

Zdravstvo, potapljajoča se ladja

Healthcare – a sinking ship

Pavel Poredoš



prof. dr. Pavel Poredoš,
predsednik SZD

Za uvod v to razmišljanje se mi zdijo najbolj primerni verzi našega velikega pesnika: »*Sem dolgo upal in se bal, slovo sem upu, strahu dal*«. Zakaj tako črne misli? Slovenija je v času, ko smo živeli v skupni domovini Jugoslaviji, imela razmeroma dobro urejen sistem zdravstvenega varstva. Naši bolniki so, tudi po zaslugi brezhibnega delovanja stroke, imeli dostop do kakovostnih zdravstvenih storitev. Z nastankom samostojne države so se razmere v zdravstvu postavile še na višjo kakovostno raven. Sistem je temeljil na stvarnih možnostih tedanjega časa, vključeval pa je nekatere slabosti, ki nas spremljajo še danes. Zdravstveno zavarovanje, ki je temeljilo in še temelji na eni sami monopolni ustanovi, se je izkazalo kot preživeto. Nadalje je bil obseg pravic, ki izhajajo iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, predimenzioniran. Ves čas smo uporabnikom zdravstvenih storitev ponujali več, kot so bile stvarne možnosti financiranja za vzdržno delovanje sistema. Vsakokratna zdravstvena politika je izkoriščala monopolni položaj in krivdo za omejeno uresničevanje programov pripisovala izvajalcem, predvsem zdravnikom. Tako smo zdravniki ves čas uradni krivci za čakalne vrste in nezadostno uresničenje ponujenih zdravstvenih storitev.

Nujno potrebnih zdravstvenih reform, ki so jih že več kot dve desetletji napovedovali nosilci zdravstvene politike in vlada, doslej ni bilo. Vzrokov za to je več, predvsem pa je to odraz podcenjujočega odnosa dosedanjih vlad do tako občutljivega in pomembnega resorja, kot je zdravstveni sistem. Nedopustno je, da je zdravje, ki je še vedno ena od

najbolj cenjenih vrednot, odrinjeno na obrobje zanimanja aktualne politike. Eden od razlogov za izogibanje zdravstvenim reformam je nepripravljenost vladajoče elite, da uporabnikom zdravstvenih storitev odkrito pove, da so časi »zastonjkarstva« in lažne solidarnosti pri nujenju zdravstvenih storitev že zdavnaj minili. Vse ima pač svojo ceno in brez tržne logike zdravstvo ne more preživeti. To ne pomeni izločanja socialno šibkih skupin iz dostopnosti zdravstvenih storitev, temveč je za delovanje sistema in zagotavljanje zdravstvenega varstva vsem, ki so upravičeni do zdravstvenih storitev, potrebno zagotoviti finančna sredstva, ki se naj zbirajo na osnovi solidarnosti in socialne pravičnosti. Vzdrževanje sedanje ravni zdravstvenega varstva je možno le z dotokom svežega denarja, z boljšo organizacijo sistema in odpravo korupcije. Žal dosedanje vlade v glavnem niso zagotavljale finančne vzdržnosti zdravstvenega sistema. Poglobljen in analitičen pristop so nadomeščale z improvizacijami, katerih cilj je bil preživetje mandata in pridobivanje kreditov (volivcev) za naslednji mandat. Neodgovoren odnos vlade do zdravstvenega resorja se kaže tudi v stalnih menjavah in pri načinu izbiranja ministra za zdravje. Vlada se namreč do zdravstvenega resorja obnaša mačehovsko, zato ni enostavno biti minister resorja, za katerega vlada nima posluha. Res pa je tudi, da je sedanja vlada merila za ministromanje spustila na tako raven, da je minister lahko skorajda vsakdo, ki si tega želi.

Kako rešiti potapljajočo se ladjo slovenskega zdravstva? Predvsem je potrebno zavedanje, da brez učinkovitega zdravstvenega

sistema ni socialnega miru in da nima noben politični sistem perspektive za dolgoročno preživetje, če svojim državljanom ne zagotovi kakovostnega zdravstvenega varstva. V prvi vrsti bi bila potrebna analiza sedanjega stanja, opredelitev slabosti in prednosti aktualnega zdravstvenega sistema. Potrebno je vzpostaviti vzvode za transparentno in učinkovito delovanje zdravstvenega sistema, uravnotežiti razmerje med javnim in zasebnim zdravstvom na način, da bodo imele prednost tiste oblike dela, ki so bolj učinkovite. Pri tem je potrebno opraviti s predsodki in politikantskim vnaprejšnjim preziranjem ene ali druge oblike zdravstvenega varstva. Potrebno je urediti sistem zavarovalništva in vzpostaviti konkurenčnost ter odpraviti monopol ene same zavarovalnice. Skrajni čas je, da se na novo opredelijo pravice iz obveznega zdravstvenega zavarovanja na način, ki bo finančno vzdržen, transparenten tako, da ne bodo odgovornosti za nerealizacijo »fiktivnih« zdravstvenih programov nosili izvajalci. Uporabnikom zdravstvenih storitev je potrebno jasno povedati, kaj lahko pričakujejo od solidarnostno zbranih sredstev za zdravstveno varstvo. Odkrito je treba povedati, da se bo zaradi neugodnih finančnih razmer obseg financiranja zdravstvenih storitev iz javnih sredstev moral prilagoditi

(zmanjšati) trenutnim gospodarskim možnostim.

Zdravstvena politika mora s pomočjo stroke natančno opredeliti prioritete in na tej osnovi zagotoviti nudenje in financiranje zdravstvenih storitev brez nedopustno dolgih čakalnih dob. Potrebna je natančna analiza potreb po zdravstvenem varstvu tako na primarni kot na sekundarni in terciarni ravni in na tej osnovi pripravili mrežo zdravstvene dejavnosti. Brez zdravstvene mreže tudi ni možno načrtovati kadrovske potrebe in obsega izobraževanja zdravstvenih delavcev, zlasti zdravnikov.

Da bi dosegli te nujne spremembe zdravstvenega sistema, sta potrebni volja in odločenost vladajoče politike, vključno s primernim kadriranjem na Ministrstvu za zdravje, ki je eden najpomembnejših in najzahtevnejših resorjev. Zdravniška stroka, ki jo predstavlja Koordinacija zdravniških organizacij, je pripravljena pri tem tvorno sodelovati, žal pa so jo doslej velikokrat spregledali in preslišali.

Ali lahko upamo, da bo nova prihajajoča vlada imela več posluha za zdravstvene potrebe naših ljudi in bo prisluhnila nosilcem zdravstvenega varstva, ki najbolj poznamo slabosti obstoječega zdravstvenega sistema in imamo vizijo, kako pomagati potapljujoči se ladji.

KAZALO/CONTENTS

Uvodnik/Editorial

- Zdravstvo, potapljajoča se ladja 359
Healthcare – a sinking ship
Pavel Poredoš

Kakovost in varnost/Quality and safety

- Slovenske smernice za uporabo antibiotične profilakse
pri nevrokirurških operacijah 363
*Slovenian guidelines on the use of antibiotic
prophylaxis in neurosurgical operations*
Andreja Saje, Andrej Porčnik, Marjan Koršič, Bojana Beović

Izvirni članek/Original article

- Usefulness of the patient information leaflet (PIL) and information
on medicines from professionals: A patients' view. A qualitative study 368
*Uporabnost pisne informacije o zdravilu (PIL) in informacije o zdravilih,
ki jih poda strokovnjak: pogled bolnikov. Kvalitativna študija*
Tonka Poplas-Susič, Zalika Klemenc-Ketis, Janko Kersnik
- Vrednosti težkih kovin v krvi in specifičnih porfirinov v urinu pri otrocih z avtizmom 376
Heavy metals and specific porphyrine levels in children with autism
Macedoni-Lukšič Marta, Gosar David, Oražem Jasna, Kodrič Jana, Lešnik-Musek Petra, Zupančič
Mirjana, France-Štiglic Alenka, Sešek-Briški Alenka, Neubauer David, Osredkar Joško
- The effect of L-arginine on microvascular reactivity
in normotensive subjects with a family history of hypertension 387
*Vpliv L-arginina na odzivnost mikrožilja pri osebah z normalnim
krvnim tlakom, družinsko obremenjenih z arterijsko hipertenzijo*
Polona Zaletel, Tina Virtič, Ksenija Cankar, Živa Melik

Pregledni članek/Review

- Vpliv delovnega mesta na reprodukcijo 397
Impact of working place on reproduction
Vid Janša, Neva Metelko-Janša, Helena Ban Frangež, Marjan Bilban
- Parapsorijaza 406
Parapsoriasis
Viktor Tenyi, Mateja Dolenc-Voljč

Zgodovina/History

- Peculiarity of the cult of St. Fosca in Istria in Croatia –
charisma coupling geophysical specificities of the ground 417
*Posebnost kulta sv. Foske v Istri na Hrvaškem –
karizma, združena z geofizikalnimi lastnostmi terena*
Tatjana Čulina, Ana Lesac, Ante Škrobonja

Zdravniški Vestnik

Glasiilo Slovenskega zdravniškega društva, Ljubljana

Zdrav Vestn | maj 2014 | Letnik 83

Odgovorna urednica / Editor-in-Chief:

S. Markovič

Pomočnica urednice / Deputy Editor:

K. Geršak

Uredniki / Editors:

U. Ahčan, T. Albreht, B. Beovič, M. Cevc, P. Dolenc,
A. Kocijančič, D. Miklavčič, M. Pohar, N. Turk, Z. Zupanič Slavec, S. Zver

Izdajatelj / Publisher:

© Slovensko zdravniško društvo (SZD) / Slovenian medical society (SZD)

Uredniški odbor / Editorial board:

V. Antolič - Ljubljana, A. Banič - Bern, A. Bren - Ljubljana, M. Classen - München, I. Čabrian - Ljubljana,
B. Čerček - Los Angeles, P. Dolenc - Ljubljana, V. Dolenc - Ljubljana, Z. Fras - Ljubljana, B. Geršak - Ljubljana,
I. Gregorič - Huston, J. Kersnik - Kranjska gora, N. Klazinga - Amsterdam, M. Košnik - Golnik, M. Koželj - Ljubljana,
J. R. Lake - Minneapolis, H. Meden-Vrtovec - Ljubljana, A. Mrhar - Ljubljana, D. Pavčnik - Portland,
M. Peterlin - San Francisco, P. Poredoš - Ljubljana, P. Rožman - Ljubljana, C. Tirribelli - Trst, A. Trampuž - Lausanne,
J. Trontelj - Ljubljana, Z. Turk - Maribor, G. Tytgat - Amsterdam, G. Voga - Celje, B. Vrtovec - Ljubljana.

Slovenian **Medical** Journal
Journal of
Slovenian Medical Association,
Ljubljana, Slovenia

Vodja uredništva / Head of the editorial office:

I. Perne, E-mail: vestnik@szd.si

Lektor za slovenščino / Reader for Slovenian:

J. Faganel

Lektor za angleščino / Reader for English:

O. Shrestha

Naslov uredništva in uprave / Address of the editorial office and administration:

1001 Ljubljana, Dunajska 162, tel. +386 1 434 25 82, E-mail: vestnik@szd.si

Elektronska izdaja / Electronic version:

ISSN 1581-0224, <http://vestnik.szd.si>

UDK 61 +614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

Predsednik SZD / President of the SZD:

P. Poredoš

Predsednik glavnega strokovnega sveta SZD/President of the main council of experts of the SZD

D. B. Vodusek

Podpredsednika SZD / Vicepresidents of the SZD

M. Bigec, L. Herman

Generalni in izvršni sekretar SZD/General and executive secretary of the SZD

R. Komadina, M. Cevc

Zdravniški Vestnik je pri Ministrstvu za kulturo RS vpisan v razvid medijev pod zaporedno številko 549.

Zdravniški Vestnik je uvrščen v seznam časopisov, ki upoštevajo
enotna merila za rokopise, namenjene objavi v biomedicinskih revijah.

Zdravniški Vestnik indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Science Citation Index Expanded, Journal Citation Report, CAB Abstracts, Scopus, Embase, DLib.si
(Digitalna knjižnica Slovenije), COBISS, Ulrich's Periodical Directory, Index Copernicus International.

Zdravniški Vestnik izhaja mesečno, razen dvomesečne številke julij/avgust.

Naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To številko financira:

Javna agencija za knjigo Republike Slovenije.

Slovenian **Medical** Journal follows the Uniform Requirements for Manuscript
Submitted to Biomedical Journals and is added on its Journal List.

Issue frequency: Monthly, except bimonthly in July/August.

Slovenian **Medical** Journal is the official publication of the Slovenian medical society.

Tisk/Print Tiskarna Povše, Ljubljana
Naklada/Circulation 4350.

Slovenske smernice za uporabo antibiotične profilakse pri nevrokirurških operacijah

Slovenian guidelines on the use of antibiotic prophylaxis in neurosurgical operations

Andreja Saje,¹ Andrej Porčnik,² Marjan Koršič,² Bojana Beović¹

¹ *Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana*

² *Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

Korespondenca/ Correspondence:

Andrej Porčnik, dr. med, Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, e-pošta: andrej.porcnik@kclj.si

Ključne besede:

antibiotična profilaksa; okužba po operaciji; kraniotomije; spinalne operacije; likvorski obvodi; penetrantne poškodbe glave; odpornost na antibiotike

Key words:

antibiotic prophylaxis; postoperative infection; craniotomies; spinal operations; liquor drainage system;

Izvleček

Okužbe po operaciji povečajo obolevnost in smrtnost bolnikov po nevrokirurških operacijah. S pravilno antibiotično profilakso pred, med in po operaciji lahko infekcijske zaplete bistveno zmanjšamo. V prispevku predstavljamo prve slovenske smernice o priporočeni antibiotični profilaksi ter njenem odmerjanju pri raznovrstnih nevrokirurških operacijah.

Abstract

Postoperative infections increase morbidity and mortality of patients undergoing neurosurgical operations. Correct application of prophylactic antibiotics before, during and after surgery is therefore crucial. In this manuscript we present the first Slovenian guidelines that give details on the recommended prophylactic regimen and its correct dosing in different types of neurosurgical operations.

1. Uvod

Okužbe po operaciji so redke, vendar resen zaplet nevrokirurških operacij, ki lahko zapusti trajne posledice. Centri za nadzor in preprečevanje bolezni (CDC) okužbo po operaciji definirajo kot prisotnost vsaj enega od naslednjih petih meril: 1. gnojni izcedek iz operacijske rane s potrjeno bakterijsko kulturo ali brez; 2. serozni izcedek iz rane s potrjenimi bakterijskimi kulturami; 3. absces rane s potrjeno bakterijsko kulturo ali brez; 4. edem in eritem na mestu operacijske rane z ali brez pireksije; 5. meningitis ali ventrikulitis s potrjenimi bakterijskimi kulturami ali mikroorganizmi, vidnimi z barvanjem po Grammu.¹

Antibiotična profilaksa je uporaba antibiotikov pred, med in po diagnostičnem, terapevtskem ali kirurškem posegu z namenom,

da bi preprečili okužbo.² Predstavlja 80 % vseh uporabljenih antibiotikov pri kirurških bolnikih.³ Izbrani antibiotik mora učinkovati na bakterije, ki jih najpogosteje osamimo s področja operacije,⁴ biti mora varen in s čim manjšim učinkom na bolnikovo normalno floro.³ V prospektivnih multicentričnih in retrospektivnih raziskavah poročajo o incidenci pooperacijskih okužb pri nevrokirurških operacijah 5–7 %, ^{5–8} vendar se z dosledno in pravilno uporabo antibiotične profilakse le-ta lahko zmanjša pod 1 %.⁹ Za profilakso večinoma zadostuje 1 odmerek antibiotika ozkega spektra,¹⁰ ki ga moramo dati pravočasno glede na njegove farmakološke lastnosti in pot vnosa.¹¹ Predpisovanje najmanjšega učinkovitega odmerka zmanjša

penetrating head injuries;
antibiotic resistance

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 363–7

Prispelo: 26. dec. 2013,
Sprejeto: 8. apr. 2014

stranske učinke, pojav odpornosti ter ceno antibiotične profilakse.¹²

Za zmanjševanje okužb po operaciji si moramo poleg uporabe antibiotične profilakse prizadevati še za dosledno izvajanje antiseptičnih postopkov in aseptičnega načina dela ter čim boljšo urejenost drugih bolnikovih bolezni, ki lahko vplivajo na pojav okužb po operaciji (npr. sladkorna bolezen).¹³

1.1. Prednosti in tveganja antibiotične profilakse

Uporaba antibiotične profilakse pomembno zmanjša število okužb po operaciji^{9,14-19} in zmanjša bolnikovo smrtnost ter obolevnost po operaciji. Zmanjša se čas hospitalizacije in breme diagnostičnih laboratorijskih preiskav ter s tem tudi stroški bivanja v bolnišnici.²⁰

Tveganje, ki ga antibiotična profilaksa prinaša, je povezano s povečanim deležem bakterij, odpornih na antibiotike.^{21,22} Delež odpornosti na antibiotike v populaciji korelira z deležem populacije, ki prejme antibiotike zaradi zdravljenja ali profilakse.^{23,24} Dokazali so, da odpornost bakterij na antibiotike lahko povzroči že en profilaktični odmerek.^{25,26}

Antibiotično profilakso lahko spremljata z antibiotiki povzročena driska ter okužba s *Clostridium difficile*. Slednja se povezuje predvsem z uporabo cefalosporinov. Podaljša bivanje v bolnici, zahteva osamitev in intenzivnejšo oskrbo, kar poleg bremena za bolnika pomeni tudi finančno breme za bolnišnico.²⁷⁻³¹

Pri predpisovanju cefalosporinov, ki so temelj antibiotične profilakse, obstaja povečano tveganje alergične reakcije in anafilaktičnega šoka.³² V tem primeru naj bolnik prejme 1 g Vankomicina. Lahko pa bolnik zaradi blage reakcije na cefalosporine v anamnezi ali sočasnih simptomov in znakov, ki so nepovezani s predpisovanjem cefalosporinov – obravnavamo kot alergičnega na cefalosporine, zaradi česar ne prejme optimalne profilakse.¹⁰

2. Namen smernic

Prve slovenske smernice o uporabi antibiotične profilakse v nevrokirurgiji bodo posredovale zdravnikom jasna navodila o uporabi in izbiri ustreznega antibiotika. S temi priporočili želimo zmanjšati število okužb po operaciji in zmanjšati možnost neželenih učinkov antibiotikov, med katerimi je posebej pomemben razvoj protimikrobne odpornosti.

3. Metode

Pri izdelavi priporočil smo izbirali raziskave, ki so dosegle najvišjo raven, podprto z dokazi.^{7,14,15,33-40} Preučili smo tudi nizozemske⁴¹ (2001), škotske¹⁰ (2008), nemške⁴² (2010) in najnovejše – ameriške (2012 in 2013) smernice.^{43,44}

Posamezna priporočila so označena s stopnjo glede na raven, podprto z dokazi, na podlagi slovenskega priročnika za izdelavo smernic:⁴⁵

- A. Vsaj ena metaanaliza, sistematičen pregled ali analiza eksperimentalnih raziskav (običajno randomiziranih kontrolnih raziskav), velika eksperimentalna raziskava z zelo majhno pristranostjo, katerih rezultati so neposredno uporabni za ciljno populacijo.
- B. Nabor dokazov raziskav z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo:
 - zelo kakovostne sistematične primerjalne raziskave (raziskave primerov in kontrol ali kohortne raziskave);
 - primerjalne raziskave z zelo majhnim tveganjem za pristranost;
 - ekstrapolirane dokaze iz metaanalize eksperimentalnih raziskav.
- C. Nabor dokazov raziskav z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo:
 - dobro izpeljane primerjalne raziskave z majhnim tveganjem za pristranosti;
 - ekstrapolirane dokaze iz zelo kakovostnih primerjalnih raziskav ali sistematičnih pregledov primerjalnih raziskav.

D. Nabor dokazov iz:

- opazovalnih raziskav,
- mnenj strokovnjakov,
- ekstrapoliranih rezultatov iz dobro izvedenih primerjalnih raziskav.

4. Smernice

Smernice smo pripravili za posamezne vrste nevrokirurških operacij. Pri kranio-tomijah (vključujejo tudi transsfenoidne operacije in operacije, pri katerih pride do odprtja kostnih sinusov) smo preučili naj-novejše raziskave in metaanalize.^{5,6,14,35}

O uporabi različnih antibiotikov za profilakso pri spinalnih operacijah smo preučili vse dosegljive raziskave in metaanalize.^{15,16,36,39}

Uporabo antibiotične profilakse pri vstavitvi likvorskih obvodov (notranja in zunanja drenaža) preučuje raziskava⁴⁶ iz leta 2006.

Za kraniotomije, spinalne operacije in vstavitve likvorskih obvodov so priporočila pripravljena po vzoru najnovejših ameriških smernic⁴⁴ iz leta 2013.

Priporočila za penetrantne poškodbe pa so bile izdelane na podlagi t.i. konsenzualnega članka³⁴ iz leta 2000 ter po Priporočenih smernicah za ukrepanje in zdravljenje pri poškodovancih s hudo poškodbo glave⁴⁷ iz leta 2004. Korist uporabe antibiotične profilakse pri zlomih lobanje je potrdila tudi retrospektivna raziskava iz leta 2002.³³

Tabela 1 prikazuje naša priporočila za uporabo antibiotične profilakse pri različnih nevrokirurških operacijah. Antibiotik je treba intravensko vbrizgati največ 60 minut pred rezom (D). Če za profilakso uporabljamo vankomicin, ki ga dajemo v obliki enurne infuzije, moramo z infuzijo začeti 120 minut pred rezom (D).

5. Zaključek

Okužbe po operacijah so še problem kirurške dejavnosti. Zato je potrebno, da slovenska priporočila o antibiotični profilaksi sledijo svetovnim smernicam in dognanjem. Zavedati se moramo tudi stranskih učinkov antibiotikov. Pravilno in dosledno dajanje antibiotične profilakse pri nevrokirurških

Tabela 1: Slovenske smernice za uporabo antibiotične profilakse pri različnih nevrokirurških operacijah.

Vrsta operacije	Kraniotomije (vključuje tudi transsfenoidalne operacije in če pride do odprtja kostnih sinusov)	Spinalne operacije (vključuje tudi vstavev umetnih materialov)	Vstavitev likvorskih obvodov (notranje in zunanje drenaže)	Penetrantne poškodbe ^{34,47}
Profilaksa	je indicirana (A)	je indicirana (A)	je indicirana (A)	je indicirana (D)
Priporočena vrsta profilakse	cefazolin (B) en odmerek (B), 2 g oziroma 3 g za bolnike s 120 kg ali več ali pri otroku 30 mg/kg TT*	cefazolin (D) en odmerek (C), 2 g oziroma 3 g za bolnike s 120 kg ali več ali pri otroku 30 mg/kg TT*	cefazolin (D) en odmerek (C), 2 g oziroma 3 g za bolnike s 120 kg ali več ali pri otroku 30 mg/kg TT* Če je na voljo, z antibiotiki impregniran dren, ni še dorečeno.	amoksicilin s klavulansko kislino 1,2 g/8 ur 5 dni ali pri otroku 30 mg/kg TT na 8 ur* (D)
Ponovitev odmerka	če traja operacija več kot 4 h	če traja operacija več kot 4 h	če traja operacija več kot 4 h	na 8 h (5 dni)
Alternativna vrsta profilakse	vankomicin 15 mg/kg	vankomicin 15 mg/kg	vankomicin 15 mg/kg	cefazolin + metronidazol ali vankomicin + gentamicin + metronidazol
Ponovitev odmerka	če traja operacija več kot 8 h	če traja operacija več kot 8 h	če traja operacija več kot 8 h	

* Če odmerek za otroka presega odmerek za odraslega, damo 2 oziroma 3 g.

operacijah pomembno zmanjša inciden-co kooperativnih okužb, kar prinese zado-voljstvo tako bolnikom kot zdravstvenemu osebju. Ne smemo pa pozabiti na načela

antiseptice in aseptice ter obvladovanja ostalih bolnikovih bolezní, kar tudi pomembno pri-speva k zmanjšanju bolnikovih okužb.

Literatura

- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992; 13: 606–8.
- (NCBI) NCFBI. Medline thesaurus, Search term: antibiotic prophylaxis. 2013; Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=mesh.
- Voit SB, Todd JK, Nelson B, Nyquist AC. Electronic surveillance system for monitoring surgical antimicrobial prophylaxis. *Pediatr.* 2005; 116(6): 1317–22.
- Anonymous. Guideline for prevention of surgical site infection. *Bull Am Coll Surg.* 2000; 85: 23–9.
- Korinek AM. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multi-center study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. *Service Epidemiologie Hygiene et Prevention. Neurosurg.* 1997; 41: 1073–9; discussion 9–81.
- Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. [Reprint in *Neurosurgery.* 2008 Feb; 62 Suppl 2: 532–9; PMID: 18596451]. *Neurosurg.* 2006; 59: 126–33; discussion -33.
- Mollman HD, Haines SJ. Risk factors for postoperative neurosurgical wound infection. A case-control study. *J Neurosurg.* 1986; 64: 902–6.
- Raggueneau JL, Cophignon J, Kind A, Rey A, Goldstein A, Thurel C, et al. [Analysis of infectious sequelae of 1000 neurosurgical operations. Effects of prophylactic antibiotherapy]. *Neurochirurgie.* 1983; 29: 229–33.
- McClelland S, 3rd, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 55–9.
- Network SIG. Antibiotic prophylaxis in surgery, A national clinical guideline. 2008; Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf>.
- Martin C. Antimicrobial prophylaxis in surgery: general concepts and clinical guidelines. French Study Group on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery, French Society of Anesthesia and Intensive Care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994; 15: 463–71.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20: 250–78; quiz 79–80.
- Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Burstin H, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 Suppl 1: S51–61.
- Barker FG, 2nd. Efficacy of prophylactic antibiotics against meningitis after craniotomy: a meta-analysis. *Neurosurg.* 2007; 60: 887–94; discussion -94.
- Barker IFG, McCormick PC, Haines SJ, Benzel EC. Efficacy of prophylactic antibiotic therapy in spinal surgery: A meta-analysis. *Neurosurg.* 2002; 51: 391–401.
- Dimick JB, Lipsett PA, Kostuik JP. Spine update: antimicrobial prophylaxis in spine surgery: basic principles and recent advances. *Spine.* 2000; 25: 2544–8.
- Hosein IK, Hill DW, Hatfield RH. Controversies in the prevention of neurosurgical infection. *J Hosp Infect.* 1999; 43: 5–11.
- Maurice-Williams RS, Pollock J. Topical antibiotics in neurosurgery: a re-evaluation of the Malis technique. *Br J Neurosurg.* 1999; 13: 312–5.
- Martin C. [Guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery patients: application to Neurosurgery. 1999 update. Working Group of Experts of the Societe Francaise d'Anesthesie et de Reanimation (SFAR)]. *Neurochirurgie.* 2000; 46: 402–5.
- Plowman R. The socioeconomic burden of hospital acquired infection. *Euro Surveill.* 2000; 5(4): pii=4. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=4>.
- Gold HS, Moellering RC, Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1445–53.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study. *Lancet.* 2005; 365: 579–87.
- Austin DJ, Kakehashi M, Anderson RM. The transmission dynamics of antibiotic-resistant bacteria: the relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. *Proceedings of the Royal Society of London–Series B: Biological Sciences.* 1997; 264: 1629–38.
- Schwartz B, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. A call for action by clinicians, public health officials, and patients. *JAMA.* 1997; 278: 944–5.
- Kachroo S, Dao T, Zabaneh F, Reiter M, Larocco MT, Gentry LO, et al. Tolerance of vancomycin for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery and incidence of vancomycin-resistant enterococcus colonization. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 381–5.
- Wagenlehner F, Stower-Hoffmann J, Schneider-Brachert W, Naber KG, Lehn N. Influence of a prophylactic single dose of ciprofloxacin on the level of resistance of *Escherichia coli* to fluoroquinolones in urology. *Int J Antimicrob Agents.* 2000; 15: 207–11.
- Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, et al. Antibiotic treatment for Clostridi-

- um difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; CD004610.
28. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2004; 171: 51–8.
 29. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002; 346: 334–9.
 30. Mukhtar S, Shaker H, Basarab A, Byrne JP. Prophylactic antibiotics and Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect.* 2006; 64: 93–4.
 31. Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect.* 1996; 34: 23–30.
 32. Atanaskovic-Markovic M, Velickovic TC, Gavrovic-Jankulovic M, Vuckovic O, Nestorovic B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 341–7.
 33. Ali B, Ghosh A. Antibiotics in compound depressed skull fractures. *Emerg Med J.* 2002; 19: 552–3.
 34. Bayston R, de Louvois J, Brown EM, Johnston RA, Lees P, Pople IK. Use of antibiotics in penetrating craniocerebral injuries. „Infection in Neurosurgery“ Working Party of British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Lancet.* 2000; 355: 1813–7.
 35. Brown EM. Antibiotic prophylaxis in patients undergoing clean, non-implant craniotomy. *Br J Neurosurg.* 2006; 20: 273–4.
 36. Brown EM, Pople IK, de Louvois J, Hedges A, Bayston R, Eisenstein SM, et al. Spine update: prevention of postoperative infection in patients undergoing spinal surgery. *Spine.* 2004; 29: 938–45.
 37. Fahy BG, Bowe EA, Conigliaro J. Perioperative antibiotic process improvement reaps rewards. *Am J Med Qual.* 2011; 26: 185–92.
 38. Haines SJ. Efficacy of antibiotic prophylaxis in clean neurosurgical operations. *Neurosurg.* 1989; 24: 401–5.
 39. Mastronardi L, Tatta C. Intraoperative antibiotic prophylaxis in clean spinal surgery: a retrospective analysis in a consecutive series of 973 cases. *Surg Neurol.* 2004; 61: 129–35; discussion 35.
 40. Valentini LG, Casali C, Chatenoud L, Chiaffarino F, Uberti-Foppa C, Broggi G. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients. *Neurosurg.* 2008; 62: 88–95; discussion -6.
 41. Van K. Erratum: Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. V. SWAB-richtlijnen voor perioperatieve antibiotische profylaxe (Netherlands Tijdschrift voor Geneeskunde (2000) (2049–2055)). [Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001; 145: 112.
 42. Hannes W, Udo H, Rainer I, Peter K, Cordula L, Kurt N, et al. Perioperative Antibiotika-Profylaxe. PEG Empfehlungen 2010; Available from: <http://www.aerztekkammer-bw.de/10aerzte/20fortbildung/g/2opraxis/88arzneimitteltherapie/1006c.pdf>.
 43. Anonymous. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett.* 2012; 10: 73–8; quiz 9–80.
 44. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70: 195–283.
 45. Delovna skupina C13. Slovenski priročnik za smernice. 2003.
 46. Ratilal B, Costa J, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD005365.
 47. Slovensko združenje za intenzivno medicino. Priporočene smernice za ukrepe in zdravljenje pri poškodovancih s hudo poškodbo glave. *Zdrav ve-stn.* 2004; 73: 31–6.

Usefulness of the patient information leaflet (PIL) and information on medicines from professionals: A patients' view. A qualitative study

Uporabnost pisne informacije o zdravilu (pmil) in informacije o zdravilih, ki jih poda strokovnjak: pogled bolnikov. Kvalitativna študija

Tonka Poplas-Susič,^{1,2} Zalika Klemenc-Ketis,³ Janko Kersnik^{2,3}

¹ Health Centre Ljubljana, Metelkova 9, 1000 Ljubljana

² Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana, Slovenia

³ Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, University of Maribor, Slomskov trg 15, 2000 Maribor, Slovenia

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Tonka Poplas Susič, dr. med., spec. Metelkova 9, 1000 Ljubljana, Slovenia
t: +386 1 3003 936
m: tonka.poplas-susic@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

PIL; fokusne skupine; zdravila; zdravnik družinske medicine

Key words:

PIL; focus groups; medicines; family practitioner

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014; 83: 368–75

Izveček

Izhodišče: Informacija o zdravilu za bolnika (PMIL) je pomemben vir informacij o zdravilih. Manj je znano, ali bolniki ta navodila berejo in, ali pri tem dobijo potrebne informacije. Bolniki dobivajo ustrezne informacije tudi od strokovnjakov (zdravnik, farmacevt, medicinska sestra). Informiranje bolnika o zdravilu je pomemben dejavnik, ki pozitivno vpliva na komplianco.

Namen študije je preveriti uporabnost PMIL z vidika bolnika in ugotoviti, katerim drugim virom informacij o zdravilih bolniki zaupajo ter predlagati izboljšave, ki bodo pri bolnikih povečale informiranost in s tem komplianco.

Metode: 4 fokusne skupine so bile oblikovane v različnih zdravstvenih zavodih v severovzhodni Sloveniji. Udeleženci, skupaj 20, so bili naključni bolniki, ki so bili pripravljene izraziti svoja stališča o PMIL, o drugih virih informacij o zdravilih in o možnih spremembah. Pogovori so bili posneti in po prepisu je bilo besedilo analizirano po kakovosti.

Rezultati: Bolniki berejo PMIL selektivno: najbolj jih zanimajo stranski učinki, kontraindikacije in namen, zakaj se zdravilo uporablja. Bolniki so poudarili, da je jezik v PMIL preveč strokoven. Če ne razumejo prebranega ali prepoznajo stranski učinek, se večina bolnikov odloči poiskati izbranega zdravnika in precej manjkrat medicinsko sestro ali farmacevta. Zdravnik jim je najbolj zanesljiv vir informacij. Menijo pa, da

bi farmacevti lahko zavzemali bolj dejavno vlogo pri poučevanju o zdravilih.

Zaključek: PMIL nudi zadosti delnih odgovorov, vendar bolniki v njem ne dobijo celovite informacije o zdravilu glede na svoje zdravstveno stanje, zato ga nimajo kot zadostni vir informacij. V PMIL pogrešajo večji poudarek ključnim informacijam in boljšo čitljivost besedila. Najbolj zanesljiv vir informacij o zdravilih je zanje družinski zdravnik. Farmacevti bi lahko prevzeli dejavnejšo vlogo pri poučevanju bolnikov.

Abstract

Background: The Patient information leaflet (PIL) is an important source of information for every patient. Little is known about whether patients read the PIL and whether it contains useful information. Other sources of drug-related information are professionals (a family practitioner, a pharmacist and a nurse). Informing patients on drugs improves their compliance.

The aim of the study was to identify the usefulness of PIL from the perspective of the patient, to assess professionals as a source of drug-related information and to suggest changes that can improve informing and therefore patients' compliances.

Methods: Four focus group interviews were conducted across different primary health care centres in the North East of Slovenia. Focus groups were composed of randomly selected patients (in total 20) who were willing to express their views

Prispelo: 8. apr. 2013,
Sprejeto: 21. nov. 2013

Raziskava je bila deloma
financirana s pomočjo
ARRS, N° L3-0040.

The research was
partly supported by the
Slovenian Research
Agency, grant N°
L3-0040.

on PILs, on other drug information sources and on possible improvements. A qualitative analysis of the data was based on the transcription of the audiotapes.

Results: Patients read the PILs selectively. They were most interested in side effects, contraindications and the purpose of the prescribed drug. Participants reported that the language in PILs is too scientific. In the case they do not understand PILs or they recognise some of the side effects, a majority of participants decide to contact a family physician first, and less frequently a pharmacist or a nurse. A family physician is considered

to be the most trustworthy source of information and patients think that pharmacists could play a more active role in patients' education.

Conclusion: Current PILs offer enough partial information to patients but need some improvements in terms of better legibility and access to the most crucial information. PIL does not enable a comprehensive information with respect to patient's health status. Most reliable source of information is considered to be a family practitioner. Pharmacists could play a more active role in the education of patients.

Introduction

Modern medicine is based on treatment with medications. The majority of prescription drugs are prescribed in family practices, therefore great responsibility for effective and rational prescribing lies with family doctors.¹ In Slovenia, 16,242,776 prescriptions were used in a population of 2 million in 2012, and patients received on average two prescription drugs each time.^{2,3} 75 % of family practice patients kept prescription drugs and 64 % kept over-the-counter (OTC) drugs stored at home and used them for self-medication in 83.6 %.^{4,5} The use of OTC drugs in the Slovenian student population for self-medication is even higher (92.3 %) and also higher than what is reported in studies from other cultures and populations.⁶⁻⁸ Therefore, communicating with patients effectively and educating them about drugs contributes to better knowledge of drugs, which is assumed to enhance patient adherence to treatment.^{9,10}

Written materials extend communication beyond the time of the actual consultation time and enables patients to become more familiar with all aspects of the drug taken. Patient information leaflets (PILs), which are attached to each packaging of drugs, are an important source of information for every patient. They are derived from the Summary of Product Characteristics (SmPC) and tailored to the needs of patients but often the terminology is too vague to be helpful for patients.^{11,12}

Findings from Israel show that 51.5 % respondents read PILs, which in 34.9 % caused some doubts and could have diminished their adherence to treatment.¹³ In the USA, when a new drug was prescribed, 56.2 % of patients who read PMIL understood the provided information well and in 63.8 % evaluated it as useful.¹⁴ PIL must be designed in such a way that 90 % of adult population can understand the information provided.¹⁵ User-friendly design improves patient adherence.¹⁶ Patients in the UK have some difficulties in understanding PILs' chapters on the interaction of drugs and contraindications.¹⁷ The same is true also when pictograms and illustrations are added to PILs, especially when patients over 65 years read them.¹⁸

Family practitioners are considered to be a very trustworthy source of drug-related information for patients and they influence patients' decision on medicine taking.¹⁹⁻²¹ Communication with patients and their inclusion in the treatment improves health outcome. In Slovenia, a time for doctor-patient consultation in family practice is very limited and it is not known whether patients obtain the information sought.

However, we currently have no account of the actual attitude of patients towards PILs, how they use and understand them and from who do they get useful information on drugs.

Aim of the study

The aim of the study was to discover the patients' views on the usefulness and quality of PILs and to investigate who is considered to be the most important source of information on medications for patients in Slovenia. On the basis of these findings, improvements will be suggested.

Methods

Family doctors from different regions (rural, urban) in the north-east of Slovenia recruited patients on a preselected day in a week by asking each fifth patient to take part in the study (random selection). The inclusion criteria were ability to communicate one's own views (targeted selection), absence of psychiatric illnesses and drug/alcohol dependence, adequate hearing ability and adequate mobility. 42 patients were asked to participate and 20 of these responded. Each patient received a written information leaflet on the study protocol and the approval of the National Ethics Committee. Participants signed a consent form. They were informed by phone of the time and location of a group meeting.

We formed four focus groups: 6 women (30–45 years old), 5 women (45–60 years old), 2 men and 2 women (30–45 years old) and 3 men and 2 women (58–73 years old).

The participants neither knew the moderator or the observer nor did they know each other. Each discussion lasted approximately 50 minutes. Participants were asked the following questions: "Do you read medication leaflets?", "Do you take into account the information you have read?", "Is the provided information useful and clear?" "Who offers you the most reliable information about drugs?", "Who else do you think can also inform you about drugs?", and "Are there any other issues we might have missed?"

After each discussion, which was audio-taped and then transcribed for qualitative analysis, the moderator and the observer met and exchanged information on the process. When the views began to repeat in the focus group and no new ideas on the subject

were offered, we stopped running new groups.^{22,23}

The content was analysed by two researchers and monitored by a supervisor experienced in qualitative analysis. Coding was performed with the aim of getting as many analytical categories and theoretical explanations from the transcripts as possible. The analysis followed the usual five-step process: information gathering, theme identification, coding/indexing, structuring and interpretation.²⁴

Results

After reviewing the data, identifying a thematic framework, indexing, charting, mapping and interpretation, three categories of statements with a subset of 10 themes were identified.

Attitudes of patients to PIL

Participants usually read PILs. A majority only read specific parts of PILs, which mainly depended on their focus of interest. Patients are interested in side effects, contraindications and how the medicines function. Some of them are interested in the chemical composition of the drug. All of them stressed that in case of drugs for children they read PILs in total.

Patients who wish to know the medicine and in case of dissatisfaction with a doctor's explanation were the most interested in reading PILs. Patients were convinced that bad experiences reported by other patients raised the necessity of reading PILs. In case of OTC drugs, the majority of patients paid greater attention to PILs. They shared the opinion that using more medicines would make them read PILs.

There was an interesting common statement that respecting the PILs depends on the prescribed medication. Antibiotic PILs are well respected. Some of the patients also respected PILs in order to get the desired treatment outcomes.

Quality of PILs

A majority of patients agreed that the information in PILs was not easy to un-

derstand and were too complex for a non-professional readership. There was a lot of criticism regarding the font size and paper quality. The majority of proposals were made regarding the writing style. Some proposed a change of the size of the sheet. All the interviewed patients agreed that the most important information should be marked in

bold. The general opinion was that PILs do not offer useful information to majority of patients.

Surprisingly, patients shared a satisfaction with the PILs in case that they do not have possibilities to get information elsewhere.

Table 1: Results of the qualitative analysis

Categories	Themes	Patients' quotations
First category: Patients' attitude to reading PIL	Theme 1: Reading PILs	"I read the contraindications section."; "I read the side effects section.; "...if I do read them, then I read the whole PIL."
	Theme 2: Relevant part of PILs	"I read about side effects."; "...always but contraindications."; "I am interested in how it (drug) works..."; "...for sure for kids, I always read in total."; "I check the composition, then if there are any allergies..."; "I check if there is anything new."; "I am interested in what the drug is for and if it is safe when driving a car or operating machinery."; "I always check expiry date. Seriously..., yes, same as in sausages."
	Theme 3: Factors influencing decision to read PILs	"...if I understood my doctor well, I would not read (PILs) anymore..."; "My doctor's advice is a rule for me ..."; "I went to a pharmacy, explained my needs, and they gave me the wrong thing ... yes, so in my experience, you must sometimes read (PILs)."; "...if the medicine is new, of course you read..."; "I would read due to my knowledgeable character..."; "...I check a little bit more, if I buy an OTC drug ... what medicine you can combine it with."; "...if I were to take more medicines at the same time, I would certainly read if they are compatible."
	Theme 4: Adherence to the PIL	"I always adhere to the information when using antibiotics... with other drugs I am probably less strict."; "...depends on the medication."; "I follow (advice) when I must, when taking antibiotics, I am very careful in following advice."
Second category: Quality of PILs	Theme 1: Usefulness of data in PILs	"They (PILs) do not mean anything to me."; "...not meant for a lay readership. They are more appropriate for healthcare professionals."; "...when you read, you start to imagine, hey, hey, I am really dizzy."; "The usefulness is minor, but it makes people unsecure a lot.;"
	Theme 2: Legibility of PILs	"A very small font size, the elderly are very pissed..."; "The paper is of low quality."; "A lot of information on a small sheet of paper."
	Theme 3: Satisfaction with PILs	"This kind of information should stay attached to the drugs."; "I agree that it is structured well, considerably satisfying."; "If something happens during the night, good Lord, why should I be worried... PILs are always there to read..."
	Theme 4: Views and proposal for the improvement of PILs	"It should be in bold, if it should be taken before a meal, on an empty stomach or... those items should be in bold."; "It must be stressed, how to take medication, with how much liquid... some take drugs with 'caffe au lait'.; "...less complicated, easier understandable, less text..."; "What really matters should be in bold."; "...paper size should be A4..."
Third category: Getting the most reliable information on medicines	Theme 1: Actions taken in case of unclear information in PILs	"I call the doctor..."; "My doctor is a low..."; "I stop medication and make an appointment with my family doctor."; "I will not take medication; if I was on a sick leave, then I would take it..."; "I continue until there is something critical."; "Let's say, if I have some specific question, I ask pharmacist or maybe a nurse."; "...I surf the Internet, there is much more information.;"
	Theme 2: Other professionals who can offer useful information	"Let's say, if I have some specific question, I ask pharmacist."; "Information point with somebody who knows medications very well would be useful."; "...abroad, clinical pharmacists are counsellors to patients and to physicians."; "In hospital, there are clinical pharmacists."

Getting the most reliable information on medicines

The patients were sharing common views on seeking additional information with a family doctor. Many also mentioned other sources such as the Internet and magazines. A majority of patients were critical regarding unclear information in PILs, but only a few of them stopped taking prescribed drugs. Some of them expressed complete trust in what their doctors had prescribed and pointed out the necessity of additional information in the area of consumerism. Patients told that they sometime get information on a drug from the nurse or the pharmacist and considered that (clinical) pharmacists should be more important counsellors regarding the use of medicines as they experienced abroad.

Discussion

Methods

We have chosen focus groups (FGs) to elucidate patients' views and their attitudes because group interactions provide more responses and convey more views than a simple interview or a questionnaire.²² FGs consisted of 6, 5, 4 and 5 participants, respectively and achieved the required number of 4–12 participants.²² We finished recruiting new focus groups when no new ideas arose during the discussion. The sample size was not determined by statistical rules but by others factor, such as representativeness of the participants (they know the scope, know how to express their own views) and data saturation. However, a sample of 20 participants was representative for the aim of the research and focus group study was concluded with the saturation of data.^{22–24} Further, different ideas could be gathered if some special social group were included in the research i.e. homeless people or members of a Roma community.

Analysing the data

Text analysis was integrated with the observer's notes (non-verbal communication, emphasis of specific topics, clarity of the

views expressed) and triangulation during analysis was performed. Patients responded with short sentences, which can indicate that they were unfamiliar with some of the topics discussed in the study. The researchers have found that patients emphasised the necessity of individual communication with the family doctor much more frequently than with e.g. a pharmacist or a nurse. Although the frequency of a specific answer is not important in a qualitative analysis, we can deduce that individual communication is important for patients.

The patient information leaflets (PILs)

Our findings confirmed the results of previous studies that patients read different parts of PILs.⁹ In Slovenia, patients are mostly interested in the purpose of a prescribed drug, about the regimen of medication and the side effects. In fact, patients seem to ignore the information in the PIL, which they do not understand. Generally, patients express satisfaction with specific parts of PIL which they had read and they did not highlight any new item compared to other studies.^{25,26} This general view indicates a rather low degree of patients' awareness that PILs offer much more information and that they can do more for safety of medication by adhering to instructions.

Surprisingly, they pay much more attention to PILs for antibiotics than those for more potent drugs which have more side effects. This could be the result of a well-designed social media campaign about the rational use of antibiotics in recent years or the result of the patients' belief that the use of antibiotics is linked to a serious disease.

Patients, who did not get adequate information about a prescribed drug from their doctor, were more often forced to read PILs. On the other hand, patients seek detailed information from their family doctors when the information in PILs is not understandable. This is in line with the findings of other studies, which reported that some PILs confuse patients' understanding.¹³ We can anticipate that patients who fail to obtain satisfactory answers from either source

would stop taking the prescribed medication. Moreover, health-care professionals,²⁷ the Internet²⁸ and other media²⁹ are consulted in case of ambiguous information in PILs, which supports the view of patients that PILs should include more understandable phraseology for lay readers.^{13,14} Also, the design, i.e. use of font and bold text can guide patients to read the most important parts of PILs.²⁶ Therefore, being advised to read PILs by their physicians would not improve patients' knowledge on drugs.

In spite of the general opinion that the PILs are difficult to understand, the majority of patients find the information they need. That may denote a low level of pretentiousness of patients to the content of PILs; patients can find out partial information in every PIL but they are usually unable to understand the content in its entirety. Therefore, encouraging patients to pay attention to PIL would not improve their understanding of medicine. Conversely, it can confuse patients or arise a number of questions that need to be discussed with a family doctor. According to this study, PILs do not render a time consuming doctor-patients communication on drug more efficient, and therefore other options have to be sought to improve patients' knowledge on drugs. The role of family doctors in informing patients regarding medication is stressed in each PIL by directing patients to consult their doctors in case they need any further information ('In case you need any further information, consult your doctor'), thus referring patients to communicate with them.^{27,30,31} The lack of family practitioners and the huge frequency of patients' visits a day makes it impossible to inform patients successfully.^{2,3}

Trustworthy information

Good information on drugs enables better adherence of patients to the directions and continuity of intake of medicines. In Slovenia, patients mainly asked the family physicians for more detailed information, therefore doctor-patient communication time should be extended and GPs also have to adjust their communication skills to the patients' expectations.

In practice, the number of daily GP-patient contacts is very high and spending more time with every patient in an already busy timetable is impossible.³ Currently, an increase in the workload is unacceptable for GPs. Due to the lack of doctors it is not possible to recruit new ones and the only way to solve this problem would be by involving an additional expert to do the consultancy on drugs.

The pharmacists

In Slovenia, there are no clinical pharmacists on the primary health care level yet although their presence would be very helpful and, according to the studies, the following services for this setting can be suggested: medication reconciliation, medication review, patient education, promotion of compliance, and involvement in the treatment.^{32,33} Some studies have also indicated a significant impact of pharmaceutical care on health outcome improvements, knowledge, medication adherence, medication beliefs and significant reduction in hospital admission rates.³⁴ Also, GPs could contact them while prescribing medicines. A health care team (e.g. a GP, a nurse, a clinical specialist and a pharmacist) could be more efficient at educating people about the importance of regular medical treatment, while the role of pharmacists and inter-professional collaborative practice in patient care from the economic, humanistic, efficacy, and safety perspectives remains a subject for future research.^{35,36}

Conclusion

The results of this study indicate that patients most appreciate information on drugs that are given by the experts in personal contact. Although PILs seemed to be a good source of information, patients do not consider them as sufficient. Additionally, reading PILs often results in patients' concern and therefore triggers further questions that require additional GP's time, otherwise intended for treatment and consultation. That could be a reason why physicians do not en-

courage patients to read written information on medicines.

To date, the most reliable source of information on the use and effect of medicines have been doctors themselves. The obstacle of the doctors' lack of time could be reduced by using an effective computer programme on medicines and their interactions, and by the decision to supplement the health care team at the primary care level with additional experts. The study has shown that health care policy in Slovenia could foster more ac-

tive involvement of a pharmacist as an important additional consultant on medication and education of patients in the primary care setting.

Acknowledgement

We are grateful to all participants for sharing their experiences with us. Thanks also to family physicians for cooperation in sampling. We would also like to thank Prof. Uroš Martinčič, for helping with the use of English in this paper.

References

1. Watkins C, Harvey I, Carthy P, Moore L, Robinson E, Brawn R. Attitudes and behaviour of general practitioners and their prescribing costs: a national cross sectional survey. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 29–34.
2. Poslovno poročilo za leto 2012. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Ljubljana, 2013 <http://www.zzzs.si/zzzs/info/egradiva> accessed on 30th of March 2013
3. Švab I, Petek ŠM, Kersnik J, Živcec KG, Car J. A cross sectional study of performance of Slovene general practitioners (English summary). *Zdrav Var* 2005; 44: 183–192.
4. Kersnik J, Rekanović K. Poznavanje zdravil iz domače lekarne. *Zdrav Var* 2003; 42: 66–70.
5. Golub J, Švab I. Razširjenost neželenih učinkov med recepta prostimi zdravili in zdravili na recept v občini Slovenska Bistrica. *Zdrav Var* 2007; 46: 63–68.
6. Klemenc-Ketis Z, Hladnik Z, Kersnik J. Self-medication among Healthcare and Non-healthcare Students at University of Ljubljana, Slovenia. *Med Princ Pract* 2010; 19: 395–401.
7. Zafar SN, Syed R, Vagar S, Zubairi AJ, Vagar T, Shaikh M, Yousaf W, Shahid S, Saleem S. Self-medication amongst university students of Karachi: prevalence, knowledge and attitudes. *J Pak Med Assoc* 2008; 58: 214–217.
8. Lucas R, Lunet N, Carvalho R, Langa J, Muanantatha M, Nkunda LP, Barros H. Patterns in the use of medicines by university students in Maputo, Mozambique. *Cad Saude Publica* 2007; 23: 2845–2852.
9. Raynor TDK. Medication Literacy Is a 2-Way Street. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 520–522.
10. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Deneckens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 331–42.
11. Directive 2001/83/EC of the European parliament on the community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal L* – 311, 28/11/2004, p. 67–128. http://www.edctp.org/fileadmin/documents/ethics/DIRECTIVE_200183EC_OF_THE_EUROPEAN_PARLIAMENT.pdf. accessed July 12, 2010
12. Carrigan N, Raynor DK, Knapp P. Adequacy of patient information on adverse effects: an assessment of patient information leaflets in the UK. *Drug Saf* 2008; 31: 305–12.
13. Vinker S, Eliyahu V, Yaphe J. The effect of drug information leaflets on patient behavior. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 383–6.
14. Nathan JP, Zerilli T, Cicero LA, Rosenberg JM. Patients' use and perception of medication information leaflets. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 777–82.
15. Labels, patient information leaflets and packaging for medicines. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. London. <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Labelspatientinformationleafletsandpackaging/index.htm>. accessed July 12, 2010.
16. Gupta U, Sharma S, Sheth PD, Jha J, Chaudhury RR. Improving medicine usage through patient information leaflets in India. *Trop Doct* 2005; 35: 164–6.
17. Gustafsson J, Kalvemark S, Nilsson G, Nilsson JL. Patient information leaflets'-patients' comprehension of information about interactions and contraindications. *Pharm World Sci* 2005; 27: 35–40.
18. Whatley S, Mamdani M, Upshur Ross EG. A randomised comparison of the effect of three patient information leaflet models on older patients' treatment intentions. *B J Gen Pract* 2002; 52: 483–84.
19. Tarn DM, Heritage J, Paterniti D, Hays , Kravitz , Wenger N. Doctor communication when prescribing new medications. *Arch Int Med.* 2006; 166: 1855–62.
20. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2:CD000011. Epub 2008 Apr 16.
21. Goff SL, Mazor KM, Meterko V, Dodd K, Sabin J. Patients' beliefs and preferences regarding doctors' medication recommendations. *Gen Intern Med.* 2008; 23(3): 236–41.
22. Kitzinger J. Qualitative Research Introducing focus groups. *BMJ* 1995; 311: 299–302.
23. Mays N, Catherine P. Qualitative Research: Observational methods in health care settings. *BMJ* 1995; 311: 182–184.
24. Pope C, Ziebland S, Mays N. Analysing qualitative data. *BMJ* 2000; 320: 114–116.

25. Haw C, Stubbs J. Patient information leaflets for antidepressants: Are patients getting the information they need? *Journal of Affective Disorders* 2011; 128: 165–170
26. Schwappach DLB, Mülders V, Simic D, Wilm S and Thürmann PA. Is less more? Patients' preferences for drug information leaflets. *Pharmacoeconom Drug Safe* 2011; 20: 987–995.
27. Hatano T, Kubo SI, Shimo Y, Nishioka K, Hattori N. Unmet needs of patients with Parkinson's disease: interview survey of patients and caregivers. *J Int Med Res* 2009; 37: 717–26.
28. Freund T, Freund M, Mahler C, Schwantes U, Ose D, Joos S, Szecsenyi J. Family practice web sites: new perspectives for patient care and health information? *Fam Med* 2010; 42: 501–506.
29. Payer J, Cierny D, Killinger Z, Sulková I, Behuliak M, Celec P. Preferences of patients with post-menopausal osteoporosis treated with bisphosphonates—the VIVA II study. *J Int Med Res* 2009; 37: 1225–9.
30. Mendoza DM, Smith SG, Eder M, Hickner J. The Seventh Element of Quality: The Doctor-Patient Relationship. *Fam Med* 2011; 43: 83–9.
31. Tarn DM, Flocke SA. New Prescriptions: How Well Do Patients Remember Important Information? *Fam Med* 2011; 43: 254–259.
32. Horvat N and Kos M. Slovenian pharmacy performance: a patient-centred approach to patient satisfaction survey content development. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 985–996.
33. Salgado MT, Moles R, Benrimoj IS and Fernandez-Llimos F. Exploring the role of renal pharmacists in outpatient dialysis centres: a qualitative study. *Int J Clin Pharm* 2012; 34: 569–578.
34. Jarab SA, AlQudah GS, Khdour M, Shamssain M. and Mukattash LT. Impact of pharmaceutical care on health outcomes in patients with COPD. *Int J Clin Pharm* 2012; 34: 53–62.
35. Zargarzadeh HA, Jacob S, Klotz SR and Khasawneh TF. Clinical pharmacists and basic scientists: do patients and physicians need this collaboration? *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 886–894.
36. Dolovich L, Pottie K, Kaczorowski J, Farrell B, Austin Z, Rodriguez C, Gaebel K, Sellors C. Integrating family medicine and pharmacy to advance primary care therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83: 913–917.

Vrednosti težkih kovin v krvi in specifičnih porfirinov v urinu pri otrocih z avtizmom

Heavy metals and specific porphyrine levels in children with autism

Macedoni-Lukšič Marta,^{1,3} Gosar David,¹ Oražem Jasna,¹ Kodrič Jana,¹ Lešnik-Musek Petra,¹ Zupančič Mirjana,¹ France-Štiglic Alenka,² Sešek-Briški Alenka,² Neubauer David,¹ Osredkar Joško²

¹ Univerzitetna
Pediatrična bolnica,
Bohoričeva 20, 1000
Ljubljana

² Univerzitetni inštitut
za klinično kemijo in
biokemijo, Univerzitetni
Klinični center Ljubljana,
Zaloška 2, 1000
Ljubljana

³ Inštitut za avtizem in
sorodne motnje, Goričane
84, 1215 Medvode

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Marta Macedoni-
Lukšič, dr. med.
Inštitut za avtizem in
sorodne motnje, Goričane
84, 1215 Medvode
e: mmacedoni@gmail.
com

Ključne besede:

avtizem; otroci; težke
kovine; cepljenje;
tiomersal

Key words:

autism; children; heavy
metals; vaccination;
thymersal

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 376–86

Prispelo: 14. jun. 2013,
Sprejeto: 15. jan. 2014

Raziskavo je finančno

Izveček

Izhodišča: Namen naše študije je bil primerjati skupino otrok s spektroatvističnimi motnjami (SAM) in kontrolno skupino otrok z drugimi nevrološkimi motnjami/bolezni glede krvnih vrednosti težkih kovin (cink, baker, aluminij, živo srebro, svinec) in vrednosti specifičnih porfirinov v urinu.

Metode: V študijo smo vključili skupino otrok s SAM (n = 52, povprečna starost = 6,2 let) in kontrolno skupino otrok z drugimi nevrološkimi motnjami/bolezni (n = 22, povprečna starost = 6,6 let), ki sta bili med seboj primerljivi glede na razvojno starost oz. spoznavne sposobnosti (Mann-Whitney U = 565,0, p = .595). Meritve težkih kovin v krvi smo izvedli z atomsko absorpcijsko spektrometrijo, meritve porfirinov v urinu pa z metodo HPLC s fluorimetričnim detektorjem. Pri analizi rezultatov smo uporabili večsmerno analizo kovariance (MANCOVA) in generalizirane linearne modele.

Rezultati: Skupini se nista pomembno razlikovali glede vrednosti posameznih težkih kovin v krvi, signifikantna razlika med skupinama je bila le v razmerju Cu/Zn, ki je bilo pomembno višje v skupini otrok s SAM (Wald $\chi^2 = 6.6$, $df = 1$, $p = .010$). Tudi glede vrednosti uroporfirina I, heptakarboksiporfirina I, heksakarboksiporfirina I se skupini nista pomembno razlikovali, ob tem, ko sta bili vrednosti koproporfirina I in koproporfirina III v urinu nižji v skupini otrok s SAM.

Zaključki: Glede na zvišano razmerje Cu/Zn bi bilo smiselno določiti krvni vrednosti cinka in bakra pri vseh otrocih s SAM in v primeru potrebe dodati cink v prehrano.

Abstract

Background: The aim of our study was to determine the levels of heavy metals in blood (zinc, copper, aluminium, lead, mercury), as well as the specific porphyrin levels in the urine of patients with ASD compared with patients with other neurological disorders.

Methods: The study was performed in a group of children with ASD (N = 52, average age = 6.2y) and control group of children with other neurological disorders (N = 22, average age = 6.6y), matched in terms of intellectual abilities (Mann-Whitney U = 565.0, p = .595). Measurement of heavy metals in blood was performed by atomic absorption spectrometry, while the HPLC method by means of a fluorescence detector was used to test urinary porphyrin levels. Results were compared across groups using a multivariate analysis of covariance (MANCOVA). In addition, a generalized linear model was used to establish the impact of group membership on the blood Cu/Zn ratio.

Results: In terms of heavy metal blood levels, no significant difference between the groups was found. However, compared to the control group, ASD group had significantly elevated blood Cu/Zn ratio (Wald $\chi^2 = 6.6$, $df = 1$, $p = .010$). Additionally, no significant difference between the groups was found in terms of Uroporphyrin I, Heptacarboxyporphyrin I, Hexacarboxyporphyrin and Pentacarboxyporphyrin I. However, the levels of Coproporphyrin I and Coproporphyrin III were lower in the ASD group compared to the controls.

Conclusions: Due to the observed higher Cu/Zn ratio we'd suggest that blood levels of zinc and copper should be tested in all children with ASD and a Zn supplement should be given as needed.

podprla ARRS
Šifra projekta: J3-9470-0312-06
Naslov: Biokemični dejavniki pri nastanku avtizma
Vodja: Joško Osredkar
Pogodba: 1000-07-219470

Uvod

Avtizem je razvojnonevrološka motnja s kakovostno spremenjenim vedenjem na področju socialne interakcije, besedne in nebesedne komunikacije ter s prisotnostjo stereotipnega vedenja in/ali ozko usmerjenih interesov. Etiologija je kompleksna in heterogena s soudeležbo tako genetskih kot okoljskih dejavnikov. Biološkega označevalca ne poznamo, diagnozo postavimo glede na značilne klinične znake. Avtizem je nekoč veljal za redko motnjo, v zadnjih 10-20 letih pa se je njegova incidenca drastično povečala. Danes predstavljajo vse spektroatvistične motnje (SAM) skupaj najhitreje naraščajoče razvojne motnje. Pogostost je narasla od 1/2500 leta 1970 do skoraj 1/100 danes.¹ Na ta izjemen porast so vplivali tako sprememba koncepta, dimenzionalni pogled na to razvojno motnjo, zamenjava in »dodajanje« diagnostov kot tudi večja ozaveščenost, nove terapevtske možnosti in specifični pristopi v izobraževanju teh otrok.²⁻⁶

Etiopatogeneza ostaja v večini primerov nepojasnjena. Še vedno velja, da so genetski vplivi pri avtizmu najpomembnejši, a v zadnjih študijah raziskovalci ugotavljajo manjšo konkordanco za monozigotne (0,58) in dizigotne (0,21) dvojčke v primerjavi s starejšimi študijami, kar posredno kaže na večji pomen okoljskih dejavnikov.⁷ Z novimi strategijami na področju raziskovanja genetike (analiza genske povezanosti in asociacijske študije) se sicer odkriva čedalje več genov, ki se povezujejo s povečanim tveganjem za SAM, a kljub temu pri večini teh SAM v klinični praksi ne odkrijemo genetske motnje, ki bi pojasnjevala specifično klinično sliko.^{8,9} Ob tem novejša genomska presejalna metode, predvsem primerjalna genomska hibridizacija z uporabo mikromrež, prispevajo k natančnejši klinični genetski diagnostiki v primerjavi s klasično kariotipizacijo. Redke *de novo* ali prirojene strukturne variabilnosti genoma, zlasti spremembe v številu kopij – SGV (*angl.* Copy-number variations, CNVs) naj bi tako našli pri 5-10 % otrok z »idiopatskim« avtizmom, v naši študiji, v katero so bili zajeti večinoma otroci, ki so poleg avtizma imeli pridruženo duševno manjrazvitost, pa celo več – 16,6 %.^{10,11}

V zadnjih 10 letih so v izrazitem porastu študije o morebitnih okoljskih dejavnikih tveganja. Ena največjih tovrstnih ameriških populacijskih študij *CHARGE* (*angl.* An Epidemiologic Investigation of Genetic and Environmental Factors Contributing to Autism), ki povezuje tako okoljske kot genetske dejavnike, se je začela l. 2006, poudarek pa je na okoljskih dejavnikih, ki bi lahko delovali na razvoj avtizma med nosečnostjo in v prvem letu življenja.¹² Novejši večji populacijski študiji sta še *SEED* (*angl.* The Study to Explore Early Development) in predvsem *ABC* (*angl.* The Autism Birth Cohort), ki poleg interakcije med genetskimi in okoljskimi dejavniki vključujeta še časovno razsežnost.^{13,14}

Med prenatalnimi okužbami ostajajo rdečke na prvem mestu kot dejavnik tveganja. Tudi pretirano uživanje alkohola, uživanje določenih zdravil – valproat, talidomid, mizoprostol, višja starost staršev in metabolne motnje matere v nosečnosti povečajo tveganje za razvoj avtizma.¹⁵⁻¹⁷ V okviru študije *CHARGE* so poleg omenjenih identificirali kot možne dejavnike tveganja tudi onesnaženost zraka, vročinska stanja med nosečnostjo ter izpostavljenost pesticidom, medtem ko je uživanje folne kisline na začetku in v prvem trimesečju nosečnosti zmanjšalo tveganje za nastanek avtizma.¹⁸⁻²² Narašča tudi količina informacij v zvezi z imunskimi dejavniki v povezavi z avtizmom.²³⁻²⁵

Še vedno pa, predvsem med laično populacijo, ostaja največji interes za raziskovanje možnega vpliva težkih kovin, predvsem živega srebra (Hg), na razvoj avtizma. Živo srebro je za razvijajoče možgane med najbolj toksičnimi težkimi kovinami, ne vemo pa, kolikšna je še »varna« koncentracija.^{26,27} Lahko povzroča vrsto nevroloških abnormnosti, vključno z avtizmu podobno vedenjsko sliko.²⁸ V slovenskem prostoru je bilo odmevno razpravljanje o »možnih vplivih živega srebra na patogenezo avtizma«, v katerem avtor obširno razlaga mehanizme nevrotoksičnega delovanja metil- in etil-Hg. Glavni vir Hg, ki ga avtor v tem kontekstu omenja, je tiomersal – etilna oblika Hg, ki se je uporabljal oz. se ponekod še, kot konzervans v cepivih.²⁹

Porfirini, predvsem specifični, v urinu so lahko kazalnik zastrupitve s težkimi kovinami.^{30,31} Pri otrocih z avtizmom so našli določene derivate – koproporfirin in prekoprofirin – v pomembno večji količini kot pri kontrolnih skupinah otrok z ne-nevrološkimi obolenji in zdravih otrok.³² Ostali porfirini – uroporfirin, heptakarboksiporfirin in pentakarboksiporfirin kažejo manj konsistentne vzorce povezanosti s SAM.³³

Čezmerno izločanje porfirinov v urinu je posledica blokade ključnih encimov v presnovi porfirinov, npr. uroporfirinogen dekarboksilazne in koproporfirinogen oksidazne.³⁴⁻³⁶ V primeru inhibicije omenjenih dveh encimov se zviša koncentracija koproporfirina in pentakarboksiporfirina v urinu. Prekoproporfirin pa nastaja iz pentakarboksiporfirinogena pod vplivom težkih kovin, predvsem živega srebra. Tisti otroci z avtizmom, ki imajo izraženo t.i. pico (hranjenje z neužitnimi snovmi), imajo tveganje tudi za zastrupitev s svincem.³⁷

Med elementi v sledovih, ki so ključni za delovanje živih organizmov, ima cink prav posebno mesto.³⁸ V osrednjem živčevju je pomemben za delovanje več kot 200 encimov. Deluje v antagonističnem razmerju z bakrom. Porušeno ravnovesje teh dveh elementov – predvsem v smeri znižanega cinka in/ali zvišanega bakra (Cu/Zn) lahko vodi v mnoge zdravstvene težave.³⁸⁻⁴⁰ Najpomembnejši celični vir cinka je protein metalotionein (MT). Z vezavo na MT cink med drugim sodeluje tudi pri detoksifikaciji težkih kovin. Ta proces poteka kot cikel oksidoredukcij.⁴¹ Za njegov potek so poleg cinka in bakra pomembni še selen ter aminokislinski histidin in cistein. Na drugi strani je glavni celični vir bakra t.i. Cu/Zn superoksid dismutaza (Cu/Zn SOD₁), ki igra pomembno vlogo pri zmanjševanju oksidativnega stresa.³⁷ Raziskovalci poročajo o pomembno znižanih vrednostih serumskega cinka in/ali zvišanem razmerju baker/cink pri osebah z avtizmom.^{27,42,43}

Z namenom, da tudi v našem prostoru prispevamo k boljšemu razumevanju možnega vpliva težkih kovin, smo v letih 2007–2010 opravili raziskavo na skupini otrok s SAM in kontrolni skupini otrok z drugimi nevrološkimi motnjami, v kateri

smo želeli odgovoriti na naslednja vprašanja:

1. Ali imajo otroci s SAM pomembno višjo koncentracijo svinca, živega srebra, aluminija, bakra in manjšo cinka v serumu v primerjavi s kontrolno skupino?
2. Ali imajo otroci s SAM pomembno višjo koncentracijo specifičnih porfirinov v urinu v primerjavi s kontrolno skupino?

Udeleženci in metode

V raziskavo smo naključno vključili otroke, ki smo jih obravnavali v obdobju 2006–2009 na Kliničnem oddelku za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani. Pred vključitvijo so bili starši in otroci seznanjeni z namenom raziskave ter zaproseni za pisni pristanek. Vključili smo skupino otrok s spektroatističnimi motnjami (SAM) (N = 52) in sicer na podlagi diagnostičnih meril DSM IV TR (2000) in rezultatov na lestvici CARS (*angl.* Childhood Autism Rating Scale) in kontrolno skupino otrok z drugimi nevrološkimi motnjami in boleznimi (N = 22).

Psihološko ocenjevanje

Spoznavne sposobnosti so bile glede na starost udeležencev ocenjene z Lestvico zgodnjega razvoja Nancy Bayley (BSID-II) – Mentalno lestvico, z Wechslerjevo lestvico inteligentnosti za otroke in mladostnike (WISC-III) in Ravenovimi barvnimi progresivnimi matricami (CPM). Lestvice zgodnjega razvoja Nancy Bayley (BSID-II) so v Sloveniji in po svetu eden najbolj pogosto uporabljenih psihodiagnostičnih instrumentov za ocenjevanje zgodnjega razvoja dojenčkov in malčkov od enega do 48 mesecev starosti. Omogočajo standardizirano primerjavo otrokovega razvoja z razvojem njegovih vrstnikov ter izračun dveh ločenih količnikov za mentalni in motorični razvoj s povprečjem 100 in standardnim odklonom 15. Slovenska priredba inštrumenta⁴⁴ je preverjena na reprezentativni skupini 303 slovenskih otrok in izkazuje dobro zanesljivost (Cronbach α za mentalno lestvico = 0.78–0.93).

Wechslerjeva lestvica inteligentnosti za otroke in mladosntnike (WISC-III)⁴⁵ je v slovenskem prostoru zadnja različica široko uporabljene Wechslerjevih lestvic za ocenjevanje inteligentnosti. Pri otrocih med šestim in pol ter 16 letom starosti omogoča oceno splošnih spoznavnih sposobnosti s pomočjo izračuna količnika IQ s povprečjem 100 in standardnim odklonom 15. Slovenska priredba WISC-III kaže dobro zanesljivost (Cronbach α za skupno lestvico = 0.88–0.92), norme, ki omogočajo primerjavo posameznikovih dosežkov z vrstniki pa so v slovenski priredbi zasnovane na reprezentativni skupini 1100 otrok. Poleg WISC-III smo v naši raziskavi pri manjši skupini otrok s SAM (N = 5) za oceno splošnih spoznavnih sposobnosti uporabili tudi Ravenove barvne matrice (CPM)⁴⁶. Preskus je v tujini in Sloveniji zanesljiv (Cronbach α = 0.89) in široko uporabljen test splošnega (g) faktorja inteligentnosti. Pri preskusu se otrok sooči z zaporedjem likovnega gradiva in ugotavlja povezave med elementi, ki mu omogočajo nadaljevanje likovnega zaporedja. Testni dosežek na preskusu je izražen v obliki percentilnega ranga. Slovenske norme za test so na voljo od četrtega leta starosti dalje in so osnovane na skupini 1290 otrok. Da smo lahko rezultate na testu CPM primerjali z rezultati testov BSID-II in WISC-III, smo v naši raziskavi rezultate na testu CPM, izražene v percentilnih rangih, normalizirali in jim določili standardno vrednost na normalno porazdeljeni lestvici s povprečjem 100 in standardnim odklonom 15. Tako dobljene rezultate smo nato združili z normalno porazdeljenimi rezultati na lestvici splošnih spoznavnih sposobnosti WISC-III ter mentalni lestvici testa BSID-II ter jih razdelili v pet kategorij (< 50, 51–60, 61–70, 71–80, > 81). Čeprav rezultati na uporabljeneh treh inštrumentih ne merijo popolnoma identičnih spoznavnih sposobnosti, je njihova konvergentna veljavnost precejšnja, še posebej pri otrocih, starejših od dveh let.⁴⁷ Raziskave namreč kažejo, da je napovedna veljavnost mentalne lestvice BSID-II za dosežke na testih splošnih spoznavnih sposobnosti, kot je WISC-III v otroštvu, visoka ($r = 0.73–0.79$),⁶⁰ prav tako pa zmerno do

visoko korelirajo rezultati na testih CPM in WISC-III (povprečni $r = 0.67$).⁴⁶

Analiza težkih kovin

Analiza težkih kovin v krvi je bila opravljena na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega Kliničnega centra v Ljubljani in je potekala po naslednjih metodah:

1. analiza cinka in bakra s t.i. plamensko atomsko absorpcijsko spektrometrijo,
2. analiza aluminija in svinca z metodo elektrotermične atomske absorpcijske spektrometrije,
3. analiza živega srebra z metodo atomske absorpcijske spektrometrije s hladnimi parametri.

Meritve *živega srebra* smo izvedli na atomskem absorpcijskem spektrometru Varian SpectrAA–250 plus (Varian Australia Pty Ltd Mulgrave, Victoria, Avstralija) z dodatno enoto VGA 77 za analizo s hladnimi parametri po kislinem razkroju v mikrovalovni pečici MARSXpress (CEM, ZDA). Razredčeni vzorec in raztopino SnCl₂ v HCl smo s pomočjo peristaltične uvedli v reakcijsko spiralo, kjer je potekla redukcija ionizirane oblike živega srebra s pomočjo kositrovih ionov do atomske oblike, ki je v obliki živosrebrove pare prehajalo v argon. Z dodatnim tokom argona smo atome živega srebra uvedli v merilno celico, skozi katero je potekala svetlobna pot. V devetih sekundah je spektrometer opravil 3 meritve približno eno minuto po začetku vleka vzorca, ko je bilo vzpostavljeno ravnotežno stanje. Meritve so bile zadovoljive, če je bila pri absorbancah, večjih od 0,010, relativna standardna deviacija manjša od 5 %.

Aluminij v serumu in svinec v krvi smo določali z metodo elektrotermične atomske absorpcijske spektrometrije po utečenih rutinskih postopkih na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo. Kalibrirali smo po metodi standardnega dodatka z vodnimi standardi treh različnih koncentracij. Analizo kontrolnega materiala (Seronorm Trace elements - serum) smo izvajali pred začetkom dela, med delom na vsakih 10 vzorcih in po končanem delu. Za našo me-

todo določanja aluminija je meja zaznavanja 1,64 µg/L, nenatančnost v seriji pri koncentraciji 63,4 µg/L je 3,67 %, nenatančnost med serijami pri koncentraciji 63,4 µg/L je 4,80 %. Netočnost pri koncentraciji 63 µg/L je 1,74 %. Za našo metodo določanja svinca je meja detekcije 0,015 µg/L, nenatančnost v seriji je pri koncentraciji 384 µg/L 4 %, pri koncentraciji 37 µg/L pa 8 %, nenatančnost med serijami je pri koncentraciji 386 µg/L 6,6 %, pri koncentraciji 36 µg/L pa 12 %. Netočnost pri koncentraciji 35,6 µg/L je 4,7 % in pri koncentraciji 385,5 µg/L je 0,7 %.

Baker in cink v serumu smo določali z metodo plamenske atomske absorpcijske spektrometrije po utečenih rutinskih postopkih na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo. Kalibrirali smo po metodi standardnega dodatka z vodnimi standardi treh različnih koncentracij. Baker v vzorcih smo merili v seriji. Analizo kontrolnega materiala (Precinorm U, Precipath U) smo izvajali pred začetkom dela in po končanem delu. Za našo metodo določanja bakra je meja zaznavanja 1,2 µmol/L, nenatančnost v seriji pri koncentraciji 17,2 µmol/L je 2,4 %, nenatančnost med serijami pri koncentraciji 17,5 µmol/L je 3,7 %. Netočnost pri koncentraciji 17,5 µmol/L je 1,7 %. Za našo metodo določanja cinka je meja zaznavanja 1,6 µmol/L,

nenatančnost v seriji pri koncentraciji 12,96 µmol/L je 3,7 %, nenatančnost med serijami pri koncentraciji 13,28 µmol/L je 5,3 %. Netočnost pri koncentraciji 13,28 µmol/L je 2,15 %.

Analiza porfirinov

Analiza specifičnih porfirinov v urinu je bila opravljena v podjetju KOBIS, d.o.o. Odvzeti urin smo takoj zavili v aluminjasto folijo in ga zamrznili do analize na -30 °C. Analize smo izvedli s tehniko HPLC s fluorimetričnim detektorjem. Postopek smo izvedli z reagenčnim kompletom ClinRep firme RECIPE in sicer: po centrifugiranju (3000 g, 5 min) smo 1 ml supernatanta zakisali s HCl, ponovno centrifugirali in 50 ml raztopine aplicirali na reverzno fazno kolono (C18, 5 mm). Porfirinske frakcije smo eluirali z mobilno fazo z gradientom, frakcije porfirinov v eluatu pa detektirali s fluorescenčnim detektorjem.

Analiza specifičnih porfirinov je bila opravljena ločeno za dve skupini frakcij: a) uroporfirin I, heptakarboksiporfirin I, heksakarboksiporfirin I in pentakarboksiporfirin I; b) koproporfirin I in koproporfirin III. V dve skupini smo jih razdelili glede na predhodne raziskave, kjer se je pokazalo, da

Tabela 1: Značilnosti skupine otrok s SAM ter kontrolne skupine otrok.

	SAM	Kontrolna skupina	p
N	52	22	
starost v letih (M ± SD)	6,2 ± 3,0	6,6 ± 3,7	.620
spol (% moških)	88,7	52,2	.002

Tabela 2: Primarne diagnoze otrok v kontrolni skupini.

Diagnoza	N	%
Razvojni zaostanek/duševna manjrazvitost	12	56,5
Epilepsija	2	8,7
Hiperkinetična motnja	2	8,7
Tourettov sindrom	1	4,3
Drugo ^a	5	21,7

Opomba: a – med udeleženci z drugimi diagnozami so bili po en bolnik z diskretnim hemisindromom, motnjo stereotipnega gibanja, tuberozno sklerozo ter poznimi posledicami po prebolelem bakterijskem meningitisu

sta koproporfirin I in III v primerjavi z drugimi porfirinskimi frakcijami (uroporfirin, heptakarboksiporfirin, heksakarboksiporfirin) najbolj zanesljivo povezana z zastrupitvijo z živim srebrom pri ljudeh in živalih.³³

Statistična analiza

Skupini smo glede na povprečno starost primerjali s pomočjo *t*-testa ter glede na spol in soobolevnost s pomočjo ustreznih neparametričnih testov (χ^2 test, Fisherjev natančni test, Mann-Whitney *U* test). Za statistično oceno razlik med skupinama glede na vrednosti težkih kovin v krvi in porfirinov v urinu smo naprej opravili večsmerno analizo kovariance (MANCOVA), potem pa še izračun petih generaliziranih linearnih modelov s pomočjo programskega paketa SPSS 19.0 (IBM SPSS Statistics, 2010). Za oceno povezanosti biokemičnih parametrov ter ravni splošnih spoznavnih sposobnosti smo uporabili Spearmanov neparametrični korelacijski koeficient. Raven sprejemljive napake α za vse opravljene statistične analize je bila .05.

Rezultati

Značilnosti udeležencev

Skupini otrok sta bili primerljivi glede na starost ter večino ključnih spremenljivk, razlikovali pa sta se glede spola, in sicer so bili otroci v kontrolni skupini pogosteje ženskega spola (Tabela 1). Starostni razpon otrok je

bil od 1–16 let starosti. Diagnoze v kontrolni skupini otrok so prikazane v Tabeli 2.

Spoznavne sposobnosti so bile ocenjene z Lestvico zgodnjega razvoja Nancy Bayley (BSID-II) – Mentalno lestvico pri 29 otrocih s SAM (54,7 %) in pri 13 otrocih v kontrolni skupini (54,7 %), z Wechslerjevo lestvico inteligentnosti za otroke (WISC-III) pri 19 otrocih s SAM (35,8 %) in 10 otrocih v kontrolni skupini (43,5 %) in z Ravenovimi barvnimi progresivnimi matricami (CPM) pri 5 otrocih s SAM (9,5 %). Raven splošnih spoznavnih sposobnosti je bila v obeh skupinah primerljiva (Mann-Whitney $U = 565,0$, $p = .595$) – Tabela 3.

Težke kovine v krvi

Večsmerna analiza kovariance (MANCOVA) ni potrdila, da bi bili pripadnosti skupini (Wilks' $L = .914$, $df_1 = 5$, $df_2 = 40$, $p = .591$, $\eta^2 = .086$), spol (Wilks' $\Lambda = .$, $df_1 = 5$, $df_2 = 40$, $p = .546$, $\eta^2 = .093$) ali starost (Wilks' $\Lambda = .$, $df_1 = 5$, $df_2 = 40$, $p = .296$, $\eta^2 = .137$) povezani s krvnimi vrednostmi težkih kovin. Glede na odsotnost statistično pomembnih učinkov dodatnih analiz nismo opravili s pomočjo generaliziranih linearnih modelov.

Z generaliziranimi linearnimi modeli pa smo opravili analizo razlik med skupinama glede na razmerje med bakrom in cinkom. Izračun regresijski koeficientov (*b*) (Tabela 4) je pokazal, da so starejši otroci ne glede na skupino imeli nižje razmerje med bakrom in cinkom in da so imeli otroci s SAM v primerjavi z otroki iz kontrolne skupine pomembno povišano razmerje med bakrom in cinkom (95-odstotni interval zaupanja za otroke s SAM = 1,86–2,26; 95-odstotni interval zaupanja za kontrolno skupino = 1,51–1,88).

Posthoc analiza ravni bakra ($M_{SAM} = 20.6$ mmol/L, $SD_{SAM} = 3.3$ mmol/L, $M_{primerjalna} = 19.9$ mmol/L, $SD_{primerjalna} = 4.1$ mmol/L) in cinka ($M_{SAM} = 10.7$ mmol/L, $SD_{SAM} = 1.8$ mmol/L, $M_{primerjalna} = 12.1$ mmol/L, $SD_{primerjalna} = 1.5$ mmol/L) je pokazala, da je bila razlika med skupinama v razmerju med bakrom in cinkom posledica razlik med skupinama v ravni cinka (Mann-Whitney $U = 267,5$, $p = .007$), ne pa tudi bakra (Mann-Whitney

Tabela 3: Splošne spoznavne sposobnosti otrok v skupini otrok s SAM in kontrolni skupini.

RQ / IQ raven	SAM	kontrolna skupina
< 50	49,1 %	30,4 %
51–60	11,3 %	26,1 %
61–70	3,8 %	13,0 %
71–80	7,5 %	13,0 %
>81	28,3 %	17,4 %

Opombe: RQ / IQ raven – porazdelitev razvojnih količnikov (RQ) ocenjenih na osnovi Lestvic zgodnjega razvoja Nancy Bayley (BSID-II) ter količnikov inteligentnosti (IQ) ocenjenih s pomočjo Wechslerjeve lestvice inteligentnosti za otroke in mladostnike (WISC-III) in Ravenovih barvni matric (CPM) (glej Udeleženci in metoda).

$U = 398.5$, $p = .327$). V skupini otrok s SAM je bilo višje razmerje med bakrom in cinkom povezano tudi z nižjimi splošnimi spoznavnimi sposobnostmi (Spearman $r = -.373$, $df = 47$, $p = .010$), medtem ko v kontrolni skupini tega nismo zasledili (Spearman $r = -.022$, $df = 20$, $p = .482$).

Porfirini v urinu

Analiza porfirinov v urinu je bila narejena pri 18 otrocih s SAM in pri 19 otrocih v kontrolni skupini. Statistična analiza prvega sklopa porfirinskih frakcij (uroporfirin I, heptakarboksiporfirin I, heksakarboksiporfirin I in pentakarboksiporfirin I) ni pokazala na statistično pomembno razliko glede na skupino. (Wilks' $\Lambda = .734$, $df_1 = 4$, $df_2 = 14$, $p = .328$, $\eta^2 = .266$), spol (Wilks' $\Lambda = .740$, $df_1 = 4$, $df_2 = 14$, $p = .343$, $\eta^2 = .260$) ali starost (Wilks' $L = .914$, $df_1 = 4$, $df_2 = 14$, $p = .942$, $\eta^2 = .050$). V nadaljevanju pa se je z večsmerno analizo kovariance pokazal trend statistične povezanosti med prisotnostjo SAM in koncentracijo koproporfirina I in III (Wilks' $\Lambda = .833$, $df_1 = 2$, $df_2 = 19$, $p = .176$, $\eta^2 = .167$). Dodatne analize, opravljene z generaliziranimi linearnimi modeli, so pokazale, da je koncentracija koproporfirina III (Wald $\chi^2 = 3.71$, $df = 1$, $p = .054$) mejno nižja v skupini otrok s SAM, koncentracija koproporfirina I (Wald $\chi^2 = 2.81$, $df = 1$, $p = .094$) pa se statistično ni razlikovala med obema skupinama - Slika 1.

Razpravljanje

Študija je prva raziskava biokemičnih kazalcev pri otrocih s SAM v Sloveniji. Pomembna obogatitev na tem področju je tudi v mednarodnem prostoru, kjer je bilo izvedenih sicer že vrsta podobnih raziskav, vendar večinoma brez primerjave z ustrežno kontrolno skupino. Pomemben rezultat študije je tudi uvedba novih diagnostičnih metod, in sicer določanje serumskih vrednosti živega srebra na Kliničnem oddelku za klinično kemijo in biokemijo v Univerzitetnem Kliničnem centru v Ljubljani.

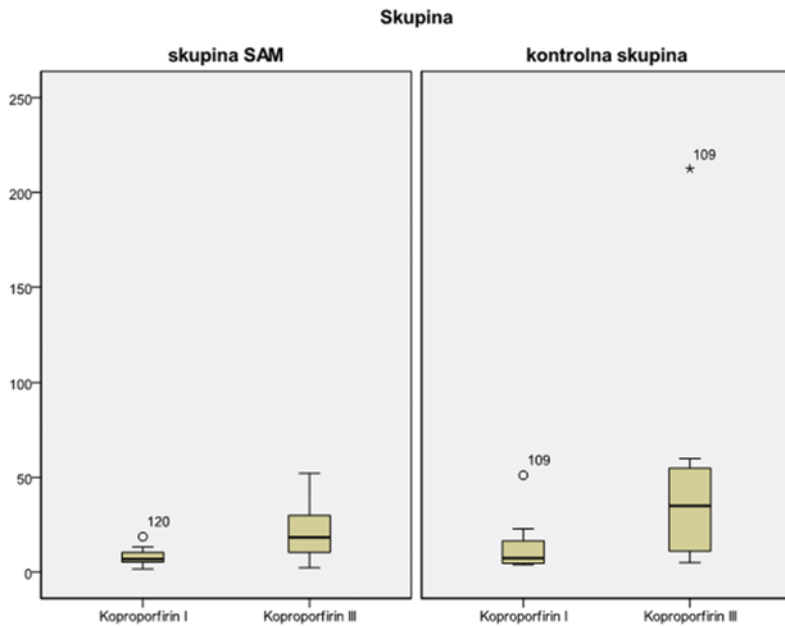
V študiji nismo ugotovili statistično pomembnih razlik v serumskih vrednostih posameznih težkih kovin med obema skupinama, ob tem pa je bilo signifikantno zvišano razmerje Cu/Zn, predvsem kot posledica razlik v vrednosti Zn. Zvišano razmerje Cu/Zn pri osebah z avtizmom omenjajo tudi drugi raziskovalci,^{42,43,48-50} a glede na literaturo ta sprememba ni specifična za avtizem. Omenja se v povezavi z vrsto zdravstvenih težav, na področju razvojnih in vedenjskih motenj pa najpogosteje s hiperkinetično motnjo.^{38-40,51} V naši študiji sta bila v kontrolni skupini udeležena le dva otroka s hiperkinetično motnjo, tako da primerjava ni bila možna. Študijo bi bilo zato smiselno nadgraditi z več udeleženci s hiperkinetično motnjo.

Razlogi za porušeno razmerje Cu/Zn so lahko prisotni na različnih ravneh metabolizma teh dveh elementov v sledovih, zato pa

Tabela 4: Rezultati generaliziranega linearnega modela za napovedovanje razmerja med bakrom in cinkom glede na prisotnost SAM, spola in starosti.

Parameter	b	SE	Wald χ^2	df	p
Presečišče	0.749	0.084	79.6	1	.001
Skupina otrok s SAM	0.197	0.077	6.6	1	.010
Kontrolna skupina (referenčna skupina)	-	-	-	-	-
Moški spol	-0.075	0.085	0.7	1	.381
Ženski spol (referenčna skupina)	-	-	-	-	-
Starost	-0.029	0.010	8.2	1	.004

Opomba: V tabeli so navedeni regresijski koeficienti (b), standardne napake (SE) ter Waldov χ^2 test s pripadajočimi stopnjami svobode (df) ter statistično pomembnostjo posameznih členov regresijske enačbe (p). Navedeni regresijski koeficienti kažejo na odnos med razmerjem med cinkom in bakrom ter neodvisnimi spremenljivkami (npr. $b_{starost} = -0.029$; za vsako leto starosti za 0.029 nižje razmerje med bakrom in cinkom).



Slika 1: Koncentracije koproporfirinov I in III ($\mu\text{g/L}$) v urinu pri otrocih s SAM ($N=18$) in otrocih v kontrolni skupini ($N=19$).

med drugim to lahko vodi v slabše delovanje detoksifikacijskega mehanizma z metalotioneinom in/ali Cu/Zn SOD1 ter na tak način do čezmernega oksidativnega stresa in poškodbe možganskih celic.^{38,41,52-54} Po drugi strani pa je znižana vrednost Zn lahko posledica povečanega oksidativnega stresa, zaradi česar se poveča delovanje metalotioneinskega sistema in vezava Zn in Cu nanj, zato pa zmanjša razpoložljivost teh dveh elementov za delovanje v okviru drugih encimskih poti.⁴⁹ Ne glede na mehanizem nastanka bi bilo glede na rezultate naše študije smiselno dodajati cink v prehrano vsem tistim otrokom s SAM, ki imajo znižano vrednost cinka ali zvišano razmerje Cu/Zn v krvi. Normalno razmerje med tema dvema elementoma je približno 1:1, spodnja meja normale pa 1,4.^{48,49} Russo in DeVito navajata pozitiven učinek zdravljenja s cinkom pri določenih otrocih s SAM.⁵⁵

V naši študiji se skupini otrok s SAM in kontrolna skupina nista razlikovali glede na serumske vrednosti Hg, vrednost koproporfirina III v urinu pa je bila celo mejno nižja v skupini otrok s SAM. Raziskovalci, ki dokazujejo povezavo med razvojem avtizma in povečano koncentracijo te porfirinske frakcije v urinu kot označevalcem zastrupitve organizma s težkimi kovinami, predvsem Hg, v svojih študijah praviloma rezultatov ne kontrolirajo z udeleženci z drugimi razvojnimi/nevrološkimi motnjami, tako kot v

naši študiji, ampak z zdravimi.^{30,32} Glede na naše rezultate je torej malo verjetno, da bi bila za razvoj SAM pomembna povečana obremenitev s Hg v primerjavi z drugimi razvojno-nevrološkimi motnjami ali boleznimi.

Tudi v okviru študije CHARGE, kjer je bila narejena analiza krvne vrednosti živega srebra (Hg) pri 452 otrocih (249 z avtizmom, 143 z razvojnim zaostankom in 60 zdravih), ob upoštevanju prehranskih, medicinskih, farmacevtskih in dentalnih virov Hg, med skupinami ni bilo statistično značilne razlike. Glavni dejavnik, ki je vplival na vrednosti Hg, je bila količina uživanja rib, ki je bila v skupini otrok z avtizmom manjša, tako da je bila tudi krvna vrednost Hg v tej skupini najnižja.⁵⁶ Poleg uživanja rib je amalgam v zalivkah najpomembnejši vir živega srebra v telesu.⁵⁷

Živo srebro v obliki tiomersala se v dosedanjih študijah ni pokazal za pomembni dejavnik pri razvoju avtizma.⁵⁸⁻⁶¹ Tiomersal, ki je etilna oblika Hg, se je začel uporabljati kot konzervans v cepivih v 30. letih prejšnjega stoletja. Ob tem, ko je jasen nevrotoksični učinek metilne oblike Hg, za etilno obliko ta povezava nikoli ni bila tako jasna. Ne glede na to, sta zaradi povečane zaskrbljenosti javnosti Ameriška akademija za pediatrijo (AAP) in Ameriška javno-zdravstvena služba (*US Public Health Service*) l. 1999 priporočili, da se tiomersal preventivno odstrani iz otroških cepiv, ostal je le v nekaterih cepivih proti gripi. V nekaterih državah, npr. na Danskem, je bil tiomersal odstranjen iz otroških cepiv že l. 1992. Ravno danska študija je bila ena prvih in večjih epidemioloških študij, v kateri se je pokazalo, da incidenca avtizma tudi po odstranitvi tiomersala iz cepiv, narašča.⁶¹ Po nekaj letih konsistentno negativnih rezultatov študij o povezavi tiomersala in avtizma, je l. 2002 AAP umaknila omenjeno priporočilo, WHO pa l. 2008 podprla uporabo tiomersala v cepivih. V Sloveniji se je v preteklosti uporabljal tiomersal samo v cepivu proti tetanusu ter davici in tetanusu. Od 90. let dalje tega konzervansa v omenjenih cepivih ni več, l. 2010 pa je brez njega tudi cepivo proti hepatitisu B (osebna korespondenca z dr. Alenko Kraigher, 8.5.2013).

Na drugi strani so bile narejene študije o dodatnih dejavnikih, ki bi lahko skupaj z (normalno) izpostavljenostjo Hg, predstavljali potencialno škodljivi vpliv na razvijajoče se možgane, npr. določene imunske pomanjkljivosti, neustrezna in kakovostno pomanjkljiva prehrana, predvsem pomanjkanje dolgoveržnih nenasičenih maščobnih kislin, aminokislina metionina in mineralov v sledovih – cinka in selena, v povezavi z izraženostjo določenih genov in zmanjšano sposobnostjo organizma za učinkovito izločanje te težke kovine.^{52,62-64} V svoji študiji Thompson in Boekelheide navajata višjo starost, uživanje rib in povečano uživanje alkohola kot dejavnike, ki zvišujejo obremenitev organizma pri ženskah v rodnem obdobju z nekaterimi okoljskimi strupi, med drugimi tudi s Hg.⁶⁵ Glede na to, da se večinoma še vedno raziskuje potencialno škodljiv učinek na zdravje posameznih okoljskih strupov, nekateri raziskovalci poudarjajo potrebo po novih metodoloških pristopih, pri katerih bi se upoštevalo kumulativno tveganje več okoljskih strupov.⁶⁶

Zaključki

V naši študiji smo raziskovali morebitni vpliv težkih kovin, ki so že vrsto let predmet

nasprotujočih si razlag o možnih vzrokih za SAM. Med rezultati je izstopalo pomembno višje razmerje Cu/Zn pri otrocih s SAM v primerjavi s kontrolno skupino otrok z drugimi nevrološkimi motnjami. Glede na literaturo tak rezultat ni specifičen samo za osebe s SAM. Največkrat se omenja v povezavi s hiperkinetično motnjo. Ne glede na vzrok naš rezultat podpira potrebo po merjenju cinka in bakra v krvi pri vseh otrocih s SAM. V primeru odstopanja priporočamo dodatek cinka v prehrano. Povezava serumske vrednosti Hg in SAM se v naši študiji ni potrdila, ravno tako nismo zasledili povečane koncentracije koproporfirina v urinu otrok s SAM kot morebitnega subtilnejšega označevalca za povečano obremenitev s Hg.

Zahvala

Raziskava je bila financirana s strani ARRS (J3-9470-0312-06). Zahvaljujemo se otrokom, ki so bili udeleženi v raziskavi, in njihovim staršem. Ravno tako se zahvaljujemo osebju Kliničnega oddelka za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo za sodelovanje pri raziskavi ter podjetju Kobis za opravljeno analizo porfirinov v urinu.

Literatura

1. Prevalence of Autism Spectrum Disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. Erratum in: *MMWR Surveill Summ.* 2009; 58(SS10): 1–20.
2. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 1224–34.
3. Sinzig J, Walter D, Doepfner M. Attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with autism spectrum disorder: symptom or syndrome? *J Atten Disord* 2009; 13: 117–26.
4. Anholt GE, Cath DC, van Oppen P et al. Autism and ADHD symptoms in patients with OCD: are they associated with specific OC symptom dimensions or OV symptom severity? *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 580–9.
5. Fombonne E. Commentary: on King and Bearman. *Int J Epidemiol* 2010; 38: 1241–2.
6. Macedoni-Lukšič M. Stopenjska obravnava otrok s spektroatističnimi motnjami. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. *Izbrana poglavja iz pediatrije*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2011. p. 311–17.
7. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1095–102.
8. Rutter M. Aetiology of autism: findings and questions. *J Intell Dis Res* 2005; 49: 231–8.
9. Casey JP, Magalhaes T, Conroy JM, Regan R, Shah N, Anney R et al. A novel approach of homozygous haplotype sharing identifies candidate genes in autism spectrum disorder. *Hum Genet* 2012; 131: 565–79.
10. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev* 2012; 22: 229–37.
11. Macedoni-Lukšič M, Krgović D, Zagorac A, Zagradišnik B, Kokalj-Vokač N. Array-comparative genomic hybridization as a powerful tool for detection of small genetic abnormalities in children with autism spectrum disorders. *Med Razgl* 2012; 51: S5.
12. Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen R, Jones CR, van de Water J, Pessah IN. The CHARGE study: an epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1119–25.
13. Schendel DE, Diguiseppi C, Croen LA, Fallin MD, Schieve LA, Wiggins LD. The study to explore

- re early development (SEED): a multisite epidemiologic study of autism by the centers for autism and developmental disabilities research and epidemiology (CADDRE) network. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 2121–40.
14. Stoltenberg C, Schjolberg S, Bresnahan M et al. The autism birth cohort (ABC): a paradigm for gene-environment-timin research. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 676–80.
 15. King MD, Fountain C, Dakhllallah D, Bearman PS. Estimated autism risk and older reproductive age. *Am J Public Health* 2009; 99: 1673–9.
 16. Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Res* 2010; 3: 30–9.
 17. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2012; 129: 1121–8.
 18. Volk HE, Hertz-Picciotto I, Delwiche L, Lurmann F, McConnell R. Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 873–7.
 19. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 71–7.
 20. Zerbo O, Iosif AM, Walker C, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delay? Results from the CHARGE study. *J Autism Dev Disord* 2013; 43: 25–33.
 21. Shelton JF, Hertz-Picciotto I, Pessah IN. Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides and autism. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 944–51.
 22. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I, Allayee H et al. Maternal periconceptual folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE case-control study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 80–9.
 23. Braunschweig D, Duncanson P, Boyce R, Hansen R, Aschwood P, Pessah IN et al. Behavioral correlates of maternal antibody status among children with autism. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1435–45.
 24. Aschwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah IN, van de Walter J. Association of impaired behaviors with elevated plasma chemokines in autism spectrum disorders. *J Neuroimmunol* 2011; 232: 196–9.
 25. Aschwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah IN, van de Walter J. Altered T cell responses in children with autism. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 840–9.
 26. Costa LG, Aschner M, Vitalone A, et al. Developmental neuropathology of environmental agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 87–110.
 27. Geier DA, Audhya T, Kern JK, Geier MR. Blood mercury levels in autism spectrum disorders: Is there a threshold level? *Acta Neurobiol Exp* 2010; 70: 177–86.
 28. James SJ, Cutler P, Melnyk S, et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1611–7.
 29. Kobal AB. Možni vpliv živega srebra na patogenezo avtizma. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 37–44.
 30. Geier DA, Geier MR. A prospective assessment of porphyrins in autistic disorders: a potential marker for heavy metal exposure. *Neurotox Res* 2006; 10: 57–64.
 31. Brester MA. Biomarkers of xenobiotic exposures. *Ann Clin Lab Sci* 1988; 18: 306–17.
 32. Nataf R, Skorupka C, Amet L, Lam A, Springbett A, Lathe R. Porphyrinuria in childhood autistic disorder: implications for environmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 214: 99–108.
 33. Wang L, Angley MT, Gerber JP, Sorich MJ. A review of candidate urinary biomarkers for autism spectrum disorder. *Biomarkers* 2011; 16: 537–552.
 34. Sarkany RP. Porphyrin. From Sir Walter Raleigh to molecular biology. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 235–41.
 35. Gross U. Erythropoetic and hepatic porphyrias. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 641–661.
 36. Woods JS. The association between genetic polymorphisms of coproporphyrinogen oxidase and an atypical porphyrinogenic response to mercury exposure in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206: 113–20.
 37. Cohen DJ, Johnson WT, Caparulo BK. Pica and elevated blood lead level in autistic and atypical children. *Am J Dis Child* 1976; 130: 47–8.
 38. Osredkar J, Sustar N. Copper and zinc, Biological role and significance of copper/zinc imbalance. *J Clinic Toxicol* 2011; doi/10.4172/2161-0494.S3-001
 39. DiGirolamo AM, Ramirez-Zea M. Role of zinc in maternal and child mental health. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 940S–5S.
 40. Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: Impact of zinc on human health. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2010; 7: 1342–65.
 41. Kang YJ. Metallothionein redox cycle and function. *Exp Biol Med* 2006; 231: 1459–67.
 42. Russo AJ, DeVito R. Analysis of copper and zinc plasma concentration and the efficacy of zinc therapy in individuals with Asperger's syndrome, pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS) and autism. *Biomarker Insights* 2011; 6: 127–33.
 43. Yasuda H, Yashida K, Yasuda Y, Tsutsui T. Infantile zinc deficiency: Association with autism spectrum disorders. *Sci Rep* 2011; 1, 129; DOI: 10.1038/srep00129.
 44. Bayley N, Zupančič M, Kavčič T. *Lestvice zgodnje razvoja Nancy Bayley*. (2. izd.). Ljubljana: Center za psihodiagnostična sredstva, 2004.
 45. Wechsler D., Boben D, Bucik T. *Priročnik za Wechslerjevo lestvico inteligentnosti za otroke*. (3. izd.). Ljubljana: Center za psihodiagnostična sredstva, 2001.
 46. Boben D. Slovenska standardizacija Ravenovih progresivnih matric: norme za CPM, SPM in APM. Ljubljana: Center za psihodiagnostična sredstva, 2003.
 47. Strauss E, Shernan EM, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests*. (3. izd.). New York: Oxford University Press, 2006.
 48. Faber S, Zinn GM, Kern II JC, Kingston HMS. The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in

- children with autism spectrum disorders. *Biomarkers*, 2009; 14: 171–80.
49. Bjørklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp*, 2013; 73: 225–36.
 50. Crăciun EC, Ursu M, Predescu E, Bjørklund G, Dronca M. The status of whole blood zinc and copper levels in autistic children. *Romanian Review of Laboratory Medicine*, 2009; 15: 132.
 51. Kiddie JY, Weiss MD, Kitts DD, Levy-Milne R, Wasdell MB. Nutritional status of children with attention deficit hyperactivity disorder: A pilot study. *Int J Pediatrics* 2010; doi: 10.1155/767318.
 52. Dufault R, Schnoll R, Lukiw WJ, et al. Mercury exposure, nutritional deficiencies and metabolic disruptions may affect learning in children. *Behav and Brain Functions* 2009; 5: 44–59.
 53. Woody RM. Oxidative stress in autism. *Alternative Therapies* 2004; 10: 22–36.
 54. Osredkar J. Oksidativni stres. *Zdrav Vestn* 2012; 81: 393–406.
 55. Russo AJ, deVito R. Analysis of copper and zinc plasma concentration and the efficacy of zinc therapy in individuals with Asperger's syndrome, pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS) and autism. *Biomarker Insights* 2011; 6: 127–33.
 56. Hertz-Picciotto I, Green PG, Delwiche L, Hansen R, Walker C, Pessah IN. *Environ Health perspect* 2009; 118: 161–6.
 57. Mutter J. Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission. *J Occupat Med Toxicol* 2011; 6: 2.
 58. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prevent Med* 2003; 25: 101–6.
 59. Nelson KB, Bauman ML. Thimerosal and autism? *Pediatrics* 2003; 111: 674–8.
 60. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: A critical review of published original data. *Pediatrics* 2004; 114: 793–803.
 61. Madsen KM, Lauritse MB, Pedersen CB, et al. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from danish population-based data. *Pediatrics* 2003; 112: 604–6.
 62. Hornig M, Chian D, Lipkin WI. Neurotoxic effects of postnatal thimerosal are mouse strain dependent. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 833–845.
 63. Stamova B, Green PG, Tian Y, Hertz-Picciotto I, Pessah IN, Hansen R et al. Correlations between gene expression and mercury levels in blood of boys with and without autism. *Neurotox Res* 2011; 19: 31–48.
 64. Gerecht M, Austin DW. The plausibility of a role for mercury in the etiology of autism: a cellular perspective. *Toxicol Environ Chem* 2011; 93: 1251–73.
 65. Thompson MR, Boekelheide K. Multiple environmental chemical exposures to lead, mercury and polychlorinated biphenyls among childbearing-aged women (NHANES 1999–2004): Body burden and risk factors. *Environ Res* 2013; 121: 23–30.
 66. Sarigiannis DA, Hansen U. Considering the cumulative risk of mixtures of chemicals – A challenge for policy makers. *Environ Health* 2012; 11(1 Suppl): S18–30.

The effect of L-arginine on microvascular reactivity in normotensive subjects with a family history of hypertension

Vpliv L-arginina na odzivnost mikrožilja pri osebah z normalnim krvnim tlakom, družinsko obremenjenih z arterijsko hipertenzijo

Polona Zaletel, Tina Virtič, Ksenija Cankar, Živa Melik

Inštitut za fiziologijo,
Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani,
Zaloška 4, 1000
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Polona Zaletel, dr. med.,
Inštitut za fiziologijo,
Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani,
Zaloška 4, 1000 Ljubljana
m: polona.zaletel@
yahoo.com)

Ključne besede:

L-arginin; od endotela
odvisna vazodilatacija;
esencialna arterijska
hipertenzija; kožni
mikroobtok; laserski
dopplerski pretok

Key words:

L-arginine; endothelium-
dependent vasodilation;
essential arterial
hypertension; skin
microcirculation; laser
Doppler flow

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 387–96

Prispelo: 19. apr. 2013,
Sprejeto: 15. jan. 2014

Izvilleček

Izhodišča: Eno od ključnih vlog pri nastanku, razvoju in napredovanju esencialne arterijske hipertenzije igra okvarjeno delovanje endotela zaradi zmanjšane razpoložljivosti dušikovega oksida. Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti, ali lahko zaužitje L-arginina izboljša delovanje endotela in s tem delovanje mikrožilja pri osebah z normalnim tlakom, a družinsko obremenjenih z arterijsko hipertenzijo.

Metode: V obdobju naše prospektivne raziskave smo zdravim moškim z normalnim krvnim tlakom (N=30), starim od 20 do 30 let, ki smo jih razdelili v dve skupini glede na družinsko obremenjenost s hipertenzijo, z napravo Task Force Monitor merili srčno-žilne parametre v mirovanju pred in po zaužitju 0,9 g L-arginina. Prav tako smo z lasersko dopplersko metodo merili pretoke v mikrožilju kože na podlakti pred in po zaužitju 0,9 g L-arginina. Od endotela odvisno vazodilatacijo smo ocenjevali z iontoforezo acetilholina, od endotela neodvisno vazodilatacijo pa z iontoforezo natrijevega nitroprusida.

Rezultati: Po zaužitju L-arginina sta se pri obeh skupinah preiskovancev statistično značilno zmanjšala srčna frekvenca in minutni volumen srca (parni t-test, $p < 0,05$), medtem ko se arterijski tlak ni statistično pomembno spremenil. Pri družinsko obremenjenih osebah z normalnim krvnim tlakom pa se je po zaužitju L-arginina akutno izboljšala od endotela odvisna vazodilatacija mikrožilja kože (parni t-test, $p < 0,05$), kar se ujema s predpostavko o že prisotni okvari delovanja endotela.

Zaključki: Pokazali smo, da se je po zaužitju L-arginina pri družinsko obremenjenih osebah z normalnim krvnim tlakom v primerjavi z družinsko neobremenjenimi osebami z normalnim krvnim tlakom izboljšala od endotela odvisna vazodilatacija. Rezultati raziskave govorijo v

prid L-argininu kot sredstvu, ki izboljšuje delovanje endotela in s tem najverjetneje preprečuje ali vsaj upočasnjuje nastanek esencialne hipertenzije.

Abstract

Background: An increasing number of studies support the hypothesis that endothelial dysfunction due to reduced availability of nitric oxide plays a key role in initiation, development and progression of essential hypertension. The aim of our study was to determine whether the ingestion of L-arginine actually improves microvascular function in normotensive subjects with a family history of hypertension.

Methods: 30 normotensive healthy men, aged 20–30 years, were divided into two groups according to the family history of hypertension. We measured ECG, heart rate, systolic and diastolic arterial pressure, cardiac output, stroke volume, total peripheral resistance (Task Force Monitor) and laser Doppler (LD) flux in the microvessels of the skin on the forearm at rest, before and after the administration of 0.9 g L-arginine. The endothelium-dependent vasodilation was assessed by iontophoresis of acetylcholine and the endothelium-independent vasodilation by iontophoresis of sodium nitroprusside.

Results: After the ingestion of L-arginine the heart rate and the cardiac output statistically significantly decreased in both groups (paired t-test, $p < 0.05$). Arterial pressure did not change significantly. Stroke volume decreased and total peripheral resistance increased only in the group of subjects with a family history of hypertension (paired t-test, $p < 0.05$). The ingestion of L-arginine in predisposed normotensive subjects acutely improved the endothelium-dependent vasodilation (Dunnett's test, $p < 0.05$), which is consistent with the assumption that endothelial dysfunction is already present in these subjects.

Conclusions: In subjects with a family history of hypertension L-arginine improved endothelial function. This justifies L-arginine as a potential

agent for the prevention and/or treatment of arterial hypertension.

Introduction

Endothelial dysfunction plays an important role in the development of cardiovascular diseases.^{1,2} The endothelium does not merely act as a barrier between the vessel lumen and the muscle layer of the vessel wall. It is a dynamic structure that affects vascular tone, participates in hemostasis, inflammation, and angiogenesis.³ It plays an important role in local blood flow regulation, it releases vasoconstrictors (endothelin, thromboxane, prostaglandin H₂, angiotensin II, superoxide anion)⁴ and vasodilators (nitric oxide (NO), prostacyclin and the recently discovered endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)),⁵ under the effect of mechanical or chemical stimuli. Since these vasodilators are produced by the endothelium and act on the vascular smooth muscle cells, this type of vasodilation is referred to as endothelium-dependent vasodilation.⁶ Vasodilators such as nitroglycerin, sodium nitroprusside (SNP) and other nitrates, release a highly reactive free NO radical, which acts directly on the smooth muscle cells in the blood vessel walls, and produces endothelium-independent vasodilation.⁷

Endothelial dysfunction is defined as a systemic pathological process that progresses from early functional changes in the endothelium (impaired endothelium-dependent vasodilation and enhanced vasoconstriction) to a structurally modified microvasculature, which contributes to the vessel wall stiffness and further deterioration of the endothelial function.⁸ The reduced availability of active NO plays one of key roles in endothelial dysfunction and consequently in the development of cardiovascular disease.^{9,10} The NO molecule is produced from the amino acid L-arginine; the reaction is catalyzed by the enzyme endothelial NO synthase (eNOS).¹¹ NO is a highly potent vasodilator and is essential in regulating blood flow and arterial pressure.¹⁰ L-arginine is the only substrate for NO

synthesis and is thus essential for endothelium-dependent vasodilation.¹²

An increasing number of studies suggest that at least minimal inflammation of the vessel wall is present in essential arterial hypertension. L-arginine is metabolized in two different ways: 1) the enzyme eNOS metabolizes it to NO, and 2) the enzyme arginase converts the L-arginine into ornithine and urea. In cases of vascular disease and chronic inflammation the arginase activity is elevated.¹³ An individual's ability to fight inflammation depends on the balance between these two reactions.¹⁴ However, it remains unclear to what extent the inflammatory process effectively contributes to the development of essential hypertension.¹⁵ Arginase-mediated L-arginine degradation reduces the availability of L-arginine, which leads to a reduced formation of NO molecules and an increased production of reactive oxygen species (ROS).¹⁴ Arginase also increases the sensitivity of the endothelial cells to the endogenous eNOS inhibitor, asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA), the concentration of which is elevated in various pathological conditions associated with impaired endothelial function and is a powerful risk factor for the development of cardiovascular disease.^{2,16,17}

It seems that under physiological conditions L-arginine is produced endogenously in sufficient quantities. Factors such as aging and various pathological conditions (inflammation, injury, starvation, stress) can lead to its deficiency.^{13,14} L-arginine has been proven to be an effective antihypertensive agent by a number of studies on animal models of atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension,^{18,19,20} but its effects on the arterial pressure in humans were inconsistent. Lerman et al.,²¹ Chin-Dusting et al.²² and Adams et al.²³ showed no change in arterial pressure in healthy normotensive subjects while other researchers have found

that ingestion²⁴ or intravenous infusion of different concentrations of L-arginine reduced arterial pressure in healthy normotensive²⁵⁻²⁷ as well as in hypertensive subjects.²⁷

Most studies of L-arginine as antihypertensive agent were performed on conductive arteries. Regardless the mechanisms that initiate the increase in arterial pressure, resistant vessels (small resistant arteries, arterioles and capillaries) are key elements in the control of arterial pressure.²⁸ The aim of the present study was to determine the effect of L-arginine on the endothelium of resistant arteries. It would be worthy to know whether ingestion of L-arginine improves microvascular function in normotensive subjects with a family history of hypertension.

Subjects and methods

Subjects

Thirty young, healthy, normotensive volunteers were recruited. All the subjects selected were males, in order to avoid the effect of fluctuations of sex hormones on the functioning of the cardiovascular system, which is typical for women during reproductive years.²⁹ Participants were 20 to 30 years old because at this age functional changes of the cardiovascular system are already present in subjects that will develop hypertension at a later stage.³⁰ All the subjects had a systolic arterial pressure (SAP) lower than 140 mmHg and a diastolic arterial pressure (DAP) lower than 90 mmHg. Arterial pressure was measured on the right upper arm every 2 minutes for approximately 2 hours using the automated biomedical device Task Force Monitor. For analysis we took the average value. Subjects were divided into two groups in accordance with their family history of arterial hypertension. The first group included 15 subjects (mean age $23.9 \pm$ standard deviation 2.1 years), who had a family history of arterial hypertension, and a control group of 15 subjects (mean age $23.9 \pm$ standard deviation 2.5 years) without a family history of arterial hypertension. The subjects were included into the first group if at least one parent had been receiving treatment for arterial hypertension from the age

of 55 or earlier. Both groups had the same number of subjects and did not differ in their body mass index (BMI) and physical activity levels. All the subjects had abstained from smoking and drinking alcohol, coffee and tea for at least eight hours prior to the measurements and none of them were suffering from an acute illness. None of the subjects were on any kind of medication. The study was approved by the Medical Ethics Committee of the Republic of Slovenia. Each of the subjects was informed in detail on the examination and the potential risks involved and signed a Statement of Informed and Voluntary Consent for Participation in the Study.

Task Force Monitor

Using an automated biomedical device Task Force Monitor (CNSystems Medizintechnik, Austria), which is discussed in more detail elsewhere,³¹ electrocardiograms, heart rate (HR), continuous (beat-to-beat) SAP, DAP and mean arterial pressure, stroke volume, cardiac output and total peripheral resistance at rest were recorded. Individual R-R intervals were used for spectral analysis of the 5-minute recordings at rest. The Autoregressive Transform method was employed. The results were expressed in Power Spectral Density, the squared amplitude calculated for each frequency. The area under the power spectrum curves of the high frequency band (HF 0.15–0.4 Hz) and the low frequency band (LF 0.04–0.15 Hz) was determined, the former being an indicator of parasympathetic nervous system activity³²⁻³⁴ and the latter being particularly sensitive to cardiac sympathetic nerve activity. The coefficients LF/HF (sympathovagal balance), LF/(LF + HF) (primary sympathetic modulation of the HR),³⁵ and baroreflex sensitivity (BRS) during rest were calculated. BRS was determined by the sequence method, based on the computer identification in the time domain of spontaneously occurring sequences of four or more consecutive beats characterized by either a progressive rise in SAP and lengthening in R-R interval or by a progressive decrease in SAP and shortening in R-R interval.^{36,37}

Laser Doppler flowmetry

The cutaneous microcirculatory flow was measured on the volar surface of the forearm with the Laser Doppler (LD) method, which is discussed in more detail elsewhere.³⁸ This method enables us to obtain semi-quantitative measurements of the cutaneous microcirculatory flow. The method is based on the reflection of laser light from moving red blood cells in the blood vessels, leading to the Doppler effect: a shift in the wavelength of light. The final value of the flow is proportional to the number and velocity of the red blood cells and is expressed in arbitrary perfusion units (PU). In our study, LD flux was measured by means of Periflux P4001 Master/4002 Satellite LD monitor (Perimed, Sweden). LD probes (PF481) with a patch and a pad for the substance that was added by iontophoresis, were attached to the volar surface of the left forearm. Placement of the LD probe on the left forearm between individual measurements varied. LD probe was attached to parts of the forearm without visible surface veins. The light with a wavelength of 780nm was used. The sampling rate was 500/sec. Analogue signals were converted to a digital form using an analog-to-digital converter and stored on a personal computer for further analysis.

Iontophoresis

Iontophoresis is a non-invasive method that enables the local introduction of charged molecules through the skin using a weak electrical current.^{38,39} Endothelium-dependent vasodilation was assessed using acetylcholine (ACh), while endothelium-independent vasodilation was achieved with the use of sodium nitroprusside (SNP). Both substances were introduced into the skin by iontophoresis. Following ACh and SNP iontophoresis, vasodilation typically occurs and the effect of these vasodilators lasts for several minutes. The effect can be monitored by measuring the LD flow.³⁸ In our study, we used the Perimed's PeriIont PF 382 (Perimed Sweden) device. A 1 % ACh solution in deionized water (Merck, Germany) and a 1 % SNP solution in deionized water (Merck, Germany) was applied. The ACh

and SNP iontophoresis protocol as described by Morris and Shore was used.³⁸ When introducing the positively charged ACh, the electrode used to deliver electrical current was an anode. ACh was introduced with a positive DC electric current of 0.1mA for 30s, repeated every 60s, at least 16 times, until a plateau was reached, when the flow was no longer increasing. The negatively charged SNP was introduced with a cathode. When introducing SNP, a negative DC current of 0.1mA for 30s was used. This was repeated every 120s, eight times.³⁸

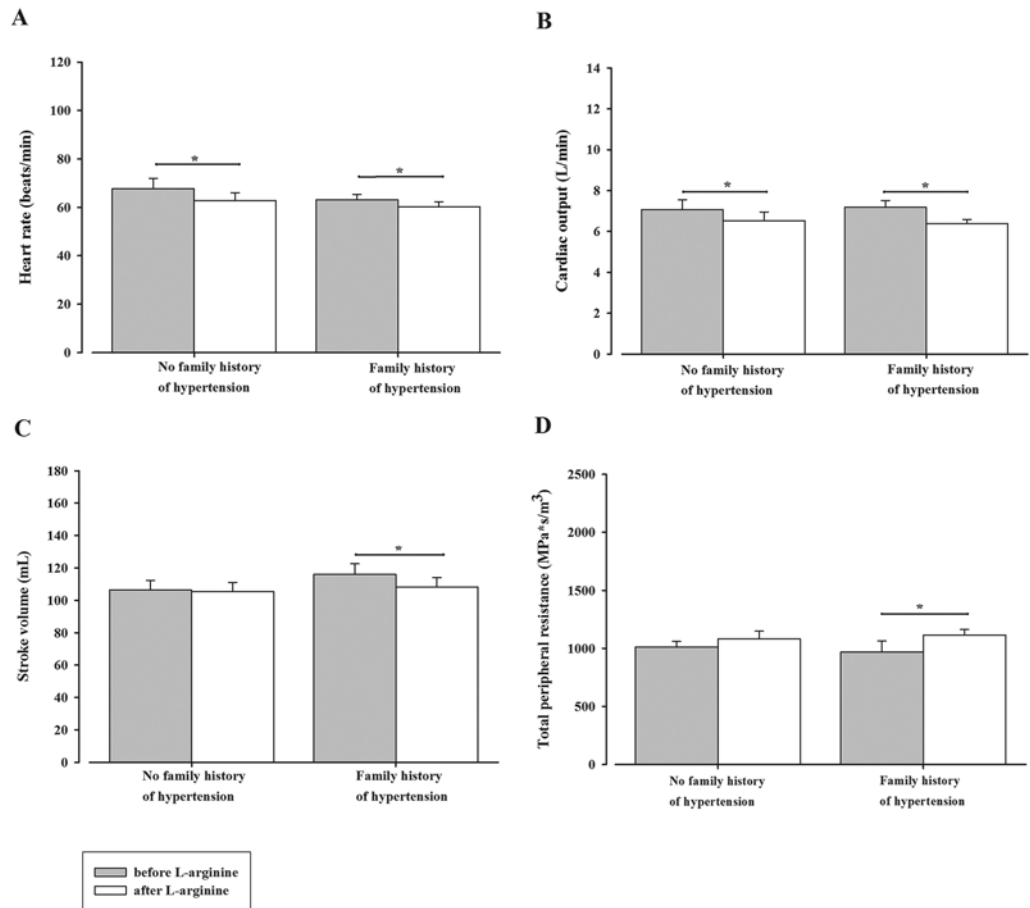
Protocol

We performed a total of four measurements in each subject. The entire protocol was completed in approximately 2.5 hours. For the first measurement, we focused on the endothelium-dependent vasodilation by iontophoresis of ACh (150µl, 1 % solution), and for the second measurement, the endothelium independent vasodilation by SNP (150µl, 1 % solution) was examined. The subject then ingested a solution of 0.9 g arginine hydrochloride dissolved in 200mL of water. This was followed by a 30-minute break, during which the level of the C-reactive protein (CRP) in each subject was measured by taking a drop of blood from the tip of the finger, in order to exclude infection. It was hypothesized that L-arginine had been already absorbed from the gastrointestinal tract 30 minutes after ingestion. The third measurement was taken to determine the effect of L-arginine on the endothelium-dependent vasodilation and the fourth to determine the effect of L-arginine on the endothelium-independent vasodilation.

Data evaluation and statistical analysis

The digital signals of the LD flow were analyzed via the computer package 'LDDA acquisition system' (Nevrokard Kiauta Slovenia). The LD flow at rest was expressed as the average value of the measurements during a 5-minute recording. The LD flow values during iontophoresis were expressed as a percentage of the basal flow for each subject. The LD flow responses to the

Figure 1: A–Heart rate, B–cardiac output, C–stroke volume and D–total peripheral resistance—before and after the administration of L-arginine in subjects without a family history of hypertension and those with a family history of hypertension. (Data are given as mean values \pm SE, *statistically significant difference before and after ingestion of L-arginine at $p < 0.05$).



provocation tests described were evaluated with an analysis of the variance for repeated measurements (RM-ANOVA). The values obtained through the measurements taken with the Task Force Monitor were compared between the two groups with a t-test. In each group, the values obtained before and after the administration of L-arginine, were compared with a paired t-test. All the results are given as mean values and standard errors of means (\pm SE). The criterion of significance was $p < 0.05$.

Results

Before ingestion of L-arginine, there were no statistically significant differences between the two groups in the mean values of HR, SAP, DAP and mean arterial pressure, stroke volume, cardiac output, total peripheral resistance and LD flow. We noticed that the SAP measured on the upper arm of individuals with a family history of hypertension were slightly, but not significantly, higher than in control individuals. All su-

bjects had a level of CRP below 8 mg/L. By measurement of CRP major acute inflammatory processes were excluded.

Overall cardiovascular response to L-arginine ingestion

We noticed a statistically significant decrease in HR and cardiac output following the administration of L-arginine in healthy subjects without a predisposition as well as in normotensive subjects with a family history of hypertension (paired t-test, $p < 0.05$), as shown in Figures 1A and B. Besides, in normotensive subjects with a family history of hypertension we noticed a statistically significant decrease in stroke volume (paired t-test, $p < 0.05$) and increase in total peripheral resistance (paired t-test, $p < 0.05$), as shown in Figures 1C and D.

There were no statistically significant differences in SAP, DAP and mean arterial pressure following the administration of L-arginine either in individuals with a family history of hypertension or in the group of

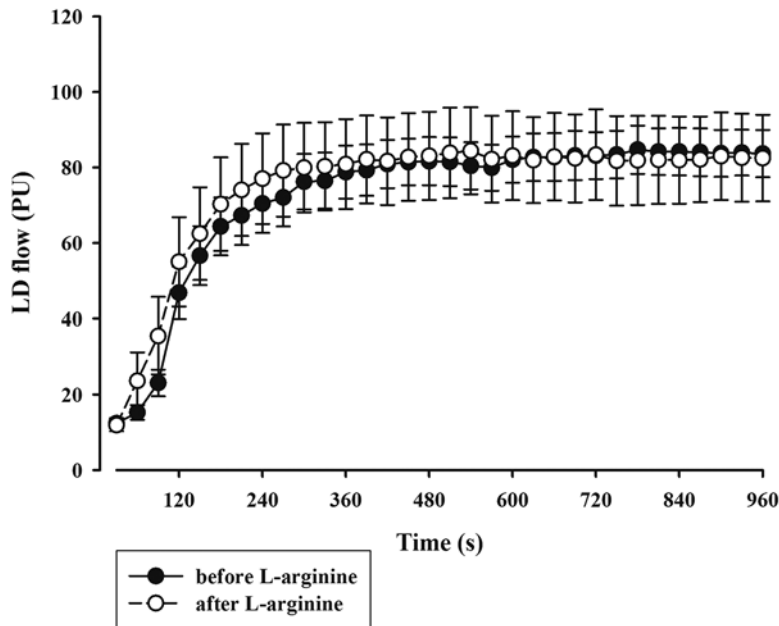


Figure 2: Endothelium-dependent vasodilation in the skin microvasculature in normotensive subjects without a family history of hypertension, before and after the ingestion of L-arginine. (Data are given as mean values \pm SE.)

subjects without a family history of hypertension. There were also no significant differences between both groups of subjects following the administration of L-arginine in the LD flow values at rest and in the ratio between sympathetic and parasympathetic tonic activity as determined by HR variability analysis. The differences in the LF (representing mainly sympathetic activity) and HF (representing parasympathetic activity) part of the spectrum of HR variability and their ratio before and after administration of L-arginine were not statistically significant between the two groups. There were also no statistically significant differences in BRS.

Microvascular response to ACh iontophoresis

ACh iontophoresis was used to assess the endothelium-dependent vasodilation of the skin microvasculature via endothelial synthesis of the vasodilator NO. In normotensive subjects without a family history of hypertension, there was no statistically significant difference in skin LD flow after ingestion of L-arginine (Figure 2), while there was a statistically significant increase in the LD flow in normotensive subjects with a family history of hypertension (Figure 3) (paired t-test, $p < 0.05$).

Microvascular response to SNP iontophoresis

The iontophoresis of SNP, which releases NO, was used to assess the endothelium-independent vasodilation of the skin microvasculature. There were no significant differences between the two groups in the skin microvasculature LD flow before and after the ingestion of L-arginine.

Discussion

Systemic effect of L-arginine

In both groups of subjects, there were no changes in the SAP, DAP and mean arterial pressure after ingestion of L-arginine. Both groups also showed a statistically significant decrease in HR and cardiac output. In addition, a statistically significant decrease in stroke volume and increase in total peripheral resistance was observed in normotensive subjects with a family history of hypertension. The most likely explanation is that L-arginine slightly dilated arterioles and so reduced venous return. This was followed by the fall of HR and cardiac output. Decreased cardiac output resulted in decreased mean arterial pressure, which was compensated by arteriolar vasoconstriction via baroreflex, except in areas where the need for blood flow was high. The overall result was redistribution of blood, unloading of the heart and a small increase in total peripheral resistance.

L-arginine was proven to be an effective antihypertensive agent by a number of studies on animal models,¹⁸⁻²⁰ but its effects on the arterial pressure in humans varied. Present study showed no change in arterial pressure both in healthy normotensive subjects and those with a family history of hypertension, after the administration of L-arginine. Similar results were obtained by Lerman et al.²¹, Chin-Dusting et al.²², Adams et al.²³, while other researchers have found that ingestion²⁴ or intravenous infusion of different concentrations of L-arginine reduced arterial pressure in healthy normotensive subjects²⁵⁻²⁷ as well as in hypertensive subjects.²⁷ The difference in the obtained results may be explained by different me-

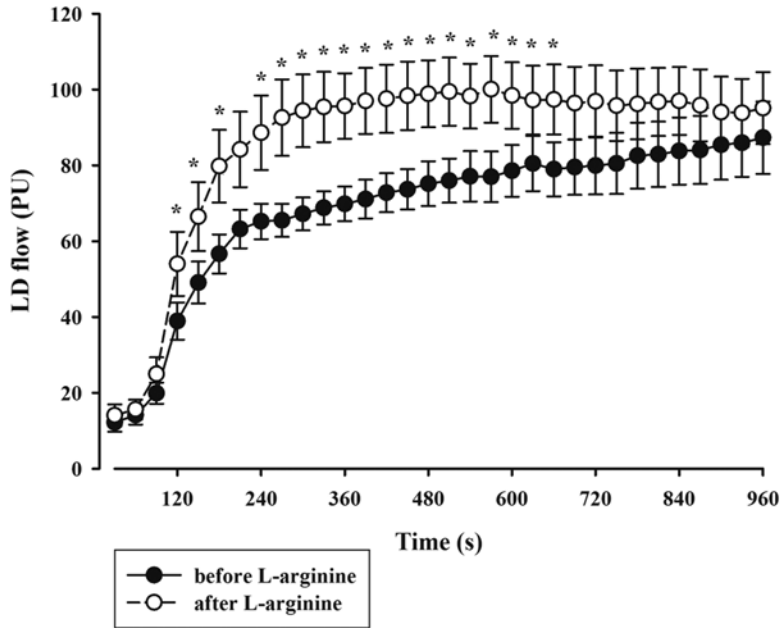


Figure 3: Endothelium-dependent vasodilation in the skin microvasculature in normotensive subjects with a family history of hypertension before and after the administration of L-arginine. (Data are given as mean values \pm SE, *statistically significant difference before and after ingestion of L-arginine at $p < 0.05$).

thods of application and/or different doses used.

No change in arterial pressure in response to ingestion of L-arginine in the present study is in agreement with unchanged BRS, sympathetic and parasympathetic activity. One of the basic characteristics of the developed hypertension is the increased sympathetic compared to the parasympathetic system activity.⁴⁰ This was also proven in patients with borderline hypertension and some normotensive subjects with a family history of hypertension.⁴¹ Our results of spectral analysis of HR variability in subjects with a family history of hypertension suggest there is no increase in the ratio between sympathetic and parasympathetic tonic activity on the SA node. It is still not entirely clear whether the reduction in BRS is one of the pathogenetic mechanisms in the development of primary arterial hypertension or the reduction in BRS is a consequence of high arterial pressure. Most researchers lean toward the latter hypothesis,⁴² which is in agreement with the findings of our study.

The effect of L-arginine on the vasodilator capacity of microcirculation

In subjects with a family history of hypertension, the ingestion of L-arginine resulted in a statistically significant improvement in

the endothelium-dependent vasodilation and an increased cutaneous microvascular LD flow, which was not observed in subjects without a family history of hypertension. The endothelium-independent vasodilation of skin microvasculature was comparable in both groups and did not change after the ingestion of L-arginine. Thus, we were able to show a specific effect of L-arginine on endothelium-dependent vasodilation at the level of microcirculation.

King et al.⁴³ and Gupta et al.⁴⁴ tried to determine, whether inflammation of the vessel wall is already present in subjects in the pre-hypertensive stage of arterial hypertension (defined as SAP between 120 and 139 mmHg and DAP between 80 and 89 mmHg)⁴³ and in subjects with already developed hypertension.⁴⁴ The high sensitivity CRP (Hs-CRP) value in the serum which can detect very low CRP levels was used as an indicator of inflammation in the vessel wall. The results showed significantly elevated Hs-CRP levels in both groups of subjects. In our study none of the subjects had CRP level higher than 8 mg/L. Unfortunately, our method for detection was not sensitive enough to detect CRP levels under 8 mg/L, therefore minimal inflammation cannot be excluded.

NO deficiency may be due to an irregularities in the activity of the eNOS enzyme, a deficiency of eNOS cofactors, L-arginine deficiency or a reduced cellular uptake of L-arginine, which is the sole substrate for NO synthesis, disruptions of the insulin signaling pathways (impaired insulin effect on the cellular uptake of L-arginine and on arterial pressure regulation), increased endogenous eNOS inhibitors (e.g. ADMA) or increased degradation of L-arginine with arginase and concurrent greater production of ROS, which occur abundantly in a dysfunctional endothelium.¹²

Panza et al.⁴⁵ showed reduced endothelial NO synthesis in patients with essential hypertension, compared with a control group of healthy normotensive subjects. Taddei et al.⁴⁶ and McAllister et al.⁴⁷ tried to answer the question whether endothelial dysfunction due to the reduced availability of NO plays an important role in the evolution and progression of essential hypertension, or

whether it is merely the result of increased arterial pressure. They found that endothelial dysfunction is present in individuals with a family history of hypertension using intra-brachial infusion or ingestion of L-arginine and measuring forearm blood flow response or flow-mediated dilation of brachial artery, which is consistent with the results of our study. The results of these studies might indicate that the endothelial dysfunction is not merely a result of high arterial pressure, but a possible cause for the development of essential hypertension.^{46,47}

L-arginine as a dietary supplement increases the levels of plasma L-arginine,¹² improves insulin resistance,^{12,48} inhibits the activity of the renin-angiotensin system⁴⁹ and reduces oxidative stress.^{44,46} It was found that L-arginine is essential for vasodilation supplied via NO,^{12,46,50-52} which is also in line with our findings. The effects of L-arginine as mentioned above may result in a lower arterial pressure and reduced complications associated with hypertension, which justifies the use of L-arginine as a therapeutic agent for the treatment of arterial hyper-

tension.¹² Finding of the present study that L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in subjects with a family history of hypertension argues in favour of the fact that L-arginine may prevent onset of hypertension. Additional prospective studies are required to determine the long-term effects of L-arginine on the endothelial function and its use for clinical purposes in normotensive subjects with a family history of hypertension and in hypertensive patients.

Conclusions

Our results indicate that the ingestion of L-arginine increases the endothelium-dependent vasodilation of the microvasculature in the group of healthy normotensive subjects with a family history of hypertension. This justifies the use of L-arginine as a potential therapeutic agent for preventing or at least delaying the onset and treatment of arterial hypertension. The ingestion of L-arginine in low doses facilitates easy and accurate dosing, which is accessible to everyone.

References

1. Strain WD, Adingupu DD, Shore AC. Microcirculation on a large scale: Techniques, tactics and relevance of studying the microcirculation in larger population samples. *Microcirculation* 2012; 19(1): 37–46.
2. Scherbakov N, Sandek A, Martens-Lobenhoffer J, Kung T, Turhan G, Liman T et al. Endothelial Dysfunction of the Peripheral Vascular Bed in the Acute Phase after Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011; 33(1): 37–46.
3. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 2006; (176 Pt 1): 1–40.
4. Lenasi H. Vpliv kalcijevega antagonista amlodipina na aktivnost sintaze dušikovega oksida v endoteliju arterij prašiča [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2003.)
5. Lenasi H. Endotelijski hiperpolarizirajoči dejavnik in mikrocirkulacija kože. *Med Razgl* 2008; 47: 13–29.
6. Cockcroft JR. Exploring vascular benefits of endothelium-derived nitric oxide. *Am J Hypertens* 2005; 18 (12 Pt 2): 177S–83S.
7. Marlatt KL, McCue MC, Kelly AS, Metzger AM, Steinberger J, Dengel DR. Endothelium-independent dilation in children and adolescents. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011 Sep ; 31(5): 390–3.
8. El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. Mechanisms Involved in the Aging-Induced Vascular Dysfunction. *Front Physiol* 2012; 3: 132.
9. Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential. *Pharmacol Therap* 2006; 111: 81–98.
10. Michell DL, Andrews KL, Chin-Dusting JP. Endothelial dysfunction in hypertension: the role of arginase. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011; 3: 946–60.
11. Jin RC, Loscalzo J. Vascular Nitric Oxide: Formation and Function. *J Blood Med* 2010; 2010(1): 147–62.
12. Vasdev S, Gill V. The antihypertensive effect of arginine. *Int J Angiol* 2008; Spring; 17(1): 7–22.
13. Satriano J. Arginine pathways and the inflammatory response: interregulation of nitric oxide and polyamines: review article. *Amino Acids* 2004; 26(4): 321–9.
14. Morris SM Jr. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of arginases. *Br J Pharmacol* 2009; 157(6): 922–30.
15. Li JJ, Fang CH, Hui RT. Is hypertension an inflammatory disease? *Med Hypotheses* 2005; 64(2): 236–40.
16. Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34(9): 906–11.
17. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med* 2005; 10: S11–17.

18. Cylwik D, Mogielnicki A, Buczko W. L-arginine and cardiovascular system. *Pharmacol Rep* 2005; 57(1): 14–22.
19. Alexander BT, Llinas MT, Kruckeberg WC, Granger JP. L-arginine attenuates hypertension in pregnant rats with reduced uterine perfusion pressure. *Hypertension* 2004; 43, 832–6.
20. Gouvea SA, Moyses MR, Bissoli NS, Pires JG, Cabral AM, Abreu GR. Oral administration of L-arginine decreases blood pressure and increases renal excretion of sodium and water in renovascular hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36, 943–949.
21. Lerman A, Burnett JC, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97, 2123–8.
22. Chin-Dusting JP, Alexander CT, Arnold PJ, Hodgson WC, Lus AS, Jennings GLR. Effects of in vivo and in vitro L-arginine supplementation on healthy human vessels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28, 158–66.
23. Adams MR, Forsyth CJ, Jessup W, Robinson J, Celermajer DS. Oral L-arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium-dependent dilation in healthy young men. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26, 1054–61.
24. Siani A, Pagano E, Iacoviello L, Scopacasa F, Strazullo P. Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. *Am J Hypertens* 2000; 13, 547–51.
25. Bode-Böger SM, Böger RH, Creutzig A, Tsikas D, Gutzki FM, Alexander K et al. L-arginine infusion decreases peripheral arterial resistance and inhibits platelet aggregation in healthy subjects. *Clin Sci* 1994; 87, 303–10.
26. Marietta M, Facchinetti F, Neri I, Piccinini F, Volpe A, Torelli G. L-arginine infusion decreases platelet aggregation through an intraplatelet nitric oxide release. *Thromb Res* 1997; 88, 229–35.
27. Giugliano D, Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, Nappo F, Ziccardi P et al. L-arginine for testing endothelium-dependent vascular functions in health and disease. *Am J Physiol* 1997; 273, E606–12.
28. Rizzoni D, Agabiti-Rosei E. Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension. *Intern Emerg Med*. 2012; 7, 205–12.
29. Cankar K, Finderle Z, Struel M. Gender differences in cutaneous laser doppler flow response to local direct and contralateral cooling. *J Vasc Res* 2000; 37(3): 183–8.
30. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti A. Endothelium, aging, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006; 8(1): 84–9.
31. Parati G, Ongaro G, Bilo G, et al. Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring : new developments. *Blood Press Monit*. 2003; 8 (1): 31–6.
32. Omboni S, Parati G, Di Rienzo M, Wieling W, Mancia G. Blood pressure and heart rate variability in autonomic disorders: a critical review. *Clin Auton Res* 1996; 6: 171–182
33. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220–222
34. Malik M. Heart rate variability: Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
35. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999; 50: 249–261.
36. Di Rienzo M, Bertinieri G, Mancia G, Pedotti A. A new method for evaluating the baroreflex role by a joint pattern analysis of pulse interval and systolic blood pressure series. *Med Biol Eng Comput* 1985; 23: 313–314.
37. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000; 18: 7–19.
38. Morris SJ, Shore AC. Skin Blood Flow Responses to the Iontophoresis of Acetylcholine and Sodium Nitroprusside in Man: Possible Mechanisms. *J Physiol* 1996; 496 (Pt 2): 531–42.
39. Nilsson GE. Perimed LDV Flowmeter. In: Sheperd AP, Oberg PA, Eds. *Laser-Doppler Blood Flowmetry*. Boston:Kluwer Academic Publishers; 1990. P. 57–72.
40. Maver J. Vpliv centralnih in lokalnih dejavnikov na odzivnost drobnega žilja kože pri normotoničnih, družinsko obremenjenih s hipertenzijo [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2001.
41. Muralikrishnan K, Balasubramanian K, Rao BV. Heart rate variability in normotensive subjects with family history of hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol* 2011; 55(3): 253–61.
42. Maver J. Občutljivost arterijskega baroreceptor-skega refleksa pri fizioloških stanjih in srčno-žilnih boleznih. *Zdrav vestn* 2005; 74: 33–8.
43. King DE, Egan BM, Mainous AG 3rd, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens* 2004; 6 (10): 562–8.
44. Gupta V, Sachdeva S, Khan AS, Haque SF. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22(1): 97–103.
45. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endotheliumdependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22–7.
46. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine–nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 1298–303.
47. McAllister AS, Atkinson AB, Johnston GD. Basal nitric oxide production is impaired in offspring of patients with essential hypertension. *Clin Sci* 1999; 97: 141–7.
48. Wascher TC, Graier WF, Dittrich P, Hussain MA, Bahadori B, Wallner S et al. Effects of low-dose L-arginine on insulin-mediated vasodilatation and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 690–5.
49. Higashi Y, Oshima T, Ono N, Hiraga H, Yoshimura M, Watanabe M et al. Intravenous administration of L-arginine inhibits angiotensin-converting enzyme in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2198–202.
50. Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA, Finch S, Marshall T, Zhang WZ et al. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensi-

- ve and genetically predisposed normotensive subjects. *Circulation* 2004; 110(24): 3680–6.
51. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papamichael M, Zakopoulos N, Kotsis V, Dargatzis AG. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *International Journal of Cardiology*, Volume 86, Issues 2–3. 2002; p.317–323.
52. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 518–23.

Vpliv delovnega mesta na reprodukcijo

Impact of working place on reproduction

Vid Janša,¹ Neva Metelko Janša,¹ Helena Ban Frangež,² Marjan Bilban³

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

² Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Štajmerjeva 3, 1000 Ljubljana, Slovenija

³ ZVD Zavod za varstvo pri delu, Chengdujska cesta 25, 1260 Ljubljana-Polje, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Vid Janša,
e: vid.jansa@gmail.com

Ključne besede:

plodnost; potek nosečnosti; fizikalni dejavniki; kemični dejavniki; biološki dejavniki; psihosocialni stres; zakonodaja

Key words:

fertility; course of pregnancy; physical agents; chemical agents; biological agents; psychosocial stress; legislation

Izvleček

Ženske v rodni dobi in nosečnice so posebej ogrožena skupina ljudi, ki ji je potrebno posvetiti posebno pozornost pri zagotavljanju varnosti in zdravja pri delu. Delovno okolje lahko vpliva na plodnost, zanositev, potek nosečnosti in porod. Poznane so določene obremenitve in škodljivosti v povezavi z delovnim mestom, ki ogrožajo nosečnico in plod, hkrati pa je na voljo vedno več podatkov o vplivu določenih dejavnikov na plodnost. Nekateri fizikalni dejavniki, kemični in biološki dejavniki na delovnem mestu dokazano vplivajo na zdravje nosečnic, vedno bolj pa raziskujejo tudi škodljive vplive psihosocialnega stresa.

Abstract

Women of childbearing potential and pregnant women are particularly vulnerable and deserve special attention in terms of occupational safety. Work environment can affect fertility, pregnancy and birth. Today we know many different harmful factors that can adversely affect a mother-to-be and her unborn child, and the data on the impact of certain factors on fertility is increasing. There is evidence that certain physical, chemical and biological factors are harmful for reproductive health. Today many researchers focus their work on the adverse effects of psychosocial stress.

Uvod

Vsak je izpostavljen določenim okoljskim tveganjem, nekatere skupine ljudi pa so zaradi bioloških lastnosti ali delovnega okolja še posebej ogrožene. Ena takih skupin so nosečnice in ženske, ki načrtujejo družino. Nosečnost je fiziološki proces, ki je normalen del življenja in zato večino žensk med nosečnostjo dela. V Veliki Britaniji na primer med nosečnostjo dela več kot polovica žensk.^{1,2} Ženske predstavljajo kar 45 % vseh zaposlenih, od tega jih je 77 % v rodnem obdobju (18–49 let).^{3,4}

Reprodukcija je splošni pojem, ki obsega vse vidike prokreacije – fertilitnost, zanositev, nosečnost in porod.⁵ Na vsakega od naštetih vidikov lahko močno vpliva tudi delovno okolje. V nosečnosti je fiziologija spremenjena in že samo to lahko poveča določena tveganja, hkrati pa velja pravilo, da čemur je izpostavljena nosečnica, temu je izpostavljen tudi plod.⁶ Noseča delavka je v Republiki Sloveniji zaradi obremenitev in škodljivosti v povezavi z delovnim mestom, ki ogrožajo njo in plod, z zakonom zaščiten.

Citirajte kot/Cite as:
Zdrav Vestn 2014;
83: 397–405

Prispelo: 15. apr. 2013,
Sprejeto: 9. dec. 2013

Ocenjujejo, da ima globalno okoli 72,4 milijona parov težave s plodnostjo.⁷ V Evropi naj bi bilo neplodnih okoli 15 % parov.⁸ 15–20 % dokazanih nosečnosti se konča s spontanim splavom in okoli 7 % otrok se rodi prezgodaj.⁹ V Sloveniji se je v obdobju od 2004 do 2008 prezgodaj rodilo 5,7 % enojčkov, mrtvorojenih je bilo 5,2 na 1000 rojstev.¹⁰ Dokazano je, da zdravje v času razvoja ploda v maternici vpliva na zdravje v odrasli dobi (predvsem so povezave s kroničnimi boleznimi).¹¹ Nizka porodna teža poveča tveganje za koronarno srčno bolezen, miokardni infarkt, hipertenzijo, sladkorna bolezen tipa II, obstruktivno pljučno bolezen ter nevrološke in kognitivne primanjkljaje v odraslem obdobju.^{12,13} Te podatke navajam, da bi poudaril pomembnost težav v reprodukciji – ne le v emocionalnem smislu posameznika oziroma para, pač pa tudi v smislu medicinskega, javnozdravstvenega in ekonomskega problema. Kako velik delež reproduktivnih težav je povezan z delovnim okoljem, še ni znano, vendar obstajajo dokazi, da določene izpostavljenosti v delovnem okolju pomembno vplivajo na reprodukcijo. Ena od rešitev za lažje ter uspešnejše obvladovanje teh problemov je učinkovit sistem varovanja zdravja ogroženih skupin (žensk v rodnem obdobju in njihovih partnerjev ter nosečnic) pri delu.

Zgodovinsko pomeben za raziskave vpliva snovi na plod je Conterganski škandal – ugotovitev, da uporaba talidomida (pod zaščitnim imenom Contergan), kot pomoč pri jutranji slabosti pri nosečnicah, povzroča malformacijo udov ploda. Zgodnje raziskave so bile usmerjene predvsem v ugotavljanje vplivov na razvoj zarodka, šele kasneje so se raziskovalci začeli ukvarjati z vplivom na hormonalno funkcijo in zato na vse vidike reprodukcijskega zdravja – vpliv na menstruacijski cikel, ovulacijo in plodnost.¹⁴ V zadnjem času se vedno bolj zavedamo, da določena tveganja vplivajo na celotno reproduktivno zdravje obeh spolov. Prav tako že vemo, da na reproduktivno zdravje ne vplivajo le kemične snovi, ampak tudi druge obremenitve in škodljivosti.

McDonald^{15–19} je v svojih raziskavah odkril povezavo med določenimi poklici in povečanim tveganjem za zaplete med noseč-

nostjo. Povečano tveganje za smrt ploda je odkril pri zdravstvenih delavkah, natakari-
cah in delavkah v proizvodnji. Pozni spon-
tani splavi so bili pogosti pri radioloških
tehnikah in medicinskih sestrah, zaposlenih
v operacijskih dvoranah, ter pri ženskah, za-
poslenih v hortikulturi in agrokulturi.

1 Dejavniki tveganja za reprodukcijo na delovnem mestu

1.1 Fizikalni dejavniki na delovnem mestu

1.1.1 Radioaktivno sevanje in neionizirajoče sevanje

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je znan dejavnik tveganja za kongenitalne razvojne napake in smrt ploda, verjetnost in vrsto učinka pa določa doza, čas izpostavljenosti in razvojna stopnja ploda. Priporoča se, da se ženska izogne kakršnemu koli ionizirajočemu sevanju v času, ko načrtuje nosečnost ali je noseča.^{14,21} Evropska unija od leta 2000 predpisuje, da nosečnica ne sme biti izpostavljena dozi, večji od 1 mSv, v času celotne gestacije.²² Obstajajo dokazi, da reproduktivno zdravje žensk, zaposlenih v zdravstvu, kjer so lahko v stiku z ionizirajočim sevanjem, ni ogroženo, če upoštevajo varnostna priporočila.²³

Zaradi masovne izpostavljenosti populacije se vse bolj raziskuje tudi vpliv neionizirajočega sevanja, še posebej elektromagnetnega polja, na zdravje ljudi. Elektromagnetno polje je v zadnjih dveh desetletjih postalo stalnica našega okolja, tako domačega kot tudi delovnega. Raziskav s to tematiko je veliko, večinoma pa imajo močne metodološke omejitve.¹⁴ Li in sodelavci so opazovali izpostavljenost nosečnic na njihov običajen dan.²⁴ Ugotovili so, da se tveganje za spontani splav poveča pri nosečnicah z izpostavljenostjo 16 mG in več, še posebej v prvih 9 tednih nosečnosti. Zdravstveni delavci so, glede na izpostavljenost neionizirajočemu sevanju (MRI, UZ, mikrovalovi, ostale naprave), posebna skupina. Tovrstna sevanja hipotetično lahko povzročijo hipertermijo in zato embriopatije. Ugotovljeno pa je bilo, da ženske, ki se poklicno ukvarjajo z

magnetnoresonančno slikovno diagnostiko, nimajo povečane verjetnosti za težave z zanositvijo, tveganje za spontani splav pa je minimalno povečano.²⁵ Opravljene so bile tudi raziskave vpliva računalniških zaslonov na reprodukcijo. Sodobni zasloni povzročajo izpostavljenost nizkofrekvenčnemu elektromagnetnemu polju, kar naj ne bi povzročalo segrevanja telesa in ploda. Iskali so povezavo z nizko porodno težo, nedonošenostjo in perinatalno umrljivostjo, a nobena od študij ni pokazala pomembnih povezav. Ugotovljeno je bilo zmerno povišanje tveganja za spontani splav (20–30 %), pri čemer pa raziskava ne more izključiti ostalih vplivov (ergonomski dejavniki, stres, delovni čas).²⁶

1.1.2 Hrup

Hrup povzroča stres in vpliva na endokrini sistem, preko tega pa lahko vpliva na prekrvitev posteljice. Vse to lahko pripelje do težav v nosečnosti, pri porodu in lahko vpliva na zdravje novorojenčka.²⁷ Odkrite so bile povezave med visoko ravniyo hrupa in spontanimi splavi, nizko porodno težo, prezgodnjim porodom in zastojem v rasti ploda.^{28,29}

1.1.3 Telesni napor

Izraza telesni napor in težko fizično delo za nosečnice nista natančno definirana, vendar naj srčni utrip ob naporu ne bi presegal ciljnega srčnega utripa glede na starost nosečnice (pri 20-letnici naj ne bi presegal 155 utripov/minuto, pri 40-letnici naj ne bi presegal 140 utripov/minuto), hkrati pa ob takem naporu nosečnica ne sme občutiti neprijetnih in za napor nenavadnih simptomov (slabost, vrtoglavica itd.).⁴ Telesni napor in pokončna drža nosečnice lahko pomenita zmanjšan krvni tlak in s tem zmanjšan pretok krvi skozi posteljico, kar lahko vodi v zastoj rasti ali smrt ploda.^{30–32} Telesno delo poveča energetske potrebe nosečnice, kar gre lahko na račun energetskih rezerv nosečnice, namenjenih plodu, kar vodi v nutricionalni deficit.^{32–34} Opisan je mehanizem vpliva napora na spontani splav preko zvišanja abdominalnega tlaka, zvišanja temperature in nenadnega povišanja noradrenalina.³⁵ Obstajajo dokazi, da fizični stres sproži kontrakcije maternice in prezgodnjo dilatacijo materničnega vratu.³⁶ Težko fizično delo poveča tveganje za spontani

splav, nizko porodno težo in prezgodnji porod.^{4,20,37} Težko delo je tudi v vzročni povezavi s preeklampsijo.^{4,38} Florack in sodelavci so dokazali, da težko fizično delo zmanjša plodnost.³⁹ Za statistično pomembne rezultate mora napor presegati normalne fiziološke adaptacijske zmožnosti v nosečnosti. Redna zmerna telesna dejavnost zdravih nosečnic pa nikakor ne pomeni povečanega tveganja za zaplete.^{40,41}

Tudi dolgotrajna stoja (pokončni položaj) bi bila lahko tveganje za zaplete v nosečnosti. Dolgotrajna stoja povzroči zbiranje krvi v venah nog, zmanjšan povratek venske krvi v srce in zmanjšan izhodni volumen srca, kar povzroči padec arterijskega tlaka. Mehanizem je v nosečnosti še potenciran. To bi lahko pomenilo zmanjšan pretok krvi v maternici, posledično zastoj rasti ploda in povečano krčljivost maternice.⁴¹ Ni pa popolnoma jasno, ali se to lahko zgodi ob stoji v kontekstu normalnih delovnih pogojev. Več kot šest ur stoje dnevno naj bi povečalo tveganje za spontani splav, več kot štiri ure stoje dnevno pa naj bi pomenilo tveganje za prezgodnji porod.⁴

Dvigovanje težkih bremen je statistično pomembno povezano s spontanimi splavi.^{4,42} Točne definicije težkega bremena za nosečnice ni, se pa za tipično vsakodnevno obremenitev, ki nosečnice ne ogroža, šteje 10–12 kg, saj je to obremenitev, s katero se nosečnica sooča tudi v domačem okolju.⁴ Predlagan mehanizem vpliva dvigovanja težkih bremen je bil, da povišan abdominalni tlak med dvigovanjem teže povzroči kontrakcije maternice.³⁴ Bonzini in sodelavci pa v svoji metaanalizi opozarjajo, da so posledice dvigovanja bremen preveč heterogene za postavljanje jasnih zaključkov.⁴³

1.2 Kemični dejavniki na delovnem mestu

Ženske pogosto delajo v poklicih, pri katerih so izpostavljene kemičnim snovem. Pogosto delajo v laboratorijih, čistilnicah, v tekstilni industriji, v tiskarnah, v frizerskih salonih, v proizvodnji itd. Izpostavljenost kemičnim snovem na delovnem mestu ima pomemben vpliv na reproduktivno funkcijo, saj so koncentracije teh snovi na delov-

nem mestu po navadi višje, kot jim je izpostavljena ostala populacija. Izmed več kot 100.000 kemičnih snovi, ki se lahko pojavijo na delovnem mestu, so le za 4000 opravljene raziskave za potencialno toksičnost za reprodukcijo, kar pomeni, da je pri oceni vpliva delovnega mesta na reprodukcijo še precej neznan.⁴⁴

1.2.1 Kovine

Svinec, živo srebro, nikelj, mangan so že leta poznani reproduktivni toksini. V zadnjih letih pa odkrivajo, da izpostavljenosti, ki so do sedaj veljale za varne, že predstavljajo povečano tveganje za reproduktivne motnje. Ženske, izpostavljene kovinam, naj bi imele pogostejše spontane splave. To še posebej velja za zaposlene v talilnicah bakra, za izpostavljene svincu, niklju in živemu srebru.⁴⁵ Pri zaposlenih v zobozdravstvu, ki pripravljajo amalgamske plombe (amalgam vsebuje živo srebro), so ugotovili pogostejše spontane splave in zmanjšano plodnost.⁴⁶ Težke kovine (svinec, živo srebro), preko delovanja na endokrini sistem, povzročajo menstruacijske motnje, težave z zanositvijo in napake nevrnalne cevi ter nizko porodno težo.^{47,48}

1.2.2 Topila

Statistično pomembno povečano tveganje za spontane splave je dokazano pri ženskah, izpostavljenih tetrakloroetilenu (kemične čistilnice), toluenu (tiskarstvo, čevljarstvo) in alifatskim ogljikovodikom (industrija).⁴⁹ Sallmen in sodelavci so ugotovili, da je pri ženskah, izpostavljenih toluenu, alifatskim ogljikovodikom in še posebej trikloroetilenu in tetrakloroetilenu, plodnost zmanjšana.⁵⁰ Pri izpostavljenih tem organskim topilom, v primerjavi z neizpostavljenimi, je verjetnost zanositve za polovico manjša.⁵⁰ Delo v kemični čistilnici (izpostavljenost tetrakloroetilenu) je povezano z menstruacijskimi motnjami, neplodnostjo, pozno zanositvijo in spontanimi splavi.⁵¹ Izpostavljenost glikol etrom v industriji polprevodnikov je v povezavi s spontanimi splavi, vendar ni možno izključiti sočasnega vpliva drugih snovi.⁵¹ Chen in sodelavci so v raziskavi, ki je preučevala vpliv glikol etrov na reprodukcijo, odkrili povečano tveganje za spontane splave in neplodnost.⁵² Na žensko reproduktivno funkcijo negativno vpli-

vajo tudi ogljikov disulfid (strukturni blok v organski kemiji in industriji), stiren (plastika, stiropor) in 2-bromopropan.⁵³ Ženske, zaposlene v laboratorijih, ki se ukvarjajo s tehnikami rekombinantne DNK, imajo zaradi uporabe različnih novih topil povečano tveganje za prezgodnji porod.⁵⁴ To nam lahko da misliti, da nove tehnologije ne pomenijo manjše izpostavljenosti škodljivim kemičnim snovem, ampak prav nasprotno.

1.2.3 Plini

Izpostavljenost anestetikom (dušikov oksid, ciklopropan, metoksifluran, halotan, eter) lahko pomeni tveganje za smrt zarodka in kongenitalne razvojne napake. Vendar sodobne raziskave, opravljene v razvitem svetu, kjer se opravljajo preventivne meritve, pogosto ne pokažejo povečanega tveganja.⁵⁵ Shuhaiber s sodelavci prav tako ni ugotovil povečanega tveganja za kongenitalne malformacije pri veterinarjih, ki so bile izpostavljene anestetičnim plinom.⁵⁶

Raziskava, opravljena na populaciji zobozdravstvenih asistentov, je pokazala povežavo med etilen oksidom (plin za steriliziranje prostorov) in spontanim splavom ter prezgodnjim porodom.⁵⁷

Hipotetično bi z negativnim izidom nosečnosti lahko povezali tudi ogljikov monoksid (CO). CO se na fetalni hemoglobin veže z večjo afiniteto, zato bi pričakovali negativen vpliv na plod. Vendar je le ena raziskava povezala smrt ploda, funkcionalne spremembe in anatomske malformacije z akutno izpostavljenostjo višjim koncentracijam CO.⁵⁸

1.2.4 Druge kemikalije

Dioxin, pesticidi in industrijski odpadki (poliklorinirani bifenili in ftalati) imajo estrogene in androgene lastnosti, zato se lahko vpletajo tudi v reproduktivno funkcijo, še posebej raziskujejo učinke na reproduktivno sposobnost moškega.⁵⁹

Raziskave, opravljene na populaciji žensk, ki delajo v kmetijstvu in vrtnarstvu ter imajo stik s pesticidi, kažejo negativen vpliv na plodnost, povečano tveganje za spontane splave in nedonošenost.¹⁷ Mnogi pesticidi (karbamati, ditiokarbamati, kloroorganske spojine, organske fosforjeve spojine) imajo dokazano toksične lastnosti ter lastnosti t. i.

reproduktivnih motilcev. Mnoge pesticide povezujejo z zmanjšano moško plodnostjo.¹⁴

Posebej je potrebno omeniti delo s citostatskimi zdravili (medicinske sestre med aplikacijo zdravila, farmacevtska proizvodnja). Novejše raziskave so vzbudile dvom v to, da je poklicna izpostavljenost citostatikom povezana s tveganjem za neplodnost ali spontani splav.⁵⁴ Seveda pa nezaščiten delo s tovrstnimi zdravili predstavlja tveganje za pogostejše disrupcije DNA v krvnih celicah, zato za nosečnico nezaščiten in nepravilno delo s citostatiki ni primerno.

Po uvedbi omejitve kajenja v Sloveniji je za naš prostor sicer manj aktualna problematika izpostavljenosti cigaretnemu dimu v delovnem okolju (pasivno kajenje). Znani so številni negativni vplivi kajenja na zdravje, pa tudi na reproduktivno funkcijo žensk (in tudi moških). Nekatero raziskavo so pokazale, da izpostavljenost tobačnemu dimu na delovnem mestu (pasivno kajenje) ni v povezavi s trajanjem nosečnosti ali težo otroka.⁶⁰ Verjetno je vzrok v tem, da je izpostavljenost pod pragom za zaplete v nosečnosti ali pri plodu. Vendar so v novejši raziskavi, opravljeni na populaciji belgijskih nosečnic, ugotovili pomemben upad tveganja za prezgodnji porod in spontani splav po sprejetju prepovedi kajenja na delovnem mestu in v javnih prostorih.⁶¹ Podatki za aktivno kajenje bodočih mamic so seveda dobro poznani, vendar razpravljanje o tem ne sodi v okviru poklicne izpostavljenosti dejavnikom tveganja.

1.3 Biološki dejavniki

Izpostavljenost nekaterim biološkim dejavnikom vpliva na zdravje matere in ploda. V razvitem svetu je najpogostejši infekcijski vzrok za malformacije ploda okužba nosečnice s citomegalovirusom. V stik s citomegalovirusom prihajajo medicinske sestre in zaposlene v vrtcih.⁶² Nevarne so tudi okužbe z drugimi virusi herpesa. Problematična je tudi okužba nosečnice s parvovirusom B19, kar lahko povzroči smrt ploda. Vendar je bilo ugotovljeno, da poklic ne predstavlja dejavnika tveganja za okužbo, večje pa je tveganje za okužbo pri ženskah, ki imajo doma otroke, mlajše od 18 let.⁶³ Za nosečnice in plod so nevarne tudi okužbe z rdečka-

mi, toxoplazmo gondii in drugimi. Biološkim dejavnikom so izpostavljeni predvsem tisti, ki delajo z otroki, saj otroci predstavljajo okužbam glavni rezervoar in vektor.⁶²

1.4 Psihosocialni stres

Stres vpliva na endokrini sistem organizma. Različne raziskave so dokazale vpliv stresa na delovnem mestu na menstruacijske in ovulacijske vzorce, na plodnost, nekaj raziskav pa je stres na delovnem mestu povezal tudi s preeklampsijo. Vendar je raziskave vpliva stresa na plodnost težko vrednotiti, saj je npr. negativni reprodukcijski dogodek stres že sam po sebi in je težko vrednotiti, kaj je vzrok in kaj posledica. Raziskava, ki je poskusila metodološko rešiti to omejitev in je bila zato zastavljena prospektivno, ni pokazala manjše verjetnosti zanositve ali povečanega tveganja za spontani splav.⁶⁴ Kljub temu pa so dokazi, da stres na delovnem mestu vpliva na trajanje menstruacijskega cikla in anovulacijske cikle.⁶⁵ Zanimiva je raziskava na populaciji mladih pravnih, v kateri je bilo pomembno več spontanov splavov, če so delale več ur dnevno (merilo za stres za ta poklic), preiskovanke same pa niso poročale o občutkih stresa.⁶⁶ Pod vplivom stresa je zvišana raven kateholaminov, ki vplivajo na krvni tlak. Marcoux in sodelavci so potrdili hipotezo, da je izpostavljenost poklicnemu stresu povezana s pojavom preeklampsije, z manjšo statistično močjo je bil stres v povezavi tudi z eklampsijo.⁶⁷ Ugotovljena je bila tudi povezava med poklicnim stresom s slabostjo in bruhanjem med nosečnostjo.⁶⁸

V sklop psihosocialnih stresorjev lahko vključimo tudi delovni čas. Na reprodukcijo negativno vpliva nereden delovni čas, dokazane so povezave z neplodnostjo in zmanjšano plodnostjo in večjo verjetnostjo spontanov splavov.^{69,70} Delo v (nočnih) izmenah vpliva na hormonski sistem in preko tega tudi na reproduktivno funkcijo, najverjetneje predvsem preko povišanja ravni estrogenov zaradi supresije melatoninske produkcije.^{70,71} Estrogenski dodatki med nosečnostjo pa znano povzročijo večje tveganje za spontani splav.⁷¹

V kontekstu psihosocialnega stresa na delovnem mestu je smiselno omeniti tudi

modele raziskovanja stresa. Eden najbolj poznanih je model zahtev – kontrole in podpore, ki ga je opredelil Karasek.⁷² Vendar je treba poudariti predvsem, da je reproduktivni čas in še posebej obdobje nosečnosti tako izjemno, sicer fiziološko, stanje, da se zdi model za to obdobje nepopoln. Znan je tudi Siegristov model nagrade in vloženega dela, ki pa se za obdobje nosečnosti zdi še bolj kontroverzen, saj nagrada ne odtehta tveganje za zdravje bodoče mamice in otroka.^{73,74}

2 Zakonodaja

V Zakonu o delovnih razmerjih (Ur. l. RS 21/2013) so delavkam v času nosečnosti in doječim delavkam namenjeni člani od 182. do 189. člena. Vsebuje splošne določbe, dolžnosti in pravice delodajalca in delavke. V kontekstu zgornje razprave je pomembnejši 184. člen, ki pravi, da v času nosečnosti in ves čas, ko doji otroka, delavka ne sme opravljati del, ki bi lahko ogrozila njeno zdravje ali zdravje otroka zaradi izpostavljenosti dejavnikom tveganja ali delovnim pogojem, ki se določijo z izvršilnim predpisom. Če opravlja delo, pri katerem je izpostavljena dejavnikom tveganja, postopkom in delovnim razmeram, ki se podrobneje določijo z izvršilnim predpisom, mora delodajalec sprejeti ustrezne ukrepe z začasno prilagoditvijo delovnih razmer ali delovnega časa, če iz ocene tveganja izhaja nevarnost za njeno zdravje in zdravje ploda; če pa se z začasno prilagoditvijo delovnih razmer ali delovnega časa ni mogoče izogniti nevarnosti za zdravje delavke ali otroka, mora delodajalec zagotoviti opravljanje drugega ustreznega dela in plačo, kot če bi opravljala svoje delo. Če slednjega delodajalec ne zagotovi, ji mora v času, ko je delavka iz tega razloga odsotna z dela, zagotoviti nadomestilo plače. Pomemben je tudi 185. člen, ki pravi, da v času nosečnosti in še eno leto po porodu oziroma ves čas, ko doji otroka, delavka ne sme opravljati nadurnega dela ali dela ponoči, če iz ocene tveganja zaradi takega dela izhaja nevarnost za njeno zdravje ali zdravje otroka. Ministrstvo za delo, družino in socialne zadeve je v soglasju z Ministrstvom za zdravje izdalo še Pravilnik o varovanju zdravja pri delu nosečih delavk, delavk, ki so pred

kratkim rodile ter doječih delavk (Ur. l. RS 82/2003), ki natančno opredeljuje varovanje te skupine aktivnega prebivalstva. Za nosečo delavko se smatra vsaka noseča delavka, ki o svojem stanju z zdravniškim potrdilom obvesti delodajalca (nosečnost se šteje od časa seznanitve delodajalca do poroda), delavka, ki je pred kratkim rodila, ki je rodila pred manj kot 12 meseci in ki o svojem stanju z zdravniškim potrdilom obvesti delodajalca, in doječa delavka, ki o svojem stanju z zdravniškim potrdilom obvesti delodajalca. Delavka ima po pravilniku pravico do plačane odsotnosti z dela za čas tistih preventivnih pregledov v zvezi z nosečnostjo, porodom in dojenjem, ki jih ni mogoče opraviti zunaj rednega delovnega časa.

Odločitev o tem, ali bo nosečnica delodajalca obvestila o svoji nosečnosti, je odvisna od nosečnice.⁷⁵ Dejstvo pa je, da le obveščeni delodajalec lahko zaščiti nosečo delavko pred škodljivimi vplivi delovnega okolja. Zato se priporoča, da nosečnica delodajalca obvesti čim prej, saj je plod v zgodnjem obdobju nosečnosti najbolj občutljiv za vplive okolja.⁷⁵ Strah pred izgubo službe v takem primeru ne sme biti ovira, saj zakonodaja prepoveduje odpuščanje nosečih delavk. Če delodajalec ob predložitvi potrdila o nosečnosti ugotovi, da v oceni tveganja ni dejavnikov, ki bi škodljivo vplivali na nosečnico in plod, mora pripraviti in podpisati izjavo, v kateri bo to zapisano. Če pa na podlagi ocene tveganja ugotovi nevarnosti, mora ukrepati takoj in nosečnico o tem obvestiti. Posebne ukrepe delodajalec izvede v sodelovanju s pooblaščenim zdravnikom, izvesti pa jih mora z dnem, ko ga delavka z zdravniškim spričevalom obvesti o nosečnosti.⁷⁵ Če ženska delodajalca o svoji nosečnosti ne seznanj z zdravniškim potrdilom, ta ni dolžan za njeno zdravje storiti ničesar drugega, kar velja za druge zaposlene. Odpravljane tveganj se izvaja v treh korakih: 1. korak je prilagoditev delovnih razmer in /ali urnika dela; če to ni uspešno sledi 2. korak – zagotovitev drugega ustreznega dela/delovnega okolja; če tudi to ni mogoče sledi 3. korak – predlog, da ostane delavka doma.⁷⁵ Pooblaščen zdravnik z delodajalcem sodeluje pri opredelitvi tveganja in načinih zmanjšanja tveganja do najmanjše možne mere, pri opredelitvi ogroženih skupin, pri zagotavljanju informacij

in z izvajanjem individualnega spremljanja zdravja (preventivno svetovanje).⁷⁵ Pooblaščen zdravnik lahko pokliče nosečo delavko na preventivno svetovanje, tako lahko ugotavlja individualno obremenitev in sposobnost za delo ter pripravi individualni načrt dela in zaposlitve.⁷⁵

Kljub vsem predpisom, ki poskušajo urejati področje reprodukcije in varnosti pri delu, pa se dogajajo še številne nepravilnosti. Slovenski specialisti medicine dela se srečujejo s primeri nepravilnih in celo nelegalnih ravnanj in ukrepov na delovnih mestih – predzaposlitvene pogodbe v zvezi z načrtovanjem nosečnosti, diskriminacija pri zaposlovanju mladih žensk, premeščanje na čakanje po objavljeni nosečnosti, prekinitve delovnega razmerja po končanem porodniškem dopustu in drugo.⁷⁵

3 Zaključek

Reproduktivno zdravje je pomembno za posameznika in družbo. Številnih reproduktivnih težav še ne znamo vzročno pojasniti, prav tako še ne moremo natančno definirati vloge dejavnikov tveganja v delovnem okolju. Ženske v rodnem obdobju ter nosečnice so bolj občutljiva skupina prebivalstva, hkrati pa so v aktivnem starostnem obdobju – večinoma so zaposlene.

Področje vpliva delavnega okolja na reproduktivno zdravje žensk je sicer precej neraziskano, za večino snovi nimamo točnih podatkov o teratogenosti/mutagenosti. Raziskovanje je oteženo zaradi metodoloških ovir. Ekspirementalne raziskave, ki imajo veliko moč pri testiranju hipotez, zaradi številnih vzrokov niso izvedljive, predvsem pa imajo etične omejitve. Poleg tega pri retrospektivnih raziskavah ne moremo natančno opredeliti vzročnosti, saj negativna reproduktivna težava (spontani splav, neplodnost,...) že sama predstavlja tveganje za reproduktivno zdravje v prihodnosti. Prospektivno zastavljene raziskave pa imajo

ponovno etične omejitve. Ženske/nosečnice, ki so izpostavljene dejavnikom tveganja na delovnem mestu, ne moremo spodbujati k izpostavljenosti, da bi potrdili hipotezo, pač pa jim je potrebno svetovati prekinitve izpostavljanja tveganju.

Zakonodaja v Republiki Sloveniji precej natančno opredeljuje tveganja, ki jim nosečnica pod nobenim pogojem ne sme biti izpostavljena. Opredeljuje tudi tveganja, ki jim ne sme biti izpostavljena, če iz ocene tveganja obstaja nevarnost za nosečnico ali plod. Zdi se, da tu ni dovolj dobro opredeljeno, pod kakšnimi pogoji se v oceni tveganja ugotovi, da nevarnost obstaja. Zakonodaja omenja tudi snovi, ki še niso razvrščene med snovi, škodljive za reprodukcijo, kar še dodatno zmanjšuje tveganje za nosečnice. Ni pa normativov za delo žensk (in moških), ki načrtujejo družino. Kljub temu lahko zaključimo, da pri nas obstaja sorazmerno dobro opredeljena zakonska zaščita, ki se nanaša na delo in reproduktivno zdravje. Predvsem regulira delo v času nosečnosti, manj pa štiti delavce, ki načrtujejo družino. Odprto ostaja vprašanje, ali se pozitivno naravnana delovna zakonodaja pri nas upošteva. Iskanje povezav med tveganji na delovnem mestu in reproduktivne patologije lahko predstavlja velik izziv za specialiste medicine dela. Ženske v rodni dobi mnogokrat naletijo na ovire na delovnem mestu, ki so povezane s tveganjem za reproduktivno zdravje. Dogajajo se ne le nepravilni, ampak tudi nelegalni ukrepi in ravnanja na delovnem mestu, ki ogrožajo načrtovanje družine in zdravje nosečnice in ploda. Prvi korak proti preprečevanju takšnih kršitev naj bo, da delavci, delodajalci in zdravniki poznajo dejavnike tveganja na delovnem mestu, zakonodajo, omejitve, prepovedi in možnosti ukrepanja ter dosledno, ustrezno in celovito uporabljajo znanje in zakonodajo s področja problematike. Tako lahko zagotovijo, da se bo nosečnost zaključila z najbolj zelenim izidom – z zdravimi potomci in zdravo materjo.

Literatura

1. Gross H, Patterson H. Pregnancy and working: a critical reading of advice and information on pregnancy and employment. *Feminism Psychology* 2001; 11: 511–25.
2. Palmer K T, Bonzini M, Bonde J P; Multidisciplinary Guideline Development Group; Health and Work Development Unit; Royal College of Physicians; Faculty of Occupational Medicine.

- Pregnancy: occupational aspects of management: concise guidance. *Clin Med* 2013; 13: 75–9.
3. Mamelle N, Munoz F. Occupational working conditions and preterm birth: A reliable scoring system. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 150–2.
 4. McGill M. *Work and Pensions Statistics* 2004; 1–251.
 5. Hage ML, Frazier LM. Normal reproductive and developmental biology. In: Frazier LM, Hage ML, eds. *Reproductive Hazards of the Workplace*. New York: John Wiley & Sons; 1998. p. 3–23.
 6. Schull WJ. Chronic disease in the workplace and the environment. Reproductive problems: fertility, teratogenesis, and mutagenesis. *Arch Environ Health* 1984; 39: 207–12.
 7. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22: 1506–12.
 8. Vlaisavljević V. Smeri razvoja reproduktivne medicine v Evropi. *Zdrav Vestn* 2009; 78 Suppl I: 11–6.
 9. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Pregnancy loss and work schedule during pregnancy. *Epidemiology* 1993; 4: 73–5.
 10. Albrecht T, Turk E, Toth M, et al. Slovenia: health system review. *Health Systems in Transition* 2009; 11: 1–168.
 11. Wadsworth M, Butterworth S. Early life. In: Marmot M, Wilkinson RG, eds. *Social Determinants of Health*. Oxford, Oxford University Press; 2006. p. 31–53.
 12. Fall CHD. Developmental origins of cardiovascular disease, Type 2 diabetes and obesity in humans. In: Wintour EM, Owens JA, eds. *Early life origins of health and disease*. New York: Landes Bioscience, 2006. p. 8–23.
 13. Victora CG, Adair L, Fall C, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008; 371: 340–57.
 14. Figa-Talamna I. Occupational risk factors and reproductive health of women. *Occup Med* 2006; 56: 521–31.
 15. McDonald AD. Work and pregnancy. *Br J Ind Med* 1988; 45: 577–80.
 16. McDonald AD, Armstrong B, Cherry NM, et al. Spontaneous abortion and occupation. *J Occup Med* 1986; 28: 1232–8.
 17. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, et al. Occupation and pregnancy outcome. *Br J Ind Med* 1987; 44: 521–6.
 18. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, et al. Congenital defects and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988; 45: 581–8.
 19. McDonald AD. Fetal death and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988; 45: 148–57.
 20. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Nolin AD, Rober D. Prematurity and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988; 45: 56–62.
 21. Buls N, Covens P, Nieboer K, Van Schuerbeek P, Devacht P, Eloit L, et al. Dealing with pregnancy in radiology: a thin line between science, social and regulatory aspects. *JBR-BTR* 2009; 92: 271–9.
 22. Fattibene P, Mazzei F, Nuccetelli C, Risica S. Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, effects and regulatory aspects. *Acta Paediatr* 1999; 88: 693–702.
 23. Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999; 59: 182–204.
 24. Li DK, Odoali R, Wi S et al. A population based prospective cohort study of parental exposure to magnetic fields during pregnancy and the risk of miscarriage. *Epidemiology* 2002; 13: 9–20.
 25. Evans JA, Savits DA, Canal E, Gillen J. Infertility and pregnancy outcome among magnetic resonance imaging workers. *J Occup Med* 1993; 35: 1191–5.
 26. Shaw GM. Adverse human reproductive outcomes and electromagnetic field: a brief summary of the epidemiologic literature. *Bioelectromagnetics* 2001; Suppl. 5: S5–S18.
 27. Knipschild P, Meijer H, Salle H. Aircraft noise and birth weight. *Int Arch Occup Environ Health* 1981; 48: 131–6.
 28. Nurminen T. Female noise exposure, shift work, and reproduction. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 945–50.
 29. Hartikainen AL, Sorri M, Anttonen H, Tuimala R, Laara E. Effects of occupational noise on the course and outcome of pregnancy. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 444–50.
 30. Chavkin W. Work and pregnancy. Review of the literature and policy discussion. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41: 467–72.
 31. Eskenazi B, Fenster L, Wight S, English P, Windham GC, Swan SH. Physical exertion as a risk factor for spontaneous abortion. *Epidemiology* 1994; 5: 6–13.
 32. Lima M, Ismail S, Ashworth A, Morris SS. Influence of heavy agricultural work during pregnancy on birthweight in northeast Brazil. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 469–74.
 33. Naeye RL, Peters EC. Working during pregnancy: effects on the fetus. *Paediatrics* 1982; 69: 724–7.
 34. Ahlborg G, Bodin L, Hogstedt C. Heavy lifting during pregnancy – a hazard to the fetus? A prospective study. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 90–7.
 35. Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP, et al. Spontaneous abortion and physical strain around implantation: a follow-up study of first-pregnancy planners. *Epidemiology* 2000; 11: 18–23.
 36. Simpson JL. Are physical activity and employment related to preterm birth and low birth weight? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1231–8.
 37. Saurel-Cubizolles MJ, Kaminski M, Arkhipoff J et al. Pregnancy and its outcome among hospital personnel according to occupation and working conditions. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 129–34.
 38. Spinillo A, Capuzzo E, Colonna L, Piazzini G, Nicola S, Baltaro F. The effect of work activity in pregnancy on the risk of severe preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 380–5.
 39. Florack E, Zielhuis GA, Rolland R. The influence of occupational physical activity on the menstrual cycle and fecundability. *Epidemiology* 1994; 5: 14–8.
 40. Hatch M, Levin B, Shu XO, Susser M. Maternal leisuretime exercise and timely delivery. *Am J Public Health* 1998; 88: 1528–33.

41. Schuller AC, Tanaka T. Relationship between maternal physical activities and preterm birth. *Environ Health Prev Med* 2001; 6: 74–81.
42. Taskinen H, Kyyronen P, Hemminki K. Effects of ultrasound, short waves and physical exertion on pregnancy outcome in physiotherapists. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44: 196–201.
43. Bonzini M, Coggon D, Palmer KT. Risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia in relation to working hours and physical activities: a systematic review. *Occup Environ Med* 2007; 64: 228–43.
44. U.S. EPA. Endocrine disruptor screening and testing advisory committee (EDSTAC), Final Report, Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 1998. Available online at <http://www.epa.gov/endo/pubs/edsoverview/finalrpt.htm> (Accessed February 7, 2013).
45. Anttila A, Sallmen M. Effects of parental occupational exposure to lead and other metals on spontaneous abortion. *J Occup Environ Med* 1994; 8: 915–21.
46. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. The effects of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occup Environ Med* 1994; 51: 28–34.
47. Sallmen M, Anttila A, Lindbohm ML, Kyyronen P, Taskinen H, Hemminki K. Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 931–4.
48. Irgens A, Kruger K, Scorve AH, Irgens LM. Reproductive outcome in offspring of parents occupationally exposed to lead in Norway. *Am J Ind Med* 1998; 34: 431–7.
49. Lindbohm ML. Effects of parental exposure to solvents on pregnancy outcome. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 908–14.
50. Sallmen M, Lindbohm ML, Kyyronen EN et al. Reduced fertility in women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 1995; 27: 699–713.
51. Figa -Talamanca I, Cini C, Traina ME, Petrelli G. Effects of glycol ethers on the reproductive health of occupationally exposed individuals: review of epidemiological evidence. *J Clean Technol Environ Toxicol Occup Med* 1997; 6: 323–38.
52. Chen PC, Hsieh Gy, Wang JD, Cheng TJ. Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology* 2002; 13: 191–6.
53. Takeuchi Y, Ichihara G, Kamijima M. A review of toxicity of 2-bromopropane: mainly on its reproductive toxicity. *J Occup Health* 1997; 39: 179–91.
54. Wennborg H, Bonde JP, Stenbeck M, Olsen J. Adverse reproductive outcomes among employees working in biochemical research laboratories. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28: 5–11.
55. Figa -Talamanca I. Reproductive problems among women healthcare workers: epidemiologic evidence and preventive strategies. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 249–59.
56. Shuhaiber S, Einarson A, Radde IC, Sarkar M, Koren G. A prospective-controlled study of pregnant veterinary staff exposed to inhaled anesthetics and x-rays. *Int J Occup Med Environ Health* 2002; 15: 363–73.
57. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Darden B, Wilcox AJ. Ethylene oxide may increase the risk of spontaneous abortion preterm birth, and post-term birth. *Epidemiology* 1996; 7: 363–8.
58. Norman CA, Halton DM. Is carbon monoxide a workplace teratogen? A review and evaluation of the literature. *Ann Occup Hyg* 1990; 34: 335–47.
59. Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of the link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *Br Med J* 2004; 328: 447–51.
60. Wdowiak A, Wiktor H, Wdowiak L. Maternal passive smoking during pregnancy and neonatal health. *Ann Agric Environ Med* 2009; 16: 309–12.
61. Cox B, Martens E, Nemery B, Vangronsveld J, Nawrot T S. Impact of stepwise introduction of smoke-free legislation on the rate of preterm births: analysis of routinely collected birth data. *BMJ* 2013; 346: f441.
62. Harvey J, Dennis CL. Hygiene interventions for prevention of cytomegalovirus infection among childbearing women: systematic review. *J Adv Nurs* 2008; 63: 440–50.
63. Crane J. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 727–43.
64. Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP et al. Job stress and time to pregnancy. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 344–50.
65. Hatch M, Figa -Talamanca I, Saler no S. Work stress and menstrual patterns in USA and Italian nurses. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25: 144–50.
66. Schenker M, Eaton M, Green R et al. Self reported stress and reproductive health among female lawyers. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 556–68.
67. Marcoux S, Berube S, Brisson C, Mondor M. Job strain and pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology* 1999; 10: 376–82.
68. Kramer J, Bowen A, Stewart N, Muhajarine N. Nausea and vomiting of pregnancy: prevalence severity and relation to psychosocial health. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2013; 38: 21–7.
69. Bisanti L, Olsen J, Basso O et al. Shift work and subfecundity: A European multicenter study. European Study Group on Infertility and Subfecundity. *J Occup Environ Med* 1996; 38: 352–6.
70. Axelsson G, Ahlberg G Jr, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives. *Occup Environ Med* 1996; 53: 374–80.
71. Zhu JL, Hjollund NH, Andersen AM, Olsen J. Shift work, job stress, and late fetal loss: The National Birth Cohort in Denmark. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 1144–9.
72. Karasek RA. Job demands, job decision latitude, and mental strain: implications for job redesign. *Adm Sci Q* 1979; 24: 285–307.
73. Siegrist J. Adverse health effects of high effort/low reward conditions. *J Occup Health Psychol* 1996; 1: 27–41.
74. Siegrist J, Lunau T, Wahrendorf M, Dragano N. Depressive symptoms and psychosocial stress at work among older employees in three continents. *Global Health*. 2012; 8: 27.
75. Bilban M. Nosečnost in delazmožnost. Delo in varnost 2012; 5: 20–35.

Parapsorিয়া

Parapsoriasis

Viktor Tenyi,¹ Mateja Dolenc-Voljč^{2,3}

¹ Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

² Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

³ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

doc. dr. Mateja Dolenc-Voljč, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
e: mateja.dolenc-voljc@mf.uni-lj.si
t: 01 522 42 80

Ključne besede:

parapsorিয়া; maloploskovna parapsorিয়া; velikoploskovna parapsorিয়া; kožni T-celični limfom; mycosis fungoides

Key words:

parapsoriasis; small plaque parapsoriasis; large plaque parapsoriasis; cutaneous T-cell lymphoma; mycosis fungoides

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014; 83: 406–16

Izvleček

Parapsorিয়া je dermatološki strokovni izraz za skupino kronično potekajočih eritematoskvamoznih kožnih bolezní, ki jih združujemo v isto skupino na osnovi podobne klinične slike in možnosti napredovanja v kožni T-celični limfom. Terminologija in klasifikacija te bolezní v strokovni literaturi nista enotni. V ožjem smislu med parapsoriazó uvrščamo maloploskovno in velikoploskovno parapsoriazó. Etiopatogeneza ni povsem pojasnjena. V zadnjih letih pridobiva na veljavi koncept „klonskega dermatitisa“, ki opredeljuje parapsoriazó kot benigno limfoproliferativno motnjo s proliferacijo CD4+ limfocitov T. Parapsoriazó tako obravnavamo kot vmesno stopnjo med nekaterimi kroničnimi vnetnimi dermatozami s poliklonskim limfocitnim infiltratom in kožnim T-celičnim limfomom. Tveganje za napredovanje v kožni limfom je pri maloploskovni parapsoriazí majhno, pri velikoploskovni parapsoriazí pa se pojavi pri vsaj 10 % bolnikov v obdobju 10 let.

Dobra korelacija med klinično sliko in histopatološkim izvidom kože je ključnega pomena za diagnozo. Za razlikovanje od kožnega limfoma so nam dodatno v pomoč imunofenotipiziranje limfocitnega infiltrata v koži in sodobne molekularnobiološke preiskave za določanje klonskosti limfocitnih populacij. Za zdravljenje parapsoriazó praviloma zadoščajo lokalni kortikosteroidi in fototerapija. Pomembno je redno sledenje bolnikov, saj le tako lahko ocenimo tveganje za napredovanje v kožni T-celični limfom. V prispevku prikazujemo sodobna spoznanja o parapsoriazí in predstavljamo priporočila za obravnavo bolnikov.

Abstract

Parapsoriasis is a dermatological term for a group of chronic erythematous skin disorders, which share similar clinical features and possibility of progression to cutaneous T-cell lymphoma. Classification and terminology of parapsoriasis in the literature is not uniform. The term parapsoriasis in its narrower sense includes small plaque parapsoriasis and large plaque parapsoriasis. Etiopathogenesis of this disease has not been sufficiently explained. Recently, the concept of clonal dermatitis has been proposed, which defines parapsoriasis as a benign lymphoproliferative disorder with proliferation of CD4+ T-cells. Parapsoriasis is considered a transitional step between chronic dermatitis with polyclonal lymphocyte infiltrate, and cutaneous T-cell lymphoma. In small plaque parapsoriasis, the tendency of progression to cutaneous T-cell lymphoma is low but can occur in at least 10 % of patients with large plaque parapsoriasis within a decade.

Establishing the correct diagnosis requires thorough correlation of clinical features and histopathological skin examination. Immunophenotyping of lymphocytes in the skin and determination of their clonality with molecular biological methods can help in distinguishing parapsoriasis from cutaneous T-cell lymphoma. For therapy of parapsoriasis, topical corticosteroids and phototherapy are usually sufficient. Regular follow-up of patients is needed to assess the risk of progression to cutaneous T-cell lymphoma. In the article, current aspects on parapsoriasis and recommendations for the management of patients are presented.

Prispelo: 9. jul. 2013,
Sprejeto: 26. jan. 2014

Uvod

V slovenskem medicinskem prostoru je parapsoriza slabše poznana kožna bolezen, ki je bila doslej v strokovni literaturi nekoliko zapostavljena. Z izrazom parapsoriza (parapsoriasis) poimenujemo skupino kronično potekajočih eritematoskvamoznih kožnih bolezni, ki jih združujemo v isto skupino na osnovi podobne klinične slike in možnosti napredovanja v kožni T-celični limfom (sinonim: Mycosis fungoides – MF). Termin "parapsoriza" je leta 1902 uvedel oče moderne evropske dermatologije, francoski dermatolog Louis-Anne-Jean Brocq, in je opisal skupino kožnih bolezni neznanega vzroka, ki so klinično spominjale na luskavico.¹ Na podlagi danes znanih dejstev o tej bolezni lahko trdimo, da je termin „parapsoriza“ manj primeren, saj parapsoriza tako po kliničnih kot tudi po histoloških značilnostih ni podobna luskavici.^{2,3}

Klasifikacija parapsorize v strokovni literaturi ni enotna. Zaradi boljšega pregleda delimo bolezen v dve skupini. V prvo skupino, parapsorizo v ožjem smislu, uvrščamo maloploskovno parapsorizo (*angl.* small patch parapsoriasis, MPP) in velikoploskovno parapsorizo (*angl.* large patch parapsoriasis, VPP). Nekateri zagovarjajo stališče, da sta MPP in VPP povsem ločeni entiteti, pri čemer je možnost kasnejšega prehoda v MF prisotna le pri VPP.³ Drugi ju obravnavajo kot različno klinično manifestacijo iste bolezni, ki je v obeh primerih predstopnja MF, t.i. predmikotični izpuščaj.^{4,5} Drugi so mnenja, da je parapsoriza, tudi MPP, že sama po sebi zgodnji, t.i. »patch« stadij MF.^{5,6}

V drugo skupino, parapsorizo v širšem smislu, nekateri avtorji uvrščajo tudi *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA), *pityriasis lichenoides chronica* (PLC) in limfomatoidno papulozo. Sodobni dermatološki učbeniki teh bolezni ne uvrščajo več med parapsorizo.³⁻⁵ Limfomatoidno papulozo obravnavamo kot primarno kožno limfoproliferativno bolezen.^{7,8} V prispevku se bomo zato omejili na parapsorizo v ožjem smislu, ki je v praksi pogostejša in jo pri bolnikih obravnavamo na podoben način.

Terminološke zadrege

Po mnenju nekaterih je parapsoriza eden najbolj konfučnih izrazov v dermatologiji.³ Pod parapsorizo si lahko predstavljamo različne kožne bolezni, kar kliničnemu zdravniku včasih povzroča zadrego. Za MPP najdemo naslednje *angleške* sinonime: digitate dermatosis, chronic superficial dermatitis, xanthoerythrodermia perstans.⁴ Za PLC se včasih še uporablja starejši sinonim Parapsoriasis guttata.⁹

Terminološke težave se pojavijo tudi pri poimenovanju eflorescenc. *Anglosaksonska* terminologija je v tem pogledu zavajajoča, saj v dobesednem prevodu govori o plakih (*small/large plaque parapsoriasis*), ki se pri parapsorizi praviloma sploh ne pojavijo. V zadnjih letih so namesto izraza »plaque« začeli uporabljati izraz »patch«, ki pomeni večjo makulo. Za tako eflorescenco v slovenščini nimamo ustreznega izraza.

V Slovenskem medicinskem slovarju je definicija parapsorize zelo široka, saj omenja, da gre za heterogeno skupino kožnih sprememb, v katero sodijo tudi PLEVA in PLC.¹⁰ Na internetnih straneh lahko najdemo za MPP tudi izraz »maložariščna parapsoriza«, za VPP pa »velikožariščna parapsoriza«. ¹¹ V slovenskem učbeniku dermatovenerologije za parapsorizo najdemo izraz MPP in VPP,¹² ki sta po našem mnenju ustrezna in smo ju tudi uporabili v tem prispevku.

Epidemiologija

Parapsoriza je bolezen srednjega in starejšega življenjskega obdobja. Vrh obolevnosti je med 40. in 50. letom starosti, čeprav se lahko pojavi v vsaki starosti. Opisani so tudi primeri parapsorize otrok. Bolezen pogosteje prizadene moški spol, pri MPP moški obolevajo trikrat pogosteje. Rasnih ali geografskih razlik v obolevnosti v raziskavah niso našli.⁴ Bolezen je redkejša od luskavice.

Etiopatogeneza

Kljub številnim raziskavam sta etiologija in patogeneza parapsorize zaenkrat

nepojasneni. Znano je, da igrajo v patogenezi osrednjo vlogo limfociti T.¹³ Tako pri MPP kot VPP so v histoloških preparatih v ospredju limfocitni infiltrati, ki jih večinoma sestavljajo CD4+ limfociti T.^{3,5,14} Bolezen danes opredeljujemo kot kronično benigno limfoproliferativno dermatozo z možnostjo kasnejšega prehoda v MF. Prospektivno sledenje bolnikom je v nekaterih raziskavah pokazalo, da približno 10 % primerov VPP napreduje v MF v času 10 let.¹⁵ Po drugih podatkih se pri 10–35 % bolnikov z VPP v 6 do 10 letih pojavi napredovanje v MF.⁴ Po mnenju nekaterih pa je VPP že začetni pojav t. i. „patch“ stadija MF.^{3,6,16}

Mehanizem napredovanja parapsorizae v kožni limfom poskušajo pojasniti na podlagi teorije »klonskega dermatitisa«. Po tej teoriji naj bi bila parapsorizaza vmesna stopnja med kroničnim dermatitisom s poliklonsko populacijo limfocitov T in kožnim T-celičnim limfomom z monoklonsko populacijo maligno spremenjenih limfocitov T. Parapsorizaza naj bi se tako pogosteje pojavljala na osnovi nekaterih kroničnih dermatitsov, kot so atopijski dermatitis, kronični kontaktni alergijski ali iritativni dermatitis, luskavica.^{4,17} Raziskave histoloških vzorcev kože pri bolnikih z MPP in VPP s pomočjo imunofenotipizacije in genske analize limfocitov T (analize genov za T-celični receptor, TCR) so ugotovile dominanten klon limfocitov T, kar pomeni, da tak klon predstavlja večino T-limfocitnega infiltrata, v primerih VPP tudi do 50 %. Slednje velja zlasti za VPP, medtem ko si ugotovitve pri MPP nasprotujejo.¹⁸ Povečini gre za raziskave z majhnimi vzorci, ki ne presegajo 12 bolnikov. Haeffner s sodelavci je preučeval klonskost limfocitov T v histoloških vzorcih kože bolnikov z MPP. Z metodo PCR pomnoženih rekombiniranih genov za TCR- γ so ugotovili prisotnost dominantnega klona limfocitov T pri dveh od petih bolnikov.¹⁴ Pomen te ugotovitve za možnost kasnejšega napredovanja MPP v MF ni jasen.⁵ Simon s sodelavci je pri 12 bolnikih z VPP v histoloških vzorcih kože analiziral rekombinacije gena za TCR s pomočjo PCR in pri 6 bolnikih ugotovil monoklonsko populacijo limfocitov T. Te bolnike so nato prospektivno sledili in ugotovili, da je po 8 letih sledenja le pri enem

od 6 prišlo do napredovanja v MF. Pri ostalih 5 bolnikih v času sledenja od 2 do 21 let niso ugotavljali prehoda v MF.¹⁹ Omenjeni raziskavi kljub zanimivim molekularnobiološkim dognanjem ne dokazujeta jasne povezave med rekombinacijami gena za TCR pri VPP in MPP in prehodom v MF.

Nedavno objavljena raziskava pri 97 bolnikih s parapsorizao je ugotovila prehod v MF pri 13 (13,4 %) bolnikih v času 7,7 let – pri 7 bolnikih z MPP in pri 6 bolnikih z VPP.²⁰ Pri 5 od teh bolnikov (3 z MPP in 2 z VPP) je bila klonskost limfocitov T prisotna že ob postavitvi diagnoze parapsorizae. Raziskava je ugotovila statistično značilno povezanost med prisotnostjo klonskosti limfocitov T in kasnejšim napredovanjem v MF. Kljub metodološkim pomanjkljivostim tega prispevka (način določanja klonskosti ni omenjen, tudi ne kvantitativni delež monoklonskih limfocitov T in metode statističnega vrednotenja) avtorji menijo, da se klonskost limfocitov T lahko obravnava kot napovedni dejavnik za napredovanje parapsorizae v MF. Po drugi strani pa pri kar 70 % bolnikov s prisotno klonskostjo limfocitov T v tej raziskavi ni prišlo do napredovanja v MF v času sledenja 12 let.²⁰

Na osnovi opisanih raziskav je razvidno, da samo s teorijo klonskega dermatitisa ne moremo pojasniti etiopatogeneze parapsorizae in oceniti tveganja za prehod v MF. V praksi tudi opažamo, da se parapsorizaza pri mnogih bolnikih pojavi na novo, brez kronične kožne bolezni, ki bi lahko bila osnova za njen razvoj. Raziskovali so tudi vpliv humanih virusov herpes tipa 6 in 8 pri nastanku parapsorizae, vendar njune vloge niso potrdili.²¹ Za dodatno razjasnitev etiopatogeneze so potrebne nadaljnje klinične in molekularnobiološke raziskave.

Klinična slika

V klinični sliki bolnikov z MPP in VPP je primarna in vodilna eflorescenca svetlo rjava ali rožnata makula. Pri MPP so makule praviloma manjše, v premeru redko merijo več kot 5 cm. Večinoma so okrogle ali ovalne oblike, eritematozne, včasih je površina blago luščeča se. Makule so od okolne kože neostro omejene. Običajno se spremem-



Slika 1: Maloploskovna parapsoriza.

be nahajajo simetrično na trupu, izraziteje po stranskih delih trupa in na upogibnih straneh udov (fleksijski predeli nadlahti in podlahti, medialna stran stegen) (Slika 1). Žarišča so v začetku posamezna in blago izražena, zato začetek bolezni mnogi bolniki spregledajo. Včasih lahko na bokih ali zgornjem delu trupa vidimo prečno postavljene, v poteku kožnih linij razporejene prstaste eflorescence, ki v linearnem poteku merijo tudi do 10 cm (*angl.* digitate dermatosis).²² Sčasoma postajajo makule številčnejše. Združujejo se lahko v večja žarišča nepravilnih oblik, kar je včasih težko ločiti od VPP. Za razliko od VPP je koža medeničnega predela praviloma neprizadeta. Polimorfizma eflorescenc pri MPP ne vidimo. V večini primerov so žarišča asimptomatska ali pa jih spremlja blag srbež.³ Nedavno so v literaturi opisali hipopigmentirano različico MPP, katere entiteta zaenkrat še ni dorečena.²³

Pri VPP so makule večje, v povprečju merijo od 8 do 10 cm. Praviloma so nepravilnih oblik, a dobro omejene od neprizadete kože. Na površini je včasih prisotno drobno luščenje. Žarišča so pogosto atrofična. Večinoma so razporejena nesimetrično in na koži spodnje polovice trupa, glutealno in ingvinalno (Slika 2). Na zgornji polovici trupa so razporejene večinoma aksilarno, pri ženskah so pogosto prisotne na dojkah.³ Kadar spremembe izrazito prevladujejo na koži ramenskega obroča ali glutealno, to nakazuje večje tveganje za prehod v MF.⁷ Pojav

infiltracije žarišč, ki so na otip bolj odebeljena (plaki ali nodusi), močan pruritus in limfadenopatija še dodatno nakazujejo večje tveganje za prehod v MF.^{3,24}

Med VPP uvrščamo še dve redkejši entiteti, ki se morfološko razlikujeta od opisane VPP, *poikiloderma vasculare atrophicans* in *parakeratosis variegata*. *Poikiloderma vasculare atrophicans* se pojavlja predvsem na spodnjem delu trupa s poikilodermičnimi makuloznimi žarišči, ki jih lahko natančneje opišemo s triasom znakov: atrofija, teleangiektazije in motnje pigmentacije. *Parakeratosis variegata* se pojavlja pretežno na koži trupa, glutealno ali na prokismalnih delih okončin.²⁵ Pri tej obliki so poleg poikilodermične triade prisotne tudi lihenoidne papule. Pri obeh omenjenih entitetah VPP gre za znatno večje tveganje za napredovanje v MF.^{3,24}

MPP in VPP potekata kronično in lahko bolnike spremljata vse življenje. Vendar intenzivnost bolezni niha, z obdobji poslabšanj in izboljšanj, ki trajajo po več mesecev. Ta dinamičnost glede na letni čas je bolj izražena pri MPP. V poletnih mesecih je opazno izboljšanje ali celo popolna regresija kožnih žarišč, kar pripisujemo imunosupresivnemu vplivu UV žarkov.² Daljše remisije so redke. Kožne spremembe so bolj očitne v jesenskih in zimskih mesecih. Za VPP so značilna manj izrazita nihanja intenzivnosti kožnih sprememb glede na letni čas. Pri tej obliki žarišča tudi poleti ne izginejo zadovoljivo.

Histopatološka in imunohistokemična preiskava kože

Histopatološke najdbe so pri parapsorizi neznačilne in diagnostično nespecifične. Zato je potrebno histološki izvid vedno interpretirati v povezavi s klinično sliko. Pri MPP v epidermisu najdemo akantozo, žarišča parakeratoze in spongioze. V dermisu je prisoten blag perivaskularni limfocitni infiltrat. Limfociti so morfološko normalni. Imunohistokemična preiskava kože pokaže prevladovanje CD4+ limfocitov T.^{3,5} Z molekularnobiološkimi preiskavami so ugotova-



Slika 2: Velikoploskovna parapsoriza.

vljali poliklonsko populacijo limfocitov T, kar je običajna najdba pri kroničnih dermatozah in najverjetneje kaže na antigensko stimuliranje posameznih podvrst limfocitov T s še neznanim antigenom.¹⁸ Klonskost limfocitov je večinoma odsotna.³

Pri VPP je v začetku prisoten blago izražen perivaskularni limfocitni infiltrat in atrofija epidermisa. V primerjavi z MPP so limfocitni infiltrati v dermisu gostejši in lokalizirani perivaskularno ter predvsem v papilarni plasti. Med njimi ni atipičnih celic. Pojavijo se lahko blage vakuolarne spremembe bazalne membrane. V poznejših stadijih se pridruži lihenoiden infiltrat na dermo-epidermalni meji in eksocitoza limfocitov v epidermis.³

Kadar v epidermisu najdemo Pautrierjeve mikroabscese in/ali velike cerebriformne limfocite T, je to zanesljivo histološko merilo za MF.^{3,26} V pomoč pri razločevanju VPP od MF je imunohistokemična preiskava kože. Pri MF so tumorske celice večinoma pozitivne na označevalce CD3, CD4 in CD45Ro in večinoma negativne na CD8 in CD30. Z različno pogostostjo izražajo ostale T-limfocitne označevalce, kot so CD2, CD5 in CD7. Izguba večjega števila različnih T-limfocitnih označevalcev je neobičajna za reaktivne procese in govori v prid limfoma. Slednje velja zlasti za izgubo označevalca CD62L, ki je pomemben kazalec neoplastične proliferacije limfocitov T. Dodaten kazalec neopla-

stične proliferacije je izražanje označevalca CD45RB ob hkratni odsotnosti CD45RO.²⁷

Pri diagnosticiranju MF v zadnjih letih pridobivajo na veljavi molekularnobiološke preiskave. Z določanjem rekombinacij v genu za TCR s pomočjo PCR je možno ugotoviti klonskost T-limfocitnih populacij. Ta preiskava se priporoča tudi v smernicah za obravnavo bolnikov s T-celičnim limfomom.²⁸ Vendar izvid klonskosti v začetnih fazah MF ni zanesljivo diagnostično merilo.^{3,28} Pri nekaterih bolnikih z VPP in MPP so uspeli dokazati klonskost limfocitov T,^{19,20} vendar pa so jo našli tudi pri nekaterih benignih kožnih boleznih, kot so PLEVA, lichen planus ali psevdolimfomi.²⁹ Dokaz klonskosti limfocitov T samo po sebi tako ni absolutno merilo malignosti. »Zlati standard« v diagnostiki MF tako predstavlja dobra korelacija in interpretacija kliničnih sprememb v povezavi s histološkim izvidom in klonskostjo limfocitov.²⁹ Šele v tem kontekstu so ugotovitve molekularnobioloških preiskav za klinika pomembna pridobitev v razločevanju parapsorizae od MF in odločilno vplivajo na nadaljnje zdravljenje.

Diferencialna diagnoza

Nabor dermatoz, ki prihajajo diferencialnodiagnostično v poštev, je širok. MPP je potrebno ločiti od pityriasis rosea. Pri slednji je anamnestično možno ugotoviti, da se je pričela v obliki primarnega medaljona, hkrati kožne spremembe po mesecu ali dveh izzvenijo in se ne ponovijo. Asteatotični dermatitis lahko izgleda podobno, vendar je običajno razporejen na izteznih predelih udov in za razliko od parapsorizae poteka bolj prehodno.³ Diferencialnodiagnostično prideta v poštev tudi luskavica in sekundarni sifilis, vendar je luskavico kar lahko opredeliti na podlagi kliničnih in po potrebi še histoloških meril, sifilis pa serološko. PLEVA in PLC sta redkeje diferencialnodiagnostični problem. Eflorescence so pri teh dveh boleznih praviloma manjše in bolj hemoragične ter posejane po večji površini trupa.

Včasih izgled parapsorizae posnemajo medikamentozni izpuščaji. Tudi numularni ekcematoidni dermatitis je lahko podoben, vendar ima druga predilekcijska mesta in

bolje kot parapsoriza odgovori na zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi.³ Podobno kot MPP in VPP lahko včasih izgleda netipično potekajoč atopijski dermatitis. Tudi primarna kožna bolezen, na osnovi katere se je morda sekundarno pojavila parapsoriza, lahko prikriva značilni izgled le-te. Zlasti dobra anamneza in histopatološka slika bosta v nejasnih primerih nagnili tehtnico na stran pravilne diagnoze.

Diferencialna diagnoza VPP je lahko atipično potekajoča MPP.³ Poikilodermično različico VPP je potrebno razlikovati od poikilodermije v sklopu dermatomiozitisa ali lupusa eritematodesa.⁴ Najpomembneje pa je ločiti VPP od začetne oblike MF.

Obravnavanje bolnikov

Uradnih smernic za diagnosticiranje in zdravljenje parapsorizae zaenkrat ni. Glede na doslej omenjena dejstva pa lahko poudarimo nekaj vodil, ki so v pomoč pri obravnavi bolnika. Pristop k bolniku pričnemo z natančno in usmerjeno anamnezo. Bolnike je potrebno povprašati o morebitnem prebolevanju kroničnih kožnih bolezni (atopijski dermatitis, kronični kontaktni alergijski ali iritativni dermatitis, lihenoidne dermatoze, luskavica). Zanima nas čas trajanja in dinamika kožnih sprememb, morebitna izboljšanja v poletnih in poslabšanja v jesenskih in zimskih mesecih. Močan srbež je lahko povezan s slabšo napovedjo izida bolezni.

Sledi temeljit dermatološki pregled. Pregledujemo slečenega bolnika v dobro osvetljenem prostoru, pozornost posvetimo koži na predilekcijskih mestih (trup, predvsem stranski in spodnji predeli trupa, glutealno področje, proksimalni deli udov). Kožne spremembe tudi otipamo, da lažje ocenimo atrofijo ali infiltracijo žarišč. Potrebno je tudi otipati periferne bezgavke, saj so povečane bezgavke pomemben podatek o morebitnem napredovanju bolezni v MF.

Če na podlagi anamneze in klinične slike postavimo delovno diagnozo parapsorizae, opravimo biopsijo kože za histopatološko preiskavo. Od laboratorijskih preiskav v tej fazi opravimo pregled sedimentacije, hemograma, diferencialne krvne slike, uree, kreatinina in hepatograma. Omenjeni nabor

preiskav načeloma zadostuje za postavitev diagnoze parapsorizae, kadar klinično ali histološko ni podan sum na MF.

Priporočamo sledenje bolnikov z MPP dvakrat letno, v različnih letnih obdobjih. Tako lažje ocenimo nihanje bolezni glede na letni čas in načrtujemo zdravljenje. Pri bolnikih z VPP je nujno vsaj dvakrat letno spremljati bolnika, saj le tako dovolj hitro ugotovimo klinične spremembe, sumljive za napredovanje v MF. Glede na klinični potek se odločamo o pogostosti ponavljanja biopsij. Pri vztrajanju ali slabšem odzivu na zdravljenje je priporočljiva ponovitev biopsije vsaj enkrat vsaki dve leti. Če se pojavijo nova infiltrirana žarišča ali ob napredovanju infiltracije prej obstoječih žarišč je priporočljiva ponovitev biopsije kože že prej. V klinično nejasnih primerih je biopsija priporočljiva z dveh različnih mest. Včasih so potrebne večkratne biopsije in spremljanje bolnikov daljše obdobje, da se glede diagnoze lahko zanesljiveje opredelimo.³

Ob kliničnem sumu ali histoloških spremembah, ki nakazujejo možnost MF, preiskavo kože razširimo še na imunohistokemično analizo, priporočamo tudi molekularnobiološko preiskavo za določitev klonskosti limfocitnega infiltrata. Za oceno morebitne sistemske prizadetosti bolnika z MF opravimo laboratorijske preiskave krvi, ki obsegajo sedimentacijo, hemogram, diferencialno krvno sliko, ureo, kreatinin, hepatogram in pregled laktatne dehidrogenaze (LDH), od dodatnih preiskav pa rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah in ultrazvočno preiskavo trebuha, v skladu s priporočili za obravnavo bolnikov s kožnim T-celičnim limfomom.⁸ Pri sumljivo povečanih bezgavkah opravimo tudi biopsijo bezgavk za histopatološko in po potrebi imunohistokemično preiskavo. Priporočila za obravnavo bolnikov prikazujemo v Tabeli 1 in v obliki algoritma v Sliki 3.

Zdravljenje

Kot pri etiopatogenezi tudi na področju zdravljenja ostajamo pred številnimi izzivi. Do določene mere pri tem botruje pomanjkanje kontroliranih raziskav z večjim številom bolnikov in daljšim sledenjem.

Zdravljenje bolnikov s parapsoriarzo je stopenjsko naravnano in prilagojeno klinični sliki in intenzivnosti bolezni. Prilagajamo ga individualno, za vsakega bolnika skušamo izbrati najbolj primeren način zdravljenja. V času izboljšanj zadostuje ustrezna nega prizadete kože, v času poslabšanj pa izberemo lokalne kortikosteroide ali fototerapijo. Bolnikom s parapsoriarzo je potrebno razložiti, da bolezen poteka kronično.

Pri bolnikih z MPP ob poslabšanjih in izbruhu novih eflorescenc večinoma zadoščajo razredčeni lokalni kortikosteoridi z uporabo trikrat tedensko za nekaj mesecev, včasih pa jih je potrebno uporabljati petkrat tedensko ali vsak dan za več tednov. Pri razširjeni bolezni in večletnem vztrajanju priporočamo fototerapijo PUVA ali UVB ozkega spektra, ki izboljšata klinično sliko in podaljšata remisije.³⁰ Za nego kože svetujemo indifferenčne pripravke v kremni ali mazilni podlagi. V poletnih mesecih lahko bolnikom priporočamo zmerno izpostavljanje UV žarkom v okviru priporočil dermatovenerologov o varnem izpostavljanju soncu.

Pri VPP ob poslabšanjih prav tako svetujemo lokalne kortikosteroidne pripravke, vendar je pri njihovi uporabi zaradi že pri-

marno prisotne atrofije žarišč potrebna previdnost. Fototerapija PUVA ali UVB ozkega spektra sta učinkoviti tudi pri VPP.³ Odziv na zdravljenje pa je pri VPP praviloma slabši kot pri MPP.

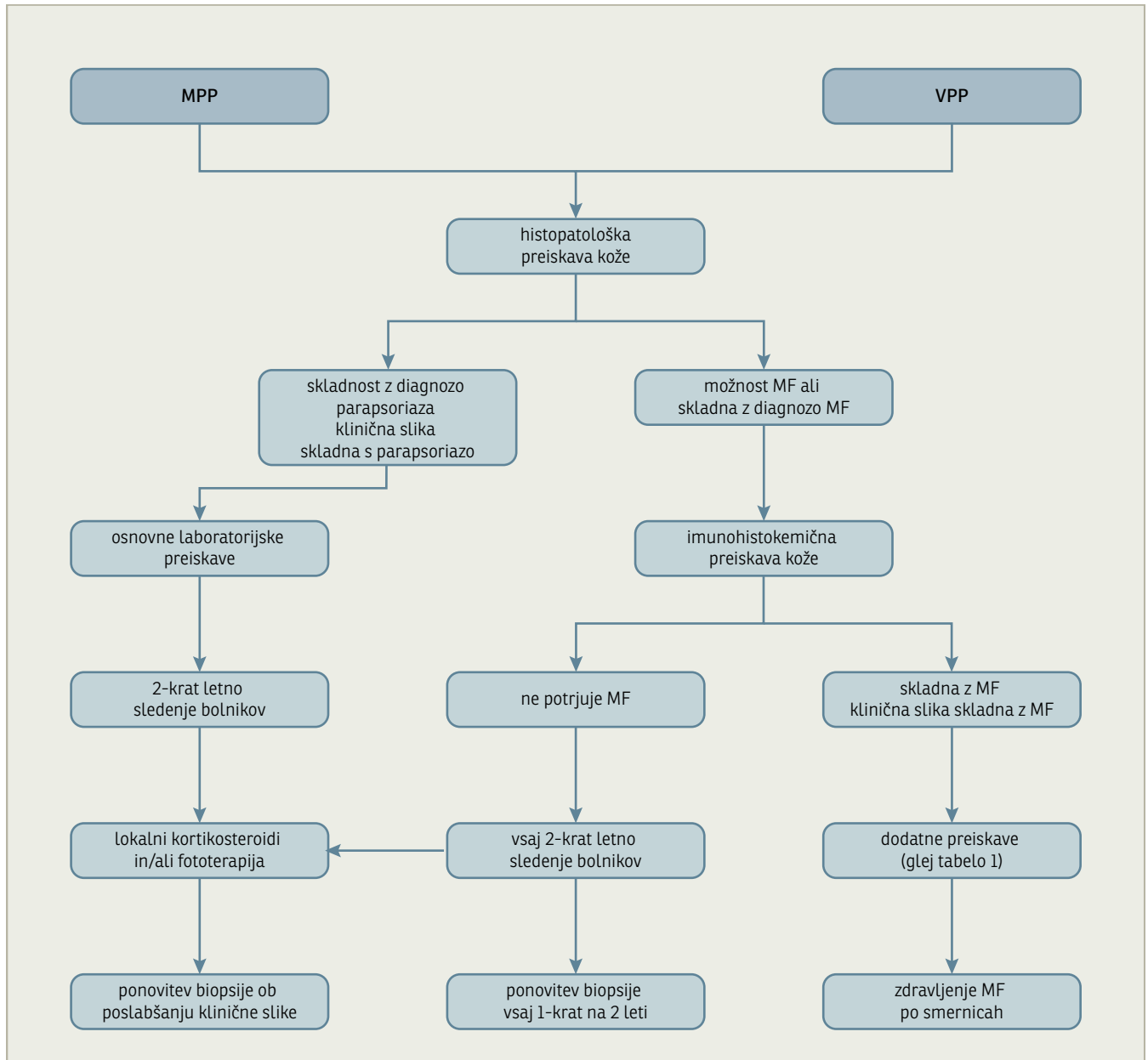
Vloga drugih lokalnih zdravil, kot so inhibitorji kalcinevrina, katrani, imikvimod, beksaroten, mekloretamin in karmustin, je pri parapsoriarzi zaenkrat nedorečena, izkušnje pa so omejene na manjše število bolnikov.⁴

Varnostna priporočila za fototerapijo

Zaradi kroničnega poteka parapsoriarze in potrebe po ponavljajočih se zdravljenjih je pri fototerapiji potrebno upoštevati varnostna priporočila. Tako fototerapija UVB kot PUVA sta omejeni z maksimalnim kumulativnim številom obsevanj, ki ju naj v življenju ne bi presegali. V ta namen so nam v pomoč izsledki nekaterih raziskav, s katerimi so preučevali tveganje za maligne kožne tumorje pri dermatoloških bolnikih, zdravljenih s fototerapijo. Archier je s sodelavci nedavno objavil metaanalizo, ki je zajela 49 raziskav o potencialnih kancerogenih učin-

Tabela 1: Priporočila za pristop k bolniku s parapsoriarzo. MF – mycosis fungoides (kožni T-celični limfom).

Anamneza	prisotnost kroničnih dermatitisov (atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, lihenoidni dermatitis); vpliv letnega časa na potek bolezni; prisotnost srbeža.
Klinični pregled	pregled celotne kože; pozoren pregled kože trupa, proksimalnih delov udov, glutealnega predela; lokalizacija, razporeditev in izgled žarišč; palpacija eflorescenc; palpacija perifernih bezgavk.
Histopatološka preiskava kože	Ob sumu na MF: imunohistokemična analiza kože; določanje klonskosti limfocitov T; biopsija sumljivo povečanih bezgavk.
Laboratorijske in slikovne preiskave	hemogram, diferencialna krvna slika, urea, kreatinin, hepatogram Ob sumu na MF: LDH, RTG prsnih organov, UZ trebuha.
Spremljanje bolnika	priporočljiv je 2-krat letni pregled; ob vztrajanju ali poslabšanju parapsoriarze je priporočljivo ponavljanje biopsij vsaj 1-krat vsaki 2 leti.



Slika 3: Algoritemski pristop k bolniku s parapsorijazo. MPP – maloploskovna parapsorijaza, VPP – velikoploskovna parapsorijaza, MF – mycosis fungoides (kožni T-celični limfom).

kih fototerapije PUVA in UVB ozkega spektra pri odraslih bolnikih z luskavico, objavljenih v letih od 1980 do decembra 2010. Glavni namen metaanalize je bil oceniti tveganje za nastanek nemelanomskega kožnega raka in melanoma pri bolnikih z luskavico.³¹ Številne raziskave so ugotovile povečano tveganje za nastanek nemelanomskega kožnega raka pri bolnikih, obsevanih s PUVA. Te ugotovitve se nanašajo predvsem na ploščatocelični karcinom. Tveganje je linearno naraščalo s številom obsevanj, koreliralo s kumulativnim odmerkom prejete energije in vztrajalo tudi po koncu fototerapije.³²⁻³⁵ Povečano tveganje za nastanek bazalnoce-

ličnega karcinoma so ugotovili pri bolnikih, ki so bili deležni več kot 100 obsevanj PUVA.³² V 4 evropskih prospektivnih raziskavah³⁶⁻³⁹ in večini evropskih in ameriških retrospektivnih raziskav pred letom 1990³¹ niso ugotavljali povezave med fototerapijo PUVA in nemelanomskim kožnim rakom. Izjema so tri novejšje evropske retrospektivne raziskave,⁴⁰⁻⁴² ki so primerjale incidenco nemelanomskega kožnega raka pri bolnikih, zdravljenih s PUVA, z incidenco nemelanomskega kožnega raka v splošni populaciji, ki ni bila deležna fototerapije. Te raziskave so ugotovile povečano tveganje za nastanek

nemelanomskega kožnega raka pri bolnikih, zdravljenih s fototerapijo PUVA.

Šest izmed 45 raziskav je ocenjevalo tveganje za nastanek melanoma po zaključeni fototerapiji PUVA. Dve ameriški publikaciji sta opisovali povečano tveganje za nastanek melanoma z več kot dvakratno incidenco pri bolnikih, izpostavljenih 200 ali več obsevanjem PUVA, kot pri bolnikih, izpostavljenih manj kot 200 obsevanjem.^{43,44} Po drugi strani trem evropskim retrospektivnim raziskavam,^{40,41,45} ki so primerjale incidenco melanoma pri bolnikih, zdravljenih s fototerapijo PUVA, z incidenco melanoma iz nacionalnih registrov raka, ni uspelo dokazati povečanega tveganja za nastanek melanoma.³¹

V 4 raziskavah, osredotočenih na potencialne kancerogene učinke ozkospektralne fototerapije UVB, niso ugotavljali povečanega tveganja za nastanek nemelanomskega kožnega raka ali melanoma.³¹

Na podlagi teh dejstev ni možno podati natančnih priporočil o maksimalnem kumulativnem številu fototerapij, ki jih bolnik sme prejeti v življenju. Zaenkrat ostajajo najbolj dorečene francoske smernice o uporabi fototerapije PUVA ali UVB ozkega spektra. Slednje za obsevanje PUVA priporočajo, da število obsevanj letno ne bi presegalo 30, maksimalni kumulativni odmerek v življenjski dobi bolnika pa naj ne bi presegal 1200–1500 J/ cm².⁴⁶ Iz teh priporočil lahko povzamemo, da naj bi posameznik v življenju prejel maksimalno 250 fototerapij z metodo PUVA. Podatki o maksimalnem kumulativnem odmerku in številu fototerapij z

metodo UVB ozkega spektra niso tako jasno določeni, priporočila navajajo maksimalno število obsevanj med 230 in 250 v življenju bolnika.³¹

Pri parapsoriasisu ima iz teh razlogov prednost fototerapija UVB ozkega spektra z manjšo energijo žarkov in manjšim kancerogenim potencialom. Glede na kroničen potek te bolezni pa je tudi pri tej metodi fototerapije priporočljiva previdnost in omejenost števila fototerapij, ki so jih bolniki deležni v procesu zdravljenja, saj lahko bolezen traja desetletja. Potrebno je dobro vodenje dokumentacije o poteku zdravljenja s fototerapijo in redno pregledovanje celotne kože. Ob tem pa je potrebno pretehtati prednosti in tveganje za vsakega bolnika posebej, saj je tveganje za kožnega raka individualno različno, odvisno od tipa kože in življenjskih navad bolnika in izpostavljenosti sončnim žarkom tudi v prostem času.

Zaključek

S prispevkom smo želeli izboljšati seznanjenost zdravnikov s parapsoriasisom. Bolezen je težavna predvsem zaradi kroničnega poteka, ki pri mnogih bolnikih traja desetletja in zaradi možnosti prehoda v MF. Zaradi tega je pomembno, da bolezen zgodaj prepoznamo in bolnike redno spremljamo. Priporočljivo je vodenje bolnikov pri dermatologu. Uradnih smernic za zdravljenje parapsoriarze ni, predstavili pa smo naš način obravnave bolnikov kot primer dobre klinične prakse in podali priporočila za diagnosticiranje in zdravljenje.

Literatura

1. Brocq L. Les parapsoriasis. *Ann Dermatol Syph* 1902; 3: 433–68.
2. Burg G, Dummer R. Small plaque (digitate) parapsoriasis is an abortive cutaneous T-cell lymphoma and is not mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1995; 131: 336–8.
3. Kempf W, Burg G. Cutaneous Lymphomas. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler, eds. *Braun Falco's Dermatology*. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2009. p. 1496–8.
4. Wood GS, Reizner GT. Other papulosquamous disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 157–9.
5. Whittaker SJ. Cutaneous Lymphomas and Lymphocytic Infiltrates. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford: Blackwell; 2010. p. 57:57–57:58.
6. Ackerman AB. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an 'abortive' one, it must be mycosis fungoides! *Arch Dermatol* 1996; 132: 562–6.
7. Lambert WC, Everett MA. The nosology of parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 373–95.
8. Tomšič R, Južnič Šetina T, Mencinger M, Zagoričnik Opara B. Priporočila za obravnavo bolnikov s primarnimi kožnimi limfomi T. *Onkologija* 2010; 14: 6–10.
9. Mrowietz U. Papulosquamous Disorders. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler,

- eds. Braun Falco's Dermatology. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2009. p. 499–500.
10. Kalisnik M, Klun B, Sket D. Slovenski medicinski slovar. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2007. p. 734.
 11. Guilhou JJ. Katere bolezni izgledajo podobno kot luskavica? Psorinfo 2007. Dosegljivo 1.6.2013 s spletne strani: <http://www.psorinfo.si/Luskavici-podobna-obolenja.aspx?ID=3763>
 12. Zagoričnik B. Kožni limfomi. In: Kansky A, Miljković J, eds. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009. p. 277.
 13. Lindae ML, Abel EA, Hoppe RT, Wood GS. Poikilodermatous mycosis fungoides and atrophic large-plaque parapsoriasis exhibit similar abnormalities of T-cell antigen expression. Arch Dermatol 1988; 124: 366–72.
 14. Haeflner AC, Smoller BR, Zepter K, Wood GS. The differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis. Arch Dermatol 1995; 131: 321–4.
 15. Lazar AP, Caro WA, Roenigk HH, Pinski KS. Parapsoriasis and mycosis fungoides: The Northwestern University experience, 1970 to 1985. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 919–23.
 16. Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides. Am J Dermatopathol 1979; 1: 5–26.
 17. Woods GS, Tung RM, Haeflner AC, Crooks CF, Liao S, Orozco R, et al. Detection of clonal T-cell receptor γ gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). J Invest Dermatol 1994; 103: 34–41.
 18. Wong HK. Parapsoriasis – Overview of Parapsoriasis. Medscape Mar 2011. Dosegljivo 1.6.2013 s spletne strani: <http://emedicine.medscape.com/article/1107425-overview#aw2aab6b3>
 19. Simon M, Flaig MJ, Kind P, Sander CA, Kaudewitz P. Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic considerations. J Cutan Pathol 2000; 27: 57–60.
 20. Leloup P, Nguyen JM, Quéreux G, Saint-Jean M, Peuvrel L, Brocard A, et al. Predictive value of T-cell clone and CD13 antigen in parapsoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; doi: 10.1111/jdv.12212.
 21. Quéreux G, André-Garnier E, Knol AC, Imbert-Marcille BM, Dréno B. Evaluation of the role of human herpes virus 6 and 8 in parapsoriasis. Exp Dermatol 2009; 18: 357–61.
 22. Hu C-H, Winkelmann RK. Digitate dermatosis. A new look at symmetrical, small plaque parapsoriasis. Arch Dermatol 1973; 107: 65–9.
 23. El-Darouti MA, Fawzy MM, Hegazy RA, Abdel Hay RM. Hypopigmented parapsoriasis en plaque, a new, overlooked member of the parapsoriasis family: a report of 34 patients and a 7-year experience. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 1182–8.
 24. Kikuchi A, Naka W, Harada T, Sakuraoaka K, Harada R, Nishikawa T. Parapsoriasis en plaques: its potential for progression to malignant lymphoma. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 419–22.
 25. Altmeyer P. Parakeratosis variegata. Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin 2010. Dosegljivo 1.6.2013 s spletne strani: <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/>
 26. Kempf W, Dummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative conditions of the skin. Am J Clin Pathol 1999; 111 (1 Suppl): 84–93.
 27. Struton G. Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. In: Weedon D, ed. Weedon's skin pathology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 973–87.
 28. Jezeršek Novaković B. Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. Dosegljivo 16. 6. 2013 s spletne strani: http://www.onkoi.si/uploads/media/Doktrina_maligni_limfomi_2013.pdf
 29. Willemze R. Cutaneous T-Cell Lymphoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 2018.
 30. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrow-band UVB therapy for small plaques parapsoriasis and early stage mycosis fungoides. Arch Dermatol 1999; 135: 1377–80.
 31. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubing F, Le Maitre M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 3: 22–31.
 32. Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of non-melanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1278–84.
 33. Katz KA, Marcil I, Stern RS. Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma in psoralen + ultraviolet a light-treated psoriasis patients. J Invest Dermatol 2002; 118: 1038–43.
 34. Stern RS, Bagheri S, Nochols K. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 33–9.
 35. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 644–50.
 36. Hönigsmann H, Wolff K, Gschnait F, Brenner W, Jaschke E. Keratoses and nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy (PUVA). J Am Acad Dermatol 1980; 3: 406–14.
 37. Henseler T, Christophers E. Risk of skin tumors in psoralen- and ultraviolet A-treated patients. Natl Cancer Inst Monogr 1984; 66: 217–9.
 38. Henseler T, Christophers E, Hönigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA Study. Eight-year follow-up of 1,643 patients treated with PUVA for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 108–16.
 39. Cox NH, Jones SK, Downey DJ, Tuyp EJ, Jay JL, Moseley H, et al. Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy: results of an 8-year follow-up study. Br J Dermatol 1987; 116: 145–52.
 40. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. Br J Dermatol 1999; 141: 108–12.

41. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Pöikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 587–90.
42. Aubin F, Puzenat E, Arveux P, Louvat P, Quencez E, Humbert P. Genital squamous cell carcinoma in men treated by photochemotherapy. A cancer registry-based study from 1978 to 1998. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1204–6.
43. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1041–5.
44. Stern RS. PUVA follow up study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 755–61.
45. Bruynzeel I, Bergman W, Harteveldt HM, Kenter CC, Van de Velde EA, Schothorst AA, et al. 'High single-dose' European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1991; 124: 49–55.
46. Beani JC, Jeanmougin M. Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology. *Ann Dermatol Venereol* 2010; 137: 21–31.

Peculiarity of the cult of St. Fosca in Istria in Croatia – charisma coupling geophysical specificities of the ground

Posebnost kulta sv. Foske v Istri na Hrvaškem – karizma, združena z geofizikalnimi lasnostmi terena

Tatjana Čulina,¹ Ana Lesac,² Ante Škrobonja²

¹ *Teaching Institute of Public Health, Rijeka, Croatia*

² *Center for proteomics University of Rijeka, Croatia*

³ *Croatian Scientific Society for the History of Health Culture, Rijeka, Croatia*

Korespondenca/ Correspondence:

prof. Ante Škrobonja, M.D., Ph.D. Croatian Scientific Society for the History of Health Culture. Ul. Braće Branchetta 20, HR-51000 Rijeka. e: anteskrobonja@yahoo.com

Ključne besede:

ljudska medicina; religija; svetniki-zavetniki; sv. Foska; Istra; Hrvaška

Key words:

ethno medicine; religion; helper saints; St. Fosca; Istria; Croatia

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014; 83: 417–21

Prispelo: 29. maj 2013,
Sprejeto: 12. avg. 2013

Izvleček

Namen: Ugotoviti razširjenost in ohranjenost kulta sv. Foske, zavetnice proti različnim boleznim, v Istri (Hrvaška) s pomočjo hagiotopografske in hagiokronološke metode, ter osvetliti posebne povezave med kultom in njegovim glavnim svetiščem v majhni vasi Batvači pri Peroju.

Rezultati: Sv. Fosko častijo v sedmih istrskih krajih. V petih cerkvah, ki so posvečene tej svetnici, se nahajajo tri njene podobe in dva kipa, ki izvirajo iz 7. do 18. stoletja, ter ena relikvija iz 18. stoletja. Obstajal je nenavaden običaj, da so ljudje prinašali v svetišče v Batvačih kose oblačil, ki pokrivajo obolele dele telesa, da bi preprečili bolezen, jo ozdravili ali se s tem zahvalili svetnici, da je obolelega ozdravila. Glede na geofizikalne posebnosti tal menijo, da imajo znatno povečane emisije, ki so posledica tektonskih premikov, verjetno pozitiven vpliv na občutljive osebe, ki na ta način posredno potrjujejo tudi kult karizmatične osebe.

Zaključki: Prikazani primeri ohranjanja čaščenje kulta sv. Foske kot univerzalne zavetnice proti boleznim, kažejo na pomen hagioterapije in tradicionalnih metod zdravljenja v ljudski medicini. Kult sv. Foske je živ primer pomena, ki ga imajo svetniki-zavetniki v tradicionalni ljudski medicini.

Abstract

Aim: To determine the dissemination and preservation of the cult of St. Fosca, patron saint against various diseases in Istria (Croatia) using hagiotopographical and hagiochronological methods and to discuss specific relations between the cult and its main sanctuary in a small village Batvači near Peroj.

Results: St. Fosca is venerated in seven Istrian localities. Five churches that are dedicated to her keep three paintings and two statues of the saint, dating from the 7th to the 18th century, and one relic dating from the 18th century. There was a curious practice that people would bring pieces of clothing covering the sick body part to the sanctuary in Batvači to either prevent a disease, have it healed or offer thanks to the saint for having it healed. Considering the impact of geophysical specificities of the ground, it is believed that considerably increased emission as a consequence of tectonic movements probably exerts a positive influence on sensitive persons and in this way they indirectly affirm a cult of charismatic person.

Conclusion: Demonstrated examples of preservation of homage of the cult of St. Fosca as a universal patron saint against diseases point to a meaning of hagiotherapy and traditional methods of treatment in ethno medicine. The cult of St. Fosca is a vivid example of the importance of patron saints in traditional ethno medicine.



Figure 1: Piero Ferreri: Martyrdom of St. Fosca, oil on canvas, 1664. Church of St. Fosca, Vrsar. (Photo by A. Škrobonja)

Introduction

The tradition of venerating great many Christian saints as patrons against troubles and diseases seems to have survived for all these centuries in spite of the progress of medical science. About 150 of the patron saints have been attributed specific protective abilities for about eighty common diseases and symptoms and for 15 organs and related diseases.¹⁻³

One of them is the early Christian martyr St. Fosca, who has universally been worshipped as a patron saint against diseases afflicting a variety of body parts. The aim of our study was to investigate this cult in Istria,

Croatia, and see how it related to the local ethno medicine.

Methods

As in our earlier studies,⁴⁻⁹ we applied similar methods that include collection of data from general hagiographic literature¹⁰ and from local church history sources.^{11,12} Data were also collected from interviews with local pastors, worshippers, and pilgrims to the main sanctuary dedicated to St. Fosca in the Istrian village of Batvači near Peroj. All objects related to the cult were photographed (see Figures 1–3 below).

Short hagiography

St. Fosca was born in Ravenna around 235 to a rich pagan family. At the age of fifteen, she secretly converted to Christianity under the influence of her nurse Maura. When her parents found that out, they first tried to make her abandon her new religion, but when they realized that even threats would not make her change her mind, her father reported his unfortunate daughter and her nurse to the local prefect. In accordance with the then Emperor Detius' law that persecuted Christians, the prefect had the two of them arrested and brought to the court. The tradition has it that at the time of arrest soldiers could not carry out the order as they saw two angels beside the girls, who were there to protect them. Inspired by the divine sign, the two brave girls volunteered to face the court. They were tortured, executed by decapitation (Figure 1), and their dead bodies cast into the sea. The sea washed their bodies to the shores of Tripolitania in Africa, where they were buried by Christians, and their graves revered by pilgrims. Their relics were later carried to the island of Torcello near Venice, where a church was erected in the 12th century to honor the memory of St. Fosca.^{13,14}

The veneration of St. Fosca by the people of Istria

Given the close relations with Venice, the cult of St. Fosca soon took root in several

Figure 2: Statue of St. Fosca in the front of her church in the village of Batvači in the Deanery of Vodnjan. (Photo by M. Jelenić)



parts of Croatia, Istria in particular. Today, the cult of St. Fosca is venerated in seven Istrian localities.^{11,12} One village and five churches carry the saint's name. The churches treasure three of the saint's paintings, two statues, and one relic. For practical reasons, we will describe the sites in alphabetical order.

Batvači (a small village near Peroj) – Its Church of St. Fosca is a pre-Romanic basilica dating from the 7th century, expanded in the 12th, 15th, and 17th century, which is traditionally considered the main sanctuary of St. Fosca in Istria. For centuries it has been a place of pilgrimage of many worshippers, sick persons in particular, who would arrive even from distant places, inspired by the tradition of miraculous healings associated with that locality. The oldest record of healing from 1681 was made by Giacomo Filippo Tommasini, who was the bishop of Istria between 1642 and 1655.¹⁵ Our interviews with several Istrian priests have confirmed that the bishop's testimony lives in national legends to this day.

The procession of St. Fosca on February 13th is an occasion for the pilgrims to bring peculiar votive offerings to the place of worship. Most often, these are pieces of garment

or objects associated with a body part or organ that is ill or needs protection. A scarf is offered for headache, a waistcoat or a shirt for chest and back conditions, a belt for the low back pain, a ring for hand or finger conditions, and socks for conditions related to feet. The offerings brought before St. Fosca's altar are accompanied by a prayer to invoke the desired effect. Particularly impressive are the orthopedic devices made by common people – crutches, walking sticks, and wooden prostheses. Even though most of these votive offerings have been lost over time, their description has been preserved in the recollections of common people, according to which most were related to various aches, such as headache, arthritis, low back pain, rheumatic diseases, waist and stomach pain, and functional problems caused by diseases and injuries.

Until recently, the procession would follow an old painted statue of St. Fosca, of unknown origin, that would be taken from the main altar for the occasion. This practice has now been abandoned for safety reasons, and the statue is now kept in the parish church of St. Blase in Vodnjan, only seldom to be displayed before (Figure 2).¹⁶ The main altar of the church of St. Fosca now displays the saint's painting of a recent date made by Franjo Molnar.

Kanfanar – The parish church of St. Silvester, keeps an altar painting of St. Fosca, by unknown local artisan dating from the 18th century. It is placed beside the Mother of God (in the middle of the altar) and two other martyrs – St. Lucia (*patron saint of the eyes, sight, and eye diseases*) and St. Agatha (*patron saint of the breasts and nurses*).^{12,17,18}

Medulin – Until recently, the main altar of the Church of St. Fosca displayed a retable with a painting of St. Fosca and one of the fourteen holy helpers, including St. Blase (*patron saint against sore throat*). Unfortunately, St. Fosca's painting has been stolen and all trace of it lost.^{12,19}

Pomer – The main altar of the old church of St. Fosca displays a recently restored statue of the saint. Although the little church is closed for the best part of the year, it opens its doors during the traditional three-day fe-

Figure 3: Reliquiary with a vertebra of St. Fosca from 1732. Diocesan Museum of the Church of St. Blase, Vodnjan. (Photo by A. Škrobonja)



stivity of St. Fosca that includes a procession and a mass.²⁰

Vodnjan – One of the altars of the magnificent parish church of St. Blase (Sv. Blaž) displays the 17th century statue of St. Fosca (wood, polychromy,) brought over from the basilica in Batvači. The diocese museum within the church treasures a unique collection of relics belonging to 289 saints, including the 1732 reliquary with the vertebra of St. Fosca (Figure 3).^{21,22}

Vrsar – The Church of St. Fosca has recently been renovated, but it was originally built in the Renaissance and Baroque style of the 17th century. The church treasures a sacral collection that includes a 17th century oil on canvas »Martyrdom of St. Fosca« painted by Italian painter Pietro Ferrari in 1664 (Figure 3).^{12,17,23,24}

Žminj – The marble altar of a little church of St. Fosca from the 11th century displays a statue of the saint by unknown author.^{10,25}

Instead of discussion and conclusion

Truth, myth, or a tourist attraction? Christian cult? Alternative medicine?

Can the efficiency of treatment be diminished by rational explanations and can a disease be controlled by faith? Will the pilgrims who visit the church of St. Fosca achieve a different result, depending on whether they kneel with their head down or stand barefoot with their palms facing upwards? For example, why is that the church is built on a secluded place, instead in a village, like other churches? Common answer is: because it is built on the place where energy radiation from the ground improves human health. But if so, why isn't the whole willage built 300 meters further from its current location? Why isn't the local population objectively "more healthy" than other people? But then again, there are many who claim to have been cured in the church of st. Fosca, although none of this miraculous healing has been accepted by Vatican. Could it be just due to the lack of medical Commission? Do all unaccountable have an official stamp that they are – unaccountable?

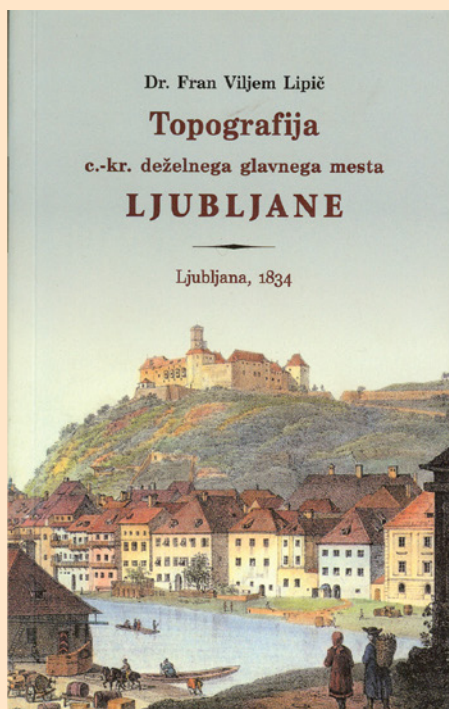
Characters whose cult is being worshiped, in ethical and psychological sense represent some character or psychological feature. Without that spiritual uniqueness, they would be "just another patient /injured person". However, it is reasonable to wonder whether indeed one (and only) man can heal someone just by the power of the Spirit? And if so, is it not possible that it is actually the healed person itself who is responsible for the whole process of inexplicable healings, and that the elements of cult worship only symbolically help channeling the power of thoughts? Does the above mentioned have anything to do with the power of the saint, or are geophysical forces that govern the area of the church responsible for all? Should, therefore, the pilgrims on pilgrimage habitat the Christian saint, or Mother Nature? And ... is it important in what people invest their emotions and hopes if they are multiply rewarded.

Many seemingly contradictory information regarding the cult worship of St. Fosca make it very unique and intriguing for a wide range of people: religious ones as well as skeptical; medically trained, and »alter-

native« ones. The inexplicability of certain events related to the cult worship of St. Fosca are undeniable. Who should they be attributed to? Creator? Geophysics? Or the power of the human mind?

References

1. Sterpelone L. I santi e la medicina—medici, taumaturghi, protettori. Cinisello Balsamo: Edizioni San Paolo, 1994, pp. 13–175.
2. Škrobonja A. Sveti od zdravlja (Patron Saints of Health. In Croatian). Zagreb: Kršćanska sadašnjost, 2004.
3. Zupanič Slavec Z. Svetniki—čudodelni zdravniki (Saints—miracle doctors. In Slovenian). Čas zgod narodop 1996; 32(2): 276–86.
4. Muzur A, Škrobonja A. Cult of St. Sebastian in Istria. Croat Med J 1998; 39(1): 77–81.
5. Škrobonja A, Muzur A, Čulina T. The cult of St. Lucia, patroness of the eyes: some examples from Croatian ethnomedical tradition—In occasion of 1700 years from her martyrdom. Int Ophthalmol 2004; 25: 37–41.
6. Škrobonja A, Muzur A, Jurdana S. Cult of St. Blasius, patron saint of throat sufferers and of otolaryngologists in Croatia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005; 69: 301–4.
7. Zupanič Slavec Z. Svetniki—čudodelni zdravniki. Čas. zgod. narodop., 1996; 32: 276–86.
8. Tomić D, Salopek I. Patron saints of mental illnesses with an overview of examples in Istrian ethnomedical tradition. Zdrav Vestn 2012; 81: 575–82
9. Fatović-Ferenčić S, Dürriegl MA. Za zubi pomoć—odontološki tekstovi u hrvatskoglagoljskim rukopisima (Za zubi pomoć—Odontological texts in Croatian glagolitic manuscripts. In Croatian). Acta Stomatol Croat 1997; 31: 229–36.
10. Jones TH. Patron saints index. Available at: <http://www.catholic-forum.com/saints>. Last accessed 20th August 2012.
11. Razović M. Ed. Vodič Crkve u Hrvatskoj (Guide to the Church in Croatia. In Croatian). Zagreb: I.t.d. d.o.o., 1996.
12. Bartolić M, Grah I. Ed. Crkva u Istri (Church in Istria. In Croatian). Pazin: IKD Juraj Dobrila, 1999
13. Schäffer J. Fusca (Foška) Ökumenisches Heiligenlexikon. Available from: <http://www.heiligenlexikon.de/BiographienF/Fusca.html>. Last accessed 20th August 2012.
14. Dugac Ž. Votivi svete Foške i zdravlje (Votivs of St. Fusca and health. In Croatian). Stud ethnol Croat 198/1999; 10/11: 63–74.
15. Petroni P. Memorie sacre e profane dell'Istria. Trieste: Typografia Gaetano Coana 1968., p. 295.
16. Personal communications from Mr. Marijana Jelenić, the pastor of Vodnjan, over several visits and tours of his parish during the period since 2009 until 2011.
17. Bralić V, Kudiš Burić N. Istria pittorica. Dipinti dal XV al XVII secolo Diocesi Parenzo – Pola. Rovigno–Trieste: Unione Italiana- Fiume, Università popolare di Trieste, 2005.
18. Personal communication from Mr. Anton Nižetić, the pastor of Kanfanar, 18 August 2012.
19. Personal communication from Mr. Ante Močibob, the pastor of Medulin, 18 August 2012.
20. Personal communication from Mr. Joel Catary, the pastor of Premantura, 18 August 2012.
21. Jelenić M. Galerija velikana (Gallery of the Greats. In Croatian). Vodnjan: Župni ured Vodnjan, 2004, p. 100.
22. Škrobonja A. Anatomska identifikacija relikvija svetaca—zaštitnika od bolesti u crkvi sv. Blaža u Vodnjaju. (Anatomical Identification of relics of disease patron saints kept in the Church of St. Blaise in Vodnjan. In Croatian). Medicus 2009; 18(2): 259–65.
23. Vrsar. Available from: http://www.istra.com/vrsar/povijest_spomenici.asp?j=eng&meni=povijest. Last accessed 20th August 2012.
24. Personal communication from Mr. Lino Zohil, the pastor of Vrsar, 18 August 2012.
25. Personal communication from Mr. Jordan Roviš, the pastor of Zminj, 18 August 2012.



Fran Viljem Lipič
Topografija c.-kr. deželnega glavnega mesta Ljubljane z vidika naravoslovja in medicine, zdravstvene ureditve in biostatistike

Faksimile: Fr. W. Lippich: Topographie der k. Provinzial-hauptstadt Laibach in Bezug auf Natur- und Heilkunde, Medicinalordnung u. Biostatik. Laibach 1834. Gedruckt bei Joseph Blasnik (v gotici)

Prevedla: Marjeta Kočevar

Uredila: Zvonka Zupanič Slavec

Strani: 404

Format: 130 mm x 210 mm

Vezava: Mehka vezava

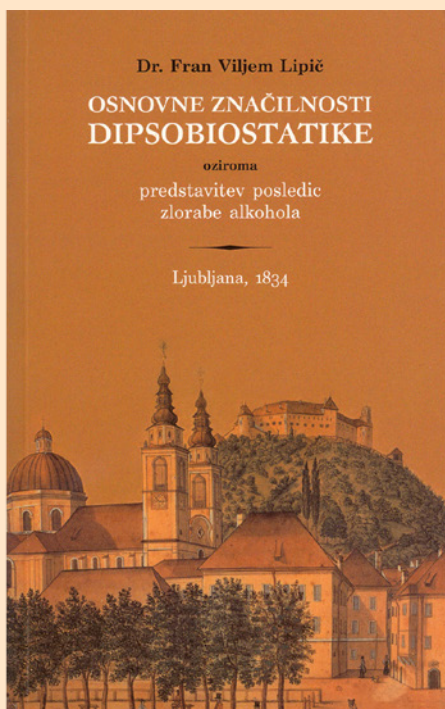
Leto izdaje: 2003

ISBN 961-91101-0-2

Cena: 35 €; naročila: zgmed@siol.net

Sinopsis

Lipičeva Topografija Ljubljane je temeljno topografsko delo o Ljubljani in življenju v njej iz prve polovice 19. stoletja. Popisuje vse takratno ljubljansko bitje in žitje. Je dragoceno delo, izhodišče za poznavanje lokalne zgodovine, geografije, etnologije. Prinaša številna naravoslovna spoznanja, od fizično-geografskih do botanično-zooloških in medicinskih. Topografija kaže tudi na izjemno humanistično širino in znanje njenega pisca. Enciklopedično izobražen učenjak je vpletel v to delo poleg lastnega znanja in 10-letnih ljubljanskih zdravniških izkušenj (1823-1834) tudi podatke najpomembnejših predhodnih raziskovalcev. Knjiga odlično združuje fizično in zdravstveno topografijo Ljubljane. Hkrati Lipič kot državljanihabsburške monarhije primerja spoznanja o Ljubljani in deželi Kranjski s tistim, kar je dotlej videl v Tatrach, kjer se je rodil, ter v študijskih letih doživel v Pešti in na Dunaju. Topografija je prijazno berljiva, saj iz nje vejejo avtorjeva predanost delu, mladostni žar, svežina duha in smisel za humor. Izpričuje delo genialnega človeka z železno voljo in pridnostjo, ki je zgodovinskemu spominu ohranil bogato védenje



o Ljubljani in njenih takratnih prebivalcih. Lipičevo delo je nepogrešljiva knjiga za širok krog izobražencev, ki si želijo približati odmaknjeni prostor in čas z misljo vrhunsko izobraženega Lipiča. Prevod spremljajo spremne študije domačih in tujih strokovnjakov.

Fran Viljem Lipič
Osnovne značilnosti dipsobiostatike

Oziroma na podlagi zdravniškega opazovanja nastala politično-statistična predstavitev posledic zlorabe alkohola, ki se odražajo na prebivalstvu in življenjski dobi

Faksimile: Grundzüge zur Dipsobiostatik oder politisch-arithmetische auf ärztliche Beobachtung gegruendete Darstellung der Nachteile welche durch den Missbrauch der Geistigen Getränke in Hinsicht auf Bevölkerung und Lebensdauer sich ergeben. Laibach: Korn, 1834

Prevedla: Marjeta Kočevar

Uredila: Zvonka Zupanič Slavec

Strani: 420

Format: 130 mm x 210 mm

Vezava: Mehka vezava

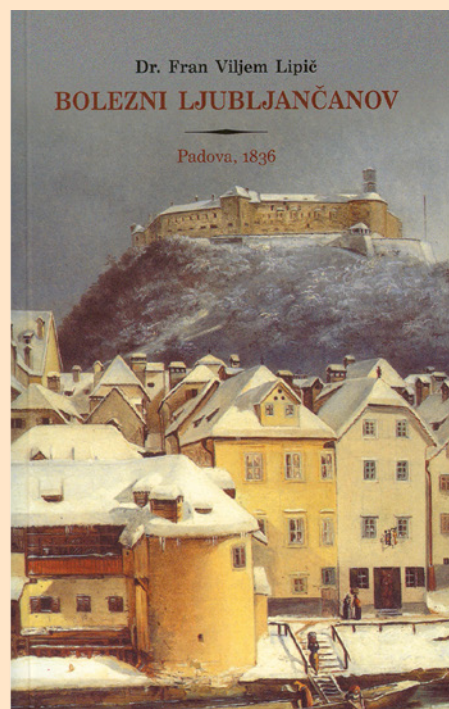
Leto izdaje: 2005

ISBN 961-6500-84-8

Cena: 20 €; naročila: zgmed@siol.net

Sinopsis

Dipsobiostatika je izvirno pionirsko protialkoholno znanstveno delo, globoko prežeto z avtorjevo ustvarjalnostjo in humanostjo. Ob problemu, spremljanem v vsakdanji praksi, je ustvaril metodološko čvrsto klinično raziskavo, podkrepjeno s skrbno izbranimi podatki o preiskovancih in epidemiologiji alkoholizma. Raziskava je nadgrajena s kritično presojo, tehtno analizo in jasnimi sklepi. Z njo je Lipič oral protialkoholno ledino. V štiri leta trajajoči klinični raziskavi je Lipič spremljal 200 alkoholikov in dokazal, da pogostejše zbolevaljo, se manj uspešno zdravijo ter so socialni, zdravstveni in ekonomski problem družbe. Postavil je prvo znano klasifikacijo alkoholizma, ga opredelil kot bolezen, za zdravljenje predlagal ustrezne ustanove in



ukrepe, ki so še danes aktualni, in statistično predstavil njegove škodljive posledice. Delo velja za prvo znanstveno protialkoholno razpravo v svetovni literaturi. Predstavljeno je v prevodu, ponatisu in s spremnimi študijami uveljavljenih domačih in tujih strokovnjakov.

Fran Viljem Lipič
Bolezni ljubljančanov

Bolezni Ljubljančanov, ki jih je leta 1828 opazoval Fran Viljem Lipič, doktor medicine, poprej zdravnik ordinarij mesta Ljubljana, sedaj na univerzi v Padovi redni profesor medicinske prakse.

Faksimile: Morbi Lubeanorum, anno 1828 observati a Fr. Guil. Lippich, M. D., urbis Lubeanae antehac physico ordinario, Nunc in universitate Patavina praxeos medicae prof, P. O. Patavii, Typis Cartallier. MDCCCXXXVI

Prevedel: Matej Hriberšek

Uredila: Zvonka Zupanič Slavec

Strani: 418

Format: 130 mm x 210 mm

Vezava: Mehka vezava

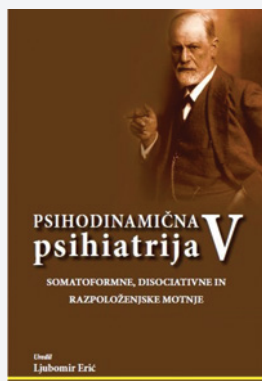
Leto izdaje: 2007

ISBN 978-961-254-001-2

Cena: 16,50 €; naročila: zgmed@siol.net

Sinopsis

Lipič je v Boleznih Ljubljančanov popisal svoje bolnike, ki jih je zdravil v letu 1828. Delo je kronološko urejeno po mesecih in širše obravnavano po letnih časih. Takrat mladi zdravnik je imel za sabo prvih 5 let zdravniških izkušenj in je bil veren naslednik hipokratične medicine. Zato je boleznim pripisoval pomemben vpliv vremena in zunanjih okoliščin, prav tako tudi prehrani. Po vsebini sodi med maloštevilna dela, ki so dragocena tudi v mednarodnem prostoru, ker neposredno odraža takratno stanje zdravstva, bolezni in njihovega preprečevanja, zdravljenja in rehabilitacije bolnikov. Hkrati iz skoraj 200 bolezenskih slik, ki so popisane, lahko razberemo takratne higienske razmere, navade v prehrani, stanje prosvetljenosti in velikokrat tudi revščino takratnih prebivalcev. Prevod spremljajo spremne študije domačih in tujih strokovnjakov.



Založba:
Hermes IPAL

Kraj in letnica izdaje:
Ljubljana, 2012

Vezava:
mehka

Obseg:
640 strani

Format:
15 cm x 23 cm

Jezik:
slovenski

Cena:
47 €

Ljubo Erić in sodelavci

Psihodinamična psihiatrija

V. knjiga: somatoformne, disociativne in razpoloženske motnje

Ocene V. knjige *“Psihodinamične psihiatrije”*: somatoformne, disociativne in razpoloženske motnje se lotevam kar se da sproščeno. Prispeval sem uvodno besedo in pred tem podrobno proučil njena poglavja. Po vsebini jo razdelim na dva velika sklopa. Prvi sklop je *nevrotičnost* s somatoformnimi in disociativnimi motnjami. Drugi sklop pa zajema obsežno področje *motenj razpoložanja*, ki svoj vrh dosegajo v bipolarnih motnjah in njenih variacijah.

Razkrivanje somatoformnih in disociativnih motenj, predvsem pa njihovo zdravljenje, v prvi vrsti vodi prek dinamike duševnosti in njenih zakonitosti. Bioloških podatkov je še (pre)malo. Izogibamo se žargonskim izrazom, kot je bil izraz *histerija*, kljub njihovi zapeljivosti in tudi občasni uporabi v knjigi. Čas je že, da se tudi s primernejšimi besedami upiramo stigmatizaciji oseb z duševnimi motnjami. V predvideni ameriški klasifikaciji napovedujejo še enostavnejši poseg v terminologijo, torej kar “motnjo s telesnimi simptomi” (*angl.* somatic symptom disorder). Dobro znano je, da gre pri somatoformnih motnjah za pretvorbo “duševnega” (spet ponavljam definicijo, tj. *dejavnost možganov, ki omogoča stik s svetom in samim seboj*) v “telesno”. Konverzija, torej “pretvorba,” se po obsežnem proučevanju somatoformnih pojavov uveljavlja na celoti telesnega: tj. na senzoričnem, senzibilnem in motoričnem področju.

Še pred temi “veliki konverzivnimi simptomi” nas knjiga opozori na *somatizacijsko motnjo*, in sicer v širokem razponu od glavobola do menstruacijskih težav, kar vse že v zgodovini poznamo kot Briquetovo bolezen. MKB-10 pozna tudi *somatoformno avtonomno disfunkcijo* z obsežno simptomatiko, od katere spominjam na pogosto “srčno nervozo” (sindrom da Costa). Pri njej je treba postaviti mejo s psihosomatskimi boleznimi, pri čemer nam je na bolnikovi strani v oporo prisotnost nesposobnosti za čustveno doživljanje. Pojav imenujeta Peter Sifneos

in John Nemiah “aleksitimija” (zadrževanje čustev).

Konverzivno motnjo predstavljajo dramski, že na začetku poudarjeni telesni simptomi brez očitne organske podlage. Zgodovina iskanja njihovega izvora je raznovrstna. Dolgo časa se je ustavljala pri Freudovi razlagi njihove seksualne, zlasti ojdipske etiologije. Te marsikdaj ni mogoče zanikati, je pa v sodobnosti opazen premik k uveljavitvenemu in samopotrjevalnemu ravnanju osebe, ki privede do konfliktnosti in oviranosti. Zato konflikt najde razrešitev v tipičnem konverzivnem pojavu. Teh ne kaže v podrobnostih naštevati, zanje bi našli vzporedne opise v nevrološkem in še kakšnem drugem učbeniku, le da so vzroki zanje psihogeni. V terapiji velja načelo, da terapevt skupaj s pacientom in z njegovo pomočjo doume psihološki in interpersonalni kontekst, v katerem so se pojavili posamezni simptomi (Lipsitt in Starčević) in tako terapevtsko tudi ravna. Že več kot sto let se uporablja hipnoterapija, čeprav se njena učinkovitost ni sistematično raziskala. Pri posamezniku lahko pretresljivo hitro prekine npr. paralizo udov ali psihogeno afonijo.

Odnos do somatizacije se spreminja, a ne le iz strokovnih razlogov. Zlasti “veliko” konverzivno simptomatiko s paralizami udov in konvulzijami na motoričnem področju, vključno z omedlevicami in kratkimi izgubami zavesti, so tolikokrat parodirali v gledaliških predstavah in romanih, pozneje zelo radi tudi v filmih, da se je postopoma prenehala pojavljati. Somatizacijski pojavi seveda niso izginili, so le bolj subtilni in bolj težko (tudi diferencialno-diagnostično) prepoznavni. Opazen je premik k celostnemu vedenju in osebnosti, ki se zato upravičeno poimenuje *konverzivna osebnost*.

Splošen (vprašljiv) odnos do psihogeneze ima svoj odmev tudi pri terapevtih, v kontratransfernih obrambi. Neredki psihoterapevti se bolnikom s somatoformnimi (in disociativnimi) motnjami izogibajo. Toda razumevanje konverzivnosti je bilo in je še vedno temeljno spoznanje za psihoanalizo in poznejše dinamične ter tudi vedenjske psihoterapije.

Do enakih transfernih in kontratransfernih premislekov smo upravičeni tudi pri so-

matofornni bolečinski motnji. Tu se pogosto bolnik in psihoterapevt razideta ob trpkem spoznanju, da bo bolnik raje izbral kirurško pohabo telesa, ker mu ne uspeva uvid v njegovo konfliktno govorico, izraženo v (psihogeni) bolečini.

Pred enakimi ovirami smo, ko poskušamo pomagati bolniku s *hipohondrijo*. Strah bolnika, da je zbolel za neko hudo boleznijo, je močnejši od družbenega predsodka, da gre pri njem le za "namišljeno bolezen". Soglašati je mogoče z V. Starčevićem, da redki zdravniki zdržijo pritisk bolnika s hipohondrijo, še zlasti, če jih bolniki razvrednotijo sami ali kar s celotnim orkestrom znancev in sorodnikov.

Malo ob robu somatizacijskih pojavov je *dismorfobija*, tudi *dismorfna motnja telesa*, ki pomeni pretirano zaposlenost z namišljeno telesno pomanjkljivostjo. Morebitna obstoječa, a neznatna telesna anomalija bistveno poveča zaskrbljenost osebe. V psihogenezi ljudi preplavljajo splošni in kulturološki pritiski glede "lepote telesa". Psihoterapevti smo pri tem po večini nemočni, če ni mogoče doseči sodelovanja z estetskimi in plastičnimi kirurgi in njihovega razumevanja za psihično naravo te motnje.

Disociacijo obravnavamo v poglavju psihodinamične psihiatrije "kot centralni dinamični mehanizem" (L. Erić). Spoznavamo jo v najtesnejši povezavi s travmo kot odločilnim razlogom za razkroj običajnega duševnega delovanja, zaradi katerega se človek za krajši ali daljši čas odtuji svojemu spominu, okolici in tudi samemu sebi. Lahko bi rekli, da je disociacija *reakcija na travmo* in jo zato nekateri upravičeno uvrščajo v simptome akutne stresne reakcije ali posttravmatske stresne motnje.

Raziskovanje vzrokov za disociacijo je pri dinamično usmerjenih raziskovalcih ves čas v senci konverzije. Samostojno se v zvezi z njo kopičijo duhovite besede in opisi, pri tem pa ni nobene besede o povezavi teh pojavov z delovanjem možganov, seveda v travmatskih pogojih. Erić bežno omenja splošno nagnjenost človeštva do hipnoidnosti v različnih stopnjah, pri nevrobioloških teorijah pa se zateče le k porušenju celostnosti selfa, kar je spet dinamični pojav. Nevrobiološko bi morali opozoriti na pomik delovanja mo-

žganov v zaščitno, pozneje čezmerno inhibicijo (I. P. Pavlov), torej duševno spremembo, ki jo lahko opazimo celo v kliničnih okoliščinah. Raziskovanja v tej smeri še čakajo na raziskovalce. Morali bomo ostati pri fenomenologiji: *disociativni amneziji*, *disociativnih fugah*, v *motnji identitete* ter pri *depersonalizacijskih* in *derealizacijskih* pojavih.

Vsi ti pojavi niso neznanka za psihoterapevtsko prakso. Množično jih je zaznati v posebnih življenjskih okoliščinah posameznika ali skupine ljudi v vojnih in povojnih razmerah. Na kriminološkem področju se občasno ne moremo izogniti disociativnim pojavom, kot je psihogena amnezija (z veliko previdnosti zaradi morebitne simulacije), pa psevdodemenci in Ganserjevem sindromu. Vojne puščajo hude sledove. Kot mlad psihiater sem se zaradi posebnih delovnih okoliščin kar pogosto srečeval s t.i. "jurišnimi napadi" nekdanjih borcev kot disociativnemu pojavu iz vojne in njenih posledic (Hugo Klajn je govoril kar o "ratni nevrozi Jugoslovena"). V najnovšem dogajanju so huda doživetja pri nekaterih beguncih iz Bosne sprožila disociativno vedenje kot fugo, trans in motorični nemir, ki je nehote spominjal na indonezijski amok, znan le iz literature. Zdravljenje se umešča v odgovarjajočo fazo travmatskega doživljanja, upošteva podoživljanje travmatskega dogodka in končno predvideva prehod v fazo razrešitve in reintegracije. Pri posameznikih lahko uporabimo hipnozo kot pomožno sredstvo zdravljenja, zdravila pa le kot podporo psihoterapevtskim prizadevanjem.

Disociativna motnja osebnosti, za katero je "značilna prisotnost dveh ali več posameznih identitet ali stanj osebnosti (Erić)" je v naših razmerah (popolna) neznanka. Po literaturi je veljalo, da je ta motnja skoraj specifična za populacijo ZDA. Veliko pozornost so ji posvetili v romanih, kriminalnih zgodbah, še posebej v dveh, treh meni znanih filmih. Nekaj opozoril je tudi pri slovenskih psihiatrih (M. Židanik), kar ima svojo veljavo, saj so motnje človekovega uma univerzalne. V knjigi je terapevtski program za to motnjo podrobno izdelan v več fazah. Aktualen bi bil, če in ko se bodo naši terapevti srečevali s to vrsto motnje.

Nič pa nam ni tuj morebitni psihogeni izvor *derealizacije* in *depersonalizacije*. Vselej smo postavljeni pred diferencialno-dia-gnostično odgovornost. Spremenjeno doživljanje selfa kot osnove za depersonalizacijo in doživljanje nepristnega okolja kot derealizacijo je tipično možna pri nekaterih osebah, sposobnih konverzije in/ali v izjemnih travmatskih okoliščinah. Takrat se taka vrsta doživljanja razlikuje od pogostih pojavov depersonalizacije in derealizacije pri shizofreniji ali shizotipski osebnostni motenosti.

Sklop *motenj razpoloženja* zavzema polovico V. knjige. Njihov pomen res zahteva takšno obsežnost, vendar po vsebini in obsegu presega ustrezno poglavje v standardnem učbeniku psihiatrije. Srečali se bomo z *veliko depresivno motnjo*, *distimično motnjo*, *bipolarno motnjo tipa I in II* in *ciklotimno motnjo* (ali motenostjo). Dodane so še motnje razpoloženja iz zdravstvenih razlogov in tiste, ki jih povzročijo psihoaktivne substance.

Zaustavljamo se najprej pri razumevanju depresije na splošno, pri čemer ne izpuščamo manije, saj je z depresijo dinamično in organsko povezana. V razlagi njene etiologije so se kosali pomembni dinamični psihiatri in psihologi. Prvi je bil Karl Abraham, ki je nastanek depresije povezoval z oralno fazo razvoja, torej z obremenjujočimi postopki pri hranjenju. Melania Klein je otrokovo odtegnitev od dojke ali njeno izgubo povezovala z njegovim prehodom v depresivno fazo razvoja, Rene Spitz pa je govoril o anaklitični depresiji, (*gr.* anaklinen ali položiti "v jaslice," kot pravi Sv. pismo), ko se otrok ločuje od tesne povezanosti z materjo. John Bowlby je opazil, da otroci ob ločitvi od matere razvijejo strah in občutja žalosti. Vsem teoretikom je skupno spoznanje o pomenu izgube za razvoj depresije, pa tudi nezavedne agresije do tistih, ki so jo povzročili, ter prizadetost lastnega narcisizma s spraševanjem, kako se je moralo "prav njemu to zgoditi". Erić na tem mestu dinamičnemu ne zoperstavi biološkega, recimo, v aktivnosti tipičnih neurotransmitorjev (to s sodelavko stori pri razlagi bipolarnе depresije), čeprav je prihodnost razumevanja in zdravljenja v prepletanju obeh pristopov.

Govori o samomoru, ki preži v ozadju razmišljanj vseh bolnikov s hudo depresijo.

Tragično je, da se samomorilni poskus ali celo samomor uresničita ob izboljšanju bolnikove motorike (z antidepresivi ali brez), žalostna razmišljanja pa še vztrajajo. V knjigi ni govora o "razširjenem suicidu", ko bolnik potegne v smrtni krog svoje najbližje, morda najbolj ljubljene. Res je, da pojav sodi v razlago forenzične psihiatrije, a se mu v dinamični psihiatriji ne kaže izogniti. Pri zdravljenju opozarja Erić na splošno sprejeto stališče psihoterapevtskega povezovanja z ustreznim zdravilom. Kljub znanstveno utemeljenim primerjanjem različnih postopkov naj velja Erićeva ugotovitev: "Za zdaj ni zanesljivega načina za opredelitev, katero zdravljenje je treba uporabiti pri katerem bolniku. Menimo, da tako antidepresivna zdravila kot psihoterapija delujejo tako, da razvozljajo vozle, v katerem žalost in negativno razmišljanje samo krepi drug drugega."

O veliki depresivni motnji je po teh besedah težko povedati še kaj pomembnejšega. Etiološko se oziramo h genetiki in konstituciji, celo sociokulturni in sezonski vplivi niso zanemarljivi. Epidemija bolezni je obsežna, med 8 % in 20 %, v številkah okoli 500 milijonov ljudi. V klinični sliki vodijo simptomi od depresivnega razpoloženja, strahu pred življenjem, do maligne žalosti ter včasih psihotičnega doživljanja z blodnjami in – redkeje – halucinacijami. Temu primerno je zdravljenje z zdravilom in po preudarku z izbrano psihoterapijo. Pri depresiji, ki se ne odziva na zdravila in psihoterapijo, še vedno z uspehom uporabljajo elektrokonvulzivno zdravljenje.

Velika depresivna motnja se po pravilu ponavlja v več naslednjih epizodah. Med njimi je bolnik lahko klinično zdrav ali pa ima znake in simptome *distimije*. Ta je lahko tudi samostojna bolezen. V njej prevladuje stalnejše depresivno razpoloženje z nekaterimi spremljajočimi nevšečnostmi, kot so motnje spanja.

Razpravo o *bipolarnih motnjah razpoloženja* začenjata L. Erić in Ivana Timotijević z obsežno razlago biokemičnih teorij, za katere je najti podlago v organizaciji možganov, delovanju transmitorjev, hormonov in imunskega sistema. Podatke črpata iz literature. Klinika poučita o izvoru motenj,

vendar bo zanj še vedno uporabno tisto, kar izvira iz opazovanja in sprejemanja bolnika ter njegove bolezni. Znanost daje oporo farmaceutskim laboratorijem, ki nas opremljajo z zdravili in ki učinkovito posegajo v biokemično delovanje možganov. V zdravljenju je poznana vloga noradrenalina, serotonina in dopamina ter njihovo delovanje po načinu inhibicije ponovnega privzema. Tudi za vse psihoterapije in njihove (nepotrebne) modifikacije veljajo objektivna merila, da so sprva vsi možganski procesi nezavedni in da je mogoče vanje posegati z odgovarjajočim obvladovanjem zavesti, še posebej s trudom za ozaveščanje.

Klinično prakso bolj spodbujajo odkritja iz družinskih študij, študij enojajčnih in dvojajčnih dvojčkov ter posvojenih otrok, ki na kratko izzvenijo v ugotovitev, da bolezen v visokem odstotku poteka v družinah. Na kromosomih so poskušali odkriti ustrezna genska mesta, vendar so se v raziskavah ta izkazala kot dojemljiva tako za shizofrenijo kot za bipolarno motnjo.

Razmišljanja mnoge vodijo k duhovitim zaključkom o nujni vlogi žalosti in veselja v človekovem razvoju. Pojasnjevali naj bi tudi dvojico depresija/manija. Vendar je za klinika kot pribito, da gre za bolezen, ki jo na eni strani označuje maligna žalost, na drugi – pri spremembi faze, ali samostojno – “maligna” sreča.

Pri opisu je “cikličnost” (bolezen nikoli ne poteka v tipičnih ciklih!) zamenjala “bipolarnost” in s tem tudi izvorno pojmovanje “manično-depresivne psihoze”.

Bipolarna motnja tipa I najde v svojem ospredju eno ali več maničnih epizod. Ker so v njenem poteku možnosti za obdobja depresivnega razpoloženja ali celo velike depresivne motnje, je kljub ponavljajočim se maničnim epizodam upravičena njena “bipolarnost”. Opis bolnikovega vedenja v manični fazi je vedno skoraj poetičen in tako je tudi pri obeh avtorjih. V klasifikacijah in opisih zamolčijo morebitno jezavost bolnika, močno obremenjujoče in nevšečno vedenje, ki poslabšuje bolezen v njenem psihotičnem poteku, skupaj s “maniformnimi” blodnjami.

Bipolarno motnjo tipa II je mogoče predstaviti z eno ali več velikimi depresivnimi

epizodami in vsaj z eno hipomanično epizodo. Depresija se izrazi v kontinuumu od blage oblike do najhujše, kot je depresivni stupor. Posebno težavo predstavljajo tisti, ki so v depresivnem stanju hudo nemirni (agitirana depresija). Bolniki iz tega diagnostičnega okvira kažejo večjo nagnjenost k cikličnosti (dejansko menjavanju faz); izjemoma je prehajanje iz faze v fazo izredno hitro, v nekaj urah ali v enem dnevu (“hitro cikliranje”). Ne zgolj teoretično, pač pa kot izjemen terapevtski premislek pomeni za zdravnika uporaba antidepresivov in njihov vpliv na potek bolezni ter njihove, tudi nevarne ali vsaj neželene pojave. Zato pomeni zdravljenje bipolarnosti eno najbolj kočljivih psihiatričnih opravil (L. Erič in Ivana Timotijević).

Mnogo razlogov je, da *ciklotimijo*, eno od osebnostnih motenosti, uvrstimo med motnje razpoloženja. Pomeni njeno blago in kronično nestabilnost, s številnimi obdobji potrtosti, ki se menjajo s stanji razdražljivosti, celo jezavosti ali pretiranega veselja s povečano dejavnostjo in podjetnostjo. Nihanja razpoloženja naj bi bila samostojna, nepovezana z življenjskimi dogodki. V uvodni besedi sem poudaril družbeni vidik te motenosti: bolj na očeh so postali tisti, ki s hipomanično ali vsaj bolj izraženo čustveno motenostjo (“hipertimnostjo”) vstopajo v družbeni prostor in se ob zmanjšani odgovornosti s pomočjo denarnih spekulacij sodobnega sistema želijo okoristiti na škodo številnih ljudi, ki se znajdejo v njihovi “podjetnosti.” V podobnem smislu o nekaterih osebah s ciklotimijo poroča tudi avtorica poglavja Mirjana Erič. Taki ali podobni razlogi lahko privedejo posameznika k terapevtu ali, kar je huje, v oceno sodnega izvedenca psihiatra.

Poglavje “*Depresija in manija pri otrocih in mladostnikih*” je napisala Vida Rakić-Glišić. Izhaja strogo iz kliničnih dinamičnih osnov, ki v razvoju otroka že upoštevajo njegov prehod v depresivno fazo. V nadaljnjem se ustavlja pri anaklitični depresiji Reneja Spitzja, da bi poudarila nujnost čustvene naslonitve otroka na mater in opozorila na posledice njene izgube. Adolescenca predstavlja poseben pretres, ko se trgajo dejanske ali simbolično znane povezave in mladostnika

preplavlja anksioznost zaradi ločitev. V tem vrenju že otrok, posebej še mladostnik, pokaže pomik proti pravi depresiji preko različnih psihosomatskih stanj (disertacija dr. Sabine Bertoncelej Pustišek) in preko občutij neljubljenosti in podcenjevanja. V težavah naj bi mu pomagali ali pa "mu rečemo, da ne moremo storiti ničesar" (V. Rakić-Glišić). Najresnejši problem tega obdobja sta seveda samomorilni poskus in samomor. Do tega vodi sovraštvo do telesa, kar pomeni pač do seksualno živega in zrelega telesa. V istem smislu bi lahko razumeli dekleta, ki v adolescenci ne jedo. Ne želijo odrasti, ne želijo se srečati z grozo odrasle seksualnosti ali z grozljivimi čustvi, ki jo spremljajo.

Skladno s stališči M. Klein in njene šole tudi avtorica gradi svoj terapevtski pogled na tipičnih obrambnih mehanizmih, kot so razcep, projekcijska identifikacija in disociacija. Naštevava pojave vedenja, od motenj hranjenja do odvisnosti od drog, izostajanja od pouka, poskusov samomora ... Še en pojav spremlja mladostniško patologijo: "manične obrambe." S svoje strani bi govoril o pojavih povečevanja samega sebe (samoveličja). S temi obrambami mladostnik olajša intenzivno anksioznost, ki izhaja iz seksualnih in agresivnih teženj. Veliko tega je del razvoja, povečevanje samega sebe pa podpira tudi adolescentna kultura. Okrepitve opisanega vedenja ali pa njegova ublažitev so odvisne od vloge superega, kot radi poimenujemo notranje kontrolne mehanizme človekove vesti in moralnosti. Mladostnik se brani pred temi pritiski. Ohranja vsemogočne fan-

tazije kot obrambo pred sprejemanjem notranje stvarnosti (D. W. Winnicott).

Dva prispevka v knjigi govorita o terapevtskem pristopu k maničnodepresivni bolezni in drugim pojavom te vrste. Prvega je L. Erić zasnoval na najboljših načelih in izkušnjah dinamičnih psihoterapij. M. Popović kot drugega predstavlja "kognitivno-vedenjsko (psiho)terapijo razpoloženskih motenj". Pohvalim ga, ker se je zapisal psihoterapiji, čeprav le v oklepaju. Nekateri v tej skupini terapevtov s "psihičnim" ne želijo imeti opravka. Predstavitev te (psiho)terapije je obsežna in vključuje tudi razlago sheme A. Becka o povezavi zgodnjih stresnih dogodkov, okolja, negativnih misli in čustev, vedenja in fiziologije, ki jo je ta kot uspešno uvedel v terapijo depresije.

Knjigo zaključuje poglavje o zdravljenju razpoloženskih motenj z *zdravili*. Ne nasprotuje psihodinamičnemu pogledu na svet duševnih motenj, saj mora biti ta pogled vselej celosten, integrativen. V njem imajo zdravila svoje mesto.

Vzporedno z nekaterimi kritičnimi premisleki je treba na koncu poudariti, da knjiga prinaša nove poglede in bogati že znane. Slovenska psihiatrija in psihoterapija z njo dobivata nove spodbude in se neposredneje vključujeta v zdravstveno kulturo dveh narodov.

Miloš F. Kobal

In memoriam


**prim. dr. Vladimir
Dugački, dr. med.**

(1939–2014)

Po dolgi in težki bolezni je 11. marca 2014 v 76. letu starosti preminil Vladimir Dugački – oftalmolog in zgodovinar medicine. V hrvaškem medicinskem zgodovinopisju bo zapisan kot raziskovalec zgodovine medicine, predvsem zgodovine oftalmologije, in po zanimanju in rezultatih na področju medicinske enciklopedistike in leksikografije.

Rojen je bil 26. februarja 1939 v Zagrebu, kjer je leta 1957 zaključil Klasično gimnazijo in v letu 1964 študij medicine. V študentskih letih je bil aktiven član Kluba demonstratorja (od leta 1959), član Kluba narodnega zdravlja »Andrija Štampar« (od leta 1960) in član uredništva študentskega časopisa *Medicinar* (prav tako od leta 1960), pri katerem je bil v letih 1963–64 tudi glavni urednik.

Po odsluženem vojaškem roku in opravljenem obveznem zdravniškem stažu je bil v letih od 1966 do 1969 asistent na Inštitutu za zgodovino naravoslovnih, matematičnih in medicinskih znanosti takratne Jugoslovanske akademije znanosti in umetnosti. Hkrati je bil tudi pomočnik asistenta Katedre za histologijo in embriologijo Medicinske fakultete v Zagrebu. Nato je deloval kot zdravnik na oddelku za nujno medicinsko pomoč. V letih 1972–75 je specializiral oftalmologijo na Kliniki za očesne bolezni Klinično-bolnišničnega centra v Zagrebu, kjer je bil zaposlen do upokojitve v letu 2004 in bil vodja Ambulante za otroške očesne bolezni. Primarij je postal leta 1985. Na Kliniki je dal pobudo za ureditev muzejske zbirke o zgodovini oftalmologije, na podiplomskem študiju iz oftalmologije pa je predaval predmet Oftalmološka terminologija.

Že v študentskih letih se je ukvarjal z zgodovino medicine, še posebej oftalmologije, zgodovino zagrebških bolnišnic in drugih zdravstvenih institucij, medicinsko publicistiko, zlasti leksikografijo in terminologijo, s poudarkom na prispevku hrvaških zdravnikov k medicinski znanosti in praksi. Bil je dolgoletni tajnik, od leta 2000 pa tudi

predsednik Hrvaškega društva za zgodovino medicine pri Hrvaški zdravniški zbornici.

V Hrvaški zdravniški zbornici je bil predsednik njihovega častnega razsodišča Podružnice Zagreb in član uredniškega odbora ter tajnik strokovnega glasila zdravništva *Lječničkog vjesnika*. Bil je član uredništva: *Acta ophthalmologica Iugoslavica*, *Ophthalmologica Croatica*, *Lječničke novine*, glasila KBC *Naše novine*, *Acta medico-historica Adriatica* in časopisa zagrebške Medicinske fakultete *mefhr*. Od leta 1974 je bil član *Société Internationale d'Histoire Médecine* in *Julius Hirschberg Gesellschaft für Geschichte der Augenheilkunde*. Udeležil se je Poletne šole iz zgodovine bioloških znanosti v Ischiju, sodeloval pa je tudi na mnogih domačih in mednarodnih znanstvenih srečanjih iz zgodovine medicine.

Pri Jugoslovanski akademiji znanosti in umetnosti je skupaj z M. D. Grmekom objavil III. zvezek *Hrvatske medicinske bibliografije, knjige 1919–1940* (Zagreb, 1984).

Bil je sodelavec Leksikografskega zavoda »Miroslav Krleža«, podjetja »Pro lexis« in drugih založniških hiš pri več leksikografskih izdajah, zato velja za enega vodilnih hrvaških medicinskih leksikografov. Bil je eden od urednikov *Hrvaškega biografskega leksikona* in 2. izdaje ter dopolnilnih zvezkov *Medicinske enciklopedije*. Leksikografsko delo je nadaljeval v knjigi *Iz lječničke povjesti* (Split 1988, skupaj z Š. Jurišićem). V njej sta opisala številne pomembne zdravniške, priloženi so podatki o ulicah Zagreba in Splita, poimenovanih po priznanih in zaslužnih zdravnikih, podatki o slovensko-hrvaških medicinskih povezavah, nekaterih zdravniških nazivih in o prvih sanatorijih na slovanskem jugu. Kot eden najpomembnejših hrvaških leksikografov je pisal o priznanih Zadrčanih (31 gesel) in Trogirčanih (15 gesel), v drugih člankih pa je pisal o pomembnih zdravnikih iz Požege in Like. V številnih delih se je ukvarjal z različnimi vidiki medicinske terminologije, še posebej hrvaškega medicinskega izrazoslovja.

Sodeloval je pri izdelavi *Enciklopedijskega slovarja humanega in veterinarskega izrazoslovja* (izdal HAZU in Leksikografski zavod »Miroslav Krleža«, Zagreb, 2006). Pisal je o ustanavljanju (in poskusih ustanavlja-

nja) zagrebške in sarajevske medicinske fakultete. Še posebej ga je zanimala zgodovina zdravstvenih ustanov, predvsem bolnišnic. Tako tri njegove študije obširno opisujejo zgodovino ustanavljanja in delovanje treh najpomembnejših bolnišnic v Zagrebu: *Zakladna bolnica na Jelačićevem trgu (Harmici) v Zagrebu (1804 do rušenja 1931)*, *Bolnice milosrdnih sestara (od 1846 do 1946)* in *Splošne bolnice »Sveti Duh« (od 1804 do 2006)*. Prvi dve deli sta ponatisnjeni v knjigi njegovih izbranih del *Opera selecta* (Reka, Biblioteka AMHA, 2010), tretje delo pa je služilo kot uvodnik v obsežno monografijo *Splošna bolnica »Sveti Duh«* (Zagreb, 2006). V isti monografiji je vključen tudi jedrnat *Osvrt na medicinu i zdravstvene prilike u Europi i kontinentalnoj Hrvatskoj uoči osnivanja Zakladne bolnice u Zagrebu*. Je tudi soavtor monografije *120 godina Škole za primalje u Zagrebu* (Zagreb, 1997).

Bil je dolgoletni sodelavec in prijatelj Mirka Dražena Grmeka, zato je v 8. knjigi *Razprava in građa za zgodovino znanosti*, naslovljeni *Klio u medicinskoj praksi*, ki jo je izdala Hrvaška akademija znanosti in umetnosti, napisal nekaj prispevkov o tem mednarodno priznanem hrvaškem zgodovinarju medicine in znanosti.

Velik je njegov prispevek k raziskovanju zgodovine medicine, še posebej zgodovine

oftalmologije ter na področju medicinske enciklopedistike in leksikografije, ki bo v celoti zbran in izdan kot bibliografija (v tisku), ki jo je pripravila njegova hčerka Vlatka. Bibliografija vsebuje 5456 bibliografskih enot (abecedno), razdeljenih skozi 53 let ustvarjanja.

Bil je član Odbora za medicinsko terminologijo Hrvaške akademije znanosti in umetnosti, Odbora za negovanje tradicij Medicinske fakultete in član Družbe bratovščine hrvaškega zmaja. Je nosilec visokega odličja Hrvaške zdravniške zbornice »Ladislav Rakovac«, kjer je bil tudi častni član.

Prim. dr. Vladimir Dugački je bil vedno opora stroki in ljudem, zgodovinarjem medicine vseh rodov pa neizogiben svetovalec, učitelj in prijatelj. Z njegovo smrtjo je hrvaška medicina izgubila človeka, ki je postavljajl zgodovinske mejnike s svojo vztrajnostjo, marljivostjo in impresivnim enciklopedijskim znanjem. Pomembno pa je bilo tudi njegovo sodelovanje s slovenskimi zgodovinarji medicine.

Prof. dr. Stella Fatović-Ferenčić, dr. med.

*Prevedla: Marina Mršnik,
študentka 6. letnika medicine v Ljubljani*

2. simpozij

Etika v medicini z mednarodno udeležbo

v spomin akademiku Jožetu Trontlju

UKC Ljubljana, 28. 4. 2014

Ob izvrstni udeležbi in pozitivnih odmevih na 1. simpozij Etika v medicini, ki smo ga izvedli konec leta 2012, smo se utrdili v prepričanju, da bi tak dogodek moral postati stalnica, še zlasti zato, ker menimo, da v Sloveniji primanjkuje rednih izobraževanj in strokovnih srečanj s področja medicinske etike, ki so za zdravnike in druge zdravstvene delavce velikega pomena. S to popotnico smo se lotili izvedbe 2. simpozija Etika v medicini (SEM) z mednarodno udeležbo. Osrednja tema 2. SEM so bila etična priporočila za odločanje ob koncu življenja in paliativni oskrbi v intenzivni medicini, katerih osnutek smo želeli predstaviti širši strokovni javnosti. Tudi ostale teme so bile zasnovane z željo osvetliti etične dileme ob koncu življenja, ki se porajajo v intenzivni medicini z različnih pomembnih vidikov, za katere menimo, da bodo v pomoč zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem pri odločanju.

Letošnji simpozij je bil posvečen spominu na akademika Jožeta Trontlja (1939–2013), nestorja slovenske medicinske etike, ki bi moral predavati na 2. SEM, a mu je žal usoda namenila drugače. Le nekaj dni pred simpozijem je nepričakovano preminil še utemeljitelj slovenske intenzivne medicine akademik Matija Horvat. Oba smo v uvodnem delu simpozija počastili z minuto molka.

Po otvoritvi simpozija sta prisotne v imenu glavnih organizatorjev Komisije za medicinsko etiko (KME RS) in Slovenskega združenja za intenzivno medicino (SZIM) nagovorila prim. dr. Dušica Pleterski-Rigler in prof. dr. Matjaž Jereb. Oba sta poudarila velik pomen pričakovanih priporočil in na kratko osvetlila proces nastajanja tega pomembnega dokumenta in njegov pričakovani pomen.

Strokovni del je pričel ugledni vabljeni predavatelj prof. dr. Eberhard Schockenhoff, moralni teolog in profesor etike na Univerzi v Freiburgu in avtor obsežne referenčne mo-

nografije "Etika življenja" (Celjska Mohorjeva družba, 2013), ki je prijazno sprejel vabilo in s tem simpoziju dodal mednarodno razsežnost. Svoje predavanje je ciljano posvetil dilemam ob koncu življenja. Osvetlil je in izvrstno umestil nekatere ključne pojme na tem področju – pomen človeškega dostojanstva ob koncu življenja, presojo, ali je neko sredstvo zdravljenja redno ali izredno, oz. še bolje v neki situaciji sorazmerno ali nesorazmerno. Pri tem je kot ključno poudaril to, da mora potekati presoja nujno individualno, v luči ciljev zdravljenja, ki niso opredeljeni samo z medicinskim razmislekom, pač pa predvsem z bolnikovim osebnim položajem, cilji, vrednotami in željami, kar vse je treba dejavno prepoznavati.

Temu je sledilo predavanje prof. dr. Roberta Petkovška, profesorja etike na Teološki fakulteti v Ljubljani na temo človeškega dostojanstva. Prof. Petkovšek je podrobno in sistematično osvetlil razvoj tega pomembnega pojma in njegov pomen. Poudaril je, da ko medicina izčrpa zmožnosti zdravljenja in se odloči za opustitev ali odtegnitev zdravljenja, spremlja bolnika z blažilno (paliativno) medicino, s čimer nadgrajuje svojo zavezanost življenju, in kaže, da je življenje v vsaki obliki človekovega življenja zaradi njegovega dostojanstva vredno življenja. Prim. Rafael Kapš iz novomeške bolnišnice, sicer vodja intenzivne enote za bolnike z notranjimi boleznimi, je s šestimi primeri bolnikov z različnimi boleznimi, potekom in usodami osvetlil etične dileme zdravnika, bolnika in svojcev.

Po predavanjih smo s pomočjo glasovalnih naprav, s katerimi smo preverjali znanje, lahko čez dan interaktivno spodbujali diskusijo.

V nadaljevanju je asist. dr. Urh Grošelj predstavil slovenske raziskave o etičnih dilemah ob koncu življenja v intenzivni medicini. Doslej sta bili opravljena dve večji raziskavi na (skoraj) vseh slovenskih enotah za intenzivno medicino. Prva anketna raziskava je potekala konec leta 2011 in v začetku leta 2012. Na vprašalnik je odgovorilo prek 70 % zdravnikov intenzivne medicine. Druga, prospektivna observacijska raziskava je potekala med 1. 1. in 31. 3. 2001, na 33 enotah za intenzivno medicino (od 35). Z obema raziskavama smo prvič dobili objektivni vpogled v razsežnosti

in vsebino odločanja ob koncu življenja v slovenskih enotah za intenzivno medicino. Raziskavi sta pokazali, da je prenehanje neutemeljenega zdravljenja pri nas prisotno rutinsko, vendar pa še vedno redkeje kot v primerljivih državah (npr. v primerjavi z mednarodno referenčno raziskavo The Ethicus Study (JAMA 2003)). Pobuda in odločanje sta večinoma v rokah zdravnikov; velika večina bolnikov v trenutku sprejemanja odločitve nima zmožnosti odločanja, svojci pa so v to morda nekoliko premalo vključeni. Institut vnaprejšnje volje je le izjemoma prisoten v praksi, pri čemer se zastavlja vprašanje, kako bi ga bilo mogoče narediti za bolj prisotnega in uporabnega. Nakazuje se potreba po okrepitvi paliativne (blažilne) oskrbe. Zelo jasno pa izhaja tudi iz neformalnih pogovorov z zdravniki intenzivne medicine ob sami izvedbi raziskave, kako velika je potreba po priporočilih.

Miha Oražem, študent medicine, je predstavil pregled tujih nacionalnih in mednarodnih smernic in priporočil za odločanje ob koncu življenja. Tovrstne smernice je objavilo že več institucij, predstavljene pa so bile nekatere najplivnejše. Prikazal je tudi primera smernic iz sosednjih držav – Avstrije in Italije.

Sledilo je predavanje prof. dr. Štefana Groska, pediatra iz enote za intenzivno medicino in vodjo delovne skupine za pripravo priporočil. Dokument je skoraj leto dni nastajal pod okriljem SZIMKME RS. Gre za pomemben dosežek velike skupine slovenskih zdravnikov intenzivne medicine, etikov, pravnika in strokovnjakov s področja paliativne medicine. Tudi drugemu sklopu je sledila diskusija. Kot je bilo poudarjeno, bodo priporočila že v bližnji prihodnosti na voljo v natisnjeni obliki.

Prim. mag. Viktor Švigelj, nevrolog in vodja intenzivne enote na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, je v zanimivem predavanju osvetlil pomen neutemeljenega zdravljenja z očmi nevrologa. Predstavil je v luči zgodovine, kako so ravnali zdravniki, če so spoznali, da so v zdravljenju prišli do konca in niso več znali in mogli pomagati bolniku. Nato se nam je pridružil prof. dr. Jože Balažic, predstojnik Inštituta za sodno medicino, in umestil obravnavano tematiko simpozija v okvir medicinske deontologije. Tone Žakelj, tajnik in član državne Komisije za medicinsko etiko, je v sodelovanju s prof. dr. Jane-

zom Zidarjem predstavil, kaj je vnaprejšnja volja, katere so zakonske osnove za vnaprejšnjo voljo in njeno uporabo pri bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo.

Sledil je sklop, posvečen paliativni oskrbi. Urška Lunder, dr. med., in Branka Červ, prof. zdr. vzg., sta s predavanjem izčrpno in prepričljivo osvetlili, kako poteka družinski sestanek, kakšni so njegovi cilji in kakšna vprašanja se porajajo bolnikom. Simona Šipek, dr. med., je predavala o lajšanju simptomov v paliativni oskrbi na intenzivnem oddelku, Matjaž Figelj, dr. med., pa je podrobno opisal postopek ukinjanja mehanskega predihavanja. Prof. dr. Miha Sok je kot kirurg predstavil svoje izkušnje o odločanju za prenehanje zdravljenja na njihovem kliničnem oddelku. Predstavil je zanimivo stališče o idealni sestavi interdisciplinarnega. Doc. dr. Blaž Ivanc je predaval o pravnih vidikih prenehanja zdravljenja.

Ob sklepu simpozija so ob t.i. okrogli mizi sodelovali prim. Rafael Kapš, prof. Štefan Grosek, dr. Urška Lunder, dr. Matjaž Figelj, doc. Blaž Ivanc in doc. Vojko Strahovnik. Sodelujoči so povzeli pomen prihajajočih etičnih priporočil in razmišljali o sodobni organizaciji paliativne oskrbe v enotah za intenzivno medicino, ter o tem, kako bi v praksi lahko izboljšali uporabnost inštituta vnaprejšnje volje.

Pokojni akademik Trontelj, kateremu je bil posvečen 2. SEM, nas je že ob robu 1. simpozija Etika v medicini spodbudil, da bi se ta nadaljeval v obliki rednega, po možnosti vsakoletnega dogodka, kar nam je predstavljalo dodaten motiv pri organizaciji 2. SEM. Poleg tega je akademik Trontelj tudi tvorno sodeloval v delovni skupini za pripravo priporočil, katerih osnutek je bil predstavljen na simpoziju. Spomin na pokojnega akademika bi želeli tudi na ta način negovati še v prihodnje. Vsem prisotnim smo že vnaprej obljubili, da se vidimo na 3. SEM. Vsem zainteresiranim pa je v Medicinskih razgledih na voljo tudi zbornik prispevkov 2. SEM, ki prinaša obširen pregled glavnih medicinsko-etičnih vprašanj ob koncu življenja. Hkrati gre tudi za dober vpogled v dogajanje na simpoziju.

Urh Grošelj, Miha Oražem, Štefan Grosek

Evropsko združenje za klinično mikrobiologijo in infekcijske bolezni (ESCMID)

Delavnica Evropskega združenja za klinično mikrobiologijo in infekcijske bolezni (ESCMID)

Prihodnost klinične mikrobiologije in infekcijskih bolezni v Evropi**5. in 6. junij 2014 na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani****Strokovni odbor**

Mario Poljak (Predsednik), Ljubljana, Slovenija
 Evelina Tacconelli, Tübingen, Nemčija
 Murat Akova, Ankara, Turčija
 Gunnar Kahlmeter, Växjö, Švedska
 Giuseppe Cornaglia, Verona, Italija
 Miroslav Petrovec, Ljubljana, Slovenija

Strokovni program delavnice je bil pripravljen v sodelovanju s Sekcijo UEMS za medicinsko mikrobiologijo, Sekcijo UEMS za infekcijske bolezni, Sekcijo za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe Slovenskega zdravniškega društva in Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani.

Kaj:
delavnica

Kdaj:
5. in 6. junij 2014

Začetek:
13.45

Kje:
Medicinska fakulteta
Univerze v Ljubljani

Število slušateljev:
ni omejeno

Kotizacija:
150 €

Informacije in prijave:
[http://www.imi.si/
strokovna-zdruzenja/
strokovna-srecanja](http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/strokovna-srecanja)

Program delavnice

Četrtek, 5. junij 2014	
13:45	Otvoritev
Skupaj smo močnejši	
14:00	ESCMID: edinstvena znanstvena in strokovna organizacija, ki združuje specialiste klinične mikrobiologije in infektologije. <i>Murat Akova</i>
14:15	Klinična/medicinska mikrobiologija v evropskem prostoru leta 2014. <i>Hilpi Rautelin</i>
14:30	Infektologija v evropskem prostoru leta 2014. <i>Mario Mondelli</i>
14:45	Obvladovanje z zdravstvom povezanih okužb: tretji steber v svetu klinične mikrobiologije in infekcijskih bolezni. <i>Evelina Tacconelli</i>
15:00	Razprava
Delati skupaj in delati z drugimi	
15:15	Kaj mi ugaja in kaj ne pri kolegih kliničnih mikrobiologih? <i>Jos Willem Maarten van der Meer</i>
15:30	Kaj mi ugaja in kaj ne pri kolegih infektologih? <i>Gunnar Kahlmeter</i>
15:45	Moderna klinična mikrobiologija potrebuje sodelavce z raznolikim znanjem in izobrazbo. <i>Reinhard Zbinden</i>
16:00	Izboljšanje sodelovanja med zdravniki infektologi in drugimi specialisti: ključ do uspeha. <i>Jesus Rodriguez-Baño</i>
16:15	Razprava
16:30	Odmor s kavo
Polemična soočanja	
17:00	Ali je mikrobna odpornost resnično velik problem? <i>Gunnar Kahlmeter, Winfried V. Kern</i>
17:30	Mikrobiološko testiranje »ob bolniku« v enotah za intenzivno nego. Kdo naj ga izvaja in kdo interpretira rezultate? <i>Bruno Baršič, Katja Seme</i>
18:00	Samostojna bolnišnica za infekcijske bolezni ali Oddelek za infekcijske bolezni v veliki bolnišnici? <i>Adriana Vince, Winfried V. Kern</i>
18:30	Obvladovanje okužb, svetovanje, uporaba antibiotikov in nadzor. Je to pristojnost infektologa, kliničnega mikrobiologa ali nekoga tretjega? <i>Petra Apfalter, Bojana Beović</i>
19:00	Revolucija v zdravljenju hepatitisa C. Je to pristojnost infektologa, gastroenterologa/hepatologa ali splošnega zdravnika? <i>Mario Mondelli, Davor Štimac</i>
19:30	Družabno srečanje

Petek, 6. junija 2014	
Izboljšanje našega strokovnega dela	
08:15	Konsolidacija laboratorijev in pomanjkanje ustreznih kadrov: dve težavi, ena težava, ni težave? <i>Johan van Eldere</i>
08:30	Ali je mogoče biti bazični raziskovalec in infektolog v eni osebi? <i>Annelies Zinkernagel</i>
08:45	Različna prevalenca okužb in stopnje mikrobne odpornosti v Evropi: odsev različnih kultur, različnih strokovnih pristopov ali česa drugega? <i>Gian Maria Rossolini</i>
09:00	Ali je treba minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) sporočati tudi ne-infektologom? <i>José Artur Paiva</i>
09:15	Razprava
Klinična mikrobiologija in infektologija v času ekonomske krize	
09:30	Vpliv finančnih omejitev v zdravstvu na pojavnost nalezljivih bolezni v Evropi? <i>Paul Hunter</i>
09:45	Finančne omejitve v zdravstvu: se vračamo nazaj namesto da bi napredovali? Grške izkušnje. <i>Sotirios Tsiodras</i>
10:00	Starejša generacija, imeli ste srečo. Kaj naj naredi naša »izgubljena« generacija? <i>Chrysanthi Skevaki</i>
10:15	Razprava
10:30	Odmor s kavo
Prizadevanja za enotna evropska programa specializacije in enotna evropska specialistična izpita iz klinične mikrobiologije in infektologije	
11:00	Evropski specialistični izpit je mogoč: primer iz oftalmologije. Izkušnje izpraševalke. <i>Branka Stirn Kranjc</i>
11:15	Evropski specialistični izpit je mogoč: primer iz oftalmologije. Izkušnje specializantke. <i>Špela Štunf</i>
11:30	Graditi hišo od temeljev: UEMS-ov evropski program specializacije iz medicinske/klinične mikrobiologije. <i>Truls Michael Leegaard</i>
11:45	Evropski izpit iz medicinske/klinične mikrobiologije: korak naprej? <i>Hilpi Rautelin</i>
12:00	Evropski izpit iz infektologije; korak naprej? <i>Nicholas John Beeching</i>
12:15	Kako narediti klinično mikrobiologijo privlačnejšo za diplomante medicinske fakultete/zdravnike? <i>Truls Michael Leegaard, Polona Maver Vodičar</i>
12:30	Kako narediti infektologijo privlačnejšo za diplomante medicinske fakultete/zdravnike? <i>Evelina Tacconelli, Joana Cortez</i>
12:45	Razprava
13:00	Kosilo
Paralelne sekcije v manjših skupinah	
Paralelna sekcija I: Enaka in poštena merila za vse	
14:00	Vprašanja enakosti spolov v ESCMID-u jemljemo resno: dosedanja rezultati in kako naprej? <i>Evelina Tacconelli</i>
14:20	Kako spodbuditi ženske k raziskovanju? <i>Titia Kortbeek</i>
14:40	Skrb za mlade člane ESCMID-a: mentorski program. <i>Nur Benzonana</i>
15:00	Koliko Evrop imamo? <i>Dan Otelea</i>
15:20	Ali je skupni evropski program cepljenja mogoč? <i>Pier Luigi Lopalco</i>
15:40	Kako izboljšati prepoznavnost klinične mikrobiologije? <i>Gunnar Kahlmeter</i>
Paralelna sekcija II: Prizadevanja za uvedbo enotnih evropskih programov specializacij in evropskih specialističnih izpitov	
14:00	Evropski specialistični izpit je mogoč. <i>Branka Stirn Kranjc, Špela Štunf</i>
14:20	Rezultati TAE pilotnega izpita iz klinične mikrobiologije/infektologije. <i>Davorika Dušek</i>
14:40	Vsebina in izvedba programa specializacije. Britanska izkušnja. <i>Nicholas John Beeching</i>
15:00	Izobraževanje mentorjev. <i>Nicholas John Beeching</i>
15:20	Specializacija iz infektologije v vseh evropskih državah: sanje ali resničnost? <i>Jesus Rodriguez-Baño, Adriana Vince</i>
15:40	Klinična mikrobiologija kot del polivalentne laboratorijske medicine: zastarel koncept. <i>Hilpi Rautelin</i>

Cilji delavnice:

- Pregled stanja in problematike na področju dela kliničnih/medicinskih mikrobiologov in infektologov v Evropi;
- Pobude in možnosti za napredek obeh specialističnih področij;
- Možnosti uvedbe enotnih evropskih programov specializacij in evropskih specialističnih izpitov

Ciljna populacija:

Specialisti klinične/medicinske mikrobiologije in infektologije; specializanti obeh smeri; vsi, ki jih zanima razvoj teh dveh specialističnih področij v prihodnosti

Lokacija in čas:

Delavnica bo potekala v veliki predavalnici Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana. Pričela se bo v četrtek, 5. junija 2014 ob 13:45 in se zaključila v petek, 6. junija 2014 ob 16.00.

Kotizacija:

Za člane Sekcije za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD in preostale člane SZD znaša kotizacija 150 €. Prijavnica je na spletni strani <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/strokovna-srecanja> V kotizacijo je vključeno: gradivo, pogostitve med odmori, družabno srečanje v četrtek zvečer in kosilo v petek.

Štipendija:

ESCMID nudi omejeno število štipendij za plačilo kotizacije svojim mlajšim članom (do 35 let). V štipendijo niso vključeni stroški bivanja in potovanja. Prijavite se preko povezave na spletni strani www.escmid.org/Paworkshop14 do 31.3.2014 do 12:00. O izboru boste obveščeni do 4. aprila 2014. Prijavnica za šolnino je dostopna na spletni strani od konca januarja 2014.

Predavatelji:

- Murat Akova, Ankara, Turčija
- Petra Apfalter, Linz, Austria
- Bruno Baršič, Zagreb, Hrvaška
- Nicholas John Beeching, Liverpool, Velika Britanija
- Nur Benzonana, Istanbul, Turčija
- Bojana Beović, Ljubljana, Slovenija
- Joana Cortez, Coimbra, Portugalska
- Davorka Dušek, Zagreb, Hrvaška
- Paul Hunter, Norwich, Velika Britanija
- Gunnar Kahlmeter, Växjö, Švedska
- Winfried V. Kern, Freiburg, Nemčija
- Titia Kortbeek, Bilthoven, Nizozemska
- Truls Michael Leegaard, Lørenskog, Norveška
- Pier Luigi Lopalco, Stockholm, Švedska
- Polona Maver Vodičar, Ljubljana, Slovenija
- Mario Mondelli, Pavia, Italija
- Dan Otelea, Bukarešta, Romunija
- José Artur Paiva, Porto, Portugalska
- Hilpi Rautelin, Uppsala, Švedska
- Jesus Rodriguez-Baño, Seville, Španija
- Gian Maria Rossolini, Florence, Siena, Italija
- Katja Seme, Ljubljana, Slovenija
- Chrysanthi Skevaki, Atene, Grčija
- Branka Stirn Kranjc, Ljubljana, Slovenija
- Davor Štimac, Zagreb, Hrvaška
- Špela Štunf, Ljubljana, Slovenija
- Evelina Tacconelli, Tübingen, Nemčija
- Sotirios Tsiodras, Atene, Grčija
- Jos Willem Maarten van der Meer, Nijmegen, Nizozemska
- Johan van Eldere, Leuven, Belgija
- Adriana Vince, Zagreb, Hrvaška
- Reinhard Zbinden, Zurich, Švica

ISPO Slovenija

Primeri dobre in slabe prakse v protetiki in ortotiki

5. junij 2014, URI Soča, Ljubljana

Komu je namenjena

Namen srečanja je predstaviti primere dobre in slabe prakse, pomen timskega dela in sodelovanja strokovnjakov različnih specialnosti in iz različnih ustanov pri opremi pacientov z ortozami in protezami.

Predstavnik ali strokovni vodja:

Prof.dr. Helena Burger, dr. med.

Naslov za pošiljanje prijav:

ispo.slovenija@gmail.com

Informacije, kontaktne osebe:

Maja Mlakar

Tomaž Maver

Njihove tel. številke in št. faksa

01 4758 450

01 4758 444

Višina kotizacije

30€

Brezplačna kotizacija: Redni in pridruženi člani

Kreditne točke:

V postopku dodelitve

Kaj:

Strokovno srečanje

Kdaj:

5. junij 2014

Začetek:

12:00

Kje:

URI Soča, Ljubljana

Številolušateljv:

40–50

Kotizacija:

30 €

Informacije in prijave:

Maja Mlakar

Tomaž Maver

01 4758 450

01 4758 444

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo

XXXII. Derčevi dnevi

Podiplomsko izobraževanje iz pediatrije

Medicinska fakulteta, Korytkova ulica 2, Ljubljana, Velika predavalnica, 13. in 14. junij 2014

Strokovni odbor posveta:

Predsednik: Ciril Kržišnik

Člani in članice:

Marija Anderluh
Tadej Avčin
Tadej Battelino
Štefan Grosek
Janez Jazbec
Uroš Krivec
David Neubauer

Gregor Novljan
Rok Orel
Darja Paro Panjan
Tomaž Podnar
Marinka Purkart
Anita Štih

Organizacijski odbor:

Mihaela Jurčec (predsednica)
Klemen Dovč
Branka Kenda
Alenka Lipovec

Katarina Vincek
Aleksandra Zver
Ciril Kržišnik

Kaj:

Podiplomsko izobraževanje

Kdaj:

13. in 14. junij 2014

Začetek:

9:00

Kje:

Medicinska fakulteta Ljubljana, Korytkova 2

Številolušateljcev:

ni omejeno

Kotizacija:

Predplačilo
240 €
200 € za en dan
Na dogodku
260 €
220 € za en dan

Informacije in prijave:

Pediatrična klinika,
Bohoričeva 20,
1000 Ljubljana
Mihaeli Jurčec,
tel.: 01 522 38 01
e-mail: dercevi.dnevi@mf.uni-lj.si

PETEK, 13. junij 2014		
09.00	Uvodne besede	C. Kržišnik
09.05	Pozdravne besede	D. Šuput, dekan Medicinske fakultete v Ljubljani
09.10	Kratek kulturni program	
IZBRANI STROKOVNI DOSEŽKI SLOVENSKE PEDIATRIJE		
Organizator tem: C. Kržišnik		
SKLOP 1		
Moderatorja: C. Kržišnik, D. Paro Panjan		
09.30	D. Neubauer	Novosti v pediatrični neurologiji
09.55	T. Podnar	Dosežki intervencijske pediatrične kardiologije
10.20	S. Vesel	Fetalna kardiologija
10.45	Odmor s kavo	
SKLOP 2		
Moderatorja: J. Jazbec, D. Neubauer		
11.30	Š. Grosek	Etika v pediatriji
11.55	D. Paro	Prenatalni in perinatalni dejavniki tveganja za motnje v razvoju otrok
12.20	B. Bratanič, E. Benedik, N. Fidler Mis, T. Robič, M. Velkavrh, I. Rogelj	Vpliv črevesne mikrobiote na kasnejšo rast in zdravje dojenih otrok
12.45	Odmor	
SKLOP 3		
Moderatorji: Š. Grosek, T. Podnar, C. Kržišnik		
13.00	M. Benedik Dolničar, L. Kitanovski, B. Faganel Kotnik	Hemofilija in druge prirojene motnje strjevanja krvi – kaj mora vedeti pediater na primarni in sekundarni ravni
13.25	M. Benedik Dolničar, O. Velikonja, M. Bürger Lazar, J. Jazbec	Paliativna oskrba otrok v Sloveniji
13.50	M. Anderluh	Vloga dednosti in dejavnikov okolja pri nastanku duševnih motenj pri otrocih in mladostnikih
14.15	Odmor za kosilo–topli prigrizek	
SKLOP 4		
Moderatorja: D. Mičetič-Turk, R. Orel		
15.30	M. Žerjav Tanšek	Kromosomski vzroki za nizko rast
15.55	G. Novljan	Prirojene anomalije sečil in kronična ledvična bolezen
16.20	D. Ključevšek	Dosežki v pediatrični slikovni diagnostiki
16.45	Odmor	

SKLOP 5		
Moderatorja: M. Homan, J. Dolinšek		
17.15	D. Mičetič-Turk, J. Dolinšek	Od glutenske enteropatije do sistemske avtoimune bolezni
17.40	R. Orel	Gastroezofagealni refluks in eozinofilni esofagitis
18.05	M. Homan	Novosti v aplikaciji enteralne prehrane
18.30	Razprava	
PROGRAM ZA MEDICINSKE SESTRE – SREDNJA PREDVALNICA MEDICINSKE FAKULTETE		
Petek, 13. junij 2014		
Zdravstvena nega otrok in mladostnikov pri obolenjih sodobnega časa		
Organizatorici tem: M. Purkart, A. Štih		
SKLOP 1 OBRAVNAVA OTROK IN MLADOSTNIKOV Z GLAVOBOLI		
Moderatorici: J. Kolenc, S. Poljanšek		
09.30	S. Poljanšek, B. Župančič	Kakovostna zdravstvena obravnava otroka z glavobolom
09.50	J. Kolenc	Migrena–primarni glavobol pri otrocih
10.10	V. Krkoč	Nefarmakološki ukrepi in psihološke intervencije pri obravnavi kroničnega glavobola
10.35	Razprava	
10.45	Odmor s kavo	
SKLOP 2 OBRAVNAVA OTROK IN MLADOSTNIKOV Z MOTNJAMI HRANJENJA		
Moderatorici: M. Brecelj Kobe, S. Kovač		
11.30	M. Brecelj Kobe	Motnje hranjenja – uvod
11.50	N. Oblak, S. Kovač, M. Brecelj Kobe	Značilnosti motenj hranjenja pri otrocih in mladostnikih ter obravnava na oddelku Službe za otroško psihiatrijo Pediatrične klinike UKCL
12.20	I. Novšak	Celostna obravnava otroka in mladostnika z motnjami hranjenja na KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Pediatrične klinike UKCL
12.40	Razprava	
12.45	Odmor	
SKLOP 3 OBRAVNAVA OTROK IN MLADOSTNIKOV Z MOTNJAMI HRANJENJA		
Moderatorja: D. Mušič, V. Đurašin		
13.00	D. Mušič, H. Kobe	Prehransko–dietetska obravnava otrok z motnjami hranjenja in zdravstveno svetovalno delo s starši
13.20	V. Đurašin	Psihološka obravnava otrok in mladostnikov z motnjami hranjenja
13.45	M. Obolnar, S. Kovač, M. Anderluh	Motnje hranjenja pri otrocih in mladostnikih – prikaz primera
14.05	Razprava	
14.15	Odmor za kosilo–topli prigrizek	
SKLOP 4 OBRAVNAVA OTROK IN MLADOSTNIKOV Z IMUNSKIMI BOLEZNIMI		
Moderatorici: M. Hren, M. Čamernik		
15.30	M. Čamernik	Imunske bolezni in zaščita otrok z oslabilnim imunskim sistemom pred okužbo
15.50	M. Hren	Hipogamaglobulinemija in podporno zdravljenje
16.10	M. Gorenc	Kaj pomeni živeti z boleznijo imunske pomanjkljivosti za otroka in njegovo družino
16.35	Razprava	
16.45	Odmor	
SKLOP 5 OBRAVNAVA OTROK IN MLADOSTNIKOV S PRESNOVNO BOLEZNIJO		
Moderatorici: B. Murn Berkopec, M. Žargi		
17.15	M. Žerjav Tanšek	Zdravljenje ob diagnozi prirojene presnovne bolezni: primera diete in encimskega nadomestnega zdravljenja
17.35	P. Radivojevič	Zdravstvena nega otroka z glikogenozo – prikaz primera
	M. Žargi	Zdravljenje in zdravstvena nega otroka z mukopolisaharidozo II
18.15	Razprava	
19.00	Sprejem za udeležence Derčevih dnevov	

SOBOTA, 14. junij 2014		
PULMOLOŠKI, REVMATOLOŠKI, IMUNOLOŠKI SKLOP		
Moderatorji: T. Avčin, U. Krivec, N. Toplak, M. Praprotnik		
08.30	U. Krivec, M. Aldeco	Diagnostična in terapevtska upogljiva bronhoskopija v pediatrični pulmologiji
09.00	M. Praprotnik, A. Kotnik Pirš, U. Krivec	Cistična fibroza – некоč smrtna bolezen otroštva, danes kronična bolezen odraslih
09.30	U. Krivec, D. Lepej	Umetna ventilacija na domu pri otrocih in mladostnikih
10.00	T. Avčin	Novosti v zdravljenju juvenilnega idiopatskega artritisa
10.30	N. Toplak	Imunski zapleti pri cepljenju
11.00	Odmor	
PEDOPSIHIATRIČNI SKLOP – ZA Duševno zdravje otrok – ukrepajmo PRAVOČASNO		
Organizatorica teme: M. Anderluh		
Moderatorice: M. Breclj-Kobe, M. Anderluh, J. Rujevič		
	M. Anderluh, M. Breclj-Kobe	Motnje hranjenja z zgodnjim začetkom – pomen zgodnjega prepoznavanja in zdravljenja
	J. Rujevič, J. Maček, M. Breclj-Kobe	Zgodnje ukrepanje pri otroku z razdiralnim vedenjem
	P. Janjušević, M. Anderluh	Treninji starševstva – preventivni programi in zgodnje intervence pri otrocih z vedenjskimi motnjami
	D. Bricelj, D. Mušič, M. Anderluh	Izobraževanje učiteljev za delo z nemirnimi otroci v šoli
13.45	Razprava	
14.15	Anketa in zaključek srečanja	

Komu je namenjeno

Podiplomsko izobraževanje iz pediatrije je namenjeno pediatrom, specialistom šolske medicine, splošnim in družinskim zdravnikom, medicinskim sestram ter vsem drugim, ki delajo na področju otroškega in mladinskega zdravstva. Udeležba za zdravnike se pri Zdravniški zbornici šteje za podaljšanje licence, za medicinske sestre pa pri Ministrstvu za zdravje.

Kotizacija

Za udeležence (upokojeni zdravniki in študentje so vabljeni brez kotizacije) kotizacija vključuje vstop na predavanja, ob odmorih kavo, sok, topel prigrizek, sprejem v avli Medicinske fakultete ter pisno gradivo. Za oba dneva znaša 240 EUR, enodnevna kotizacija je 200 EUR.

Plačilo kotizacije na licu mesta je za oba dneva 260 EUR, in enodnevna 220 EUR.

Vplačila sprejemamo po izstavitvi računa:

Medicinska fakulteta, Ljubljana

Številka transakcijskega računa: 01100-6030708380, sklic na št.: 250-3

Prijave

Prijavnico z vsemi točnimi podatki pošljite na Pediatrično kliniko (Mihaela Jurčec), Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

Informacija

Dodatne informacije so na voljo pri Mihaeli Jurčec, tel.: 01 522 38 01

E-mail: dercevi.dnevi@mf.uni-lj.si

Kulturno umetniško društvo KC in MF dr. Lojz Kraigher

vabi na



Letni koncert Zdravniške glasbene komorne skupine Pro medico

ob 90-letnici profesorja Pavla Kornhauserja, zdravnika in pianista, ustanovitelja KUD-a KC in MF, Zdravniške glasbene komorne skupine Pro medico ter pobudnika Koncertov za bolnike v KC, desetletja voditelja Zdravniških koncertov ob Plečnikovih memorialih ljubljanske MF

v sredo, 11. junija 2014, ob 19. uri, v Zdravniški zbornici Slovenije, Dunajska c. 162

Na sporedu bodo dela A. Vivaldija, A. Dvořaka, S. Rahmaninova in A. Försterja

Parkiranje zagotovljeno v garažni hiši Domus Medica

Vstop prost

Kaj:

koncert

Kdaj:

11. junij 2014

Začetek:

19.00

Kje:

Domus medica,
Dunajska 162, Ljubljana

Slovensko zdravniško društvo**Združenje internistov**

vabi zdravnike interniste in zdravnike družinske medicine na

26. strokovni sestanek**Interna medicina 2014**

26. in 27. september 2014, Modra dvorana, Domus medica, Ljubljana, Dunajska cesta 162

Generalni sponzor

KRKA

Krka d.d. Novo mesto

Program

Kaj: Strokovni sestanek	Petek, 26. 9. 2014	07.00–08.00	Registracija udeležencev
Kdaj: 26. in 27. september 2014	I. 08.00–08.30	Odprtje sestanka	
Začetek: 7.00	1.	Vidali P.	Odprtje sestanka
Kje: Modra dvorana, Domus medica, Ljubljana, Dunajska cesta 162	II. 08.30–09.30	Uvodna predavanja	
Število slušateljev: ni omejeno	2.	Stefanović M.	Kakovost v gastroenterološki endoskopiji in endoskopiji zgornjih prebavil
Kotizacija: 160 € + DDV do 1. 9. 2014 180 € + DDV	3.	Vrtovec B.	Regenerativna medicina in bolezni srca: dosedanje izkušnje in smernice razvoja
Informacije in prijave: prim. mag. Primož Vidali, dr. med., Šubljeva 33, 1234 Mengeš, T.: 01/723 7230, GSM 031369711 Fax 723 0018, e-mail: pvidali@siol.net	4.	Zupan I.	Zdravljenje s srčno resinhronizacijo
	III. 09.30–10.30	Gastroenterologija	
	5.	Skok P.	Učenje s pomočjo simulacije v interni medicini
	6.	Štepec S.	Vrednotenje patoloških jetrnih testov v klinični praksi
	7.	Osredkar J.	Tumorski markerji v klinični praksi
	10.30–11.00	Odmor za kavo	
	IV. 11.00–12.00	Hematologija	
	8.	Černelč P., Sever M.	Zdravljenje kroničnih mieloproliferativnih bolezni z zaviralci tiroksinske kinaze in ruksolitinom
	9.	Zver S., Škerget M.	Zapleti pri zdravljenju imunskih bolezni in limfatičnih novotvorb z monoklonskimi protitelesi
	10.	Renner K., Preložnik Zupan I.	Uporaba koncentratov faktorjev koagulacije pri preprečevanju in zdravljenju krvavitev pri bolnikih s hemofilijo
	V. 12.00–13.00	Nefrologija in Intenzivna interna medicina	
	11.	Bevc S., Ekart R., Hojs R.	Ledvična funkcija in najpogostejše ledvične bolezni pri starostniku
	12.	Gubenšek J.	Dializno zdravljenje pri starejših bolnikih v Sloveniji
	13.	Mlinšek G.	Presaditev ledvice pri starostnikih
	14.	Sinkovič A., Markota A., Jalševac T., Sraka D.	Zgodnja umrljivost in nevrološki izhod zdravljenja bolnikov po uspešnem oživiljanju na terenu
	13.00–14.00	Satelitska simpozija	
		a. Johnson-Johnson	
		b. Krka	
	14.00–15.00	Kosilo	
	15.00–16.00	Satelitska simpozija	
		c. Boehringer Ingelheim	
		d. Novonordisk	
	VI. 16.00–17.00	Nuklearna medicina–Elektronski Rp	
	15.	Grmek M.	Pozitronska emisijska tomografija (PET)
	16.	Gabršček S. in Zaletel K.	Ščitnica in sindrom policističnih jajčnikov
	17.	Možina M.	Elektronski recepti
	17.00–17.30	Odmor za kavo	
	VII. 17.30–18.30	Pulmologija	
	19.	Košnik M.	Anafilakcija: osvežitev slovenskega konsenza
	20.	Fležar M.	Ambulantna diagnostika motnje dihanja v spanju
	21.	Škrjat S., Štupnik T.	Nefarmakološko zdravljenje KOPB

Sobota, 27. 9. 2014			
VIII.	08.00–09.00	Onkologija	
22.		Humar M.	Anemija pri bolniku z rakom
23.		Unk M.	Novosti pri sistemskem zdravljenju pljučnega raka
24.		Zakotnik B.	Državni program za obvladovanje raka
IX.	09.00–10.00	Endokrinologija	
25.		Sever Jensterle M.	O varnosti nadomeščanja testosterona pri pozno nastalem hipogonadizmu
26.		Rajič Sabati A.	Anabolično zdravljenje hude osteoporoze
27.		Piletič M.	Samokontrola pri bolniku s sladkorno boleznijo ; korist ali dodatno breme ?
X.	10.00–11.00	Prispevki bolnišnice Jesenice	
28.		Šavli T., Lorber P., Zugwitz D., Arnež T.	Bolečina v prsnem košu
29.		Arnež T., Poklukar J.	Možganska kap pri mladih z odprtim ovalnim oknom
30.		Šluga M., Poklukar J.	Tumorji srca in prikaz primera
	11.00–11.30	Odmor za kavo	
XI.	11.30–12.30	Kardiologija	
31.		Letonja M.	Prizadetost perikarda pri bolečini v prsih
32.		Bartolič A.	Stenoza aortne zaklopke in računalniško modeliranje krvnega obtoka
33.		Tasič J.	Novosti pri elektrostimulaciji srca
34.		Vokač D.	ICD v primarni in sekundarni preventivi
XII.	12.30–13.00	Prispevka SB Novo mesto	
35.		Kavčič N.	Bolnik s hemofagocitnim sindromom – prikaz primera
36.		Gregorčič B.	Intermitentna eritrocitna protoporfirija – prikaz primera
	13.00–14.00	Kosilo	
XIII.	14.00–15.00	Žilne bolezni	
37.		Kozak M.	Trombolitično zdravljenje perifernih ven
38.		Mavri A.	Trombofilija
39.		Mulej M., Poklukar J.	Raynaudov fenomen
XIV.	15.00–16.00	Prispevki SB Nova Gorica in SB Slovenj Gradec	
40.		Fikfak N.	Dedna hemoragična teleangiektazija (Osler-Weber-Rendujeva bolezen); Obravnava bolnikov v Sloveniji in Italiji
41.		Bartolič M.	Uporaba kovinskih opornic pri neoperabilni maligni bolezni debelega črevesa
42.		Kikec Z.	Zdravljenje rakavih bolnikov v SB Slovenj Gradec
	–16.30	Odmor za kavo	
XV.	16.30–17.30	Revmatologija	
43.		Koren Kranjc M., Pahor A., Holc I.	Novosti v zdravljenju ankilizirajočega spondilitisa
44.		Rotar Ž.	Slovenske izkušnje s preživetjem drugega reda bioloških zdravil pri bolnikih z revmatoidnim artritisom
45.		Hočevar A.	IgA vaskulitis pri odraslih – redka in benigna bolezen ?
XVI.	17.30–18.30	Toksikologija	
46.		Brvar M.	Smernice zdravljenja zastrupitve z ogljikovim monoksidom
47.		Grenc D.	Smernice zdravljenja ugrizov strupenih kač
48.		Šarc L.	Intravenska lipidna emulzija v toksikologiji

Namen sestanka

Strokovni sestanek je namenjen zdravnikom internistom in zdravnikom družinske medicine. Predstavljene bodo teme z vseh področij interne medicine.

Zdravniška zbornica Slovenje bo priznala udeležbo na sestanku kot strokovno izpopolnjevanje in jo upoštevala pri podaljšanju licence.

Kotizacija

Kotizacije do 1. septembra 2014 je 160€ + DDV, po 1. septembru 2014 je 180 € +DDV

Kotizacija zagotavlja udeležbo na vseh predavanjih in satelitskih simpozijih ter ogled razstave proizvajalcev zdravil.

Udeleženci prejmejo Zbornik predavanj. Plačilo kotizacije vključuje tudi kosilo, osvežitve in zajtrka v petek in soboto. Študentje in upokojeni zdravniki ne plačajo kotizacije.

Kontaktna oseba

prim. mag. Primož Vidali, dr. med.
 Šubljeva 33, 1234 Mengeš
 T.: 01/723 7230, GSM 031369711
 Fax 723 0018, e-mail:pvidali@siol.net

Internet

Program je tudi objavljen: www.zis-szd.si

Parkiranje

Parkiranje je možno na parkirišču Domus medica.

Prijavnico pošljite na naslov:

Združenje internistov SZD
 Računovodstvo
 Dunajska cesta 162
 1000 Ljubljana

Odbor Združenja internistov SZD:**Predsednik:**

prim. mag. Primož Vidali, dr. med.

Podpredsednika:

prof. dr. Igor Križman, dr. med.
 Karl Pečovnik, dr. med.

Tajnik:

Franc Šolar, dr. med.

Blagajnik:

prim. Boris Cibic, dr. med.

Člani:

Štefan Horvat, dr. med.
 dr. Stojan Kariž, dr. med.
 doc. dr. Mitja Letonja, dr. med.
 Sonja Cimerman Steklasa, dr. med.
 Martin Šinigoj, dr. med.
 prim.mag. Franc Verovnik, dr. med.
 prim. dr. Ivan Žuran, dr. med.

Organizacijski odbor:**Predsednik:**

prim. mag. Primož Vidali, dr. med.

Člani :

prof.dr. Zlatko Fras, dr. med.
 prof.dr. Radovan Hojs, dr. med.
 prof.dr. Igor Križman, dr. med.
 Karl Pečovnik, dr. med.

Urednik Zbornika:

prof.dr. Igor Križman, dr. med.

Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, KO za kardiologijo, UKC Ljubljana
in
Center for Advanced Heart Failure, Memorial Hermann Heart & Vascular Institute, Houston

Inovacije in novi načini zdravljenja srčnega popuščanja

5. in 6. september 2014, Grand hotel Bernardin, Portorož

Komu je namenjena

vsem zdravnikom, študentom medicine, medicinskim sestram

Organizator

Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, KO za kardiologijo, UKC Ljubljana in
Center for Advanced Heart Failure, Memorial Hermann Heart & Vascular
Institute, Houston

Predstavniki ali strokovni vodja

prof. dr. Bojan Vrtovec, dr. med. in prof. Igor D. Gregorič, dr. med.

Naslov za pošiljanje prijav

brms.slo@gmail.com

Informacije, kontaktne osebe

prof. dr. Bojan Vrtovec, dr. med.

tel: 01/522-2844,

fax: 01/522-2828

Kotizacija

kotizacije ni

Kaj:

mednarodni simpozij

Kdaj:

5. in 6. september 2014

Začetek:

9:00

Kje:

Grand hotel Bernardin,
Portorož

Število slušateljev:

ni omejeno

Kotizacija:

kotizacije ni

Informacije in prijave:

prof. dr. Bojan Vrtovec,

dr. med.

tel: 01/522-2844,

fax: 01/522-2828

brms.slo@gmail.com

**Jubilejni kongres otroške in razvojne nevrologije
na Bledu od 24. do 27. septembra 2014
10th International congress »New Developments in the
Assessment of Early Brain Damage – 30 Years after«**

<http://www.ebd-bled2014.eu/>

Pokroviteljstvo/Under the patronage of

Borut Pahor, Predsednik Republike Slovenije/President of the Republic of Slovenia

Častni člani/Honorary Patrons

Dušan Šuput, Dean of Faculty of Medicine, University in Ljubljana

Janez Fajfar, Mayor of Municipality Bled

Člani častnega odbora/Honorary Committee

Heinz Prechtel (Avstrija, Austria)

Elisabeth Köng (Švica, Switzerland)

Ciril Kržišnik (Slovenija, Slovenia)

Anita Loring (Velika Britanija, United Kingdom)

Fedor Pečak (Slovanija, Slovenia)

Ksenia Semenova (Rusija, Russia)

Organizacijski odbor/Organizing Committee

Predsednik odbora/President of the Congress: Milivoj Veličković Perat

Člani/Members

Maja Jekovec–Vrhovšek

Andreja Kovač

Karin Prechtel-Roth

Tatjana Dolenc Veličković

Kotizacija/Registration Fees

All fees currently include 22 % VAT.

	Early registration Paid before and on 30 June 2014	Late Registration Paid before 1 July and on 16 September 2014	On-site payment Paid after September 2014 and On-site
Physicians and Scientists			
High Middle Income Delegates	€ 250	€ 450	€ 650
Low Middle Countries*	€ 200	€ 350	€ 550
Low Income Countries*	€ 50	€ 150	€ 350
Trainees**, Health Professionals & Students			
Retired persons	€ 190	€ 250	€ 350
Accompanying persons	€ 60	€ 70	€ 85
Precongress Workshops	€ 25	€ 35	€ 50

Informacije

Scientific Programme Organiser

Milivoj Veličković Perat

E-mail: milivoj.velickovic@mf.uni-lj.si

Pomembni datumi/Important dates

Submission of Abstracts: June 2, 2014

Acceptance of Abstracts: June 30, 2014

Early Bird Fee: June 30, 2014

Hotel Accommodation Deadline: August 15, 2014

Kaj:
kongres

Kdaj:
24.–27. septembra 2014

Kje:
Bled

**Katedra za družinsko medicino Univerze v Ljubljani,
Katedra za družinsko medicino Univerze v Mariboru,
Združenje zdravnikov družinske medicine – SZD,
Zavod za razvoj družinske medicine,
Osnovno zdravstvo Gorenjske**

16. Fajdigovi dnevi

17. in 18. 10. 2014, Hotel Kompas, Kranjska Gora

Komu je namenjeno:

Strokovno izobraževanje za zdravnike, medicinske sestre, zdravstvene tehnike in patronažne sestre

Predstavniki:

asist. Aleksander Stepanović, prof.dr. Janko Kersnik

Prijave:

<http://www.e-medicina.si>

Kontakt:

Nina Štojs, Zavod za razvoj družinske medicine, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana E-pošta: nina.stojs@gmail.com Internet: www.e-medicina.si Telefon: 01/438 69 14 Faks: 01/438 69 10

Kotizacija:

Zdravniki	180 €
SMS/ZT, DMS/VMS, farmacevti	100 €
Enodnevna kotizacija	110 €
Zdravnik in SMS/ZT*	220 €
Zdravnik in SMS/ZT + DMS/VMS ¹	300 €

Omejenemu številu študentov, pripravnikov in upokojenih zdravnikov omogočamo brezplačno udeležbo na predavanjih. Svetujemo zgodnjo prijavo.

* Ob prijavi do 16.9.2014. Popust za tim je potrebno javiti na recepciji srečanja.

Kaj:

strokovno izobraževanje

Kdaj:

17. in 18. oktober 2014

Kje:

Hotel Kompas, Kranjska Gora

Število slušateljev:

250

Kotizacija:

180 € – Zdravniki
100 € – SMS/ZT, DMS/VMS, farmacevti
110 € – Enodnevna kotizacija
220 € – Zdravnik in SMS/ZT¹
300 € – Zdravnik in SMS/ZT + DMS/VMS¹

Informacije in prijave:

Nina Štojs, Zavod za razvoj družinske medicine, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana
E-pošta: nina.stojs@gmail.com Internet: www.e-medicina.si
Telefon: 01/438 69 14
Faks: 01/438 69 10

Združenje kirurgov Slovenije SZD

Slovenian association of surgeons

VI. kongres združenja kirurgov Slovenije**Kongresni center hotelov LifeClass, hotel Slovenija, Portorož, 7. in 8. november 2014****Teme kongresa:**

Tope in penetrantne poškodbe prsnega koša, trebuha in retroperitonealnih organov
 Bolnišnični ukrepi ob masovnih nesrečah – kirurgija v izrednih razmerah
 Retroperitonealni tumorji
 Novosti v hernioplastiki

Nagovor:

Spoštovana kolegica, spoštovani kolega,

krovna organizacija strokovnih sekcij in društev kirurgov Slovenskega zdravniškega društva je pred svojim 6. kongresom Združenja kirurgov SZD. Od slovenske osamosvojitve dalje pripravljamo kongres v štiriletnih intervalih, izberemo teme, ki predstavljajo strokovni ali organizacijski odziv vsem dvaindvajsetim kirurškim sekcijam Združenja. Letos smo izbrali tope in penetrantne poškodbe prsnega koša, trebuha in retroperitonealnih organov kot glavno temo kongresa, ožje usmerjeni temi o retroperitonealnih tumorjih in o novostih v hernioplastiki ter bolnišnične ukrepe ob masovnih nesrečah – kirurgija v izrednih razmerah, ki v svojem pomenu in nujnem timskem sodelovanju presega strokovna področja kirurških sekcij in društev. V imenu organizacijskega in strokovnega odbora 6. kongresa vam sporočam svoje veselje ob ponovnem druženju. Strokovni prispevki domačih strokovnjakov in vabljenih gostov iz tujine, ki jih objavljamo v zborniku izvlečkov, bodo osnova za pričakovano odlično diskusijo in strokovni napredek.

Pozdravljeni v kongresnem centru hotelov LifeClass, hotel Slovenija, Portorož, 7. novembra 2014.

V imenu obeh odborov:

Radko Komadina, predsednik Združenja kirurgov SZD

Kaj:
kongres**Kdaj:**
7. in 8. november 2014**Kje:**
Kongresni center hotelov
LifeClass, hotel Slovenija,
Portorož**Število slušateljev:**
ni omejeno**Kotizacija:**
100 € za člane SZD
160 € za nečlane**Informacije in prijave:**
zdruzenje.kirurgov.szd@gmail.com
Tel.: +386-3-423-3096
Fax: +386-3-423-3899**Pošiljanje prispevkov:**

Na kongresu lahko sodelujete aktivno s poslanim izvlečkom na eno od štirih glavnih tem kongresa. Izvleček, oblikovan po priloženi predlogi, lahko pošljete na elektronski naslov: zdruzenje.kirurgov.szd@gmail.com najkasneje do 8. septembra 2014. Izvlečki bodo natisnjeni v zborniku pred pričetkom kongresa. V zborniku bodo objavljeni le izvlečki avtorjev, ki se bodo prijaviili na kongres in najkasneje do 22. septembra 2014 poravnali kotizacijo za udeležbo.

Pasivno udeležbo je možno prijaviti najkasneje do 30. oktobra 2014 na elektronski naslov zdruzenje.kirurgov.szd@gmail.com oziroma po faksu 03-423-3899.

Kotizacija:

100 EUR za člane SZD (s poravnano letno članarino)

160 EUR za ostale udeležence

Kotizacija vključuje udeležbo na predavanjih, zbornik abstraktov, potrdilo o udeležbi, pogostitev med odmori.

Kotizacijo lahko nakažete na račun Slovenskega zdravniškega društva, Dunajska 162, Ljubljana, s pripisom »za kongres Združenja kirurgov 2014«, št. TRR: 02222-0019518588; sklic 20420. Na nakazilu naj bodo jasno razvidni plačniki ter ime in priimek udeleženca.

Organizacijski odbor:

Radko Komadina, Vladimir Senekovič, Mirko Omejc

Strokovni odbor:

Torakalna, abdominalna, splošna in žilna kirurgija: Alojz Pleskovič, Franc Jelenc, Anton Crnjac, Miran Rems, Stojan Potrč, Bogdan Fludernik, Vojko Flis

Travmatologija: Andrej Čretnik, Igor Dolenc, Marko Rifel, Matej Cimerman

Onkološka kirurgija: Darja Eržen, Ibrahim Edhemović

Herniologija: Jurij Gorjanc

MRMI: Simon Herman, Andrej Strahovnik

Organizator:

Združenje kirurgov Slovenskega zdravniškega društva
 Dunajska 162, 1000 Ljubljana

Informacije:

zdruzenje.kirurgov.szd@gmail.com

Tel.: +386-3-423-3096

Fax: +386-3-423-3899

Kongres je v postopku dodelitve kreditnih točk pri Zdravniški zbornici Slovenije.