



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 63, SEPTEMBER 1994, str. 501-560, ŠT. 9

VSEBINA

STROKOVNI PRISPEVKI

- Kirurško zdravljenje utesnitvenega sindroma ramena: naše izkušnje,**
S. K. Fokter, V. Vengust, M. Lovšin, M. Kotnik, M. Sajovic 501
- Alergija in koža,** M. Oman-Ogrizek, M. Potočnik 505
- Naše izkušnje pri zdravljenju idiopatične avtoimunske hemolitične
anemije s toplimi protitelesi,** M. Modic 509
- Obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki pri bolnikih s kronično
limfocitno levkemijo,** R. Tomšič, P. Černelč 513

PREGLEDNI PRISPEVKI

- Zmrzline in njihova oskrba na terenu,** I. Tomazin 517
- Apoptoza - programirana celična smrt in tumorji,** A. Cör, Z. Pajer 521
- Septični šok pri otrocih,** M. Arnež 525

RAZGLEDI

- Nekrologi** 533
- Strokovna srečanja** 533
- Delo SZD** 535
- Zdravniški vestnik pred 60 leti** 535
- Nove knjige** 536
- V tej številki so sodelovali** 504
- Navodila sodelavcem** 556
- Oglasi** 512, 516, 532, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545,
546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555

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 5.200,00 SIT, za študente 1.300,00 SIT, za ustanove 40.000,00 SIT,
za tujino 300 US \$, posamezna številka stane 1.000,00 SIT.

To številko sta financirala:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in
Ministrstvo za zdravstvo

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

The Journal appears regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society
is included in the membership amounting to 5.200,00 SIT,
for students 1.300,00 SIT, for institutions 40.000,00 SIT, for foreign
countries 300 US \$; single number costs 1.000,00 SIT.

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

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

Strokovni prispevek/Professional article

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE UTESNITVENEGA SINDROMA RAMENA: NAŠE IZKUŠNJE

SURGICAL TREATMENT OF SHOULDER IMPINGEMENT SYNDROME: OUR EXPERIENCE

Samo K. Fokter, Vilibald Vengust, Matjaž Loušin, Marko Kotnik, Matjaž Sajovic

Oddelek za ortopedijo in športni travmatizem, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 63000 Celje

Prispelo 1993-10-05, sprejeto 1994-04-12; ZDRAV VESTN 1994; 63: 501-4

Ključne besede: rama; periartritis humeroscapularis; subakromialni prostor; degenerativno obolenje; operativno zdravljenje

Key words: shoulder; painful arc syndrome; subacromial space; degenerative joint disorder; operative treatment

Izvleček – Izhodišča. Autorji predstavljajo diagnostično entiteto utesnitveni sindrom ramena kot motnjo drsenja zgornjih periartikularnih mehkih tkiv glenohumeralnega sklepa pod korakoakromialnim lokom med abdukcijo. Prikazujejo etiopatogenetsko prepletanje intrinzičnih ter ekstrinzičnih dejavnikov, opisujejo klinično sliko, stopenjsko diagnostiko in možnosti zdravljenja.

Abstract – Background. The shoulder impingement syndrome is presented as a loss of the normal gliding mechanism between the superior periarticular soft tissues of the glenohumeral joint and coracoacromial arch during abduction. The combined interaction of intrinsic and extrinsic factors is presented, as well as the clinical picture, step-by-step diagnosis and treatment possibilities.

Metode. V letih od 1987 do 1992 so operativno skupno zdravili 43 bolnikov z utesnitvenim sindromom v stadiju II (brez rupture rotatorne manšete) in III (z rupturo RM) po Neeru. Rezultate zdravljenja pri 32 bolnikih s povprečno opazovalno dobo 20 mesecev (razpon 6–69 mesecev) retrospektivno vrednotijo po UCLA kriterijih.

Methods. From 1987 to 1992, a total of 43 patients with impingement syndrome, Neer stage II (no actual tear of the rotator cuff) and III (full-thickness cuff tear), were treated by surgery. 32 patients with a follow-up averaged 20 months (range 6 to 69 months) were evaluated on the UCLA Shoulder Rating Scale.

Rezultati. Skupno je zadovoljiv (dober ali odličen) rezultat operativnega zdravljenja, dosežen v štirinajstih, še zadosten pa v trinajstih primerih. Kar štirje od skupno petih nezadostnih primerov nastopajo v skupini masivnih ruptur RM (kasni stadij III).

Results. Satisfactory (good or excellent) results were achieved in 14 patients, 13 were rated fair. Four out of five poor results appeared in the group of massive cuff tears (late stage III).

Zaključki. Pravočasna operativna oskrba utesnitvenega sindroma ramena (kasni stadij II in zgodnji stadij III) večini bolnikov odpravi bolečino in morda prepreči razvoj glenohumeralne artroze.

Conclusions. Timely operative treatment of impingement syndrome (late stage II and early stage III) mostly results in pain relief and may prevent glenohumeral arthrosis.

Uvod

V nasprotju z ostalimi velikimi sklepi so bolečine v ramenu večinoma povzročene z bolezenskimi dogajanji v ob sklepnih mehkih tkivih (1). Med zdravniki se je zato udomačil izraz »periartritis humeroscapularis« za vse oblike boleče rame, ki pa danes zaradi razvoja diagnostičnih in terapevtskih možnosti ni več opravičljiv.

Že Godman (2) je v svojem klasičnem delu opozoril, da gre najpogosteje za patologijo tetiv rotatorne manšete (RM). Pripisali so jim odgovornost za sindrom boleče abdukcije (painful arc syndrome), ki je bil zaradi opredeljene klinične slike izdvojen iz koša periartritisa (3). Vzročno zvezo je pokazal Neer (4), ki je opisno diagnozo zamenjal z etiološko (impingement syndrome). Tako pod pojmom utesnitveni sindrom (US) ramena razumemo

motnjo normalnega drsenja RM rame pod korakoakromialnim lokom med abdukcijo ali elevacijo.

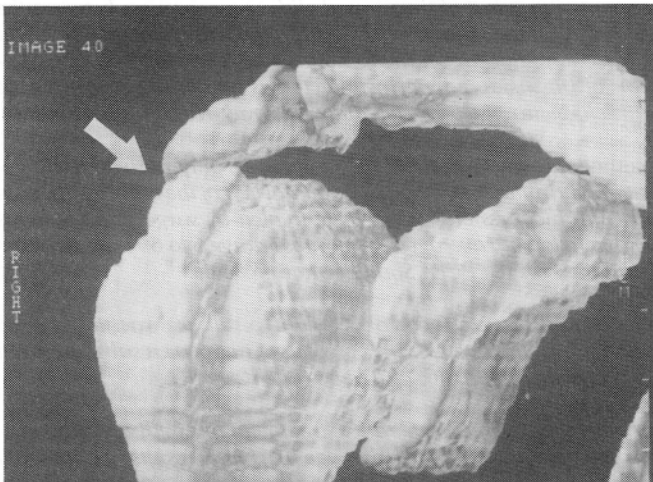
Anatomija in fiziologija

Anatomska stabilnost GH sklepa je majhna. Blago konkavno površino glenoida, ki znaša le okoli 1/4 površine glave humerusa, povečuje in pogloblja hrustančast labrum glenoidale. Nanj se pripenja ohlapna sklepna kapsula, ki jo spredaj ojačujejo zgornja, srednja in spodnja GH vez. Dinamično stabilnost zagotavlja obsežna ramenska muskulatura, katere globoki sloj, imenovan RM (mm. supraspinatus, infraspinatus, teres minor in subscapularis), s svojimi tetivami kakor kapa objema glavo humerusa. Tetive drse pri tem pod akromionom, korakoidom in med njima razpeto korakoakromialno vezjo (sl. 1). Trenje med korakoakromialnim

lokom na eni ter z RM pokrito glavo humerusa na drugi strani zmanjšuje subakromialna burza.

Etiopatogeneza

Do mehanskih poškodb RM pride najpogosteje na mestu, kjer tetiva supraspinatusa drsi skozi ožino pod sprednjo tretjino akromiona in narastiščem korakoakromialne vezi. Neer (5) smatra, da poškodbo povzroči anatomski oblika akromiona, spreminjanje klinične slike pa razlaga z razvojem patoloških sprememb. Preobremenitev rame z delom ali športom povzroči namreč zaradi zadrževanja RM ob rigidni korakoakromialni lok oteklino (stadij I). Ponavljajoče se mehanično vnetje vodi v tendinitis in fibrozo subakromialne burze (stadij II). V naslednji fazi pride do parcialnih in kompletnih ruptur RM, posebno supraspinatusa. Pojavijo se kostni izrastki na akromionu (stadij III). Sklep postane nestabilen in nič več neprepusten za vodo, kar zaradi sprememb v prehrani hrustanca končno vodi v glenohumeralno artrozo (stadij IV). Morrison in Bigliani (6) sta mehanično, anatomsko ali ekstrinzično teorijo podprla na anatomskih preparatih in artrografsko na bolnikih. Več kot 70% ruptur RM sta namreč našla pri tistih ramah, kjer je imel akromion obliko kavlja, pri ostalih je bil zakrivljen navzdol. Pri plosko oblikovanih akromionih ruptur ni bilo.



Sl. 1. Tridimenzionalna računalniška rekonstrukcija rame: kalcinirni tendinitis supraspinatusa (puščica). Vidna je možnost zadrževanja tetive ob akromion med abdukcijo.

Fig. 1. Three-dimensional computer tomographic reconstruction of the shoulder: supraspinatus calcifying tendinitis (arrow). The possibility of tendon impingement during abduction can be seen clearly.

Zagovorniki Codmanove intrinzične, vaskularne ali degenerativne teorije nastanka lezij RM Neeru očitajo, da histološko prva dva stadija nista dokazana (7). Smatrajo, da se proces obrabe začne v tetivi supraspinatusa, katere prekrvitev je motena zaradi stalne napetosti prek glave humerusa (8, 9). Histološke študije (10) so namreč pokazale sekundarni značaj sprememb v korakoakromialni vezi in akromionu. Spreminjanje klinične slike razlagajo z vzpostavitvijo začaranega kroga: degeneracija RM spremeni obliko akromiona, ki jo zato prične vse bolj zadrževati in brusiti.

Bolniki in metode zdravljenja

V času od 9. marca 1987 do 18. decembra 1992 smo na Oddelku za ortopedijo in športni travmatizem v Celju operativno zdravili 43 bolnikov z US (23 moških in 20 žensk). Povprečna starost ob posegu je znašala 51,7 leta (razpon 34 do 78 let).

Diagnozo US smo velikokrat lahko postavili že po tipični anamnezi: tope bolečine v rami, ki jih pojači elevacija. Bolečine so lahko spontane, lahko pa se pojavijo ali pojačajo po manjši poškodbi in so še posebej nadležne ponoči.

S klinično preiskavo (11) smo pri vseh bolnikih našli pozitiven utesnitveni znak. Izzovemo ga tako, da z eno roko držimo lopatico, z drugo roko pa dvignemo bolnikov zgornji ud v forsirano elevacijo. Gib elevacije izvedemo v srednjem položaju med abdukcijo in antefleksijo (5). Če se pri zdrsu velike grčce humerusa pod akromion pojavi ali pojači bolečina, štejemo znak za pozitiven. Običajno preizkusimo še t.i. sekundarni utesnitveni znak (12). Opravimo ga tako, da nadlaket preiskovanca dvignemo v antefleksijo 90° in nato izvedemo gib notranje rotacije ob istočasnem pritisku na akromion. Znak je pozitiven, če se ob tem javi bolečina.

Vsem bolnikom smo pred posegom napravili standardni anteroposteriorni (AP) rentgenogram rame, običajno pa tudi posebni projekciji za supraspinatusovo ložo (13, 14), ki omogočata natančnejše vrednotenje akromiona. Kadar smo sumili na raztrganje RM, smo napravili ultrazvočno preiskavo (15, 16) in/ali artrografijo.

Bolnike brez dokazane rupture RM smo najprej nekaj mesecev zdravili konzervativno. Če kljub intenzivni fizikalni in medikamentni terapiji do izboljšanja ni prišlo, so bolniki pred posegom opravili še utesnitveni test. Izvedemo ga tako, da preizkusimo utesnitveni znak in si zapomnimo pojav in intenziteto bolečine. Nato v subakromialni prostor injiciramo 10 ml 1% lidokaina in po 10 minutah ponovimo preizkus utesnitvenega znaka. Test štejemo za pozitiven, kadar bolečina izgine ali bistveno oslabi (5).

Odprto spredajšnjo akromioplastiko z resekcijo korakoakromialnega ligamenta smo opravili pri 17 bolnikih, artroskopsko dekompresijo subakromialnega prostora pa 4-krat. Dvakrat smo ob odprti akromioplastiki še kalcinat iz tetive supraspinatusa. Rupturo RM smo zašili v 15 primerih z direktnim in/ali osalnim šivom, 4-krat smo zaradi velikosti okvare uporabili sintetično snov (ekspandiran politetrafluoroetilen – PTFE, »Goretex«). V enem primeru je bil humeroskapularni sklep že tako prizadet, da smo napravili artrodezo.

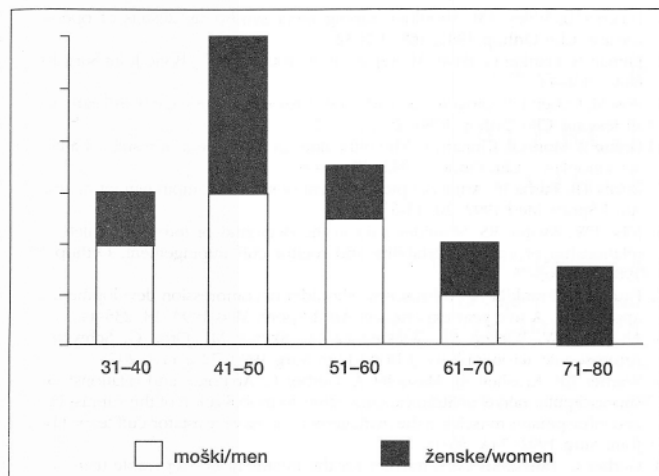
Enega bolnika smo morali ponovno operirati, ker pri prvem posegu nismo v celoti odstranili kalciniranega narastišča supraspinatusa in so se njegove težave nadaljevale. Pri enem bolniku smo opazovali slabo zaraščanje deltoidne mišice na akromion; pri dveh bolnikih se je pooperativno razvilo vnetje ob kožnih šivih, ki se je umirilo po ciljni aplikaciji antibiotikov.

Rezultati

32 bolnikov se je odzvalo vabilom na kontrolo. Njihova povprečna starost znaša 50,5 leta (razpon 34 do 76 let). Povprečna opazovalna doba je znašala 20 mesecev (razpon 6 do 69 mesecev). Distribucijo po starosti in spolu prikazuje slika 2.

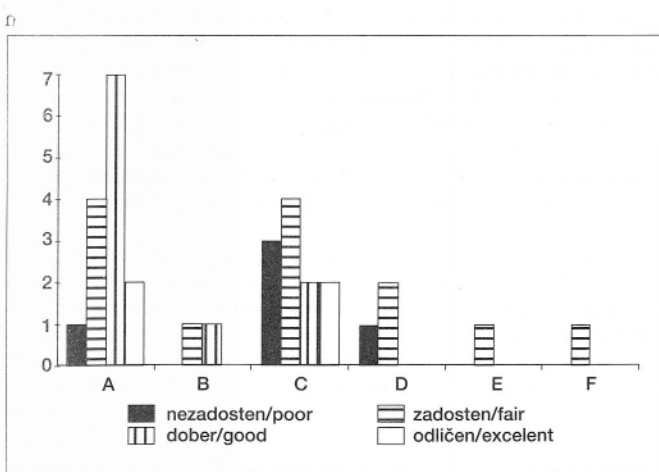
Stanje operirane rame smo ovrednotili rentgenološko (standardni AP posnetek) in po University of California at Los Angeles (UCLA) 35-točkovnem merilu (17). Bolečina in funkcija rame sta po tem merilu ocenjeni s po 10 točkami, obseg in moč aktivne antefleksije s po 5 in zadovoljnost bolnika s prav toliko točkami. Za zadovoljliv rezultat smo šteli vsaj 28 zbranih točk (odlični 34 do 35, dober 28 do 33) in za nezadovoljliv manj kot 28 točk (zadosten 21 do 27, nezadosten manj kot 21 točk). Rezultate operativnega zdravljenja z ozirom na tip operativnega posega prikazuje slika 3.

Skupno smo zadovoljliv rezultat (UCLA > 27 točk) dosegli v štirinajstih (44%) primerih. Najboljše rezultate operativnega zdravljenja smo opazovali v skupini 14 bolnikov, zdravljenih z odprto spredajšnjo akromioplastiko, kjer je tudi po strogih UCLA kriterijih devet bolnikov (64%) zbralo vsaj 28 točk. V skupini 11 bolnikov z oskrbljeno raztrganino RM je zadovoljliv rezultat dosežen le še v štirih primerih (36%). V skupini treh bolnikov, kjer je bila okvara v RM tako velika, da smo morali uporabiti sintetični material, pa zadovoljivega rezultata nismo dosegli v nobenem primeru.



Sl. 2. Distribucija bolnikov po starosti in spolu (N=32).

Fig. 2. Patient population: age and sex distribution (N=32).



Sl. 3. Rezultati operativnih posegov po UCLA (17) kriterijih (N=32). A – odprta akromioplastika; B – arthroscopska akromioplastika; C – šivi RM; D – šivi RM in PTFE transplantat; E – odprta akromioplastika in odstranitev kalcinativ; F – artrodeza.

Fig. 3. Results of operative treatment evaluated on the UCLA (17) shoulder rating scale (N =32). A – open acromioplasty; B – arthroscopic acromioplasty; C – sutures of the rotator cuff; D – rotator cuff sutures and polytetrafluoroethylene-patch; E – open acromioplasty with curettage of calcific deposit; F – arthrodesis.

Posebno pozornost zasluži pet bolnikov z nezadostnim (UCLA < 21 točk) rezultatom. Bolnica, pri kateri je bila napravljena spredajšnja akromioplastika, je želela invalidsko oceno. Pri ostalih štirih je bila oskrbljena raztrganina RM. Ti bolniki so bili povprečno starejši (62 let) kot ostali z rupturo RM (52 let), poleg tega pa je pri vseh šlo za kronične težave z ramo, dodatno poškodbo v anamnezi in obsežno raztrganino sicer degenerativno spremenjenih tetiv. Rentgenološke znake napredovanja GH artroze smo našli pri štirih bolnikih. Pri dveh je bila ruptura RM oskrbljena s šivi, pri drugih dveh pa dodatno uporabljen PTFE transplantat.

Razpravljanje

Osteoartikularne bolezni (avaskularna nekroza glave humerusa, osteoartrza, posttravmatska artroza) so odgovorne le za okoli 5%

bolečin v rami (18). Med boleznimi mehkih tkiv daleč prednjačijo abnormnosti v RM (19); diferencialno diagnostično poleg US še kalcinozni tendinitis, zamrzla rama, travmatska ruptura (mlajši bolniki, violentna travma), bolečina po kontuziji, in insercijska entezopatija.

US je najpogostejša bolezen RM rame. Kaže se s klinično sliko, ki ustreza stadiju patoloških sprememb na prizadetih tetivah. Neerov utesnitveni koncept postavlja različne patološke entitete na skupni imenovalec in omogoča postavitev specifične diagnoze, prognoze in terapevtskega ukrepanja. Utesnitev kot mehanični oziroma anatomski dejavnik je gotovo eden od vzrokov za US, toda ne edini. Večina avtorjev (20) se danes strinja, da v procesu degeneracije sodeluje še relativna ishemija na mestu anastomoze med skeletnim in tetivnim žiljem, manj raziskani pa so dejavniki preobremenitev in starosti (wear-and-tear). Vzročno zdravljenje mora biti zato na eni strani usmerjeno v manjšanje ponavljajoče se mikrotravme; uspeh je pričakovati v akutni fazi. Po drugi strani pa je ob rezistentnih bolečinah smiselno napraviti kirurško dekompresijo in tetivam RM zagotoviti dovolj prostora za prehod, saj na ostale dejavnike ne znamo vplivati. Rezultati operativnega zdravljenja so boljši v zgodnejših fazah bolezni (kasni stadij II in zgodnji stadij III), saj avtorji navajajo zadovoljive rezultate spredajšnje akromioplastike v 80–90% primerov (21) in nič slabše ob oskrbi manjših ruptur RM (22). Žal vsi ne uporabljajo istih kriterijev za vrednotenje rezultatov. Po Postovih kriterijih (23), ki temeljijo na odpravi bolečine in ne na funkciji in gibljivosti rame, so naši bolniki zadovoljiv rezultat dosegli v 25 (78%) primerih. Lirette in sodelavci (24) smatrajo za najbolj smiselne Neerove (4) kriterije: zadovoljnost bolnika, odprava bolečin, manj kot 20 stopinj izgube abdukcije in polna uporabnost ramena. Ob izključitvi bolnice z artrodezo smo po teh kriterijih zadovoljiv rezultat dosegli v 20 (65%) primerih.

Poročila o uspešnosti artroskopske akromioplastike se množijo (17, 12). Metoda je atraktivna zaradi minimalne brazgotine, takojšnje mobilizacije in kratke rehabilitacije. Kot taka je še posebej primerna za mlajše športnike, ki predstavljajo specifično skupino bolnikov. US je pri igralcih tenisa, metalcih kopja in plavalcih namreč dokaj pogost (13). Žal tudi artroskopska kirurgija subakromialnega prostora ni uspela izboljšati rezultatov odprte: le polovica tako zdravljenih športnikov lahko še tekmuje (25). Verjetno je jedro utesnitvene bolečine pri teh bolnikih v glenohumeralni nestabilnosti (26), ki zaradi ponavljajoče se čezmerne trakcije povzroča tendinitis RM. Terapija izbora za mladega, športno aktivnega bolnika s kronično bolečino v rami, ohlapnim glenohumeralnim sklepom in raztrganim glenoidnim labrumom, ki ga v visokem odstotku odkrijemo med artroskopijo (27), je zato stabilizacija in ne dekompresija (28).

Operativna oskrba obsežnih raztrganin RM pri starejših bolnikih žal ne daje dobrih rezultatov in ne prepreči razvoja GH artroze. Z mobilizacijo mišice supraspinatus zaradi bojzani pred poškodbo supraskapularnega živca (29) nimamo izkušnej, prav tako ne s prenosom drugih tkiv v okvaro (30). Z uporabo sintetičnih nadomestkov tkiva pri operativnem zdravljenju obsežnih ruptur RM smo dosegli le slabe rezultate.

Literatura

- Cailliet R. Shoulder pain. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1966: 33-57.
- Codman EA. Rupture of the supraspinatus tendon. The classic. Clin Orthop 1990; 254: 3-26.
- Kessel L, Watson M. The painful arc syndrome. Clinical classification as a guide to management. J Bone Joint Surg 1977; 59B: 166-72.
- Neer CS II. Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder. J Bone Joint Surg 1972; 54A: 41-50.
- Neer CS II. Impingement lesions. Clin Orthop 1982; 173: 70-7.
- Morrison DS, Bigliani LU. Roentgenographic analysis of acromial morphology and its relationship to rotator cuff tears. Orthop Trans 1987; 11: 439-9.
- Ozaki J, Fujimoto S, Nakagawa Y, Masuhara K, Tamai S. Tears of the rotator cuff of the shoulder associated with pathological changes in the acromion. J Bone Joint Surg 1988; 70A: 1224-30.
- Rathbun JB, Macnab I. The microvascular pattern of the rotator cuff. J Bone Joint Surg 1970; 52B: 540-53.

9. Lohr JF, Uhthoff HK. The microvascular pattern of the supraspinatus tendon. *Clin Orthop* 1990; 254: 28-35.
10. Sarkar K, Taine W, Uhthoff HK. The ultrastructure of the coracoacromial ligament in patients with chronic impingement syndrome. *Clin Orthop* 1990; 254: 49-54.
11. Kralj M. Klinični pregled ramenskega sklepa. *Med Razgl* 1991; 30: 415-28.
12. Gartsman GM. Arthroscopic acromioplasty for lesions of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg* 1990; 72A: 169-80.
13. Cone RO, Resnick D, Danzig L. Shoulder impingement syndrome: radiographic evaluation. *Radiology* 1984; 150: 29-33.
14. Liotard JP, Cochard P, Walch G. Zwei Röntgenzielaufnahmen für den Subakromialraum vor und nach Akromioplastik. *Orthopäde* 1991; 20: 310-4.
15. Kralj M. Ultrazvočni pregled ramenskega sklepa. *Med Razgl* 1990; 29: 377-92.
16. Middleton WD, Reins WR, Totty WG, Melson CL, Murphy WA. Ultrasonographic evaluation of the rotator cuff and biceps tendon. *J Bone Joint Surg* 1986; 68A: 440-50.
17. Ellman H. Arthroscopic subacromial decompression: analysis of one- to three-year results. *Arthroscopy* 1987; 3: 173-81.
18. Uhthoff HK, Sarkar K. An algorithm for shoulder pain caused by soft-tissue disorders. *Clin Orthop* 1990; 254: 121-7.
19. Cofield RH. Rotator cuff disease of the shoulder. *J Bone Joint Surg* 1985; 67A: 974-9.
20. Neviasser RJ, Neviasser TJ. Observations on impingement. *Clin Orthop* 1990; 254: 60-3.
21. Ha'eri GB, Wiley AM. Shoulder impingement syndrome. Results of operative release. *Clin Orthop* 1982; 168: 128-32.
22. Ellman H, Hanker G, Bayer M. Repair of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg* 1986; 68A: 1136-44.
23. Post M, Cohen J. Impingement syndrome. A review of late stage II and early stage III lesions. *Clin Orthop* 1986; 207: 126-32.
24. Lirette R, Morin F, Kinnard P. The difficulties in assessment of results of anterior acromioplasty. *Clin Orthop* 1992; 278: 14-6.
25. Burns TP, Turba JE. Arthroscopic treatment of shoulder impingement in athletes. *Am J Sports Med* 1992; 20: 13-6.
26. Jobe FW, Kwitne RS. Shoulder pain in the overhand or throwing athlete. The relationship of anterior instability and rotator cuff impingement. *Orthop Rev* 1989; 18: 963-75.
27. Paulos LE, Franklin JL. Arthroscopic shoulder decompression development and application. A five year experience. *Am J Sports Med* 1990; 18: 235-44.
28. Altchek DW, Warren RF, Wickiewicz TL, Skyhar MJ, Ortiz G, Schwartz E. Arthroscopic acromioplasty. *J Bone Joint Surg* 1990; 72A: 1198-207.
29. Warner JJP, Krushell RJ, Masquelet A, Gerber C. Anatomy and relationships of suprascapular nerve: anatomical constraints to mobilisation of the supraspinatus and infraspinatus muscles in the management of massive rotator-cuff tears. *J Bone Joint Surg* 1992; 74A: 36-45.
30. Gerber C. Latissimus dorsi transfer for the treatment of irreparable tears of the rotator cuff. *Clin Orthop* 1992; 275: 152-60.

Strokovni prispevek/Professional article

ALERGIJA IN KOŽA

ALLERGY AND THE SKIN

Milica Oman-Ogrizek¹, Marko Potočnik²

¹I nštitut za pljučne bolezni in tuberkulozo Golnik, 64204 Golnik

²Dermatološka klinika, Klinični center, Zaloška 2, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-01-20, sprejeto 1993-04-09; ZDRAV VESTN 1994; 63: 505-8

Ključne besede: urtikarija; angioedem; atopični dermatitis; alergijski kontaktni dermatitis

Izvleček – Izhodišča. Kot vse alergijske bolezni nasploh so v porastu tudi alergijske bolezni z izražanjem na koži. Prikazane so najpogostejše, predvsem z imunoglobulini E in G pogojene alergijske bolezni z izražanjem na koži, njihova etiopatogeneza, epidemiologija pri nas in po svetu, sodobni diagnostični postopki, klinična slika in metode zdravljenja. Prispevek je ilustriran z rezultati vbodnih testov in celotnih IgE pri 55 bolnikih, zdravljenih v alergološki ambulanti Inštituta za pljučne bolezni in tuberkulozo Golnik, z atopijskim dermatitisom oziroma urtikarijo.

Zaključki. Z naraščajočo industrializacijo, dvigom življenjskega standarda in onesnaževanjem okolja so alergijske bolezni v porastu. Spoznavanjem mehanizmov nastanka in izdelanimi diagnostičnimi postopki, kakor tudi pravilnim zdravljenjem bolniku lahko njegove težave v znatni meri olajšamo, včasih pa z ugotovitvijo alergena in njegovo odstranitvijo celo odpravimo.

Uvod

Alergija in koža

Koža in sluznice so pomembna lokalizacija kliničnih izražanj alergijskih bolezni.

Alergijske bolezni kože, kot so: urtikarija, angioedem, atopijski dermatitis in alergijski kontaktni dermatitis, so rezultat delovanja histamina in sorodnih snovi, sproščenih iz mastocitov, kar je posledica vezave antigenov s protitelesi. Ker lahko alergijske bolezni kože po svoji klinični sliki spominjajo na kako drugo dermatozo, je pomembno, da z natančno anamnezo, poznavanjem klinične slike in morebitnimi laboratorijskimi preiskavami postavimo pravilno diagnozo in bolnika ustrezno zdravimo.

Etiopatogeneza

Biopsija kože, prizadete z akutno urtikarijo, pokaže intersticijski edem in nabrekanje endotelnih celic. Značilno je tudi, da ni celične infiltracije. Histološko je angioedem enak, le da je prizadet subkutis ali pa submukoza. Ta reakcija je posledica aktiviranja mastocitov z mediatorji IgE ali non-IgE, ki povzročijo degranulacijo mastocitov.

Histamin je verjetno najpomembnejši mediator, ker ga najdemo v najvišjih koncentracijah po degranulaciji.

Key words: urticaria; angioedema; atopic dermatitis; allergic contact dermatitis

Abstract – Background. Like all allergic diseases in general, allergic diseases with skin manifestations are also increasing. The most frequent of these diseases are shown, mostly IgE and IgG-dependent allergic diseases with skin manifestations, their etiopathogenesis, epidemiology in Slovenia and worldwide, clinical features and the most up-dated diagnostic procedures and treatment. In this article, the results of prick tests are given, and also the total IgE of 55 patients (treated in Allergologic out-patient clinic of Institute for Pulmologic Diseases and Tuberculosis Golnik) diagnosed with atopic dermatitis or urticaria.

Conclusions. The growing industrialisation, the improvement of living standards and environmental pollution have caused the increase of allergic diseases. With knowledge of the origin of the disease, with elaborated diagnostic procedures and with adequate treatment, the patient's troubles can be greatly alleviated, and if the allergen is established and eliminated, the troubles can be suppressed.

V patogenezi kožnega vnetja je pomemben tudi nevrogeni odziv na histamin.

Pri kronični urtikariji in angioedemu je patogeni mehanizem z mediatorji IgE težko dokazati, vendar pa imajo mastociti nedvomno pomembno vlogo. Morda igra poglavitno vlogo perivaskularna infiltracija mononuklearnih celic, ki spremlja hiperplazijo mastocitov. Te mononuklearne celice so večinoma aktivirani T-limfociti. Tudi število monocitov je povečano, očitna pa je nenavzočnost B-limfocitov.

Stimulatorji degranulacije mastocitov, ki jih inducirajo citokini, so lahko tudi aktivacijski signal za pospešitev nadaljnje produkcije citokinov in zato omogočajo pozitivno povratno zanko tako za mediatorje kot za produkcijo citokinov v mastocitih. Ti pogoji lahko služijo tudi za »pripravo mastocitov«, kar se kaže v zmanjšanju praga degranulacije, to pa je lahko pomembno pri patogenezi kronične idiopatske urtikarije in nekaterih fizikalno sproženih urtikarij. Sklepamo lahko, da ima produkcija citokinov v mastocitih pomembno vlogo v patogenezi kronične urtikarije s pospeševanjem aktivacije T-limfocitov, monocitov, eozinofilcev, endotelnih celic in fibroblastov.

Aktivacija komplementa tudi lahko igra pomembno vlogo pri kronični urtikariji. Anafilatoksina (C3_A in C5_A) povzročita degranulacijo mastocitov in nevtrofilno hematokso.

Pri nekaterih bolnikih s kronično urtikarijo so opazili avtoproteleza proti IgE, ki domnevno služijo kot kronični stimulator mastocitov z navzkrižno vezavo IgE, vezanega na mastocite.

Angioedem nastane zaradi pomanjkanja C_1 -INH (C_1 inhibitorja esteraze). Poznamo štiri tipe angioedema:

– akutni angioedem tipa I: nastane zaradi masivne porabe C_1 -INH, predvidoma zaradi imunskih kompleksov, povezanih s tumorjem,

– akutni angioedem tipa II: nastane zaradi C_1 -INH avtoproteiteles,

– hereditarni angioedem tipa I: je posledica okvare genoma C_1 -INH gena, ki poškoduje transkripcijo ali translacijo mRNA za funkcionalni C_1 -INH protein,

– hereditarni angioedem tipa II: pojavi se le pri 15% bolnikov in je sprememba v genomu, pri katerem se sicer pojavi transkripcija in translacija mRNA, vendar se tvori nefunkcionalni C_1 -INH protein.

Pri atopijskem dermatitisu sta za reakcijo IgE značilni dve različni fazi (1), in sicer takojšnja in kasna reakcija. Verjetno igra kasna reakcija IgE v patogenezi alergijskega dermatitisa pomembno vlogo. Alergen se veže na molekule IgE na mastocitih, kar povzroči izločanje mediatorjev iz mastocitov. Med njimi je veliko kemo-taktičnih in zato privabljajo tudi različne vnetne celice v območje svojega delovanja. Ta vnetni celični infiltrat skupaj z osvobajanjem mediatorjev povzroči pozno IgE reakcijo (2).

Naša klinična izkušnja je pokazala, da je pri bolnikih z urtikarijo, angioedemom ali atopijskim dermatitisom, IgE sistem, ovrednoten s celičnim IgE ali kožnimi testi, navzoč v 100% (tab. 1).

Tab. 1. *Mehanizem IgE pri bolnikih z urtikarijo, angioedemom ali atopičnim dermatitisom, zdravljenih v alergološki ambulanti Inštituta za pljučne bolezni in tuberkulozo Golnik.*

Tab. 1. *IgE mechanism in patients with urticaria, angioedema or atopic dermatitis, treated in allergologic out-patient clinic.*

	IgE		Kožni testi Skin tests	
	normalen normal	zvišan increased	pozitivni positive	negativni negative
Število bolnikov No. of patients	20 (36%)	35 (64%)	55 (100%)	0

Pri alergijskem kontaktnem dermatitisu gre za kasno, z IgE pogojeno alergijsko preobčutljivost kože, ki temelji na celični imunosti. Ekcemne spremembe so tako posledica vezave alergena z receptorji na površini specifično senzibiliziranih T-limfocitov in delovanja limfokinov, ki se pri tej reakciji sproščajo. Posledica delovanja limfokinov je vnetje kože na mestu kontakta alergena s kožo. Pride do vazodilatacije, povečane prepustnosti v mikrocirkulaciji in lokalnega kopičenja limfomonocitarnega infiltrata. Razen tega nastane v epidermisu ekstra- in intercelularni edem, ki se kaže histološko kot spongioza.

Epidemiologija

Urtikarija sodi med 20 najpomembnejših kožnih bolezni. V otroštvu je urtikarija redka in po navadi gre za akutno urtikarijo. Urtikarija je najpogostejša v 3. in 4. desetletju, nekoliko bolj so prizadete ženske. Akutne urtikarije predstavljajo 33% vseh, 10% jih preide v kronično obliko bolezni. Od kroničnih urtikarij jih je 60–70% idiopatskih, le 3–8% alergijskih, 12–17% fizikalnih in 15–26% intolerančnih (3). Večina avtorjev se strinja, da se akutna urtikarija pogosteje pojavlja pri atopikih, pri bolnikih s kronično urtikarijo pa tega niso ugotovili.

Angioedem (Quinckejev edem) enakovredno prizadene oba spola, hereditarna oblika pa je nekoliko pogostejša pri ženskah. Incidenca je najvišja v 3. in 4. desetletju, sicer pa se bolezen pojavlja tako v otroštvu kot v starosti. Pri hereditarnem angioedemu se bolezen pri dveh tretjinah bolnikov pojavi že pred 13. letom. Angioedem je urtikariji pridružen pri skoraj polovici bolnikov (4).

Pogostost atopijskih bolezni cenijo različni avtorji med 5 in 15%, študija iz leta 1986 pa kaže znatno naraščanje (5). Večinoma gre za alergijski rinitis in atopijski dermatitis (nevrodermitis), ki se ponavadi pokaže že pri dojenčkih, pogosto v drugem ali tretjem mesecu, nastopi lahko tudi v otroštvu, prvo izražanje po puberteti pa je relativno redko.

Po različnih avtorjih prizadene alergijski kontaktni dermatitis (vulgarni ekcem) 5–15% dermatoloških bolnikov. V industrijskih deželah je zbolevalnost višja kot v poljedelskih (6). Epidemiološke študije zajemajo na splošno specifične populacijske skupine, po posameznih poklicih ali bolnike, ki obiskujejo dermatološke klinike.

Na Dermatološki kliniki v Ljubljani je 3–5% bolnikov z alergijskim kontaktnim dermatitisom (7). Zaradi spremenjenega načina življenja in naraščajoče industrializacije narašča tudi število kontaktnih alergenov. Opisanih je več kot 2000 ekcematogenov, vendar jih le približno 20 povzroča polovico vseh alergijskih kontaktnih dermatitsov (8). Najpogostejši ekcematogeni so: nikelj, krom, kobalt, guma in njene sestavine, sestavine kozmetičnih preparatov (perubalzam, kolofonija), zdravila (benzokain, neomicin sulfat), lesne smole in detergenti. Pri nas povzročajo ekcematogeni iz poklicnega okolja približno četrtno vseh alergijskih kontaktnih dermatitsov.

Klinična slika

Za urtikarijo je značilna kožna sprememba urtika, koprivka, ki je nekoliko nad raven kože dvignjena ostro omejena ploskev, rožnata (Urticaria rubra) oziroma pri močnejšem edemu belkaste barve (Urticaria porcellanea), lahko je hemoragična (Urticaria haemorrhagica), vezikulozna ali bulozna. Urtike so lahko drobne ali do velikosti dlani (Urticaria gigantea). Lahko so policiklične, anularne ali serpiginozne oblike. Nastanejo lahko v nekaj minutah, trajajo navadno 3–8 ur, če trajajo 1–2 dni, verjetno ne gre za urtikarijo. Pri urtikariji ni predilekcijskih mest, dostikrat se ji pridruži tudi angioedem glotisa (hrupavost in lajajoč kašelj) in zvišana telesna temperatura, redkeje pa bolečine v trebuhu, driske, astmatični napadi in otekanje sklepov.

Angioedem je po svoji patogenezi ustreznik urtikarije, lokaliziran v podkožju in submukozi. Po prodromih, kot so izguba teka, prebavne motnje in notranji nemir, akutno nastanejo omejene testaste otekline, ki jih spremlja občutek napetosti, ne pa srbež. Največkrat se angioedem pojavlja na področju vek in ustnic. Koža je tam bleda ali rožnata, po navadi gre za eno ali posamezno žarišča, ki v nekaj urah dosežejo svoj največji obseg in v nekaj urah spet izginejo. Edemi sluznic jezika, žrela ali grla predstavljajo za bolnika nevarnost zadušitve. Angioedem se rad ponavlja, in to dostikrat na istem mestu. Pogosto nastopa skupaj z urtikarijo in je lahko del anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije.

Diferencialno diagnostično pride v poštev akutni kontaktni dermatitis, šen, začetni zoster, zlasti v področju trigeminusa, limfedem ali Melkersson-Rosenthalov sindrom.

Atopijski dermatitis se pojavlja navadno v dveh kliničnih oblikah: difuzni generalizirani in cirkumskriptni uni- ali multilokularni. Pri prvi obliki so spremembe po vsej telesni površini ali po njenih posameznih delih, pri drugi pa so v simetričnih žariščih, navadno na obrazu (čelo, veke, okrog ust), vratu in upogibnih predelih velikih sklepov (pazuhe, dimlje, kolenske in komolčne kotanje, zapetja in skočni sklepi). Koža na omenjenih mestih je zabebeljena, infiltrirana, rdečkasto sivkaste barve s poudarjeno kožno risbo. Žarišča sestavljajo ekcemne papulovezikulozne spremembe, kot so lihenoidne papule, ki se drobno luščijo in v sredini žarišča združujejo. Prehod žarišča v zdravo kožo je neoster in zaradi močnega srbenja so vidne ekskoriacije. Sicer opažamo pri bolnikih sebotazo z ihtioziformnim luščenjem, nižjo mejo lasišča na čelu, atopično Dennie-Morganovo gubo v področju spodnjih vek, lateralno razredčenje obrvi (Hertoghov znak), suhe ustnice s psevdo-Parrotovimi brazdami okrog ustne odprtine.

V zgodnjem otroštvu prevladuje ekzudativno-ekcemska slika, v šolski in odrasli dobi pa pruriginozne lihenoidne papule z luščenjem.

Pri alergijskem kontaktnem dermatitisu ločimo akutno, subakutno in kronično fazo. Za akutno fazo, ki pogosto nastane hitro, lahko tudi čez noč, je značilna rdeča, topla in bolj ali manj otekla koža z drobnimi rdečkastimi papulami. Če je vnetje močnejše, nastajajo tudi drobni mehurčki, ki so, kakor tudi papule v sredini žarišča na gosto, proti robu pa vedno redkeje razporejeni, kar daje ekcemu značilen, neoster prehod v zdravo. Zaradi naraščanja ekzudacije mehurčki pokajo, iz erozij se cedi bistra tekočina, nastajajo kraste, ki kasneje odpadejo, erozije epitelizirajo in koža se prične luščiti. Značilno je, da opisane spremembe pogosto nastopajo istočasno, srbež pa ni močan.

V subakutni fazi se ekzudacija zmanjšuje in prevladajo infiltrativne spremembe, rjavordeče papule in močan srbež.

V kronični fazi je koža močno zadebeljena, groba, hrapava, rjavkastordeča, včasih celo sivkasta in se lušči. Ker je navzoč tudi močan srbež, so vidne tudi številne ekskoriacije.

Čeprav alergijski kontaktni dermatitis lahko nastane kjerkoli na koži ali prehodnih sluznicah, ga vidimo največkrat na rokah in obrazu, torej na zunanji vplivom in s tem alergenom najbolj izpostavljenih mestih.

Diagnostika

Zaradi hitrega začetka in omejenega trajanja akutne urtikarije in angioedema je ugotavljanje vzrokov zanju uspešnejše kot pri kronični urtikariji in angioedemu (tab. 2).

Tab. 2. Klasifikacija urtikarij glede na njihov potek in trajanje (9).

Tab. 2. Classification of urticaria, according to their course and duration.

Vrsta Sort	Potek Course	Trajanje Duration
Akutna urtikarija Acute urticaria	Pojavi se samo enkrat Appears only once	Od nekaj dni do 6 tednov From few days to 6 weeks
Akutna intermitentna urtikarija	Kratke epizode z dolгими vmesnimi intervali (tedni ali meseči)	Od 6 tednov do več let
Acute intermittent urticaria	Short episodes with long intervals (weeks or months)	From 6 weeks to many years
Kronična recidivantna urtikarija Chronic recidivant urticaria	Prosti interval od nekaj do več dni Free interval to few days	Od 6 tednov do več let From 6 weeks to many years
Kronična kontinuirana urtikarija Chronic continuous urticaria	Dnevno nove urtike Daily new urtic changes	Od 6 tednov do več let From 6 weeks to many years

Zelo pomembna je natančna anamneza, še predvsem zato, ker ni karakterističnih laboratorijskih abnormalnosti pri akutni urtikariji in angioedemu.

Vzročnih dejavnikov je cela vrsta: idiopatska alergija na hrano, aditive v hrani, alergija na zdravila, imunoterapija, piki žuželk, fizikalni vzroki (npr. dermografizem, zvišanje temperature telesnega jedra zaradi telovadbe, vročega tuša ali psihičnega stresa, anafilaksije, povzročene s telesnim naporom, urtikarija na mraz, po pritisku, sončna urtikarija, urtikarija po vibracijah in urtikarija na vodo [8]), endokrine motnje, infekcije, malignomi, vaskulitisi, sindrom defekta C_1 -inhibitorja esteraze (le pri angioedemu), stiki z alergogenimi snovmi, inhalacijska atopija in.

Nutritivna alergija je pomemben vzrok za akutno urtikarijo in angioedem. Če je znan specifični alergen, testiranje navadno ni potrebno. Kožni testi so lahko v veliko pomoč predvsem tedaj, ko se sumi, da je določena hrana vzrok urtikarije oziroma angioedema. Pozitivni kožni test govori v prid specifični nutritivni alergiji, medtem ko negativni kožni test govori o majhni možnosti alergije na to hrano. Pozitivni kožni test brez pozitivne anamneze je nedijagnostičen. Če je mogoče, je najbolje opraviti dvojno slepi poskus za nutritivno alergijo. To lahko izvajamo le pod zdravniško kontrolo in ob možnosti takojšnje pomoči v primeru anafilaktične reakcije.

Zdravila so drug važen dejavnik.

Kronično urtikarijo navadno povzročajo isti vzroki kot akutno, le da je dolgotrajnejša. Kot velja pri akutni urtikariji, je tudi pri kronični urtikariji in angioedemu najpomembnejša podrobna anamneza in status. Presejalne teste za fizikalno pogojene urtikarije moramo opraviti, če na to kažeta status in anamneza. Hrana je neobičajen vzrok kronične urtikarije in angioedema, medtem ko so aditivi k hrani (konzervansi in barvila) lahko pomemben dejavnik (lahko poskusimo z ukinitvijo sumljive hrane).

Pomembna je skrbna anamneza jemanja zdravil, celo tistih, ki jih bolnik jemlje le občasno. Pri kronični urtikariji je treba posebno pri starejših bolnikih izključiti notranje sistemske bolezni (avtoimuni tiroiditis, hipo- in hipertiroidizem, kolagenske vaskularne bolezni, posebno SLE, revmatoidni artritis in Sjögrenov sindrom; malignomi – limfom, posebno Hodgkinov – in infestacije).

Inhalacijski alergeni so verjetno redki vzroki kronične urtikarije. Parazite iščemo le pri značilni periferni eozinofiliji, ponavljajočih se diarejah ali drugih kliničnih znakih.

Pri več kot 80% kroničnih urtikarij ne najdemo vzroka zanje.

Razpravlja se tudi o vlogi patoloških procesov v gastrointestinalnem traktu, fokalnih infekcij in psihogenih faktorjev.

Pri angioedemu dodamo še določanje nivoja oziroma aktivnosti C_1 -INH.

Pri alergijskem kontaktnem dermatitisu je potrebna skrbna anamneza bolezni, ocena kliničnih simptomov in iskanje alergena z epikutanim testiranjem.

Zdravljenje

Alergijske bolezni kože lahko zdravimo sistemsko, lokalno ali pa s kombinacijo obeh načinov. Najpomembnejša je odstranitev alergena iz bolnikovega okolja oziroma organizma.

Za zdravljenje akutne urtikarije in angioedema navadno zadostuje že antagonist H_1 receptorjev, lahko tudi odvajala. Pomembna je tudi hipoalergijska dieta. Kortikosteroidi so le izjemoma potrebni. Pri angioedemu larinksa ali sistemski anafilaksiji je treba dodati adrenalin. Tudi bolnike z atopijskim dermatitisom zdravimo sistemsko z antihistaminiki, lokalno pa s kortikosteroidnimi mazili oziroma kremami, ob izboljšanju pa z indiferentnimi mazili. Enako velja tudi za alergijski kontaktni dermatitis.

Zdravljenje kronične urtikarije in angioedema pričnemo z največjim možnim tolerančnim odmerkom antagonist H_1 receptorjev, ki je potreben za kontrolo bolezni. Če ne dosežemo želenega učinka, zdravila zamenjamo ali kombiniramo antagonist H_1 receptorjev iz različnih kemičnih razredov. Lahko dodamo tudi antagonist H_2 receptorjev. Pri ugotovitvi vnetnih žarišč ali parazitotzi le-te zdravimo vzročno.

Pri hereditarnem angioedemu pride v poštev tudi zdravljenje z infuzijami čistega C_1 -INH ter ob hudem edemu larinksa vzdrževanje prostih dihalnih poti.

Ketotifen se je pokazal za učinkovitega kot protektivno zdravilo predvsem pri bolnikih, preobčutljivih na nutritivne alergene (10).

Literatura

- Binkley KE. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Int J Derm* 1992; 31: 611-4.
- Colloff MJ, Ayres J, Carswell F et al. The control of allergens of dust mites and domestic pets: a position paper. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1-28.

3. Illig I, Paul E. Die Immunologie als Voraussetzung zum Verständnis von Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Urticaria. Dtsch Dermatol 1978; 26: 245-55.
4. Czarnetzki BM. Urticaria. Berlin: Springer Verlag, 1986: 26-54.
5. Larsen FS, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 487-94.
6. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatologie und Venerologie. Berlin: Springer Verlag, 1984: 255-322.
7. Lunder M. Alergijski kontaktni dermatitis. Klinična imunologija. Predavanja s podiplomskega seminarja iz alergologije in klinične imunologije, Golnik, 1984: 253-63.
8. Marks R. Eczema. London: Martin Dunitz, 1992: 103-28.
9. Huston DP, Bressler RB. Urticaria and angioedema. Clin Allergy 1992; 76: 805-40.
10. Furlan J, Šuškovič S, Rus A. The effect of food on the bronchial response in adult asthmatic patients, and the protective role of ketotifen. Allergol et Immunopathol 1987; 15: 73-81.

V tej številki so sodelovali:

Maja Arnež, dr.med., specialistka pediatrija, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana
 mag. Andrej Čör, dr.med., Inštitut za histologijo in embriologijo, MF Ljubljana
 doc.dr. Peter Černelč, dr.med., specialist internist, Hematološka klinika, KC Ljubljana
 Samo K. Fokter, dr.med., specialist ortoped, SB Celje
 Igor Japelj, dr.med., specialist ginekolog in porodničar, SB Maribor
 prof.dr. Gojmir Južnič, dr.med., Inštitut za fiziologijo, MF Ljubljana
 Ignac Kolbl, dr.med., specialist ginekolog in porodničar, ZD Maribor
 Marjeta Korbar, dr.med., ZD Maribor
 Marko Kotnik, dr.med., specialist ortoped, SB Celje
 prim. Bogdan Leskovic, dr.med., specialist internist, Ljubljana
 Matjaž Lovšin, dr.med., specialist ortoped, SB Celje

mag. Mojca Modic, dr.med., specialistka internistka, Hematološka klinika, KC Ljubljana
 Milica Oman-Ogrizek, dr.med., specialistka internistka, Inštitut za pljučne bolezni in TBC Golnik
 Zdenka Pajer, dipl.biol., Inštitut za histologijo in embriologijo, MF Ljubljana
 Boris Pangerc, Trst
 asist. Marko Potočnik, dr.med., dr.stom., Dermatološka klinika, KC Ljubljana
 doc.dr. Anton Prijatelj, dr.med., specialist medicine dela, prometa in športa, ZD Nova Gorica
 Matjaž Sajovic, dr.med., specialist ortoped, SB Celje
 prim. Jurij Simoniti, dr.med., specialist internist, SB Slovenj Gradec
 Iztok Tomazin, dr.med., specialist splošne medicine, ZD Tržič
 Radka Tomšič, dr.med., Onkološki inštitut Ljubljana
 prim. Vilibald Vengust, dr.med., specialist ortoped, SB Celje

Strokovni prispevek/Professional article

NAŠE IZKUŠNJE PRI ZDRAVLJENJU IDIOPATIČNE AVTOIMUNSKE HEMOLITIČNE ANEMIJE S TOPLIMI PROTITELESI

THE TREATMENT OF IDIOPATHIC AUTOIMMUNE HAEMOLYTIC ANAEMIA DUE TO WARM REACTING AUTOANTIBODIES

Mojca Modic

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

Prispelo 1994-03-10, sprejeto 1994-05-31; ZDRAV VESTN 1994; 63: 509–11

Ključne besede: avtoimunska hemolitična anemija; idiopatična; glukokortikoidi; ciklofosfamid; splenektomija

Key words: autoimmune haemolytic anaemia; idiopathic; corticosteroids; cyclophosphamide; splenectomy

Izvleček – Izhodišča. Idiopatična avtoimunska hemolitična anemija s toplimi protitelesi (AIHA) je redka bolezen, pogostejša pri ženskah in starejših ljudeh. V retrospektivni raziskavi smo ocenili uspešnost zdravljenja z glukokortikoidi, ciklofosfamidom in splenektomijo pri 22 bolnikih, ki so se zdravili na Hematološki kliniki v Ljubljani.

Abstract – Background. Idiopathic autoimmune haemolytic anaemia due to warm reacting autoantibodies (AIHA) is a rare disorder. The majority of patients are over age 40. In a retrospective study the effect of corticosteroids, cyclophosphamide and splenectomy was evaluated for 22 patients admitted to the Department of Haematology.

Metode in rezultati. Povprečna starost bolnikov je bila 61 let, 16 je bilo žensk in 6 moških. Pred pričetkom zdravljenja je bila povprečna koncentracija hemoglobina 75 g/L in število retikulocitov $459 \times 10^9/L$. Vsi bolniki so imeli pozitiven direktni Coombsov test. 21 bolnikov smo zdravili z glukokortikoidi v dnevni odmerki, ki so ustrezali od 0,5 do 1 mg prednisona na kg telesne teže. Pri štirih bolnikih smo se kasneje odločili še za zdravljenje s ciklofosfamidom. Pri eni bolnici smo ob ponovitvi bolezni naredili splenektomijo. Pri 20 bolnikih je bilo zdravljenje z glukokortikoidi uspešno. Pri devetih bolnikih je prišlo do ponovitve bolezni po ukinitvi glukokortikoidov. Bolnica, pri kateri smo naredili splenektomijo, je bila ozdravljena in je imela negativen Coombsov test. Med neželenimi učinki glukokortikoidov smo ugotovili steroidno psihozo, steroidno sladkorno bolezen in otekline.

Methods and results. The mean age was 61 years and the sex ratio male/female was 6/16. The mean haemoglobin level was 74 g/L, the mean reticulocyte number $459 \times 10^9/L$. All patients had positive direct antiglobulin test. 21 patients were treated by corticosteroids 0.5–1 mg per kg BW. Four patients received cyclophosphamide. Splenectomy was done in one patient. After splenectomy, the direct antiglobulin test was negative. The treatment with corticosteroids was successful in 20 patients. Nine patients relapsed. Side effects of corticosteroids were diabetes, oedemata and psychosis.

Conclusions. The initial treatment of AIHA is well established. Standard first-line therapy involves corticosteroids. Second-line therapy is usually splenectomy or the use of other immunosuppressive drugs (cyclophosphamide).

Zaključki. Pri večini bolnikov z AIHA je bilo zdravljenje z glukokortikoidi v dnevni odmerki, ki so ustrezali 0,5 do 1 mg prednisona na kg telesne teže, učinkovito, vendar se je bolezen po ukinitvi glukokortikoidov rada ponovila. Če zdravljenje z glukokortikoidi ni učinkovito, se pri starejših bolnikih odločamo za zdravljenje s ciklofosfamidom, pri mlajših pa za splenektomijo.

Uvod

Avtoimunska hemolitična anemija s toplimi protitelesi (AIHA) je najpogostejša vrsta avtoimunske hemolitične anemije. Je bolezen odraslih. Je relativno redka bolezen. Njeno pogostnost ocenjujejo na 1/80.000 prebivalcev letno (1). Pogostnost s starostjo narašča. Ženske zbolevajo nekoliko pogosteje kot moški. Vzroka za nastanek avtoprotiteles ne poznamo. AIHA delimo v idiopatično in simptomatično. Simptomatična AIHA se pojavlja predvsem pri boleznih, kjer je prizadet imunski odziv. Na prvem mestu so limfoproliferativne bolezni, sledi sistemski lupus eritematosus (2).

Topla avtoprotitelesa običajno pripadajo imunoglobulinom razreda IgG. Na površino eritrocitov vezana protitelesa ali komplement ugotovimo z direktnim Coombsovim testom. Prosta nepopolna protitelesa v serumu ugotovimo z indirektnim Coombsovim testom, ki je pozitiven le pri manjšem številu bolnikov z AIHA. Zdravljenje blage ali kompenzirane AIHA ni potrebno. Pri drugih se odločimo za zdravljenje z glukokortikoidi (3, 4), ki zavrejo fagocitozo senzibiliziranih eritrocitov in verjetno zmanjšajo proizvodnjo avtoprotiteles. Kadar zdravljenje ni uspešno ali je za vzdrževanje remisije potreben prevelik odmerek glukokortikoidov, se pri mlajših bolnikih odločimo za splenektomijo (5). Pri

polovici bolnikov po splenektomiji zdravljenje ni več potrebno ali pa za vzdrževanje remisije zadošča manjši odmerek glukokortikoidov. Pri starejših bolnikih se odločamo za imunosupresivno zdravljenje z azatioprinom ali ciklofosfamidom (5, 6). Za zdravljenje s transfuzijami eritrocitov, ki smo jim odstranili levkocite, se zaradi kratkotrajnega učinka in težav pri izbiri ustreznega dajalca odločamo le izjemoma. Pri bolnikih, kjer običajen način zdravljenja ni učinkovit, so opisani primeri zdravljenja s ciklosporinom (7, 8) in velikimi odmerki imunoglobulinov (9). Plazmafereza je včasih učinkovita, čeprav so izkušnje z njo majhne (10).

Potek AIHA je nepredvidljiv, z remisijami in relapsi. Le redki bolniki ozdravijo. Okužbe, nosečnost, operacije ali poškodbe lahko povečajo hemolizo. Smrtnost je znatna in nastopi kot posledica trombemboličnih zaletov, okužb ali neobvladljivega poslabšanja anemije (1).

Bolniki in načini zdravljenja

Od julija 1984 do oktobra 1993 smo na Hematološki kliniki v Ljubljani zdravili 22 bolnikov z AIHA. Povprečna starost je bila 61 let, razpon od 16 do 87 let, 16 je bilo žensk in 6 moških. Povprečna koncentracija hemoglobina pred pričetkom zdravljenja je bila 75 g/L, razpon od 52 do 106 g/L, povprečno število retikulocitov od $459 \times 10^9/L$, razpon od 22 do $1192 \times 10^9/L$, povprečen volumen eritrocitov 103 fl, razpon od 78 do 128 fl. Vsi bolniki razen enega so imeli zvečano aktivnost encima laktat dehidrogenaze (povprečna aktivnost 11,89 ukat/L, razpon od 4 do 34,44 ukat/L). Vsi bolniki so imeli pozitiven direktni Coombsov test v titru od 1:8 do 1:1024. 12 bolnikov je imelo pozitiven tudi indirektni Coombsov test, pri drugih je bil negativen. Pri 14 bolnikih s pozitivnim direktnim Coombsovim testom smo določili tudi razred protiteles z monospecifičnimi serumi. Pri desetih bolnikih smo ugotovili protitelesa proti IgG. Trije bolniki so imeli povečano vranico od 2 do 3 cm pod rebrišnim lokom, pri drugih bolnikih vranice nismo tipali. Noben bolnik pred pričetkom zdravljenja ni prejel transfuzije eritrocitov. Osnovne pomembne kazalce vseh 22 bolnikov sem navedla v tabeli 1.

Rezultati

Pri eni bolnici smo ugotovili spontano remisijo hemolitične anemije po ozdravljenju okužbe sečil in je nismo zdravili. 21 bolnikov smo takoj pričeli zdraviti z glukokortikoidi. Uporabljali smo pripravke Pronison, Ultralan in Medrol v odmerku 24 mg do 80 mg dnevno. Pri 17 bolnikih smo zdravili z dnevnimi odmerki, ki so ustrezali 1 mg prednisona na kg telesne teže, pri štirih bolnikih pa 0,5 mg prednisona na kg telesne teže. Zdravljenje s temi odmerki je trajalo od 7 do 28 dni, nato smo pričeli dnevne odmerke postopno zmanjševati. Pri 20 bolnikih smo ugotovili izboljšanje boleznih s povečanjem koncentracije hemoglobina do normalnih vrednosti in zmanjšanjem števila retikulocitov. Pri enem bolniku je bilo zdravljenje neučinkovito. Pri devetih bolnikih je prišlo po določenem času do ponovitve boleznih. Pri osmih od njih je bilo ponovno zdravljenje z glukokortikoidi zopet učinkovito. Med zdravljenjem z glukokortikoidi smo pri enem bolniku ugotovili steroidno psihozo, pri eni bolnici steroidno sladkorno bolezen, ena bolnica pa je pričela otekati v obraz in roke. Pri vseh treh smo glukokortikoide opustili. Uspešnost zdravljenja bolnikov z glukokortikoidi sem navedla v tabeli 2. Pri štirih bolnikih smo pričeli zdravljenje s ciklofosfamidom v odmerku 100 mg dnevno. Pri treh smo se za to odločili zaradi neželenih učinkov glukokortikoidov, pri enem bolniku pa zaradi neučinkovitosti zdravljenja z glukokortikoidi. Pri dveh je bilo zdravljenje učinkovito. Pri bolnici, stari 25 let, smo ob ponovitvi boleznih naredili splenektomijo. Po splenektomiji smo ugotovili remisijo boleznih in negativen Coombsov test. Bolnik, 84 let star, je po 39 dneh zdravljenja z glukokortikoidi, ciklofosfamidom in transfuzijami umrl zaradi obsežne abscedentne pljučnice in odpovedi srca. Zdravljenje z glukokortikoidi je bilo pri njem neuspešno.

Tab. 1. Pomembni kazalci bolnikov z idiopatično avtoimunsko hemolitično anemijo pred pričetkom zdravljenja.

Tab. 1. Some important parameters in patients with idiopathic autoimmune haemolytic anaemia before treatment.

Bolnik Patient	Starost (leta) Age (years)	Spol Sex	Hb g/L Hb	Ret. Ret. $\times 10^9/L$	PVE fl MCV fl	LDH LDH ukat/L	dir.	Coombs indir.	Vranica cm Spleen
1. SK	16	ž f	52	546	105	8,9	1:128	neg.	0
2. KS	50	ž f	98	697	98	4,0	1:64	neg.	0
3. MM	69	ž f	75	74	104	6,3	1:8	neg.	0
4. GA	79	ž f	88	306	95	13,6	1:8	neg.	0
5. UJ	56	m m	97	194	104	4,9	1:1024	poz.	0
6. UM	75	ž f	67	636	114	18,1	1:1024	poz.	0
7. RM	85	ž f	61	454	104	11,5	poz.	poz.	2
8. PA	75	m m	73	701	111	4,2	1:512	neg.	0
9. BM	87	m m	106	211	89	5,5	1:64	poz.	0
10. GO	74	ž f	61	305	101	10,9	1:32	poz.	0
11. LI	80	ž f	73	960	99	9,9	1:512	neg.	3
12. KJ	25	ž f	78	558	108	7,4	1:32	poz.	0
13. TS	31	ž f	51	312	128	19,5	1:16	poz.	0
14. ZF	69	ž f	69	248	104	11,8	1:64	poz.	0
15. GA	81	ž f	79	222	92	7,9	1:128	poz.	0
16. GM	53	m m	80	350	90	7,5	1:32	neg.	0
17. FA	84	m m	62	702	133	34,4	1:64	poz.	0
18. ZM	50	ž f	69	59	87	30,5	1:8	neg.	2
19. BM	64	ž f	78	22	78	4,3	1:256	poz.	0
20. CL	61	ž f	100	641	104	7,0	1:64	neg.	0
21. MM	41	ž f	67	1192	116	26,1	1:16	neg.	0
22. KV	46	m m	57	525	112	7,6	1:64	poz.	0
x	61		75	450	103	11,9			

ž – ženska; m – moški; f – female; m – male; Hb – koncentracija hemoglobina g/L, haemoglobin concentrations; ret. – absolutno število retikulocitov $10^9/L$, reticulocyte count; PVE – povprečni volumen eritrocitov fl; MCV – mean corpuscular volume fl; LDH – aktivnost laktat dehidrogenaze ukat/L; Coombsov test dir. – direktni v titru; indir. – indirektni; neg. – negativen; poz. – pozitiven; x – povprečna vrednost, mean value.

Tab. 2. Uspešnost zdravljenja bolnikov z idiopatično avtoimunsko hemolitično anemijo z glukokortikoidi.

Tab. 2. Effect of corticosteroids in patients with idiopathic autoimmune haemolytic anaemia.

Bolnik Patient	Pripravek Medicine	Glukokortikoidi – Corticosteroids			Ponovitev Relapse
		Odmerek Dose	Izboljšanje Response	Čas do izboljš. Time to resp.	
1. SK	Pronison	65 mg	da yes	14 dni days	ne no
2. KS	Pronison	50 mg	da yes	14 dni days	ne no
3. MM	Ultralan	60 mg	da yes	17 dni days	da yes
4. GA	Medrol	64 mg	da yes	14 dni days	ne no
5. UJ	Ultralan	30 mg	da yes	28 dni days	da yes
6. UM	Pronison	55 mg	da yes	19 dni days	da yes
7. RM	Pronison	65 mg	da yes	15 dni days	da yes
8. PA	Pronison	60 mg	da yes	12 dni days	ne no
9. BM	Medrol	32 mg	da yes	14 dni days	ne no
10. GO	Pronison	80 mg	da yes	11 dni days	ne no
11. KJ	Pronison	65 mg	da yes	10 dni days	da yes
12. TS	Medrol	48 mg	da yes	21 dni days	da yes
13. ZF	Medrol	80 mg	da yes	7 dni days	ne no
14. GA	Pronison	50 mg	da yes	20 dni days	da yes
15. GM	Ultralan	90 mg	da yes	17 dni days	da yes
16. FA	Pronison	70 mg	ne no	20 dni days	ne no
17. ZM	Dexamethason	16 mg	da yes	21 dni days	ne no
18. BM	Medrol	24 mg	da yes	14 dni days	ne no
19. CL	Ultralan	30 mg	da yes	14 dni days	ne no
20. MM	Pronison	65 mg	da yes	14 dni days	ne no
21. KV	Medrol	80 mg	da yes	14 dni days	da yes

Razpravljanje

Potrdili smo, da je AIHA bolezen starejših ljudi (povprečna starost 61 let) in pogostejša pri ženskah. Pri večini naših bolnikov (95%) je bilo zdravljenje z glukokortikoidi, v dnevnih odmerkih, ki so ustrezali 1 mg prednisona na kg telesne teže uspešno. Titer protiteles direktnega Coombsovega testa ne vpliva na stopnjo anemije, niti ne na uspešnost zdravljenja z glukokortikoidi.

Za zdravljenje s ciklofosamidom se odločimo le pri starejših bolnikih, ko glukokortikoidi niso učinkoviti (3). Učinek ciklofosfamida ni takojšen, lahko se pojavi šele po treh mesecih. V tem obdobju so bolniki prejeli še glukokortikoide v majhnih odmerkih. Pri mlajših bolnikih se ob ponovitvi bolezni odločamo za splenektomijo (11). Nobenega bolnika nismo zdravili s ciklosporinom ali imunoglobulini v velikih venskih odmerkih. Mnenja o njihovi uspešnosti so deljena (12). Opisani so primeri hemolize, po venskem dajanju imunoglobulinov (9). Mehanizem delovanja imunoglobulinov ni znan. Ciklosporin naj bi zaviral aktivacijo in proliferacijo limfocitov T (13). Pri 49% bolnikov z AIHA se je bolezen ponovila po ukinitvi glukokortikoidov. Ponovno zdravljenje z glukokortikoidi je zopet učinkovito.

Zaključki

1. Zdravljenje z glukokortikoidi v dnevni odmerki 1 mg prednisona na kg telesne teže je bilo učinkovito pri večini bolnikov z AIHA.
2. Če so za vzdrževanje remisije potrebni preveliki dnevni odmerki glukokortikoidov, se pri starejših bolnikih odločimo za zdravljenje s ciklofosamidom, pri mlajših pa za splenektomijo.
3. Opisani so primeri zdravljenja AIHA s ciklosporinom, imunoglobulini in plazmaferezo, vendar so mnenja o njihovi uspešnosti deljena.

Literatura

1. Mlakar U. Hemolitične anemije. In: Kocijančič A, Mrevlje F. Interna medicina. Ljubljana: EWO, 1993: 973-80.
2. Bohinjec J. Temeljni klinične hematologije. Ljubljana: DDU Univerzum, 1983: 112-5.
3. Packmam CH, Ledaly JP. Acquired hemolytic anemia due to warm-reacting autoantibodies. In: Williams JW, Beutler E, Erlev AJ, Lichtman MA. Hematology. New York: McGraw-Hill, 1983: 632-41.
4. Mlakar U. Anemije pri starejših bolnikih. Med Razgl 1989; 28: Suppl 2: 151-5.
5. Mlakar U, Andoljšek D. Hemolitične anemije. In: Keber D. Zdravljenje notranjih bolezni. Ljubljana: Med Razgl 1992; 6: 13-7.
6. Mlakar U, Čermelč P. Zdravljenje anemij. Med Razgl 1988; 27: 101-7.
7. Coiffier B. Ciclosporin in idiopathic thrombocytopenic purpura and other autoimmune cytopenias. In: Ciclosporine in autoimmune diseases. Berlin: Springer Verlag, 1986.
8. Collins PW, Newland AC. Treatment modalities of autoimmune blood disorder. Seminar in hematology 1992; 29: 64-74.
9. Mueller Eckhard C, Salama A, Mahn I et al. Lack of efficacy of high dose intravenous immunoglobulin in autoimmune haemolytic anaemia. A clue to its mechanism. Scand J Haematol 1985; 34: 394-400.
10. Kutti J, Wadenvik H, Safir-Kutti et al. Successful treatment of refractory autoimmune haemolytic anaemia by plasmaphereses. Scand J Haematol 1984; 32: 149-52.
11. Chertkow G, Daci JV. Results of splenectomy in autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 1956; 2: 237-49.
12. Kawada K, Terasaki P. Evidence for immunosuppression by high dose immunoglobulin. Exp Haematol 1987; 15: 133-6.
13. Kahan BD. Ciclosporin. N Engl J Med 1989; 321: 1725-38.

fiziološki antacid



prijetnega okusa in dobro prenosljiv

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

monosubstanca; v naravi kot mineral

najnižja vsebnost aluminija glede na ostale sodobne antacide

Pri gastritisu



in ulkusu

Rupurut[®]

hidrotalcit

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



Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

KT

Strokovni prispevek/Professional article

OBSEVANJE VRANICE Z IONIZIRAJOČIMI ŽARKI PRI BOLNIKI S KRONIČNO LIMFOCITNO LEVKEMIJO

SPLenic IRRADIATION IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

Radka Tomšič¹, Peter Černelc²¹ Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61105 Ljubljana² Hematološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 61105 Ljubljana

Prispelo 1994-01-26, sprejeto 1994-06-15; ZDRAV VESTN 1994; 63: 513-5

Ključne besede: kronična limfocitna levkemija; obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki

Izvleček – Izhodišča. Za obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki se običajno odločimo pri tistih bolnikih s kronično limfocitno levkemijo (KLL), ki imajo veliko vranico, slabše sodelujejo pri zdravljenju ali če so drugi načini zdravljenja neučinkoviti.

Metode. Pri 20 bolnikih s KLL smo se odločili za obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki 35-krat. 14 bolnikov s KLL smo zdravili na ta način enkrat, enega trikrat, enega štirikrat, dva dvakrat in dva bolnika petkrat. Bolnike smo obsevali na Teratronu (⁶⁰Co) ali na linearnem pospeševalniku z dnevnimi dozami 50-100 cGy, petkrat tedensko.

Za obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki smo se v vseh primerih odločili zaradi povečane vranice, ki je bolnikom povzročala težave in limfocitoze. V 19 primerih je veliko vranico spremljal hipersplenizem.

Rezultati. Po prvem obsevanju 20 bolnikov z ionizirajočimi žarki se je vranica zmanjšala pri 13 bolnikih (65%), pri ponovnih 15 obsevanjih šestih bolnikov pa se je vranica zmanjšala v devetih primerih (60%). Bolečina v vranici je prenebala po obsevanju vranice v desetih primerih bolnikov s KLL, pri dveh pa ne. Povečane bezgavke v vratu, pazduhah in dimljah so po obsevanju izginile v treh primerih (23%), v dveh (15%) so se nekoliko zmanjšale, v osmih primerih pa so ostale nespremenjene. Celokupna doza ionizirajočih žarkov je bila 200-2075 cGy, največkrat pa okoli 500 cGy. Obdobje od konca obsevanja vranice do ponovnega zdravljenja je bilo od 2-24 mesecev (povprečno 8,7 meseca). Zapletov med obsevanjem nismo ugotovili.

Zaključki. Učinek obsevanja vranice ni le omejen na povečano vranico, saj se v nekaterih primerih zmanjšajo tudi povečane bezgavke in popravi anemija ter trombocitopenija, kar izboljša kakovost življenja.

Uvod

Kronično limfocitno levkemijo (KLL) praviloma pričnemo zdraviti, ko bolezen napreduje in povzroči bolniku težave. Zdravimo lahko s klorambucilom, glukokortikoidi, obsevanjem vranice ali bezgavk z ionizirajočimi žarki, splenektomijo, kombinacijo citostatikov (COP, CHOP) in fludarabinom.

Key words: chronic lymphocytic leukaemia; splenic irradiation

Abstract – Background. The enlarged spleen of CLL patients is irradiated when the patients are not cooperative enough and if other methods of treatment prove unsuccessful.

Methods. Twenty patients with CLL had their spleen irradiated 35 times; 14 of them received a single course of irradiation, while with the remaining 6 patients irradiation was repeated up to five times. Irradiation was given on telecobalt (⁶⁰Co) or linear accelerator with a daily dose of 50-100 cGy, five times a week. Irradiation was performed for enlarged spleen and lymphocytosis in all cases. Hypersplenism accompanied enlarged spleen in 19 cases.

Results. The spleen size was reduced in 13/20 patients after the first course of irradiation; in 6 patients who received additional 15 courses of irradiation, a decrease was noted in 9 cases (60%). The pain ceased in ten cases but persisted in two cases. The enlarged cervical, axillary and inguinal lymph nodes disappeared in 3 cases (23%), in two (15%) they were partly diminished, whereas in 8 cases they remained unchanged. Total dose was 200-2075 cGy (mean 500 cGy). The period from the end of irradiation to the beginning of another treatment was 2-24 months (mean 8.7 months). There were no side effects noted.

Conclusions. Apart from affecting the enlarged spleen, irradiation also induced a decrease in lymph node size, and improvement in anaemia and thrombocytopenia which resulted in better quality of patients' life.

Za obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki se odločimo, če je vranica velika in sega več kot 5 cm pod rebri lok, če bolnik slabše sodeluje pri zdravljenju ali če so drugi načini zdravljenja neučinkoviti (1).

V literaturi zasledimo obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki pri bolnikih s KLL že leta 1903 (2), pri nas pa leta 1958 (3). Kljub temu, da je obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki najstarejši učinkovit

način zdravljenja pri več kot 60% bolnikov s KLL (4-7), smo ga želeli preveriti tudi pri naših bolnikih.

Bolniki in načini dela

Uspešnost obsevanja vranice smo ocenili pri 20 bolnikih s KLL, ki so se zdravili od leta 1983 do 1992 na Hematološki kliniki. Vranico smo obsevali na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Odnos med spoloma (ž/m) je bil 9/11. Starost bolnikov je bila od 38 do 81 let (mediana 60 let).

KLL smo potrdili s pregledom krvne slike ter citološkim in histološkim pregledom kostnega mozga.

Bolnike s KLL smo razvrstili po klinično razvojnih stopnjah po Binetu in sodelavcih (8): stopnja B (povečane bezgavke in/ali organi v treh ali več področjih, brez anemije ali trombocitopenije): štirje bolniki; stopnja C (anemija s koncentracijo hemoglobina <100 g/L in/ali trombocitopenija s številom trombocitov <100×10⁹/L z ali pa brez povečanih bezgavk ali organov): 16 bolnikov. Sedem bolnikov s KLL smo že pred obsevanjem vranice z ionizirajočimi žarki zdravili na druge načine.

Pri 20 bolnikih s KLL smo se odločili za obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki 35-krat. 14 bolnikov s KLL smo zdravili na ta način enkrat, enega trikrat, enega štirikrat, dva dvakrat in dva bolnika petkrat. Od tega smo 28-krat obsevali na Teratronu (⁶⁰Co) in 7-krat na linearnem pospeševalniku z dvema nasprotnima poljema in dnevno dozo 50–100 cGy, petkrat tedensko. Celokupna doza ionizirajočih žarkov je bila od 200 do 2075 cGy, najpogosteje pa med 300 in 600 cGy.

Za obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki smo se v vseh primerih odločili zaradi povečane vranice, ki je bolnikom povzročala težave in limfocitoze. V 19 primerih je veliko vranico spremljal hipersplenizem (v 16 primerih anemija s koncentracijo hemoglobina <100 g/L in trombocitopenija s koncentracijo trombocitov <100×10⁹/L), v 12 primerih pa bolečina v vranici. V 16 primerih so bili drugi načini zdravljenja KLL neučinkoviti. Krvno sliko smo preverjali dvakrat tedensko. Obsevanje smo zaključili pri številu levkocitov 10–15×10⁹/L.

Obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki smo ocenili glede na zmanjšanje vranice v centimetrih pod rebri lok, zmanjšanje bezgavk in števila limfocitov v krvi ter zvečanje koncentracije hemoglobina in števila trombocitov neposredno po obsevanju oziroma tri tedne po njem.

Rezultati

Po prvem obsevanju 20 bolnikov z ionizirajočimi žarki se je vranica zmanjšala pri 13 bolnikih (65%), pri ponovnih 15 obsevanjih šest bolnikov pa se je vranica zmanjšala v 9 primerih (60%).

Po 35 obsevanjih 20 bolnikov z ionizirajočimi žarki se je vranica v 22 primerih (63%) zmanjšala, od tega v 8 primerih (23%) ni bila več tipljiva, v 14 primerih (40%) pa se je zmanjšala za več kot polovico od velikosti, ki je segala pod rebri lok.

V 13 primerih (37%) nismo dosegli zelenega učinka (tab. 1). Pri bolnikih s KLL, ki smo jih prej zdravili na drugi način je bilo obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki uspešno pri šestih bolnikih (85%), pri prej nezdravljenih pa pri sedmih bolnikih (53%). Dva bolnika s KLL smo obsevali petkrat. Pri enem je bilo vseh pet obsevanj uspešnih, presledek med obsevanji pa povprečno leto in pol, medtem ko so bili nekajkratni poskusi zdravljenja s klorambucilom neuspešni. Pri bolnici, ki smo jo obsevali petkrat, pa so bila uspešna le prva tri obsevanja z ionizirajočimi žarki. Tudi pri bolniki s KLL, ki smo mu obsevali vranico štirikrat, so bila uspešna le prva tri obsevanja. Enega bolnika smo obsevali trikrat, vendar niti enkrat obsevanje ni bilo uspešno. Neuspešno pa je bilo tudi zdravljenje s citostatiki.

Bolečina v vranici se je zmanjšala po obsevanju vranice z ionizirajočimi žarki v desetih primerih s KLL, v dveh pa ne.

Povečane bezgavke od 0,5 do 6 cm premera smo ugotovili v vratu,

Tab. 1. Izsledki obsevanja vranice z ionizirajočimi žarki.

Tab. 1. Response to splenic irradiation.

	UZ ST	DUZ PST	NZ UT	Štev. primerov No. cases
Vranica Spleen	8 (23%)	14 (40%)	13 (37%)	35
Bezgavke Lymph nodes	3 (23%)	2 (15%)	8 (62%)	13
Štev. limfocitov Lymphocyte count	12 (34%)	15 (43%)	8 (23%)	35
Konc. hemoglobina Haemoglobine level	3 (18%)		13 (82%)	16
Štev. trombocitov Platelet count	4 (25%)		12 (75%)	16

UZ – Uspešno zdravljenje: Vranica in bezgavke niso več tipljive, število limfocitov v krvi se zmanjša pod 5×10⁹/L, koncentracija hemoglobina se poveča nad 100 g/L, število trombocitov v krvi se poveča nad 100×10⁹/L.

ST – Successful treatment: Spleen and lymph nodes were not palpable any more, peripheral blood lymphocyte count decreased below 5×10⁹/L, haemoglobin level increased above 100 g/L, platelet count in blood increased above 100×10⁹/L.

DUZ – Delno uspešno zdravljenje: Vranica in bezgavke se zmanjšajo za več kot polovico, število limfocitov v krvi se zmanjša pod 10×10⁹/L.

PST – Partly successful treatment: Spleen and lymph nodes were reduced for more than a half of their previous size, peripheral blood lymphocyte count decreased below 10×10⁹/L.

NZ – Neuspešno zdravljenje: Vranica in bezgavke se zmanjšajo za manj kot polovico ali pa ostanejo nespremenjene, število limfocitov v krvi se ne zmanjša, koncentracija hemoglobina se ne poveča, število trombocitov se ne poveča.

UT – Unsuccessful treatment: Spleen and lymph nodes were reduced for less than a half or remained unchanged, peripheral blood lymphocyte count did not decrease, haemoglobin level and platelet count did not increase.

pazduhah in dimljah v 13 primerih bolnikov s KLL. Po obsevanju vranice z ionizirajočimi žarki so v treh (23%) primerih povsem izginile, v dveh (15%) so se delno zmanjšale, v osmih (62%) primerih pa so ostale nespremenjene (tab. 1).

Število limfocitov se je zmanjšalo pod 10×10⁹/L v 27 primerih (77%), pri osmih primerih (23%) pa se ni bistveno zmanjšalo. Pred obsevanjem je bila koncentracija hemoglobina manjša od 10 g/L v 16 primerih. V treh primerih (18%) se je po obsevanju z ionizirajočimi žarki popravila, v drugih 13 primerih (82%) pa se ni. V 16 primerih je bilo število trombocitov v krvi pod 100×10⁹/L. V štirih primerih (25%) se je po obsevanju z ionizirajočimi žarki število zvečalo, v drugih 12 primerih pa se ni.

Pri vseh bolnikih, pri katerih se je zvečala koncentracija hemoglobina in število trombocitov, se je po obsevanju z ionizirajočimi žarki vranica zmanjšala in tudi število limfocitov v krvi.

Celokupna doza ionizirajočih žarkov je bila 200–2075 cGy. Obdobje od konca obsevanja vranice do ponovnega zdravljenja je bilo od 2–24 mesecev, povprečno pa 8,7 meseca.

Pri bolnikih, kjer vranica po obsevanju z ionizirajočimi žarki ni bila več tipljiva ali pa se je zmanjšala za več kot polovico, je trajal učinek obsevanja leto in pol do dve leti (povprečno 18 mesecev), pri drugih bolnikih, kjer je bilo obsevanje le delno uspešno, pa od 2–12 mesecev (povprečno 6 mesecev).

Zapletov med obsevanjem nismo ugotovili.

Razpravljanje

Pri naših bolnikih s KLL se je po 35 obsevanjih z ionizirajočimi žarki tipljivi del vranice zmanjšal pri 63% bolnikov. Podobni so izsledki v literaturi, kjer so dosegli delno remisijo boleznih z zmanjšanjem vranice in prenehanjem bolečine v vranici pri 60–80% bolnikov (4, 5, 9, 6, 10, 7), medtem ko pa so si izsledki glede zmanjšanja povečanih bezgavk in zvečanja koncentracije hemoglobina ter števila trombocitov različni.

Byhardt in Roncadin sta ugotovila zvečanje koncentracije hemoglobina ter števila trombocitov pri večini bolnikov (4, 6), medtem ko so Guiney in sod. (10) ugotovili zvečanje koncentracije

hemoglobina le pri štirih bolnikih od 16, kar je podobno, kot smo ugotovili pri naših bolnikih.

Nekateri avtorji (4, 10) so ugotovili, da je obsevanje z ionizirajočimi žarki uspešnejše pri bolnikih, ki niso bili poprej zdravljeni s citostatiki, vendar pa naši izsledki tega ne potrjujejo.

Odsotnost zapletov po obsevanju z ionizirajočimi žarki pripisujemo temu, ker smo obsevanje zaključili pri številu levkocitov v krvi od $10-15 \times 10^9/L$. Tudi drugi avtorji (9, 6) ne opisujejo hujših zapletov. V posameznih primerih so ugotovili (5, 10, 7) hujšo pancitopenijo in okužbo. Na učinek obsevanja niso vplivali niti celokupna doza obsevanja niti klinično razvojna stopnja, kakor tudi ne anemija ali trombocitopenija pred obsevanjem.

Danes je znano, da je obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki enako učinkovito kot obsevanje celega telesa, spremlja pa ga manj zapletov kot slednji način zdravljenja (4, 5, 9, 6, 7).

Male doze obsevanja delujejo na več načinov. Zaradi večje dovzetnosti malignega kлона limfocitov za ionizirajoče žarke v povečani vranici se po obsevanju organ zmanjša, obenem pa tudi število limfocitov v krvi in v nekaterih primerih tudi v bezgavkah. Pri obsevanju vranice z ionizirajočimi žarki z okoli 1000 cGy se v večji meri zmanjša število limfocitov T-celic zaviralk v vranici, ki delujejo zaviralno na krvotvorno matično celico v kostnem mozgu in zato se popravijo anemija, nevtropenija in trombocitopenija (11).

Zaključki

Obsevanje vranice z ionizirajočimi žarki je učinkovito zdravljenje pri bolnikih s KLL, predvsem pri tistih z veliko vranico, pri tistih,

pri katerih zdravljenje s citostatiki ni bilo učinkovito, in tudi pri tistih, ki niso sposobni za splenektomijo. Učinek obsevanja ni le omejen na povečano vranico, saj se v nekaterih primerih zmanjšajo tudi povečane bezgavke v vratu, pazduhah ter dimljah in popravi anemija ter trombocitopenija, kar izboljša kakovost življenja.

Literatura

1. Černelč P. Kronična limfocitna levkemija. In: Keber D. Zdravljenje notranjih bolezni. Algoritmi odločanja in ukrepanja. Ljubljana: Med Razgl 1993; 11: 18-24.
2. Senn N. Case of spleno-medullary leukemia successfully treated by use of roentgen ray. *Med Res NY* 1903; 63: 281-1.
3. Jamar B. Terapija kroničnih levkemij z vidika radiologa. *Zdrav Vestn* 1958; 27: 278-83.
4. Byhardt RW, Kirkland CB, Wiernik PH. The role of splenic irradiation in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1975; 35: 1621-5.
5. Aabo K, Walbom-Jorgensen S. Spleen irradiation in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Palliation in patients unfit for splenectomy. *Am J Hematol* 1985; 19: 177-80.
6. Roncadin M. Splenic irradiation in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987; 60: 1624-8.
7. Chisesi T, Capnist G, Dal Fior S. Splenic irradiation in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Hematol* 1991; 46: 202-4.
8. Binet JL, Auquier A, Digerio G et al. New prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.
9. Singh AK, Bates T, Wetherley-Mein. A preliminary study of low-dose splenic irradiation for the treatment of chronic lymphocytic and prolymphocytic leukaemias. *Scand J Haematol* 1986; 37: 50-8.
10. Guiney MJ, Liew KH, Quong GG, Cooper IA. A study of splenic irradiation in chronic lymphocytic leukemia. *Int J Radiat Biol* 1989; 16: 225-9.
11. Paule B, Cosset JM, Le Bourgeois JL. The possible role of radiotherapy in chronic lymphocytic leukemia: A critical review. *Radiother Oncol* 1985; 4: 45-54.



Betrion[®] mazilo
mupirocin

**KORAK BLIŽJE IDEALNEMU
ZDRAVLJENJU KOŽNIH OKUŽB**

- * impetigo
- * folikulitis
- * furunkuloza
- * sekundarno okužene dermatoze
- * okužene rane in manjše opekline

Oprema
Tuba s 15 g mazila

Betrion[®] ... dokazan klinični uspeh



PLIVA d.d. ZAGREB
PROGRAM FARMACEUTIKE



Podrobnejša pojasnila dobite v
PLIVA LJUBLJANA d.o.o.
Dunajska 51, Ljubljana

Pregledni prispevek/Review article

ZMRZLINE IN NJIHOVA OSKRBA NA TERENU

FROSTBITE. PREHOSPITAL CARE

Iztok Tomazin

Zdravstveni dom Tržič, Zdravniška podkomisija Gorske reševalne službe Slovenije, 64290 Tržič

Prispelo 1993-11-24, sprejeto 1994-03-15; ZDRAV VESTN 1994; 63: 517-20

Ključne besede: poškodbe zaradi mraza; patogeneza in razdelitev zmrzlin; osrba zmrzlin na terenu

Izvleček – Izhodišča. Zmrzlina je lokalizirana poškodba zaradi mraza. Zanj je značilno zmrzovanje s tvorbo kristalov. Do okvare tkiv privedeta dva mehanizma: 1. Zmrznjenje tkiva. 2. Motnja v preskrbi tkiv s krvjo, ki nastopi zaradi vplivov mraza na žile. Osnovno patofiziološko dogajanje, ki najbolj prizadene tkiva in je najizrazitejša v fazi ogrevanja zmrzlin, je napredujoča žilna tromboza. Opisani so dejavniki tveganja, epidemiologija, razvrstitev glede na stopnjo okvare tkiva, klinične značilnosti, posledice in prognoza zmrzlin.

Zaključek. Od pravilne prve in medicinske pomoči so v veliki meri odvisne končne posledice zmrzlin. Prikazana so osnovna načela zdravljenja zmrzlin s poudarkom na ukrepih, ki so izvedljivi na terenu in v ambulanti splošnega zdravnika. Najpomembnejši začetni ukrep je hitro ogrevanje ob ustrezni analgeziji. Z zmrzlino ravnamo kot z odprto rano. Od zdravil lahko uporabljamo na terenu še antibiotike, nesteroidne antirevmatike, acetilsalicilno kislino, pentoksifilin, heparin, alfa adrenergična zaviralca, od drugih ukrepov pa aktivno razgibavanje prizadetih udov med toplimi kopelmi v blagem antiseptiku, infuzije nizkomolekularnih dekstranov, profilakso proti tetanusu, na velikih nadmorskih višinah pa tudi kisik. V ambulanti splošne medicine lahko dokončno oskrbimo zmrzline I. in II. stopnje. Ker je stopnjo okvare tkiva v prvih dneh po zmrzlitvi dostikrat težko oceniti, je bolje, da nejasne primere zdravimo v bolnišnici. Večino poškodb zaradi mraza lahko preprečimo s preventivnimi ukrepi, predvsem z ustrezno zaščito proti mrazu.

Uvod

Zmrzline (congelationes) so lokalizirane poškodbe tkiv, ki nastanejo zaradi neposrednih in posrednih učinkov mraza na celice, vendar le pri temperaturah ledišča ali pod njim. Ločiti jih moramo od drugih lokaliziranih poškodb zaradi mraza, predvsem od ozeblin (perniones), ki nastanejo zaradi ponavljajočega se izpostavljanja delov telesa nizkim temperaturam, ki pa so višje od ledišča, in od rovoškega stopala (Trenchfoot), ki nastane v zelo vlažnem okolju pri temperaturah nad lediščem.

V mrzlem okolju telo ohranja toploto jedra, prekrvljenost obrobja pa se zmanjša. Zmrzline zato najpogosteje prizadenejo distalne dele udov, ki so najbolj oddaljeni od telesnega jedra in hkrati nimajo večjih mišic, ki bi proizvajale toploto. K nastanku zmrzlin lahko pomembno vplivata tudi splošna podhladitev telesa in mehanske ovire krvnega obtoka do obrobja, na primer s pretesnimi oblačili.

Key words: cold injuries; pathogenesis and classification of frostbite; prehospital treatment of frostbite

Abstract – Background. Frostbite is a localised cold injury characterized by freezing with ice crystal formation. The tissue injury is produced in two ways: 1. Freezing of the tissues. 2. Cold induced obstruction of the blood supply to the tissues. Basic pathophysiological consequence, which is most harmful for the tissues and is greatest during rewarming, is progressive vascular thrombosis. The risk factors, the epidemiology, the classification according to severity of tissue injury, the clinical features, the sequelae and the prognosis of frostbite are described.

Conclusions. Frostbite's sequelae are dependent mostly on proper first aid and initial medical treatment. The main principles of the treatment is presented with special attention on measures at the site of the injury and the treatment in the general practice. The most important initial measure is rapid rewarming with adequate analgesia. The frostbite has to be treated like an open wound. Drug therapy may include the use of antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory agent, aspirin, pentoxifyllin, heparin, alpha-adrenergic blocking agents. Other measures are active exercise of injured parts during warm bath in mild antiseptic, infusion of low molecular weight dextran, tetanus prophylaxis and at high altitude also oxygen. In general practice, there we can cure the Ist and the IInd degree frostbite, but because of difficult early estimation of severity it is better to refer the indistinct cases to the hospital. Most cold injuries are preventable with proper protection against cold.

Dejavniki tveganja

Vplivi okolja: temperatura okolja, hitrost vetra, trajanje izpostavljenosti mrazu, vlažnost okolja in telesnih površin (1, 2).

Dejavniki na strani poškodovanca: kakovost in primernost zaščitnih oblačil, stanje prekrvljenosti ogroženih tkiv, navzočnost sistemskih bolezni, predhodne poškodbe zaradi mraza, pravčasnost in ustreznost medicinske oskrbe (3, 4).

Epidemiologija

Za škodljive učinke mraza so najbolj dovzetni bolniki z motnjami perifernega arterijskega krvnega obtoka, kardioli zaradi vazokonstriktivnega delovanja nikotina, alkoholiki, ljudje, ki so že imeli zmrzline, črnci in ljudje s krvno skupino 0 (4).

V praksi se z zmrzlinami najpogosteje srečujemo pri alkoholikih zaradi njihove splošne zanemarjenosti in nekritičnega izpostavljanja.

ljanja mrazu; pri športnikih in rekreativcih, ki se udeležujejo v mrzlem okolju (smučarji, planinci, alpinisti itn.); pri duševnih bolnikih, pri starejših zapuščenih in slabo prehranjenih ljudeh, pri delavcih in vojakih med terenskim delom v mrzlem okolju, predvsem pozimi (5).

Patogeneza

Do okvare tkiv pri zmrzlinah privedeta dva mehanizma (1, 6):

1. Zmrzovanje tkiva. Znotrajcelični kristalčki ledu, ki mehansko uničijo celice, nastanejo le ob zelo hitrem zmrzovanju, kar pa je v praksi zelo redko. Kristalčki nastajajo predvsem v medceličnih prostorih, kjer zaradi tega nastaja osmotski pritisk. To vodi do znotrajcelične dehidracije, ki prizadene celice bolj kot sam mehanski vpliv tvorbe kristalčkov (7).

2. Pomembnejši mehanizem je motnja v preskrbi tkiv s krvjo, ki nastopi zaradi naslednjih vplivov mraza na žile:

– začetni odgovor tkiva na ohlajanje je vazokonstrikcija, – ob hkratnem ohlajanju celega telesa pride do splošne periferne vazokonstrikcije (ohranjanje temperature jedra),

– temeljno patofiziološko dogajanje pri poškodbi tkiva zaradi mraza je napredujoča žilna tromboza, ki je še bolj kot med zmrzovanjem izražena v fazi ogrevanja zmrzlin. Znano je, da okvara žilnega endotela ne glede na vzrok povzroči aktivacijo hemostaze (8). Ob zmrzovanju tkiva se najprej okvarijo endotelne celice arteriol, kasneje pa še kapilar in venul. Med ogrevanjem zaradi tega pride do zvečane prepustnosti žilnih sten, poveča se viskoznost, zmanjša se volumen in upočasni se pretok krvi. Eritrociti in trombociti se zlepljajo, posledična tromboza pa še dodatno ovira dotok krvi v prizadeta tkiva. Opisano dogajanje privede do hipoksije, anoksije in lokalne metabolične acidoze, ki še bolj okvarjajo endotelij malega žilja. Začarani krog se s tem ohranja in pogloblja, kar lahko privede do popolnega zastoja krvnega pretoka v prizadetem tkivu in posledične nekroze (9, 10). Podrobnosti te napredujoče tromboze še niso v celoti raziskane, ugotovili pa so pomembno vlogo produktov razgradnje arahidonske kisline – tromboksana in prostaglandinov, ki so jih našli v tekočini mehurjev pri zmrzlinah. Za njihov nastanek je potreben encim ciklooksigenaza, katerega inhibirajo aspirin in nesteroidni antirevmatiki (11).

Edini ugodni učinek mraza na tkiva je upočasnen lokalni metabolizem, kar zmanjša občutljivost za hipoksijo in za druge posledice oviranega dotoka krvi.

Klinične značilnosti

Najpogosteje so prizadeti prsti na nogah, ker so v stiku z mrzlo površino (sneg, led, zmrznjena tla ipd.) skozi običajno premočeno in (ali) nezadostno ter pretesno obutev. Na ta način se največ toplote izgublja s kondukcijo, v manjši meri pa tudi z radiacijo, konvekcijo in evaporacijo. Zelo pogosto so prizadeti tudi prsti rok, redkeje pa nos, ušesa in drugi izpostavljeni deli telesa (12).

Simptomi ob nastajanju zmrzlin so lahko zelo različni. Navadno so navzoče parestezije in otrplost. Na začetku pogosto nastopa bolečina. Kasneje ta dostikrat izgine, lahko pride do zmanjšane občutljivosti ali celo do anestezije zmrznjenega dela telesa, kar ima lahko usodne posledice zaradi prepoznega ukrepanja, še posebej če poškodovanec zaradi drugih okoliščin, npr. alkoholiziranosti ali zaposlenosti s kako športno aktivnostjo, na spremembe ni pozoren (13).

Na načrtku težko sklepamo o stopnji okvare tkiva. Tudi pri posamezni zmrzlini je tkivo na različnih območjih različno okvarjeno. Klinična ocena stopnje okvare tkiva je v večini primerov možna od 7 do 14 dni po zmrzovanju. Ločimo povrhnje in globoke zmrzline, podrobneje pa jih delimo v štiri stopnje (2, 13–15).

Prognoza

Odvisna je od narave in obsega zmrzline, od pridružene patologije (hipotermija, zlomi, kronične bolezni ipd.) in od začetne oskrbe,

Tab. 1. Razvrstitev zmrzlin glede na prizadetost tkiva.

Tab. 1. Classification of frostbite according to severity.

Simptomi in znaki Symptoms and signs	
Povrhnje zmrzline Superficial frostbite	
<i>I. stopnja: delno zmrzovanje kože</i> <i>First degree: partial skin freezing</i>	
Eritem, edem, hiperemija Erythema, edema, hyperemia	Prehodno zbadanje in pečenje Transient stinging and burning
Brez mehurjev ali nekroz No blisters or necrosis	Možno mravljinčenje, bolečnost Throbbing and aching possible
Možna deskvamacija kože (5–10 dni kasneje) Possible skin desquamation (5–10 days later)	Možna hiperhidroza Possible hyperhidrosis
	Občutljivost ohranjena Sensation preserved
<i>II. stopnja: zmrzovanje vseh slojev kože</i> <i>Second degree: full thickness skin freezing</i>	
Eritem, znaten edem Erythema, substantial edema	Otrplost, vazomotorne motnje Numbness, vasomotor disturbances
Mehurji z bistro vsebino Vesicles with clear fluid	Bolečine Pain
Globoke zmrzline Deep frostbite	
<i>III. stopnja: zmrzovanje vseh slojev kože in podkožja</i> <i>Third degree: full thickness skin and subcutaneous tissue freezing</i>	
Mehurji s krvavkasto vsebino Hemorrhagic blisters	Sprva neobčutljivost, olesenelost Initially no sensation
Nekroza kože Skin necrosis	Kasneje: trgajoče bolečine Later: shooting pains
Moderosiva diskoloracija Blue grey discoloration	Pečenje, zbadanje, mravljinčenje Burning, aching, throbbing
<i>IV. stopnja: zmrzovanje vseh slojev kože, podkožja in globokih struktur (mišic, kit, kosti)</i> <i>Fourth degree: full thickness skin, subcutaneous tissue, muscle, tendon and bone freezing</i>	
Zmerni edem Little edema	Neobčutljivost, togost No sensation, numbness
Lisasta, temnordeča ali cianotična koža, lahko suha, počrnela, mumificirana Mottled, deep red or cyanotic skin, eventually dry, black or mummified	
Odsotni periferni pulzi No peripheral pulses	

predvsem od načina ogrevanja zmrzlega tkiva. Slab prognostični znak so mehurji, napolnjeni s krvavo vsebino (16). Sivkasta, modrikasta ali črna barva v obdobju po ogrevanju kažejo na težjo okvaro, ne pomenijo pa nujno izgube prizadetih tkiv. Dokončna ocena vitalnosti vseh prizadetih tkiv je običajno možna od enega do treh mesecev po zmrzovanju, včasih pa je na jasno razpoznavanje treba čakati tudi dlje, kar potrjuje stari kirurški rek: »Zmrzovanje januarja, amputacija julija.« (16–18).

Pozitivni prognostični dejavniki: odsotnost splošne podhladitve, hitro ogrevanje zmrzline, kot je opisano pri zdravljenju, zaščita prizadetega predela pred ponovno zmrzovitvijo in okužbo.

Negativni prognostični dejavniki: prisotnost splošne podhladitve, počasno ogrevanje zmrzline (na primer počasno, spontano ogretje v toplejšem okolju), pretirano ogrevanje, ponovno ohlajanje ali celo zmrzovanje po ogrevanju zmrzline. Končni izhod zmrzline je v marsičem odvisen tudi od dokončne bolnišnične oskrbe, ki pa ni predmet tega prispevka (3, 19–22).

Oskrba in zdravljenje zmrzlin na terenu

Če je poškodovanec tudi podhlajen, najprej rešujemo podhladitev, saj je to stanje, ki lahko neposredno ogroža življenje. Šele ko

podhlajenca ogrejemo in zaščitimo pred nadaljnjo izgubo toplote, se lahko lotimo oskrbe zmrzlin (1, 14).

Začetna pozornost velja predvsem zaščititi zmrznjenega dela telesa pred mehanskimi poškodbami in pred nadaljnjimi učinki mraza, pa tudi pred prezgodnjim začasnim ogrevanjem, če obstaja možnost, da bo prizadeto tkivo spet izpostavljeno ohlajanju pred dokončnim ogretjem. S poskusi so dokazali, da sta obseg in stopnja okvare tkiv po ogretju in ponovnem zmrznjenju tkiva bistveno večja, kot bi bila, če bi tkivo ostalo ohlajeno do dokončnega ogretja (19), kar potrjujejo tudi številni primeri v praksi (15, 23). To je razumljivo, če upoštevamo, da do največje okvare tkiva pride med odmrznjenjem in ogrevanjem zmrzline (24).

Ogrevanje

Je osnovni ukrep pri zdravljenju zmrzlin. Povsod po svetu se je uveljavilo hitro ogrevanje, saj je s številnimi poskusi in kliničnimi opažanji dokazano, da je učinkovitejše od počasnega. Hitro ogrevanje skrajša čas izpostavitve tkiva škodljivim učinkom mraza, pospeši kožno vazodilatacijo in omogoči hitrejšo ponovno vzpostavitev krvnega obtoka v prizadetih tkivih (1, 2, 11, 13, 15, 25–28). Danes velja počasno ogrevanje za nelogično in škodljivo, kar utemeljujejo tudi z analogijo z opeklinami – le-te seveda tudi ne okrbimo tako, da opečene predele med prvo pomočjo najprej izpostavimo vročinski noksi, potem pa jih postopoma hladimo. V angleško govorečih deželah je doktrina hitrega ogrevanja zmrzlin v veljavi že skoraj pet desetletij, v alpskih, predvsem nemško govorečih deželah pa se je dokončno uveljavila šele v zadnjem desetletju. Med danes že ovrženimi pomisleki zagovornikov počasnega ogrevanja je bila predvsem bojazen pred hitrim ogrevanjem, ki naj bi v zmrzlem tkivu povzročilo hiter dvig celičnega metabolizma ob akutni anoksiji, kar naj bi povzročilo okvaro celic, izplavljanje anoksičnih metabolitov in obsežnejšo ishemično nekrozo tkiv. Bali so se tudi prehitrega in preobilnega edema in večjih bolečin med hitrim ogrevanjem (29). Zdravniška podkomisija Gorske reševalne službe Slovenije je v svojo doktrino ukrepanja in izobraževanja gorskih reševalcev metodo hitrega ogrevanja zmrzlin sprejela že pred leti, v zadnjem času pa se ta ukrep uveljavlja tudi v doktrini prve pomoči in nujne medicinske pomoči v širšem slovenskem prostoru (30).

Na terenu pa zmrzline ogrevamo le, če poškodovanca ne moremo v kratkem času prepeljati v bolnišnico in če lahko preprečimo ponovno zmrznjenje prizadetega dela telesa. Na terenu tudi ne ogrevamo stopal ali prstov na nogah, če bo moral poškodovani nato sam hoditi, saj po ogretju zmrzlin tega ne bo več sposoben. Pred ogrevanjem moramo odstraniti vse, kar lahko ovira krvni obtok – tesna oblačila, zapestnice, prstane, ure...

Ogrevamo v vodi s temperaturo 40–42 stopinj, ki jo ohranjamo z dolivanjem tople vode, nikakor pa ne z direktnim ogrevanjem posode ali kadi, v kateri namakamo zmrznjeni del telesa. Alternativna metoda, ki jo uporabljajo predvsem ponekod v ZDA, je začetek ogrevanja v vodi s temperaturo 32 stopinj, ki jo postopno segrevajo do 41 stopinj (20). Vodi lahko dodamo blag antiseptik. Ne pozabimo, da zmrznjeni del telesa po potopitvi v vodo le-to precej ohladi. Pri dolžini ogrevanja se ravnamo predvsem po spremembi barve prizadetega dela telesa. Dober znak je zmeščanje tkiva in pojav rožnate ali rdečkaste barve kože. Običajno traja ogrevanje 20 do 40 minut. Nikoli ne ogrevamo s suho toploto, ker je težko nadzirati temperaturo in obstaja večja možnost opeklin (15, 20).

Analgetiki

Aktivno, pogosto pa tudi pasivno ogrevanje običajno spremljajo hude bolečine, zato je priporočljiva hkratna uporaba analgetika. Najprej poskusimo s periferno delujočimi analgetiki, predvsem s salicilati ali nesteroidnimi antirevmatiki, ker imajo poleg analgetičnih tudi druge ugodne učinke, npr. inhibicijo agregacije trombocitov. Če njihov analgetski učinek ni zadovoljiv, lahko dodamo tudi centralno delujoče analgetike, npr. tramal ali morfij (31).

Profilaksa tetanusa

Na mestu je, če bolnik ni cepljen.

Antibiotiki

Večina avtorjev odsvetuje takojšnjo uporabo antibiotikov, če ni očitnih znakov okužbe. Ob okužbi priporočajo široko spektralni antibiotik, npr. cefalosporin 1. generacije (18, 20).

Oskrba zmrzline

Z zmrzline ravnamo kot z odprto rano. Sterilno jo obvežemo z dobro vpojnim materialom tako, da ta čim manj pritiska na tkivo. Zmrznjeni ud imobiliziramo in dvignemo.

Alkohola ne priporočamo kljub njegovemu vazodilatatornemu delovanju. Na terenu je vazodilatacija nevarna zaradi možne podhladitve, potencialno ogrožujoči pa so tudi drugi njegovi, predvsem duševni vplivi. V zdravstvenih ustanovah pa imamo na voljo učinkovitejša in manj škodljiva zdravila.

Dodatno zdravljenje

Na terenu ga izvajamo le, če ni možna skorajšnja oskrba poškodovanca v bolnišnici, na primer na alpinističnih odpravah ali v našem gorskem okolju v okoliščinah, ki ne dopuščajo hitrega transporta v bolnišnico (23).

– Prizadevamo si predvsem za zaščito poškodovanca pred ohlajanjem, še posebej seveda zaščitimo zmrznjeni predel. Posebna pozornost velja zaščititi pred okužbo. Mehurjev na terenu ne prediramo ali odstranjujemo, ker s tem zvečamo možnost okužbe.

– Prepravimo kajenje zaradi vazokonstriktornega učinka nikotina.

– Zelo koristno je čimprejše aktivno razgibavanje zmrznjenih udov – v okviru možnosti, brez manipulacije. Priporočljive so kopeli v blagem antiseptiku, na primer povidon jodidu, segretem na temperaturo 38 stopinj, dvakrat dnevno (20).

– Na večjih nadmorskih višinah, predvsem nad 4000 metri, je eno najpomembnejših zdravil kisik, ker zmanjša s hipoksijo povzročeno periferno vazokonstrikcijo.

– Pomembna je takojšnja rehidracija per os, po potrebi tudi intravensko. Od infuzijskih tekočin so najbolj priporočljivi nizko-molekularni dekstrani (32).

V ambulantni splošne medicine lahko dokončno oskrbimo oziroma zdravimo zmrzline I. in II. stopnje. Ker je stopnjo okvare tkiva v prvih dneh po zmrzlitvi dostikrat težko oceniti, je bolje, da nejasne primere zdravimo v bolnišnici.

Priporočljiva dodatna medikamentna terapija – mnenja o uporabi posameznih zdravil so deljena (1, 2, 11, 13, 15, 20, 23):

– acetilsalicilna kislina (Aspirin, Baludon): priporočljiva je kot analgetik, koristen pa je tudi njen vpliv na funkcijo trombocitov – ireverzibilno inhibira encim ciklooksigenazo, ki je potreben za nastanek tromboksana in prostaglandinov iz arahidonske kisline;

– nesteroidni antirevmatiki (diklofenak, ketoprofen, ibuprofen itd.): imajo analgetski učinek, na trombocite pa vplivajo podobno kot acetilsalicilna kislina, le da je njihova inhibicija ciklooksigenaze reverzibilna;

– pentoksifilin (Trental, Dartelin, Pentilin): zmanjševal naj bi viskoznost krvi, povečeval elastičnost eritrocitov in deloval vazodilatatorno predvsem na periferiji;

– heparin (Frahepan): antikoagulans, ki potencira delovanje fiziološkega antitrombina (antitrombin III);

– alfa adrenergični zaviralci, s katerimi naj bi povzročili »medikamentno simpatektomijo«. Ameriški avtorji priporočajo fenoxibenzamin hidroklorid, ki v Sloveniji ni registriran (20). Pri nas je iz te skupine zdravil najbolj znan prazosin (Vasoflex), v zadnjem času tudi doksazosin (Tonocardin).

Najpogostejše napake pri oskrbi zmrzlin na terenu

– prezgodnje ogrevanje: zmrznjeni del telesa je po ogretju spet izpostavljen nizkim temperaturam, zaradi česar so posledice težje (15, 19, 23);

- masiranje, drgnjenje zmrznjenega predela: na ta način še dodatno poškodujemo zaradi mraza že prizadeta in zelo ranljiva tkiva;
- nesterilna oskrba in pomanjkljiva zaščita zmrzline pred mehanskimi vplivi, npr. pritiskom obutve, oblačil ipd.;
- ogrevanje s suho toploto: nemogoče je vzdrževati optimalno temperaturo, pogosto pride do opeklin.

Tab. 2. *Možne posledice zmrzlin.*Tab. 2. *Possible frostbite sequelae.*

Zvečana občutljivost za mraz Increased cold sensitivity	Vazospastični napadi Vasospastic attacks
Hiperhidroza Hyperhidrosis	Hiperestezija Hyperesthesias
Atrofija mišic Muscle atrophy	Kronična bolečina Chronic pain
Spremenjena barva kože Colour changes of skin	Artritis Arthritis
Ploščato celični rak (redko) Squamous cell carcinoma (rare)	Izguba tkiva Tissue loss
Okvare rastnega hrustanca (otroci) Growth plate abnormalities (children)	

Preventiva

Tudi najvišji vrhovi sveta, na katerih se srečujemo s skrajno nizkimi temperaturami, so bili že preplezani brez zmrzlin ali podhladitev, kar dokazuje, da je večino poškodb zaradi mraza možno preprečiti z ustreznimi ukrepi. Mednje sodijo:

- zaščita pred mrazom (oblačila, obutev, hidracija...). Bistvena je dobra zaščita pred ohlajanjem celega telesa, ne le najbolj izpostavljenih delov,
 - preprečitev mehanskih ovir krvnega obtoka (pretesna oblačila, čevlji, jermeni derez...),
 - opustitev kajenja zaradi vazokonstriktornega delovanja nikotina,
 - prepoved alkohola, ki sicer širi žile, zaradi drugih njegovih učinkov pa pogosto prihaja do zmrzlin in podhladitev,
 - poznavanje nevarnosti (izkušnost, previdnost...),
 - predvidevanje ogroženosti (vremenska napoved...),
 - obvladovanje ukrepov prve pomoči,
 - hitro in pravilno posredovanje zdravstvene službe (23, 34, 35).
- Opisana navodila za ukrepanje na terenu predstavljajo tudi doktrino Zdravniške podkomisije pri Gorski reševalni službi Slovenije.

Literatura

1. Bangs CC. Hypothermia and frostbite. *Emerg Med Clin North Am* 1984; 2: 475-9.
2. Christenson C, Steward C. Frostbite. *Am Family Physician* 1984; 30 (6): 111-5.
3. Ervasti E. Frostbite of the extremities and their sequelae. *Acta Chir Scand* 1962; Suppl 7: 229-34.
4. Sumner DS, Cribble TL, Doolittle WH. Host factors in human frostbite. *Milit Med* 1974; 139: 454-61.
5. Sinks T. Hazards of working in cold weather include frostbite, hypothermia. *Occup Health Safety* 1988; 57: 20-2.
6. Heggors JP, Robson MC, Manavalan K et al. Experimental and clinical observations on frostbite. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 1056-62.
7. Merryman HT. Osmotic stress as a mechanism of freezing injury. *Cryobiology* 1979; 8: 489-500.
8. Handin RI. Bleeding and thrombosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 11th ed. Vol. 1. New York: McGraw Hill, 1987: 266-72.
9. Marzella L, Jesudass RR, Manson PM et al. Morphological characterization of acute injury to vascular endothelium of skin after frostbite. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 67-75.
10. Foray J, Salon F. Casualties with cold injuries: primary treatment. In: Rivolier J, Ceretelli P, Foray J, Segantini P eds. *High altitude deterioration*. Basel: Karger, 1985: 149-58.
11. McCauley RI, Hing DN, Robson MC, Heggors JP. Frostbite injuries: A rational approach based on the pathophysiology. *J Trauma* 1983; 23: 143-7.
12. Mills WJ. Frostbite: a discussion of the problem and the review of an Alaskan experience. *Alaska Med* 1973; 15: 27-47.
13. Washburn B. Frostbite. *Symp. of American Alpine Club*. Boston, 1980: 74-8.
14. Purdue GF, Hunt JL. Cold injury. A collective review. *J Burn Care Rehab* 1986; 7: 331-8.
15. Mills WY. Summary of treatment of the cold injured patient. *Alaska Med* 1983; 25 (2): 33-8.
16. Robson MC, Heggors JP. Evaluation of hand frostbite blister fluid as a clue to pathogenesis. *J Hand Surg* 1981; 6: 43-6.
17. Lapp NL, Juergens JL. Frostbite. *Mayo Clin Proc* 1965; 40: 932-48.
18. Kyosola K. Clinical experience in the management of cold injuries: A study of 110 cases. *J Trauma* 1974; 14: 32-6.
19. Minor TM, Schumacker HB Jr. An evaluation of tissue loss following single and repeated frostbite injuries. *Surgery* 1967; 61: 562-3.
20. Mills WY. Cold injury: a regimen of care. In: *International congress of mountain medicine*. Crans-Montana 1991: 73-3.
21. Foray J, Kalt-Binder F, Lanoye P. Les sequelles des gelures de montagne. *Chirurg* 1975; 105: 37-46.
22. Blair JR, Schatzki R, Orr KD. Sequelae to cold injury in 100 patients: Follow-up study four years after occurrence of cold injury. *JAMA* 1957; 163: 1203-8.
23. Wilkerson JA. Hypothermia, frostbite and other cold injuries. Seattle, Washington: The Mountaineers, 1986: 84-95.
24. Meryman HT. Mechanics of freezing in living cells and tissues. *Science* 1956; 124: 515-21.
25. Malhotra MS, Mathew L. Effect of rewarming at various water bath temperatures in experimental frostbite. *Aviat Space Environ Med* 1978; 49: 874-6.
26. Lange K, Weiner D, Boyd LJ. Frostbite - physiology, pathology and therapy. *N Engl J Med* 1947; 237: 383-9.
27. Lempke RE, Schumacker HB Jr. Studies in experimental frostbite. III. An evaluation of several methods for early treatment. *Yale J Biol Med* 1949; 21: 321-34.
28. Schumacker HB Jr, Lempke RE. Recent advances in frostbite. *Surgery* 1951; 30: 873-904.
29. Hermann G, Schechter DC, Owens JC, Starzl TE. The problem of frostbite in civilian medical practice. *Surg Clin North Am* 1963; 43: 519-36.
30. Kalinšek I. Sprememba koncepta prve pomoči pri zmrzlinah. *Zdrav Vestn* 1989; 58: 290-0.
31. Tomazin I, Zupančič M. Analgezija na terenu s poudarkom na reševanju v gorah. V: Srečanje zdravnikov GRS. »Ažmanovi dnevi«, 1993.
32. Munoth ED, Long DH, Brown RB. Treatment of experimental frostbite with low molecular weight dextran. *J Trauma* 1964; 4: 246-57.
33. Flora G. Secondary treatment of frostbite. In: Rivolier J, Ceretelli P, Foray J, Segantini P. *High altitude deterioration*. Basel: Karger, 1985: 159-69.
34. Vaughn PB. Local cold injury - menace to military operations. A review. *Milit Med* 1980; 145: 305-11.
35. Ward M. Frostbite. *Br Med J* 1974; 1: 67-70.

Pregledni prispevek/Review article

APOPTOZA – PROGRAMIRANA CELIČNA SMRT IN TUMORJI

APOPTOSIS – PROGRAMMED CELL DEATH AND TUMOURS

Andrej Cör, Zdenka Pajer

Inštitut za histologijo in embriologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, p. p. 10, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-12-29, sprejeto 1994-05-17; ZDRAV VESTN 1994; 63: 521-4

Ključne besede: *apoptoza; morfologija; gen bcl-2; tumor; histokemične metode*

Key words: *apoptosis; morphology; gen bcl-2; tumour; histochemical methods*

Izvleček – Izhodišča. Avtorja sta v članku povzela del znanja o apoptozi, zlasti v tumorskem tkivu, ter opozorila na nekatere dileme, ki o programirani celični smrti še vedno obstajajo.

Abstract – Background. This review paper summarises some of the knowledge of apoptosis, especially in the tumour tissues and notices on some dilemmas about programmed cell death.

Metode in rezultati. Apoptoza – programirana celična smrt – je pomemben način odmiranja celic ne le v normalnih, ampak tudi v neoplastičnih tkivih. Odstotek apoptotskih celic se poveča med zdravljenjem tumorja z nekaterimi antineoplastičnimi zdravili. Ključno dogajanje apoptoze, ki se odvija v jedru, je cepitev DNA na fragmente. Gen *bcl-2* in njegov proteinski produkt preprečujeta programirano celično smrt. Morfološko dogajanje v apoptotski celici je enako ne glede na dražljaj, ki je apoptozo povzročil. Nove metode omogočajo prepoznavanje apoptotske celice in temeljijo na dodajanju označenih nukleotidov na koncu fragmentov DNA.

Methods and results. Apoptosis – programmed cell death – is an important way of cell dying not only in normal, but also in neoplastic tissue. Percent of the apoptotic cells increases during tumour treatment with some of the antineoplastic drugs. Basic event of the apoptotic process, which take place in the nucleus, is cleavage of the DNA into nucleosomal fragments. Gen *bcl-2* and its protein product block programmed cell death. Morphological events in the apoptotic cells are the same in all cells irrespective of the stimulus which the apoptosis induces. New methods enable recognition of the apoptotic cells and are based on adding marked nucleotide on the end of the DNA fragments.

Zaključki. Določanje razmerja med proliferacijskim in apoptotskim indeksom bi omogočalo lažje napovedovanje prognoze tumorjev.

Conclusions. Determination of the ratio between proliferate and apoptotic index will probably allowed easier announcement of the tumour prognosis.

Uvod

Velikost celične populacije, pa naj bo ta neoplastična ali ne, je odvisna od ravnotežja med celičnim nastajanjem in celično izgubo. Celična izguba nastane zaradi deskvamacije s telesnih površin ali v lumen telesnih votlin, zaradi migracije celic ali zaradi celične smrti (1).

Apoptoza (apoptosis pomeni po grško odpadanje listja) je postopen, genetsko nadzorovan proces, z vnaprej določenim potekom dogodkov (2). Z apoptozo umre celica na kontroliran način in pri tem očitno sledi nekemu notranjemu programu, zato so jo poimenovali tudi programirana celična smrt. Za razliko od nekroze, ki je posledica ireverzibilnih sprememb v celičnih homeostatskih mehanizmih in prizadane večje število celic, prizadane apoptoza posamezne celice ali majhne skupine celic.

Apoptoza v neneoplastičnih tkivih je v bistvu fiziološka smrt celice. Pomembno vlogo ima v procesu razvoja zarodka (pri oblikovanju tubulov in votlih organov, pri oblikovanju prstov in drugo), pomembna pa je tudi pri uničevanju avtoreaktivnih celičnih klonov limfocitov T med dozorevanjem timusa (3). Celice, ki jih napadejo citotoksični limfociti T in naravne celice ubijalke, propadejo z enakimi morfološkimi znaki, kot jih vidimo pri apoptozi (4). Različni signali lahko povzročijo ali zavrejo apoptozo

v celicah. V nekaterih primerih je to dodatek ali ukinitvev hormonov ali rastnih faktorjev, npr. pri regresiji mlečne žleze po koncu dojenja, regresiji prostate po kastraciji (5), propadu rumenega telesca po menstruaciji, smrti nevronov po ukinitvi ravnega faktorja ter smrti limfocitov po ukinitvi interleukina II (6). Apoptozo lahko inducirajo majhni odmerki obsevanja (7), nekateri virusi, dodatek ali ukinitvev nekaterih kemičnih snovi (retinoidna kislina), nekatera zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju raka (adriamicin), in protitelo, imenovano APO-1 (8). Lahko pa je apoptoza prisotna tudi v mehanizmu delovanja posameznih celic, npr. delovanju citotoksičnih limfocitov T na tarčno celico, pri čemer pa ostanejo limfociti nedotaknjeni. Specifičnost apoptoze v omenjenih primerih je v tem, da je ista celica izhodišče in cilj procesa, kar v nekem smislu spominja na »samomor« celice.

Proučevanje mehanizmov in dogajanj v celici, ki je v procesu apoptoze, je težko, saj prizadane apoptoza posamezne celice, ki so obdane s številnimi »normalnimi« celicami, poleg tega pa je proces izredno kratkotrajen. Najprikladnejši model za proučevanje apoptoze so timociti glodalcev, ker so to celice, ki normalno propadejo tri dni po svojem mitotskem nastanku (9) in ker njihovo fiziološko smrt lahko pospešimo z glukokortikoidi ali z obsevanjem (10). Na ta način lahko dobimo razmeroma homogeno populacijo apoptotskih celic.

Morfološka dogajanja v procesu apoptoze bi lahko razdelili v tri faze (10) (sl. 1):

Faza 1: V apoptotskih celicah se najprej pojavi kondenzacija kromatina v obliki polmesečaste kape na periferiji jedra, zmanjša pa se tudi volumen jedra. Celica izgubi kontakt s sosednjimi celicami, izginejo namreč medcelični stiki in mikrovilusi. Celotna celica se skrči, citoplazmatski organeli se zbijejo tesno skupaj, vendar pa je njihova strukturna integriteta še vedno ohranjena. Mitohondriji ne kažejo nabrekanja in zgostitve matriksa, ki je značilno za spremembe v hipoksični nekrozi. Fokalno je videti dilatacijo cistem endoplazemskega retikuluma in Golgijevega aparata. Membrane dilatiranih cistem se zlivajo s plazemsko membrano in povzročijo nastanek bizarnih oblik celice, kar je vidno z elektronskim mikroskopom.

Faza 2: Ta faza se lahko prekriva s fazo 1. V njej brstijo in se odcepljajo tako deli kondenziranega jedra, kot tudi deli citoplazme v majhna, z membrano obdana apoptotska telesca, ki se sproščajo iz epitelijskih površin, ali pa jih fagocitirajo sosednje celice in/ali makrofagi. Značilno je, da celice v tej fazi še vedno ohranjajo homeostatske mehanizme, nekatere encimske funkcije ter sintezo RNA in proteinov. Celice še nekaj časa kažejo lastnosti živih celic in s tem ohranjene metabolične sposobnosti, kar pokaže test viabilnosti z 2% tripanskim modrilom (5).

Faza 3: V tej fazi pride do progresivne razgradnje preostankov jedrnih in citoplazemskih struktur. Ta proces imenujemo tudi sekundarna nekroza.

Sam proces apoptoze je kratkotrajen, saj lahko v celicah, ki jih je proces zajel, že po 75 minutah opazimo skrčenje celice in tvorbo apoptotskih telesc (2), le-ta pa nato izginejo v 24 urah (11). Vendar pa se morfološki znaki apoptoze pojavijo šele po tako imenovanem latentnem obdobju. Od okoliščin pa je odvisno, ali bo to

latentno obdobje trajalo le nekaj minut ali nekaj ur (12). Točen potek dogodkov v latentnem obdobju še vedno ni znan, čeprav se predvideva, da je v vseh celicah enak ne glede na stimulus, ki je apoptozo povzročil. Ključno dogajanje v tem obdobju poteka v jedru. Gre za delovanje endogene endonukleazne aktivnosti, ki rezultira v cepljenju DNA na fragmente, vendar pa te aktivnosti ne spremlja razgradnja kromatina. Encim, ki je odgovoren za cepljenje DNA, še ni povsem raziskan, zdi pa se, da gre za endogeno endonukleazno aktivnost, ki cepi dvojno verigo DNA, nima pa lastnosti, da bi cepila enojno verigo. DNA je v kromosomu navita okoli histonskih oktamerov tako, da tvori nukleosome, med njimi pa je DNA gola in brez histonskih proteinov. To naj bi bilo mesto, na katero deluje endogena endonukleazna aktivnost. Kaže, da endogena endonukleazna aktivnost cepi predvsem transkripcijsko aktivne dele gena (13).

Kontrolnega mehanizma apoptoze še ne poznamo, zdi pa se, da je to aktiven metaboličen proces, ki se odvija pod kontrolo istih regulacijskih mehanizmov, ki vzdržujejo homeostazo kalcijevih ionov v celicah. V začetku apoptotičnega procesa se namreč poveča intracelularna koncentracija Ca ionov, ob njih pa tudi koncentracija Mg ionov. Vendar povišana koncentracija Ca ionov, čeprav neogibna, ni zadostna za razvoj apoptoze. Vloga Ca in Mg ionov v procesu apoptoze je verjetno v tem, da aktivirajo endogeno endonukleazno aktivnost, ki nato cepi dvojnovijačno DNA. Zanimivo je, da najdemo povišano intracitoplazmatsko koncentracijo Ca ionov ne samo v začetku apoptoze, ampak tudi pri proliferativnem odgovoru celice na rastne faktorje (14). Kako celica ve, kdaj pomeni visoka koncentracija Ca ionov mitogeni, kdaj pa apoptotski signal, še ni pojasnjeno, vendar pa igrajo verjetno pri tem pomembno vlogo tudi drugi signali, ki delujejo na celico, še zlasti signali sosednjih celic.

Značilno je, da se v apoptotski celici še vedno vrši sinteza proteinov, in da je ta za sam proces neogibno potrebna. Če se namreč v celici, v kateri se je pričel proces apoptoze, ustavi sinteza proteinov npr. s cikloheksamidom ali sinteza RNA z aktinomycinom D, se apoptoza zaustavi.

Istočasno s spremembami v jedru nastane zaradi delovanja encima transglutaminaze nekakšna mreža iz citoplazemskih proteinov, s čimer se prepreči izhod fragmentiranega jedra iz celice (2). Še vedno pa ne vemo, kako sosednje celice in makrofagi spoznajo apoptotsko celico oziroma apoptotska telesca ter jih nato tako hitro odstranijo.

Najbolj je presenetilo odkritje, da se lahko celica pred apoptozo tudi zavaruje, in to z ekspresijo gena bcl-2. Ta naj bi nosil zapis za protein, ki je antidot za programirano celično smrt.

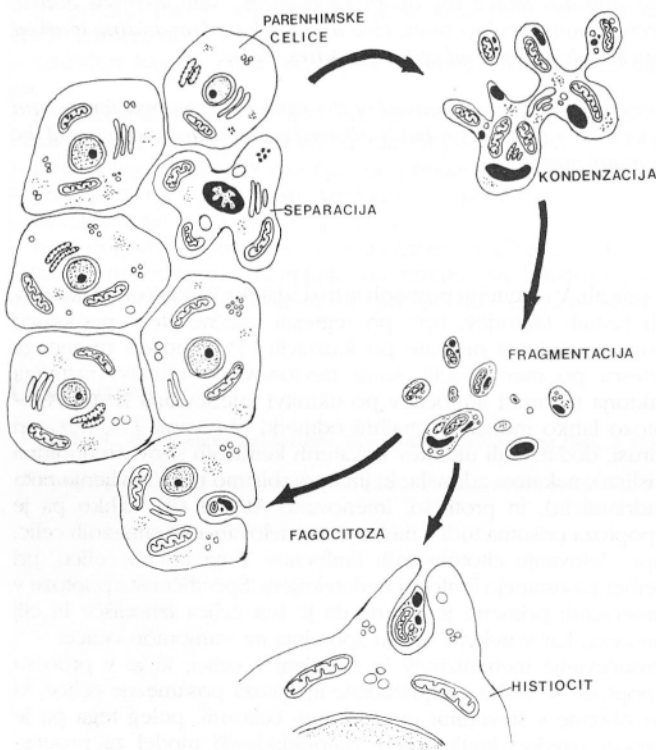
Apoptoza in tumorji

Značilnost tumorjev je, da rastejo in da je njihova rast progresivna. Tumor je kompleksna celična populacija, v kateri celice nastajajo in propadajo. Od ravnotežja med obema dogajanjima pa je odvisno, ali bo tumor rasel ali pa bo nazadoval (sl. 2). Za mnoge tumorje je ugotovljen potencialni podvojitveni čas tumorske rasti (Tp), ki je definiran kot čas, v katerem se število celic v tumorju podvoji, če ni celičnih izgub. Tako imenovani dejanski podvojitveni čas (Td) pa mora upoštevati tudi dejavnik celične izgube (FCI):

$$FCI = 1 - Tp/Td \quad (1)$$

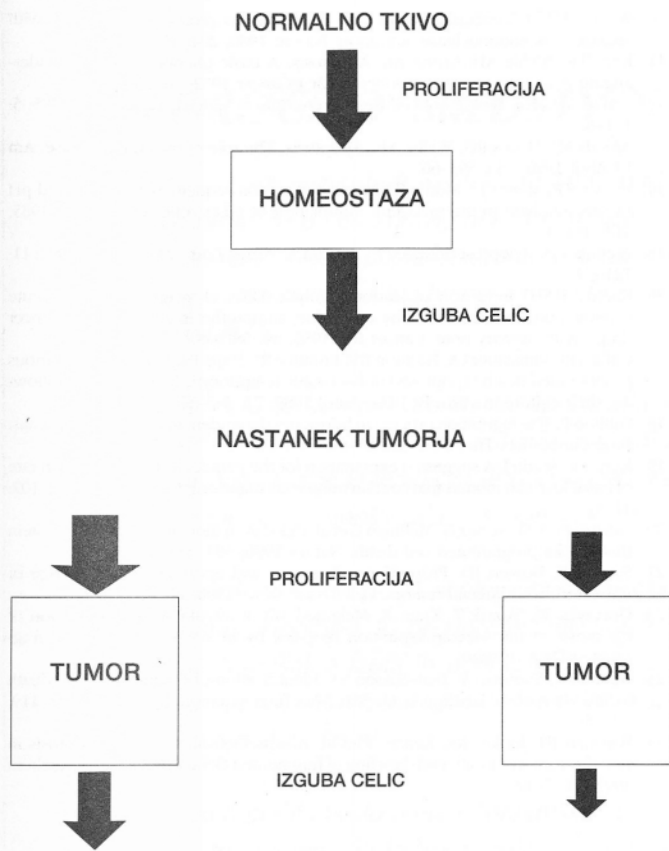
Če ni celičnih izgub, je $Tp=Td$ in je $FCI=0$; če pa je $Td=0$, je FCI neskončno velik. V številnih tumorjih je FCI lahko zelo velik. Značilno za FCI pa je tudi to, da za razliko od drugih parametrov celičnega ciklusa, ki poskušajo biti ves čas konstantni, med tumorsko rastjo progresivno raste (6).

V onkologiji se je zanimanje za smrt celice in s tem za apoptozo v zadnjih letih zelo povečalo, še zlasti zaradi odkritja, da rakave celice pogosto odmirajo v procesu, ki je morfološko povsem enak apoptozi v normalnih, neneoplastičnih celicah, zlasti kot odgovor



Sl. 1. Morfološka dogajanja v procesu apoptoze.

Fig. 1. Morphological features of apoptosis.



Sl. 2. Normalna homeostaza v tkivih z ravnotežjem med celičnim razraščanjem in celično izgubo (zgoraj). Tumor raste bodisi zaradi povečanega razraščanja ali zmanjšane celične izgube (spodaj).

Fig. 2. Normal tissue homeostasis with balanced cell proliferation and cell death (above). Tumour grows because of the increase cell proliferation or decrease cell loss (below).

na antineoplastične agense (15, 16). Pri tem so maligne celice npr. levkemijski limfociti bolj podvrženi apoptozi kot normalni limfociti. Apoptoza se spontano razvije kar v 20% levkemijskih limfocitov bolnikov s kronično limfatično levkemijo (17). Poleg tega pa je prevladalo spoznanje, da vrednost spontane apoptoze v tumorjih, prav tako kot vrednost celičnega razraščanja (toda ravno nasprotno) vpliva na malignost tumorjev. Kvantitativne študije so pokazale, da je apoptoza vpletena v regresijo tumorjev (18) in da je zelo pogosta v tumorjih, kot je npr. bazalnocelični karcinom, v katerem je mitotični indeks razmeroma visok, rast tumorja in propadanje celic z nekrozo pa sta majhni (19).

Nastanek in razvoj raka je posledica delovanja proteinskih produktov dveh skupin genov, imenovanih onkogeni in antionkogeni. Produkti onkogenov stimulirajo celično delitev, produkti antionkogenov pa celično delitev zavirajo (2). Dolgo časa je vladala dilema, ali je gen bcl-2 sploh onkogen. Mnogi so menili, da je onkogen lahko samo gen, ki povzroča razraščanje. Proteinski produkt gena bcl-2 pa preprečuje programirano smrt celice – apoptozo (20). S tem postane celica nesmrtna, kar je ena od lastnosti rakave celice. Odkritje, da čezmerna aktivacija tega gena vodi v nastanek tumorja, kaže na to, da lahko blokiranje celične smrti pomembno vpliva na nastanek tumorja, enako kot spodbujanje celičnega razraščanja.

Gen bcl-2 se nahaja na kromosomu 18. Podobno kot delovanje je tudi lokacija proteinskega produkta, ki ga kodira gen bcl-2, neobičajna. Ugotovili so namreč, da se proteinski produkt gena

bcl-2 nahaja na notranji mitohondrijski membrani (20), kar kaže na pomembno vlogo mitohondrijev pri nastanku apoptoze. Ne ve pa se še točno, na kakšen način ta protein na notranji mitohondrijski membrani deluje.

Na začetku apoptoze se poviša intracelularna koncentracija Ca ionov, ne ve pa se točno, od kod ti ioni prihajajo. Mitohondriji so bogati s Ca ioni in predpostavlja se, da bcl-2 protein blokira sproščanje Ca ionov iz mitohondrijev ter na ta način preprečuje aktivacijo endogene endonukleazne aktivnosti ter s tem nastanek apoptoze (20).

Največ podatkov o genu bcl-2 in o njegovi vlogi pri nastanku tumorjev je bilo odkritih pri B celičnem limfomu. Pri več kot 90% primerov folikularnega B celičnega limfoma najdemo translokacijo med kromosoma 14 in 18 ter s tem fuzijo dveh zelo pomembnih genov, gena, ki kodira težke verige imunoglobulinov, in gena bcl-2. Rezultat je čezmerna ekspresija gena bcl-2, čezmerna sinteza proteina in povečano število limfocitov B ter nastanek folikularnega B celičnega limfoma.

Metode za prikaz apoptoze

S svetlobnim mikroskopom je zelo težko opazovati morfologijo celic, ki so v procesu apoptoze. Vzrokov za to je več. Druge celice s kondenziranim jedrom (mitotične celice, nevtrofilni granulociti) so namreč lahko zelo podobni apoptotičnim celicam. Čas od prvih morfoloških sprememb pa do fagocitoze apoptotskih telesc je izredno kratek. Sarraf in sod. (21) so uspešno opazovali celice v apoptozi v poltankih rezinah in z elektronskim mikroskopom.

Povsem nemogoče pa je pod mikroskopom ugotoviti, ali je celica v latentnem obdobju, ko prihaja do cepljenja DNA. Fragmentacija DNA lahko prikažemo le s pomočjo elektroforeze, ko se prikaže tipična slika lestve na agaroznem gelu. Pomanjkljivost te metode pa je v tem, da ne daje informacij o dogajanju v posamezni celici in ne o histološki lokalizaciji apoptotskih celic (13).

Pretočna citometrična metoda prepoznavanja apoptotskih celic, ki so jo razvili Gorczycki in sod., bazira na označitvi 3'-hidroksilnega konca DNA fragmenta z biotiniziranim nukleotidom s pomočjo eksogene terminalne deoksinukleotidil-transferaze ter detekcijo s pretočnim citometrom. S pomočjo te metode so identificirali apoptotske levkemične celice v periferni krvi bolnikov z levkemijo med kemoterapijo in ugotovili, da se njihovo število poveča z 1-8% med uvedbo terapije na 80% med kemoterapijo (22).

Gavrieli in sod. so leta 1992 opisali metodo, s katero lahko prikažejo apoptotske celice že v fazi fragmentacije DNA na histološki rezini. Metoda bazira na vezavi terminalne deoksinukleotidil-transferaze na 3'-hidroksilni konec DNA fragmenta, kjer nato povzroča sintezo polideoksinukleotidilnega polimera. Z metodo so uspešno prikazali apoptotske celice v tkivih, ki imajo veliko sposobnost obnavljanja (v resicah tankega črevesa, v koži), ter v kulturi timocitov, kjer so apoptozo inducirali z delovanjem glukokortikoidov. Metodo so poimenovali TUNEL (terminal-deoxinucleotidil-transferase mediated d-UTP-biotin nick end labeling) (23).

Wijsman in sod. so leta 1993 opisali metodo »in situ end labeling« (ISEL). Tudi ta metoda temelji na vgradnji biotiniziranega nukleotida na mestu cepitve DNA s pomočjo polimeraze. Metoda je uporabna za prikaz apoptotskih celic na rutinskem patohistološkem materialu, fiksiranem v formalinu in vklopljenem v parafin (24).

Sklep

V zadnjih letih so posvečali veliko pozornost proliferacijskim sposobnostim tumorjev, različnim antigenom, ki nastanejo pri razraščanju, ter vplivu razraščanja na prognozo tumorjev. Nujno je raziskati tudi procese izgubljanja celic. Leoncini in sod. (1) so pokazali, da je mogoče ločiti nizko in visoko maligne ne-Hodgkinove limfome (NHL) s pomočjo apoptotskega indeksa.

Pokazali so, da pri NHL apoptotski indeks korelira z umrljivostjo in da obstaja pri tistih NHL, ki imajo visok proliferacijski indeks, tudi visok apoptotski indeks, torej veliko izgubljanje celic.

Ugotavljanje apoptotskega in proliferacijskega indeksa posameznih tumorjev nam bo dalo pomembne podatke o biologiji tumorjev, predvsem pa bomo lažje napovedali prognozo tumorjev. Z nadaljnjim raziskovanjem gena *bcl-2* in njegovega proteinskega produkta bi lahko odgovorili na vprašanje, ali lahko inhibiramo delovanje gena *bcl-2* in s tem tumorsko celico usmerimo v »samomor«, kar bi bilo veliko koristnejše, kot ubijati jo s kemoterapijo in obsevanjem.

Literatura

1. Leoncini L, Del Vecchio MT, Megha T et al. Correlations between apoptotic and proliferative indices in malignant non-Hodgkin lymphomas. *Am J Pathol* 1993; 142: 755-63.
2. Poljak L, Pavelić K. Programirana stanična smrt i rak. Uloga gena *bcl-2*. In: Molekularna onkologija. Zagreb: Globus, 1992: 121-9.
3. Smith CA, Williams GT, Kingston R, Jenkinson EJ, Owen JT. Antibodies to CD3/T-cell receptor complex induced death by apoptosis in immature T cells in thymic cultures. *Nature* 1989; 337: 181-4.
4. Duvall E, Wyllie AH. Death and the cell. *Immunol Today* 1986; 7: 115-9.
5. Kyprianou N, English HF, Isaacs JT. Programmed cell death during regression of PC-82 human prostate cancer following androgen ablation. *Cancer Res* 1990; 50: 3748-53.
6. Wyllie AH. Apoptosis. *ISI Atlas Science: Immunology* 1988; 1: 192-6.
7. Sellins KS, Cohen JJ. Gene induction by gamma-irradiation leads to DNA fragmentation in lymphocytes. *J Immunol* 1987; 139: 3199-206.
8. Trauth BC, Klas C, Peters AM et al. Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis. *Science* 1989; 245: 301-5.
9. Joel DD, Chanana AD, Cottier H, Cronkite EP, Laissue HA. Fate of thymocytes: studies with ^{125}I -iododeoxyuridine and ^3H -thymidine in mice. *Cell Tissue Kinet* 1977; 10: 57-69.
10. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 1980; 284: 555-6.
11. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57.
12. Wyllie AH. The biology of cell death in tumours. *Anticancer Research* 1985; 5: 131-6.
13. Arends MJ, Morris RG, Wyllie AH. Apoptosis. The role of the endonuclease. *Am J Pathol* 1990; 136: 593-607.
14. Hesketh TR, Moore JP, Morris JDH et al. A common sequence of calcium and pH signals involved in the mitogenic stimulation of eukaryotic cells. *Nature* 1985; 313: 481-4.
15. Hickman JA. Apoptosis induced by anticancer drugs. *Cancer Metast Rev* 1992; 11: 121-39.
16. Kaufman SH. Induction of endonucleolytic DNA cleavage in human acute myelogenous leukemia cells by etoposide, camptothecin and other anticancer drugs. A cautionary note. *Cancer Res* 1989; 49: 5870-8.
17. Collins RJ, Verschuer LA, Harmon BV, Prentice RL, Pope JH, Kerr JFR. Spontaneous programmed death (apoptosis) of B-chronic lymphocytic leukemia cells following their culture in vitro. *Br J Haematol* 1989; 71: 343-50.
18. Gullino P. The regression process in hormone-dependent mammary carcinomas. *Prog Cancer Res Ther* 1980; 14: 85-94.
19. Kerr JFR, Searle J. A suggested explanation for the paradoxically slow growth rate of basal-cell carcinomas that contain numerous mitotic figures. *J Pathol* 1972; 107: 41-4.
20. Hockenbery D, Nunez G, Millman C et al. *Bcl-2* is an inner mitochondrial protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990; 348: 334-8.
21. Sarraf CE, Bowen JD. Proportions of mitotic and apoptotic cells in range of untreated experimental tumors. *Cell Tissue Kinet* 1990; 21: 45-5.
22. Gorczyca W, Tuziak T, Kram A, Melamed MR, Darzynkiewicz Z. Detection of apoptosis in fine-needle aspiration biopsies by in situ end-labeling of fragmented DNA. *V tisku*.
23. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119: 493-501.
24. Wijsman JH, Jonker RR, Keijzer R et al. A new method to detect apoptosis in paraffin sections: in situ end-labeling of fragmented DNA. *J Histochem Cytochem* 1993; 41: 7-12.

SPOROČILO SREDSTVOM JAVNEGA OBVEŠČANJA

Ministrstvo za zdravstvo je 9. septembra 1994 prejelo poročilo komisije, ki je po pooblastilu ministra za zdravstvo proučila potek zdravljenja in okoliščine smrti pokojnega Kristijana Kuharja. Člani komisije so bili prof. dr. Janez Orel, specialist kirurgije - torakalne kirurgije, ki je bil predsednik komisije, as. dr. Andrej Bručan, specialist interne medicine - urgentne medicine in as. dr. Edvard Slaček, specialist kirurgije - travmatologije.

Pri svojem delu je komisija zbrala in upoštevala vso razpoložljivo zdravstveno dokumentacijo. Sestala se je s starši pokojnega Kristijana Kuharja, pa tudi z vodstvom bolnišnice in zdravniki ter sestrami, ki so ga zdravili. Vse, kar je izvedela in je bilo pomembno za razjasnitev strokovne odgovornosti, je v svojem poročilu napisala in upoštevala v svojih zaključkih.

Minister za zdravstvo se je 10. septembra sestal s pokojnikovimi starši, ki so ocenili, da so njihove izjave, razen majhne pripombe, ki bo upoštevana, korektno zabeležene. Istega dne se je minister sestal tudi z direktorjem bolnišnice Izola in obema dežurnima kirurgoma, ki sta pokojnega Kuharja zdravila v prvih urah po sprejemu. Morebitnih pripomb strokovnega kolegija zdravnikov v bolnišnici Izola v tem času iz razumljivih vzrokov še ni.

Po en izvod poročila bodo prejeli Zdravniška zbornica Slovenije, predstojnik Inštituta za sodno medicino, prof. dr. Anton Dolenc, Bolnišnica Izola in odvetnik družine Kuhar, ki je poslal pooblastilo za zastopanje.

Komisija je ugotovila, da je bil Kristijan Kuhar neposredno po poškodbi prepeljan v bolnišnico Izola. Tam ga je dežurni zdravnik takoj pregedal, rane kirurško oskrbel in ga sprejel na opazovanje. Zaradi notranje krvavitve, ki ni bila takoj ugotovljena, se je njegovo zdravstveno stanje slabšalo, bil je premeščen na intenzivni oddelek. Tam so ga oživljali, kar je bilo potrebno tudi med kasnejšo operacijo, po kateri je hudo poškodovani Kristijan Kuhar umrl. Komisija je ugotovila, da bi bilo verjetno možno rešiti njegovo življenje s takojšnjo operacijo in drugimi spremljajočimi zdravstvenimi ukrepi.

Nadaljnji postopek bo s strokovne in stanovske plati prevzela Zdravniška zbornica Slovenije.

Ministrstvo za zdravstvo Republike Slovenije
Minister dr. Božidar Voljč

132. REDNO LETNO SREČANJE SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

Bled, 12.–13. maj 1995

Petek, 12. maj 1995

132. redna letna skupščina Slovenskega zdravniškega društva

Protokolarni del

Otvoritev, izvolitev organov, poročila, razprava o poročilih, volitve častnih članov in druge zadeve

Stanovsko organizacijski del

Sobota, 13. maj 1995

Strokovni del: SPOLNO PRENOSLJIVE BOLEZNI

Matičič M.:	Spolno prenosljive bolezni danes v svetu in doma
Marolt-Gomišček M.:	Spolno prenosljive okužbe s klamidijami
Lunder M.:	Sifilis in gonoreja
Fettich M.:	Pelvične vnetne bolezni kot posledica spolno prenosljivih okužb
Radšel-Medvešček A.:	Spolno prenosljivi herpesvirusi
Rakar S.:	Humani papiloma virusi in onkogenost
Tomažič J.:	Aids kot spolno prenosljiva bolezen

ŠPOŠTOVANE 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 velikosti 2,5 X 3,0 cm** (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 _____

PROGRAM



Medicinska fakulteta - Inštitut za zgodovino medicine
Medical Faculty - Institute for the History of Medicine



Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije
Slovenian Scientific Society for History of Health Culture



Medikohistorična sekcija Slovenskega zdravniškega društva
Slovene Medical Society – Medicohistorical Section



Revija SODOBNOST

SODOBNOST

1. PINTARJEVI DNEVI

Strokovno srečanje medikohistorikov v prostoru

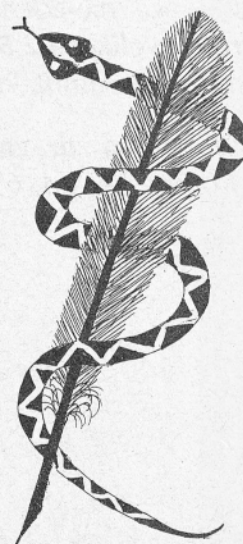
Alpe-Adria

ob 60. obletnici ustanovitve predmeta Zgodovina medicine

SIMPOZIJ

MED MEDICINO IN LITERATURO

14.–15. oktobra 1994 na Medicinski fakulteti v Ljubljani



PROGRAM

MEDIKOHISTORIČNEGA DELA ZNANSTVENEGA SIMPOZIJA

PETEK, 14. OKTOBER 1994

09.00–12.00

Svečana otvoritev

1. **Zupanič-Slavec Z.** (20 min)
Doc. dr. Ivan Pintar – predstavitev življenja in dela
 2. **Glaser E.** (15 min)
Medikohistorična sekcija SZD in Znanstveno društvo za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije, pogonski sili in arhivarja medicinske zgodovinske miselnosti v Sloveniji
 3. **Kocijančič M.** (15 min)
Strokovni, etični in nacionalni pomen predavanj iz zgodovine medicine v dobi ustvarjanja in uveljavljanja popolne Medicinske fakultete v Ljubljani
- Odmor za kavo (20 min)

4. **Štolfa F.** (15 min)
Zbirka starih zobozdravstvenih instrumentov, pripomočkov in opreme v celjskem Muzeju novejše zgodovine
5. **Belicza B., Zagreb** (15 min)
Prof. dr. Lujo Thaller i nastava iz povijesti medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu
6. **Marolt J.** (15 min)
Medicina v antiki kot temelj oziroma prolog njenega nadaljnega razvoja

Razprava in zaključek do 12.00

Odmor za kosilo do 13.45

PROGRAM SIMPOZIJA MED MEDICINO IN LITERATURO

14.00 Slavnostna otvoritev razstave Med medicino in literaturo

Pripravil prof. Jaro Dolar

PETEK, 14. OKTOBER 1994

14.30–19.00

1. **Zupanič-Slavec Z.** (10 min)
Med medicino in literaturo
2. **Rant A.** (10 min)
Zdravnik in umetnost
3. **Zalokar J.** (10 min)
Zdravnik-pisatelj: preseganje, dopolnitev in potrditev poklica
4. **Gröger H., Dunaj** (10 min)
Ernst Freiherr von Feuchtersleben (1806–1849) – pesnik, esejist, psihiater
5. **Glaser E.** (10 min)
Vpliv medicinske miselnosti Theophrastusa Bombastusa von Hohenheima – Paracelsusa na epohalno ustvarjalnost velikega pesnika in misleca J. W. Goetheja v njegovem Faustu
6. **Trstenjak A.** (10 min)
Primarij dr. Rihard Jug (1875–1949)
- Odmor za kavo
7. **Prijatelj A.** (10 min)
Fran Goestl in Franc Derganc sen., zdravnika in pisatelja
8. **Bevilacqua C., Trst** (10 min)
Giuseppe Fortunato Schmutz (Vipava 1811–Trst 1870), zdravnik in pisatelj
9. **Dolenc A.** (10 min)
Inkvizicija in čarovniški procesi po Constitutio Criminalis Theresiana
10. **Hartman B.** (10 min)
Josip Vošnjak, kulturni delavec in politik
11. **Pušnik F.** (10 min)
Medicinsko-zgodovinsko-literarni pomen črtic iz fonda prim. dr. E. Pertla, ki ga hrani Pokrajinski arhiv v Mariboru
12. **Valenti D.** (10 min)
Da ne gre v pozabo. Še nekaj starejših in mlajših zdravnikov v slovenski literaturi
- Odmor za kavo
13. **Jerina-Lah P.** (15 min)
Partizanski zdravniki – pisci sanitetnih enot NOV na Slovenskem
14. **Vulikić V.** (10 min)
Prof. dr. Aleksander Gala in prim. dr. Božena Grosman – partizanska pisateljica
15. **Škrobonja A., Reka** (10 min)
Dr. Ivan Dežman (1841–1873) u hrvatskoj medicini i književnosti 19. stoljeća i njegovo značenje danas
16. **Muzur A., Opatija** (10 min)
Pharmakopeia Krležiana
17. **Predin Š.** (10 min)
Ivan Hubad, magister farmacije, pesnik, prevajalec, urednik, poliglot, Minarikov nagrajenec

18. **Brecej M.** (10 min)
Dr. Danilo Lokar – med življenjem in umetnostjo
19. **Dugački V., Zagreb** (10 min)
Kirurg suptilne duše – Prof. dr. Miroslav Čačković
20. **Fatović-Ferenčič S., Zagreb** (10 min)
Vladimir Jelovšek – liječnik, pjesnik i publicist (1879–1934)

Razprava

20.30 Literarni večer
Dvorana Slovenskega zdravniškega društva, Komenskega 4, Ljubljana

SOBOTA, 15. OKTOBER 1994

9.00–13.00

21. **Kos J.** (20 min)
Podobe sveta v delih literarnih ustvarjalcev medicincev
22. **Virk T.** (10 min)
Razvoj znanosti in literarni motiv
23. **Jurak M.** (10 min)
W. H. Auden in medicina
24. **Javornik M.** (10 min)
Motiv zdravnika v ustvarjalnosti Mihaila A. Bulgakova kot simptom preloma v kontinuiteti kulture
25. **Kmecl M.** (10 min)
Pregleje Zgodbe zdravnika Muznika
26. **Križman M.** (10 min)
Cankarske slogovne prvine in motivika Zagreba v lirični socialni prozi Bogomira Magajne
27. **Grdina I.** (10 min)
Dr. Josip Ipavic – med medicino, glasbo in literaturo
- Odmor za kavo (20 min)
28. **Zupančič B. M.** (20 min)
Medicina in psihoanaliza
29. **Milčinski L.** (15 min)
Oblička norosti
30. **Lunaček M.** (10 min)
Prispevek Vladimirja Bartola k vpeljavi in popularizaciji psihoanalize
31. **Ihan A.** (10 min)
Proti-telo
32. **Krbavčič A.** (10 min)
Dr. med. in mr. ph. Rikard Karba, Šorlijev dr. Sever v Človeku in pol
33. **Rant A.** (10 min)
Dr. Polde Brenčič – zobozdravnik in pesnik
34. **Štolfa F.** (10 min)
Dr. Anton Schwab – med medicino in umetnostjo
35. **Jesenšek M.** (10 min)
Jezik v prvem slovenskem priročniku za babice
36. **Slavec-Zupanič Z.** (10 min)
Dr. Lojz Kraigher – znani literat, manj znani zdravnik, zobozdravnik in vplivna osebnost v družbenopolitičnem življenju

Razprava in zaključek do 13. ure

Vsa predavanja bodo potekala v veliki predavalnici Medicinske fakultete.

Vljudno vabljeni!

- Simpozij so omogočili:**
- *Ministrstvo za znanost in tehnologijo*
 - *Ministrstvo za kulturo*
 - *Kemofarmacija*
 - *Medicinska fakulteta*
 - *Bayer Pharma*
 - *Državna založba Slovenije*
 - *Krka*

PEDIATRIČNA SEKCIJA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

prireja

I. SLOVENSKI PEDIATRIČNI KONGRES z mednarodno udeležbo

Bled, 13. do 15. oktobra 1994, Festivalna dvorana

PROGRAM

Četrtek, 13. oktober 1994

Otvoritev kongresa

Otrok, družina, pediater

Moderator: prof. dr. Marjan Prodan, dr. med.

Koncert in sprejem za udeležence kongresa

Petek, 14. oktober 1994

Adolescenca

Moderator: prof. dr. Ciril Kržišnik, dr. med.

Koncert v blejski cerkvi

Slavnostna večerja

Sobota, 15. oktober 1994

Pediatrična nefrologija – nekatere novosti

Moderator: doc. dr. Alojz Gregorič, dr. med.

Prijave sprejema pisarna kongresa pisno ali na telefon (061) 132-42-61, int. 262. Kotizacija za kongres znaša 35.000 SIT, od 1. 10. 1994 pa 40.000 SIT. Kotizacijo plačate pred pričetkom kongresa ali nakažete na žiro račun št. 50101-678-48620, s pripisom: »SZD za Pediatrični kongres«, ter potrdilo o plačani kotizaciji predložite ob registraciji.

V ceno kotizacije je vključena cena revije Slovenska pediatrija s predavanji s kongresa ter družabni program.

Rezervacije za nastanitev na Bledu v času kongresa sprejema agencija Albatros.

Zdravniška zbornica Slovenije priznava udeležbo na I. slovenskem pediatričnem kongresu kot strokovno izobraževanje in jo upošteva pri podaljševanju licenčne listine.

Naslov pisarne I. slovenskega pediatričnega kongresa: **Pediatrična sekcija**
I. slovenski pediatrični kongres
soba 1207
Dunajska c. 21
61000 Ljubljana
tel.: (061) 132-42-61 int. 262

**SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
SEKCIJA ZA PREVENTIVNO MEDICINO**

vljudno vabi na

I. SLOVENSKI KONGRES PREVENTIVNE MEDICINE
z mednarodno udeležbo

19.–22. oktobra 1994, Festivalna dvorana na Bledu

Vljudno vabljeni k aktivnemu sodelovanju na I. slovenskem kongresu preventivne medicine na Bledu. Namen kongresa je predstaviti mesto in vlogo preventivne medicine včeraj, danes in jutri ter promocijo zdravja skozi pokazatelje zdravstvenega stanja, zdravstveno ekoloških razmer in preobrazbo zdravstvenega varstva. Prikazani bodo dosežki pri izobraževanju, izpopolnjevanju in znanstvenem raziskovanju v preventivni medicini ter zdravstveno informacijski sistem.

Poleg plenarnih predavanj je predvideno še delo po programskih sklopih.

V preddverju dvorane bomo omogočili predstavitve dejavnosti na področju preventivne medicine, inštitutov in proizvajalcev. Strokovno delo bo popestril kulturni program.

PROGRAM

Četrtek, 20. oktobra 1994

SVEČANA OTVORITEV

Nagovor pokrovitelja g. Milana Kučana
Pozdravni govori
Kratek kulturni program

STROKOVNI PROGRAM

Preventivna medicina včeraj, danes, jutri
Zdravstvene razmere v Sloveniji
1. Zdravstveno stanje prebivalstva
2. Zdravstveno ekološke razmere
3. Preobrazba zdravstvenega varstva

Petek, 21. oktobra 1994

Izobraževanje, izpopolnjevanje, znanstveno raziskovanje v preventivni medicini
Zdravstveno informacijski sistem

Sobota, 22. oktobra 1994

Nadaljevanje strokovnega dela
Zaključki kongresa

Dokončno vsebino programa in povzetke referatov boste prejeli po pošti ali ob registraciji.

Predsednik sekcije:
Dominik Komadina

Predsednica organizacijskega odbora:
Metka Macarol-Hiti

DELOVNA SKUPNOST ALPE-JADRAN

in

**KLINIKA ZA ENDOKRINOLOGIJO IN BOLEZNI PRESNOVE
KLINIČNI CENTER V LJUBLJANI**

organizirata 22. 10. 1994 v Rogaški Slatini

4. UČNO DELAVNICO O SLADKORNI BOLEZNI

Glavni temi strokovnega programa: **1. Edukacija sladkornih bolnikov**
2. Diabetična noga

Vzporedno bo potekal strokovni del, namenjen medicinskim sestram, z isto tematiko, vendar z večjim poudarkom na praktični izvedbi. Pogovorni jezik bo angleški. Če bo potrebno, bomo določene dele sprotno prevajali v italijanščino, madžarščino in nemščino.

Kotizacija: zdravniki – 100 DEM (v tolarski protivrednosti)
medicinske sestre in ostali – 50 DEM (v tolarski protivrednosti)

Vse dodatne informacije dobite v tajništvu Klinike za endokrinologijo in bolezni presnove, Klinični center v Ljubljani.
Telefax: 061 13-22-270, telefon: 061 13-22-270

XV. MEMORIALNI SESTANEK PROFESORJA JANEZA PLEČNIKA

bo v četrtek in petek, **1. in 2. decembra 1994** v veliki predavalnici Medicinske fakultete v Ljubljani, Korytkova 2.

Strokovna tema jubilejnega spominskega srečanja, ki sovpada s 75-letnico Univerze in Medicinske fakultete, bo »**Tumorji ledvice**«.

V petek, **2. decembra 1994** ob 19.00 uri bo v Narodnem muzeju v Ljubljani, Prešernova 20, slavnostni tradicionalni **koncert zdravnikov**. Vstop prost. Vljudno vabljeni.

ZDRAVSTVENI DOM NOVO MESTO

potrebuje

4 ZDRAVNIKE SPLOŠNE MEDICINE

z možnostjo specializacije

Informacije:

Tajništvo oz.
direktor ZD Novo mesto

OE ZD RADOVLJICA, ZDRAVSTVENA ENO- TA BLED

Mladinska c. 1

razpisuje

prosto delovno mesto

zobozdravnika

za nedoločen čas za delo v šolski zobni ambulanti

Od kandidatov pričakujemo, da izpolnjujejo naslednje pogoje:

- diploma medicinske fakultete – smer stomatologija
- opravljen strokovni izpit

Vse dodatne informacije lahko dobite v tajništvu Zdravstvene enote Bled, telefon (064) 741 400.

ORTOPEDSKA KLINIKA

in

KATEDRA ZA ORTOPEDIJO

Zaloška c. 9, Ljubljana

organizirata

XII. ORTOPEDSKE DNEVE

28. in 29. oktobra 1994 v veliki predavalnici Medicinske fakultete, Korytkova 2, Ljubljana

BOLEZNI IN POŠKODBE KOLENA

PROGRAM

Petek, 28. 10. 1994 ob 15.30

S. Herman
V. Antolič
B. Koritnik
J. Brecelj
L. Šimnic
R. Stok
V. Pavlovčič
M. Splihal
M. Kralj

Uvod
Anatomija in biomehanika
Klinični pregled kolena
Bolezni otroškega kolena in diferencialna diagnoza
Poškodbe meniskusov
Poškodbe kolenskih vezi
Sindrom sprednje bolečnosti kolena (anterior knee pain)
Konzervativno zdravljenje artroze kolena
Zdravljenje kolenske artroze s korektivnimi osteotomijami

Sobota, 29. 10. 1994 ob 18.00

F. Vrevc
J. Popovič
A. Tomažič
D. Radosavljevič
M. Ponikvar
M. Čuček-Pleničar, J. Kurnik, B. Baebler
S. Herman

Posttravmatske deformacije kolenskega sklepa
Endoprotetika kolenskega sklepa
Revmatoidni artritis in ostala vnetja kolenskega sklepa
Rehabilitacija
Aseptične nekroze v predelu kolena
Tumorji v predelu kolena
Ortopedske bolezni kolena in delazmožnost

Udeležbo na XII. Ortopedskih dnevih bo Zdravniška zbornica upoštevala pri podaljšanju zdravniške licence.

Kotizacija za dvodnevno srečanje je v predprijavi (do 15. 9. 1994) 90 DEM v tolarški protivrednosti po srednjem tečaju Banke Slovenije na dan vplačila, po 15. 9. 1994 pa 110 DEM.

Vsak udeleženelec s plačano kotizacijo bo prejel zbornik predavanj - Ortopedska problematika kolenskega sklepa.

Organizator bo iz zneska kotizacije poravnal takso Zdravniški zbornici za podaljšanje licence.

Kotizacijo nakažite na račun št. 50103-678-78144, Ortopedsko-travmatološka sekcija z oznako Ortopedski dnevi 1994.

Rezervacijo za nočitev sprejema Hotel Turist, tel. 061/1322-343, fax: 061/319-291.

PSIHIATRIČNA BOLNIŠNICA BEGUNJE

pripravlja

28. in 29. oktobra 1994

strokovno srečanje zdravnikov z delovnim naslovom

DILEME OB NEPROSTOVOLJNI HOSPITALIZACIJI

PROGRAM

Petek, 28. oktobra 1994

- 13.00 Registracija udeležencev
 14.00 **Janez Romih:** Pozdrav udeležencem in uvodne misli
Lev Milčinski: Etični problemi neprostoVOLjne hospitalizacije
Aleš Galič: Pravna ureditev postopka za pridržanje v psihiatričnih bolnišnicah
Vukosav Žvan: Bolezenska stanja, ki najpogosteje zahtevajo hospitalizacijo proti volji bolnika
Gustav Hofmann: NeprostoVOLjna hospitalizacija – prikaz situacije v Avstriji
 17.00 Razprava ob okrogli mizi
 20.00 Večerja v gostilni Avsenik v Begunjah

Sobota, 29. oktobra 1994

- 08.30 **Mitja Mohor:** Hospitalizacija proti volji bolnika – dilema v splošni ambulanti
Terezija Zorko: Varstvo pridržane osebe – sodna kontrola
Slavko Debelak: Vloga in naloge policije pri izvajanju neprostoVOLjne privedbe osebe v psihiatrično bolnišnico
Andrej Žmitek: Kazuistika neprostoVOLjnih hospitalizacij v PBB v 1993
David Brandon: Projekt zagovorništva
 Odmor s prigrizkom
 Razprava ob okrogli mizi

Predavanja bodo v angleščini in slovenščini.

Kotizacija za srečanje znaša 7.000,00 SIT. Udeleženci naj kotizacijo nakažejo na ŽR Psihiatrične bolnišnice Begunje št. 51540-603-31525 ali naj vplačajo ob registraciji. Organizator bo iz zneska kotizacije poravnal prispevek Zdravniški zbornici Slovenije, ki bo srečanje upoštevala pri podaljševanju zdravniških licenc.

Vsi registrirani udeleženci bodo naknadno prejeli zbornik predavanj. V kotizaciji je všteti tudi prigrizek v odmoru in skupna večerja 28. oktobra 1994.

Dodatne informacije in prijave sprejemamo na naslov:

ANDREJ ŽMITEK
 Psihiatrična bolnišnica Begunje
 tel.: 064-733-315

Pregledni prispevek/Review article

SEPTIČNI ŠOK PRI OTROCIH

SEPTIC SHOCK IN CHILDREN

Maja Arnež

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

Prispelo 1993-11-16, sprejeto 1994-02-21; ZDRAV VESTN 1994; 63: 525-31

Ključne besede: sepsa; endotoksin; mediatorji sepse; kortikosteroidi; imunoterapija

Key words: sepsis; endotoxin; mediators of sepsis; corticosteroids; immunotherapy

Izvleček – Izhodišča. Pregledni članek prinaša sodobna spoznanja o patološki fiziologiji, patogenezi, klinični sliki, diagnostiki in zdravljenju septičnega šoka pri otrocih.

Razlaga nove definicije sepse, septičnega sindroma in septičnega šoka.

Obnavna vlogo endotoksina in mediatorjev vnetja pri nastanku bolezni.

Navaja elektrolitske, metabolne, hormonske in hemodinamske zaplete.

Klinično dogajanje v posameznih organih je opisano v predšokovnem stanju, zgodnjem in poznem septičnem šoku.

Posebna pozornost je posvečena delovanju srčno-žilnega sistema.

Abstract – Background. This review article brings modern knowledge in pathophysiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic procedures and therapy of septic shock in children.

New definitions of sepsis, septic syndrome and septic shock are presented and explained.

The role of endotoxin and mediators of inflammatory response in pathogenesis of the disease are dealt with.

Complications in view of electrolyte, metabolic, hormonal and haemodynamic disturbances are discussed.

Clinical events in target organs are described in pre-shock, early and late septic shock.

Most attention is given to the function of the cardiovascular system.

Zaključki. Poudarjena je pomembnost čimprejšnje postavitve diagnoze.

Pri zdravljenju je omenjena možnost uporabe zaviralcev ekso-genih in endogenih mediatorjev sepse.

Conclusions. Underlined is the importance of early diagnosis.

As to the treatment, the use of exogenous and endogenous mediators of sepsis repressors is presented.

Uvod

Sepsa in septični šok ostajata vodilna vzroka zboleznosti in smrtnosti hospitaliziranih bolnikov tako v svetu kot pri nas. Pojavljanje bolezni zadnjih šestdeset let narašča (1).

Povzročitelja dokažemo v 50%. V 30–50% je povzročitelj gram negativna bakterija. Izid bolezni je odvisen od patogenosti povzročitelja in odpornosti gostitelja. Smrtnost ostaja kljub novim antibiotikom in tehnološkemu napredku še vedno med 30–60%, za razliko od ostalih vrst šoka, kjer je 16% (2).

Povzročitelji septičnega šoka so prikazani v tabeli 1 (3).

Izvor gram negativne okužbe so žarišča v trebušni votlini (peritonitis, holecistitis, holangitis, absces), genitourinarnem traktu (pielonefritis, ledvični absces, adneksitis), dihalih (pljučnica, pljučni absces) in koži (perianalni absces, pilonidalni sinus).

Izvor gram pozitivne okužbe so koža, sluznica, prebavila in okuženi umetni materiali v telesu.

Sepsa je pogostejša pri bolnikih z malignimi boleznimi, imunsko pomanjkljivostjo, sladkorno boleznijo, kronično ledvično in jetrno boleznijo, poškodovancih ali bolnikih z opeklinami, bolnikih, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, se zdravijo v enotah za intenzivno terapijo, imajo uvedene intravenozne in intraarterijske linije, ventrikulo-atrialne ali ventrikulo-peritonealne prelive,

umetne zaklopke in srčne vzpodbujevalce, so intubirani in umetno ventilirani. Redkeje se bolezen pojavi pri predhodno zdravem organizmu.

Bone s sodelavci je podal definicije naslednjih pojmov: bakteriemija, sepsa, septični sindrom, zgodnji in pozni septični šok ter multiorganska odpoved (4). Ne gre za med seboj različne bolezni, temveč za stopnje ene in iste bolezni, ki so posledica skupnega patofiziološkega dogajanja.

Definicije septičnega šoka

Navajamo definicije septičnega šoka, povzete po Bonu in prirejene za otroke.

Bakteriemija je prisotnost bakterije v krvi. Dokažemo jo s pozitivno hemokulturo.

Sepsa je klinično dokazana okužba, z znaki sistemskega odgovora organizma na okužbo. Ti znaki so:

– hipertermija (nad 38,4°C rektalno) ali hipotermija (pod 36°C rektalno),

– tahikardija (dojenčki nad 160 utripov/min, mali otroci nad 150/min, večji otroci in odrasli nad 90/min oziroma nad 95. percentilo za starost),

- tahipneja (dojenčki nad 60 vdihov/min, mali otroci nad 50/min, večji otroci in odrasli nad 40/min, pri spontanem dihanju).
- Sindrom sepse je sepsa z motnjami perfuzije organov. Prisoten mora biti vsaj eden od naslednjih akutnih znakov hipoperfuzije:
 - motnja zavesti (po Glasgow koma lestvici padec števila točk za tri točke od prvotnega števila točk),
 - oligurija (diureza pod 0,5 ml/kg/uro, zadnje štiri ure),
 - laktat v serumu nad zgornjo normalno vrednost,
 - metabolna acidoza (pH krvi pod 7,28),
 - hipoksemija (paO₂ pod 10,0 kPa, cianoza, brez osnovne pljučne ali srčne bolezni!),
 - kapilarni povratek krvi nad tri sekunde.

Zgodnji septični šok je sindrom sepse s hipotenzijo (dojenčki sistolični arterijski krvni tlak [AKT] pod 65 mmHg, otroci pod 75 mmHg, večji otroci in odrasli pod 80 mmHg, oziroma pod 5. percentilo za starost), ki traja manj kot eno uro in ga uspešno pozdravimo z nadomeščanjem tekočine in/ali zdravili. Hipotenzija ni posledica antihipertenzivnih zdravil, bolezni srca, hipovolemije ali pljučnih embolizmov!

Pozni septični šok je sindrom sepse s hipotenzijo, ki traja dalj kot eno uro, ne reagira na tekočinsko zdravljenje in zahteva vazopresorna zdravila v visokih odmerkih.

Multiorganska odpoved je katerakoli kombinacija diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), adultnega respiratornega distresnega sindroma (ARDS), akutne ledvične odpovedi, jetrne, srčne odpovedi ali motenj v delovanju centralnega živčevja in septičnega dogajanja.

Ekperimentalni model sepse je prikazan v sliki 1 (modificirano po Bonu).

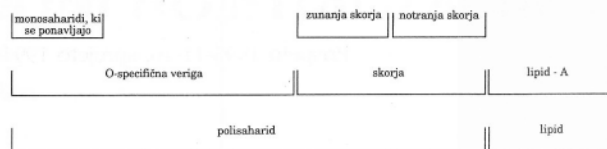
Virulentnost povzročitelja sproži prek mediatorjev vnetja po patofiziologiji in klinični sliki napredujoče dogajanje, ki ga ponazarja ekperimentalni model sepse. Gre za eno in isto bolezen, ki napreduje po stopnjah. Vsaka naslednja stopnja je posledica novega dogajanja v patofiziologiji. Pride do novega kliničnega znaka, ki je za to stopnjo značilen, jo razlikuje od prejšnje in dodatno zmanjšuje uspešnost zdravljenja.

Patofiziologija septičnega šoka

Patofiziološke spremembe, značilne za septično dogajanje, sproži mikroorganizem v krvi ali njegovi produkti, ki nastajajo v žarišču okužbe. Dogajanje nastane zaradi sproščanja endotoksina iz gram negativnih bakterij ali sestavin celične stene gram pozitivnih bakterij. Sprožilci septičnega dogajanja so tudi različni eksotoksini

(eksotoksin A *Pseudomonas aeruginosa*, toksin stafilokoknega sindroma toksičnega šoka) (5).

Endotoksin (lipopolisaharid, LPS) je del zunanje celične stene gram negativnih bakterij. Sestoji iz zunanje polisaharidne O-verige, ki je serotipno specifična, povezane z oligosaharidi skorje, ki so strukturno podobni pri večini gram negativnih bakterij. Skorja sestoji iz zunanega in notranjega dela. Na njen notranji del se veže lipid A, ki je odgovoren za večino toksičnih učinkov endotoksina (sl. 2).



Sl. 2. Zgradba endotoksina.

Fig. 2. Structure of endotoxin.

Sepsa, ki jo povzročajo gram negativni povzročitelji, začne s sproščanjem endotoksina v krvi. Endotoksin se veže na specifične receptorje na monocitih in tkivnih makrofagih bodisi neposredno ali pa posredno prek LBP-a (lipopolisaharid binding protein), ki kroži po krvi. Ta stimulira monocite in makrofage k sintezi in sproščanju citokinov, kot so TNF-alfa (tumor necrosis factor, kahektin), IL-1 (interlevkin-1) in IL-6 (interlevkin-6). Primarna vloga teh je obramba, odstranitev endotoksina iz telesa. Citokini povečajo naravno odpornost organizma proti okužbi. Uravnavajo aktivnost citotoksičnih limfocitov in makrofagov ter razraščanje T in B limfocitov ter matičnih celic v kostnem mozgu. Za uspešno obrambo so potrebne ravno pravšnje, fiziološke koncentracije citokinov. Pri daljšem trajanju vnetnega dražljaja ali čezmernem sproščanju citokinov, ki nastane zaradi kasnejšega sproščanja tudi iz drugih celic v organizmu (limfociti, endotelne celice, vnetne celice), se v organizmu aktivirajo številne metabolne, hormonske in vnetne poti. Vse to povzroči sproščanje novih mediatorjev vnetja, kar vodi v stanje metabolne anarhije, ko organizem ni več sposoben nadzirati lastnega vnetnega odgovora.

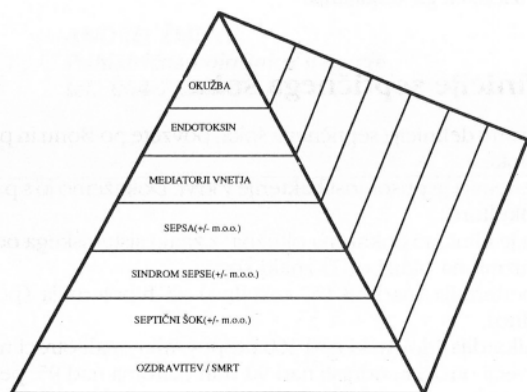
Pomembno obrambno vlogo imajo naravni zaviralci vnetja, kot so EDMF (Endothelin derived relaxing factor), endotelin-1, IL-4 in IL-8, ki se postopoma izčrpajo.

Osrednjo vlogo pri nastanku septičnega šoka pripisujemo TNF-alfa. Razlogov za to je več:

- TNF je povišan v krvi pri večini septičnih bolnikov;
- večina sprožilcev, ki povzročajo sepsa, povzročajo tudi sintezo in sproščanje TNF;
- smrtna doza endotoksina je povezana z visokimi koncentracijami TNF v krvi;
- vbrizganje TNF poslabša potek sepse (padec arterijskega krvnega tlaka, povečana prepustnost žil, povečan pljučni edem);
- vbrizganje protiteles proti TNF prepreči nastanek sepse, sprožene z endotoksinom.

Vendar pa je TNF le nespecifičen mediator vnetja. Visoke koncentracije lahko najdemo pri številnih drugih boleznih, pa tudi pri zdravih ljudeh. Prav tako vsi septični bolniki nimajo povišanih koncentracij TNF v krvi (4, 6–8).

Učinki TNF so naslednji: stimulira sproščanje IL-1, IL-6, IL-8, PAF (platelet activating factor), levkotrienov, tromboksana-A₂, prostaglandinov in celo samega sebe, prek aktivacije makrofagov. Stimulira tvorbo in sproščanje PMN (polimorfonuklearnih levkocitov) v kostnem mozgu in povečuje fagocitozo. Kot endogeni pirogen ima neposredne učinke na termoregulacijski center v hipotalamusu in je odgovoren za porast telesne temperature. Pospešuje adhezijo PMN eozinofilcev, bazofilcev, monocitov in limfocitov na endotelij kapilar prek adhezijskih molekul na njihovi površini. Aktivira klasično pot aktivacije komplementa in koagu-



Sl. 1. Ekperimentalni model sepse (modificirano po Boneu).
M.o.o. – multiorganska odpoved.

Fig. 1. Experimental model of sepsis (modified after Bone).

Tab. 1. Povzročitelji septičnega šoka.

Tab. 1. Etiology of septic shock.

Povzročitelj Organism	okužba doma infection at home	okužba v bolnišnici hospital infection
gram negativne bakterije gram-negative bacteria	Neisseria meningitidis Haemophilus influenzae tip b Escherichia coli Salmonella species	Pseudomonas aeruginosa Enterobacter species Klebsiella pneumoniae Escherichia coli Haemophilus influenzae tip b Serratia marcescens Proteus mirabilis Acinetobacter species Bacteroides species Citrobacter species
gram pozitivne bakterije gram-positive bacteria	Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Streptococcus agalactiae Streptococcus viridans Streptococcus equinus	Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis Streptococcus pneumoniae
anaerobne anaerobic		
glive fungi		
virusi viruses		
paraziti parasites		

lacijski sistem. Neposredno okvarja žilni endotel in povečuje njegovo prepustnost. Stimulira sproščanje ACTH (adrenokortikotropnega hormona), glukagona in insulina. Pod njegovim vplivom se sproščajo vazoaktivne snovi, kot so histamin, kinin in bradikinin.

Posledice delovanja TNF so: vazodilatacija, povečana žilna prepustnost, povečana agregacija trombocitov, tvorba anafilatoksinov C3a in C5a, ki povzročata degranulacijo mastocitov in sproščanje vazodilatatornih mediatorjev, kontrakcija gladkih mišic in povečana sekrecija sluzi. Aktivirani PMN se zlepljajo na žilni endotelij prek specifičnih receptorjev in med seboj prek ligandov. Ob njihovi degranulaciji se sproščajo lizosomski encimi in prosti kisikovi radikali, ki dodatno okvarjajo žilni endotelij, mitohondrije in kolagen. Nastajajo mikroemboli, ki povzročajo okluzije arteriol in motnje perifernega krvotoka.

Aktivirani trombociti okvarjajo endotel prek vazokonstrikcije in aktivacije PMN. PAF pospešuje agregacijo trombocitov in nastaja-

Tab. 2. Mediatorji endotelne poškodbe pri sepsi.

Tab. 2. Mediators of endothelial damage in sepsis.

TNF-alfa, tumor necrosis factor alfa interlevkini, interleukins: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 PAF, platelet-activating factor levkotrieni, leukotrienes: B4, C4, D4, E4 tromboksan A2, thromboxane A2 prostaglandini, prostaglandins: PG-E2, PG-12 interferon gamma granulocyte-monocyte colony – stimulating factor endothelium-derived relaxing factor (EDRF) endothelin-1 komplement, complement: C3a, C5a polimorfonuklearni levkociti, polymorphonuclear cells adhezijske molekule, adhesion molecules: endotelij-levkocitna adhezijska molekula-1, endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 intercelularna adhezijska molekula-1, intercellular adhesion molecule-1 adhezijske molekule žilnih celic-1, vascular cell adhesion molecule-1
trombociti, platelets transformirajoči rastni faktor beta1, transforming growth factor beta 1 bradikinin, bradykinin trombin, thrombin miokard deprimirajoče snovi, myocardial depressant substance beta-endorfini, beta endorphins

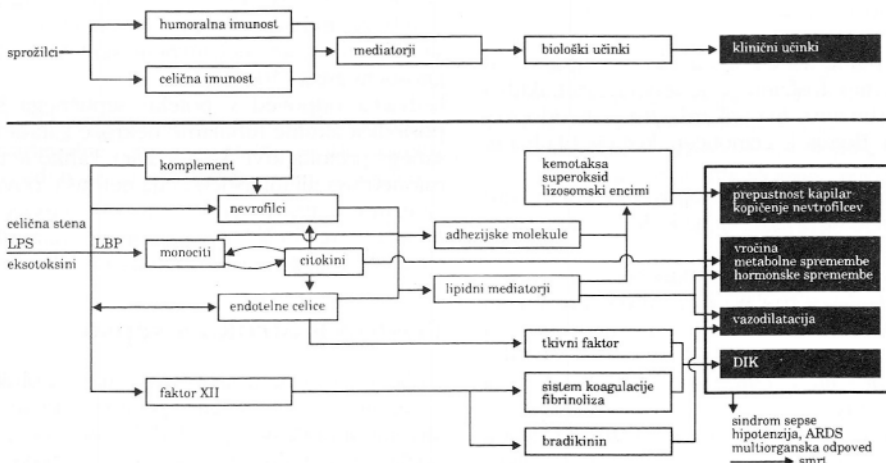
nje trombusov, povečuje prepustnost kapilar in izgubo tekočine iz žilja, zmanjšuje kontraktilnost srca, zavira sistemsko žilno upornost in povzroča sistemsko hipotenzijo, krvavitve iz prebavil in okvaro krvno možganske pregrade.

Okvara žilnega endotela je verjetno posledica medsebojnega delovanja vseh naštetih mediatorjev vnetja (tab. 2).

Septični šok je motnja na nivoju metabolizma in ne le motnja perfuzije tkiv in organov (9). Kljub obilju potrebnih hranil pride paradokso do multiple organske odpovedi in celične smrti. Za vzdrževanje motene porazdelitve hranil ni več potreben začetni okužbeni sprožilec. Pomembno vlogo imajo mediatorji vnetja (sl. 3).

Organizem ni sposoben uporabiti ogljikovih hidratov, maščob in beljakovin kot vir energije za opravljanje življenjsko pomembnih funkcij.

Začetni hiperglikemiji, ki je posledica povečane glukoneogeneze pod vplivom stresnih hormonov (kortizol, glukagon, katehola-



Sl. 3. Model patogeneze septičnega šoka.

Fig. 3. Model of pathogenesis of septic shock.

mini), povečane periferne rezistence na inzulin in motenega vstopa glukoze v celice, sledi hipoglikemija. Zavrto je celično dihanje na nivoju mitohondrijev, kar vodi v anaerobno glikolizo, tvorbo laktata in metabolno acidozo.

Maščobe se pod vplivom kateholaminov razgradijo v proste maščobne kisline, ki se ne morejo transportirati prek mitohondrijske membrane. V jetrih je zavrta sinteza ketonskih teles, ki se zato ne morejo uporabiti kot vir energije.

Mišice potrebujejo za svoje delo energijo. Ker je poraba glukoze in prostih maščobnih kislin motena, pride v mišici do razgradnje lastnih beljakovin do aminokislin. Razvejane aminokisline se porabijo za mišično delo, aromatske aminokisline pa se sproščajo v krvni obtok in potujejo v jetra. Če je delovanje jeter nezadostno, se aromatske aminokisline kopičijo v krvnem obtoku in motijo delovanje centralnega živčnega sistema.

Pomanjkanje energije v obliki ATP (adenozin trifosfat) je kljub zadostni ponudbi substratov za njegovo tvorbo bistvena značilnost septičnega šoka, ki ga loči od vseh ostalih vrst šoka.

Klinična slika septičnega šoka

Klinični znaki sepse so prikazani v tabeli 3 in laboratorijski znaki sepse v tabeli 4.

Glede na motnje v delovanju srca in pljuč delimo septični šok v predšokovno stanje, zgodnji septični šok in pozni septični šok (10).

Predšokovno stanje

Neposredno delovanje endotoksina, endogenih mediatorjev vneta in kateholaminov povzroči povečan srčni izgon, tahipnoe in hiperpnoe. Bolnik hiperventilira. Posledica je respiratorna alkalozna.

Zgodnji septični šok (topli, hiperdinamični)

Osnovna značilnost je vazodilatacija, ki povzroči znižano sistemsko periferno žilno rezistenco, hipotenzijo in povečan srčni izgon. Bolnikova koža je topla in dobro prekrvljena. Zaradi povečane prepustnosti pljučnih kapilar pride do nabiranja proste tekočine v pljučih, nesorazmerja med perfuzijo in ventilacijo in nastajanja desno-levih šantov, s posledično hipoksemijo.

Pozni septični šok (hladni, hipodinamični)

Značilna je povečana sistemska periferna žilna rezistenca. Znižan je minutni volumen srca. Zmanjšani sta perfuzija in oksigenacija tkiv, kar vodi v laktacidozo. Zaradi centralizacije krvotoka je moteno delovanje jeter in ledvic, zato se odvečni laktat ne more odstranjevati iz telesa. Nastane metabolna acidoza. Zaradi povišanega laktata v krvi in hipofosfatemije je zavrta kontraktilna sposobnost prečno progastih mišic in miokarda. Pride do odpovedi levega srčnega prekata. Bolnik je cianotičen, koža je hladna in potna.

Dogajanje vodi v neodzivno hipotenzijo z odpovedjo srca in hitro napredujočo hipoksemijo, ki ne odgovarja na kisik, z znaki ARDS in odpovedjo dihalnih mišic.

Pri nastanku ARDS imajo osrednjo vlogo aktivirani granulociti, ujeti v pljučnih kapilah. Ti sproščajo lizosomske encime in tvorijo proste kisikove radikale. Aktivirajo komplement, ki prek C5a privede do sproščanja prostaglandinov. Nastaja DIK s tvorbo FDP (fibrinski razpadni produkti). Kadar septični šok spremlja ARDS, je smrtnost 80–90% (10).

V poteku septičnega šoka nastajajo hematološke komplikacije, od katerih je najtežja DIK. Intravaskularno se tvori trombin in odlaga fibrin. Porabljajo se koagulacijski faktorji in trombociti. Pride do tvorbe trombusov in posledičnih trombembolij. Zaradi sekundarne aktivacije fibrinolize pride do krvavitev. Koagulogram je

Tab. 3. Klinični znaki sepse.

Tab. 3. Clinical signs of sepsis.

Pogosti Common	Redki Less common
hipertermija, mrzlica, mialgije hyperthermia, rigors, myalgias	hipotermija hypothermia
tahikardija tachycardia	šok shock
bledica pallor	cianoza cyanosis
tahipneja tachypnea	ARDS ARDS
razdražljivost, letargija irritability, lethargy	stupor, koma stupor, coma
zlatenica jaundice	oligurija oliguria
spremembe po koži, očesnem ozadju skin, funduscopic lesions	krvavitev iz prebavil GIT bleeding

ARDS – adultni respiratorni distres sindrom

ARDS – adult respiratory distress syndrome; GIT – gastrointestinal tract

Tab. 4. Laboratorijski znaki sepse.

Tab. 4. Laboratory signs of sepsis.

Pogosti Common	Redki Less common
levkocitoza, pomik v levo leukocytosis, left shift	levkopenija leucopenia
toksične granulacije toxic granules	levkemoidna reakcija leukemoid reaction
eozinopenija eosinopenia	trombocitopenija, DIK thrombocytopenia, DIC
respiratorna alkalozna respiratory alkalosis	metabolična acidoza metabolic acidosis
hipoksemija, znižano železo v krvi hypoxemia, hypoferrmia	anemija anaemia
patološki jetni testi liver function abnormalities	povišani dušični retenti azotemia
hiperglikemija hyperglycemia	hipoglikemija hypoglycemia

DIK – diseminirana intravaskularna koagulopatija

DIC – disseminated intravascular coagulation

patološki na račun trombocitopenije, podaljšanega PTČ (protrombinski čas), PTTČ (parcialni tromboplastinski čas), TČ (trombinski čas) in časa krvavitve, znižanega fibrinogena, faktorja VIII in faktorja V ter zvišanih FDP. Klinični znaki DIK so krvavitve, tromboze, mikroangiopatična hemolitična anemija in šok. Pogostejši je pri gram negativnem septičnem šoku in je slab prognostični znak (10).

Ledvična odpoved v poteku septičnega šoka je najpogostejše posledica akutne tubularne nekroze zaradi hipotenzije in zmanjšanega pretoka krvi skozi ledvici. Lahko je tudi posledica glomerulonefritisa ali intersticijskega nefritisa, povzročene z mikroorganizmom. Pravi vzrok ledvične odpovedi ostane večinoma nepojasnen, ker je ledvična punkcija največkrat kontraindicirana. Hemodinamika septičnega šoka je prikazana v tabeli 4.

Pristop k otroku s sepsom

Kadar imamo pred seboj septičnega bolnika, kljub njegovemu težkemu stanju ne smemo pozabiti na osnovne podatke, kot sta anamneza in klinični pregled. Zanima nas, ali je do okužbe prišlo doma ali v bolnišnici, bolnikovo zdravstveno stanje pred to boleznijo, epidemioška anamneza, prvi bolezenski simptomi in znaki, njihov nastanek (akuten, subakuten, kroničen) in njihovo trajanje do prihoda v bolnišnico.

Tab. 5. Hemodinamika septičnega šoka.

Tab. 5. Hemodynamics of septic shock.

	Predšokovno stanje Preshock	Zgodnji šok Early shock	Pozni šok Late shock
arterijski krvni tlak blood pressure	znižan decreased	normalen, znižan, normal, decreased	močno znižan very decreased
žilna rezistenca vascular resistance	znižana decreased	močno znižana very decreased	normalna, zvišana normal, elevated
minutni volumen srca cardiac output	močno zvišan highly increased	zvišan increased	znižan decreased
odgovor na tekočino volume responsive	zelo dober very good	dober good	ga ni absent
acidobazni status acid-base status	RA RA	RA/MA RA/MA	MA MA

RA – respiratorna alkalozia; MA – metabolična acidoza
RA – respiratory alkalosis; MA – metabolic acidosis

Tab. 6. Kardiovaskularna zdravila pri zdravljenju septičnega šoka.

Tab. 6. Cardiovascular drugs in treatment of septic shock.

zdravilo drug	mehanizem delovanja mechanism of action	odmerek dose
Dopamin Dopamine	alfa in beta agonist alpha and beta agonist	1–20 µg/kg/min
Dobutamin Dobutamine	selektivni beta 1 agonist selective beta 1 agonist	1–10 µg/kg/min
Noradrenalin Norepinephrine	alfa in beta agonist alpha and beta agonist	0,05–1,0 µg/kg/min
Adrenalin Epinephrin	alfa in beta agonist alpha and beta agonist	0,05–1,0 µg/kg/min
Natrijev nitroprusid Sodium nitroprusside	relaksator gladkih mišic smooth muscle relaxans	0,5–8,0 µg/kg/min
Isoproterenol Isoproterenol	beta agonist beta agonist	0,05–0,5 µg/kg/min
Phentolamin Phentolamine	alfa antagonist alpha antagonist	1–20 µg/kg/min
Hydralazin Hydralazine	relaksator gladkih mišic smooth muscle relaxans	0,1–0,5 µg/kg/min

Priprava infuzije kateholaminov pri otrocih:
Preparation of catecholamine infusions in children:

$$1 \mu\text{g/kg/min} = \frac{6 \times \text{telesna teža v kg}}{\text{do } 100 \text{ ml}} = 1 \text{ ml/uro}$$

6 mg x body weight (in kg), added to diluent to make 100 ml; then 1 ml/hr delivers 1 µg/kg/min

ali/or

$$0,1 \mu\text{g/kg/min} = \frac{0,6 \times \text{telesna teža v kg}}{\text{do } 100 \text{ ml}} = 1 \text{ ml/uro}$$

0,6 mg x body weight (in kg), added to diluent to make 100 ml; then 1 ml/hr delivers 0,1 µg/kg/min

Pri hospitaliziranih bolnikih nas posebej zanimajo nedavni posegi, intravenozne in intraarterialne linije, centralni venski katetri, tubusi, urinski katetri, zdravila, ki jih bolnik prejema, zapleti v poteku zdravljenja itn.

Pri kliničnem pregledu iščemo znake sepse, septičnega sindroma in septičnega šoka in vstopno mesto okužbe (koža, sluznice, dihalna, prebavila, sečila).

Laboratorijske preiskave pri sepsi so naslednje:

- kompletna krvna slika,
- število trombocitov,
- reaktanti vnetja (SR, CRP, elastaza, orozomukoid, IL-1, IL-6, TNF),
- koagulogram (PTČ, PTTČ, TČ, čas krvavitve, FDP, Tr, fibrinogen in ostali faktorji koagulacije),
- hepatogram (AST, ALT, bilirubin, γ-GT, alkalna fosfataza, proteingram, protrombin),
- plinska arterijska analiza krvi,

- vrednost laktata v krvi,
- ionogram (elektroliti, sečnina, kreatinin, kalcij, fosfat, magnezij),
- kulture (kri, urin, likvor, iztrebki, izlivi, sputum..., glede na izvor okužbe),
- bris žrela, nazofaringsa, rektuma, rane... na patogene bakterije (aerobne, anaerobne...),
- hitri testi za dokaz povzročitelja (direktni razmaz in barvanje po Gramu, antigeni),
- EKG,
- RTG p. c.,
- ostale preiskave (računalniška tomografija, ultrazvok srca, ultrazvok drugih organov...).

Zdravljenje septičnega otroka

Najboljše zdravljenje je zgodnja prepoznavna sepse. Zdravljenje poteka na treh nivojih:

- ugotavljanje izvora okužbe in odstranitev povzročitelja,
- nadzor in zdravljenje elektrolitskih, metabolnih in hemodinamskih zapletov,
- inhibicija eksogenih in endogenih mediatorjev vnetja.

Izvor okužbe in odstranitev povzročitelja

Antibiotično zdravljenje otroka s sepsom (11, 12):

- ocena kliničnega stanja bolnika in ugotovitev možnega izvora okužbe,
- odvzem materiala za mikrobiološke preiskave,
- zdravljenje z lokalno drenažo in/ali antibiotiki, ki naj bodo širokospektralni, baktericidni in katerih delovanje naj bo sinergistično (terapija izbora: Cefalosporin I. generacije in gentamicin ali Cefalosporin II. generacije in gentamicin, alternativna terapija: Cefalosporin III. generacije in amikacin ali Ureidopenicilin in amikacin ali kinoloni III. [mezlocilin ali imipenem]). S temi kombinacijami pokrijemo gram pozitivne in gram negativne povzročitelje. Pri sumu na mešano okužbo z anaerobi dodamo, razen pri terapiji z mezlocilinom in imipenemom, še metronidazol. Pri znanem izvoru sepse damo monoterapijo, glede na dokazanega povzročitelja in njegovo občutljivost na antibiotik,
- spremljanje kliničnega odgovora na zdravljenje in zmanjšanje stranskih pojavov.

Nadzor in zdravljenje elektrolitskih, metabolnih in hemodinamskih zapletov

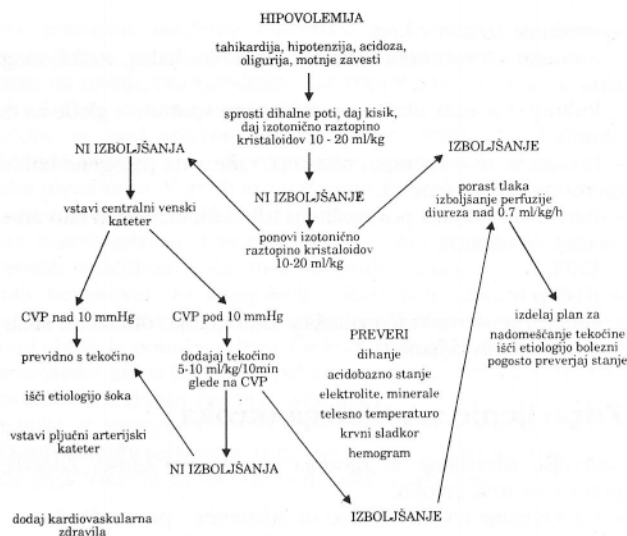
Bolniki se zdravijo v enotah za intenzivno terapijo. Treba jim je zagotoviti zadostno oksigenacijo tkiv in ustvariti pogoje za hemodinamski nadzor (centralni venski kateter, pljučni zagoditveni pritisk, arterijsko linijo).

Nujno je tekočinsko zdravljenje s kristaloidi, koloidi in po potrebi s krvnimi derivati. Pri hipotenziji, rezistentni na tekočinsko zdravljenje in ob zadostnem intravaskularnem volumnu dodamo pozitivna inotropna sredstva (v fazi toplega šoka dopamin in v fazi hladnega šoka dobutamin ali kombinacija obeh zdravil v razmerju 1:2). Če tako zdravljenje ni uspešno, dajemo bolnikom kombinacijo dopamina in noradrenalina (Levophed). Kadar ostane sistemsko žilna rezistenca visoka kljub terapiji s kombinacijo dopamina in dobutamina, jo skušamo znižati z natrijevim nitroprusidom v stalni infuziji (13, 14).

Tekočinsko zdravljenje septičnega šoka je prikazano v sliki 4 in tabeli 8.

Pomembna je korekcija metabolnih motenj, kot so hipoksemija, acidoza, hiperglikemija, hipoglikemija, hiponatremija, hipofosfatemija in hipokalcemija, ki je lahko vzrok za neodzivno hipotenzijo.

Izredno pomembna je podpora dihanja. Zaradi povečanega dihalnega dela, tudi za 30%, bolnik po nepotrebnem porablja kisik in energijo. Zato bolnika v dihalni stiski intubiramo in kontroliramo



Sl. 4. Tekočinsko zdravljenje septičnega šoka.

Fig. 4. Fluid therapy of septic shock.

ventiliramo. Po potrebi mu dodajamo kisik v vdihanem zraku in dodamo PEEP (positive end expiratory pressure). Inspiratorni pritiski naj ne bodo večji od 25 cmH₂O. S hiperventilacijo se borimo proti acidozi, ARDS in možganskemu edemu. Z zmanjšanjem dihalnega dela delno razbremenimo tudi srčno mišico.

Motnje koagulacije korigiramo s svežo zmrznjeno plazmo, koncentriranimi eritrociti, koncentriranimi trombociti in krioprecipitatom. Heparin pri zdravljenju DIK opuščajo zaradi življenjsko nevarnih krvavitev. Indiciran je le pri grozeči gangreni in pljučni emboliji (15).

Kardiovaskularna zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju septičnega šoka, so prikazana v tabeli 6.

Manifestacije sepse, ki zahtevajo specifično zdravljenje, so naslednje:

- temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah: antipiretikin fizikalno hlajenje,
- hipotenzija: nadomestitev volumna, dopamin, nalokson in kisik,
- oligurija, azotemija: tekočina, korekcija elektrolitov, dopamin, dobutamin, diuretik in ukinitev zdravil, ki se izločajo prek ledvic,
- ledvična odpoved: dializa (hemo/peritonealna),
- trombocitopenija: koncentrirani trombociti in ob krvavitvi koncentrirani eritrociti,
- DIK: sveža zmrznjena plazma, koncentrirani eritrociti, koncentrirani trombociti in heparin,
- krvavitev iz prebavil: lavaža, sukcija, koncentrirani eritrociti in antacidi/H₂-blokerji,
- ARDS in odpoved dihanja: umetna ventilacija, PEEP in kortikosteroidi,
- hipoksemija: kisik in umetna ventilacija,
- hiperglikemija: inzulin,
- hipoglikemija: 10% glukoza v stalni infuziji,
- acidoza: bikarbonat.

Inhibicija eksogenih in endogenih mediatorjev vnetja

V svetu vse bolj stopa v ospredje imunoterapija kot dodatna možnost zdravljenja bolnika s sepsom (2, 16-18). Tabela 7 prikazuje eksogene in endogene mediatorje vnetja, vpletene v patogenezo septičnega šoka, njihove zaviralce in mehanizem delovanja teh zaviralcev.

Kortikosteroidi in septični šok

Prijemališče delovanja kortikosteroidov je na različnih nivojih vnetnega dogajanja. Njihovo delovanje je protivnetno, znižajo

Tab. 7. Zaviralci eksogenih in endogenih mediatorjev sepse.

Tab. 7. Inhibitors of exogenous and endogenous mediators of sepsis.

mesto delovanja site of action	terapevtsko sredstvo therapeutic agent	mehanizem delovanja mechanism of action
Endotoksin (LPS)	monoklonalna protitelesa	nevtalizacija lipida A
Endotoxin (LPS)	monoclonal antibodies	neutralization of lipid A
	baktericidni, permeabilnost povečujoča beljakovina	inaktivacija LPS
	bactericidal permeability-increasing protein (BP)	inactivation of LPS
	analogi lipida A	indukcija zgodnje tolerance na LPS
	lipid A analogs	induction of early phase tolerance to LPS
		tekma za LPS receptor
		competition for LPS receptor
TNF alfa	monoklonalna protitelesa	vezava na TNF alfa in njegova inaktivacija
TNF alpha	monoclonal antibodies	binding to TNF alpha and its inactivation
	receptor za TNF alfa	vezava prostega TNF alfa
	TNF alpha receptor	binding of free TNF alpha
	monoklonalna protitelesa proti receptorju za TNF alfa	interferenca z receptorjem za vezavo TNF alfa
	monoclonal antibodies to TNF alpha receptor	interference with receptor binding of TNF alpha
IL-1	receptor za IL-1	vezava prostega IL-1
IL-1	IL-1 receptor	binding of free IL-1
	antagonisti receptorja za IL-1	vezava na receptor za IL-1
	IL-1 receptor antagonist	binding to receptor for IL-1
makrofagi, PMN, mastociti, encimi	kortikosteroidi	inhibicija tvorbe citokinov in encimov, zmanjšanje njihovih učinkov
macrophages, PMN, mast cells, enzymes	corticosteroids	inhibition of production and diminished effects of cytokines and enzymes
makrofagi, PMN	Pentoxifylline	inhibicija tvorbe TNF
macrophages, PMN	Pentoxifylline	inhibition of TNF alpha production
eritrociti		zavora aktivacije PMN,
red blood cells		boljša perfuzija
		suppression of PMN activation,
		improved perfusion

LPS - lipopolisaharid/lypopolysaccharide

TNF - faktor nekroze tumorja/tumor necrosis factor

IL - interleukin/interleukin

PMN - polimorfonuklearni nevtrofilci/polymorphonuclear neutrophils

Tab. 8. Tekočinsko zdravljenje septičnega šoka.

Tab. 8. Fluid therapy of septic shock.

Odčitaj centralni venski pritisk (CVP) in pljučni zagozditveni pritisk (PWP) na 10 minut!

CVP	PWP	dodana tekočina
<6 mmHg	<8 mmHg	10 ml/kg ali 200 ml v 10 minutah
>10 mmHg	<12 mmHg	5 ml/kg ali 100 ml v 10 minutah
>10 mmHg	>12 mmHg	3 ml/kg ali 50 ml v 10 minutah

Preveri CVP in PWP 10 minut po tem, ko si dodal tekočino!

povečano telesno temperaturo in izboljšajo bolnikovo subjektivno počutje. V številnih primerjalnih študijah se je pokazalo, da kortikosteroidi sicer podaljšajo čas preživetja septičnih bolnikov, vendar ne vplivajo na končni izid bolezni in ne zmanjšajo smrtnosti. Nsprotno, ob uporabi visokih odmerkov kortikosteroidov je povečano pojavljanje bakterijskih superinfekcij. Sedaj velja mnenje, naj bi bolnik prejel visoke odmerke kortikosteroidov v prvih dveh urah septičnega šoka. Zdravljenje s kortikosteroidi priporočamo samo pri septičnem šoku, ki ga povzroča *Salmonella typhi*. Hoffman je namreč ugotovil bistveno večje preživetje pri

skupini bolnikov, ki so prejeli visoke odmerke Dexamethasona (3 mg/kg telesne teže 1-krat, nato 1 mg/kg telesne teže/6 ur v naslednjih 48 urah) (19, 20).

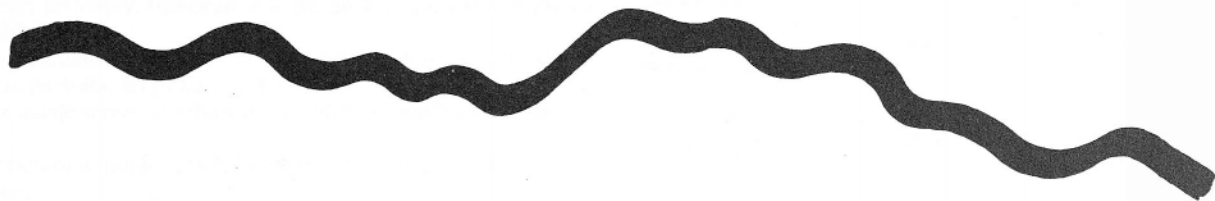
Literatura

1. Parillo JE. Management of septic shock: Present and future. *Ann Intern Med* 1991; 115: 491-3.
2. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 429-36.
3. Jacobs RF, Sowell MK, Moss MM, Fiser DH. Septic shock in children: bacterial etiologies and temporal relationships. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 196-200.
4. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-69.
5. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *The Lancet* 1991; 338: 732-9.
6. Girardin E, Grau GE, Dayer JM et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988; 18: 397-400.
7. Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *The Lancet* 1987; 14: 355-7.
8. Sullivan JS, Kiepatrick L, Costarino AT, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Ped* 1992; 120: 510-5.
9. DePriest JL. Septic shock. *Postgraduate Medicine* 1989; 86: 71-7.
10. Harris RL, Musher DM, Bloom K et al. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1895-906.
11. Thurn JR. Septic shock. *Postgraduate medicine* 1990; 87: 53-8.
12. Marolt-Gomišček M. Začetna izkustvena terapija bakterijskih okužb. V: Marolt-Gomišček M. Antibiotiki in kemoterapevtiki v vsakdanji praksi. Ljubljana: Tangram, 1992: 188-98.
13. Perkin RM, Levin DL. Shock in the pediatric patient. Part 2. Therapy. *J Ped* 1982; 101: 319-32.
14. Zaritsky A, Chernow B. Medical progress. Use of catecholamines in pediatrics. *J Ped* 1984; 105: 341-50.
15. Corrigan JJ. Heparin therapy in bacterial septicemia. *J Ped* 1977; 91: 695-700.
16. Wenzel RP, Andriole VT, Bartlett JG et al. Antiendotoxin monoclonal antibodies for gram-negative sepsis: Guidelines from the IDSA. *Clinical Infectious Disease* 1992; 14: 973-6.
17. Manuel BM, McDermott WM, Amoroso CS et al. Monoclonal antibodies and the treatment of gram-negative bacteremia and shock. *N Engl J Med* 1991; 14: 486-8.
18. Jafari HS, McCracken GH. Sepsis and septic shock: a review for clinicians. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 739-49.
19. Wyman S, Munier WB, Spencer ER et al. Septic shock and corticosteroids. *N Engl J Med* 1981; 20: 456-7.
20. Cohen J, Glauser MP. Septic shock: treatment. *The Lancet* 1991; 338: 736-9.

Pozabimo na nihanja ravni
sladkorja v krvi!

Glucobay[®]

akarboza



- pri monoterapiji (diabetes tipa II)
- pri kombiniranem zdravljenju (diabetes tipa I in II)

Bayer



Glucobay 50/Glucobay 100

Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

Oblika: Glucobay 50: 30 tablet po 50 mg akarboze;
Glucobay 100: 30 tablet po 100 mg akarboze.

Doziranje: Bolniki zaužijejo trikrat na dan po 1/2 do 2
tableti Glucobay 50 ali Glucobay 100 pred obrokom ali s
prvim grizljajem hrane.

Kontraindikacije: preobčutljivost za akarbozo; kronične prebavne motnje, ki se
lahko poslabšajo zaradi zvečanega nastajanja plinov; otroci do 18 leta starosti;
nosečnost; dojenje.

Opozorilo: Ob jemanju Glucobaya je obvezno strogo upoštevanje diabetične
diete.



Uravnava raven sladkorja v krvi

Nekrologi

DR. TEODOR POSTELI (1909-1993)

Jurij Simoniti

V lanske jeseni je v Bologni v Italiji umrl Teodor Posteli (Postl), upokojeni univerzitetni profesor na bolonjski medicinski fakulteti, internist kardiolog. Bil je Slovenec, doma iz Lokavca pri Ajdovščini.

Pokožnik se je rodil 2. 4. 1909 slovenskim staršem. Gimnazijo je končal v Idriji, nato je študiral medicino v Bologni. Po končanem študiju leta 1934 se je odločil za univerzitetno kariero. Postal je docent in nato izredni profesor. Predaval je kardiologijo, klinično patologijo in terapijo. Napisal je nad 200 člankov v različnih strokovnih revijah. V italijanščino je s profesorjem Puddujem prevedel znano delo ameriškega profesorja Paula Dudleya Whiteja »Srčne bolezni«.



Zanimala ga je predvsem elektrika. Že kot otrok je naredil majhno turbino na vodovodni pipi. Proizvedena elektrika je zadoščala za eno žarnico. Kasneje se je posvečal predvsem električnim srčnim tokovom. Bil je eden prvih, ki je v Italiji uvajal elektrokardiografijo. V prvih povojnih letih je bil več kot leto dni na izpopolnjevanju v Bostonu, Mass., v Združenih državah.

Bil je član uredniških odborov raznih kardioloških revij. V svojih prispevkih je obravnaval elektrokardiografijo, mikroelektrokardiografijo, reografijo, elektrokimografijo, fotoplektismografijo in drugo.

Vse svoje življenje se je zavedal svojega slovenskega porekla. V Bologni je študiral več Slovencev, ki so ga dobro poznali. Žal v povojnih letih zaradi političnih razmer ni prišlo do tesnejšega sodelovanja z ljubljansko medicinsko fakulteto.

IN MEMORIAM DR. FRIDERIK SKAČEJ

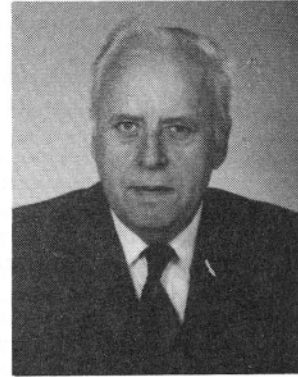
Marjeta Korbar

Posloveli smo se od dr. Friderika Skačaja, otroškega zdravnika, ki je vse svoje znanje in delo posvetil malim bolnikom in njihovim staršem.

Rojen v letu 1928 v Mariboru je v času mladostnega dozorevanja že okušal neusmiljenost in posledice vojne, saj mu je le-ta prekinila gimnazijska leta na mariborski klasični gimnaziji. Po maturi se je vpisal na Medicinsko fakulteto v Zagrebu, se po končanem študiju zaposlil v Zdravstvenem domu Maribor in leta 1973 opravil specialistični izpit iz pediatrije.

Že študijska leta v Zagrebu so izoblikovala njegov značaj in osebnostno držo: zadržan v medsebojnem komuniciranju, pri-

pravljen na vsako odpoved in sprejemanje delovnih dolžnosti brez ugovora, vesten in natančen pri delu z veliko mero strokovnega znanja in široke razgledanosti. Kljub celodnevemu delu v ambulanti, posvetovalnicah in dežurni pediatrični službi je našel čas za poglobljanje v stroki in bogatitev svojega znanja.



Več kot 28 let je neumorno prihajal v svojo ambulanto na Taboru, nikoli se ni pritoževal nad podaljšanim urnikom, vedno je bil pripravljen nadomestiti zadržanega kolega, kajti delo mu ni bilo samo poklic, bilo je njegovo življenje.

Nečesa pa si ni pustil vzeti; del svojega dopusta je preživel v kraljestvu gorskih vrhov, kjer si je v spokoju čiste planinske narave obnavljal fizične moči in pozabljal vse neprijetno in boleče.

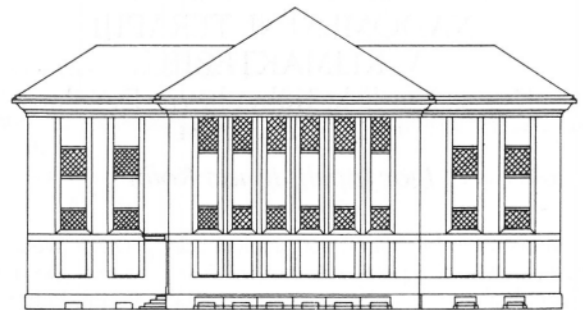
Omahnil je v svoji ambulanti, brez katere menda ne bi niti znal živeti.

V srca otrok in njihovih staršev se je zapisal s svojo preprosto človeško toplino, z znanjem in odgovornostjo ter predanostjo svojemu poslanstvu, sodelavci pa se klanjamo in zahvaljujemo njegovemu doprinosu ohranjati pošten in ugleden lik slovenskega zdravnika.

Strokovna srečanja

XXI. MEMORIAL PROF. DR. ALBINA SELIŠKARJA

22. junija 1994 v veliki predavalnici Inštituta za fiziologijo Medicinske fakultete v Ljubljani

Gojmir Južnič

»Fiziologija naj služi narodu na zemlji, na kateri živi.« Če naj služi narodu, mora biti enotna, in to toliko bolj, če naj služi medicini. To svoje poslanstvo pa lahko opravlja le, če goji svoj jezik. Zato je profesor Seliškar poudarjal fiziološko govorico, kajti ta naj prepleta celo medicino. Fiziologija se je v zadnjih desetletjih razrasla v fiziološke znanosti. Prišlo je tako daleč, da je predsednik svetovnega združenja fiziologov (IUPS) na XXVIII. kongresu v

Budimpešti I. 1980 postavil retorično vprašanje: »Ali se bomo še srečevali?« Podobno vprašanje je postavil pisec članka v Novicah IUPS-a (NIPS, Vol. 8/April 1993) z naslovom: »Je fiziologija odmirajoča disciplina?« Kot odgovor naj pokažem prosojnico, ki kaže zemeljsko kroglo v rokah fiziologa. Spodaj je napis: »Držite fiziologijo (da Vam ne uide iz rok).«

Če je res, da govorica ljudi družijo ali pa razdružuje, če ne govore istega jezika, potem razumemo, da je treba govoriti enoten jezik. Profesor Seliškar je po eni strani gojil fiziološko govorico, po drugi strani pa priporočal matematični jezik, ki ga razumejo ljudje različnih antropoloških jezikov.

To je razlog, da smo letos izbrali kot vsebino sestanka temo, ki govori o govorici, ki je eksaktna in splošno razumljiva.

O tej temi je govoril prof. dr. Vito Starc. Povzeta je v naslovu: »Matematična sinteza v fiziologiji; prikaz odzivnosti organizma na primeru visokoločljivega elektrokardiograma pri človeku.«

Vabilo pravi:

S to vsebino smo sledili težnji prof. A. Seliškara, da bi se dokopali do eksaktnega načina izražanja dinamike življenjskega procesa. Želja je le deloma uresničljiva. Prof. Seliškar jo je anticipiral za nekaj desetletij ali morda še več. Izvajal pa jo je v obliki, ki je takoj uresničljiva, to je adekvatna fiziološka govorica. Le taka je uporabna v fiziologiji. Vsebuje reke, ki zmorejo splesti zapleteno dogajanje v celici, organu, organizmu. Na njihovi osnovi lahko hitro najdemo primeren model, ki omogoča delno razumevanje celote.

Kot primer je prof. Starc uporabil predvsem dve najbolj aktualni gesli: srce in vegetativno živčevje. Obe sta za medicinsko prakso prvenstvenega pomena. Povezal ju je v model, ki obravnava življenjski proces na elementarnem nivoju in omogoča oceno tonusa simpatika in parasimpatika, ob upoštevanju membranskih kanalov za kalcij in kalij. Kot dražljaje je uporabil pojav respiratorične aritmije in spremembe telesnega stava: prevešanje omogoča vodoravni stav in pokončni stav 60°. Oboje omogoča oceno individualne reaktivnosti.

S tem je bilo tudi zadoščeno pravilu: »Dobra teorija je najbolj praktična.« Primer matematičnega modela atrioventrikularnega prevajanja v povezavi z respiratorno aritmijo in prevešanjem je bil možnost za pokaz tesne povezave med teoretično in praktično medicino. Videti je bilo, da udeležencem memoriala ni bilo žal časa in truda, da so vklopili ta sestanek v tesno napolnjen dnevni delovni program.

POROČILO S 5. MEDNARODNEGA SIMPOZIJA O HORMONSKI NADOMESTNI TERAPIJI V KLIMAKTERIJU

(Novo Nordisk, København, Danska,
6. in 7. maj 1994)

Igor Japelj, Ignac Kolbl

Na simpoziju je bilo okoli 400 udeležencev z vsega sveta. Med njimi nas je bilo tudi pet Slovencev. Slišali smo šestnajst predavanj, od katerih jih je bila polovica posvečena raziskavam, ki trenutno potekajo v svetu v zvezi s hormonsko nadomestno terapijo (HNT), drugi del pa je bil usmerjen v prakso pri vsakodnevem delu s pacientkami.

Simpozij je vodila E. Barret-Connor iz ZDA, sodelovali pa so še drugi priznani strokovnjaki s tega medicinskega področja. Ker bo firma Novo Nordisk, tako kot do sedaj, tudi ta simpozij objavila v posebni publikaciji, se omejujeva samo na določena, najzanimivejša področja.

E. Barret-Connor je v uvodnem delu govorila o vzrokih, ki žensko motivirajo, da sploh poišče pomoč, sprejme HNT in jo primeren čas uporablja. Od desetih žensk v ZDA, ki s HNT pričnejo, jih šest z njo predčasno preneha. Temu se je moč izogniti samo tako, da pacientke čimbolje poučimo in seznanimo o prednostih in morebitnih tveganjih pri HNT. Po podatkih Connorjeve se večina odloča za HNT ali zaradi nasveta svojega zdravnika ali na prigovarjanje svojcev in znancev, zlasti pa, če trpijo zaradi močno izraženih nevrovegetativnih simptomov, predvsem vročinskih polivov. Razlogi, ki jih navajajo proti HNT, so: klimakterij je naravni proces in naj gre svojo pot, raje uporabljajo domača zdravila, bojijo se raka ipd. Predavateljica je poudarila, da ne moremo vsaki pacientki predpisovati enakega hormona v enaki obliki in odmerkih. V vsakem primeru je po izčrpnem pogovoru treba poiskati najustreznejšo obliko terapije, saj bo to jamstvo, da bo pacientka pri HNT primeren čas vztrajala.

M. Notelowitz iz ZDA je govoril o vplivu estrogenov na krvni tlak, migreno in krčne žile. Raziskave segajo tu že skoraj do molekularne biologije.

U. Gaspard iz Belgije je govoril o postmenopavzalnih spremembah krvnega sladkorja in maščob. Pogostnost koronarne srčne bolezni znaša med 45. in 48. letom 2%, med 50. in 54. pa že 6,5%. Ogroženost močno poraste pri indeksu telesne mase nad 29,5. Porast lipoproteinov majhne gostote (LDL), kot ga srečujemo v postmenopavzi, ima za posledico do trikrat večjo umrljivost zaradi koronarne srčne bolezni. Že po trimesečnem dajanju konjugiranih ekvinih estrogenov je ugotovil 12% porast HDL in 28% porast HDL2, ki transportira holesterol v jetra in ga tako znižuje. Ta učinek estrogenov pripisuje tudi njihovemu antioksidativnemu delovanju na LDL. Pri 20% žensk, starejših od 65 let, je ugotovil patološki glukozni tolerančni test. Po dajanju običajnih odmerkov estrogenov je postal test zopet normalen, če pa je estrogenom dodal še gestagene, je bil učinek nekoliko slabši.

Podobne podatke navaja tudi A. Nabulsi iz ZDA. Ta je pri uporabnicah HNT ugotovil 42% zmanjšanje tveganja za infarkt.

O neposrednem vplivu estrogenov na stanje arterij je govoril M. Whitehead iz Anglije. Opozoril je na pogostnost hipertrofije levega srca pri ženskah v postmenopavzi zaradi zvišanja periferne vaskularne rezistence. Umrljivost zaradi okvar arterij je v tem življenjskem obdobju štirikrat večja od umrljivosti zaradi raka dojk. Pri meritvah pretokov z doplerjem v obeh materničnih arterijah je Whitehead po terapiji s 50 mikrogrami estradiola dnevno transdermalno ugotovil 50% padec pulzatilnega indeksa. V obeh notranjih karotidah, kjer so pretoki podobni tistim v možganih, pa je pulzatilni indeks padel do 30%. Če je estrogenom dodal še gestagen, je bil vpliv na ožilje manjši ali komaj opazen. Potrebne so vsekakor nadaljnje preiskave, je zaključil.

Persson iz Švedske je v prispevku o trombozi in možganski kapi opozoril na bistveno razliko med oralno kontracepcijo, kjer so v uporabi potentni sintetični estrogeni, in med HNT, kjer so odmerki hormonov celo manjši od tistih, ki se izločajo v normalnem ciklusu. Nevarnost se poveča zlasti pri uporabi več kot 50 mikrogramov etinilestradiola dnevno. Ni kliničnih ali epidemioloških raziskav, ki bi dokazovale, da HNT pospešuje nastanek tromboz, kvečjemu nasprotno. Ugotovitve desetih prospektivnih študij o HNT si sicer niso enotne, vendar pa navajajo k sklepu, da kombinacija estro- in gestagenov v HNT nevarnost kapi zmanjšuje. P. Collins iz Anglije je eksperimentalno dokazal, da estrogeni delujejo kot antagonisti kalcija, saj blokirajo kalcijeve receptorje v celični membrani. Tako relaksirajo mišično plast arterij s posledično vazodilatacijo, zlasti koronark.

G. Samsioe iz Švedske je govoril o delnem androgenem učinku gestagenov, pa tudi o njihovem sinergizmu z estrogeni pri delovanju na kostno maso. Tako skrajšana lutealna faza ali oligomenoreja neugodno vplivata na vsebnost mineralov v kosteh. Po štiriletni uporabi Kliogesta je prišlo do 8% porasta mineralov v kosteh.

D. W. Purdie iz Anglije je predstavil klinične indikacije za denzitometrijo kosti. Opozoril je, da je treba za vsako populacijo

izdelati posebne normative, saj se vrednosti gostote kosti npr. med ZDA in Anglijo razlikujejo. Kot osteopenijo je označil gostoto kosti, ki je za 1–1,5 standardne deviacije manjša od normalnih povprečnih vrednosti pri mladih ljudeh. O osteoporozni pa govori, če ta razlika znaša 2,5 standardne deviacije ali več. Izguba kostne mase je najhitrejša v prvih treh letih po menopavzi. Klinične indikacije za densitometrijo so po mnenju predavatelja:

1. Vsa stanja, ki jih spremlja pomanjkanje estrogenov (anoreksija nervoza, gonadna disgenezija, hiperprolaktinemija, prezgodnja menopavza, kirurška menopavza, amenoreja, daljša od šest mesecev, ki ni pogojena z nosečnostjo, intenzivno športno udejstvovanje ipd.).
2. Sum na osteopenijo ali osteoporozo, postavljen z rentgenom.
3. Manjšanje telesne višine ali nastajanje grbe ter zlomi kosti tudi pri manjših poškodbah.
4. Dolgotrajna uporaba več kot 5 mg prednisona dnevno.
5. Tireotoksikoza, mielom, kronično vnetje črevesja, stanje po gastrektomiji.
6. Alkoholizem.

Posebej je opozoril na dejstvo, da imamo danes še premalo podatkov, kako je s kostno maso v sedmem desetletju in pozneje. Učinki HNT, ki jo je ženska uporabljala takoj po menopavzi, se v starosti izgubijo, je dejal B. Ettinger iz ZDA. Na vprašanje, ali je smiselno pri ženski, stari 60 ali 70 let, začeti s HNT, je odgovoril pritrdilno. Ni pa še jasno, kakšen naj bo način dajanja in kakšni naj bodo odmerki. Ženska, danes stara 65 let, lahko pričakuje, da bo dočakala 84 let.

Pri 80-letni ali starejši ženski prednjačijo zlomi kolkov. Število teh se vsaki dve leti podvoji. Prav tako je tveganje podvojeno, če densitometrija pokaže za eno standardno deviacijo manjšo gostoto kosti. Večinoma je gostota kosti pri ženskah, ki so začele s HNT pri 70. letih, boljše od tistih, ki so uporabljale HNT primeren čas takoj po menopavzi. Ettinger meni, da je starejši ženski vsekakor bolje dajati manjše odmerke hormonov, kot pa jo pustiti brez terapije. Težava je v tem, da jo je za HNT težko motivirati, saj se po njegovih podatkih za terapijo pri 70. letih odloči le še 16% žensk.

M. Galfand iz Kanade priporoča dajanje estrogenov z androgeni, pri obstoječi maternici pa dodaja še Provero. Androgeni ugodno delujejo na seksualnost in dobro počutje, negativnih vplivov na lipide pa ni opazil, če je dajal androgene v aromatizabilni obliki. Sam priporoča preparat Climacteron, ki vsebuje testosteron enantat. Takšno terapijo svetuje za obdobje vsaj dveh let.

E. Barret-Connor je v zaključku dejala, da smo slišali in zvedeli mnogo novega, da pa razvoj še ni končan. Nakazala je smernice bodočih raziskav in prisotne opozorila na naslednji simpozij čez leto dni, zopet v Københavnu.

Delo SZD

POROČILO O DELU INTERNISTIČNE SEKCIJE SZD

Bogdan Leskovic

Letošnji redni sestanek internistov Slovenije, v organizaciji Internistične sekcije Slovenskega zdravniškega društva (SZD) in njegovega predsednika prim. mag. sc. Primoža Vidalijskega, dr. med., z odborom, je bil 15. in 16. aprila 1994 v veliki dvorani poslovno-informacijskega centra Lek Ljubljana, ki je bil tudi gostitelj. Strokovni vodja teme »Avtoimunske bolezni za interniste in zdravnike splošne medicine« je bil prof. dr. Blaž Rozman. V programu je sam prispeval uvodne misli. V. Kotnik je podal »Temelje avtoimunosti«. O izkušnjah pri teh boleznih sta spregov-

vorila I. Krajnc za mariborsko in M. Čeh za novomeško bolnišnico. Referat »Avtoimunske bolezni ščitnice« je podal S. Hojker. O »Organsko nespecifičnih avtoimunskih boleznih« je govorila S. Praprotnik, M. Tomšič pa je prikazal »Mozaik avtoimunosti«.

V drugem delu je po skupnem kosilu T. Kveder govoril o »Detekciji avtoproteles«. M. Kos-Golja je opozorila na »še »Druge diagnostične metode pri opredeljevanju avtoimunosti«. Zdravljenju sta bila posvečena dva referata. D. Logar je to prikazal v splošnem pregledu, B. Rozman pa je podal nove pristope.

Po vsakem sklopu je sledila zanimiva razprava.

Tretji del je vseboval dve prosti temi. B. Tepeš je predstavil referat »Helicobacter pylori in ulkusna bolezen – aktualne spremembe v teoriji ulkusne bolezni in pristopi k terapiji«. B. Varl pa je v kratkem podal raziskovalno poročilo skupine z naslovom »Jodid mineralne vode v preventivi endemične golše«.

V prispevku tovarne Lek je M. Vračko-Miličič prikazala »Pasti pri zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki« in prispevek tovarne Lek z iskanjem vedno bolj varnega preparata.

Med programom je bila tudi predstavitev nove Lekove kozmetične blagovne znamke Pro-ars vivendi, ki ji je sledila priložnostna obdaritev iz te kolekcije.

Na koncu programa je bila okrogla miza na temo »Poenotenje internistične medicinske dokumentacije«. Moderator je bil doc. prim. dr. Franc Fazarinc. Razgovor je pokazal, da je sedanja praksa od hiše do hiše drugačna, dokumentacija pa je nepregledna, premalo povedna in preobsežna, da se že skoraj ne da več arhivirati. Ob tem se je odprlo toliko vprašanj, da so osnovali posebno skupino, ki bo problem proučila in bo nato na enem od prihodnjih srečanj podala svoje mnenje.

Na zaključku tega lepega in uspešnega strokovnega srečanja internistov in zdravnikov splošne medicine je sledilo še povabilo na že tradicionalno podobno prireditev meseca oktobra v Mariboru.

Zdravniški vestnik pred 60 leti

ŠTEVILKA 9

Anton Prijatelj

Deveta številka Zdravniškega vestnika je izšla 30. septembra 1934. Uvodni članek je napisal prof. dr. Edo Šlajmer:

- Ob 40-letnici službovanja g. prim. dr. Ivana Jenka v državni bolnici
- Iz internega oddelka Obče drž. bolnice v Ljubljani. Predstojnik: šef primarij dr. I. Jenko
Klinična elektrokardijografija
dr. Ljudevit Merčun, asistent oddelka
- Iz internega oddelka Obče drž. bolnice v Ljubljani. Predstojnik: dr. I. Matko
Nekaj statistike o tonzilektomijah v letih 1928–1932 na internem oddelku Obče drž. bolnice v Ljubljani
dr. H. Heflerle, sekundarij
- Naše izkušnje z dijudotyrosin-om
Primarij dr. Lavrič, šef kirurškega oddelka, in dr. Ljudevit Merčun, asistent internega oddelka
- Iz internega oddelka Obče drž. bolnice v Ljubljani. Predstojnik: šef primarij dr. I. Jenko
O zdravljenju pljučnih abscesov s pneumotoraksom
dr. Ljudevit Merčun, asistent oddelka
- Iz zdravilišča Golnik; primarij – upravnik: dr. R. Neubauer
Prinos k terapiji pleuralnih empyemov
dr. T. Furlan – asistent
- Sedimentacija eritrocitov v interni medicini

- dr. Sonc Anton, sekundarij oddelka
- Iz internega oddelka Obče državne bolnice. Predstojnik: šef – primarij dr. I. Jenko
Laboratorijski pripomočki
dr. Vladimir Kajzelj
- Štiridesetletni jubilej za javni blagor
dr. Höglar
- Spomini iz internega oddelka državne bolnice primarija dr. Jenka
dr. Pavel Avramović, zdr. inspektor pol. uprave Ljubljana
- Sredstva negativne evgenike
priv. doc. dr. Božo Škerlj
- Konferenca o Zdravniškem vestniku!!!

Večina člankov devete številke je bila iz internega oddelka bolnice v Ljubljani, katere šef, dr. Ivan Jenko, je praznoval 40-letnico delovanja. Trije članki pa govore o njegovem življenju in delu. Iz uvodnega članka, ki ga je napisal prof. dr. Edo Šlajmer, povzemam podatke, da je nastopil delo v bolnici 8. 8. 1894 kot volonter ter delal 13 let na kirurškem oddelku pod vodstvom primarija dr. Šlajmerja. Avtor poudarja, da je bila to doba, ko se je moral kirurg ukvarjati z »obmejnimi področji« (danes bi dejali z mejnimi), t. j. interno, nevrološko in ginekološko problematiko. Zato je bolj razumljivo, da je 1. 10. 1907 prevzel vodstvo internega oddelka in na tem oddelku vpeljal celo vrsto novosti še posebej s področja diagnostike: kemične, bakteriološke, serološke in krvne preiskave, rentgenološke izvide, probatorne in lumbalne punkcije in vse to v interesu bolnikov.

Dr. Höglar pa je zapisal:

»Spoznal je resnost službe in njega in njegovo vestnost in se s svojo izredno darovitostjo in marljivostjo kmalu poglobil v delo in se s tem pridobil zadovoljstvo in priznanje svojega mojstra. Ko pa je bilo na kirurškem oddelku ustanovljeno mesto asistenta, je dr. Jenko Ivan dobil oznako, da je v bolnici nenadomestljiv.

V največji strogosti in največjem redu se je vršila služba in v tem odgovornem obratu ni prišlo nikdar do kakih motenj.

Smisel za strogost in red je bila dr. Jenku Ivanu prirojena lastnost: strog je bil do samega sebe in strog je do sodelavcev. Skoro bi smel trditi, da se mu je vojaška vzgoja in disciplina prilegala, saj so mu bili spomini na vojaško službo vedno prijetni.

Kot asistent je dr. Jenko izvršil najtežje operacije, prisostvoval pa vsem. S tem si je pridobil tako bogatih izkušenj in se tako usposobil, da bi prav zlahka prevzel vodstvo kakega oddelka. To se je tudi zgodilo, ko je bil leta 1907 imenovan za primarija na medicinskem oddelku.

Tedaj se je začela zanj doba, kakršno je svoječasno preživil primarij dr. Šlajmer. Treba je bilo spet znova graditi. Pa s svojo jekleno voljo in brezobzirnostjo je dosegel vse. Po njegovi zaslugi se je medicinski oddelek povzpел do neslutene višine. Zdravljenje bolnikov se je pričelo po najmodernejših metodah. Pri tem so se uporabljala vsa sredstva in kakor na moderni kliniki, so se pri ugotavljanju diagnoze izvajali najnovejši načini. Ta oddelek je postal za mlade zdravnike prvovrstno vzgajevališče. Že to dejstvo v zadostni meri označuje značaj ustanovitelja. Malo je zdravnikov-primarijev, ki bi za svoje oddelke storili toliko, kot je storil dr. Jenko. Saj vemo, da je praktično znanje, ki ga medicinec prinese z univerze, ničnostno. Praktična doba se za medicince pričinja šele v bolniški sobi.

Iz teh dveh prispevkov lahko ugotavljamo ne samo, kdo je bil dr. Ivan Jenko primarij, najprej kirurg, nato vodja in šef internega oddelka, pač pa tudi, kakšne so bile razmere v bolnici v Ljubljani oziroma v bolnicah takratne Kranjske. Saj opisujemo dogodke pred 60 leti in če je takrat dr. I. Jenko praznoval 40-letnico dela, pa tudi, kako je bilo pred sto leti! Ni bilo ušesnega oddelka, ni bilo kožne, ni bilo... še in še oddelkov. Pa ne recimo, da se medicina ni razvila!

Konferenca o Zdravniškem vestniku!!!

Ob kongresu jugoslovanskega zdravniškega društva na Bledu je urednik Zdravniškega vestnika povabil na konferenco dne 9. 9. 1934 zastopnike slovenskih zdravniških stanovskih organizacij in društev. Na tej konferenci so udeleženci govorili o poročilu o obračunu urednika, o vprašanju, ali je Zdravniški vestnik potreben, o materialnih temeljih za nadaljnje izdajanje

Zdrav. vestnika. Udeležili so se te konference zastopniki Slovenskega zdravniškega društva, Mariborskega zdravniškega društva, Društva banovinskih zdravnikov, Zveze blagajniških zdravnikov, Društva zobnih zdravnikov, medtem ko predsednika Zdravniške zbornice ni bilo.

V uvodnem poročilu urednik toži o pomanjkanju sredstev, o pomanjkanju sodelavcev in člankov. Takrat in v tistem času ni bilo naročnine in je bil glavni vir dohodkov mali oglasi, nekaj subvencij, ki so se manjšale, ter prostovoljni prispevki članov. Časopis so dobivali vsi zdravniki, zaposleni v Dravski banovini. (V podnaslovu je bilo zapisano od št. 3–4 1929 naprej »Glasilo zdravništva Slovenije«, od št. 7–8 1929 »Glasilo zdravništva v Dravski banovini«.) Urednik kakor tudi udeleženci konference so želeli, da bi Zdrav. vestnik imel upravni odbor, ki bi skrbel za finance, in uredniški odbor, ki bi skrbel za uredniško politiko oziroma za strokovno stran časopisa. Ob koncu je urednik ugotovil, »da se je jasno pokazalo, da je Zdravniški Vestnik potreben in se tega zdravništvo dobro zaveda«.

V 60 letih so se stvari le nekoliko spremenile, morda v tem, da sedaj nekateri avtorji tožijo na daljšo »čakalno dobo« in da tako hudega pomanjkanja člankov ni in v tem, da je naročnina del članarine, kot so nekateri predlagali že pred 60 leti in jemali za vzgled Liječnički Vjesnik in Srpski Arhiv.

Ni pa se spremenilo to, da so članki neplačani oziroma niso honorirani, kot se ni spremenilo to, da je vedno mnogo razprav o finančnih sredstvih in zamislite, tudi danes kot pred 60 leti dotacije državnih ustanov usihajo. Zato ob koncu, tako kot pred 60 leti!!!

Nove knjige

PRIKAZ

Fotomonografija

Rafael Podobnik: *Sveta gora pri Gorici*. Fotografije Rafael Podobnik; besedilo Irena Bratina-Zuljan, umetnostnozgodovinska ocena Nace Šumi. Založba Jutro d. o. o. Tiskarna Delo. Sveta gora 1993. Cena 4990 SIT.

Ko se v sončnih zimskih dneh tja proti četrti uri vračam domov in pogledam navzgor proti Sveti gori, se zasvetijo vsa okna samostana in zažarijo v neverjetni svetlobi. Izvedel sem, da je prijatelj, zobozdravniški kolega izdal monografijo fotografij Svete gore. Nad vse me je zanimalo, ali mu je uspelo ujeti tako podobo znamenite cerkve in samostana. Ujel jo je.

Sveta gora ima za Primorce in še posebej za Goričane poseben pomen, saj leži na stičišču ozke in slikovite Soške doline in rodovitne goriške pokrajine. Njeno prvotno ime je bilo Skalnica. Kamen in skala sta osnovni značilnosti te strme gore. Leta 1539 naj bi se pastirici Urški prikazala prelepa gospa z otrokom v naročju in ji naročila, naj ji ljudstvo sezida hišo in prosi milosti. 12. oktobra 1544 je bila cerkev sezidana. Zgodovini je kljubovala skoraj štiristo let. Prva svetovna vojna ji ni prizanesla, saj je bila do tal porušena. Novo baziliko so obnovili in posvetili 25. junija 1932. Posebej je znamenita podoba svetogorske matere božje: Marija z detetom Jezusom, prerokom Izajoi in Janezom Krstnikom. Podoba izhaja iz leta 1544. Podoba so kronali. V begunstvu je bila kar nekajkrat, celo ukradena je bila. Vendar je še vedno na Sveti gori!!!

In tej Sveti gori je avtor dr. Rafael Podobnik posvetil svojo knjigo. Besedilo monografije je izpod peresa Irene Bratina-Zuljan in umetnostnozgodovinske ocene Naceta Šumija. Besedila k slikam so napisali mnogi avtorji, začenši z Ivanom Pregljem, sodobniki in tudi avtor fotografij dr. Rafael Podobnik.

Poskušal sem analizirati fotografije in ugotovil, da so največkrat upodobljene fotografije oken, kar 18-krat, notranjost cerkve 12-krat, medtem ko je Sveta gora z raznih točk Goriške, kot jo lahko iz dneva v dan opazujemo prebivalci Goriške, prikazana 13-krat. Romarji in obredi v cerkvi so dovolj številno zastopani. Dr.

Podobnik pa ne bi bil dr. Podobnik, če ne bi svojih vtisov s te naše prelepe pokrajine upodobil. S tem je dopolnil svoje umetniško gledanje na lepoto Primorske, ki jih je do sedaj upodobil s knjigama Osojna Primorska in Skrivnost in svetost kamna.

Anton Prijatelj

PRIKAZ

Partizansko zdravstvo

Pavla Jerina-Lah: *Partizanska bolnišnica »Paula« v Trnovskem gozdu*. Izdalo Društvo piscev zgodovine NOB Slovenije. Partizanski knjižni klub. Knjiga številka 10. Fotografija na ovitku Jože Seljak. 352 strani. Ljubljana 1994. Cena 2500 SIT.

Pred več kot desetimi leti sem želel zapisati v Primorskih srečanjih nekaj srečanj z doktorico Pavlo. Zdravnico, ki nam je bila vsem znana kot partizanska zdravnica, ki je vodila bolnišnico »Paula« v Trnovskem gozdu. Poznal sem jo iz zdravniškega društva, kjer je vodila takratno sekcijo partizanskih zdravnikov. Brskal sem po literaturi po člankih. Vendar sem kar precej izvedel po pričevanju preživelih borcev, ranjencev, ki so kasneje po okrevanju ostali v bolnišnici. Zelo dragocen prispevek k mojemu članku je takrat dal Franc Leban, ki mi je zadnji trenutek, preden sem članek oddal v uredništvo, dopolnil mnogo manjkajočih podatkov.

Knjigo o bolnišnici Pavli ni napisala samo dr. Pavla Jerina Lah, ampak mnogi njeni sodelavci. Bojim se, da bi bil seznam sodelavcev predolg, še bolj pa se bojim, da bi koga od njih izpustil. Knjiga ima dva dela: V prvem delu opisuje nastanek in naselitev prvih ranjencev, gradnjo bolnišnice, konspiracijo, preskrbo, osebje, transporte ranjencev, administracijo, kakor tudi kulturo in razvedrilo v bolnišnici.

Drugi del pa je sestavljen iz sprejemanja ranjencev po bojnih korpusnih enotah, sprejema prvih ranjencev, pobega bolničarke Rože, zato tudi začasne evakuacije. Posebej je pomemben transport ranjencev na Notranjsko in v južno Italijo avgusta 1944. Leta 1944/45 je bila huda zima. V letu 1945 je bila poslednja nemška ofenziva, ki ji je sledila likvidacija zadnjih nemških postojank. In za konec delo bolnišnice v svobodi.

Knjigo zelo poživijo številne fotografije, saj jih je kar 60, štirje načrti nam kažejo razmere na terenu. Besedilo dopolnjuje 17 faksimilov. Ker je bilo med ranjenci tudi nekaj slikarjev, so ti večkrat risali bolnišnico in ranjence. Tako je za ilustracijo prikazanih 17 reprodukcij umetniških slik.

Abecedni seznam osebja, kakor tudi seznam 1680 ranjencev in bolnikov, ki so se zdravili v SVPB »Pavli«, je dragocen prispevek za poznavanje zgodovine slovenske partizanske sanitete.

Čeprav je kar precej strokovnih člankov o bolnišnici »Pavli«, raztresenih po raznih publikacijah, je prim. dr. Pavla Jerina-Lah zajela celoto in tej knjigi uspela vdahniti partizansko dušo.

Anton Prijatelj

PRIKAZ

Leposlovje

Rafko Dolhar: *Stezice*. Založila Mladika, Trst 1994. Predstavitev v Knjižnici Srečka Vilharja za Zdravniško društvo Koper, Koper, 4. maja 1994.

Najnovejša knjiga tržaškega pisatelja Rafka Dolharja Stezice je zbirka dvaindvajsetih pripovedi, ki so razdeljene v tri tematske razdelke: Spominske, Gorske in Kraške.

Vsak razdelek vsebuje neke značilnosti, ki so lastne pojmu, s katerim je podnaslovljen. Če se najprej pomudimo pri Spominskih zapisih, se mi na ta del knjige odpre takšen pogled: avtor je globoko vpet v družbeno, politično in kulturno dogajanje Slovencev v Italiji. O tem dogajanju zvemo marsikaj, tudi izpod avtorjevega drobnogleda; globoke misli so izrečene prodorno, a nevsiljivo, nemalokrat kar tako mimogrede. V Spominskih zapisih prijetno preseneča Dolharjeva prozornost in globoka poštenost v odnosu do sebe, do drugih, do stanja manjšine, do osebnih izbir in pogledov.

V drugem razdelku knjige, ki zajema Gorske zapise, veje tisti Dolhar, ki ga poznamo iz številnih knjig z gorsko tematiko, ki jih je doslej izdal. Vendar je v Stezicah zapaziti še bolj izostren navdih, prisotna pa je tudi avtorjeva globlja pisateljska in predvsem človeška izkušnja v peresu. Med vrsticami razberemo veliko modrosti, značajske umirjenosti, notranji zamah zrelega in preizkušnega človeka z globokimi koreninami v humanem kot posebni vrednostni kategoriji.

V razdelku, ki zajema Kraške zapise, pa izstopa tisti Rafko Dolhar, ki pozna vsak kotiček in vsako stezo na obeh straneh državne meje.

V pripovedi je čutiti globoko, pristno in občuteno ljubezen do najbližjega okolja. Dolhar nam s posebno umetniško močjo odkriva lepote kraške pokrajine, obenem pa ohranja slovenske izraze, imena, ledinska imena, poimenovanja pokrajinskih znamenitosti in podobno. To je vsestransko in izjemno dragocen razdelek, ki zasuje bralca ne samo z bogastvom informacij, temveč mu krepiti tudi spodbude za pozitiven odnos do nacionalnega čutenja in ohranjanja starožitnosti.

Če pogledamo knjigo kot celoto – v kateri se premika kar nekaj oseb – zapazimo, da posebno izstopa lik očeta, lik zglednega človeka, ki je s svojo moralno veličino in človekoljubno predanostjo zaznamoval sina za vse življenje; sin se še danes obrača nanj kot na še živo in dejavno osebo, kar v nekem smislu bralca pretrese v dno duše. Drugi lik, ki tudi neizbrisno ostane bralcu v spominu, je bolničarka Ivanka.

Kljub temu, da so vse pripovedi na dostojni umetniški ravni, pa se mi zdita posebne omembe vredni dve: pripoved, ki nosi naslov V kraškem sanatoriju in imeniten zapis O kresi se dan obesi.

V prvi sta motiv in ubeseditve v popolnem slogovnem in vsebinskem skladju. Pisateljeva človeška in poklicna podoba dosežeta tu popolno sozvočje; zapis izzveni kot pesem v prozi. Opisi narave so pesniški, človeške usode so pretresljive, melodika stavka je vrhunska. Zdravnik se spoji s pisateljem in pisatelj z zdravnikom; ta spoj se zgodi pred očmi bralca neprisljivo in s stališča pisateljeve zdravniške etike prizanesljivo do samega sebe in do okolja, v katerem dela. Konec zapisa izzveni v enkratno poanto.

V drugi pripovedi je pisatelj Rafko Dolhar izrisal imeniten akvarel starožitnosti mestne četrti Sv. Ivana v Trstu s pomenljivo poanto o živčnem drgetanju, ko nihče nima časa za ničesar in za nikogar, poanto, ki nas prisili, da se resno zamislimo nad brezumnim hlastanjem za neulovljivim v današnjem razrzanem času.

Poleg omenjenih zapisov izstopajo tudi: Obisk v Tomažičevi Škrbini in Spomin na Dorčeta Sardoča.

Naj torej zapisano strnem v kratek povzetek: Stezice Rafka Dolharja so v vseh pogledih izjemno branje; nudijo nam izbrušen jezik, v katerem s posebno močjo drhti narava; kremenit slog s širokim zamahom pesniške navdihnjenosti; prosojno etičnost avtorja samega; bogato metaforiko; leksikon dragocenih podatkov s področja zgodovine, družbene razslojenosti zamejskega prostora, političnega dogajanja med Slovenci v Italiji, kulturnega vrenja od Milj do Trbiža in s področja narodopisja.

Posebna odlika te knjige pa je, da izžareva tisto, kar je pravzaprav neizrekljivo in kar vsakega posameznega bralca posebej poprime in mu nekaj premakne (notri). Zase vem, da če je ne bi prebral, bi bil prikrajšan za bogato notranje doživetje.

Boris Pangerc



ULFAMID[®]

tablete, 20 mg in 40 mg *famotidin*

Enostavno, učinkovito!

- najmočnejše protiulkusno zdravilo iz skupine specifičnih zaviralcev receptorjev H₂
- zavira bazalno in stimulirano sekrecijo želodčne kisline
- primeren za zdravljenje in profilakso
- večinoma zadošča ena doza na dan

Indikacije: Razjeda na dvanajstniku, želodčna razjeda, Zollinger-Ellisonov sindrom, reflukсни ezofagitis in druga stanja, pri katerih je hiperacidnost huda motnja za bolnika. **Doziranje:** Razjeda na dvanajstniku in želodcu: 1 tableta po 40 mg dnevno, zvečer, največ 8 tednov. Zdravljenje prekinemo, ko endoskopsko ugotovimo ozdravitev razjede. Profilaksa recidivov razjede na dvanajstniku: 1 tableta po 20 mg dnevno, zvečer. Zollinger-Ellisonov sindrom: Začetna doza je 20 mg na 6 ur. Doziranje prilagodimo klinični sliki in količini hipersekrecije kisline. Bolniki, predhodno zdravljeni z drugimi zaviralci receptorjev H₂, potrebujejo višjo začetno dozo famotidina. Pri kreatininskem očistku manjšem od 30 ml/min (0,5 ml/s) oz. pri vrednosti serumskega kreatinina nad 3 mg/100 ml (265 μmol/l) je treba dnevno dozo znižati na 20 mg. **Stranski pojavi:** Redko se pojavijo driska, glavobol, utrujenost; zelo redko zaprtje, suha usta, slabost, bruhanje, napihnjenost, zmanjšan apetit, spuščaji. Zaradi farmakodinamične podobnosti z drugimi zaviralci receptorjev H₂, teoretično ne moremo izključiti drugih stranskih učinkov, ki jih ta zdravila pri posamezniku lahko povzročijo. **Kontraindikacija:** Preobčutljivost za famotidin. **Opozorila:** Ne priporočamo dajanja zdravila med nosečnostjo in dojenjem, ker ni dovolj izkušen. Možno je jemanje zdravila pod strogim zdravniškim nadzorom. Pred zdravljenjem želodčne razjede je treba izključiti obstoj malignoma. Blagih težav v prebavilih, npr. nervoznega želodca, ne zdravimo s famotidinom. *Doslej niso znane interakcije z drugimi zdravili.* **Oprema:** 10 tablet po 40 mg, 20 tablet po 20 mg.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

 **KRKA**
SLOVENIJA

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 in ponatise praviloma ponovimo še v naslednjih dveh številkah. Okvirno predstavljamo vsakokratnega slikarja-grafika in tudi dimenzije ter tehniko grafičnega lista.

Za zdravnike nudi galerija znaten (galerijski) popust. Takšna ugodnost pa je pri vsakem listu omejena na 10 izvodov.

Pisne rezervacije za želeni grafični list pošljite na telefaks: 061 30 19 55, z zagotovilom, da boste list zagotovo tudi kupili. Razumljivo je, da imajo prednost zgodnejše dospele rezervacije. Cene posameznega lista so dostopne po telefonu v uredništvu ZV. 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 preseгло 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

IRWIN

Skupino IRWIN, ustanovljeno v Ljubljani leta 1993, sestavljajo: Dušan Mandič (rojen v Ljubljani 1954), Miran Mohar (rojen v Novem mestu 1958), Andrej Savski (rojen v Ljubljani 1961), Roman Uranjek (rojen v Trbovljah 1961) in Borut Vogelnek (rojen v Kranju 1959). Vsi so študirali na Akademiji za likovno umetnost v Ljubljani, preden so se povezali v skupino, je samostojno razstavljal le Dušan Mandič (njegova dela iz tega časa nimajo nič skupnega s kasnejšo usmeritvijo IRWIN-a), medtem, ko se je Miran Mohar ukvarjal predvsem z grafičnim oblikovanjem (v ateljeju Matjaža Vipotnika). Aprila 1984 je IRWIN objavil svoj program, v katerem je poudaril tri principe delovanja: retrogardizem, potencialni eklekticizem in afirmacijo nacionalne kulture. Poleg kolektivizma je zelo izrazita intelektualizma polna vsebina likovnih del te skupine. Kot likovni segment gibanja NSK (Neue Slowenische Kunst) je začel javno nastopati s predstavitevijo v Disku FV in na Kersnikovi 4 v Ljubljani, v galerijskih prostorih pa prvič v galeriji ŠKUC v Ljubljani leta 1984. Sledile so številne razstave v slovenskih in jugoslovanskih galerijah, po projektu ob beneškem bienalu leta 1986 pa tudi v tujini – najprej v Veliki Britaniji (Edinburgh, London 1987), nato na Nizozemskem, v Nemčiji, Švici, Avstriji, Franciji, ZDA, Belgiji, Rusiji in Italiji. Prvo fazo ustvarjanja morda najizraziteje označuje tematska skupina del »Rdeči revirji«, drugo fazo »Slovenske Atene«, tretjo fazo pa »Država v času« ambasade – ruska v Moskvi in zadnja pekinška, ki je bila prikazana poleti 1994. Čeprav provokacija ni prvotni smoter skupine IRWIN, so njiova dela zelo pogosto imela za posledico izrazito politično provokacijo z državno represijo, kot se je zgodilo s plakatom za dan mladosti in zadnjo realizirano štafeto v Jugoslaviji. Unikatna dela so praviloma razstavljena in prodana z izvirnim, nenavadnim in neredko bogato reliefnim okvirjem. Skupina IRWIN je bistveno bolj znana v tujini (kjer je poleg Zorana Mušiča najbolj znana slikarska skupina, predstavljajoč Slovenijo, tudi z najvišjo ceno), kot doma. V Slovenijo se skupina ponovno vrača, tudi v novih, cenejših in nekoliko bolj množičnih oblikah.

Dela skupine IRWIN imajo bodisi značilen žig ali pa inventarski zapis. Njihovo razvojno umetniško pot so do leta 1991 najustrezneje predstavili v knjigi Neue Slowenische Kunst (Grafički zavod Hrvatske, Zagreb 1991).



Barvna grafika »Rdeči revirji – Nova Evropa«, mešana tehnika, 40 × 30 cm, 1994.

EMILIO GRECO

je kipar in grafik. Rojen je bil leta 1913 v Cataniji, Italija. Študiral je na akademiji za likovno umetnost v Palermu. Kot formirana osebnost sodobnega italijanskega kiparstva je predaval po različnih akademijah likovnih umetnosti doma in v tujini, bil je tudi dekan akademije za kiparstvo v Rimu, kjer sedaj živi in dela. Je eno največjih imen sodobnega italijanskega kiparstva. Imel je neštne samostojne razstave doma in v tujini; realiziral je več javnih spomenikov, posvečen mu je muzej v Hakoneu, Japonska – »Vrt Greco«, ter stalne razstavne dvorane v muzeju Puškin v Moskvi in Ermitažu v St. Petersburgu.



Grafično delo »Deklica z golobi«, 1983, suha igla, 85 × 63 cm, tiskano na kolažiranem papirju China in 280 gr papirju Fabriano.

Nepotrebno je,
da bolezen spremlja bolečina



Moč opioidnega analgetika brez opioidnih stranskih učinkov

- ◆ centralno delujoči analgetik za lajšanje zmernih in hudih bolečin
- ◆ učinkovit ob sorazmerno malo stranskih učinkih

Indikacije: Srednje močne do močne akutne ali kronične bolečine. **Kontraindikacije:** Zdravila ne smemo dajati otrokom, mlajšim od 1 leta. Tramadola ne smemo uporabljati pri akutni zastrupitvi z alkoholom, uspavali, analgetiki in drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje. Med nosečnostjo predpišemo tramadol le pri nujni indikaciji. Pri zdravljenju med dojenjem moramo upoštevati, da 0,1 % zdravila prehaja v materino mleko. Pri bolnikih z zvečano občutljivostjo za opiate moramo tramadol uporabljati zelo previdno. Bolnike s krči centralnega izvora moramo med zdravljenjem skrbno nadzorovati. **Interakcije:** Tramadola ne smemo uporabljati skupaj z inhibitorji MAO. Pri sočasni uporabi zdravil, ki delujejo na osrednje živčevje, je možno sinergistično delovanje v obliki povečane sedacije, pa tudi ugodnejšega analgetičnega delovanja. **Opozorila:** Pri predoziranju lahko pride do depresije dihanja. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so preobčutljivi za opiate, pri starejših osebah, pri miksedemu in hipotiroidizmu. Pri okvari jeter in ledvic je potrebno odmerek zmanjšati. Bolniki med zdravljenjem ne smejo upravljati strojev in motornih vozil. **Doziranje in način uporabe:** *Odrasli in otroci, starejši od 14 let:* Injekcije: 50 do 100 mg i.v., i.m., s.c.; intravensko injiciramo počasi ali infundiramo razredčeno v infuzijski raztopini. Kapsule: 1 kapsula z malo tekočine. Kapljice: 20 kapljic z malo tekočine ali na kocki sladkorja; če ni zadovoljivega učinka, dozo ponovimo čez 30 do 60 minut. Svečke: 1 svečka; če ni učinka, dozo ponovimo po 3 do 5 urah. *Otroci od 1 do 14 let:* 1 do 2 mg na kg telesne mase. Dnevna doza pri vseh oblikah ne bi smela biti višja od 400 mg. **Stranski učinki:** Znojenje, vrtoglavica, slabost, bruhanje, suha usta in utrujenost. Redko lahko pride do palpitacij, ortostatske hipotenzije ali kardiovaskularnega kolapsa. Izjemoma se lahko pojavijo konvulzije. **Oprema:** 5 ampul po 1 ml (50 mg/ml), 5 ampul po 2 ml (100 mg/2 ml), 10 ml raztopine (100 mg/ml), 20 kapsul po 50 mg, 5 svečk po 100 mg.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

Enap[®]

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

- **učinkovito zmanjšuje krvni tlak z enkratno dnevno dozo pri večini bolnikov**
- **povzroča regresijo hipertrofičnega levega prekata in arterijske stene**
- **Enap-H - smotrna kombinacija s tiazidnim diuretikom, Enap-HL - manjša doza diuretika**

Kar je dragoceno, varujem.

Doziranje in način dajanja: **Tablete Enap:** *Esencialna hipertenzija:* Začetna doza znaša 10 mg na dan; običajna vzdrževalna doza je 20 mg na dan v enem ali razdeljeno na dva odmerka. *Renovaskularna hipertenzija:* Zdravljenje začnemo z dozami po 2,5 do 5 mg na dan in bolnika skrbno opazujemo. *Ledvična insuficienca:* (serumski kreatinin preko 350 µmol/L) priporočene so začetne doze 2,5 do 5 mg; nadaljšati je potrebno presledek med posameznimi vzdrževalnimi dozami in/ali dozo znižati. *Kongestivna srčna odpoved:* Začetna doza znaša 2,5 do 5 mg; običajna vzdrževalna doza je 10 do 20 mg na dan v dveh odmerkih. *Progressivna kronična ledvična bolezen:* Bolnika z ledvično insuficienco v zgodnjem stadiju (serumski kreatinin = 200 µmol/L) zdravimo z dozami po 2,5 do 5 mg na dan, če sočasno nima hipertenzije. Pred zdravljenjem z Enapom priporočajo znižanje doze diuretikov in uravnavo hipovolemije in hiponatremije. **Tablete Enap-H in Enap-HL:** 1 do 2 tableti enkrat na dan. **Injekcije Enap:** Uporabljajo se hospitalno za zdravljenje hude hipertenzije. Zdravljenje z enalaprilatom traja običajno do 48 ur. Enalaprilat dajemo intravensko pet minut, v dozi 1,25 mg na 6 ur. Pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki in tistih, pri katerih je očistek kreatinina manjši od 30 ml/min (serumski kreatinin večji od 265 µmol/L), znaša začetna doza enalaprilata 0,625 mg (0,5 ml); dodatne doze po 1,25 mg (1 ml) dajemo nato na 6 ur. Pri prehodu z intravenskega na oralno zdravljenje, je priporočena začetna doza 2,5 mg do 5 mg enalapрила enkrat na dan, nato jo po potrebi povečamo.

Enap[®]-H

tablete z 10 mg enalapril maleata in
25 mg hidroklorotiazida

Enap[®]-HL

tablete z 10 mg enalapril maleata in
12,5 mg hidroklorotiazida



Stranski učinki: hipotenzija, glavobol, omotica, utrujenost, slabost, kašelj, izpuščaj, mišični krči. Enap redko povzroči zvišanje uree in kreatinina v serumu. Po prekinitvi zdravljenja se vrednosti normalizirajo. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za zdravilo, nosečnost, dojenje, poznan angionevrotični edem; **pri tabletah Enap-H in Enap-HL** pa še anurija in hudo odpovedovanje ledvične funkcije (serumski kreatinin večji od 265 µmol/L). Uporaba Enapa-H in Enapa-HL pri otrocih še ni raziskana. **Interakcije:** Ob sočasnem jemanju Enapa in diuretikov, ki zadržujejo kalij, se lahko pojavi povečanje serumske koncentracije kalija. Pri sočasnem jemanju barbituratov, tricikličnih antidepresivov in fenotiazinov se lahko poveča diuretični, natriuretični in antihipertenzivni učinek hidroklorotiazidne sestavine Enapa-H in Enapa-HL, pri sočasnem jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil pa se lahko ta učinek zmanjša. **Oprema:** 20 tablet Enap po 5, 10 in 20 mg; 20 tablet Enap-H; 20 tablet Enap-HL; 5 ampul Enap po 1 ml.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

 **KRKA**
SLOVENIJA

® Voltaren Rapid – kalijev diklofenak, posebej prirejen za hitro delovanje
učinkovit pri kratkotrajnem zdravljenju akutnih bolečih vnetnih stanj
nerevmatičnega izvora.

® Voltaren Rapid

DELUJE, KJER BOLI

- * posttravmatska boleča in vnetna stanja
- * zvini sklepov
- * nategi mišic
- * udarnine
- * zlomi in dislokacije
- * boleča ginekološka stanja
- * bolečine po epiziotomiji
- * pooperativne bolečine in vnetja
- * po stomatoloških operativnih posegih
- * po ortopedskih operativnih posegih
- * kot dodatek protimikrobnemu zdravljenju pri akutnih ORL infekcijah
- * faringitis
- * tonzilitis
- * otitis



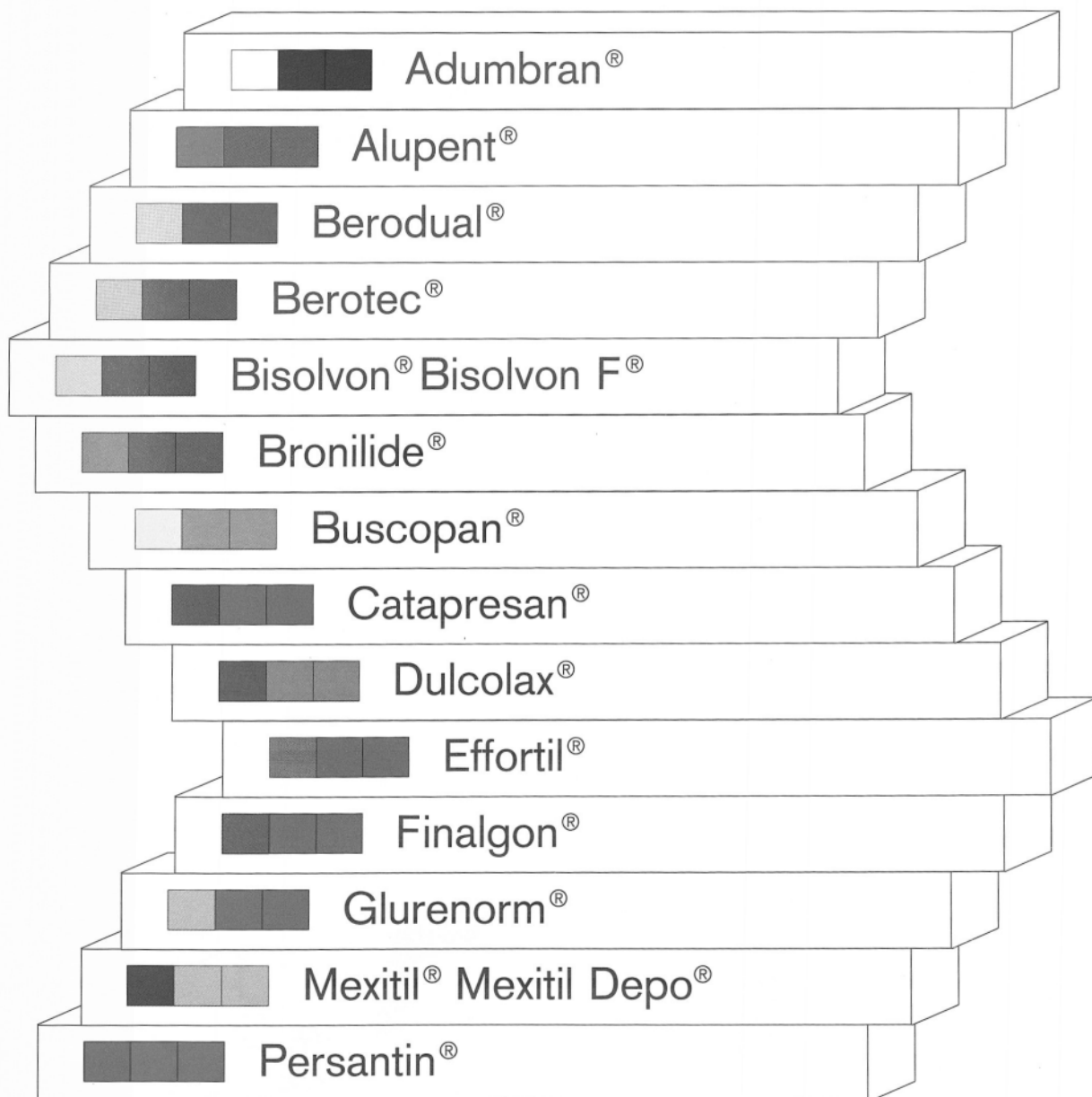
Oprema
10 dražejev po 50 mg kalijevega diklofenaka



PLIVA d.d. Zagreb
Program farmaceutike
PLIVA d.o.o. Ljubljana
Dunajska 51, Ljubljana

Boehringer Ingelheim v Sloveniji

Boehringer Ingelheim zavzema pomembno mesto med vodečimi farmacevtskimi firmami, ki se ukvarjajo z raziskavo in proizvodnjo zdravil. V njihovo učinkovitost in varnost ste se lahko prepričali skozi dolgoletno prisotnost na slovenskem tržišču. Upamo, da vam bodo naši proizvodi še vnaprej koristili v vaši vsakdanji praksi.

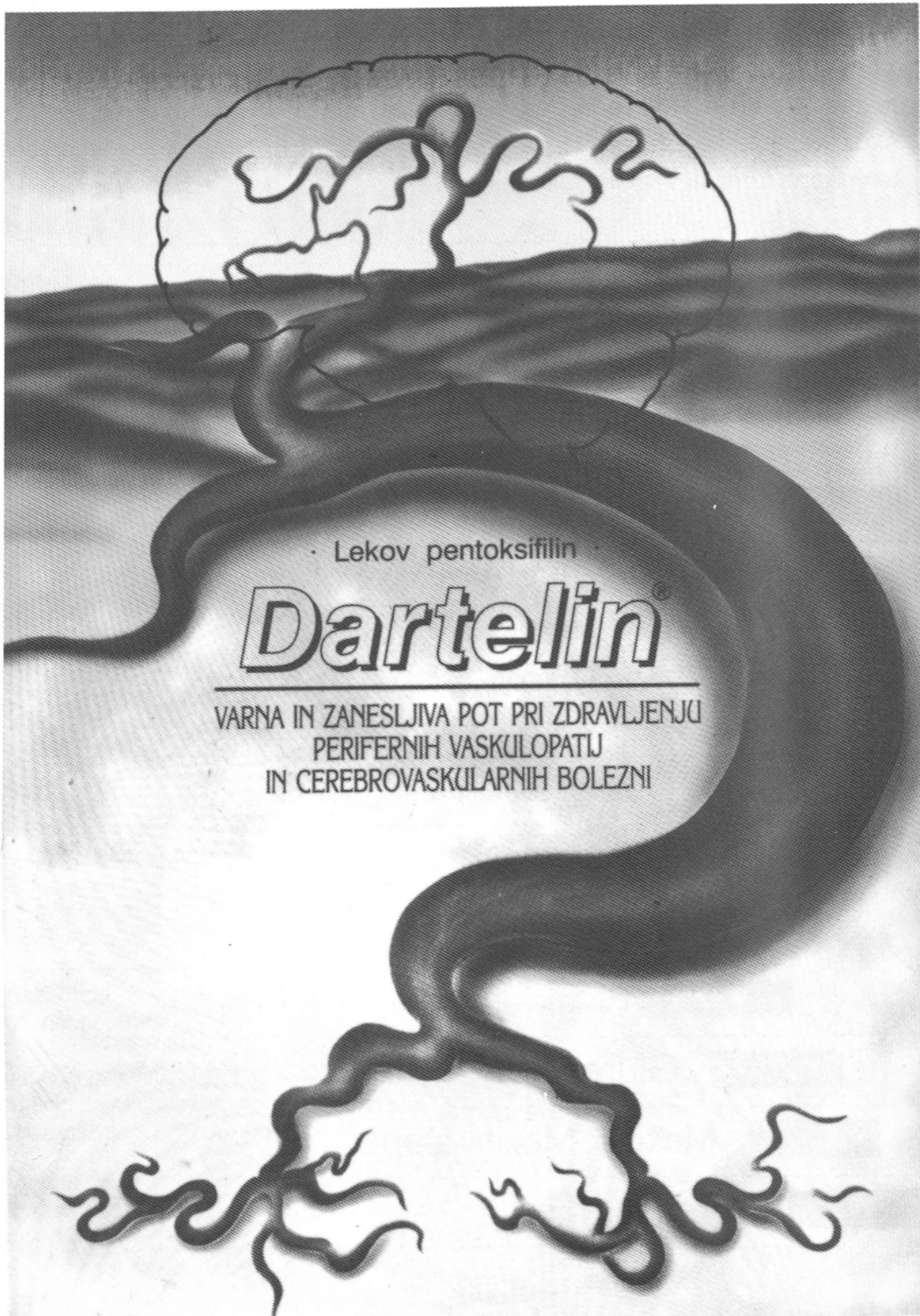


**Boehringer Ingelheim Pharma
v Sloveniji**

Mašera Spasičeva ul. 10
61 000 Ljubljana



tel.: (061) 372 861, 1681 144
fax.: (061) 372 861



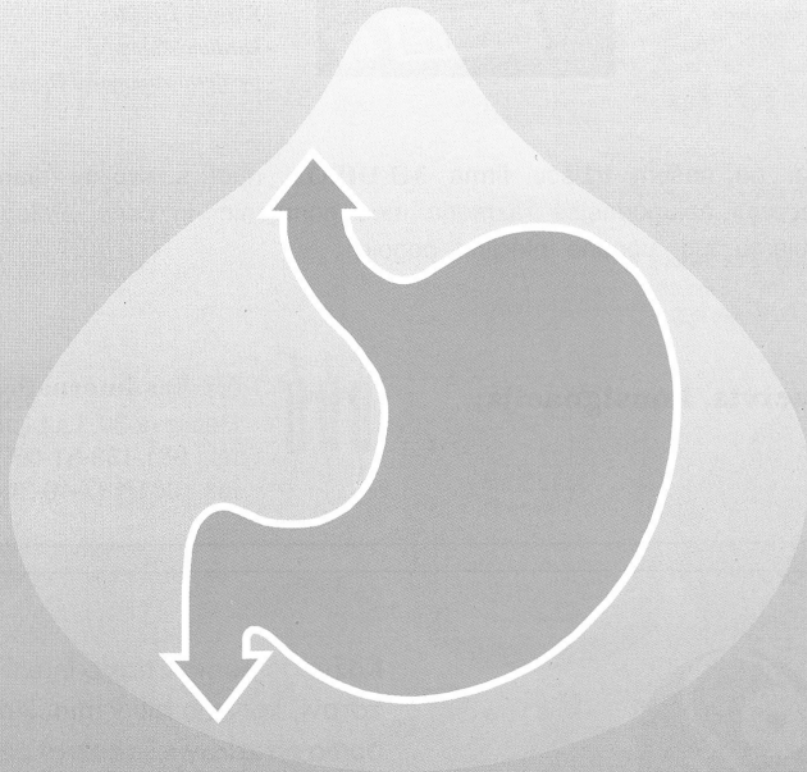
· Lekov pentoksifilin ·

Dartelin[®]

VARNA IN ZANESLJIVA POT PRI ZDRAVLJENJU
PERIFERNIH VASKULOPATIJ
IN CEREBROVASKULARNIH BOLEZNI

Ⓢ lek tovarna farmacevtskih in
kemičnih izdelkov, d.d.
Ljubljana

✓ DANES
NAJUČINKOVITEJŠE
PROTIULKUSNO ZDRAVILO




Ortanol[®]
omeprazol

zaviralec protonske črpalke v parietalni celici

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

hitro olajša bolečino in izboljša kvaliteto življenja

Natančnejše navodilo o zdravilu lahko dobite pri proizvajalcu.

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

DIAGNOSTIČNI ULTRAZVOK



SONOACE 1500 GIN/ABD Ultrasound scanner

- portabilen
- linearne in konveksne sonde
- velik izbor sond



SONOREX 4800 HD Univerzalni Ultrasound Doppler scanner

- linearne, kakovostne in sektorske sonde
- PW/CW Doppler
- kardiološki modul
- periferni vaskularni Doppler modul

V tem trenutku na našem tržišču firma **MEDISON** nudi s svojimi diagnostičnimi ultrazvočnimi aparati najugodnejše razmerje med ponujenim in ceno. Poleg najboljše kakovosti, ponujamo tudi ugodne plačilne pogoje.

Zastopnik, servis, konsignacija:



Medias International d.o.o.

Resljeva 30, Ljubljana
tel.: 061/133-51-06, 133-53-45
fax.: 061/133-40-24



SEJEM MEDILAB

**3. mednarodni sejem
medicinske in laboratorijske
tehnike, farmaceutike in
materialov ter rehabilitacijskih
izdelkov in storitev.**

od 18. do 21. 10. 1994

na Gospodarskem razstavišču v Ljubljani

Kaže, da bomo v naslednjem letu še enkrat bolj zdravi, kot smo bili v minulem. Vsekakor pa se bomo za zdravje še enkrat bolj potrudili. V prid temu govori zasedenost sejemskega prostora na sejmu MEDILAB, ki se s 5.000 kvadratnimi metri čistih razstavnih površin že uvršča med največje sejemske prireditve v Ljubljani.

Na sejmu se boste lahko seznanili z vsemi novostmi s področja medicinske in laboratorijske tehnike, farmaceutike in materialov. Razstavni program pa smo razširili tudi s ponudbo rehabilitacijskih izdelkov in storitev.

Vabljeni!



LJUBLJANSKI SEJEM

Otroci hitro opazijo razliko...

...čeprav starši marsikdaj menijo, da so vsi antibiotiki enaki.

KEFLEX cephalexin

Kapsule

blister 28 x 250 mg
blister 28 x 500 mg

Prašek za pripravo suspenzije

250 mg / 5 ml,
steklenička 60 ml



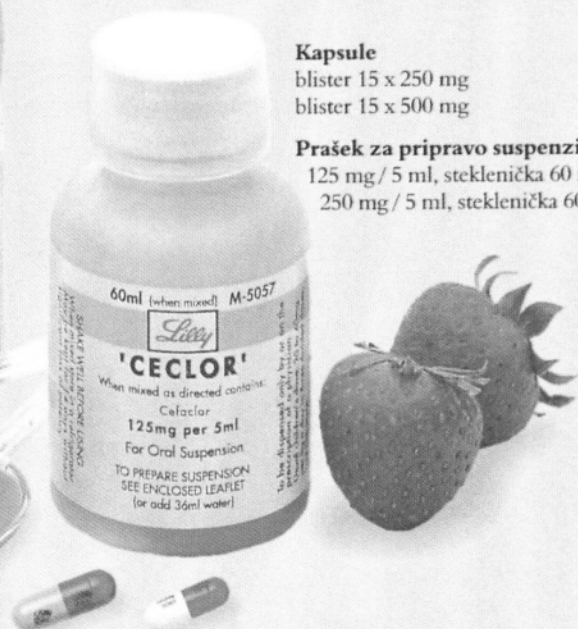
Ceclor cefactor

Kapsule

blister 15 x 250 mg
blister 15 x 500 mg

Prašek za pripravo suspenzije

125 mg / 5 ml, steklenička 60 ml
250 mg / 5 ml, steklenička 60 ml



Izbrali so Ceclor.

Vseh 377 otrok,¹ ki so si zdravili vnetje srednjega ušesa, je v raziskavi izbralo Ceclor za antibiotik z najprijetnejšim okusom.

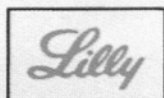
Tudi okus lahko olajša otrokom jemanje zdravil in pripomore k boljšemu sodelovanju pri zdravljenju.



Ceclor® in Keflex® sta zaščiteni blagovni znamki Eli Lilly.

¹ South Med J. 1990;83:1174-1177.

Eli Lilly, Predstavništvo Ljubljana
61000 Ljubljana, Parmova 53
Tel.: (061) 319-648, 131-7244 / int. 346
Telefaks: (061) 319-648





Berodual®

fenoterol hidrobromid + ipratropium bromid

Dvokomponentni bronhodilator za preprečevanje napadov in dolgotrajno zdravljenje bronhialne astme in kroničnega obstruktivnega bronhitisa

BERODUAL-osnova zdravljenja bronhoobstrukcije

- hitro začetno in nato dolgotrajno delovanje
- višja stopnja bronhodilatacije
- daljši učinek zdravljenja
- brez sistemskih učinkov
- uporaba nastavka za inhalacijo olajša uporabo aerosola, kar je zelo pomembno za otroke in starejše osebe

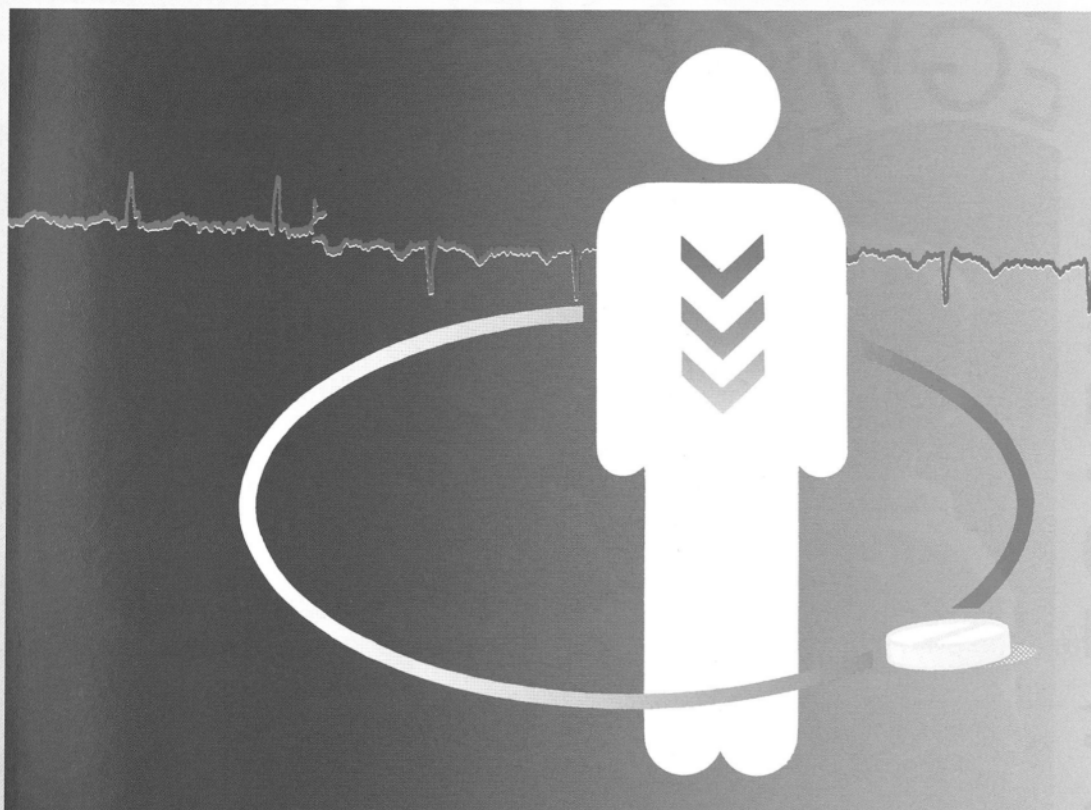
**Boehringer Ingelheim Pharma
v Sloveniji**

Mašera Spasičeva ul. 10
61 000 Ljubljana



tel.: (061) 372 861, 1681 144
fax.: (061) 372 861

**KALCIJEV ANTAGONIST DRUGE GENERACIJE
JE UČINKOVIT PRI ZDRAVLJENJU
HIPERTENZIJE
IN ANGINE PEKTORIS**



Amlopin[®]

amlodipin

V primerjavi z drugimi kalcijevimi antagonisti deluje Amlopin kot dobro znani dihidropiridini, hkrati pa omogoča še:

- **podaljšano delovanje** – 24 ur
- **bolniki ga zaradi postopnega začetka delovanja dobro prenašajo**
- **preprosto doziranje** in titiranje doze: ena tableta na dan, ne glede na – indikacijo – bolnikovo starost – spremljevalno bolezen (ledvična insuficienca, astma idr.)

Natančnejše navodilo o zdravlilu lahko dobite pri proizvajalcu.

TAVEGYL® clemastine

EGYL® TAVEGYL® TAVL



TAVEGYL® je benzhidrilni antagonist histaminskih receptorjev H₁ in zmanjšuje kapilarno prepustnost. Ima antihistaminski in antipruritični učinek.

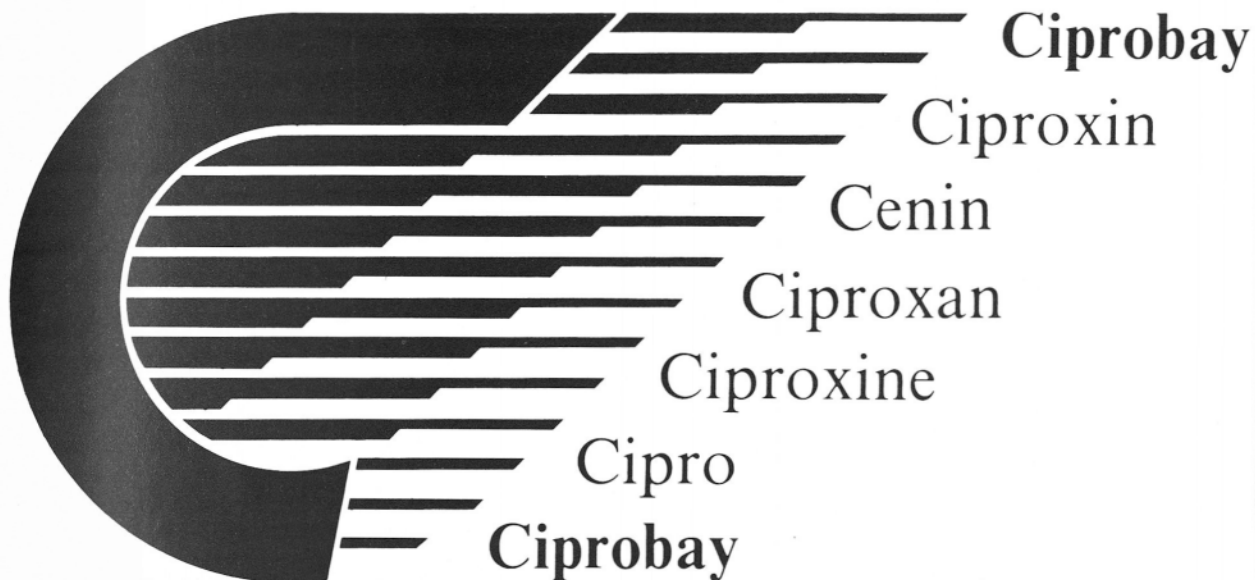
Indikacije

- dodatno zdravljenje anafilaktičnega in anafilaktoidnega šoka ter angionevrotičnega edema
- preprečevanje in zdravljenje alergičnih in psevdoalergičnih reakcij pri transfuzijah krvi in njenih derivatov, uporabi kontrastnih sredstev ali uporabi histamina v diagnostične namene.

aktivna učinkovina: **klemastin v obliki hidrogen fumarata**
oblika: **ampule 2 ml (1 mg/ml)**
oprema : **škatlica s 5 ampulami**

 **SANDOZ**

Podrobne informacije in literatura so na voljo na Sandoz Pharma Services AG, Basel,
Predstavništvo za Slovenijo, Dunajska 107/XI, 61113 Ljubljana, tel. 061/168 14 22, fax:
061/34 00 96.



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



Ciprobay[®]

ciprofloksacin — Bayerjeva kakovost

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

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

Bayer

Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

PROZAC[®]
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



* Podatki neodvisne tržne raziskave
od decembra 1988 do avgusta 1992.



PROZAC®

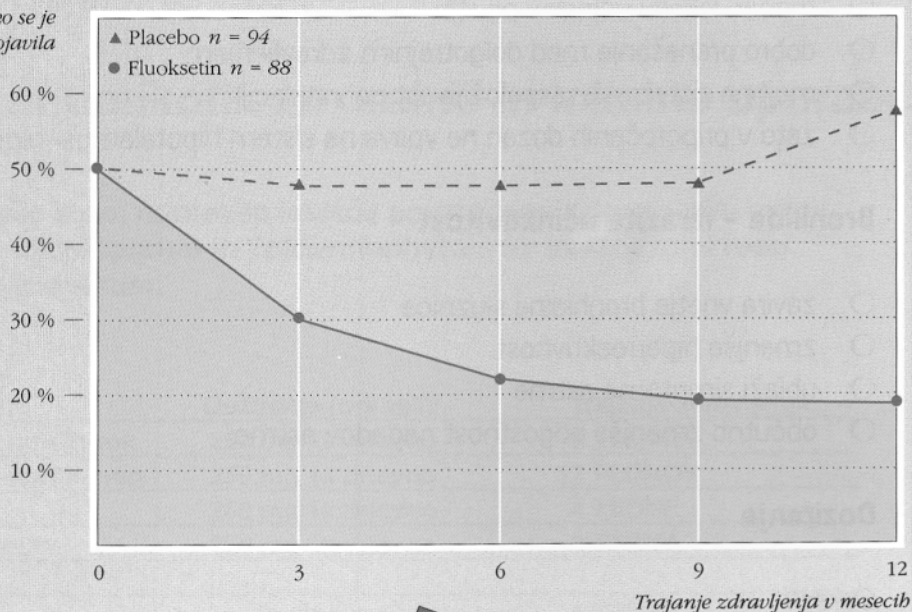
fluoksetin hidroklorid

dolgoročno več varnosti

- Prozac – antidepresiv z edinstvenim delovanjem
- Varnost in zanesljivost zaradi selektivnega delovanja^{3,4}
- Enostavno odmerjanje: 1-krat 20 mg dnevno⁵
- Izredno dobro prenašanje^{3,4}

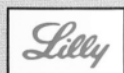
Manjše število ponovitev bolezni v enoletni profilaksi depresije¹

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.²



Eli Lilly

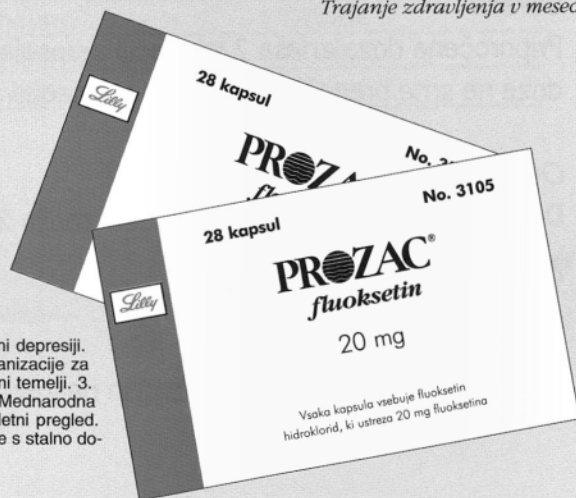
Predstavništvo Ljubljana
61000 Ljubljana, Parmova 53
telefon (061) 319-648, (061) 131-7244 / int. 346, telefaks (061) 319-767

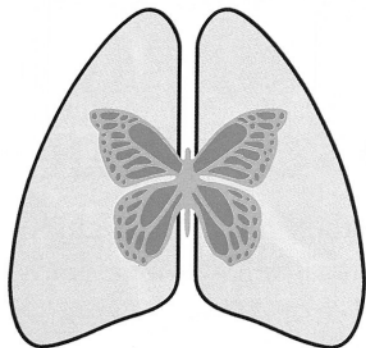
Literatura

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 terapijka, 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; bulimia 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. Fluoksetina ne dajemo doječim materam. **Dodatne informacije so na voljo v strokovnih publikacijah.**





Novo:

Bronilide®

flunisolid

učinkovit lokalni kortikosteroid za inhalacijsko zdravljenje obstruktivnih obolenj dihal

Bronilide - sodobna učinkovina

- močan lokalni učinek v pljučih
- dobro prenašanje med dolgotrajnim zdravljenjem
- majhna sistemska raspoložljivost po inhalaciji
- zato v priporočenih dozah ne vpliva na sistem hipotalamus-hipofiza-skorja nadledvične žleze

Bronilide - izrazita učinkovitost

- zavira vnetje bronhialne sluznice
- zmanjša hiperreaktivnost
- ublaži simptome astme
- občutno zmanjša pogostnost napadov astme

Doziranje

Odrasli

Priporočena doza znaša 2 inhalaciji aerosola, 2-krat na dan (zjutraj in zvečer). Najvišja dnevna doza ne sme preseči 2-krat po 4 inhalacije aerosola (2 mg).

Otroci

Doza za otroke, starejše od šest let, znaša 2 inhalaciji-aerosola 2-krat na dan (1 mg). Višje doze niso preskušene.

Oprema

Pršilka s 120 dozami po 0,25 mg in nastavkom za inhaliranje

**Boehringer Ingelheim Pharma
v Sloveniji**

Mašera Spasičeva ul. 10
61 000 Ljubljana



tel.: (061) 372 861, 1681 144
fax: (061) 372 861

Lamisil®

Terbinafin

Tablete, krema

NOV PRISTOP K ZDRAVLJENJU GLIVIČNIH OBOLENJ NOHTOV IN KOŽE

- ☞ *v kratkem času uspešno ozdravi glivična obolenja nohtov, kože in lasišča*
- ☞ *pri infekcijah z dermatofiti deluje fungicidno*
- ☞ *stranski učinki so redki*

Lamisil®, antimikotik za oralno in lokalno uporabo

Indikacije:

Glivične infekcije kože, nohtov in lasišča povzročene z dermatofiti rodov *Trychophyton*, *Microsporum* in *Epidermophyton*, ter kvasovkami rodu *Candida* in *Pityrosporum*.

Doziranje:

TABLETE LAMISIL	Doziranje (odrasli)*	Trajanje zdravljenja
Onihomikoza na nohtih rok	250 mg 1x dnevno	6 TEDNOV
Onihomikoza na nohtih nog	250 mg 1x dnevno	12 TEDNOV
Tinea kapitis	250 mg 1x dnevno	4 TEDNE
Kronična tinea pedis	250 mg 1x dnevno	2 TEDNA
KREMA LAMISIL		
Tinea pedis	2x dnevno	1 TEDEN
Tinea corporis/kruris	1x dnevno	1 TEDEN
Kutana kandidiaza	1x dnevno	1 TEDEN

* Otroci - glej celotno navodilo!



Lamisil®
terbinafine

Podrobne informacije in literatura so na voljo na SANDOZ PHARMA SERVICES LTD
Predstavništvo za Slovenijo, Dunajska 107/XI 61113 Ljubljana; tel.: (061) 168 14 22, fax: 340 096.

 **LEPONEX**[®] clozapine



LEPONEX[®] - združi dva svetova v enega

Za bolnike s shizofrenijo, ki ne reagirajo na klasične nevroleptike ali ne prenašajo zdravljenja z njimi, obstaja možnost, da spet postanejo del našega sveta.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z Leponexom, moramo redno spremljati število belih krvničk.

Novo upanje za bolnike z rezistentno shizofrenijo.

Leponex - antipsihotik

Ena tableta z zarezo vsebuje 25 mg ali 100 mg klozapina.

Podrobne informacije in literatura so na voljo na Sandoz Pharma Services AG, Basel, Predstavništvo za Slovenijo, Dunajska 107/XI, 61 113 Ljubljana, tel. 061/168 14 22, fax 061/34 00 96.

 **SANDOZ**

**SHORT
AND SIMPLE**

Sumamed[®]

azithromycin

FIRST AZALIDE ANTIBIOTIC

FULL COURSE THERAPY
ONCE DAILY
IN JUST 3 OR 5 DAYS

IN THE TREATMENT OF

- otitis media
- sinusitis
- tonsillitis/or pharyngitis
- community-acquired pneumonia
- atypical pneumonia
- skin and soft tissue infections



PLIVA

PHARMACEUTICALS
ZAGREB, CROATIA

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).

Spremi dopis

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

Tipkopis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabele

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

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

Slike

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

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

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

Literatura

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

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

Primeri citiranja

– primer za knjigo:

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

– primer za poglavje iz knjige:

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

– primer za članek v reviji:

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

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

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

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

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

– primer za članek iz suplementa revije:

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

– primer za članek iz zbornika referatov:

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

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

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

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

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

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

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

Navodila za delo recenzentov

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

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

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

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

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

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

Recenzij ne plačujemo.



Zdravniški vestnik

JOURNAL OF SLOVENE MEDICAL SOCIETY, ZDRAV VESTN, YEAR 63, SEPTEMBER 1994, Page 501-560, Number 9

CONTENTS

PROFESSIONAL ARTICLES

- Surgical treatment of shoulder impingement syndrome: our experiences,**
S. K. Fokter, V. Vengust, M. Lovšin, M. Kotnik, M. Sajovic 501
- Allergy and the skin,** M. Oman-Ogrizek, M. Potočnik 505
- The treatment of idiopathic autoimmune haemolytic anemia due to warm reacting autoantibodies,** M. Modic 509
- Splenic irradiation in chronic lymphocytic leukaemia,** R. Tomšič, P. Černelč 513

REVIEW ARTICLES

- Frostbite prehospital care,** I. Tomazin 517
- Apoptosis - programmed cell death and tumours,** A. Cör, Z. Pajer 521
- Septic shock in children,** M. Arnež 52

NEWS AND VIEWS