such as transcription factors, have to be generated in response to hypoxia before activation of the Epo gene can occur.

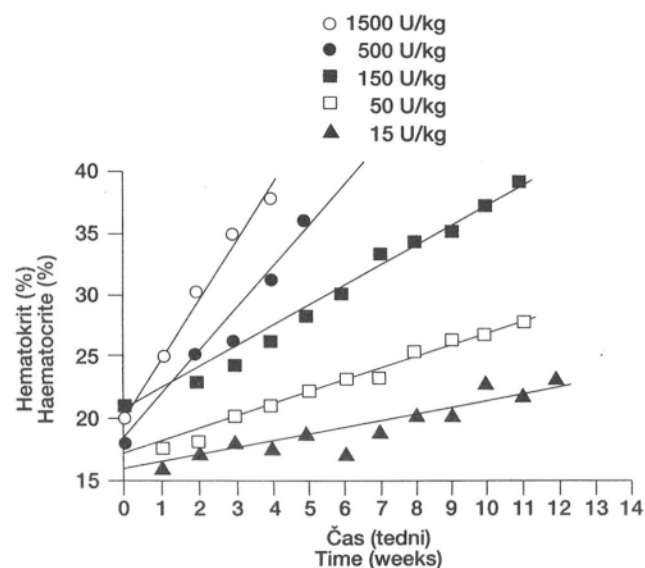
hematokrita nad 30%. Terapevtska korekcija anemije povečuje viskoznost krvi in upor v arteriolah. V redkih primerih pride lahko do hipertenzivne encefalopatije in generaliziranih krčev, kar zahteva prekinitve zdravljenja z Epo. Pri večini bolnikov zadošča vzdrževanje optimalnega hematokrita 30–33 g/l oz. hemoglobina okrog 100 g/l, z ultrafiltracijo vzdrževanje primerne telesne mase



Sl. 4. Shematični prikaz kontrole sinteze Epo v ledvici. Verjetno ledvica sintetizira Epo v odvisnosti od lokalnega parcialnega tlaka kisika, ki je posledica razmerja med porabo kisika in oskrbo s kisikom. Produkcijo Epo prvenstveno določa število peritubularnih fibroblastov v ledvični skorji, ki ga označuje Epo mRNK (shematično prikazana kot črne pike). S povečano hipoksijo se gen Epo aktivira, poveča se število celic. Epo se sintetizira samo v kortikalnih labirintih (temno osenčeni), to je v bližini zvitih delov ledvičnih tubulov. Epo se ne sintetizira ob ravnih delih tubulov v sredici (svetlo osenčeni).

Fig. 4. Schematic presentation of the intrarenal control of Epo production. Circumstantial evidence indicates that Epo formation by the kidney depends on local renal oxygen tensions, which are determined by the balance between renal oxygen supply and renal oxygen consumption. The rate of Epo production is primarily determined by the number of peritubular fibroblasts in the renal cortex that express Epo mRNK (schematically illustrated as black dots). With increasing severity of hypoxia, the Epo gene is switched on in an increasing number of cells. The production of Epo occurs only in the cortical labyrinth (dark shaded), i.e. in the vicinity of convoluted parts of the renal tubules. Epo is not expressed in the medullary rays of the cortex, where straight parts of the tubules are located, or in the medulla itself (light shaded).

in po potrebi še normalen krvni tlak z antihipertoničnimi zdravili (47). Opisanih je nekaj primerov, več kot je bilo pričakovati brez zdravljenja, tromboz, arterio-venskih fistul pri bolnikih pri popravljanju anemije z Epo. Tudi to je posledica povečane viskoznosti krvi. Nekateri raziskovalci pa niso našli večje pogostosti tromboz (15). Lahno zmanjšani očistek hemodializatorjev pri manjši anemiji smo že opisali v prejšnjem poglavju. Našli so za 15–45% povečano potrebo po heparinu (9). Zdi se, da se glavobol javlja pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z Epo. Pri 5% bolnikov se je po i.v. odmerjanju Epo pojavljal sindrom, podoben kot pri gripi. Še redkeje se javljajo bolečine v križu, subfebrilna temperatura, mrznenje in znojenje, kar se lahko začne 2 uri po i.v. dajanju in izzveni po 12 urah. Podobnih težav ni bilo po subkutanem dajanju, tudi ne pri počasnem intravenskem (11, 48).



Sl. 5. Vrednosti hematokrita po tednih zdravljenja z Epo i.v. trikrat na teden v različnih odmerkih, v E/kg.

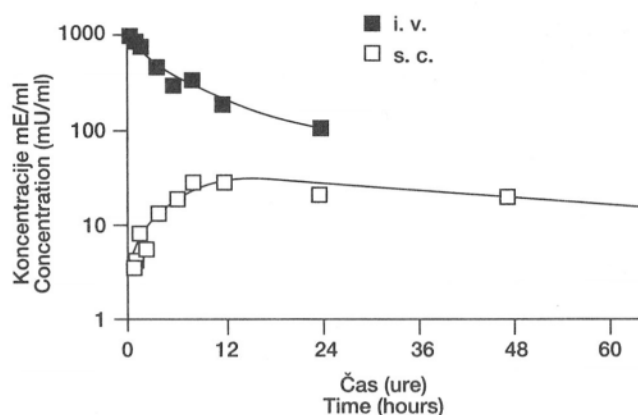
Fig. 5. Slope of the rate of increase in hematocrit in patients on maintenance dialysis given various dosages of i.v. epoetin in IU/kg 3 times per week.

Tab. 2. Priporočeno odmerjanje Epo kot nadomestno zdravljenje pri odpovedi ledvic.

Tab. 2. Erythropoietin dosage recommendations for replacement therapy in renal failure.

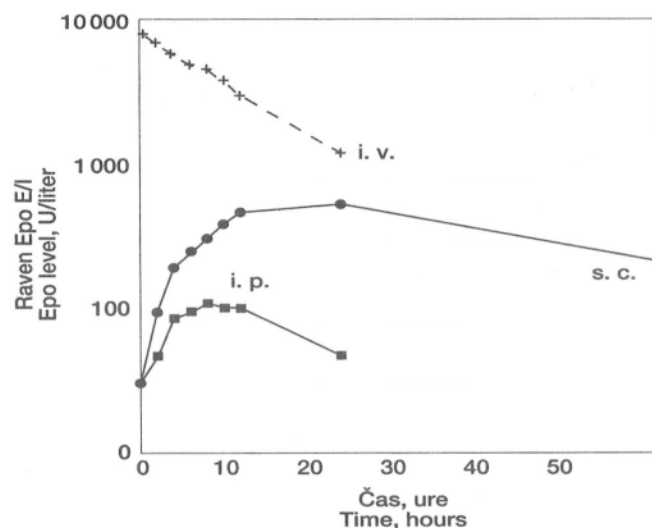
Odrasli, zdravljeni s hemodializo Adult haemodialysis patients	
Korekcijska faza Začetni Hb > 80 g/l:	Začetni Bb < 80 g/l: 150 E/kg/teden s.c. 75 E/kg/teden s.c.
Correction phase Baseline Hb > 80 g/dl:	Baseline Hb < 80 g/dl: 150 U/kg/week s.c. 75 U/kg/week s.c.
Vzdrževalna faza Maintenance phase	Navadno 100–150 E/kg/teden s.c. Usually 100–150 U/kg/week s.c.
Otroci, zdravljeni s hemodializo Pediatric haemodialysis patients	
Korekcijska faza Correction phase	150 E/kg/teden i.v. 150 U/kg/week i.v.
Vzdrževalna faza Maintenance phase	0–30 kg: 60–150 >30 kg: 30–100 10–30 kg: 60–150 >30 kg: 30–100

Odrasli pred dializnim zdravljenjem Adult predialysis patients	
Korekcijska faza Začetni Hb > 80 g/l:	Začetni Bb < 80 g/l: 150 E/kg/teden s.c. 75 E/kg/teden s.c.
Correction phase Baseline Hb > 80 g/l:	Baseline Hb < 80 g/l: 150 U/kg/week s.c. 75 U/kg/week s.c.
Vzdrževalna faza Maintenance phase	Navadno 40–100 E/kg/teden s.c. Usually 40–100 U/kg/week s.s.
Odrasli, zdravljeni s peritonealno dializo Adult peritoneal dialysis patients	
Korekcijska faza Correction phase	75 E/kg/teden s.c. 75 U/kg/week s.c.
Vzdrževalna faza Maintenance phase	Navadno 50–100 E/kg/teden s.c. Usually 50–100 U/kg/week s.c.



Sl. 6. Koncentracije Epo v času po i.v. ali subkutani aplikaciji 50 E/kg Epo zdravim prostovoljcem.

Fig. 6. Plasma concentration-time profile of endogenous erythropoietin following intravenous or subcutaneous administration of epoetin 50 IU/kg to healthy volunteers.



Sl. 7. Serumske koncentracije Epo pri istih bolnikih, zdravljenih s peritonealno dializo po i.v., subkutano in intraperitonealno aplikiranem Epo v odmerku 300 E/kg.

Fig. 7. Serum concentration vs. time curves after administration of Epo in dose 300 U/kg to the same patients by the i.v., s.c. and i.p. routes.

Tab. 3. Najpogostejši mehanizmi rezistence za humani rekombinantni Epo.

Tab. 3. Possible mechanisms of resistance to human recombinant erythropoietin.

Deficiti Deficiencies	Vnetna stanja Inflammatory states	Drugi Other
Železo Iron	Infekcija (akutna ali kronična) Infection (acute or chronic)	Preobremenitev z Al Aluminium overload
Folat Folate	Malignom Malignancy	Osteitis fibroza Osteitis fibrosa
Vitamin B12	Po operaciji	Pomembno kronično izgubljanje krvi ali hemoliza Significant ongoing blood loss or haemodialysis
Vitamin B12	Postoperation	

## Literatura

1. Lin F-K, Suggs S, Lin CH et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *proc Natl Acad Sci USA* 1985; 92: 7580-5.
2. Eschbach JW. Erythropoietin 1991 - An overview. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 3-9.
3. Carnot P. Sur le mecanisme d'hyperglobuline provoquee par le serum d'animaux en renovation sanguine. *C R Acad Sci (Paris)* 1906; 111: 344-6.
4. Krumdieck N. Erythropoietine substance in the serum of anemic animals. *Proc Soc Exp Biol Med* 1943; 54: 14-7.
5. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W et al. Studies on erythropoiesis. *Nature* 1957; 179: 633-4.
6. Sherwood JB, Goldwasser E. A radioimmunoassay for erythropoietin. *Blood* 1979; 54: 885-93.
7. Goldwasser E. From protein to gene to protein: the molecular biology of erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: suppl 1: 10.3.
8. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-7.
9. Faulds D, Sorkin EM. Epoetin (recombinant human erythropoietin). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs* 1989; 38: 863-99.
10. Marsen TA, Pollok M, Baldamus CA. Erythropoietin: Vom etablierten Therapieverfahren der renalen Anämie zu zukünftigen Anwendungsgebieten. *Med Klin* 1992; 87: 207-14.
11. Zachée: Controversies in selection of epoetin dosages. Issues and answers. *Drugs* 1995; 49: 536-47.
12. Eckardt K-U. Erythropoietin: oxigen-dependent control of erythropoiesis and its failure in renal disease. *Nephron* 1994; 67: 7-23.
13. Lacombe C, Da Silva J-L, Bruneval P, Casadevall N et al. Erythropoietin: sites of synthesis and regulation of secretion. *Am J Kid Dis* 1991; 18: suppl 1: 14-9.
14. Koury MJ, Bondurant MC. The mechanism of erythropoietin action. *Am J Kid Dis* 1991; 18: suppl 1: 10-3.
15. Markham A, Bryson HM. Epoetin alfa. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in nonrenal applications. *Drugs* 1995; 49: 232-54.
16. Drüeke TB. Modulating factors in the hematopoietic response to erythropoietin. *Am J Kid Dis* 1991; 18: suppl 1: 87-92.
17. Besarab A, McCrea JB. Evolution of recombinant human erythropoietin usage in clinical practice in the United States. Is there an optimal way to use rHuEPO? *ASAIO J* 1993;
18. Korbet SM. Anemia and erythropoietin in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Internat* 1993; 43: suppl 40: S-111-9.
19. Shimosaka A. Pharmacokinetics and application of erythropoietin therapy: Overview of epoetin alfa studies in Japan. *Ann New York Acad Sci* 1994; 718: 111-22.
20. Jensen JD, Jensen LW, Madsen JK. The pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after subcutaneous injection at different sites. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 333-7.
21. Hörl WH. Optimal route of administration of erythropoietin in chronic renal failure patients: intravenous versus subcutaneous. *Acta Haematol* 1992; 87: suppl 1: 16-9.
22. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Freeman P et al. Recombinant human erythropoietin in the anaemia of prematurity: results of a placebo-controlled pilot study. *J pediatr* 1991; 118: 949-55.
23. Foa P. Erythropoietin: Clinical applications. *Acta Haematol* 1991; 86: 162-8.
24. Goodnough LT. Recombinant human erythropoietin therapy in the surgical setting and applications in oncology. *Am J Kid Dis* 1991; 18: suppl 1: 98-102.
25. Alexander SR. Pediatric uses of recombinant human erythropoietin: the outlook in 1991. *Am J Kid Dis* 1991; 18: suppl 1: 42-53.
26. Zimmerman SW, Johnson CA. Erythropoietin use in peritoneal dialysis patients. *Am J Kid Dis* 1991; 18: suppl 1: 38-41.
27. Lim VS. Recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kid Dis* 1991; 18: suppl 1: 34-7.
28. Milford DV, Winterborn MH. resistance to recombinant human erythropoietin in a child with renal failure, cystinosis and beta-thalassaemia minor. *Nephron* 1993; 64: 645-6.
29. Phibbs RH, Shannon KM, Mentzer WC. Potential for treatment of anaemia of prematurity with recombinant human erythropoietin: Preliminary results. *Acta Haematol* 1992; 87: suppl 1: 28-33.
30. Casadevall N, Belanger C, Goy A, Varet B, Lang J, Poisson D. High-dose recombinant human erythropoietin administered intravenously for the treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 1992; 87: suppl 1: 25-7.
31. Adamson JW, Schuster M, Allen S, Haley NR. Effectiveness of recombinant human erythropoietin therapy in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 1992; 87: suppl 1: 20-4.
32. James RD, Wilkinson PM, Belli F, Welch R, Cowan R. Recombinant human erythropoietin in patients with ovarian carcinoma and anaemia secondary to cisplatin and carboplatin chemotherapy: Preliminary results. *Acta Haematol* 1992; 87: suppl 1: 12-5.
33. Abels RI. recombinant human erythropoietin in the treatment of the anaemia of cancer. *Acta Haematol* 1992; 87: suppl 1: 4-11.
34. Kes P. Temeljna načela liječenja bubrežne anemije pomoću rekombiniranog humanog eritropoetina. *Acta Clin Croat* 1992; 31: 51-68.
35. Sobh MA, El-Tantawy AH, Said E, Atta MG, Refaie A, Nagati M, Ghoneim M. Effect of treatment of anaemia with erythropoietin on neuromuscular function in patients on long term haemodialysis. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26: 65-9.
36. Spinowitz BS, Arslanian J, Charytan C, Golden RA, Rascoff J, Galler M. Impact of epoetin beta on dialyzer clearance and heparin requirements. *Am J Kid Dis* 1991; 18: 668-73.
37. Carletti P, Bibiano L, Boggi R, Taruscia D, Mioli V. Does anemia correction by fHuEPO improve uremic cardiopathy? *Kidney Internat* 1993; 43: suppl 41: S-70-1.
38. Nissenson AR. Epoetin and cognitive function. *Am J Kid Dis* 1992; 20: suppl 1: 21-4.
39. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, Benz RL. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kid Dis* 1995; 25: 548-54.
40. Van Dyck DB. Iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia during erythropoietin replacement therapy: Strategies for assessment and management. *Seminars in Nephrology* 1989; 9: suppl 2: 21-4.
41. Raine AEG, Roger SD. Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kid Dis* 1991; 18: suppl 1: 76-83.
42. Van Wyck DB. Impact of erythropoietin on the dialysis prescription. *Am J Kid Dis* 1991; 71-5.
43. Davenport A. The effect of treatment with recombinant human erythropoietin on skeletal muscle function in patients with end-stage renal failure treated with regular hospital hemodialysis. *Am J Kid Dis* 1993; 22: 685-90.
44. Ettenger RB, Marik J, Grimm P. The impact of recombinant human erythropoietin therapy on renal transplantation. *Am J Kid Dis* 1991; 18: suppl 1: 57-61.
45. Powe NR, Griffiths RI, Anderson GF, Lissovoy G et al. Medicare payment policy and recombinant erythropoietin prescribing for dialysis patients. *Am J Kid Dis* 1993; 22: 557-67.
46. Goodnough LT, Strasburg D, Riddell J, Verbrugge D, Wish J. Has recombinant human erythropoietin therapy minimized red-cell transfusions in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 1994; 41: 303-7.
47. Watson AJ. Adverse effect of therapy for the correction of anemia in hemodialysis patients. *seminars in Nephrology* 1989; 9: suppl 1: 30-4.
48. Bennet WM. Side effects of erythropoietin therapy. *Am J Kid Dis* 1991; 18: suppl 1: 84-6.

Strokovni prispevek/Professional article

# REKOMBINANTNI HUMANI ERITROPOETIN II

## Lastne izkušnje pri bolnikih na hemodializi

RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN II  
Our experiences at the patients on cronic hemodialysis

*Breda Pečovnik-Balon<sup>1</sup>, Jože Drinovec<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Nefrološki oddelek, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

<sup>2</sup>KRKA, Dunajska 65, 61000 Ljubljana

Prispelo 1995-06-19, sprejeto 1995-07-17; ZDRAV VESTN 1995; 64: 439-42

**Ključne besede:** eritropoetin; anemija; ledvična odpoved; subkutana aplikacija; intravenska aplikacija

**Key words:** erythropoietin; anemia; renal failure; subcutaneous application; intravenous application

**Izveček** – Izhodišča. Rekombinantni humani eritropoetin je zdravilo za bolnike z ledvično odpovedjo in anemijo. Želeli smo primerjati učinkovitost intravensko in subkutano apliciranega eritropoetina.

**Abstract** – Background. recombinant human erythropoietin is a drug designed for patients with kidney failure and anemia. We wished to compare the effect of intravenous and subcutaneous erythropoietin applications.

**Metode.** Izmed 50 bolnikov, ki so bili zdravljeni s kronično hemodializo v Splošni bolnišnici Maribor, smo izbrali sedem bolnikov, ki so imeli povprečno koncentracijo hemoglobina pod 70g/l. V prospektivni klinični študiji smo pri njih v dvajsetih mesecih preučili zaporedoma doziranje humanega eritropoetina intravensko in subkutano.

**Methods.** From among 50 patients treated at Maribor Teaching Hospital by chronic hemodialysis, we chose 7 patients with average hemoglobin concentrations under 70 g/l. In a 20-month prospective clinical study we studied the subsequent intravenous and subcutaneous dosing of human erythropoietin.

**Rezultati.** Povprečna subkutana doza je bila 34% intravenske doze. Dveh bolnikov nismo vključili v študijo zaradi neobvladljive hipertenzije, pri še štirih bolnikih pa se je pojavila hipertenzija, ki je bila obvladljiva z zdravili. Drugih stranskih pojavov nismo opazovali. Vsi bolniki so ob zdravljenju potrebovali intravenske preparate železa.

**Results.** The average subcutaneous dose amounted to 34% of the intravenous dose. Two patients were excluded from the study due to uncontrollable hypertension, in 4 patients a hypertension appeared which was controlled by medication. No other side effects were noted. During treatment, all patients required intravenous applications of iron preparations.

**Zaključki.** Rekombinantni humani eritropoetin, dajan subkutano, je najbolj ekonomična oblika zdravljenja anemije v sklopu ledvične odpovedi. Sočasno je potrebno zdravljenje z železom in vzdrževanje normalnega krvnega tlaka.

**Conclusions.** Recombinant human erythropoietin applied subcutaneously represents the most economic form of treatment for anemia within the complex of kidney failure. Simultaneous treatment with iron preparations and maintenance of normal blood pressure are required.

## Uvod

Anemija v sklopu dokončne ledvične odpovedi je običajno normokromna, normocitna, lahko pa tudi hipokromna (1) – če gre za pomanjkanje železa (Fe), ali makrocitna – če gre za pomanjkanje folne kisline. Število retikulocitov je nizko glede na stopnjo anemije, število levkocitov je normalno.

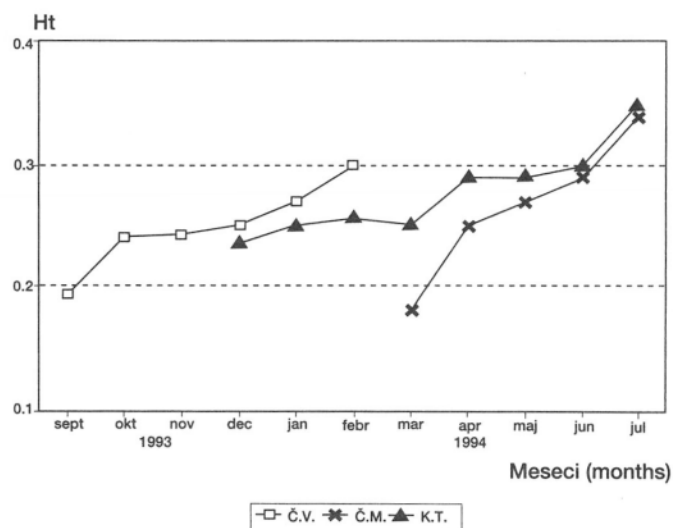
Glavni vzrok nastanka anemije je zmanjšana eritropoeza zaradi pomanjkanja eritropoetina (Epo) (2), prisotna pa je tudi fibroza kostnega mozga zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma. Življenjska doba eritrocitov je v uremičnem okolju skrajšana (3), prisotna je hemoliza. Tekom enega dializnega postopka se povprečno izgubi 4–20 ml krvi.

Anemijo zdravimo z dodajanjem Fe (4), če je to nizko, z dodajanjem folne kisline, če je ta znižana in z Epo (5).

Zadnjih osem let je bil Epo predmet številnih testiranj in je bil uporabljan v sklopu progresivne ledvične odpovedi (6, 7, 8), dokončne ledvične odpovedi (9, 10, 11, 12, 13), pri kronični zavrnitveni reakciji pri bolnikih s transplantirano ledvico (14) in pri akutni ledvični odpovedi (15).

Bolniki z dokončno ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s peritonealno dializo imajo manj izraženo anemijo. Pri njih se prav tako uporablja Epo (16, 17, 18, 19)

Epo ima naslednje klinično pomembne sopojave: pojav ali poslabšanje hipertenzije, povečano nevarnost okluzivne vaskularne bolezni – trombozo AV fistule, lahko povzroča simptome, podobne gripi (9), napade epilepsije grand mal (20), če sta se hematokrit (Ht) in ob tem krvni tlak hitro zvišala. Bolniki, ki prejemajo eritropoetin subkutano (s.c.) lahko dobijo na mestu aplikacije rdečino, bolečino (21), najverjetneje zaradi citronske kisline, ki jo



Sl. 1. Povečanje vrednosti Ht v odvisnosti od časa ob zdravljenju z eritropoetinom i.v. (odmerki so navedeni v tabeli 2).

Fig. 1. Ht increase dependent on time during treatment with i.v. erythropoietin (the dosage is shown in table 2) in patients Č.V., Č.M., K.T.

vsebuje zdravilo. Mehanizem porasta krvnega tlaka ali pojav tega ni popolnoma znan. Nekateri menijo, da povečan Ht poveča viskoznost (22), kakor tudi periferno vaskularno rezistenco. Druga ideja pa je, da ima eritropoetin direktni učinek na rezistenčne žile (23). Abraham opisuje zvišanje krvnega tlaka pri 58% bolnikov, ki prejema eritropoetin (24). Nekateri avtorji navajajo, da je predhodna žilna tromboza kontraindikacija za zdravljenje z eritropoetinom (25), drugi pa zopet trdijo, da zdravljenje z eritropoetinom ne poveča incidence žilnih tromboz (26).

Učinek zdravljenja je odvisen od odmerka (27). Pri različnih bolnikih je različen odgovor, 95% bolnikov pa odgovori z zaželenim Ht (30–33%) ob odmerku 100E/kg intravensko (i.v.), trikrat na teden. Najbolj učinkovit način aplikacije je s.c. dajanje. Na tak način je potrebno 20–40% manj eritropoetina kot pri i.v. dajanju (11,28).

Pogostnost dajanja je odvisna od načina apliciranja. Pri i.v. dajanju se priporoča trikrat tedensko, pri s.c. dajanju pa je dovolj dva do trikrat tedensko. Vsakodnevna aplikacija subkutano ne daje boljših rezultatov, slabše rezultate pa daje subkutana aplikacija samo enkrat tedensko.

Ker je za eritropoezo potrebno železo, je pogoj za normalen odgovor na eritropoetin normalna koncentracija Fe v serumu in napolnjene zaloge za železo. Zaradi tega velja, da je potrebno ob feritinu 100–1000 µg/l peroralno dodajati železo. Pri vrednosti feritina pod 100 µg/l pa je potrebna parenteralna aplikacija železa. Zaželeni Ht je 30–33%.

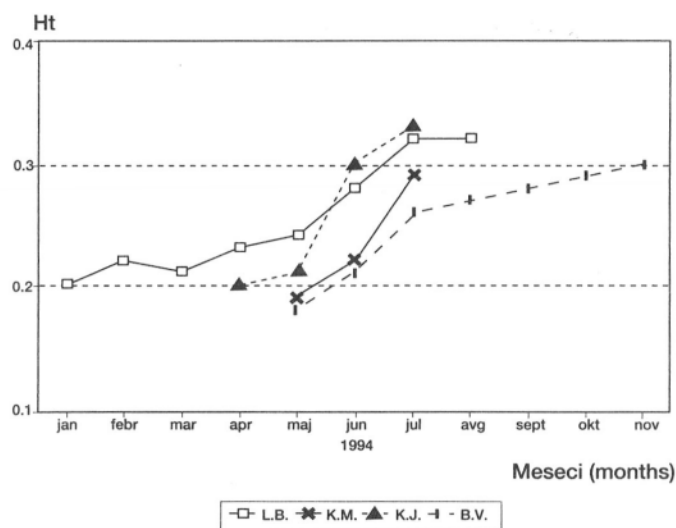
Večina bolnikov, ki prejema eritropoetin ima subjektivno in objektivno večjo energijo za življenje (9, 29).

V prospektivno klinično študijo smo vključili bolnike na kronični hemodializi v Učni bolnišnici Maribor. Želeli smo opredeliti učinek eritropoetina, razliko med i.v. in s.c. dajanjem, učinek na suho težo, serumsko koncentracijo kalija, kreatinina, krvni tlak.

## Bolniki in metode

Opazovali smo 50 bolnikov, ki so se zdravili s hemodializo. Njihova povprečna starost je bila 42 ½ 11 let, diagnoze osnovnih bolezni in povprečna koncentracija hemoglobina (Hb) so prikazane v tabeli 1.

Povprečni čas dialize je bil 3 ½ 2 leti. Ob začetku spremljanja je imelo 9 bolnikov Hb nad 100 g/l – skupina 0, 27 jih je imelo Hb



Sl. 2. Povečanje vrednosti Ht v odvisnosti od časa ob zdravljenju z Epo i.v. (odmerki so navedeni v tabeli 2) pri bolnikih L.B., K.M., K.J., B.V.

Fig. 2. Ht increase dependent on time during treatment with i.v. erythropoietin (the dosage is shown in table 2) in patients L.B., K.M., K.J., B.V.

med 70 in 100 g/l – skupina 1, 14 bolnikov je imelo Hb < 70 g/l – skupina 2. Iz skupine 1 je imelo 10 bolnikov koncentracijo železa v serumu pod 10 µmol/l ter feritina pod 100 µg/l. Iz skupine 2 je imelo 8 bolnikov koncentracijo železa v serumu pod 10 µmol/L in feritina pod 100 µmol/l. Vsem bolnikom z nizko koncentracijo železa smo uvedli v zdravljenje najprej peroralni preparat železa

Tab. 1. Osnovne bolezni in razdelitev po skupinah glede na vrednost Hb bolnikov, zdravljenih s hemodializo v Učni bolnišnici Maribor: skupina 0 – koncentracija Hg > 100g/l; skupina 1 – koncentracija Hg = 70 – 100 g/l; skupina 2 – koncentracija Hg < 70 g/l

Tab. 1. Underlying diseases in hemodialysis patients at Maribor Teaching Hospital: group 0 – concentration of Hg > 100g/l; group 1 – concentration of Hg = 70– 100g/l; group 2 – concentration of Hg < 70g/l

Diagnoza Diagnosis	Št. bolnikov No. of patients		
	Skupina 0 Group 0	Skupina 1 Group 1	Skupina 2 Group 2
Kronični glomerulonefritis Chronic glomerulonephritis	4	12	3
Kronični pielonefritis Chronic pyelonephritis	0	3	3
Analgetična nefropatija Analgetic nephropathy	0	2	2
Policistična degeneracija ledvic Polycystic renal disease	3	2	0
Hitronapredujoči glomerulonefritis Rapidly progressive glomerulonephritis	0	0	1
Hipertenzivna nefroskleroza Hypertensive nephrosclerosis	2	4	2
Vezikoureterni reflux Vesico-ureteric	0	3	1
Balkanska nefropatija Balkan nephropathy	0	0	1
Kortikalna nekroza Cortical necrosis	0	1	0
Oksaloza Oxalosis	0	0	1



Tab. 2. Nekateri klinični in laboratorijski podatki o bolnikih, zdravljenih najprej z eritropoetinom i.v. in nato s.c.  
 Tab. 2. Some clinical and laboratory data regarding patients treated initially with i.v. and then with s.c. erythropoietin.

Bolnik	Spol	Starost (leta)	Trajanje zdravljenja s hemodializo Time on hemodialysis (years)	Doza eritropoetina		PTHi (pg/ml)	Feritin (µg/l)	Diagnoza
				i.v. (E/kg/teden)	s.c. (E/kg/teden)			
Patient	Sex	Age (years)		Dose of erythropoietin			Ferritin (µg/l)	Diagnosis
				i.v. (U/kg/week)	s.c. (U/kg/week)			
Č.V.	♂	27	3	150	32	215	315	Sindrom Good Pasture Sindrome Good Pasture
Č.M.	♀	51	4	180	42	488	286	Analgetična nefropatija Analgetic nephropathy
K.T.	♀	32	2	180	80	233	185	Kronični glomerulonefritis Chronic glomerulonephritis
L.B.	♂	21	2	240	80	411	625	Oxaloza Oxalosis
K.M.	♀	56	6	150	60	410	345	Analgetična nefropatija Analgetic nephropathy
K.J.	♀	59	5	300	100	369	626	Kronični pielonefritis Chronic pyelonephritis
B.V.	♀	48	7	120	60	44	364	Kronični pielonefritis Chronic pyelonephritis
$\bar{x} \pm SD$				189 ± 62	65 ± 24			
				p < 0,001				

– fero sulfat, če pa se po tej terapiji koncentracija železa ni povečala, smo začeli zdravljenje z i.v. preparatom – fero saharatom. Bolnikom iz skupine 2, ki so imeli normalno koncentracijo železa v serumu, smo uvedli zdravljenje z eritropoetinom (preparat Eprex – Cilag). Začetna doza je bila 50 E/kg trikrat na teden po dializi. Vseh šest bolnikov iz skupine 2, ki smo jih začeli zdraviti z eritropoetinom, je bilo na dializi najmanj 3 mesece, niso bili hipertenzivni ali so imeli hipertenzijo dobro urejeno z zdravili, koncentracija aluminija v serumu je bila pod 100 µg/l. Hemodializirali smo jih 3 krat na teden po 5 ur. Vsi so pred uvedbo eritropoetina dobivali transfuzijo povprečno 1600 ml koncentriranih eritrocitov, od 500 do 4500 ml. Začetni Hb je bil povprečno 62 g/l, začetni Ht je bil 0,17.

Enako smo postopali tudi z bolniki iz skupine 2, ki po zdravljenju z železom niso zvišali koncentracije Hb nad 70 g/l. Koncentracije eritrocitov, Hb, Ht, Fe, TIBC smo določali mesečno, koncentracije feritina pa z imunoenzimsko metodo na dva meseca. Ko smo dosegli zadovoljiv Ht (30 – 35%) z eritropoetinom i.v., smo zmanjšali dozo eritropoetina na polovico in ga dajali s.c. dvakrat na teden. Če se je ob tem Ht zmanjšal pod 30%, smo s.c. dozo zvečali.

## Rezultati

Nekateri klinični in laboratorijski podatki o bolnikih, zdravljenih z eritropoetinom so prikazani v tabeli 2.

V skupini 2 se je trem od osmih bolnikov z nizko koncentracijo železa v serumu po zdravljenju z železom povečal nad 80 g/l. Eden je imel neurejeno arterijsko hipertenzijo, ostalim štirim pa smo uvedli v zdravljenje eritropoetin tako kot še šestim, ki so imeli že od začetka normalno koncentracijo železa in feritina v serumu. Po dveh mesecih smo pri dveh bolnikih iz skupine 2, ki sta prejemale eritropoetin, dosegli zadovoljivo vrednost Hb in Ht (Hb med 100 in 120 g/l, Ht med 30 in 35%), po treh mesecih pri enem bolniku, po petih mesecih pri enem bolniku, po šestih mesecih pri treh bolnikih (sliki 1. in 2.). Želeli smo s čim manjšim odmerkom eritropoetina doseči zadovoljiv Ht.

Odmerki eritropoetina so navedeni v tabeli 2. S.c. odmerek je bil statistično signifikantno nižji kot i.v. odmerek (P < 0,001). Pri eni bolnici se Hb ni bistveno zvišal kljub odmerku 300E/kg/teden. Pri njej smo našli visoko koncentracijo aluminija v serumu, zato smo jo začeli zdraviti v tem smislu. Dva bolnika sta razvila hipertenzijo, ki ni reagirala na zdravljenje in smo z eritropoetinom prekinili.

Začeli smo torej zdraviti deset bolnikov iz skupine 2 (6+4), trije so odpadli zaradi hipertenzije oziroma visoke koncentracije aluminija v krvi, ostalih sedem pa smo spremljali dalje.

Vsem bolnikom, ki so prejemale eritropoetin, se je med zdravljenjem zaradi povečane porabe železa zmanjšala koncentracija železa in feritina pod normalno vrednost, zato smo jih zdravili najprej z železom per os (p.o.), kar pa ni bilo dovolj. Zaradi tega smo uveli še i.v. zdravljenje z železom.

Nismo opažali rdečine na mestu aplikacije. Hudo bolečino na mestu aplikacije je navajal en bolnik – to je bil razlog, da smo prešli na i.v. aplikacijo. Pojav hipertenzije smo opazili pri štirih bolnikih – vendar je bila ta obvladljiva z antihipertoniki. Ob hipertenziji se je vedno pojavljal tudi glavobol. Pojav hipertenzije je sovpadal s Ht 30% ali več. Nismo opazili sprememb v koncentraciji levkocitov ali trombocitov. Ni bilo epileptičnih napadov, niti tromboz AV fistul. »Suha teža« se je povečala pri dveh bolnikih. Povprečna koncentracija kreatinina se je po enem letu zdravljenja z eritropoetinom povečala pri bolnikih B.V., Č.M. in K.M. – statistično nepomembno pri prvih dveh in statistično pomembno pri zadnjem. Povprečna koncentracija kalija se je statistično nepomembno povečala po enem letu zdravljenja pri bolniku L.B..

## Razpravljanje

Eschbach (27) je ugotovil, da približno 25% bolnikov, zdravljenih s kronično hemodializo, potrebuje transfuzije zaradi simptomatske anemije. To se je potrdilo tudi pri naših bolnikih. 21% bolnikov je potrebovalo občasne transfuzije. Te smo zdravili z eritropoetinom.

Transfuzije so sicer začasno popravljale anemijo, vendar so predstavljale nevarnost preobremenitve z železom, infekcij, tvorbe levkocitnih antigenov, citotoksičnih protiteles, ki so lahko celo preprečile morebitno transplantacijo.

Napravljene so bile številne študije, da bi ugotovili, kateri odmerki eritropoetina so učinkoviti in kako hitro delujejo. Bommer (31) je poudaril, da je s.c. aplikacija sicer slabo biološko uporabljiva, vendar je bolj učinkovita kot i.v. Mi smo začeli s 50E/kg/hemodializo i.v. Čeprav smo iz študij (27,32) vedeli, da večji odmerki hitreje zvišajo Ht, smo želeli z najmanjšim možnim i.v. odmerkom doseči zadovoljiv Ht. Samo v enem primeru smo morali odmerek zmanjšati, ker je Ht porasel nad 30%, preden smo prešli na s.c. aplikacijo. Ugotovili pa smo, da je ob višjem začetnem Ht

potreben manjši odmerek eritropoetina za doseg zadovoljivega Ht.

Največja neprijetnost ob zdravljenju je bil pojav ali poslabšanje hipertenzije. Znano je, da anemija privede do hipoksične vazodilatacije v tkivih in odpravljanje anemije do povečanja arteriolarne rezistence, ki je bolj izražena pri hipertenzivnih bolnikih (30).

Po podatkih iz literature se bolnikom popravlja psihična in fizična kondicija, zato pričakujemo povečanje »suhe teže« in povečanje serumske koncentracije kreatinina pred hemodializami, uree in kalija. Pri naših bolnikih tega nismo opazovali.

Povprečno smo dajali 189+62E/kg/teden i.v. in 65+24E/kg/teden s.c.. To pomeni, da je bil s.c. odmerek 34% i.v. odmerka.

Relativno visok odmerek i.v. je verjetno pogojen z nizkim začetnim Ht. S.c. odmerek je pravzaprav samo za vzdrževanje doseženega in zaželenega Ht.

## Zaključki

Na osnovi naših izkušenj lahko ugotavljamo,

- da je eritropoetin učinkovito zdravilo za anemijo v sklopu ledvične bolezni, noben od bolnikov ni več potreboval transfuzije;
- da s.c. dajanje zahteva manjši odmerek kot i.v.;
- da bolniki ob zdravljenju z eritropoetinom potrebujejo tudi železo;
- da je hipertenzija najpogostejši stranski učinek zdravljenja, pri nekaterih bolnikih hipertenzija zahteva prekinitev zdravljenja.

## Literatura

1. Lindsay RM, Burton JA, King P, Davidson JF, Boddy K, Kennedy AC. The measurement of dialyser blood loss. *Clin Nephrol* 1973; 1: 24–8.
2. Adamson JW, Eschbach JW, Finch CA. The kidney and erythropoiesis. *Am J Med* 1968; 44: 725–33.
3. Shaw AB. Hemolysis in chronic renal failure. *Br Med J* 1967; 2: 213–6.
4. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977; 87: 710–3.
5. Essers U, Muller W, Heintz R. Effect of erythropoietin in normal men and in patients with renal insufficiency. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1974; 11: 98–402.
6. Stone WJ, Graber SE, Krantz SB et al. Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med Sci* 1988; 296: 171–9.
7. Lim VS, DeGowin RL, Zavala D et al. Recombinant human erythropoietin in predialysis patients. A double-blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 108–114.
8. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR et al. Correction of anemia in progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321: 158–63.
9. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al. Results of a phase III multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992–1000.

10. Bommer J, Kugel M, Schoeppe. Dose related effects of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis. Results of multicenter trial in patients with end stage renal disease. *Contrib Nephrol* 1988; 66: 85–95.
11. Akizawa T, Koshikava S, Takaku F. Clinical effect of recombinant human erythropoietin on anemia associated with chronic renal failure. A multi-institutional study in Japan. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 343–50.
12. Sobota JT. Recombinant human erythropoietin in patients with anemia due to end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 1989; 76: 166–78.
13. Sundal E. Correction of anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: Safety and efficacy of one year treatment in a European multicenter study in 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 979–87.
14. Yoshimura N, Oka T, Ohmeri Y. Effect of recombinant human erythropoietin on the anemia of renal transplant recipients with chronic rejection. *Transplantation* 1989; 48: 527–9.
15. Nielson OJ, Thaysen JH. Erythropoietin deficiency in acute tubular necrosis. *J Intern Med* 1990; 229: 373–80.
16. Piraino B, Johnston JR. The use of subcutaneous erythropoietin in CAPD patients. *Clin Nephrol* 1990; 33: 200–2.
17. Steinhauer HB, Lubrick-Birkner I, Dreiling KW. Increased ultrafiltration after erythropoietin-induced correction of anemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1989; 53: 91–2.
18. Nasu T, Shinohara Y, Mitsui H. Treatment with recombinant human erythropoietin of renal anemia CAPD patients – Comparison of intraperitoneal and intravenous routes. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 404.
19. Boelaert JR, Schuiergers ML, Matthys EG. Comparative pharmacokinetics of recombinant erythropoietin administered by the intravenous, subcutaneous, and intraperitoneal routes in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int* 1989; 9: 95–8.
20. Schaefer RM, Horl WH, Masry SG. Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 1989; 9: 353–62.
21. Miranda B, Selgas R, Rinon C, Fernandez-Zamorano A, Borreyo F, Ortuno F, Lopez RK, Torre A, Sanchez SL. Treatment of the anemia with human recombinant erythropoietin in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 296–301.
22. Raine AEG. Hypertension, blood viscosity and cardiovascular morbidity in renal failure: Implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1988; 1: 97–9.
23. Heindenreich S, Heinzrahn K, Zidek W. Direct vasopressive effect of recombinant human erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney Int* 1991; 39: 259–65.
24. Abraham PA, Macres MG. Blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 927–36.
25. Watson AJ. Adverse effect of therapy for the correction of anemia in hemodialysis patients. *Senim Nephrol* 1989; 9: 30–4.
26. Besarab A, Medina F, Musial E, Picarello N, Michael H. Recombinant human erythropoietin does not increase clotting in vascular access. *ASAIO Trans* 1990; 36: M 749–53.
27. Eschbach J, Egrie J, Downing M et al. Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987; 316: 73–8.
28. Eschbach JW. Erythropoietin 1991 – An Overview. *Am J Kidney Dis* 1991; 4 (suppl 1): 3–9.
29. Nissenson ar. Recombinant human erythropoietin: Impact on brain and cognitive function, exercise tolerance, sexual potency, and quality of life. *SeminNephrol* 1989; 9 (suppl 2): 25–31.
30. Coleman TG. Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 1972; 45: 510–1.
31. Bommer J, Ritz E, Weinrich T, Bommer G, Ziegler T. Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 1988; ii: 406.
32. Bommer J, Alexious C, Muller-Buhl U, Eifert J, Ritz E. Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients- dose determination and clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2:238–42.

Pregledni prispevek/Review article

# UGOTAVLJANJE BOLEZNI ORBITE S POMOČJO ULTRAZVOKA

ASCERTAINMENT OF ORBITAL DISEASES BY MEANS OF ULTRASOUND

*Dušica Pahor*

Oddelek za očne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 62000 Maribor

Prispelo 1993-04-22, sprejeto 1994-08-04; ZDRAV VESTN 1995, 64: 443-6

**Ključne besede:** *ultrazvočna diagnostika; oftalmologija; orbitalna lezija*

**Key words:** *ultrasound diagnostics; ophthalmology; orbital lesion*

**Izvleček** – Izhodišča. Članek prikazuje možnosti ugotavljanja bolezni orbite v oftalmologiji s pomočjo ultrazvoka kot glavne presejalne metode.

**Abstract** – Background. The paper shows the possibilities of ascertaining orbital diseases by means of ultrasound as the chief screening method in the field of ophthalmology.

Metode in rezultati. Prikazanih je nekaj primerov orbitalnih sprememb, ugotovljenih z ultrazvočno preiskovalno metodo pri naših bolnikih: miozitis in hematoma zunanje preme očesne mišice, endokrini orbitopatija, retrobulbarni neuritis, tumor, periostitis, A-V fistula in tujek.

Methods and results. Some cases of orbital lesions detected by ultrasound scanning / ultrasonography are presented: myositis and hematoma of rectus, thyroid orbitopathy, optic neuritis, tumor, periostitis, A-V fistula and foreign body. In all cases ultrasound scanning / ultrasonography played a crucial role in ascertaining orbital changes, alone or combined with other methods of investigation.

V vseh teh primerih je imela ultrazvočna preiskava odločilno ali pa skupaj z drugimi preiskovalnimi metodami pomembno vlogo pri ugotavljanju orbitalnih sprememb.

Conclusions. The author suggests the principal indications for scanning / ultrasonography – change in eye position, optic nerve lesions, extraocular muscle lesions, palpebral or conjunctival edema, follow-up studies – and points to its advantages and shortcomings.

Zaključki. Avtor predlaga glavne indikacije za to preiskavo – sprememba lege zrkla, okvare vidnega živca, procesi v zunanjih očesnih mišicah, edem vek ali veznice in spremljanje že odkritih sprememb – ter prikazuje njene prednosti in pomanjkljivosti.

## Uvod

Ultrazvočna (UZ) diagnostična metoda je bila v oftalmologijo uvedena leta 1956 (Mundt in Huges). Tehnika se je kasneje vedno bolj izpopolnjevala. Že leta 1964 je bila v Berlinu ustanovljena mednarodna zveza za UZ diagnostiko v oftalmologiji (SIDUO) (1). UZ valovi se na mejnih ploskvah med tkivi različno odbijajo, način in moč odbijanja pa omogočata diferencialno diagnozo preiskovanega tkiva (2). Imamo možnost linearnega in dvodimenzionalnega prikaza (3). Orbita je anatomsko točno določen prostor v obliki piramide, katere vrh predstavlja optični kanal. Strukture, ki jih moramo s to preiskovalno metodo vedno najti, so vidni živec in zunanje očesne mišice. Na očesnem oddelku Splošne bolnišnice Maribor deluje že od l. 1980 dalje Ambulanta za UZ diagnostiko.

## Material in metode

Pri UZ pregledu bolnikov smo uporabljali metodo standardizirane ehografije. Uporabljali smo aparat Ophthascan S, ki ima možnost linearnega (8 MHz) in dvodimenzionalnega prikaza (10 MHz). Standardizacijo lastnega aparata izvajamo s pomočjo tkivnega

modela, katerega namen je določitev primerne intenzitete za posamezen aparat. Na ta način je rezultat aparata primerljiv z drugimi.

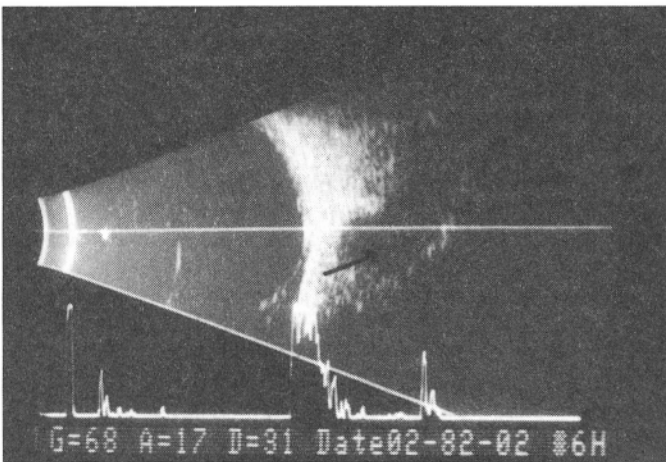
Z linearnim prikazom določimo akustično strukturo, notranjo reflektivnost, zvočno atenuacijo, konsistenco, prekrvitev, omejitve lezije in lezijo izmerimo. Z dvodimenzionalnim prikazom določimo lokalizacijo, obliko in akustično sestavo.

## Naši rezultati

Prikazala bi nekaj naših primerov, kjer je bila UZ metoda odločilna za postavitev diagnoze ali pa nas je usmerila v nadaljnjo diagnostično obdelavo.

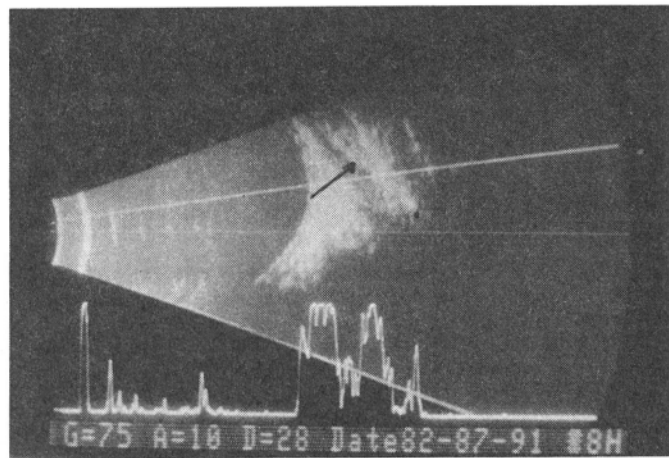
### Prvi primer

Miozitis notranje preme mišice. Bolnica, stara 46 let, izbočenost, bolečnost in zavrti gibljivost levega zrkla, dvojne slike. UZ (sl. 1): V levi orbiti je zadebeljena notranja prema mišica debeline 5,9 mm z zelo nizko notranjo reflektivnostjo (10-40 %). Ostale preme mišice so široke do 3,5 mm. Orbitalna vsebina je nižje reflektivna, kar je posledica njene vnetne infiltracije.



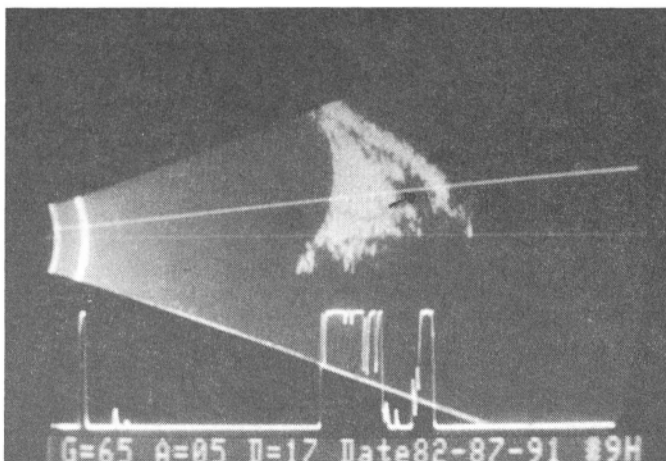
Sl. 1. Miozitis notranje preme mišice.

Fig. 1. Myositis of medial rectus.



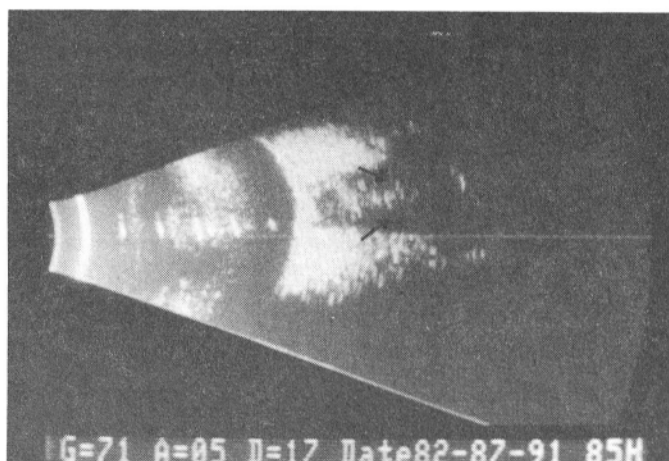
Sl. 3. Endokrini orbitopatija.

Fig. 3. Thyroid orbitopathy.



Sl. 2. Hematom zunanje preme mišice.

Fig. 2. Hematoma of lateral rectus.



Sl. 4. Retrobulbarni nevritis.

Fig. 4. Optic neuritis.

### Drugi primer

Hematom zunanje preme mišice. Bolnik, star 54 let, pojav dvojnih slik po poškodbi glave. UZ (sl. 2): Zadebeljena zunanja prema mišica desnega zrkla (3,7–4,2 mm) z nižjo notranjo reflektivnostjo zaradi infiltracije s tekočino – krvjo.

### Tretji primer

Endokrini orbitopatija. Bolnica, stara 44 let, že nekaj let se zdravi zaradi endokrine orbitopatije.

UZ (sl. 3): Preme mišice širše, debeline do 4,4 mm. Mišice se na sliki težje ločijo od okolnega orbitalnega maščevja zaradi že svoje trajno spremenjene strukture.

### Četrti primer

Retrobulbarni nevritis. Bolnica, stara 45 let, poslabšanje vidne ostrine, bolečine za desnim očesom. UZ (sl. 4): Širši subarahnoidalni prostori ob desnem vidnem živcu.

### Peti primer

Retrobulbarni tumor. Deček, star 11 let, blaga izbočenost desnega zrkla, brez težav. UZ (sl. 5): Za zrkлом v desni orbiti je ostro omejena lezija dolžine 20 mm in višine 17,2 mm, notranja reflektivnost je iregularna – nizka do visoka. Leži izven mišičnega konusa. V orbitalni strehi se vidi okvara v kostni strukturi, skozi katero tumor vrašča v orbito. UZ je postavljena

diagnoza dermoidne ciste glede na notranjo strukturo tumorja, lego, omejenost in okvaro v kostni strukturi orbite.

### Šesti primer

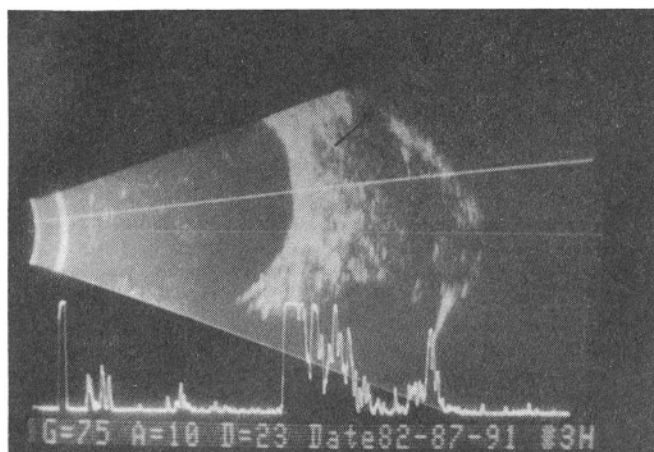
Periorbititis orbita. Bolnik, star 41 let, izbočenost levega zrkla z znaki vnetja leve orbite, pred dvema letoma poškodba z leseno palico. UZ (sl. 6): Orbitalna vsebina v celoti nižje reflektivna zaradi vnetne infiltracije, zadebeljeni notranja in zgornja prema mišice. V področju orbitalne strehe se prikaže močno reflektirajoča membranska struktura, kar govori za dvig periosta in nastajanje subperiostalnega abscesa.

### Sedmi primer

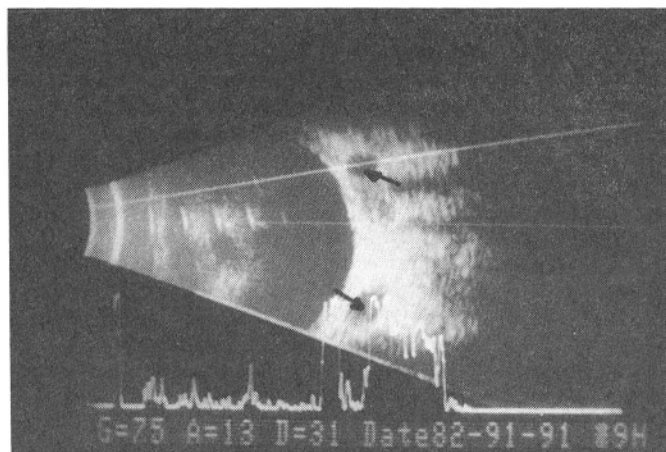
A-V fistula. Deklica, 15 let, izbočenost levega zrkla po poškodbi glave. UZ (sl. 7): Na sliki se prikažeta znotraj mišičnega konusa dve ostro omejeni ehoprosti coni, ki pulzirata. Notranja struktura je regularna, nizko reflektivna (5–20%), zvočna atenuacija blaga, konsistenca mehka. Na pritisk se zmanjšata, vendar ne izgineta. Opisane spremembe so pulzirajoče orbitalne vene, kar kaže na obstoj A-V fistule.

### Osmi primer

Intraorbitalni tujek. Bolnik, star 35 let, poskus samomora s strelnim orožjem. UZ (sl. 8): V temporalnem spodnjem delu leve orbite je gosta ehogena senca iregularne oblike, zelo visoko reflektivna (100%), debeline 3,2–3,4 mm. Za njo je okvara v orbitalni strukturi zaradi zelo močne zvočne atenuacije.



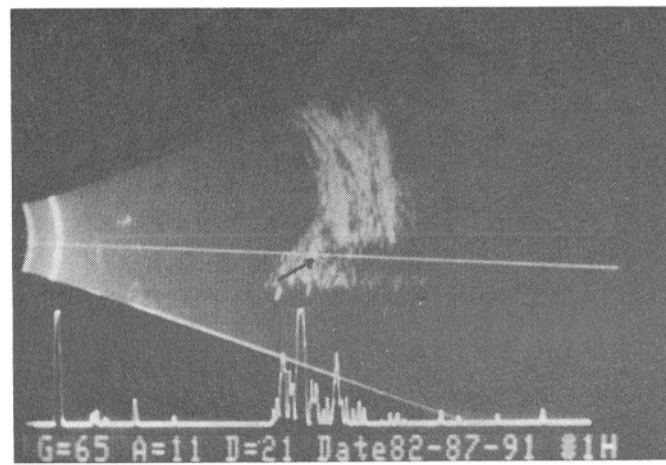
Sl. 5. Retrobulbarni tumor, ki vrašča skozi kostno okvaro v orbito.  
Fig. 5. Retrobulbar tumor growing through the bone defect in to the orbit.



Sl. 7. A-V fistula.  
Fig. 7. A-V fistula.



Sl. 6. Periostitis orbite.  
Fig. 6. Periostitis of the orbit.



Sl. 8. Intraorbitalni tujek.  
Fig. 8. Intraorbital foreign body.

## Razpravljanje

Predstavljena primera (1. in 2. primer) kažeta na natančnost UZ diagnostične metode, kadar gre za spremembe v zunanjih očesnih mišicah. Odločilna je tu slika, ki nam prikazuje notranjo reflektivnost mišice in omogoča, da izmerimo njeno debelino. Če je mišica vnetno infiltrirana, kot je to pri miozitisu, je njena notranja reflektivnost zelo nizka (4). Podobno sliko dobimo pri hematomu mišice, kjer je notranja reflektivnost nižja zaradi infiltracije s krvjo. Diagnozo nam v tem primeru olajša podatek o poškodbi glave (5). V obeh primerih je važno spremljanje stanja, ki vodi do zmanjšanja debeline in zvišanja notranje reflektivnosti mišice ter izginotja simptomov in znakov. Če tega ne najdemo, je treba pomisliti na metastatično infiltracijo (6).

V primeru endokrine orbitopatije (3. primer) lahko ugotovimo, ali so mišice zadebeljene ali spremenjene. Pri dolgotrajni bolezni se mišica težje loči od okolnega maščevja zaradi sprememb, ki v njej nastanejo – nastajanje novih sept in delno nadomeščanje mišičnega tkiva z maščobo. Rezultat je višja notranja reflektivnost. Kadar se notranja reflektivnost mišice pri tej bolezni spremeni, je uspeh terapije slab (1).

Vidni živec se retrobulbarno dobro prikaže in se da izmeriti. Izmerimo lahko samo vidni živec ali pa skupaj z ovojnicami. Posebej nas zanima širina subarahnoidalnih prostorov. Ti so širši pri retrobulbarnem nevritisu (4. primer) in pri zvišanem intra-

kranialnem pritisku, razlika je le, da so v drugem primeru spremembe obojestransko (1). Težje je določiti spremembe v vidnem živcu v orbitalnem vrhu.

Okvare v orbitalnih stenah se UZ težko prikažejo, saj morajo biti zadosti velike. UZ diagnostika je v teh primerih nezadostna in je potrebna še natančnejša diagnostična obdelava (računalniška tomografija, magnetna resonanca) (7). V primeru našega retrobulbarnega tumorja so bile opravljene vse te preiskave, ki so potrdile sum na dermoidni tumor. Pooperativna histološka preiskava je to potrdila (5. primer).

Kadar se na dvodimenzionalni sliki prikaže Tenonov prostor, to je navidezen prostor med sklero in orbitalnim maščevjem, je to vedno patološki znak. Pogosto ga vidimo pri posteriornem skleritisu (8).

Prikaz pulzirajočih oftalmičnih ven (7. primer) znotraj mišičnega konusa je vedno patološki znak, z dvodimenzionalnim prikazom jih vidimo celo bolje kot na CT ali MRI (9).

Pri orbitalnem tujku je UZ metoda primerna zlasti za rentgenološko neme tujke. Določimo obliko in lego tujka. Tudi za rtg vidne tujke je UZ metoda važna za ločitev, ali leži tujek v zadnjem delu sklere ali v orbiti (8. primer). Od izvida UZ preiskave je odvisen načrt kirurškega pristopa.

UZ metoda ima številne prednosti. Opravljamo jo lahko sami in je v rokah izkušenega oftalmologa dokaj zanesljiva. Preiskava je neškodljiva, neinvazivna, uporabna in poceni (1, 3).

Glavne indikacije za UZ preiskavo orbite so spremembe v legi zrkla in zunanjih očesnih mišicah, okvare vidnega živca, oteklina vek ali veznice ter ponovne preiskave že odkritih sprememb (1). UZ preiskava ima tudi svoje pomanjkljivosti. Ne odkriva manjših sprememb (najmanj 3 mm premera v sprednjem in 5 mm premera v zadnjem delu orbite) ter težje odkriva spremembe v orbitalnem vrhu (3). Tudi položaj tipala pri preiskavi orbite ni idealen. Težko dosežemo pravokotni položaj tipala na preiskovano tkivo, kar pa je prvi pogoj za ugotavljanje notranje reflektivnosti (1). Osnovno načelo je, da preiskujemo vedno obe orbiti in ju med seboj primerjamo.

## Zaključek

UZ preiskava orbite je glavna presejalna metoda pri ugotavljanju orbitalnih sprememb. Daje nam pomembne podatke, ki nas usmerjajo v nadaljnjo diagnostiko, v posameznih primerih pa je z UZ metodo postavljena dokončna diagnoza.

## Literatura

1. Gutthof R. *Ultraschall in der ophthalmologischen Diagnostik*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1988: 106–42.
2. Axenfeld T, Pau H. *Lehrbuch der Augenheilkunde*. Stuttgart: Gustav Fischer, 1992: 522–3.
3. Shamma H, J. *Atlas of ophthalmic ultrasonography and biometry*. St. Louis: Mosby Company, 1984: 187–217.
4. Gutthof R, Abrams F, Jörgensen J. Die oculäre Myositis-Morphologie und Funktion-Langzeitbeobachtung bei 15 Patienten. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988; 193: 393–400.
5. Nover A, Rochels R. Echographische Differentialdiagnose posttraumatische Motalität störungen des Auges. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1986; 189: 206–8.
6. Hasenfratz G, Riedel KG, Markl A, Stefani FH. Echographische Befunde bei Metastazierung in einem äußeren Augenmuskel. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1987; 191: 229–33.
7. Huber P. Die Computertomographie in der Abklärung von orbitalen Läsionen. *Klin Monatsbl Augenhkleid* 1989; 194: 341–9.
8. Leitch R J, Bearn MA, Watson PG. Exudative retinal detachment and posterior scleritis associated with massive scleral thickening and calcificates treated by scleral decompression. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 106–12.
9. Spector RH. Echographic diagnosis of dual carotid cavernous sinus fistulas. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 77–83.

Pregledni prispevek/ Review article

# EVROPSKI KODEKS PROTI RAKU

## EUROPEAN CODE AGAINST CANCER

Peter Boyle<sup>1</sup>, Maja Primic-Žakelj<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy

<sup>2</sup> Oddelek za epidemiologijo, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana, Slovenija

Prispelo 1995-07-11, sprejeto 1995-07-11; ZDRAV VESTN 1995; 64: 447-52

**Ključne besede:** rak; nadzorovanje raka; preventiva

**Key words:** cancer; cancer control; prevention

**Izveček** – Rak je pomemben javnozdravstveni problem v Evropi, pa tudi v Sloveniji. V državah ES so v okviru programa Evropa proti raku izpopolnili Evropski kodeks proti raku, deset nasvetov, ki naj bi pripomogli k temu, da bi se, če bi jih upoštevali, zmanjšala zbolevnost in umrljivost za rakom. Tudi v slovenskem programu Slovenija 2000 in rak je Evropski kodeks povzet v Sedmih dobrih nasvetih. Letošnji oktobrski teden boja proti raku v Evropski skupnosti je namenjen širjenju prenovljenega Evropskega kodeksa, ki ga predstavljamo skupaj z razlago in utemeljitvami tudi slovenski strokovni javnosti.

**Abstract** – Cancer is an important public health problem in Europe, as well as in Slovenia. In the frame of the Europe Against Cancer Programme in the European Community, the European Code Against Cancer – ten recommendations to reduce cancer incidence and mortality – has been developed. In our programme, Slovenia 2000 and Cancer, the European Code was adapted under the title Seven good advices. The European cancer week in October this year will be devoted to the propagation of the message of the revised Code. Herewith it is presented to the Slovenian professional community.

## Uvod

### Zakaj posvečamo raku tolikšno pozornost?

Čenijo, da je v Evropski skupnosti l. 1990 zbolelo za rakom (brez nemelanomskega kožnega) 1.292.000 prebivalcev (1). Novih primerov je bilo približno enako pri obeh spolih (647.000 pri moških in 645.000 pri ženskah). Pri moških so bili najpogostejši pljučni rak (141.500 novih primerov), raki debelega črevesa in danke (80.200), rak prostate (76.100) in želodčni rak (46.700), pri ženskah pa so bili najpogostejši rak na dojki (157.000), raki debelega črevesa in danke (89.200), pljučni rak (33.900) in želodčni rak (33.800). Zbolevnost za želodčnim rakom se povsod zmanjšuje, za večino ostalih rakov pa se povečuje; izjema je pljučni rak pri moških, ki se v nekaterih državah pojavlja v ustaljenem številu. Države Evropske skupnosti se razlikujejo po zbolevnosti za rakom: v južnih državah, na Portugalskem, v Španiji, Italiji in v Grčiji, je ogroženost za večino pomembnih rakov, razen z želodčnim, nižja kot v severnih državah (2).

Rak ni velik javnozdravstveni problem le v državah Evropske skupnosti, pač pa tudi v drugih evropskih državah. V Sloveniji je bilo l. 1992 registriranih 6885 novih primerov raka (vključno z nemelanomskim kožnim), 3511 pri moških in 3374 pri ženskah (3). Na osnovi teh podatkov lahko ocenimo, da bo za rakom do 75. leta zbolel vsak tretji Slovenec in vsaka četrta Slovenka. Pri moških je bilo največ pljučnega raka (22 %), sledili so raki debelega črevesa in danke (12 %), raki v področju ust, žrela in grla (10 %) in želodčni rak (9 %). Pri ženskah so bili najpogostejši rak na dojki (21 %), raki debelega črevesa in danke (11 %), kože (10 %) in materničnega telesa (7 %). Tudi v Sloveniji postaja pri moških incidenca pljučnega raka vedno stalnejša (4). Kot se po zbolevnosti razlikujejo države Evropske skupnosti, so razlike v zbolevnosti tudi po (bivših) slovenskih občinah (5).

Zbolevanje za rakom se strmo povečuje s starostjo (6): nevarnost je v osmem desetletju življenja najmanj dvakrat večja kot v četrtem. Tudi če bi starostno specifična incidenca ostala na ravni tiste v l. 1980, lahko pričakujemo, da se bo število novo odkritih rakov

v prvih dveh desetletjih tretjega tisočletja precej povečalo. Vzrok je staranje prebivalstva, saj se življenjska doba veča. Povojni »baby boom«, prva generacija v zahodni Evropi, za katero je skrbela moderna medicina in ni doživela vojne, bo ob prelomu tisočletja dosegla tisto starost, ko rak postane pomemben vzrok zbolevnosti in umrljivosti. Ta učinek bo v absolutnem številu novih primerov prav dramatičen: pri raku na prostati naj bi se število novih primerov v ES od danes do l. 2020 povečalo za 50 % (7).

### Nadzorovanje raka

Rak bi bil pretežno ekonomski problem, če ne bi usmrtil polovice zbolelih. Koncept nadzorovanja raka predvideva delovanje na treh področjih, primarni, sekundarni in terciarni preventivi. Primarna preventiva: smrti zaradi raka bi lahko preprečili bodisi tako, da bi našli povzročitelje ali pa bi odkrili, kako že na začetku preprečiti razvoj klinično zaznavne bolezni. Sedaj preventiva raka obsega odkrivanje vzročnih oz. nevarnostnih dejavnikov med tistimi, ki so se v epidemioloških raziskavah izkazali, da so povezani z zbolevanjem za rakom. Če izpostavljenosti nevarnostnemu dejavniku ni več ali se zmanjša, se mora zmanjšati nevarnost zboljenja (8).

Dokazov, da je raka možno preprečevati, je veliko. Različne populacije po svetu se razlikujejo v zbolevanju za različnimi vrstami raka (9). Zbolevnost se v času predvidljivo spreminja (10). Med priseljenici se incidenca raka kmalu, včasih že v eni generaciji, spremeni in približa tisti, ki velja za deželo, kamor so se priselili (11, 12). Japonci, ki so se preselili v Kalifornijo, so npr. »pustili doma« tudi visoko ogroženost z želodčnim rakom in jo zamenjali za večjo ogroženost z rakom na dojki in raki na debelem črevesu in danki, epidemiološko karakteristiko nove domovine. Tudi skupine, ki se od drugih prebivalcev istega področja razlikujejo po načinu življenja, npr. mormoni ali adventisti, imajo večinoma drugačno zbolevnost za rakom (13).

Na osnovi teh ugotovitev sta Doll in Peto (14) ocenila, da je mogoče 80–90 % vseh rakov prebivalcev zahodnega sveta pri-

pisati nevarnostnim dejavnikom iz okolja v najširšem smislu, tudi iz slabo opredeljenih prehranskih, socialnih in kulturnih navad. Čeprav še zdaleč niso odkriti vsi povzročitelji, ki se jim da izogniti, ocenjujejo, da bi lahko preprečili polovico smrti zaradi raka. Primarna preventiva je pri raku torej pomembno področje javnega zdravstva.

Sekundarna preventiva: večinoma je zdravljenje raka uspešnejše, če je odkrit na začetni stopnji razvoja. Pomembno je opozarjati na simptome in znake raka, čeprav se žal velikokrat pojavijo šele, ko je bolezen že napredovala. Za odkrivanje nekaterih vrst raka pa so že na voljo testi, s katerimi se da pri ljudeh, ki še nimajo nobene težave ugotoviti, ali je zelo verjetno, da imajo raka. Uporabo takih testov imenujemo presejanje (screening). Odkrivanje raka na začetni, asimptomatski stopnji lahko zmanjša umrljivost za nekaterimi raki (15).

Terciarna preventiva: smrt za rakom je seveda mogoče preprečiti tudi z uspešnim zdravljenjem. Vendar je doslej le malo zdravljenj spremenilo neozdravljivo bolezen v ozdravljivo: pomembna je uspešnost zdravljenja raka na modih (16), Hodgkinove bolezni (17), otroških levkemij, Wilmsovega tumorja in hiorokarcinoma. Preživetje bolnikov z najpogostejšimi raki pa se je izboljšalo manj, kot smo pričakovali. Dodatno sistemsko zdravljenje in tamoksifen sta izboljšala preživetje bolnic z rakom na dojki (18), dodatno sistemsko zdravljenje pa je izboljšalo prognozo pri rakah na jajčnikih in debelem črevesu (19).

Splošni napredek medicine z moderno anestezijo je omogočil, da je več bolnikov deležnih kirurškega zdravljenja. Izboljšali sta se moderna kirurgija in obvladovanje okužb. Nove diagnostične metode so izboljšale ugotavljanje mesta tumorjev in opredeljevanje stadija, moderne aparature pa omogočajo boljše obsevalno in citostatsko zdravljenje. Več bolnikov je deležnih boljšega zdravljenja in ima s tem boljše prognozo.

Več o preživetju bolnikov z rakom v Sloveniji je zapisano v letos izdani knjigi Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji (20). Med številnimi publikacijami o preživetju bolnikov z rakom po svetu pa novejša med njimi obravnava države Evropske skupnosti (21).

Povečuje se tudi skrb za kakovost življenja. Omeniti velja opuščanje radikalnih operacij pri raku na dojki, večanje števila rekonstrukcij dojke, manj amputacij rok ali nog pri kostnih sarkomih in sarkomih mehkih tkiv in boljše kolostome, pa tudi izboljšanje sredstev za zmanjševanje stranskih vplivov specifičnega zdravljenja in za lajšanje bolečin.

Ker rak postaja vse večji javnozdravstveni problem in da bi zbolevanje za njim zmanjšali za 15 % do l. 2000, so v deželah Evropske skupnosti l. 1987 pričeli s programom Evropa proti raku (22), ki naj bi povezal države članice na vseh področjih nadzora raka. Leta 1989 so v njegovem okviru pripravili Evropski kodeks proti raku (23), deset nasvetov, ki naj bi pripomogli k temu, da bi se, če bi jih ljudje res upoštevali, zmanjšala zboleznost in umrljivost za rakom. Ta kodeks so uporabljali v Evropi šest let. Leta 1994 se je sestala skupina evropskih strokovnjakov, nasvete pregledala in jih dopolnila na osnovi novih rezultatov raziskav s področja primarne in sekundarne preventive raka (24). Teden boja proti raku v Evropski skupnosti, ki je vsako leto drugi teden v oktobru, je letos namenjen širjenju izpopolnjenega kodeksa. Zato ga želimo predstaviti tudi slovenski strokovni javnosti.

## Evropski kodeks proti raku

Prvih šest navodil Evropskega kodeksa je strnjenih pod geslom: Nekaterim rakom se lahko izognete in izboljšate svoje zdravstveno stanje, če začnete živeti bolj zdravo.

Osnovni namen Evropskega kodeksa je bil aktivirati vse doslej zbrano znanje o preprečevanju in nadzorovanju raka v priporočilih, ki bi, če bi jih Evropejci upoštevali, izboljšali nadzorovanje raka.

Ob pripravi priporočil, kako zmanjšati ogroženost z rakom v Evropi, je bilo osnovno vodilo, da nobeno priporočilo ne sme povečati nevarnosti drugih bolezni. Zato bi morale upoštevanje

priporočil Evropskega kodeksa izboljšati zdravstveno stanje na sploh.

Seveda ima vsakdo pravico, da se sam odloči za način življenja, vendar pa je treba tudi vsakogar seznaniti, da nekatere odločitve lahko zmanjšajo ogroženost z rakom. V naslednjih poglavljih so predstavljene te možnosti in razlogi, ki so vodili do teh priporočil.

### 1. Ne kadite. Kadilci, prenehajte s kajenjem čim prej in ne kadite v navzočnosti drugih. Tisti, ki ne kadite, ne poskušajte tobaka.

Ocenjujejo, da je 25–30 % vseh rakov v razvitih državah povezanih s tobakom. Rezultati raziskav v Evropi, na Japonskem in v severni Ameriki kažejo, da gre 83–92 % pljučnih rakov pri moških in 57–80 % pri ženskah pripisati kajenju cigaret (25). Med 80 in 90 % rakov v požiralniku, grlu in v ustni votlini je vzročno povezano z učinki tobaka, bodisi samega ali skupaj z alkoholom. Raki sečnega mehurja, ledvic in trebušne slinavke so tudi povezani s kajenjem, domnevajo pa, da kajenje prispeva k nastanku želodčnega raka, levkemij, raka na materničnem vratu in na debelem črevesu in danki, čeprav vzročna zveza še ni potrjena (26, 27, 28). Zaradi dolge latenčne dobe, časa med pričetkom kajenja in pojavom raka, so današnji s tobakom povezani raki posledica vzorca kajenja pred več kot dvema desetletjema. Zato tudi zmanjšanje števila kadilcev ne bo takoj sledilo zmanjšanje zboleznosti.

Danes velja, da je škodljiv tudi tobačni dim v okolju, ali kot rečemo drugače, pasivno kajenje. Na osnovi rezultatov epidemioloških raziskav je Agencija za varovanje okolja v Združenih državah Amerike l. 1992 proglasila, da je tobačni dim v okolju dokazan karcinogen za človeška pljuča. Verjetno ni treba ponavljati, da je bilo aktivno kajenje že l. 1964 proglašeno za dokazani pljučni karcinogen (29). Nevarnost pljučnega raka je večja pri ženskah nekadilkah, ki so poročene z možmi kadilci. Kot kaže, tobačni dim v okolju povečuje tudi nevarnost srčnega infarkta, otroci kadilcev pa imajo pogostejšo in težjo astmo (30).

Tobak lahko »ubija« na različne načine: s pljučnim rakom, drugimi vrstami rakov, srčnimi boleznimi, možganskimi kapmi, kroničnim bronhitisom in drugimi boleznimi dihal. Umrljivost v srednjih letih (v starosti 35–69 let) je pri kadilcih trikrat večja kot pri nekadilcih, približno polovica rednih kadilcev cigaret bo umrla zaradi te razvade. Mnogi med njimi niso prav hudi kadilci, pomembno pa je, da so pričeli kaditi v najstniških letih. Polovica smrti zaradi tobaka je v srednjih letih, med 35. in 64. letom starosti, in vsak kadilec izgubi 20–25 let pričakovanega življenja nekadilca; preostala polovica smrti je po 70. letu starosti (31). Pomembna in jasna je ugotovitev, da prenehanje kajenja pred zboljenjem za rakom ali kako drugo resnejšo boleznijo, zmanjša ogroženost z rakom zaradi tobaka, tudi če kadilec opusti kajenje šele v srednjih letih.

Letno pokoplje kajenje tri milijone ljudi; drugo polovico dvajsetega stoletja bo zaznamovalo 60 milijonov smrti zaradi tobaka v razvitem svetu (32). V številnih državah pa se bodo posledice tobačne epidemije šele pokazale, predvsem v deželah v razvoju in med ženskami v razvitih državah, saj se je med njimi kajenje razširilo kasneje. Okrog 500 milijonov ljudi današnje populacije Zemljanov lahko pričakuje, da bodo umrli zaradi tobaka, 250 milijonov od teh pa bo umrlo prezgodaj, v srednjih letih (32).

Bolezni zaradi tobaka so najlažje preprečljiv vzrok smrti. Optimistično sporočilo je, da ni nikoli prepozno opustiti kajenje: celo tisti, ki nehajo kaditi v srednjih letih, preden zbolijo za resnimi posledicami, se pričakovano trajanje življenja spet približa takemu, kot pri nekadilcih.

Tako mora biti prvo navodilo Evropskega kodeksa:

**NE KADITE.** Kajenje je najpomembnejši povzročitelj prezgodnje smrti.

**KADILCI, PRENEHAJTE ČIM PREJ KADITI.** Tudi če ste že v srednjih letih, se vam bo nevarnost smrti zaradi tobaka zmanjšala.

**NE KADITE V NAVZOČNOSTI DRUGIH.** Vaše kajenje lahko škoduje zdravju ljudi v vaši okolici.



ČE NE KADITE, NE POSKUŠAJTE TOBAKA. Večina, ki poskusi kaditi, slej ko prej postane redni kadilec: težko je prenehati, ko postanete zasvojeni. Prijetna razvada postane huda zasvojenost. Veliko laže je ne poskusiti in ne kaditi, kot pa se kajenja odvaditi.

## 2. Omejite pitje alkoholnih pijač – vina, piva in žganih pijač.

Alkoholne pijače povečajo tveganje rakov zgornjih dihal in prebavil same po sebi in skupaj s kajenjem (33). Učinek obeh je približno zmnožek učinkov posameznega dejavnika. Relativno tveganje teh rakov je pri hudih kadilcih in pivcih alkohola od deset do stokrat večje v primerjavi z nekadilci in nepivci alkoholnih pijač. Kot kažejo epidemiološke raziskave, je v razvitem svetu tveganje rakov zgornjih dihal in prebavil pri nekadilcih in abstinentih zelo majhno. Alkohol veča nevarnost teh rakov tudi sam po sebi, ne le skupaj s kajenjem. Zdi se, da je pomembna količina popitega etanola, ne glede na izvor, zato je treba zmanjšati pitje vseh alkoholnih pijač. V Sloveniji smo po zbolevanju in rastočem trendu zbolevanja za raki v področju glave in vratu, ki so povezani s kajenjem in pitjem, med prvimi v Evropi (34).

Pitje alkohola je povezano tudi s primarnim jetrnim rakom, čeprav je to zvezo v epidemioloških raziskavah težje odkriti, saj večina z alkoholom povezanih jetrnih rakov nastane v cirotično spremenjenih jetrih (35). Zaradi alkoholne ciroze maksično opusti ali omeji pitje alkohola. Pitje povezuje tudi z rakom na dojki (36). Zveza je resda šibka in ne povsod priznana, ker pa je to zveza z rakom, ki je v razvitem svetu med najpogostejšimi, lahko že malo povečano tveganje pomeni veliko število novih primerov raka. Povezanost med pitjem alkohola in boleznimi srca in ožilja, umrljivostjo za temi boleznimi in skupno umrljivostjo ima znano obliko črke J ali U (37): zmerno pitje je zaščitno, prekomerno pa poveča tveganje (38). Zelo težko pa je postaviti tisto zgornjo mejo, do katere je pitje alkoholnih pijač popolnoma varno, brez tveganja raka.

Zdi se, da je optimum med koristmi in tveganjem pri največ 2–3 enotah alkoholnih pijač dnevno za moške, za ženske pa pri nekoliko manj (1–2 enote). Enota pomeni 8–10 g etanola oz. kozarec vina, piva ali žganih pijač. Za ženske je priporočena količina manjša kot za moške zato, ker je pri ženskah nevarnost raka na dojki po nekaterih raziskavah povečana že pri zelo zmernem pitju (39).

## 3. Povečajte dnevno porabo zelenjave in svežega sadja. Pogosto jejte žitarice, ki imajo veliko vlaknin.

Rezultati številnih epidemioloških raziskav kažejo, da zelenjava in sadje v prehrani ščitijo pred številnimi epiteljskimi raki na prebavilih in dihalih, predvsem pljučih, grlu, žrelu, požiralniku, želodcu, debelem črevesu, danki in trebušni slinavki; taka prehrana pa manj ali sploh ne ščiti pred hormonsko odvisnimi raki (40). Negativno zvezo z raki kažejo predvsem surova, sveža zelenjava in sadje: korenje, brokoli, cvetača, zelje, listnata solata, česen, čebula, druga zelenjava in sadje iz skupine agrumov (40). Vedno več je dokazov, da hrana z veliko zelenjave in sadja ščiti tudi pred drugimi kroničnimi boleznimi.

V zelenjavi in sadju so številne možne protirakotvorne snovi, med njimi vlaknine, vitamini in minerali. Tako so npr. antioksidanti vitamini C, E, karoteni in selen. Zmanjšujejo količino hidroksiradikalov in pretvorbo nitritov v nitrate. Poleg teh so v sadju in zelenjavi še druge zaščitne snovi, npr. ditiolioni, glukozinolati in indoli (41). Kljub temu, da je danes že veliko znanega, pa molekularne sestave in načina delovanja vseh zaščitnih snovi še ne poznamo; za zdravstveno vzgojo in preventivo pa tega znanja niti ne potrebujemo. Poudariti je le treba, da še ne moremo priporočiti takih vitaminskih in mineralnih preparatov, ki bi bili enakovredni pravilni prehrani.

Zdi se, da bi s primerno prehrano lahko preprečili velik delež danes najpogostejših rakov. Po priporočilih ameriškega Nacional-

nega onkološkega inštituta naj bi sadje in/ali ali zelenjavo jedli vsaj petkrat dnevno, bodisi v prigrizku (jabolko) ali v glavnem obroku (solata). Natančnejših navodil zaenkrat še ni, saj še ni rezultatov epidemioloških raziskav, v katerih bi natančneje opredelili količine teh živil.

## 4. Pazite, da ne boste pretežki, povečajte telesno aktivnost in jejte čim manj mastnih živil.

To priporočilo ima tri različna sporočila. Debelost je pomemben vzrok raznih bolezni in smrti zaradi njih; povezana je tudi z večjim tveganjem raka. Telesna aktivnost zmanjša nevarnost rakov debelega črevesa in danke, verjetno pa še nekaterih drugih. Večja poraba maščob je povezana s tveganjem rakov debelega črevesa in danke, verjetno tudi prostate (42, 43).

Prekomerna telesna teža je lahko posledica prevelikega vnosa hrane in premajhne aktivnosti, oboje pa je povezano z nastankom raznih bolezni, med drugim tudi rakom. Ameriško društvo za raka (American Cancer Society) je spremljalo kohorto enega milijona prostovoljcev, ki so odgovorili na razna vprašanja, med drugim tudi o teži in višini. Pri analizi 750.000 vprašalnikov so ugotovili, da je bila umrljivost za raki debelega črevesa in danke, materničnega telesa, žolčnika in dojke večja od pričakovane. Moški, ki so bili za najmanj 40 % pretežki, so imeli za 33 % večje tveganje smrti, ženske pa za 55 % (44). V drugi kohortni raziskavi na Danskem, v kateri so proučevali 44.000 pretežkih ljudi, je bila zboleznost za rakom za 16 % večja od pričakovane. Nevarnost je bila povečana za rake materničnega telesa, trebušne slinavke, prostate, debelega črevesa, požiralnika, jeter in dojke, slednje le pri ženskah, starejših od 70 let. Pri mlajših debelih ženskah je bila nevarnost raka na dojki manjša od pričakovane (45).

Ljudje, ki dobijo dnevno več kot 40 % kalorij iz maščob, naj bi bili bolj ogroženi z raki na debelem črevesu, prostati, morda tudi trebušni slinavki, jajčnikih in endometriju (46). Še pred nekaj leti smo poudarjali, da je mastna hrana nevarna tudi za raka na dojki vendar pa te zveze v večini novejših kohortnih študij in študij primerov s kontrolami niso potrdili (47). Poleg tega imajo lahko razne vrste maščobnih kislin, nasičene, mononenasičene in polinenasičene tudi različen vpliv na tveganje raka (46). Nekatero presnovno raziskavo, pa tudi izkušnje iz mediteranskih dežel, kažejo, da hrana, v kateri je precej mononenasičenih maščob (npr. iz olivnega olja), ni tako nevarna in da je lahko v nekaterih primerih celo zaščitna.

Ti trije dejavniki, debelost, telesna aktivnost in maščobe, so povezani na poseben biološki način. Zdi se, da vsak od njih neodvisno deluje na ogroženost z rakom, zato je treba vsem trem posvetiti pozornost. Žal pa jih količinsko še ne znamo natančno opredeliti in svetovati, koliko katerega je res zdravo. Vprašanja, kot npr. za koliko odstotkov presežena telesna teža je res nevarna koliko telesne aktivnosti je potrebno in koliko maščob v hrani je dovoljeno, ostajajo pomembne raziskovalne spodbude za naslednja leta.

## 5. Izogibajte se prekomernemu sončenju in pazite, da vas, predvsem pa ne otrok, sonce ne opeče.

Dovolj je dokazov, da je prekomerno sončenje najpomembnejši dejavnik tveganja kožnega malignega melanoma, ne vemo pa še, kakšna oblika sončenja je najbolj nevarna (48). Podatek o tem, da v severni Evropi za njim bolj zbolevalo delavci iz zaprtih prostorov kot tisti, ki delajo na prostem, podpira podmeno, da je ključno sončenje v presledkih. Nevarno naj bi bilo torej občasno sončenje, bela koža pozimi in opečena in porjavela spomladi in poleti. Zboleznost za malignim melanomom se namreč povečuje predvsem v severni Evropi, domnevajo, da zato, ker se svetlopolti severnjaki preveč sončijo med počitnicami v južni Evropi. Čeprav maligni melanom v Sloveniji ni med desetimi najpogostejšimi raki, pa se tudi pri nas zboleznost povečuje, predvsem moških (49). Podatki iz Avstralije kažejo, da je pomemben tudi skupni, kumulativni odmerek sončnih žarkov. Tako so npr. nemelanomske

kožne spremembe, kot aktinična keratoza in bazaliom, ki so dejavnik tveganja za maligni melanom, povezane s skupnim odmerkom sončnih žarkov (50). Zdravstveno vzgojno sporočilo zato vsebuje dve priporočili: preprečiti je treba sončne opekline in zmanjšati skupno izpostavljenost sončnim žarkom. Z drugimi besedami to pomeni, naj si ljudje ne prizadevajo, da bi imeli porjavelo kožo. Ni še popolnoma jasno, kakšne koristi (ali škodljivosti) lahko imajo zaščitne kreme za sončenje; pri tem, da varujejo kožo pred spektrom UV-B, lahko povečajo izpostavljenost spektru UV-A in UV-C; morda ima to lahko tudi škodljive posledice.

Nekaj podatkov govori v prid domnevi, da je prekomerno sončenje še posebej škodljivo v otroštvu in mladosti: priseljenci v Avstralijo in Izrael so npr. enako ogroženi z malignim melanomom kot Avstralci in Izraelci nasploh, če so se v novo deželo priselili mlajši od 10 let, če pa starejši, so ostali manj ogroženi (51). V številnih študijah primerov s kontrolami so se sončne opekline pred 15. letom starosti izkazale za še posebej nevarne. V študiji ameriških medicinskih sester, edini kohortni raziskavi, v kateri so proučevali vpliv sončenja v raznih življenjskih obdobjih, se je prekomerno sončenje v zgodnji mladosti izkazalo za nevarnejše kot pri odraslih (52). Zato je še posebej pomembno, da v Evropskem kodeksu poudarimo, kako pomembna je zaščita pred soncem za otroke vseh starosti.

Zato priporočamo: nikar ne pretiravajte s sončenjem, predvsem pa pazite, da vas sonce ne opeče. Uporabljajte zaščitne kreme, zavedajte pa se, da njihov pomen še ni dokončno razjasnjen: ob tem, ko preprečujejo dostop do kože žarkom UV-B, lahko povečajo izpostavljenost drugim delom spektra UV, ki bi MORDA lahko bili tudi škodljivi. Te nasvete upoštevajte še posebej pri otrocih. Ker je treba zmanjšati skupni odmerek sončnih žarkov, je treba omejiti tudi obsevanje v solarijih in z UV-svetilkami.

## **6. Natančno spoštujte predpise, ki so namenjeni preprečevanju izpostavljenosti znanim karcinogenom. Upoštevajte vsa zdravstvena in varnostna navodila pri snoveh, ki bi lahko povzročale raka.**

Odkritje karcinogenov v industriji in rakov, povezanih z njimi, ter odstranitev teh snovi z delovnih mest je eden velikih dosežkov epidemiologije tega stoletja. Ocenjujejo, da je okrog 4 % vseh rakov posledica karcinogenov na delovnem mestu (14).

Marsikje že imajo strogo zakonodajo, ki predpisuje delodajalcem, da delavcem zagotovijo največjo možno varnost pred karcinogeni na delovnih mestih. V Sloveniji se pripravlja Zakon o varnosti in zdravju pri delu, izvršilne predpise, ki bodo posebej obravnavali karcinogene in ravnanje z njimi, da bo treba še pripraviti. Tudi nam nalaga to že l. 1977 podpisana Konvencija o preprečevanju in nadzoru poklicnih nevarnosti, ki jih povzročajo karcinogene substance in agensi, pa tudi potreba po usklajevanju predpisov z Evropsko skupnostjo (53).

To priporočilo Evropskega kodeksa spodbuja odgovorno ravnanje na treh področjih. Najprej, zakonodajalci morajo upoštevati znane ugotovitve in rezultate epidemioloških raziskav, v katerih odkrivajo karcinogene v zvezi s poklicem, in zakonsko predpisati ukrepe, s katerimi bi kar se da zmanjšali izpostavljenost delavcev, delodajalci pa morajo te predpise upoštevati. Ne nazadnje pa morajo delavci tudi natančno upoštevati navodila o varnosti pri delu. Preprečevanje poklicnih rakov je odgovorna naloga vseh treh omenjenih, tudi v medsebojnem sodelovanju.

Sedmo in osmo priporočilo Evropskega kodeksa slonita na spoznanju, da zgodnejše odkritje rakov veča uspešnost zdravljenja. Poučujeta o možnih začetnih simptomih in znakih raka. Večinoma se v resnici za njimi ne bo skrival rak, ker pa se lahko, se je o njih treba posvetovati z zdravnikom.

## **7. Obiščite zdravnika, če opazite bulo ali ranico, ki se ne zaceli (tudi v ustih), materino znamenje, ki je spremenilo obliko, velikost ali barvo, ali neobičajno krvavitev.**

## **8. Obiščite zdravnika, če vas nadlegujejo dolgotrajne težave, npr. trdovraten kašelj, hripavost, spremembe pri mali ali veliki potrebi ali nepojasnjeno hujšanje.**

Ti dve navodili vabita vse, ki imajo kakšno od omenjenih težav, naj obiščejo zdravnika in mu prepustijo presojo o naravi težav. Izkušnje po svetu, pa tudi naše, namreč kažejo, da ljudje vse predolgo odlašajo z obiskom zdravnika in s tem zamudijo čas, ko bi bolezen lahko še uspešno zdravili (54). Kot že zapisano, pa opisani simptomi in znaki le malokrat pomenijo, da gre res za raka. Obe priporočili segata na področje sekundarne preventive. Opo minjata na spremembe, ki jih lahko vsak opazi pri sebi in so lahko posledica raka. Nesporno je dokazano, da je preživetje boljše, če je bil bolnikom rak odkrit v zamejenem stadiju, kot pa kasneje, ko se je že razširil na oddaljene organe. Čim prej je odkrit, toliko boljše so možnosti za zdravljenje. Priporočili naj bi zagotovili, da teh težav ne bi omalovaževali in da bi zaradi njih res šli na zdravniški pregled.

## **9. Ženske, redno hodite na odvzem brisa materničnega vratu. Udeležujte se organiziranih presejalnih programov za raka materničnega vratu.**

V številnih državah v razvoju je rak na materničnem vratu najpogostejši rak pri ženskah in dosega celo delež 25 % vseh rakov. Incidenca je v razvitem svetu manjša. V deželah Srednje in Vzhodne Evrope je bila starostno standardizirana incidenca (na svetovno populacijo) v obdobju 1983–1987 med 15–25 na 100.000 žensk, v Sloveniji 12,7 (9). V nordijskih državah je bila med 15–30/100.000 žensk, preden so pričeli organizirane presejalne programe.

Učinkovitost presejanja za raka na materničnem vratu sicer ni bila nikoli dokazana v randomiziranih kliničnih preizkusih, kljub temu pa je dovolj neeksperimentalnih dokazov, da se incidenca invazivne oblike tega raka zmanjšuje tam, kjer so začeli pregledovati brise materničnega vratu in odkrivati predstopnje tega raka. Presejanje zmanjša incidenco invazivne oblike in je zato primeren javnozdravstveni ukrep. Vendar so nekateri programi zelo uspešni, drugi pa sploh ne.

Lastnosti dobro organiziranega programa so med drugim visoka udeležba, nadzor nad kakovostjo odvzetih brisov in usmerjanje odkritih primerov na primerno zdravljenje (55). Izkušnje iz nordijskih držav kažejo, da so taki programi učinkovitejši in cenejši, če ženske poimensko vabijo, kot pa tisti, ki možnost preiskave ponudijo le vsem hkrati.

Če naj bo presejanje učinkovito, je treba zagotoviti visoko odzivnost. Populacijo, ki jo nameravamo pregledovati, je treba natančno opredeliti in osebe v njej identificirati (iz registra prebivalcev ali kakega drugega seznama); pošljemo jim osebna vabila. Osebna vabila so najpomembnejša za uspeh programa, še zlasti, če jih spremlja prosvetljevanje prek javnih občil, ki sporočajo, zakaj je pomembno, da se povabljeni vabilu odzovejo. Odziv je večji, če so pregledi brezplačni. Na vseh točkah programa je nadalje treba zagotoviti nadzor nad kakovostjo in uspešnost ocenjevati tudi z deležem odkritih rakov, deležem lažno pozitivnih in lažno negativnih rezultatov (55).

Presejanje za raka na materničnem vratu zmanjša incidenco invazivne oblike tega raka: popolno izkoreninjenje te faze bolezni zaenkrat sicer ni možno, vendar negativni izvid brisa zagotavlja najmanj 90-odstotno gotovost, da se ne bo pojavila še več let po njem (56). Najboljše rezultate je mogoče doseči z dobro organiziranim programom, ki zagotavlja visoko odzivnost, nadzor nad kakovostjo brisov in pravilno zdravljenje. Presejali naj bi ženske, stare od 25 do 60 let; preglede brisov naj bi ponavljali na 3–5 let. O širjenju, spremembi starostne meje ali večji pogostosti odvzemanja brisov naj bi razmišljali šele takrat, ko bi zadostili vsem merilom, od visoke odzivnosti do nadzora nad kakovostjo, če bi zagotovili dovolj denarja in če bi ocenili, da učinek opravičuje stroške.

Epidemiološki podatki za Slovenijo kažejo, da uveljavljeni sistem odkrivanja raka na materničnem vratu, t.j. pasivno presejanje – torej pregledovanje brisov materničnega vratu žensk, ki same prihajajo na ginekološke preglede – ne prispeva več k zniževanju zbolevanja za rakom na materničnem vratu (57). Njegov učinek je že več let enak, zato bi ga morali bolje organizirati in namesto pasivnega uvesti aktivnega – presejanje z osebnimi vabili.

### 10. Ženske, redno si pregledujte dojke. Če ste starejši od 50 let, se udeležite organiziranih mamografskih presejalnih programov.

Umrljivost za rakom na dojki je zaenkrat mogoče zmanjšati le s sekundarno preventivo, odkrivanjem manjših rakastih sprememb v začetnem stadiju razvoja, ko ima bolnica boljše prognozo.

Zaenkrat je iz randomiziranih kliničnih poskusov v ZDA, na Švedskem in Škotskem, ki vključujejo skupaj več kot 250.000 žensk, dovolj dokazov, da redni mamografski pregledi žensk, starih med 50 in 70 let, manjšajo umrljivost za rakom na dojki med njimi (58). Delež, za katerega se zmanjša umrljivost v preiskovani skupini, je v najboljšem primeru 30 %, ko so zagotovljeni dovolj visoka odzivnost in dovolj visoki standardi za kakovost. Pregled švedskih poskusov kaže, da je relativno tveganje smrti 0,71 (95-odstotni interval zaupanja: 0,57 do 0,89) pri ženskah, ob vstopu starih 50–59 let (59). Rezultat je podoben pri ženskah, starih 60–69 let. Zaenkrat še ni gotovo, ali ima presejanje podoben učinek pri starejših, kjer je odzivnost precej slabša.

Pomembnejše pa je, da so rezultati pri ženskah, mlajših od 50 let, negotovi in da noben od randomiziranih poskusov nima dovolj udeleženk, da bi lahko z zadostno statistično močjo ocenil učinek med njimi posebej. Nobeden od rezultatov ni statistično značilen, točkovne ocene relativnih tveganj pa so bodisi manjše ali večje od 1, kar kaže na zmanjšanje ali celo povečanje umrljivosti (60).

Medtem ko v nekaterih evropskih državah že tečejo organizirani nacionalni presejalni programi za raka na materničnem vratu, so organizirani mamografski programi le redkokje v Evropi. V državah ES potekajo pilotne raziskave presejanja (61). Tudi v Sloveniji od l. 1989 teče pilotna raziskava presejanja za raka na dojki v šestih slovenskih občinah (62). Ob tem, ko lahko organizirane mamografske programe (s kliničnim pregledom dojk) že priporočamo kot rutinski javnozdravstveni ukrep ženskam, starejšim od 50 let, pa ostaja presejanje mlajših od 50 let še vedno v domeni raziskovanja (60). Potrebo po raziskovanju tega pomembnega vprašanja pa podpira ugotovitev, da gre 41 % let življenja, izgubljenih zaradi raka na dojki, odkritega pred 80. letom starosti, pripisati primerom v starosti 35–49 let.

Ne smemo spregledati, da se s tem ukrepom zbolewnost za rakom na dojki ne bo zmanjšala, ampak na začetku celo povečala. Primarni učinek bo zmanjšanje umrljivosti, dodatni pa zmanjšanje deleža rakov, odkritih v napredovanem stadiju, s tem bo preživetje bolnic boljše, invalidnost pa manjša, saj bo več lokalnih operacij kot odstranitev dojke. Kot pri vsakem presejalnem programu pa velja, da je ključnega pomena, da program da želene rezultate, zagotoviti organiziranost akcije, kakovostne aparature in nadzor nad kakovostjo celotnega postopka, od odčitavanja izvidov do zdravljenja (58).

Čeprav samopregledovanje dojk po dosedanjih ugotovitvah ne zmanjšuje umrljivosti za rakom na dojki, ga vseeno priporočajo tam, kjer nimajo organiziranega presejanja z mamografijo, in ženskam, mlajšim od 50 let (60).

### Razpravljanje

Osnovni namen Evropskega kodeksa je svetovati, kako ravnati, da bi si zmanjšali nevarnost zbolewnja in/ali smrti za rakom. Čeprav ni mogoče natančno ugotoviti, za koliko bi se zmanjšala umrljivost za rakom, če bi vsi Evropejci upoštevali ta navodila, pa je delovna skupina ocenila, da najmanj za polovico, morda celo za tri četrtine, zbolewnost pa za okrog 40 %.

V čem se prenovljeni kodeks pravzaprav razlikuje od prvotnega? Vsebinsko na področju primarne preventive ni veliko sprememb, razlika pa je, da so priporočila za zdravo življenje v prvotnem kodeksu temeljila bolj na domnevah, zdaj pa so podprta z izsledki epidemioloških raziskav, ki potrjujejo njihov pomen. Za škodljivost kajenja vemo res že dolgo, njegove posledice so danes tudi natančneje količinsko ocenjene. Vse več je dokazov pomena zdrave prehrane, telesne aktivnosti, vzdrževanja normalne telesne teže in zmernega sončenja. Navodila o varovanju pred karcinogeni na delovnih mestih morajo biti zakonsko urejena.

Na področju sekundarne preventive, odkrivanja raka, sta novosti zadnja dva nasveta. S tem, ko svetujeta ženskam, naj se udeležujejo organiziranih programov presejanja za raka materničnega vratu in dojk, nalagata državam obveznost, da jim to možnost tudi ponudijo.

Skupina strokovnjakov, ki so pripravljali ta navodila, je razpravljala o številnih drugih področjih onkološke epidemiologije in nadzora raka. Odločila je, da zaenkrat še ni prepričljivih dokazov, da bi s kakimi drugimi ukrepi lahko zmanjšali nevarnost zbolewnja ali smrti za rakom. Menili so, da za javnozdravstveni ukrep še ni mogoče priporočiti odkrivanje rakov na debelem črevesu in danki, ne s pregledovanjem blata glede prikrite krvavitve ne s sigmoidoskopijo. Kot kaže, sicer največ obeta pregledovanje s 65 cm dolgim fleksibilnim sigmoidoskopom (42). V domeni raziskovanja naj za sedaj ostane tudi presejanje za raka na prostati, bodisi z rektalnim preiskovanjem, določanjem za prostato specifičnega antigena (PSA) ali s transrektalnim ultrazvočnim pregledovanjem. Prav tako ostaja v raziskovalni fazi preverjanje uspešnosti zgodnjega odkrivanja raka v ustih in raka na dojki pri ženskah, mlajših od 50 let. Iskanje pljučnega raka z rentgenskimi pregledi pri kadilcih po 40. letu starosti ob danes malo uspešnem zdravljenju seveda ne zmanjša umrljivosti med njimi in ne opravičuje takih pregledov pri tistih kadilcih, ki nimajo težav.

Pregledali so tudi rezultate epidemioloških raziskav o številnih drugih nevarnostnih dejavnikih. Menili so, da še ni dovolj dokazov, da bi za vzročno lahko proglasili povezanost med elektromagnetnimi polji nizkih frekvenc in raki pri otrocih (levkemije), nizkimi koncentracijami radona v bivalnem okolju in pljučnim rakom in da nekateri vitaminski in mineralni preparati ščitijo pred rakom.

Ker so avtorji priporočil izhajali predvsem iz znanstveno podprti dokazov in upoštevali tudi ekonomske možnosti, se njihovi nasveti nekoliko razlikujejo od tistih, ki jih pripravlja Ameriško društvo za raka (American Cancer Society) in so pred kratkim izšla tudi v slovenskem prevodu (63).

### Sklep

Pomembno je, da nasveti Evropskega kodeksa pridejo v javnost. Za to naj poleg zdravstvenih vzgojiteljev poskrbijo tudi onkologi, vsi specialisti kliniki in raziskovalci, ki se ukvarjajo z rakom, predvsem pa splošni zdravniki. Če bomo ob tem nasvete upoštevali še sami, bomo storili vse, kar je v naši moči.

Na področju nadzora raka lahko največ pričakujemo od primarne in sekundarne preventive. Ker imajo bolniki z raki, povezanimi s kajenjem, slabo prognozo, se bo z opuščanjem kajenja izboljšalo tudi preživetje. Seveda pa je treba nadaljevati raziskovanje metod zdravljenja: zagotovile bodo boljše preživetje in kakovost življenja bolnikov z rakom. Napredek pri omejevanju raka bo skupen uspeh primarne, sekundarne in terciarne preventive. Največ seveda lahko naredi vsakdo sam, s tem da živi čim bolj zdravo.

V Sloveniji od l. 1990 poteka zdravstvenovzgojni program Slovenija 2000 in rak (64). V okviru tega programa je bil Evropski kodeks povzet v Sedem dobrih nasvetov. Velja oceniti, kakšne so možnosti, da izvorni kodeks začnemo priporočati tudi pri nas.

## Zahvala

Pri dopolnjevanju Evropskega kodeksa so sodelovali: U. Veronesi, M. Tubiana, F. E. Alexander, F. Calais de Silva, L.J. Denis, J.M. Freire, M. Hakamma, A. Hirsch, R. Kroes, C. LaVecchia, P. Maisonneuve, J. M. Martin-Moreno, J. Newton-Bishop, J. J. Pindborg, R. Saracci, C. Scully, B. Standaert, H. Storm, S. Blanco, R. Malbois, N. Bleeheh, M. Dicato in S. Plesničar. Finančno sta delo omogočila Evropska komisija s podporo Evropski šoli za onkologijo in Italijansko združenje za raziskovanje raka (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro).

## Literatura

- Estève J, Kricger J, Ferlay J, Parkin DM eds. Facts and figures of cancer in the European Community. Lyon: IARC, 1993.
- Jensen MO, Estève J, Möller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 1990; 26: 1167-256.
- Incidenca raka v Sloveniji 1992. Ljubljana: Onkološki inštitut-Register raka za Slovenijo, 1995.
- Pompe Kim V, Primic Žakelj M, Volk N. Epidemiological features of lung cancer in Slovenia. Radiol Oncol 1994; 28: 290-7.
- Pompe Kim V, Primic Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978-1987. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992.
- Cook PJ, Doll R, Fellingham SA. A mathematical model for the age-distribution of cancer in man. Int J Cancer 1969; 4: 93-112.
- Boyle P. The evolution of an epidemic of unknown origin. In: Denis L ed. Prostate Cancer 2000. Heidelberg: Springer-Verlag, 1994: 5-11.
- Weed DL. Causal and preventive inference. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL eds. Cancer prevention and control. New York: Marcel Dekker, 1995: 285-302.
- Parkin DM, Muir CS, Whelan S, Gao YT, Ferlay J, Powell J eds. Cancer incidence in five continents. Vol. 6. Lyon: IARC, 1992. (IARC Sci Publ 120).
- Doll R, Fraumeni JF, Muir CS eds. Trends in cancer incidence and mortality. New York: Cold Spring Harbour Laboratory, 1994. (Cancer Surveys 19/20).
- Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. J Natl Cancer Inst 1968; 40: 43-68.
- Grulich AE, McCredie M, Coates M. Cancer incidence in Asian migrants to New South Wales, Australia. Br J Cancer 1995; 71: 400-408.
- Cairns J, Lyon LJ, Skolnick M eds. Cancer incidence in defined populations. New York: Cold Springs Harbor Laboratory, 1980. (Banbury Report 4).
- Doll R, Peto R. The causes of cancer. Oxford: Oxford University Press, 1982.
- Prorok CP. Screening studies. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL eds. Cancer prevention and control. New York: Marcel Dekker, 1995: 285-302.
- Boyle P, Kaye S, Robertson AG. Changes in testicular cancer in Scotland. Eur J Cancer 1987; 23: 827-830.
- Boyle P, Soukop M, Scully C, Robertson AG et al. Improving prognosis of Hodgkin's disease in Scotland. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24: 229-34.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. Lancet 1991; 339: 1-15, 71-85.
- Cunningham D, Findlay M. The chemotherapy of colon cancer can no longer be ignored. Eur J Cancer 1993; 29: 2077-9.
- Pompe Kim V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
- Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Estève J. Survival of cancer patients in Europe. The EURO-CARE study. Lyon: IARC, 1995. (IARC Sci Publ 132).
- Commission of the European Community. Europe against cancer action plan, 1987-1989. Official Journal of European Community 1987; 87/C50/01.
- Europe against cancer. Luxembourg: Commission of the European Communities, 1989.
- Boyle P, Veronesi U, Tubiana M in sod. European code against cancer. Eur J Cancer 1995 - in press.
- Boyle P, Maisonneuve P. Lung cancer and tobacco smoking. Lung Cancer 1995 - in press.
- Gray N. Tobacco products. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL eds. Cancer prevention and control. New York: Marcel Dekker, 1995: 353-70.
- Giovannucci E, Rimm EB, Strampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J, Willet W. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U. S. men. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 183-91.
- Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter D, Rosner BA, Willet WC, Speizer Fe. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. women. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 192-9.
- US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking. Cancer. A Report of the Surgeon General. Washington: Office of Smoking and Health, 1982.
- Boyle P. The hazards of passive and active smoking. New Engl J Med 1993; 328: 1708-1709.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. Brit Med Jour 1994; 309: 901-11.
- Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- International Agency for Research on Cancer. Alcohol drinking. Lyon, IARC, 1988. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans 44)
- Pompe-Kim V. Epidemiološke značilnosti raka glave in vratu. In: Lindtner J. Rak glave in vratu. 7. onkološki vikend. Šmarješke toplice, 31. marec in 1. april 1995. Ljubljana: Kancerološka sekcija, 1995.
- Doll R, Fraumeni D, LaVecchia C, Woutersen R. Alcoholic beverages and cancer of the digestive tract and larynx. In: Vershuren PM ed. Health issues related to alcohol consumption. Washington: ILSI Press, 1993, 126-66.
- Lognecker MP, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. JAMA 1988;260: 652-6.
- Poikolainen K. Alcohol and mortality: a review. J Clin Epidemiol 1995; 48: 455-65.
- Doll R, Peto R, Halll E, Wheatkey K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observation on male British doctors. Br Med J 1994; 309: 911-18.
- Willett WC in sod. Moderate alcohol consumption and risk of breast cancer. N Engl J Med 1987; 316: 1174-80.
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. I.Epidemiology. Cancer Causes Control 1991; 2: 325-57.
- Steinmetz KA, Potter J. Vegetables, fruit and cancer. II.Mechanisms. Cancer Causes Control 1991; 2: 427-42.
- Boyle P.: Progress in preventing death from colorectal cancer. Br J Cancer 1995 - in press.
- Boyle P, Zaridze DG. Risk factors for prostate and testicular cancer. Eur J Cancer 1993; 29: 1048-55.
- Garfinkel L, Stellman SD. Mortality by relative weight and exercise. Cancer 1988; 62: 1844-50.
- Möller H, Mellemegaard A, Lindving K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. Eur J Cancer 1994; 30: 344-50.
- Prentice RL, Sheppard L. Dietary fat and cancer: consistency of the epidemiologic data, and disease prevention that may follow from a practical reduction in fat consumption. Cancer Causes Control 1990; 1: 81-97.
- Marshall E. Search for a killer: focus shifts from fat to hormones. Science 1993; 259: 618-21.
- International Agency for Research on Cancer. Solar and ultraviolet radiation. Lyon: IARC, 1992. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans 55)
- Pompe-Kim V, Kansky A, Planinšič I. Trends in incidence of skin and lip carcinomas and malignant melanoma of the skin in Slovenia. Acta Dermatovenerol 1992; 2: 41-7.
- Armstrong BK. Epidemiologic studies. In: Balch CM, Houghton AN, Milton GW eds. Cutaneous melanoma. Philadelphia: Lippincott, 1992: 27-39.
- Holman CDJ, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. J Natl Cancer Inst 1984; 73: 75-82.
- Weinstock MA, Colditz GA, Willett WC et al. Nonfamilial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before twenty years of age. Pediatrics 1989; 84: 199-204.
- Primic-Žakelj M. Klicni rak. In: Us J. 4. onkološki vikend. Šmarješke toplice, 22. in 23. oktober 1993. Ljubljana: Kancerološka sekcija, 1993: 7-14.
- Primic-Žakelj M. Zdravstvena prosvetljenost polnoletnih Slovencev o raku. Spec. nal. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1991.
- Coleman D, Day N, Douglas D et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Eur J Cancer 1993; 29A (Suppl 4): S1-S38. 56. Miller AB. Cervical cancer screening programmes: managerial guidelines. Geneva: WHO, 1992.
- Pompe-Kim V, Kovačič J, Primic-Žakelj M. Epidemiological evaluation of cervical cancer screening in Slovenia up to 1986. Eur J Gynaec Oncol 1992; 13: 75-82.
- Wald NJ, Chamberlain J, Hackshaw A et al. Report of the European Society of Mastology (EUSOMA) breast cancer screening evaluation committee. The Breast 1993; 2: 209-16.
- Nystrom L, Rutquist LE, Wall S et al. Breast screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet 1993; 341: 973-9.
- Eckhardt S, Badellino F, Murphy GP. UICC meeting on breast-cancer screening in pre-menopausal women in developed countries. Int J Cancer 1994; 56: 1-5.
- Tubiana M. Organisation of screening. Eur J Cancer 1993; 29A: 587-8.
- Pompe-Kim V, Us J, Jelinčič V, Kaučič M, Vlasisavljevič V, Rudolf Z. Pilotna študija zgodnjega odkrivanja raka dojke v šestih slovenskih občinah v Sloveniji. In: 8. onkološki vikend - in press.
- Dollinger M, Rosenbaum EH, Cable G. Življenje z rakom. Ljubljana: Tehniška založba Slovenije, 1995.
- Slovenija 2000 in rak. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku in Onkološki inštitut, 1990.

Medikohistorična rubrika

## OB 50. OBLETNICI SAMOSTOJNOSTI ODDELKA ZA ORL IN CFK POSVEČENA ZGODOVINA ORL V RITMIČNI PROZI

*Friderik Pušnik*

Modroslovja in pa vere  
zdravstvo je osvobodil  
naš Hipokrat, ki polipe še  
nosne tumorje, poznal  
rinolite je, in larings  
naš organ, ki govori.

Marka Avrelija zdravnik je  
bil Galenus, ki odkril  
lamino je kribriformno,  
in membrano še na njej  
Schneider, da ne more  
v glavo priti iz nosu katar.

Celsus je tonzile ščipal  
s hamulom in z nožem rezal;  
rubor, tumor, dolor, calor  
je za vnetje že opisal  
in ozeno še dodal.

Avicenna je bolezn  
voha dobro prepoznaval.  
Dela Hipokrata in  
Galena, Celsusa nam Arabci  
ohranili, intubacijo  
predlagali, Antilo prvi  
delal traheotomijo.

Bolnemu ušesu olje dobro dene  
je spoznala šola v Salernu,  
in O'Dwyerjev pribor je  
z intubacijo življenje  
rešil bolnemu otroku.

Od propada rimskega  
cesarstva pa do renesanse  
so ostali ljudem le  
upi, nade v nadnaravne  
sile, ki vodile so človeštvo  
in svetnikov lepo delale število.

Sveti Kuzma in Damijan, iz Sirije Arabca  
prva mučeniška sta zdravnika.  
Sveti Blaž, zaščitnik od bolezn  
rešil bolusne je smrti otroka.

Malo le pomeni človek, cehovstvo in cerkev vse,  
v svet rodijo se da Vinci, Luther,  
Michelangelo, Kopernik,  
Rafael, Vesal in Paracelsus  
še Parè in Tagliacozzi.  
Gotika poslavlja se in kar z njo  
povezano je vse.

Govor iz ust odčitati uči da Vinci,  
da brez diha ni glasu,  
jezik mehko še nebo z jezičkom  
gornjo, spodnjo čeljust pravilno  
anatomsko ilustrira.

In Vesal hrustance grla prvi  
nam opiše, epiglottis dá ime pokrovu,  
senčnico lobanje preuči, Ingrassia  
je njegov učenec – ki opozori na stapes.

Šum v ušesih od ropota je  
Paracelsus nam že pravi;  
uhelj, kak še šiva naj Parè  
nam najbolj kaže in kako se  
tujka reši sluhovod  
in prirojeno se zaprt odpreti;  
za manjkajoče predlaga epiteze.

Tagliacozzi novi nos gradi iz kože  
z roke  
temelj rinoplastike sedaj,  
in Fallopio opiše Tympanum z  
membrano,  
facialisov kanal,  
da v notranjem ušesu spodaj cochlea  
je, zgoraj labirint.

Spomni nas na tubo  
faringotimpansko  
na ušesni mišici in kordo  
naš Bartolomej Evstahij.  
Pedro Pouce nauči dva  
gluhonema govoriti,  
Pablo Bonet pa njih abecedo,  
simbolizma abbe del'Eppè metodo.

Duverney bolezn razdeli na:  
uhlja, sluhovoda, srednjega ušesa,  
živca slušnega in labirinta;  
da v ropotu neki bolje  
slišijo, odkrije Willis,  
skozi kost, da tone prevaja  
se, pa razloži Schellhammer.

Skozi nos zrak prvi puha  
v uho Valsalva  
osi polža da ime modiolus,  
ankiloza stapesa otoskleroze  
vzrok je, ščitnice odkrije  
istmus Morgagni.

Boerhaave grla kliniko opiše  
od katarja in edemov do abscesov,  
raka in parez. Infekcijo fokalno  
formulira Jean Petit,  
trepnirati začenja mastoid.

Živčna vlakna, žica, cimbele  
podobo  
v polžu najde naš Cotugno,  
v labirintu zraven tekočino  
in liquor cerebrosppinalis  
pade mu v glavo.

Scarpa membranozni  
labirint odkrije,  
slušni živec – končni del –  
opiše Corti,  
Reissner še doda membrano svojo.  
In osnove znanosti o sluhu,  
teorija je moderna dana.

Helmholtz z vrta ogledalo  
bobnič, slušnih ga koščic zanima,  
delovanje ni več tajno,  
Trölsch z reflektorjem otologijo  
v znanost vpelje.

Oče nosnih klešč je Kilian.  
Gruber prvi je lijak ušesni  
uporabil, z žogo Politzer  
zrak puha skozi nos v uho.  
Klinike je otološke na svetu  
prvi bil ravnatelj.

Türk in Čermak za pregled uvedla  
grla ogledalce sta laringoskopsko,  
Čermak tudi še umetno luč  
in zrcalce majhno za pogled  
od zadaj v nos.

Požiralec meča prav s Kitajske  
Kusmaula navdihne  
za ezofagoskopijo,  
Kirstein pa odkrije traheobronhoskopijo,  
ravnotežje tajno Barany  
in nje bolezni Meniere.

Da uho kot mikrofona je,  
Weber sta in Brey pokazala na mački,  
Graham Bell izumi telefon, poprej  
slušni aparat požene Lecklanchejev element.

Dolgo se razvijala je  
otorinolaringologija,  
velikih ljudi gorečih želja  
in zdravnikov znamenitih,  
da rešili človeštvo  
zlih bolezni njenih  
smrt nosečih često in nadlog hudih.

## DA OSTANE ŽIVO CVETJE

*Friderik Pušnik*

Razvijala se dolga leta  
je otorinolaringologija  
zdravnikov znamenitih delo,  
ljudi velikih, od želja gorečih,  
da rešili bi nas nadlog bolezni zlih,  
neredko smrtnih.

Je Politzer na svetu otološke  
bil prvi klinike ravnatelj  
in prvo za bolezni grla  
ustvaril Leopold je Schrötter von Kristelli.  
Nato pa klinike, oddelke nove  
povsod so ustanavljali.

Pri nas nastal očesno je ušesni,  
siamski dvojček na oddelku  
za notranje bolezni starem  
in tega vodil naš primarij je Drnovšek.

Pisali leto smo devetnajsto  
in štirideset tretje,  
ko je načrte vzel voditelj  
zdravnikov naših tujec, okupator  
in je oddelek dalje samostojni  
ušesni vodil Nemeč Thalmann.

Starejši Cundrič je France  
bil prvi šef slovenski,  
napravil prvo je že laringektomijo, srednjega  
ležala radikalna mu ušesa je in tudi etmoidov.

Naslednik je njegov bil Drago Kanič  
vedel je elektronistagmografijo  
in objektivno avdiometrijo;  
z njo prag je sluha pri dojenčkih že določal  
in prvi z mikroskopom je ušesa operiral.

Sta Berčič, Pepelnjakova nam službo onkološko uredila,  
poškodbe hude plastik Žic rešuje.  
Preglede ambulantne Pušnik in Furlan  
opravila v največjem sta številu.

Novosti medicinske tehnike  
za endoskopsko sinus kirurgijo  
vedel Munda je, opravil homo  
tudi prvo osikuloplastiko.

Nam Cundrič mlajši in Čizmarevič  
zdaj v grlu raka operirata  
za slušno prizadete skrb prevzela je  
vso Majda Špindler; Čučkova  
govorne motnje uspešno zdravi,  
najmlajšim skrb posvečala je Dev(ova)  
sedaj pa Žiger to ima.

Uvedel Berčič z mikroskopom  
je v grlu operacije in računalnik  
Didanoviča dobrodošlo je nam pomagalo,  
zdaj Grošeta, Becner in Rebol  
v ljubljanski kliniki se urijo,  
vrhunsko znanje vpijajo.

Černič Mirko, Jože naš Požun in Drago je Kolar  
pomembni so trije kolegi naši,  
oddelek nov ustanovila prva dva sta v Piranu in Prekmurju  
odšel je tretji dalje nam v Evropo.

Pomoč kolegov drugih strok  
oddelek prav visoko ceni  
tu neimenovanih, njih dejavnost  
pozabljena ni in ne bo nikoli.

So Cveta in Marija glavni sestri in še sestri Justika in Mira vrstile se na oddelku, ambulantni; operacijski Anica, Martina, vrsta drugih napetost sproščajo nam dolgih operacij.

Pisarna prva vrata so oddelka, Darinka, Erika sedeli tu sta, zdaj je Ida. Zadeve nam posebne Anica rešuje, Simona, Rozika, Irena, Slavica so v ambulantni nadvse pridne še sestere Magda, Anica in Nada.

Namesto šopka zvončnic, sončnic in planik so v živo cvetje – ikebano oseb imena vdeta, njih delo, da bil bi trajnejši na njih spomin.

Že tretje tisočletje k nam hiti ko mladi, vsi sposobni in podjetni z izkušenimi Abrahama skupaj slavijo zdaj z oddelka vodjem Mundo.

*V ritmično prozo spremenil prim. dr. Janko Držičnik*

#### Strokovna srečanja

## POROČILO O 17. KONGRESU ES NI CVD

Ljubljana, 28.–31. maja 1995

*Gojmir Južnič*

Konec maja 1995 je bil v Ljubljani 17. kongres evropskega društva za neinvazivno kardiovaskularno dinamiko. Organiziral ga je prof. dr. Pavel Poredoš z Interne klinike Trnovo v sodelovanju z Inštitutom za fiziologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Kongres tega društva je bil zdaj v Ljubljani že tretjič (osmi l. 1971, enajsti l. 1978, sedemnajsti l. 1995). Potekal je v prostorih nove medicinske fakultete v Ljubljani, otvoritev pa je bila v Cankarjevem domu v Ljubljani. Udeležencev je bilo 100, večina iz tujine. Po tradiciji tega društva je bil to zopet »komorni kongres«, kar pomeni, da število udeležencev ni bilo veliko, zato pa je bila intenziteta dogajanja velika. Udeleženci so bili iz ZDA, Anglije, Švedske, Nizozemske, Belgije, Italije, Švice, Avstrije, Madžarske, Slovenije, Hrvaške, Češke, Litve, Estonije, Rusije, Romunije, Moldavije, Ukrajine, Nemčije, Poljske, Grčije, Makedonije in Južnoafriške republike.

Bilo je 19 plenarnih predavanj, eno ključno predavanje, štirje simpoziji, 18 demonstracijskih referatov (lepakov, posterjev), spominsko Burgerjevo predavanje ter predavanje nagrajenega mladega raziskovalca. Podeljena je bila Burgerjeva medalja, medalja mlademu znanstveniku ter medalja predsedniku društva za 15-letno vodenje društva. Burgerjevo nagrado je prejel dr. Zdenek Trefny iz Prage, medaljo mladega znanstvenika pa P. M. J. M. de Vries iz Amsterdama; jubilejno medaljo je prejel dosednji predsednik prof. dr. A. A. Knoop iz Amsterdama. Po tradiciji je bilo značilno, da je bilo prispevkov skoro toliko kakor udeležencev, to je 93. Prispevke je napisalo 286 avtorjev. Ustnih referatov je bilo 80.

O visokem nivoju referatov, predvsem ključnega predavanja V. Starca in 19 plenarnih, so se lahko prepričali udeleženci in tudi drugi, ker so predsedujoči predstavili objavljene predavatelje in so izvlečki biografij (18) in bibliografij natisnjeni v Novicah društva (Cardiovascular Newsletter 6 ES NI CVD, May 1995).

Predavanja so potekala v dveh predavalnicah, lepaki so bili v posebnem prostoru, posebej je bila tudi razstava farmacevtskih izdelkov, aparatov in računalniških pripomočkov. Društvo je imelo poseben razstavni prostor, kjer so bili med drugim pokazani Zborniki prejšnjih kongresov društva, tudi prvi (iz leta 1960).

Simpoziji so bili štirje: 1. Vesoljska kardiologija, 2. Zdravljenje hiperholesterolemije z leskolom, 3. Zdravljenje hipertenzije, 4. Uporaba prostaglandinov pri zdravljenju kardiovaskularnih bolezni. Pri vseh so sodelovali vrhunski strokovnjaki imenovanih področij in so imeli raziskovalci in praktiki neposredni dostop do vira informacij. Naj navedemo samo nekaj imen: Ad Sy1. Baevsky R.M., Kenner T., Tank J.; Ad Sy2. Keber D., Poredoš P., Vlčková E.; Ad Sy3. Accetto R., Kaplan-Pavlovčič Š., Brunner H. R., Dobavišek J.; Ad Sy4. Fagrell B., Dormandy J. A., Poredoš P.

Demonstracijskih referatov (posterjev) je bilo 18 in so bili razstavljeni v primernem dosegu od centralnega kongresnega dogajanja na ugodnem in mirnem prostoru, ki je dovoljeval nemotene razgovore v ožjem krogu za udeležence, ki so bili na določenem problemu posebej zainteresirani. Posterji so bili razstavljeni ves četrty dan, žal vseh avtorjev ni bilo med udeleženci, kar velja predvsem za tiste iz Rusije, Moldavije, Ukrajine, Voroneža. Posebne pozornosti so bila deležna kardiološka raziskovanja pri dolgotrajnih vesoljskih poletih, kar velja ne le za posterje, ampak tudi za simpozij na to temo (v nedeljo).

Ustni referati so se razvrstili v desetih sekcijah, od katerih so bile nekatere vzporedno v dveh predavalnicah. Težišče metod je bilo na neinvazivnih tehnikah, tematika pa je vsebovala dinamiko krvnega obtoka, srca in žilja, na nivoju makrocirkulacije (angiologije) in mikrocirkulacije. Tehnike so bile naslednje: ehokardiografija, elektrokardiografija (tudi HR ECG = visoko ločljiva elektrokardiografija), radionuklidna (nuklearna medicinska tehnika), impedančna kardiografija, kardiokimografija (nova tehnika z uporabo infrardečega spektra), reografija (dinamika tekočin). Posebej omenjamo balistokardiografijo, ki se postopoma začenja vračati med metode študija kardiovaskularne dinamike. V okviru mikrocirkulacije omenjamo: kapilaroskopija (krvne in limfne kapilare) z obogatitvijo računalniške tehnike, laser-Doppler-tokomer, transkutana oksimetrija, <sup>31</sup>P MR spektroskopija.

Če poskusimo zdaj nekoliko globlje zajeti dogajanja na tem srečanju, bo olajšano, če pogledamo, kakšni strokovnjaki so bili med udeleženci ali katere stroke so bile zastopane: medicina (preventivna, kurativna): kardiologija, nefrologija, druge veje interne medicine, fizika, matematika, računalništvo, inženirstvo (elektro-, hidravlika in hidrotehnika), biologija + fiziologija, farmakologija idr. Ta pestra množica je videti neurejena in je le odraz pomena, ki ga ima neinvazivni vidik biomedicinskih raziskav. Povedati je treba, da je bila že v začetku določena zadrega, kakšen profil naj ima ta kongres: bolj praktični ali bolj teoretski. Gotovo moramo tudi v tem primeru reči »dobra teorija je najbolj praktična«. Vedno bolj se uveljavlja pri reševanju biomedicinskih problemov »modeliranje«. Zato tudi ni slučajno, da sta bila v ključnem predavanju prikazana dva primera modeliranja (vloga študija kardialne dinamike in modeliranje visoko ločljivega EKG kot pripomoček za študij vplivov avtonomnega živčevja na srce). Matematični prijem z modeliranjem naj bi prikazal integracijo opazovanj za rešitev danega problema. Podobno je s študijem variabilnosti utripanja srca, ki je zelo raziskovan problem, katerega rešitev terja medicinska praksa; podobno je s povišanim krvnim tlakom in remodeliranjem, ki sledi posledicam ishemične bolezni srca. S tem se prepleta problem ateroskleroze z vsemi posledicami na makro- in mikrocirkulaciji.

V povzetku vsebine tega kongresa lahko rečemo, da sta bila dva pomembna dela razgovorov: 1. kardialna dinamika in remodeliranje, 2. dogajanja v žilju (arterije in vene) in mikrožilju, kjer se prepletata morfološki in funkcionalni vidik.

Zanimivo je opazovanje, da število obravnavanih problemov močno prekaša število udeležencev, ki jih zanimali isti problem. S tem se tudi sklada prvotna teza teh kongresov, naj se vse dogaja v eni dvorani, vsi sledijo vsemu, kajti integralni vidik je tisti, ki

stopa danes vedno bolj v ospredje. Morda sta prav vesoljska fiziologija in vesoljska kardiologija tisti, ki nas silita, da gledamo organizem kot celoto. V primeru tega kongresa je bil zato poudarjen t. i. socialni del (družabni del) kongresa: posebno slovesna otvoritev v Cankarjevem domu v nedeljo, 28. maja 1995, in izlet v Postojnsko jamo v torek popoldne, 30. 5. 1995.

Lahko rečemo, da je za našo medicino in tudi za medicino drugih dežel, ki so bile udeležene, posebno pomemben vidik intenzivnih razgovorov, da je vsakdo našel odmev za svoj problem. K temu je gotovo prispevalo dejstvo, da so bili povabljeni mnogi vrhunski strokovnjaki s posameznih obravnavanih področij.

Pozabiti ne smemo še enega vidika tega kongresa: mesto Slovenije z medicinskimi centri Ljubljana, Celje, Maribor in 23 dežel, ki so bile udeležene. Kakšna je naša povezava z evropskimi in neevropskimi deželami, tako glede opremljenosti, kakor prikazanega napredka v strokah biomedicine in tehnike. To so zajeli tudi govorniki na otvoritvi: minister Rado Bohinc, podpredsednik društva ESNI CVD Cesare Rusconi, predsednik kongresa Pavel Poredoš, prof. Matija Horvat kot namestnik dekana. Podobno vlogo je imel večer v vili Podrožnik, kjer je bilo 25 povabljenih članov kongresa in ki je nakazal rešitve problemov medicinske teorije in prakse v prihodnjih letih. Verjamemo, da bodo sredstva, ki jih je vložila skupnost v izvedbo tega kongresa, prinesla dobrobit v medicinski praksi v prihodnjih letih.

Naj navedemo še zadnji dogodek v sredo, 31. maja 1995: občni zbor Evropskega društva za neinvazivno kardiovaskularno dinamiko. Izvoljen je bil nov izvršilni odbor: predsednik Cesare Rusconi (Brescia, Italija), podpredsednik Vito Starc (Ljubljana), tajnica / blagajničarka Susara Južnič (Ljubljana), odbornika Nicolaas Westerhof (Amsterdam), Pascal Verdonck (Gent, Belgija). Sprejetih je bilo tudi več novih članov. Posebno potezo je napravil prof. David H. Spodick (Worcester, ZDA.) glavni urednik revije *Am. J. Noninvasive Cardiology* (S. Karger, Švica), glede možnosti revije društva. Do sedaj izdaja društvo le občasne *Novice*, ki so dostopne članom društva brezplačno, nečlanom pa za simbolični prispevek.

Glede na velik pomen kardiovaskularnih boleznih in preventivne naj omenimo sorodna društva:

European Society for Noninvasive Cardiovascular Dynamics (S. Južnič, Amsterdam)

International Society of Non-invasive Cardiology (A. E. Aubert, Leuven)

International Conference for Non-invasive Cardiology (Kenes, Izrael)

Cardiovascular System Dynamics Society (J. Yasha Kresh, Philadelphia)

**Viri:**  
XVII European Congress on Noninvasive Cardiovascular Dynamics Ljubljana, Slovenia, May 28–31, 1995 (Final Programme).

XVII European Congress on Noninvasive Cardiovascular Dynamics Ljubljana, Slovenia, May 28–31, 1995 Abstract Book, Ed. by P. Poredoš and Z. Fras, print. Krka Ljubljana, 1995.

Cardiovascular Newsletter (European Society for Noninvasive Cardiovascular Dynamics), Number 6, May 1995 (Compiled by Susara Južnič, Ljubljana, Inst. Physiology Fac. Med. Ljubljana).

## POROČILO S 1. DNEVA CELJSKEGA ZOBOZDRAVSTVA – CEDENSA DNE 19.5.1995

*Franc Štolfa*

V organizaciji združenja zobozdravstvenih delavcev Celje – DZDC je 19. 5. potekalo srečanje zobozdravstvenih delavcev, ki ga je odprl župan Celja dipl. ing. gospod Jože Zimšek. Srečanje je

potekalo v veliki dvorani kina Union ob udeležbi 130 zobozdravstvenih delavcev iz cele Slovenije. Zgledno ga je vodil predsednik DZDC dr. stom. Igor Kos. Uvodoma je omenil, da želimo Celjani s tem prispevati delež k letu jubilejev slovenskega zobozdravstva: 50. obletnici DZDS, izhajanja *Zobozdravstvenega vestnika*, ustanovitvi Stomatološke klinike in Srednje zobotehniške šole. Po prikazu razvoja zobozdravstva na Celjskem in odmevni predstavitvi referata prof. dr. Nenada Funduka Totalna proteza s parodontalno podporo ali brez nje so se vrstila zanimiva predavanja prim. dr. Marte Škapin Poškodbe zob v razvojnem obdobju, prim. dr. Franca Fidlerja Rentgenska diagnostika parodontalne bolezni, dr. Jožice Zavolovšek Indeks potrebe po ortodontski obravnavi ter doc. dr. Danijela Žerdonerja Kirurška terapija disgnatij. Predavanja so spremljali izjemno dobri diapozitivi!

Predstavljene so bile stroke stomatologije, od zgodovine stomatologije, protetike, zobnih in ustnih bolezni ter paradontopatij, ortodontije, pedontologije do čeljustne kirurgije. Strokovni del srečanja se je končal z ogledom Slovenske zobozdravstvene zbirke v Muzeju novejšje zgodovine.

V avli kina Union je 11 domačih proizvajalcev razstavilo instrumente in pripomočke, ki jih stroka uporablja v vsakodnevem delu.

Po prijetnem »klepetu« v gostišču Turška mačka smo se dokaj pozno razšli z željo, da srečanje ne bo zadnje, da postane vsakoletno.

Na svidenje v letu 1996!

Delo SZD

## STROKOVNE TEME NA LETNIH SKUPŠČINSKIH STROKOVNIH SREČANJIH SZD OD LETA 1968 DALJE

*Bogdan Leskovic*

Od II. kongresa SZD l. 1968 dalje se je redno zvrstila ena ali več strokovnih tem na rednih letnih občnih zboreh, sedaj letnih skupščinskih srečanjih oz. kongresih na štiri leta. Teme so zanimive, ker so odraz potreb, obenem pa tudi sposobnosti in pripravljenosti društva, da nanje reagira. Navedbe tem bodo lahko v pomoč načrtovalcem strokovnih tem za prihodnje in v informacijo, o čem se je doslej govorilo in sklepalo. Možno bo oceniti, kaj se je od sklepov strokovnih tem tudi uresničilo. Prav je, da se ob ponovitvi teme organizator uzre na dosedanje delo, iz njega izhaja ter ga v literaturi tudi navede. Strokovne teme izbira strokovna sekcija, potrdi pa jo upravni odbor SZD.

V pričujočem prispevku navajam teme z letnico in krajem srečanja:

1948, Ljubljana, I. kongres

- Nalezljive bolezni pri nas
- Umrljivost otrok pri nas
- Organizacija zdravstvene službe

1968, Ljubljana, II. kongres

- Zdravstvo, zdravniški stan in reforme
- Nekateri problemi transfuzijske službe v Sloveniji
- Splav kot družbeni in medicinski problem
- Sodobni pogledi na načrtovanje družine

1969, Maribor

- Današnje stanje in tedence psihiatrične službe v Sloveniji (s posebnim ozirom na alkoholizem in samomor)

1970, Celje

- Mesto in vloga zdravnika splošne prakse pri nujenju zdravstvene varstva v Sloveniji (s posebnim ozirom na strokovno izpopol-



- njevanje, položaj zdravnika in njegov odnos do specialista in hospitalne službe)
- 1971, Koper  
– Morje in zdravje
- 1972, Ljubljana, III. kongres  
– Zdravstveno stanje prebivalstva in organizacija zdravstvenega varstva v Sloveniji  
– Življenjske in delovne razmere zdravnikov na Slovenskem  
– Kajenje in zdravje  
– Računalniki v medicini in zdravstvu  
– Medicinski in družbeni vidiki hemofilije  
– Zgodovinski oris zdravstva na Slovenskem
- 1973, Otočec  
– Epidemiologija in karantenske bolezni
- 1974, Radenci  
– Ishemične bolezni srca  
– I. slovenski simpozij o zdravstveni vzgoji
- 1975, Bled – Pokljuka  
– Alkoholizem na Slovenskem  
– Partizansko zdravstvo, saniteta JLA in SLO
- 1976, Ljubljana, IV. kongres  
– Zdravnik – družba  
– Slovenska medicinska gerontologija in zdravstvena oskrba starejših prebivalcev  
– Duševne motnje pri lobanjsko-možganskih poškodbah  
– Možnosti zgodnje diagnoze raka v SRS  
– Ilegalno zdravstvo med NOB v Ljubljani – mestu heroju
- 1977, Nova Gorica  
– Ocenjevanje delovne zmožljivosti  
– Partizanska saniteta na Primorskem
- 1978, Slovenj Gradec – Mežica  
– Stopenjska delitev dela v kardiologiji  
– Partizanska saniteta na Štajerskem  
– Ekološki vplivi na zdravje v Mežiški dolini
- 1979, Ptuj – Borl  
– Smiselna delitev dela v diagnostiki sladkorne bolezni
- 1980, Čateške Toplice, V. kongres  
– Dinamika odnosov med bolnikom in zdravnikom  
– Travmatologija v miru in izrednih razmerah
- 1981, Maribor  
– Degenerativne bolezni lokomotornega sistema  
– Slovenska medicinska fakulteta in njene učne baze
- 1982, Koper – Ankaran  
– Psihosomatična medicina – še ena specialnost ali poskus integracije
- 1983, Celje  
– Delo in vpliv zdravniških društev v svojem okolju  
– Etični problemi v sodobni medicini
- 1984, Ljubljana, VI. kongres  
– Družbeni pomen in položaj zdravstva  
– Izobraževanje zdravnikov – zlasti za delo v osnovnem zdravstvu
- 1985, Bled  
– Splošna načela farmakoterapije  
– Iatrogene okvare pri farmakoterapiji
- 1986, Radenci  
– Zdravstveno varstvo v neugodnih gospodarskih razmerah
- 1987, Nova Gorica  
– Zdravnik, kajenje in zdravje  
– Storitveni sistem in administracija v zdravstvu  
– Osebno delo v zdravstvu
- 1988, Ljubljana, VII. kongres  
– Preventiva v medicini

- 1989, Otočec  
– »Alternativna medicina« ni medicina
- 1990, Velenje  
– Zdravnik in epidemiologija
- 1991, Izola  
– Terminalni bolnik
- 1992, Maribor, VIII. kongres  
– Odvisnosti od psihotropnih substanc in zdravje
- 1993, Ljubljana  
– Alergologija danes
- 1994, Laško  
– Zdravstvena vzgoja otrok in mladine
- 1995, Bled  
– Spolno prenosljive bolezni

Za IX. kongres SZD, ki bo v Ljubljani leta 1996, pa je izbrana tema Možganska smrt – s posebnim ozirom na transplantacijo organov. Podrobnejši podatki so na voljo v ustreznih letnikih Zdravniškega vestnika. Strokovne teme so bile objavljene v skupščinskih številkah ZV, če so jih organizatorji pripravili pravočasno. Sicer pa so bili referati v glavnem objavljeni v posamičnih številkah ZV.

## POROČILO O DRUGEM SESTANKU NEONATALNE PODSEKCIJE PEDIATRIČNE SEKCIJE SZD

Maribor, 20. maj 1995

*Borut Bratanič*

Drugi sestanek Neonatalne podsekcije, ki je označil tudi prvo obletnico ustanovitve, je bil 20. maja 1995 ob 10. uri v predavalnici v XV. nadstropju kirurške stolpnice SB Maribor.

Neonatalna podsekcija Pediatrične sekcije SZD je bila ustanovljena 19. maja 1994 na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Na prvem sestanku je bila na programu predstavitev zdravstvene oskrbe novorojencev v vsej republiki. Nato je sledil volilni občni zbor, kjer so bili izvoljeni: za predsednika Borut Bratanič, za podpredsednika Janez Babnik, za tajnico Marjeta Sever, za ostale člane upravnega odbora pa Meta Derganc, Silva Burja, Silvana Žnidaršič in Ivica Kopač. Tema tokratnega drugega, mariborskega sestanka je bila: »Zdravstvena oskrba novorojencev v Sloveniji v letu 1994«. Zbrali so se pediatri neonatologi iz vseh 14 slovenskih porodnišnic, prisotna sta bila tudi predstojnika mariborske ginekologije in porodništva ter pediatrije. Vsi neonatologi so poprej prejeli vprašalnik o delu z novorojenci v letu 1994, po katerem so bila na sestanku podana skupna poročila za vse neonatalne in oba referenčna oddelka. O podatkih iz Celja, Ptuja, Murske Sobote, Trbovelj in Brežic je poročala Ana Ilijaš-Trofenik. V teh porodnišnicah se je v letu 1994 skupno rodilo 4755 otrok, največ v Celju – 1946. V tej porodnišnici je bila perinatalna umrljivost v istem letu 9,2 ‰, zgodnja neonatalna pa 4,6 ‰. Redno opravljajo ultrazvočne presejalne preglede kolkov, ledvic in možganov. 20 ‰ otrok, rojenih v Celju, potrebuje intenzivno nego.

O podatkih iz Nove Gorice, Novega mesta, Slovenj Gradca in Jesenic je spregovorila Breda Wedam-Mozetič. V tej skupini porodnišnic se je v letu 1994 rodilo 3887 otrok. Izstopata zelo pozitiven podatek, da v zadnjih dveh letih v šempetrski porodnišnici ni umrl niti en novorojenec, in manj pozitiven podatek, da se je v prvih mesecih leta 1995 v Novi Gorici opazno zmanjšalo število porodov.

Silvana Žnidaršič je povzela podatke o delu z novorojenci v porodnišnicah v Postojni in Kopru, kjer se je skupno rodilo 1400

otrok. Nobena od obeh porodnišnic nima priznane intenzivne nege za novorojence. Ivica Kopač je osvetlila podatke o delu s 1388 novorojenimi otroci v Kranju. Kot v ostalih porodnišnicah tudi v Kranju redno opravljajo presejalne preglede kolkov z ultrazvokom. Skrajšali so ležalno dobo iz sedem na manj kot šest dni. Silva Burja (Maribor) je poročala o delu v drugem perinatalnem centru v Sloveniji, kjer se je lani rodilo 2274 otrok. 84 % novorojencev se je rodilo brez zapletov, v 5 % so bili potrebni reanimacijski ukrepi. 3 % je bilo nedonošenčkov, 6 % zahirančkov, 2–3 % novorojencev je potrebovalo po rojstvu intenzivno terapijo. Perinatalna umrljivost je upadla na 7,5 ‰, zgodnja neonatalna pa na 4 ‰. Mortinataliteta je v istem letu znašala 3,5 ‰. V novejših rezultatih se že kažejo pozitivni trendi zaradi vlaganja v delo, kadre, sodobno opremo in nove prostore, vendar za Maribor ostaja problem nepriznana intenzivna nega za novorojence.

Po odmoru je prvi nastopil Janez Babnik, ki je predaval o podatkih iz največje slovenske porodnišnice in perinatalnega centra v Ljubljani. V Ljubljani se je lani rodilo 5957 otrok. Zaradi transporta in utero se v tej porodnišnici rodi 75 % vseh slovenskih nedonošenčkov s porodno težo med 500 in 999 g in 30 % donošenih novorojencev. V drugem delu predavanja so bili primerjalno predstavljeni podatki o novorojencih iz vseh slovenskih porodnišnic, kjer se je lani rodilo 19.646 otrok (leta 1993 je bilo rojenih 20.166 otrok). V uvodu je poročal o zelo laskavi oceni, ki jo je na mednarodnem področju prejela Slovenija, ki ima v Evropi skupaj s Češko najnižjo perinatalno umrljivost glede na vložena finančna sredstva. Lani je umrlo 79 novorojencev (4 ‰), perinatalna umrljivost je bila še relativno nizka – 8 ‰ (v letu 1993 je bila perinatalna umrljivost 7,9 ‰). V letu 1994 se je pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti rodilo 5,5 % nedonošenčkov.

Borut Bratanič je poročal o delu z novorojenci na Neonatalnem oddelku Pediatrične klinike in Ljubljani, kamor iz porodnišnic, bolniških oddelkov in od doma (Ljubljana z okolico) sprejemajo bolne novorojence in v zadnjih letih nekaj manj nedonošenčkov. Ob povečanju števila sprejemov se je ležalna doba skrajšala (leta 1993: 33,4 sprejetih, ležalna doba 14,4 dneva, leta 1994: 345 sprejemov in povprečno 13,5 dneva ležalne dobe), kar govori o povečani intenzivnosti dela.

Štefan Grosek je predstavil podatke o delu na Enoti za neonatalno intenzivno terapijo v Kliničnem centru v Ljubljani, ki je referenčni center z organiziranim lastnim prevozom hudo bolnih novorojencev. V lanskem letu so tako opravili 157 prevozov v prenosnem inkubatorju, z respiratorjem in monitoringom. Od teh je bilo 121 novorojencev. Uvedli so dve novi metodi zdravljenja dihalne stiske novorojencev: ECMO (izventesna membranska oksigenacija) in terapijo s surfaktantom. Predavatelj je posebno poudaril izboljšanje primarne reanimacije novorojencev v porodnišnicah, kar pomembno prispeva k boljšim izidom intenzivnega zdravljenja. Predavanja so bila zaključena ob 13,55.

Sledila je skupna razprava, ki je bila zelo živahna in delno prisotna že med samimi predavanji.

Na koncu so se izoblikovala naslednja mnenja, predlogi in sklepi: 1. Nujno bo opredeliti kriterije za določevanje stopenj neonatalne oskrbe otrok: za intenzivno terapijo, intenzivno nego in posebno nego novorojencev. V delovno skupino so bili predlagani predstavnice in predstavniki vseh slovenskih porodnišnic in obeh referenčnih oddelkov. Ta skupina naj bi do naslednjega sestanka Neonatalne podsekcije že pripravila izhodišča za razpravo o omenjenih kriterijih.

2. Ob gornjih kriterijih bo treba za vsakega določiti tudi obvezno, osnovno, minimalno opremljenost z aparaturo.

3. Ponovno bo treba prilagoditi informacijski sistem o novorojencih, da bo čim bolj definiran in usklajen z novo mednarodno klasifikacijo boleznih, ki bo v kratkem izšla tudi v slovenščini.

4. Naloga Neonatalne podsekcije je tudi javno objaviti rezultate dela z novorojenci ter s koliko kadra in opreme so bili doseženi.

5. Od strokovnih tem bi bilo zanimivo na naslednjih sestankih obravnavati neonatalne okužbe in zgodnjo nevrofizioterapijo.

Po zaključenem sestanku so nas mariborski gostitelji povabili na

skupno kosilo, po katerem si je manjša skupina ogledala lepo urejen in opremljen neonatalni oddelek v mariborski porodnišnici. Tudi med samim ogledom so potekale živahne razprave, tako da smo zaključili srečanje Neonatalne podsekcije šele v popoldanskih urah.

Naslednji sestanek neonatologov in ostalih strokovnjakov, ki delajo na področju zdravstvene oskrbe novorojencev in mater, je predviden v oktobru 1995 v Laškem.

## DELO INTERNISTIČNE SEKCIJE SZD V SEZONI 1994/1995

*Bogdan Leskovic*

Internistična sekcija Slovenskega zdravniškega društva je za to sezono spet pripravila strokovni sestanek za zdravnike interniste in zdravnike splošne medicine v dneh 21. in 22. aprila 1995. Sestanek je potekal v Ljubljani, v prostorih predstavništva tovarne zdravil Krka, ki je bila tudi gostitelj.

Predsednik sekcije prim. dr. Primož Vidali je po uvodnih besedah dejal, da pomen internističnih strokovnih sestankov v svetu narašča in da bi moralo biti tako tudi pri nas. Gre za povezavo med teoretično in praktično interno medicino, pa tudi za povezavo superspecialističnih internističnih strok v zaokroženo celoto. V svetu obstaja močno mednarodno združenje zdravnikov interne medicine, v katero je bila sprejeta tudi slovenska sekcija na 22. kongresu septembra 1994 v Budimpešti. V znak priznanja so ji ponudili možnost kandidature za izvedbo kongresa tega združenja v l. 2002. Odbor sekcije (Primož Vidali kot predsednik in člani Boris Cibic, Franc Fazarinc, Saša Markovič, Karel Pečovnik, Ivo Rajšp, Franc Šolar, Bojan Varl) bo s Katedro za interno medicino Medicinske fakultete proučil možnost za izvedbo kongresa pri nas. Zastavilo se je tudi vprašanje, kdaj bomo priredili prvi slovenski kongres interne medicine.

Na strokovnem delu tega sestanka je bila to pot kardiologija iz nekaterih praktičnih in aktualnih vidikov. Temo so pripravili sodelavci kardiološke klinike pod vodstvom prof. dr. Petra Rakovca, sodelovali pa so še internisti Bolnišnice dr. Petra Držaja, infekcijske klinike in internega oddelka jeseniške bolnišnice. Sestanek in razpravljanje po vsakem referatu je vodil prof. dr. Peter Rakovec.

Referat Mirana Kende in Matjaža Šinkovca je obravnaval nenadno srčno smrt. Mirta Koželj s sodelavko Tatjano Lejko-Zupanc je govorila o diagnostiki infekcijskega endokarditisa; Tatjana Lejko-Zupanc s sodelavko Mirto Koželj pa je referirala o klinični sliki, zdravljenju in preprečevanju infekcijskega endokarditisa. Igor Kranjec je govoril o novostih v invazivni koronarni diagnostiki, predvsem preiskovanju koronarnih stenoz, kar pa pri nas tehnično še ni izvedljivo. Peter Rakovec je prikazal nefarmakološko zdravljenje aritmij. O pomenu srčno-mišičnih mostov čez epikardialne koronarne arterije je govoril Rado Starc, Darko Zorman pa o transplantaciji srca ob prikazu praktičnega primera. Hipertenzivno srčno bolezen je obravnaval Jurij Dobovišek, o terapevtskem pristopu k temu pa Aleš Žemva. Jernej Markež je z obilno lastno dokumentacijo prikazal pomen Dopplerjeve ehokardiologije pri zastojni srčni insuficienci. Zadnji referat Duše Oblak pa je opozoril na nekatere zaščitne učinke kalcijevih antagonistov na cirkulacijo.

V odmoru je bilo kosilo, med katerim je bilo možno nadaljevati razpravljanje, pa tudi za kramljanje med kolegicami in kolegi je bilo dovolj časa. Bogata in lepa prva pregledna razstava likovnih del slovenskih zdravnikov in zobozdravnikov v istih prostorih, ki je bila prav ta čas, je še popestrila družabni del sestanka, ki je bil zelo dobro obiskan.

Zdravniški vestnik pred 60 leti

## ŠTEVILKA 7–8/1935

*Anton Prijatelj*

Številka 7.–8. Zdravniškega vestnika, strokovnega glasila zdravništva v Dravski banovini, v letu 1935, je izšla 30. avgusta 1935. Uredništvo in administracija: dr. R. Neubauer-Golnik.

– Zdravljenje griže s serumom.

Dr. Anton Sonc, zdravnik bolnice, interni oddelek obč. drž. bolnice v Ljubljani.

– Nova Pharmacopoea Jugoslavica (Nadaljevanje in konec)

Mr. Ph. Radovan Damaška, lekarniški referent banske uprave.

– Splošna statistika na II kirurškem oddelku v letu 1934 zdravljenih in operiranih bolnikov.

dr. B. Lavrič

– Torakalane in abdominalne operacije na II kirurškem oddelku v letu 1934.

Dr. Božidar Lavrič

– Način operacij golše in njih statistični pregled v letošnjem letu (1934) na II. kirurg. oddelku

Prim. Dr. Vlado Guzelj

– Osteomyelitis v letu 1934.

Dr. Ivan Peršič

– Pregled operacij urološkega odseka II. kirg. oddelka v letu 1934.

Dr. Boris Kunc, zdravnik pripravnik II krg. odd.

– Statistični pregled operiranih hernij v letu 1934.

Dr. Venčeslav Arko, sek. II. krg. odd.

– Pregled terapanacij in laminektomij v letu 1934.

Dr. Fran Novak volonter II. krg. odd.

– Transfuzije krvi v letu 1934.

Dr. Venčeslav Arko, sek. II. krg. odd.

– Lahka obolenja v letu 1934 na II. kirg. oddelku.

Dr. Milan Žumer, volonter na II. kirg. odd.

– Število in pregled smrtnih slučajev v letu 1934 na II. krg. oddelku.

Dr. Božena Grossman, sekundarij II. krg. oddelka.

Vkljub temu, da je bila skoraj vsa številka posvečena kirurškim problemom in statističnim poročilom II. kirurškega oddelka bolnišnice v Ljubljani, kjer je bil v.d. šefa prim. dr. Božidar Lavrič, in objavi, da so avgusta meseca stopili v stavko vsi volonterji ljubljanske bolnišnice, bomo v našem današnjem prispevku posebej zapisali kakšen je bil občni zbor Slovenskega zdravniškega društva. Občni zbor Slovenskega zdravniškega društva je bil 23. februarja 1935.

Udeležilo se ga je 39 članov, kar je predstavljalo več kot 1/5 vseh članov. Najprej so se spomnili izgube vladarja kralja Aleksandra I. in poslali vdanostno brzojavko kralju Petru II. in tudi brzojavko ministru za socialno politiko in narodno zdravje v Beograd dr. Dragu Marušiču s prošnjo, naj se zavzame za razširitev ljubljanske bolnišnice.

Poročali so o organizaciji sedmih znanstvenih sestankov in sodelovanju pri organizaciji kongresa Jugoslovanskega lekarskega društva na Bledu.

V letu 1934 je društvo imelo 81 rednih članov. Želeli so organizirati proslavo ob 70 letnici nestorja slovenske kirurgije dr. Eda Šlajmarja, vendar jo je le-ta v svoji skromnosti odklonil. Še za eno leto so ponovno izvolili stari odbor s tem, da je dr. Ivana Pintarja zamenjal dr. Ljudovit Marčun.

Kot kaže, so imeli takrat zdravniki v Sloveniji, ali kot so zahtevale takratne oblasti, da se imenuje samo kot Dravska banovina, dve zdravniški društvi: Slovensko zdravniško društvo v Ljubljani in Zdravniško društvo v Mariboru. Tako so na tem občnem zboru predlagali: «da dobi slovensko zdravništvo svojo skupno stanovsko kulturno organizacijo, ki ga na zunaj enotno zastopa ter po enotnih vidikih rešuje skupne naloge.»

Na željo urednika Zdravniškega vestnika pa so razpravljali tudi o vprašanih izdajatelja, naslova in materialne baze glasila društva. Zato je urednik dr. Neubauer predlagal, naj bo Zdravniški vestnik strokovno glasilo Slovenskega zdravniškega društva. Seveda pa so bili člani tudi zato, da bi o tem morali razpravljati na Zdravniški zbornici.

Iz zapisnika lahko ugotovimo, da je sledila zelo živahna razprava. Člani društva so se namreč bali, kaj bo če bo Zdravniški vestnik v deficitu. Kdo bi moral kriti morebitni primanjkljaj? Bila pa so med člani celo mnenja, da je zdravnikom pod častjo, da sprejemajo svoje glasilo zastoj?

Zdravniki v prostem času

## NAŠA POT

Prigodna pesem

*Tekst in kompozicija:*

*J. Držičnik*

*Maestoso*



*Finis*

*Con moto*

*Da capo al fine*

V 2. mariborski številki Zdravniškega vestnika v letu 1994 je bila na strani 410 natisnjena himna Hipokratova obljuba, za katero je tekst in kompozicijo prispeval J. Držičnik, harmoniziral pa jo je M. Feguš. Tokrat objavljamo pesem Naša pot istega avtorja teksta in kompozicije.

## Nove knjige

PRIKAZ  
*Gastroenterologija*

*Intestinal Metaplasia Types and the Risk of Gastric Cancer.* M. Isobel Filipe, Nubia Munoz, Ivam Matko, Ikuko Kato, Vera Pompe-Kirn, Albert Juteršek, Sibylle Teuchmann, Maja Benz and T. Prijon. *Int. J. Cancer*, 324–329 /1994/.

Ta ugledna revija je objavila končne rezultate z dodanimi epidemiološko-statističnimi analizami naše dolgoletne raziskave o etiološki povezanosti med kroničnim gastritisom in intestinalno metaplazijo na eni – in želodčnim karcinomom na drugi strani. To delo sem začel ob pomoči in mnogih nasvetih prof. Ivana Lenarta že v 70. letih in sem ga po njegovem odhodu nadaljeval s pomočjo naše patomorfologije s prof. Juterškom, pa tudi dr. M. Ačkom.

Zaradi pomembnosti te objave oziroma raziskave, ki je potekala ob izdatni metodološki in materialni pomoči IARC (International Agency for Research on Cancer) Z. N. (Lyon), pa tudi ob pomoči domačih raziskovalnih skladov, menim, da je umestno, da podam celotni povzetek te objave v našem prevodu.

Med leti 1967 in 1976 smo 1.524 slovenskih bolnikov s histološko diagnozo intestinalne metaplazije (IM) klasificirali glede na podtipe IM, in sicer na podlagi morfologije in (posebnih) barvanj na mucine; 518 primerov je bilo diagnostično opredeljenih kot IM tip I, 197 kot tip II in 275 kot tip III, vendar pa pri 291 predhodno pozitivnih z IM (ob ponovnem narezovanju iz parafinskih blokov ali prebarvanju obstoječih preparatov) diagnoza IM ni bila potrjena. Bolniki, ki so v teku opazovanja (20 let!) razvili rakasto bolezen ali pa so do leta 1989 umrli, so bili identificirani s pomočjo delovne povezave med Registrom raka Slovenije in Centralnim registrom prebivalstva Slovenije. V tem času se je pojavilo 34 primerov želodčnega karcinoma – ob upoštevanju samo tistih, ki so bili diagnosticirani najmanj šest mesecev po prvi IM pozitivni biopsiji. Standardni količnik incidence (SIR – Standard Incidence Ratio) za

želodčni rak je znašal za celokupno kohorto 2,3. Najvišji je bil pri IM tipa III, sledili so primeri s tipom IM II in tisti iz skupine z nepotrjeno IM (glej prejšnje pojasnilo!), ni pa bil zvišan pri skupini z IM tipa I. Relativno tveganje (relative risk RR) za razvoj želodčnega raka na osnovi Coxove metode sorazmernostnih tveganj (Cox's proportional hazards model) je bilo 2,14 za IM tip II in 4,58 za tip III, v primerjavi s tipom I. RR je bilo posebno povečano za poskupino z IM tipa III, ki secernirajo sulfomucine v čašastih celicah – v primerjavi s podtipi IM I in II, ki so za sulfomucine negativni. Naši rezultati potrjujejo, da je določanje podtipov IM koristno za identificiranje oseb s povečanim tveganjem za želodčni rak. (V oklepaju sem podpisani tu in tam dodal originalne angleške termine in tu in tam komentarno povečal razumljivost zelo zgoščenega originalnega povzetka).

Omeniti moram izjemne zasluge slovite patologinje Isobel Filipe (London), ki je skupaj z dr. Mužozovo ponovno obiskala Ljubljano in je zato, da bi zagotovila popolno enotnost diagnostičnih kriterijev za tipizacijo IM, osebno tu in v Londonu pregledala in klasificirala okrog 7500 preparatov. Celokupno število bolnikov z ugotovljeno IM je sicer znašalo okrog 2400, vendar je zaradi odmiranja (veliko starostnikov!), migracije in posebno tudi zaradi nepopolnosti indentifikacijskih podatkov končno število za epidemiološko-statistično obdelavo upadlo na 1525. Veliko delo je opravil tudi prof. Juteršek in seveda prof. Vera Pompe-Kirn, pa tudi T. Prijonova, ki je opravljala končno prečiščevanje mase podatkov. Posebno gre omeniti in poudariti, da je uresničevanje te raziskave omogočil skrbno varovan in skozi dolga leta ohranjan arhiv parafinskih blokov naših želodčnih biopsij, kar je pomembna zasluga notranje dosledne organizacije v Inštitutu za patološko morfologijo. Začetne spodbude in svoje veliko znanje mi je ponudil prof. Ivan Lenart in mi kot internistu pomagal vstopati v svet sodobne klinične patologije. Njegov prezgodnji odhod ne zmanjšuje njegove zasluge, da je bila ta raziskava opravljena in dostojno objavljena.

*Ivan Matko*



# Navoban®

tropisetron

kapsule, ampule

## Visoko selektivni antiemetik

- antagonist 5HT<sub>3</sub> receptorjev
- učinkovit v preprečevanju akutne in zapoznele slabosti in bruhanja
- ne povzroča sedacije in ekstrapiramidnih stranskih učinkov
- Navoban se po oralni aplikaciji zelo hitro in popolno absorbira
- odmerek za vse bolnike je 5 mg na dan
- omogoča zdravniku specialistu, da predpiše optimalno kemoterapijo
- bolniku pa izboljša kvaliteto življenja



**Navoban**

tropisetron

novost iz proizvodnega programa



**SANDOZ**

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



## Canesten<sup>®</sup>

krema

Posebno primerna  
za področja s  
suhimi ali zmerno  
vlažnimi mikozi.

## Canesten<sup>®</sup>

raztopina

Posebno primerna  
za dlakasta in težko  
dostopna področja  
(npr. uho) ter za  
vlažne mikoze.

## Canesten<sup>®</sup>

posip

Posebno primeren  
za dodatno in  
profilaktično  
zdravljenje  
pri uporabi kreme  
oziroma raztopine.

**Doziranje:** Kremo Canesten oziroma raztopino Canesten nanese 2 do 3 krat na dan v tanki plasti in vtremo v obolelo področje. Posip Canesten podpira lokalno zdravljenje s kremo in raztopino Canesten, uporablja pa se tudi za dodatno poznejše zdravljenje glivičnih bolezni kože in kožnih gub. Obolela področja posipavamo 1 do 2 krat na dan; v preprečevalne namene tudi obutev in oblačila.

**Kontraindikacija:** Preobčutljivost za klotrimazol.



**Canesten<sup>®</sup>**  
*stop za glivice*



Bayer Pharma d.o.o.  
Ljubljana

# KAKOVOSTNA GRAFIKA DOMAČIH IN TUJIH UMETNIKOV ZA ZDRAVNIKE

Uredništvo Zdravniškega vestnika in galerija Visconti Fine Art Kolizej iz Ljubljane sta za svoje bralce in slovenske zdravnike pripravila v naslednjih letih kakovostni izbor grafičnih listov priznanih slikarjev v omejeni nakladi.

Na vsake tri mesece skupaj izberemo po enega od domačih grafikov in enega iz tujine. V vernih barvah dela ponatiskujemo v Zdravniškem vestniku, črno bele reprodukcije pa v Farmaceutskem vestniku in ponatise praviloma ponovimo še v naslednjih dveh številkah. Okvirno predstavljamo vsakokratnega slikarja-grafika in tudi dimenzije ter tehniko grafičnega lista.

Za zdravnike in farmacevte nudi galerija znaten (galerijski) popust. Takšna ugodnost pa je pri vsakem listu omejena na 10 izvodov.

Pisne rezervacije za želeni grafični list pošljite na telefaksa: Zdravniški vestnik 061 30 19 55 in Farmaceutski vestnik 061 34 48 05, z zagotovilom, da boste list zagotovo tudi kupili. Razumljivo je, da imajo prednost zgodnejše dospele rezervacije. Cene posameznega lista so dostopne po telefonu v uredništvih Zdravniškega vestnika in Farmaceutskega vestnika. Če bo interesentov dovolj pred potekom treh mesecev, bomo z objavljanjem listov končali predčasno. Po sklenjeni objavi bomo vse naročnike povabili v prostore galerije Visconti Fine Art Kolizej, Ljubljana, Gosposvetska 13, II. nadstropje, kjer bodo interesenti grafične liste ob manjši slovesnosti in ogledu stalne zbirke tudi prevzeli. Nadaljnji izvodi predstavljenih listov in druga dela iz zbirke (brez posebnega popusta) so na voljo neposredno v galeriji.

Skupaj z galerijo smo prepričani, da je med slovenskimi zdravniki, stomatologi, pa morda tudi farmacevti veliko zavzetih ljubiteljev slikarstva, celo zbiralcev in poznavalcev. Če bo zanimanje preseglo začetna pričakovanja, se bomo skupaj z Vami lotili tudi podjetnejših akcij, morebitnih ogledov slikarskih del pred razstavami, tako v Sloveniji kot v drugih državah, s prednostjo pri nakupu, ogled posameznih grafičnih in slikarskih tehnik v največjih slikarskih delavnicah v Evropi in podobno.

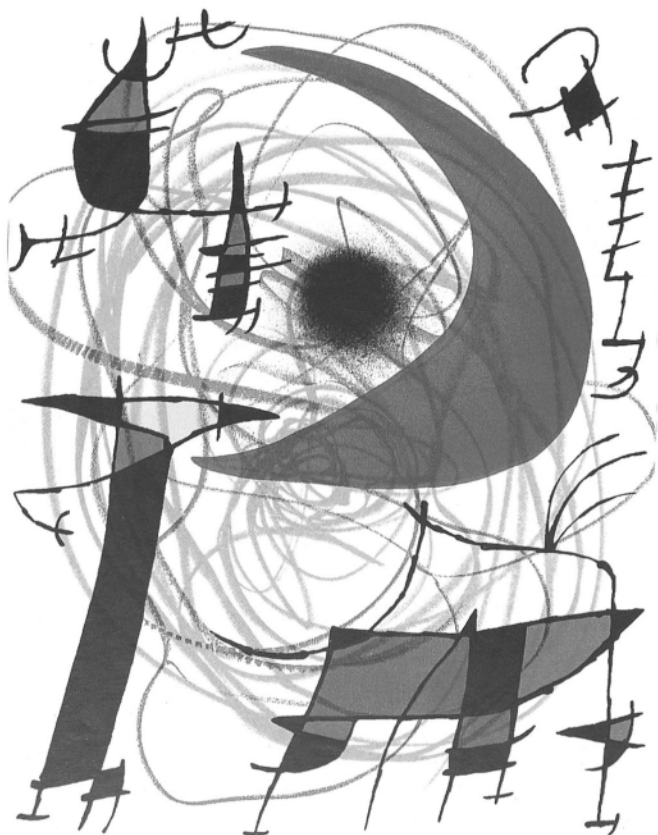
Uredništvo

## Joan Miró

Španski slikar, grafik, kipar in keramik, rojen 1893 v Barceloni in umrl 1983 v Mallorci. Po šolanju v Barceloni gre v Pariz, kjer se druži z nadrealisti in tudi sam ustvarja skupno s svojim sonarodnjakom Špancem Dalijem dela v t. im. nadrealističnem slogu. Kasneje se bolj usmeri k neke vrste poetični abstrakciji, ki je za njegova dela tako značilna in tudi posebna, da so razpoznavna tudi za nepoznavalce likovne umetnosti. Njegov opus je izredno obsežen, posebej v grafiki, kjer se je rad poigral z različnimi grafičnimi tehnikami in ustvaril izjemna dela. V Barceloni in na Mallorci so mu posvetili osebni muzej, njegova dela pa so v vseh muzejskih zbirkah sveta.

Sam je svoje delo lepo okarakteriziral z naslednjo formulacijo: "...Zame forma ni nikoli abstraktna; to je vedno človek, ptica ali kaj drugega. Zame slika ni nikoli forma zaradi forme same."

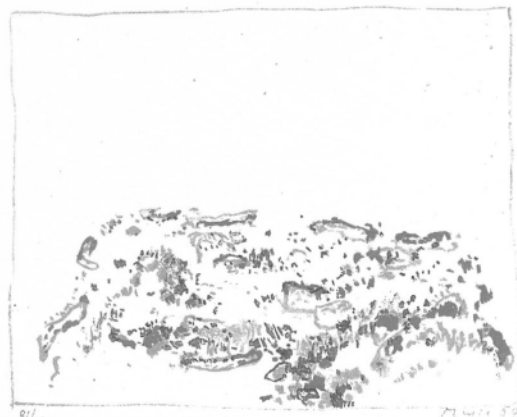
(Citirano po Peter in Linda Murray, The Penguin Dictionary of Art and Artists.)



Litografija I, Litografija II (iz serije Podobe Miró-ja, zal. Maeght, »Personaje y pajaro«, Paris, 1967).

## Zoran Mušič

Rojen leta 1909 v Gorici, slovenskim staršem. 1934 diplomira na Akademiji v Zagrebu. Živi nekaj časa v Gorici, Trstu in Benetkah. Leta 1942 je deportiran v Dachau. Po vojni se poroči in preseli v Benetke, nato pa v Pariz. Živi in dela poslej v teh dveh mestih, ki postaneta tudi njegova druga in tretja domovina. Zoran Mušič ustvarja v ciklih, odbere si različne motive, katere potem ponavlja do določene slikarske izčrpanosti - motive konjičkov, dalmatinskih krajin, italijanske (Sienske) pokrajine, drevesa, predvsem pa je pomemben njegov ciklus »Nismo poslednji«, kjer se vrača k dachauskim doživetjem morije in brezupa. V zadnjih letih slika vedute Benetk, notranjosti katedral in portrete ter avtoportrete. Po številnih velikih razstavah po vseh pomembnih galerijah in muzejih v svetu je letos doživel tudi izjemno čast, da njegova dela razstavijo tudi v Grand Palaisu v Parizu, kar je za časa življenja uspelo samo največjim slikarjem tega stoletja, Picassu in Chagallu.



Dalmatinska pokrajina, barvna litografija, 1967.





Novo zdravilo Lescol spada v skupino statinov in je eno najučinkovitejših zdravil za zniževanje holesterola v krvi<sup>1</sup>.

Lescol selektivno deluje v jetrih, zato je učinkovito in hkrati varno zdravilo<sup>2, 3</sup>.

Ker v krvnem obtoku ni aktivnih metabolitov, so sistemski stranski učinki enaki placebo<sup>4, 5</sup>, zato ga bolniki zelo dobro prenašajo<sup>6</sup>.

Lescol nima pomembnejših interakcij in ga lahko uporabljamo skupaj z drugimi zdravili, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje bolezni srca in ožilja ali sladkorne bolezni<sup>7</sup>.

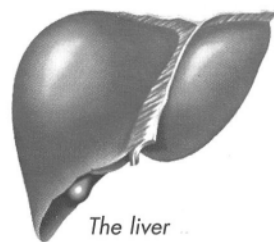
Če dieta ne učinkuje zadovoljivo, je izbira Lescola pravilna odločitev za bolnike, ki imajo poleg povišanega holesterola še druge dejavnike tveganja.

Odgovornost je na vaši strani.

## Vi izberete bolnika.

### Lescol izbere mesto delovanja.

Jetra.



The liver

# LESCOL<sup>®</sup>

FLUVASTATIN

nadzorovano uravnavanje holesterola

**Lescol<sup>®</sup>:** sintetični inhibitor reduktaze HMG-CoA. **Oprema:** 28 kapsul po 20mg in 28 kapsul po 40mg fluvastatina. **Indikacije:** Primarna hiperholesterolemija pri bolnikih, kjer dieta ni dovolj učinkovita. **Doziranje:** Pred začetkom zdravljenja z Lescolom mora bolnik prejemati standardno dieto, ki znižuje nivo holesterola. Dieta se mora nadaljevati tudi med jemanjem zdravila. Priporočen dnevni odmerek je 20 do 40 mg 1x dnevno, med večernim obrokom. **Kontraindikacije:** Znana preobčutljivost za fluvastatin ali katerokoli sestavino Lescola; bolniki z aktivnimi jetrnimi boleznimi, kjer vzrok povišanih serumskih transaminaz ni pojasnjen; nosečnost, dojenje, ženske v rodni dobi, ki ne prejemajo kontracepcijske zaščite. **Glej celotno navodilo!** **Literatura:** 1. Feher MD et al. Lipids and Lipid Disorders, Gower, London 1990. 2. Banga JD, Jacotot B, Pfister P, Mehra M, for the French-Dutch Fluvastatin Study Group. Long-term fluvastatin treatment of hypercholesterolemia: A 52-week multicenter safety and efficacy study. Am J Med 1994; 96 (suppl 6A): 87S-93. 3. Davidson MH, on behalf of FLUENT Investigators Group. Fluvastatin Long-Term Extension Trial (FLUENT): Summary of efficacy and safety. Am J Med 1994; 96 (suppl 6A): 41S-4. 4. Levy RI, Troendle AJ, Fattu JM. A quarter century of drug treatment of dyslipoproteinemia, with a focus on the new HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin. Circulation 1993; 87 (4): 45-53. 5. Tse FLS, Jaffe JM, Troendle AJ. Pharmacokinetics of fluvastatin after single and multiple doses in normal volunteers. J Clin Pharmacol 1992; 32: 630-8. 6. Jokubaitis LA. Updated clinical safety experience with fluvastatin. Am J Cardiol 1994; 73: 18D-24. 7. Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. Am J Hypertens 1993; 6: 375S-82.

**Informacije in literatura so na voljo pri SANDOZ PHARMA Ltd., Basel, Predstavninstvo v Sloveniji,**  
Dunajska 107, 61113 Ljubljana, telefon 061/ 168 14 22, faks 061/ 34 00 96.

 **SANDOZ**

prvi in največ predpisovani  
nesedativni antihistaminik

# TERIDIN®

terfenadin    tablete po 60 mg  
                  tablete forte po 120 mg  
                  suspenzija po 30 mg/5 ml

- za zdravljenje alergičnih manifestacij na zgornjih dihalih in urtikarije
- delovati začne že v prvi uri
- ne zmanjšuje psihomotoričnih sposobnosti
- zadošča 1 tableta forte na dan
- suspenzija je primerna že za otroke, težje od 5 kg

**Indikacije:** Preprečevanje in zdravljenje alergijskih bolezni in bolezenskih stanj, ki jih sproža histamin v alergični reakciji tipa I. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilo in huda jetrna okvara, sočasna uporaba ketokonazola, itrakonazola, eritromicina, josamicina in troleandomicina. **Previdnostni ukrepi:** Bolniki s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT ali stanji, ki vodijo k podaljšanju intervala QT. Sočasno jemanje Teridina in flukonazola, metronidazola, ciprofloksacina, verapamila, diltiazema, disulfirama, kinidina, disopiramida, prokainamida, amiodarona, sotalola, prenilamina, bepridila, tioridazina, prednizona ali furosemida. Bolniki z akutno porfirijo. Starejših bolnikov ne zdravimo z velikimi dozami terfenadina. **Nosečnost in dojenje:** Le pri hudih bolezenskih stanjih, ko je korist večja od tveganja. **Posebno opozorilo:** Na začetku zdravljenja svetujemo previdnost pri upravljanju motornih vozil in strojev, ker zdravilo pri posameznikih povzroča zaspanost. **Doziranje:** Odraslim in otrokom, starejšim od 12 let, dajemo eno 120-miligramsko tableto ali dve 60-miligramski tableti na dan. Običajni dnevni odmerek za otroke, mlajše od 12 let, je 2 mg/kg telesne mase, razdeljeno v dva odmerka. **Stranski učinki:** Redko zaspanost, glavobol, utrujenost in slabost, prebavne motnje, suha usta, nos ali grlo, kožni izpuščaji, stranski učinki na srce in ožilje. **Predoziranje:** Glavobol, slabost, bruhanje, zaspanost ali krči, zmedenost, sinkopa, zmerna hipotenzija, motnje srčnega ritma, izjemoma srčni zastoj in smrt. Zdravimo simptomatično in nadzorujemo srce najmanj 24 ur, oz. dokler je podaljšan interval QT. **Oprema:** 20 tablet po 60 mg, 20 tablet po 120 mg, 100 ml suspenzije (30 mg/5 ml).

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

# VELIKO OZDRAVLJENIH



## LAMISIL. NOV PRISTOP K ZDRAVLJENJU GLIVIČNIH INFEKCIJ NOHTOV, KOŽE IN LASIŠČA

- Pri zdravljenju tinee kapitis ozdravi Lamisil več bolnikov v krajšem času kot griseofulvin<sup>1,2</sup>
- 125 mg tablete Lamisil za otroke do 40 kg telesne teže
- Lamisil ima širok spekter delovanja pri otrocih z glivičnimi infekcijami nohtov in kože<sup>3</sup>
- Lamisil je fungiciden<sup>4</sup> in ne samo fungistatičen<sup>5-7</sup>
- Bolniki ga dobro prenašajo<sup>8</sup>
- Ozdravitev z najmanj stroški<sup>9</sup>

**Lamisil**  
terbinafine  
TABLETE & KREMA

## V KRATKEM ČASU



## PONOVITVE SO REDKE

**LAMISIL<sup>R</sup>** - antimikotik za oralno in lokalno uporabo. **Sestava:** tablete vsebujejo 125 mg in 250 mg terbinafina v obliki hidroklorida. 1 g 1% kreme vsebuje 10 mg terbinafin HCl. **Indikacije:** tablete - glivične infekcije kože nohtov in lasišča. **Krema** - glivične infekcije kože. Glej celotno navodilo. **Doziranje:** otroci od 2 let naprej (do 20 kg telesne teže 62,5 mg, od 20 do 40 kg telesne teže 125 mg 1x dnevno; odrasli 250 mg 1x dnevno. **Kremo** nanese na obolelo mesto in okolico zjutraj in/ali zvečer. Trajanje zdravljenja je odvisno od indikacije in resnosti infekcije. Glej celotno navodilo.

**Oprema:** tablete 14 x 125 mg, 250 mg; 28 x 125 mg, 250 mg; krema 15g.

**Literatura:** 1. Alvi KH et al. Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 205 (Royal Society of Medicine Services Ltd) 1993. 2. Baudroz-Rosset F, Jaton T et al. Tinea of the scalp by *T. violaceum* in Switzerland: Contagiosity and treatment. International Summit on Cutaneous Antifungal Therapy. November 1994. 3. Data on file. Sandoz Pharma Ltd, Basel. 4. Clayton YM. In vitro activity of terbinafine. Clin Exp Dermatol, 1989, 14, 101-3. 5. Savin RC. Terbinafine versus griseofulvin in moccasin type tinea pedis. J Dermatol Treat, 1990, 1, (Suppl 2), 43-46. 6. Polak A. Mode of Action Studies. In Ryley JF ed. Chemotherapy of fungal disease (Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 96) Berlin: Springer, 1990, 153-82. 7. Schuster I, Ryder NS: Allylamines - Mode and selectivity of action compared to azole antifungals. J Dermatol Treat, 1990, 1, (Suppl 2), 7-9. 8. Villars V, Jones TC. J Dermatol Treat, 1990, 1, (Suppl 2) 33-8. 9. Arikian SR, Einarson TR et al. Br J Dermatol, 1994, 130, (Suppl 43) 35-44.

Podrobne informacije in literatura so na voljo pri SANDOZ PHARMA Ltd. BASEL, Predstavništvo v Sloveniji, Dunajska 107/XI, 61 113 Ljubljana, tel. 061/168 14 22, fax 061/34 00 96.

 **SANDOZ**



enkrat na dan



# Tenzipin<sup>®</sup> retard

kapsule po 5 mg isradipina

Pravi prijem

## Antihipertenzivno zdravilo iz skupine kalcijevih antagonistov

**Indikacija:** Arterijska hipertenzija. **Kontraindikacija:** Preobčutljivost za zdravilo. **Previdnostni ukrepi:** Previdnost svetujemo pri bolnikih s sindromom sinusnega vozla, ki nimajo srčnega spodbujevalnika. Nimamo izkušenj o uporabi Tenzipina pri otrocih, mlajših od 16 let. **Nosečnost in dojenje:** Tveganja ni mogoče izključiti, nosečnice naj zdravilo jemljejo, če je korist večja od tveganja. Ni znano, ali Tenzipin prehaja v mleko, zato med zdravljenjem odsvetujemo dojenje. **Interakcije:** Jemanje Tenzipina s hrano ne vpliva na njegovo biološko uporabnost, lahko pa povzroči, da začetek absorpcije in s tem maksimalna koncentracija nastopita približno eno uro kasneje. **Farmakokinetika** Tenzipina se ne spremeni, če bolniki sočasno jemljejo digoksin, propranolol ali hidroklorotiazid. Tenzipin ne vpliva na farmakokinetiko digoksina, hidroklorotiazida in varfarina, lahko pa poveča biološko uporabnost propranolola. Tenzipin se nespecifično veže na beljakovine, vendar kljub temu priporočamo previdnost pri morebitnem sočasnem dajanju antikonvulzivov. Če ga bolnik jemlje skupaj s cimetidinom, se biološka uporabnost Tenzipina poveča za okoli 50 %, zato moramo odmerek Tenzipina zmanjšati za polovico. Odsvetujemo sočasno jemanje rifampicina.

### Doziranje:

začetno doziranje	1 kapsula 1-krat na dan
ozdrževalno doziranje	1 do 2 kapsuli 1-krat na dan

**Stranski učinki:** Praviloma so redki, blagi in odvisni od doze. Kot posledica vazodilatacije se lahko pojavijo glavobol, rdečica obraza, tahikardija, palpitanje in edemi okrog gležnjev, ki niso kardialnega izvora. Nespecifični stranski učinki: utrujenost, trebušne težave, izpuščaji. **Oprema:** 20 kapsul po 5 mg.



V sodelovanju s firmo SANDOZ Pharma Ltd., Švica  
Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

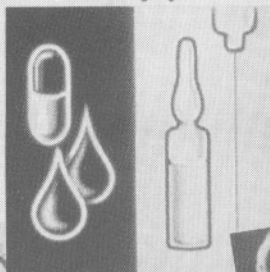
# LAJŠANJE BOLEČINE

*preprosto in zanesljivo*

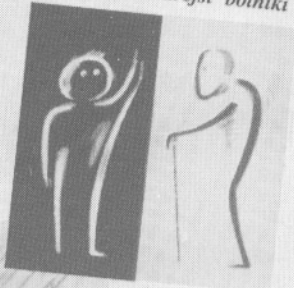
Akutna in kronična bolečina



Peroralno in parenteralno zdravljenje



Mlajši in starejši bolniki



Hospitalizirani in ambulantni bolniki



Zmerna in močna bolečina



zaupajte **Tramal<sup>®</sup>** -u  
tramadol HCl

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

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





**PROZAC<sup>®</sup>**  
fluoxetin hidroklorid

Zdravilo, ki ga v  
antidepresivni  
farmakoterapiji  
najpogosteje  
predpisujejo  
ameriški psihiatri\*

- dokazano učinkovito zdravljenje depresivnih bolnikov
- 10 milijonov bolnikov v 58 deželah
- ugodno doziranje 20 mg enkrat dnevno
- prvi je terapevtski odmerek – titracija največkrat ni potrebna
- dokazano blagi profil stranskih učinkov, ki jih lahko nadzorujemo, zagotavlja bolnikom prednosti neprekinjenega zdravljenja
- razpolovni čas varuje pred sporadično nekomplianso
- širok varnostni faktor v primeru predoziranja

*Lilly*

\* Podatki neodvisne tržne raziskave od decembra 1988 do avgusta 1992.

# PROZAC®

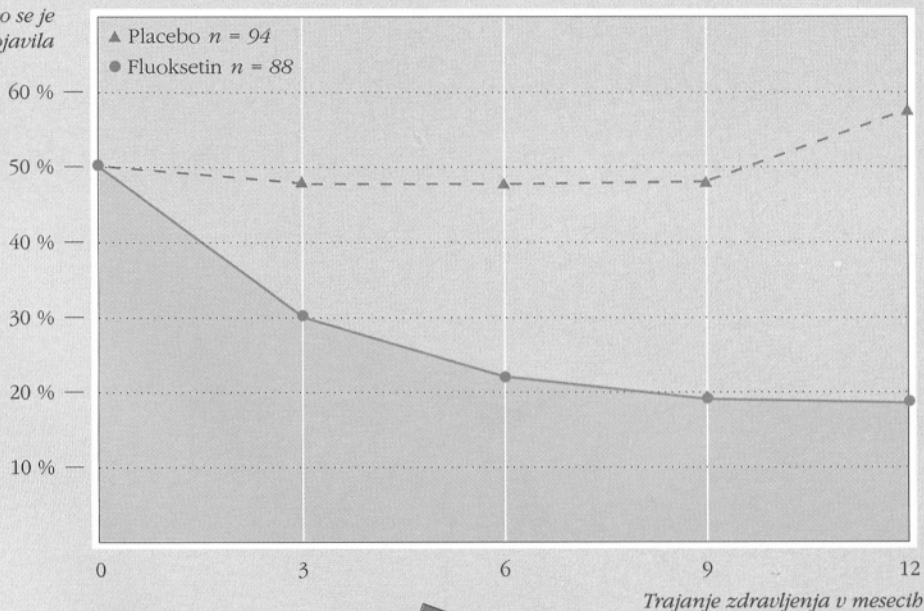
fluoksetin hidroklorid

## dolgoročno več varnosti

- Prozac – antidepresiv z edinstvenim delovanjem
- Varnost in zanesljivost zaradi selektivnega delovanja<sup>3,4</sup>
- Enostavno odmerjanje: 1-krat 20 mg dnevno<sup>5</sup>
- Izredno dobro prenašanje<sup>3,4</sup>

### Manjše število ponovitev bolezni v enoletni profilaksi depresije<sup>1</sup>

Odstotek primerov, ko se je  
depresija ponovno pojavila



Priporočilo  
Svetovne  
zdravstvene  
organizacije

Da bi preprečili recidiv  
priporočamo, da še  
nadaljnjih 6 mesecev po  
ozdravitvi nadaljujete z  
zdravljenjem depresije.<sup>2</sup>



Eli Lilly

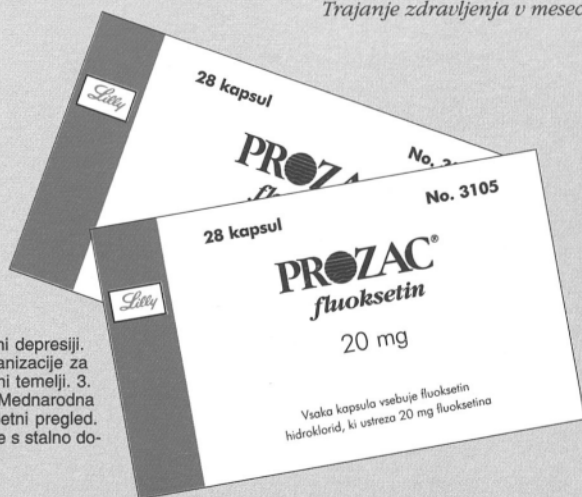
Predstavništvo Ljubljana  
61000 Ljubljana, Parmova 53  
telefon (061) 319-648, (061) 131-7244 / int. 346, telefaks (061) 319-767

#### Literatura

1. Montgomery SA, Dufour H et al. Profilaktična učinkovitost fluoksetina pri enopolarni depresiji. Brit J Psychiatry, 153, zvezek 3, 69-76, 1988. 2. Centri Svetovne Zdravstvene Organizacije za duševne bolezni (februar 1989). Farmakoterapija depresivnih bolezni, Splošno veljavni temelji. 3. Montgomery SA, Kratkoročna in dolgoročna uspešnost fluoksetina kot antidepresiva. Mednarodna klinična psihofarmakologija, zvezek 1, 113-119, 1989. 4. Stokes PE, Fluoksetin: Petletni pregled. Klinična terapijstva, zvezek 15, št. 2, 1992. 5. Wernicke JF et al. Zdravljenje depresije s stalno dozo fluoksetina. Bilten psihofarmakologije, 23, št. 1, 164-68, 1987.

#### Kratka strokovna informacija

Prozac 20 mg kapsule. **Sestava:** Vsaka kapsula vsebuje fluoksetin hidroklorid oziroma 20 mg fluoksetina. **Indikacije:** Fluoksetin je namenjen zdravljenju depresije, obsesivno-kompulzivne nevroze in bulimie nervose. **Doziranje:** Depresija pri odraslih in starejših bolnikih: priporočamo odmerek 20 mg dnevno; obsesivno-kompulzivna nevroza: 20 do 60 mg dnevno; bulimie nervosa pri odraslih in starejših bolnikih: priporočamo odmerek 60 mg dnevno. Odmerki fluoksetina naj ne presegajo 80 mg dnevno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za fluoksetin. O uporabi pri otrocih in mlajših od 18 let še ni na voljo ustreznih kliničnih izkušenj. Pri hudih okvarah jeter in ledvic ter epilepsiji je potrebna previdnost. **Nosečnost in dojenje:** Čeprav ni dokazov o škodljivem vplivu fluoksetina na naraščaj, priporočamo, da pred uporabo fluoksetina v prvih treh mesecih nosečnosti zdravnik pretehta med koristjo in morebitnim tveganjem. Fluoksetin ne dajejo doječim materam. **Dodatne informacije so na voljo v strokovnih publikacijah.**



# Ko nasmeh pove vse!



**CECLOR**<sup>®</sup>  
(cefactor, Lilly)

Za informacije:  
Eli Lilly (Suisse) S.A., Podružnica v Ljubljani, Parmova 53  
61000 Ljubljana, Slovenija  
Tel: 061-319-648, 319-987 — Faks: 061-319-767



# Tonocardin<sup>®</sup> *doksazosin*

SELEKTIVNI BLOKATOR ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV  $\alpha_1$   
ZA ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE  
IN PREVENTIVO KORONARNE BOLEZNI SRCA

**ODMERJANJE SAMO ENKRAT NA DAN**



- **znižuje krvni tlak**
- **uravnava lipidni profil**
- **zmanjšuje neugodne učinke kajenja**



PLIVA LJUBLJANA d.o.o.  
Dunajska 51, Ljubljana

**Oprema**

škatlica z 20 tabletami po 2 mg  
škatlica z 20 tabletami po 4 mg

## NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

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

### Splošna načela

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 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 boljšega 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 financierji 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 poven, 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. Temeljni klinične hematologije. Ljubljana: Dopisna delavska univerza Univerzum, 1983: 182–3.

– primer za poglavje iz knjige:

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

– primer za članek v reviji:

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

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

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

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

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

– primer za članek iz suplementa revije:

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

– primer za članek iz zbornika referatov:

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

## Sodelovanje avtorjev z uredništvom

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

Vsak članek daje uredništvo v strokovno recenzijo in jezikovno lekturo. Po končanem redakcijskem postopku, strokovni recenziji in lektoriranju vrnemo prispevek avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in oskrbi čistopis, ki ga vrne s popravljenim prvotnim 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 izveček povzema bistvene podatke članka; ali avtor cit isti številki kot ocenjevano delo.

Recenzij ne plačujemo.



# Zdravniški vestnik

JOURNAL OF SLOVENE MEDICAL SOCIETY, ZDRAV VESTN, YEAR 64, JULY 1995, Page 387-472, Number 7 8

## ISSUE OF MARIBOR GENERAL HOSPITAL

### CONTENTS

#### LEADING ARTICLE

- The Maribor General Hospital through the eyes of Prof. Dr. Edvard Glaser as a young doctor and later,** E. Glaser 387

#### RESEARCH ARTICLE

- Subclavian obliteration and steal syndrome: when to operate? Case report,** V. Flis, B. Mrda, G. Szalai, I. Agoston, J. Matela 393

- Reconstructive surgery after extensive excision of intraoral carcinomas with pectoralis major myocutaneous island flaps,** B. Čizmarevič, A. Munda 399

- Spleen in patients with analgesic nephropathy treated with maintenance haemodialysis,** R. Hojs 405

- Hereditary coproporphryia - Case report and review of the literature,** R. Hojs, T. Hojs-Fabjan, A. Lobnik 409

- Comparison of ultrarapid and slow freezing of mouse embryos,** B. Kovačič, V. Vlasisavljević 413

- The role of some tumor markers in distinguishing between benign and malignant ovarian tumors,** I. Takač, B. Gorišek, D. Arko 419

- Acquired cystic disease of the kidney in patients with chronic renal failure,** R. Hojs 423

- Immunoglobulin therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura,** M. Glaser, P. Černelč 427

- The lateral recess stenosis of the lumbar spine,** T. Strojnik 429

- Recombinant human erythropoietin I,** J. Drinovec, B. Pečovnik-Balon 433

- Recombinant human erythropoietin II, Our experiences at the patients on chronic hemodialysis,** B. Pečovnik-Balon, J. Drinovec 439

#### REVIEW ARTICLES

- Ascertainment of orbital diseases by means of ultrasound,** D. Pahor 443

- European Code Against Cancer,** P. Boyle, M. Primic-Žakelj 447

#### NEWS AND VIEWS