



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 65, APRIL-MAJ 1996, str. 157—308, ŠT. 4-5

Strokovni sestanek z mednarodno udeležbo

TRANSPLANTACIJA

Strokovni del IX. kongresa Slovenskega zdravniškega društva
v okviru

Letnega občnega zbora sekcije mladih zdravnikov SZD

Ljubljana, 24. in 25. maja 1996

TEME

- I. Možgansko mrtvi darovalci organov za transplantacijo
Predsedstvo: J. Trontelj, Z. Fras, J. Vončina, M. Cevc, T. Albreht, B. Kremžar
- II. Presajanje organov in tkiv - splošni in organizacijski aspekti
Predsedstvo: A. Dolenc, D. Kuhelj, N. Požar-Lukanovič
- III. Presaditev organov in tkiv
Predsedstvo: S. Rakovec, T. Gabrijelčič, A. Drozg, D. Zorman, E. Breclj, M. Malovrh

Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, T. Žgur

Souredniki/Co-editors:

Z. Fras, J. Trontelj, J. Vončina

Tehnični urednik/Technical Editor:

P. Dolenc

Uredniški svet/Editorial Council:

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

Uredniški odbor/Editorial Board:

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

Tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

Lektor za slovenščino/Reader for Slovenian:

T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

J. Gubenšek

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

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

Tekoči račun pri/Current Account with

LB 50101-678-48620

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica,
BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To številko so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in

Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje R Slovenije.

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

šteje Zdravniški vestnik med proizvode, za katere se plačuje

5% davek od prometa proizvodov.

- Tisk Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d. d., Ljubljana - Naklada 4200 izvodov

The Journal appears regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society
is included in the membership.

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

- Printed by Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d. d., Ljubljana - Printed in 4200 copies

TRANSPLANTACIJA

Strokovni del IX. kongresa slovenskega zdravniškega društva 98528
v okviru
Letnega občnega zbora Sekcije mladih zdravnikov SZD

VSEBINA

ČLANKI

Dejavnost presajanja, zgodovina, perspektive, J. Vončina	161
Možganska smrt in presajanje organov: biološka, etična in filozofska vprašanja, J. Trontelj	165
Smrt otroka in podaritev organov, J. Primožič	171
Diagnoza možganske smrti: tretja generacija kriterijev, Predlog slovenskega pravilnika s komentarjem, J. Trontelj	175
Perfuzijski scintigram možganov pri dokazovanju možganske smrti, N. Budihna, M. Milčinski	183
Ugotavljanje možganske smrti na oddelku za intenzivno terapijo, B. Kremžar	187
Potencialni mrtvi dajalci za organe oziroma tkiva (pogoji), A. Špec-Marn, B. Kremžar	191
Vzdrževanje potencialnega dajalca organov v intenzivni terapiji, B. Kremžar, A. Špec-Marn	193
Postopki anesteziologa pri mrtvem dajalcu med odvzemom organov, V. Paver-Eržen	195
Multiorganski odvzem, R. Steininger	197
Imunogenetske osnove tkivne skladnosti, Merila pri izbiri dvojice dajalec in sprejemalec pri klinični transplantaciji, M. Bohinjec	199
Nova ureditev presaditve delov človekovega telesa zaradi zdravljenja, A. Polajnar-Pavčnik, Wedam-Lukič	207
Organizacija dejavnosti presajanja na državni ravni, J. Vončina	211
Presaditev ledvice, M. Malovrh	215
Kirurgija presaditve ledvice, B. Tršinar	221
Anestezija pri presaditvi ledvice, H. Burja	225
Presaditev srca, T. Gabrijelčič	227
Anestezija pri presaditvi srca, F. Rabič	231
Spremljanje bolnika po presaditvi srca, D. Zorman	235

Presaditev jeter, V. Pegan	239
Anestezija pri presaditvi jeter, N. Požar-Lukanovič	243
Presaditev jeter s stališča gastroenterologa, S. Štepec	247
Indikacije za presaditev jeter in vodenje otrok v obdobju pred posegom, G. Logar-Car, M. Sedmak	253
Presaditev pljuč, J. Eržen	257
Presaditev trebušne slinavke, A. Pleskovič	261
Intenzivna terapija po presaditvi organov, A. Špec-Marn, B. Kremžar	265
Presajanje krvotvornih matičnih celic, J. Pretnar	267
Zdravljenje obsežnih opeklin in nekaterih drugih kožnih bolezni s keratinociti vzgojenimi »in vitro«, Planinšek, Z. M. Arnez	269
Presaditev kosti, S. Herman	273
Perforativna keratoplastika, V. Pfeifer, M. A. Schwarzbartl-Grošelj	277
RAZGLEDI	
Stanovska tribuna	281
Nekrologi	282
Medikohistorična rubrika	283
Mednarodno sodelovanje	285
Strokovno izpopolnjevanje	289
Delo SZD	291
Zanimivo je vedeti	292
Zdravniki v prostem času	292
Zdravniški vestnik pred 30 leti	293
Nove knjige	294
V tej številki so sodelovali	170

TRANSPLANTATION

Professional part of 9th Congress of Slovene Medical Association
as part of
Annual Meeting of Young Physician Section at the Slovene Medical Association

CONTENTS

Transplantation, history and future trends, J. Vončina	161
Brain death and organ transplantation: biological, ethical and philosophical issues, J. Trontelj	165
Child's death and donation of organs, J. Primožič	171
Diagnosis of brain death: criteria of the third generation. Slovene draft guideline with commentary, J. Trontelj	175
Brain perfusion scintigraphy for brain death confirmation, N. Budihna, M. Milčinski	183
Determination of brain death in intensive care unit, B. Kremžar	187
Potential cadaveric donors for organs and tissues, A. Špec-Marn, B. Kremžar	191
The maintenance of potential organ donor in intensive care unit, B. Kremžar, A. Špec-Marn	193
The procedures of anaesthesiologists during organ explantation from brain death donor, V. Paver-Eržen	195
Multiple organ procurement, R. Steininger	197
The immunogenetic basis of histocompatibility, Matching of donor-recipient pairs in clinical transplantation, M. Bohinjec	199
New regulations concerning transplantation of human organs and tissues, A. Polajnar-Pavčnik, D. Wedam-Lukić	207
Organisation of transplant activities on the national level, J. Vončina	211
Renal transplantation, M. Malovrh	215
Surgery of kidney transplantation, B. Tršinar	221
Anaesthesia for kidney transplantation, H. Burja	225
Heart transplantation, T. Gabrijelčič	227
Anaesthesia for heart transplantation, F. Rabič	231
Monitoring of patient after heart transplantation, D. Zorman	235

Liver transplantation, V. Pegan	239
Anaesthesia for liver transplantation, N. Požar-Lukanovič	243
Liver transplantation from a gastroenterologist's point of view, S. Štepec	247
Indications for liver transplantation and treatment of children in the period preceeding the operation, Logar-Car, M. Sedmak	253
Lung transplantation, J. Eržen	257
Pancreas transplantation, A. Pleskovič	261
Intensive therapy after transplantation of organs, A. Špec-Marn, B. Kremžar	265
Haematopoietic stem cell transplantation, J. Pretnar	267
Treatment of severe burns and some other skin diseases with keratocytes cultured »in vitro«, Planinšek, Z. M. Arnež	269
Transplantation of bone, S. Herman	273
Penetrating keratoplasty, V. Pfeifer, M-A. Schwarzbartl-Grošelj	277

NEWS AND VIEWS

Pregledni prispevek/Review article

DEJAVNOST PRESAJANJA, ZGODOVINA, PERSPEKTIVE

TRANSPLANTATION, HISTORY AND FUTURE TRENDS

Jasna Vončina

Program Slovenija – Transplant pri Centru za tipizacijo tkiv Zavoda RS za transfuzijo krvi Ljubljana, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

Prispelo 1996-03-, sprejeto 1996-04-; ZDRAV VESTN 1996; 65: 161-3

Ključne besede: presaditev; zgodovina; Slovenija; organi, tkiva**Key words:** transplantation; history; Slovenia; organ, tissue

Izvleček – V članku je podan prerez svetovne zgodovine presajanja organov. Prikazani so tudi zgodovina presajanja v Sloveniji in številčni podatki o doslej presajenih organih. Presajanje organov v Sloveniji je sporadično, presaditvena dejavnost še ni zaživela. Razloženi so bistveni problemi presajanja organov mrtvih dajalcev.

Abstract – The article gives a short overview of the world history of organ transplantation. It includes the transplantation history of Slovenia and some transplantation figures. Organ transplantation in Slovenia has not been fully developed yet. The problems of cadaveric organ transplantation is pointed out.

Zgodovina presajanja organov in tkiv (1, 2) je mnogo bolj pestra kot se kaže s posameznimi letnicami. Te pravzaprav zaznamujejo le velike preobrate, ki so v resnici le majhen kakovosten preskok v neskončni vrsti iskanj.

V človeški domišljiji so se že v davnini rojevala mitološka bitja kot so sirene, kentavri ali pa bitja s človeško postavo in živalsko glavo (sokol, bik, jelen), ki jih nekateri povezujejo s presaditvijo. Najbližje resnični presaditvi je opis čudeža o dveh zdravnikih, Sv. Kozmi in Sv. Damjanu, ki sta v 3. stoletju n.š. nekemu rimskemu mežnarju presadila nogo umrlega temnopoltega moža.

Resnični poskusi presajanja na področju botanike segajo v 12. stoletje. V 18. in 19. stoletju se znanstveniki že intenzivno bavijo s poskusi vseh vrst presajanja na živalih. Obenem zasledimo že presajanje kože pri človeku (od lastne, do kože odvzete mrtvim). Presajali so tudi tkiva endokrinih žlez (ščitnica, jajčnik).

V tem času je stara želja po nesmrtnosti in nadomeščanju obolenih organov z zdravimi pospešila razvoj žilne kirurgije, ki je bila sploh pogoj za začetek presajanja organov. Na prelomu našega stoletja so že izdelali dobro tehniko za žilne anastomoze.

Ledvica je zaradi svojih značilnosti (parni organ, dolg žilni pecelj, širokim lumnom žil, možnost dobre kontrole funkcije – z uretrom speljanim skozi kožo) postala pilotni organ pri presajanju. Tako si sledijo datumi:

- 1902 – prva ledvica psa, presajena na vrat;
- 1908 – izmenjalna presaditev noge med dvema psoma; nato sledijo neuspešne presaditve živalskih ledvic (od svinje, koze, opice) na človeka;
- 1933 – prvi poskus presaditve kadavrske ledvice človeku (le nekaj dni slabo deluje);
- 1947–52 – presajenih več kot ducat kadavrskih ledvic človeku, ki so sicer preživele, vendar funkcija ni bila zadostna, bolniki so kmalu umrli;
- 1952 – prva kadavrska ledvica, ki deluje 4 mesece (vendar je moral biti bolnik prvih 20 dni na dializi);
- 1952 – prvič presajena ledvica od živega dajalca (Pariz, mati sinu), deluje dobro 20 dni, nato zavrnitvena reakcija, anurija, bolnik umre;
- 1954 – prva zares uspešna presaditev ledvice – od enojajčnega dvojčka (Boston);

1959 – uspešna presaditev ledvice od dvojajčnega dvojčka – že z imunosupresijo: iradiacija in kortikosteroidi (Boston);

1960 – presaditve ledvice od bratov, sester in od nesorodnih dajalcev (že z vključeno kemoterapijo);

1960 – prve alogenske presaditve kostnega mozga;

1962 – uspešna presaditev kadavrske ledvice;

1963–64 – zopet neuspele presaditve živalskih (šimpanz, pavijan) ledvic, jeter in srca človeku. To vrsto presaditve opustijo za celih 20 let, ko se zaradi pomanjkanja človeških organov zopet zbudi zanimanje za živalske organe.

1963 – prvi svetovni transplantacijski kongres. Poročajo o 288 presaditvah ledvic z vsega sveta. Razen pri 10% prejemnikov presajenih ledvic, kjer so bile ledvice od enojajčnih dvojčkov, so bili rezultati še vedno zelo slabi.

Po tem letu se presajanje ledvic zelo razmahne, k dobrim uspehom pa pripomore več dejavnikov:

- izboljša se dializna tehnika, pojavijo se dializni centri za bolnike, ki čakajo na presaditev;
- razvita intenzivna terapija je usposobljena tudi za vzdrževanje organov umrlih ljudi (ki so umrli za možgansko smrtjo);
- razvoj klinične imunologije omogoči boljšo izbiro dvojic (prejemnika in dajalca);
- sodelovanje med kliniki in farmakologi vodi k dobrim rezultatom na področju imunosupresivnih drog.

1963–64 – so bili odvzeti prvi organi (ledvice in jetra) od »možgansko mrtvih« dajalcev, s tem pa je bila nakazana možnost presajanja ostalih organov;

1968 – je bil odvzem organov od možgansko mrtvih dajalcev prvič legaliziran (v Franciji);

1968 – v ZDA je uradno potrjena definicija možganske smrti in

1971 – so uradno objavljena merila za možgansko smrt.

Medtem so izdelali dobre metode za konzervacijo dajalčevih organov.

Tako je presaditev ledvice utrla pot presaditvam drugih organov. Po obsežnem eksperimentalnem delu je leta

- 1963 – Starzl (ZDA) izvedel prve tri presaditve jeter (od mrtvih dajalcev). Ena jetra so delovala tri tedne. V naslednjih letih presadijo jetra v mnogih centrih na svetu, vendar so uspehi slabi. Šele po letu
- 1980 – postane presajanje jeter rutinska operacija.
- 1966 – je izvedena prva presaditev trebušne slinavke.
- 1986 – je ta poseg že močno razširjen, danes pa so indikacije zožene le na diabetike z insulinskim zdravljenjem, ki čakajo na presaditev ledvice.
- 1967 – je Christian Barnard (Južna Afrika) presadil prvo človeško srce. Bolnik je preživel tri tedne. Poseg je bil mogoč z aparatom za zunajtelesni krvni obtok, ki je bil takrat že 10 let v rabi pri operacijah na odprtem srcu. Zanimivo je, da so bili za ta poseg ta čas (tehnično) pripravljeni že v mnogih centrih v Ameriki in v Evropi, izveden pa je bil v Južni Afriki. Drugod zaradi pomanjkanja formalnih predpisov o odvzemu organov od možgansko mrtvega dajalca poseg ni bil izvedljiv. Že v naslednjem letu pa je bilo po vsem svetu presajenih več kot 100 src.
- 1963 – je bilo prvič presajeno eno pljučno krilo od mrtvega dajalca (presadek je deloval le 17 dni).

V naslednjih letih izvajajo posamezne presaditve pljuč, ki pa delujejo le nekaj ur do nekaj tednov.

- 1968 – prvič presadijo eno pljučno krilo skupaj s srcem (bolnik je kmalu po posegu umrl). Presaditve pljučnega krila in pljuč s srcem so bile zaradi slabih uspehov le sporadične vse do leta
- 1981 – ko so v pooperativno zdravljenje uvedli ciklosporin, tedaj je postala presaditev pljuč skupaj s srcem rutinska operacija.
- 1986 – prvič presadijo obe pljučni krili skupaj s srcem.

Danes presadijo na svetu na leto (2, 3):

okoli 3.500 src, 5.500 jeter, 21.000 ledvic (od živih in mrtvih dajalcev), 850 pljuč brez srca in z njim, 760 trebušnih slinavk – vedno skupaj z ledvico.

Kakšne so perspektive?

Število čakajočih prejemnikov se s širjenjem indikacij za presaditve neprestano večja. Število razpoložljivih organov skušajo z dobro organiziranim pridobivanjem v svetovnem merilu povečati. Ker pa obstaja zgornja meja za pridobljene človeške organe, tečejo danes raziskave v dveh smereh:

– umetni organi (1)

med njimi ima najbrž najboljše možnosti srce.

1966 je DeBakey (ZDA) prvič uspešno uporabil svojo pomožno črpalko za pomoč bolnikovemu srcu.

1969 je Cooley (ZDA) prvič vstavljal umetno srce namesto bolnikovega, ki naj bi rabilo, dokler ne bi dobili človeškega srca za presaditev. Vendar niti to niti druga umetna srca, s tehničnimi izboljšavami (delovala so celo 3 mesece), niso prinesla trajnih rezultatov. Zato je bila v ZDA njihova uporaba prepovedana. Trenutno teče v ZDA več raziskovalnih programov za izdelavo umetnega srca.

Vsi poskusi narediti umetna jetra in umetna pljuča so za zdaj propadli.

– ksenotransplantati (1, 4, 5, 6)

Nove možnosti iščejo na področju ksenotransplantacije. Sprva so bili poizkusi usmerjeni na človeku najbolj sorodne živali – opice (šimpanzi in pavijani). Vendar so zdaj intenzivne raziskave na obeh straneh Atlantika usmerjene na pridobivanje prašičjih organov. Čeprav so prašičji genetsko oddaljeni od človeka, imajo prednost v primerljivi velikosti in hitrem razmnoževanju. Nekateri strokovnjaki predvidevajo, da bi lahko bili taki organi za presaditev človeku na voljo že pred začetkom novega stoletja.

Zgodovina presaditve organov v Sloveniji se začne leta

- 1970 – ko smo presadili prvo ledvico živega dajalca;
- 1969 – je bil ustanovljen slovenski laboratorij za histokompatibilnost;
- 1985 – smo dobili Zakon o odvzemu in presaditvi delov človeškega telesa v zdravstvene namene;
- 1986 – je začel veljati Pravilnik o natančnejših pogojih za izvajanje odvzema in presaditve delov človeškega telesa;
- 1986 – je bila presajena prva ledvica umrlega dajalca (iz Slovenije);
- 1989 – je bil pri nas prvič presajen kostni mozeg;
- 1990 – je bilo presajeno prvo srce in prva trebušna slinavka;
- 1995 – so bila presajena prva jetra.

Tkiva smo seveda presajali že prej, že od leta

- 1951 – presajamo kožne homograte, sprva od živih dajalcev, kasneje čedalje več od mrtvih dajalcev;
- 1952 – je bila ustanovljena kostna banka in s tem je postala presaditev kosti rutinski poseg;
- 1970 – je bila prvič presajena roženica;
- 1974 – je bila ustanovljena kožna banka.

Število presajenih organov v Sloveniji je majhno. Do konca leta 1995 je bilo presajenih 251 ledvic, 7 src, 1 trebušna slinavka, 1 jetra. Število presaditev je odvisno od števila pridobljenih mrtvih dajalcev. Teh pa je bilo za potrebe čakajočih bolnikov daleč premalo.

Tab. 1. Število mrtvih dajalcev v Sloveniji v letih 1986 do 1995.

Število	Leta	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
dajalcev		4	10	8	7	9	6	11	2	9	6
dajalcev PMP		2	5	4	3,5	4,5	3	5,5	1	4,2	3
multiorganskih odvzemov		/	/	/	/	2	/	1	1	2	3

Iz strokovne literature vemo, da v nekaterih nacionalnih mrežah pridobijo do 40 možnih mrtvih dajalcev na milijon prebivalcev (PMP) na leto (7). Po tem vzorcu lahko sklepamo, da bi v Sloveniji lahko pridobili na leto do 80 mrtvih dajalcev. V najboljšem letu doslej pa smo jih pridobili 11. Po posvetu s tujimi strokovnjaki (8) bi si morali postaviti za nalogo pridobiti 30 mrtvih dajalcev na leto. Tako bi lahko zadostili vsaj minimalnim potrebam v Sloveniji.

Poudariti moramo, da povečanje števila mrtvih dajalcev nikakor ne pomeni »ustvariti« več mrtvih dajalcev, temveč le pospeševati optimalno izkoriščanje vseh obstoječih možnih dajalcev (9). To pa lahko dosežemo le z urejeno nacionalno presajevalno mrežo.

V slovenskem načrtu zdravstvenega varstva do leta 2000 beremo: »Eden od temeljnih družbenih ciljev vsake svobodne države sta pospeševanje in povrnitev zdravja prebivalcev« (10). Strinjamo se torej, da želimo zdraviti tudi s presajevanjem. To nam potrjuje zgoraj omenjeni načrt, saj omenja presaditev (10) kot eno od ustaljenih oblik zdravljenja. Zaradi pomanjkanja organov pa so naše presaditve še vedno samo sporadične, kar pomeni, da še ne izvajamo zdravljenja s presaditvijo.

Prof. Margreiter piše: »Družba, ki ima presaditev organov za enega od načinov zdravljenja, je tudi moralno obvezana, da zagotovi določeno preskrbo z organi« (9). In če naj bi »spremembe v sistemu zdravstvenega varstva prinesle večji poudarek na ekonomski učinkovitosti« (10), res nimamo opravičila za zanemarjanje presajevalne dejavnosti.

Ob koncu uvoda bi zaradi boljšega razumevanja naslednjih prispevkov želeli prikazati še razlike med odvzemom in shranjevanjem organov in tkiv mrtvega dajalca.

Glede na izvor človeškega presadka delimo presaditve na:

- tiste, kjer nastopa živi darovalec, in
- tiste, kjer nastopa mrtvi darovalec.

Pri živem darovalcu je seveda pogoj, da z odvzemom presadka ne ogrozimo darovalčevega zdravja. V poštrev pride ledvica, del jeter, kostni mozeg in seveda tudi kri.

Pri mrtvem darovalcu pa ločimo dve skupini presadkov (tab. 2): – tkiva, ki nastopajo kot mrtvi presadek in jih lahko odvezamemo tudi nekaj ur po smrti oziroma po prenehanju krvnega obtoka. Ta tkiva lahko za določen čas shranimo v tkivnih bankah. Druga skupina so

– organi, to so živi presadki, ki morajo biti vse do odvzema dobro prekrvljeni. Ti presadki lahko pod pogojem, da so bili tik pred odvzemom konzervirani z ohlajeno konzervacijsko tekočino, počakajo nekaj ur (nekateri tudi več ur) na presaditev. Seveda morajo biti tudi medtem primerno shranjeni.

Kadar nastopi smrt zaradi primarne odpovedi krvnega obtoka, lahko mrtvemu dajalcu odvezamemo tkiva kot so roženica, kosti, koža, ..., le v izjemnih okoliščinah tudi ledvici, ostali organi pa praktično nimajo možnosti preživetja. Boljše razmere za odvzem organov nastopijo, če je vzrok smrti nepovratno prenehanje funkcije možganov, torej če nastopi možganska smrt. Brez umetne podpore bi takoj za tem prišlo do zastoja dihanja, v nekaj minutah pa še do zastoja krvnega obtoka. Z umetno podporo (reanimacijo in intenzivno terapijo) pa lahko tudi pri nastopu možganske smrti nekaj časa umetno vzdržujemo ostale organe.

Poudariti pa je treba, da je za tak način pridobivanja organov poleg strokovne usposobljenosti zelo pomembna dobra organizacija na vseh ravneh, saj moramo organe vzdrževati pri življenju

- od nastopa možganske smrti,
- do komisijsko potrjene diagnoze »možganska smrt«,
- do pričetka odvzema organov,
- med odvzemom,
- vse do presaditve – se pravi, dokler presajeni organ ni zopet prekrvljen v prejemnikovem telesu. Pri tem pa je pomembno, da na nobeni ravni ne izgubljamo dragocenega časa.

Tab. 2. Skupini presadkov od mrtvega darovalca in ravnanje z njimi; K. V. = kardiovaskularni.

ORGANI IN TKIVA MRTVEGA DAJALCA

Presadek	Odvzem	Čas odvzema	Shranjevanje
Organ (živi)	Srce	Od umrlega dajalca, ki mu umetno vzdržujemo vitalne funkcije	Prekrvljene organe odvezamemo takoj po perfuziji z ohlajeno konzervacijsko tekočino
	Jetra		Do: 4 ure
	Ledvica		20 ur
	Pljuča		24 ur
	Treb. slinavka		(v hladilni posodi) 4 ure
Tkivo (mrtvi)	Roženica		6 ur
	Koža	Od trupla	Do: 6-12 ur po smrti
	Kosti		6 ur
	K. v. homografi		6 ur
			V tkivnih bankah

Literatura

1. Küss R, Bourget P. An illustrated history of organ transplantation. The great adventure of the century. Sandoz, Rueil-Malmaison 1992: 1-170, 125, 167.
2. Harjula A, Höckerstedt. Atlas of Clinical Transplantation. Helsinki 1995: 69-170, 120.
3. Council of Europe. Transplant 1992. 4: 244.
4. Gäbel H, Johnson R, Opelz G, Persijn G (Eds). To Life. London: Winter, 1992/93: 4.
5. Gäbel H, Johnson R, Opelz G, Persijn G, Kahan B (Eds). To Life. London: Summer, 1994; 6: 21.
6. Nowak R. Xenotransplants set to resume. Science 1994; 266: 1148-51.
7. Porta O, Fernandez MC, Vicente R, Aguayo, Viedma MA, Rius E. Variation in donor model over a three year period (1992-1994). In: 9th Congress of the European Transplant Coordinators Organization. Abstract Book. Vienna, Austria, 1995: 17.
8. Cohen B, Director and Persijn B, Medical Director, Eurotransplant.
9. Margreiter R. Multiorgan Procurement. In: Harjula A, Höckerstedt. Atlas of Clinical Transplantation. Helsinki 1995: 56-7.
10. Plan zdravstvenega varstva Republike Slovenije – Zdravje v Sloveniji do leta 2000. Poročevalec Državnega zbora 1995; 15: 51, 66, 67.



UNIPRES[®]

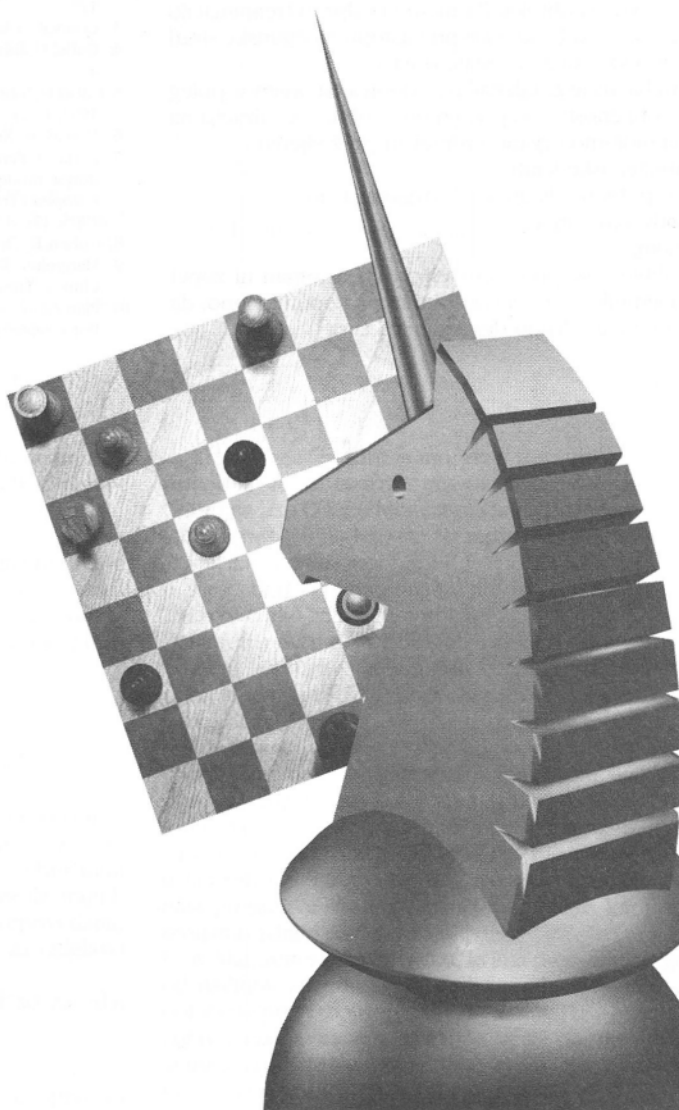
tablete po 10 in 20 mg nitrendipina

vazoselektivni kalcijev antagonist

- pri večini hipertenzivnih bolnikov zadošča en odmerek na dan
- ne povzroča presnovnih motenj, zato je še posebej uporaben pri bolnikih z diabetesom, hiperlipidemijami in kroničnimi pljučnimi boleznimi

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

 **KRKA**
SLOVENIJA



Pregledni prispevek/Review article

MOŽGANSKA SMRT IN PRESAJANJE ORGANOV: BIOLOŠKA, ETIČNA IN FILOZOFSKA VPRAŠANJA

BRAIN DEATH AND ORGAN TRANSPLANTATION: BIOLOGICAL, ETHICAL AND PHILOSOPHICAL ISSUES

Jože Trontelj

Univerzitetni inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-04-30, sprejeto 1996-05-03; ZDRAV VESTN 1996; 65: 165–70

Ključne besede: koncept možganske smrti; smrt možganskega debla; deeferentacija; trajno vegetativno stanje; diagnoza možganske smrti

Key words: concept of brain death; brainstem death; locked-in syndromes; persistent vegetative state; diagnosis of brain death

Izvleček – Diagnoza možganske smrti je varna in zanesljiva, če skrbno upoštevamo izhodiščne pogoje in vestno uporabimo diagnostične kriterije. Nasprotno pa v literaturi še vedno ni soglasja o konceptu možganske smrti. V nekaterih deželah velja, da je mogoče človeka spoznati za mrtvega, ko mu dokončno preneha delovanje možganskega debla. Drugod velja, da človek umre šele tedaj, ko dokončno odpovedo funkcije celotnih možganov. Navedeni so argumenti zoper enačenje odpovedi možganskega debla s smrtjo. Dokumentirani so primeri, ko sta hemisferi preživel nad mrtvim možganski deblom, čeprav navadno le za kratek čas. Autor predlaga, da se ti primeri obravnavajo kot skrajna oblika stanj deeferentacije, ki so dobro ugotovljiva z EEG-jem in nekaterimi drugimi preiskavnimi metodami.

Vse pogosteje se pojavlja še tretje mnenje: da dokončna odpoved neokorteksa pomeni smrt človeka kot osebnosti in da je tudi to stanje treba obravnavati kot možgansko smrt z vsemi medicinskimi, etičnimi in pravnimi posledicami. To mnenje pa še nikjer ni uveljavljeno.

Celo med specialisti in strokovnim medicinskim osebjem, ki je odgovorno za obravnavo bolnikov s hudo možgansko okvaro in za diagnosticiranje možganske smrti na oddelkih za intenzivno nego, je še vedno precej zmede v pojmovanju umiranja in smrti. To je vsaj deloma posledica nedoslednosti in logičnih protislovij med navedenimi tremi koncepti možganske smrti. Anencefalija in trajno vegetativno stanje ne izpolnjujeta sedanjih kriterijev možganske smrti. Danes je ponekod že dovoljeno prekiniti medicinske ukrepe, ki vzdržujejo telesne funkcije teh bolnikov (vključno s hranjenjem in dovajanjem tekočin). Ni pa jih možno uporabiti kot dajalce organov. Autor meni, da bi isti pravili morali veljati pri bolnikih z mrtvim možganskim deblom, dokler ne izpolnjujejo kriterijev smrti celotnih možganov.

Abstract – The diagnosis of brain death is safe and reliable, provided that the preconditions are met and the diagnostic criteria are carefully applied. On the other hand, we still have no universally accepted concept of brain death. In some countries, a person is considered dead when the functions of his or her brainstem are permanently lost. In other countries, brain death is diagnosed when it can be demonstrated that function of the brain as a whole is irreparably destroyed. Arguments are presented against the concept of «brainstem death» as being equivalent to brain death, and in favour of the «whole brain death» concept. Occasional survival of the hemispheres above the dead brainstem, although usually short, has been well documented. This condition is suggested to represent an extreme form of the de-efferented states (locked-in syndromes); EEG or some other supportive method must be used to diagnose such cases.

A third concept is increasingly often advocated in the literature: that an irreversible loss of neocortical function means death of the human being as a person, and that this condition, too, has to be considered as brain death with all its medical, ethical and legal consequences.

Even among the medical professionals responsible for diagnosing brain-dead patients and working in the areas of intensive care and transplantation there seems to persist disturbing confusion regarding the concepts of dying and death. This is at least partly due to incoherence and logical contradictions between the different concepts of death. Anencephaly and persistent vegetative state do not meet the currently accepted criteria of brain death; they are considered a justifiable cause to discontinue life-supporting measures (including feeding and hydration) but these patients may not be used as a source of organs for transplantation. It is postulated that the same rules should apply to patients with «brainstem death», as long as they fail to satisfy the criteria of whole-brain death.

Uvod

Danes je v medicini, pa tudi med laično javnostjo in v vseh večjih verstvih splošno sprejeto, da je človek mrtev, ko mu dokončno in nepovratno odpove delovanje možganov (1, 2).

Vendar pa pojav možganske smrti že vsa tri desetletja, odkar je bil prvič prepoznan, nenehno zbuja medicinska, etična in filozofska

vprašanja, dvome, nasprotovanja. Zdi se tudi, da obstaja precejšnja zmeda v pojmovanju umiranja in smrti celo med medicinskim osebjem, kot kažejo nekatere raziskave znanja, stališč in osebnih prepričanj ameriških zdravnikov in medicinskih sester, ki delajo v enotah intenzivne nege in teamih za transplantacijo (3). V eni teh raziskav je le 35% anketirancev imelo pravilno znanje o medicinskih principih in zakonskih predpisih glede diagnosti-

ranja možganske smrti. Večina (58%) ni imela koherentne predstave o smrti. Kar 19% vprašanih je bolnike v kroničnem vegetativnem stanju in anencefalične novorojenčke zmotno štel za mrtve. Pred leti sem imel tudi sam priložnost ugotavljati podobno nelogična in nedosledna pojmovanja pri zdravnikih nevrološkega in intenzivnega oddelka neke bolnišnice, kjer so skrbeli tudi za možgansko mrtve in umirajoče bolnike (4). Takšna zmeda in nepriznavanje osnovnih konceptov med strokovnjaki, ki so vpleteni v odločanje o usodi umirajočih, gotovo ne vlivata zaupanja. Treba pa je priznati, da celo med pisci znanstvenih in strokovnih člankov v mednarodnih revijah še daleč ni soglasja niti o nekaterih osnovnih bioloških in fizioloških vprašanjih, da o filozofskih vidikih sploh ne govorimo (5, 6). To se odseva v nenehno rastočem obilju literature (Medline navaja za zadnja 4 leta pod tem geslom kar 656 člankov!), kot tudi v precejšnjem številu različnih diagnostičnih vodil in protokolov. Leta 1968 so bili objavljeni »Harvardski kriteriji« (7); zdaj pa so v nekaterih deželah uveljavljeni že kriteriji tretje generacije (8–11). Kljub razlikam v mnenjih in protokolih pa je treba reči, da skrbno spoštovanje izhodiščnih pogojev in predpisanih diagnostičnih postopkov vendarle zagotavlja varno in zanesljivo diagnozo, in v literaturi zadnjih 15 let ni poročil o diagnostičnih zmotah, ki bi bile v škodo bolniku. Izjema je 6 ali 7 primerov obnovitve spontanega dihanja ali drugih znakov delovanja možganov pri novorojencih ali dojenčkih v prvih tednih življenja, ki so pred tem izpolnjevali kriterije možganske smrti (12, 13). Ti kriteriji so prav pri novorojencih najmanj zanesljivi (13, 14), in ni gotovo, da so bili v objavljenih primerih sploh izpolnjeni. Po ameriških priporočilih sploh ne bi smeli formalno ugotavljati možganske smrti pri otrocih v prvem tednu življenja (15).

Razlogi za zgodnjo diagnozo možganske smrti

Lahko bi se vprašali, čemu je potrebno tolikšno prizadevanje, da bi zgodaj prišli do diagnoze možganske smrti. Vse težave odpadejo, če nezvestnega apnoičnega bolnika preprosto vzdržujemo na respiratorju, dokler se njegovo stanje ne konča bodisi z zaustavitvijo srčnega utripa ali pa s prehodom v trajno vegetativno stanje. Neodzivna apnoična koma namreč ne more dolgo trajati; in še krajše je trajanje stanja možganske smrti. Treba pa je reči, da se je z napredkom intenzivne medicine čas, ko je možno truplu z mrtvimi možgani vzdrževati telesne funkcije, predvsem obtok krvi, zadnja leta precej podaljšal. V britanski seriji 326 bolnikov iz leta 1981, ki so izpolnjevali klinične kriterije možganske smrti, a so jim vseeno do konca vzdrževali dihanje in obtok, je od diagnoze do asistolie minilo največ 30–40 ur (16). V lani objavljeni tajvanski seriji 73 možgansko mrtvih bolnikov, ki so jih vzdrževali do zastoja srca zato, da bi preizkusili zanesljivost diagnoze možganske smrti, je bil ta čas znatno daljši: pri 33 od 3 do 24 ur, pri 26 1 dan do 3 dni, pri 12 od 3 do 7 dni, pri preostalih dveh pa 14 oz. 17 dni (17). Večinoma gre torej za ure ali dneve, zelo izjemoma za nekaj tednov (18).

Za čim zgodnejšo diagnozo je več razlogov. Največkrat gre za odvzem organov za presajanje. Ti morajo biti v čim boljšem stanju, še neprizadeti od metaboličnih in drugih okvar. Potem gre še za visoke in nepotrebne stroške nadaljnje intenzivne nege in sprostitev postelje za drugega bolnika. Nadalje ni prav podaljševati mučno negotovost najbližjim umrlega. Razen tega ni dobro za ozračje na intenzivnih oddelkih in za moralno osebjia, če mora še nadalje negovati telo umrlega bolnika (19). Naposled pa je tudi nesporodno do umrlega.

Koncept možganske smrti

Po splošno sprejetem konceptu se za ugotovitev možganske smrti ne zahteva dejanska biološka smrt – nekroza nevronov.

Treba je ugotoviti le dokončno in nepovratno prenehanje delovanja možganov. Razen tega ni treba dokazati nepopravljive okvare vsakega izmed milijard možganskih nevronov; gre za prenehanje delovanja možganov kot celote. To je pomembno med drugim tudi zato, ker po ishemični okvari možganov majhni otočki možganske skorje lahko preživijo še precej časa potem, ko so ostali možgani že nekrotizirali (20, 21). Po prevladujočem pojmovanju možganske smrti človek umre, ko je integrativna funkcija možganov kot celote nepovratno izgubljena. Žal pa obstaja še vedno določena zadrega glede tega, kaj natanko pomeni »integrativna funkcija«. Po mnenju nekaterih je kritično delovanje možganskega debla. Zagovorniki te teze navajajo, da ni nobenega znanega primera dokazane smrti možganskega debla, v katerem bi bilo prišlo do obnovitve zavesti (22–27). Vendar, ali človeka z odmrli možganskim deblom, a živima hemisferama res lahko štejemo že za mrtvega?

Primer živih hemisfer nad mrtvim možganskim deblom

V arhivu Univerzitetnega inštituta za klinično nevrofiziologijo je primer 5-letne deklice, ki je akutno zbolela s simptomi in znaki procesa v zadnji kotanji (6). Na računalniških tomogramih je bilo videti velik, neoperabilen tumor v malih možganih. Deset dni pozneje je deklica zdrknila v neodzivno apnoično komo. Njen EEG je vseboval nizko aktivnost spektra alfa, pomešano z valovi theta, ki je bila neodzivna na bolečinske in zvočne dražljaje. Opazna pa je bila slabotna reakcija na svetlobno draženje z bliski – depresija valov theta. Akustičnih evociranih potencialov možganskega debla ni bilo, enako ni bilo možno izvabiti somatosenzoričnih odzivov na draženje medianih živcev, ob tem da so bili odzivi nad Erbovo točko in nad 7. vratnim vretencem normalni. Draženje z bliski pa je dalo ne samo normalna elektroretinograma, ampak tudi vidne evocirane potenciale nad okcipitalno skorjo možganov. Ti odzivi so imeli normalno obliko in latenco, le amplituda je bila razmeroma nizka. Ti ugotovitki so skupaj s klinično sliko govorili za odpoved debla in relativno ohranjenost hemisfer. Deklica je nekaj ur po teh preiskavah umrla zaradi zastoja srca. Obdukcija je pokazala velik tumor v desni hemisferi malih možganov, možganski hemisferi pa sta bili videti nedotaknjeni, razen blagega edema.

Podobnih primerov je v literaturi še nekaj. Med njimi je bolnica, katere hemisferi sta ostali živi še dva tedna potem, ko ji je odmrlo možgansko deblo (28). V zadnjem času pa navajajo celo primere, ko so bolniki, ki so jim vzdrževali obtok z nizkimi dozami adrenalina in dopamina, preživeli po več mesecev (18, 29). Dobro je znano, da popolne zavesti ni brez delujočega možganskega debla. Razen tega je zaradi prekinitve prevajanja po descendentnih motoričnih progah onemogočeno vsakršno vedenje kot izraz delovanja možganov. Verjetno je preprečeno tudi vsakršno zavestno senzorično zaznavanje dražljajev iz okolice in iz telesa. Res je, da progji za vid in voh ne gresta skozi možgansko deblo in senzorični impulzi po teh dveh progah lahko dosežejo svoje končne postaje v hemisferah. Vendar po klasičnem fiziološkem nauku nedotaknjena aferentna pot še ni dovolj za zavestno zaznavanje. Če ni ekscitacijskega ozadja, ki ga normalno prispeva retikularna formacija možganskega debla, ni ustrezne budnosti, ki bi omogočila zavestno zaznavanje.

Vloga instrumentalnih preiskav v diagnostiki možganske smrti

Koncept, da je smrt možganskega debla enaka smrti možganov in tako tudi smrti človeka, je bil sprejet v Veliki Britaniji (30, 22–27). Nasprotno pa v večini drugih dežel ni mogoče postaviti diagnoze možganske smrti, če ni prepričljivega dokaza o dokončnem prenehanju delovanja celotnih možganov. Z drugimi besedami,

tam ne pristajajo na različne »delne možganske smrti« kot istovetne smrti človeka (31). Ko je možgansko deblo prenehalo delovati ali je odmrlo, pa nimamo več na razpolago nobenega kliničnega znaka ali klinične preiskave, ki bi pokazala stanje hemisfer. Klinični pregled, s katerim se ugotavlja možganska smrt, vključuje samo preizkušanje refleksov možganskega debla.

Protokoli, ki temeljijo izključno na kliničnem pregledu, obidejo to težavo na ta način, da vsebujejo zahtevo po daljši dobi opazovanja, torej po ponovnem pregledu in izpolnitvi kriterijev po vsaj 12 urah (32), 24 urah (7, 15) ali 48 urah (15, 33), na temelju domneve, da smrti možganskega debla po teh intervalih neizogibno sledi tudi smrt hemisfer. Kot je rečeno zgoraj, to ni zmeraj res, kadar gre za primere primarno infratentorijske okvare. Stanje hemisfer je teh primerih možno oceniti le z eno od instrumentalnih metod. Te metode imajo v pravnih status pomožnih metod. Najpogostejše se uporabljata EEG in scintigrafska angiografija. Korist teh metod je tudi v tem, da lahko skrajšajo časovni interval, ki se sicer zahteva med dvema kliničnima pregledoma, n.p.r. od 12 na 6 ur v ameriških kriterijih (32). Nekateri protokoli zahtevajo le en EEG posnetek, drugi pa dva posnetka brez možganske električne aktivnosti, ločena s podobnim časovnim intervalom kot klinična pregleda.

Pomembno je spoznanje, da potekajo procesi ishemične okvare možganov pri otroku pogosto znatno počasneje kot pri odraslih, ker so otroški možgani proti taki okvari bolj odporni. Tako so tudi daljše epizode brez možganske aktivnosti še reverzibilne. Zato je zahtevani časovni interval med dvema kliničnima pregledoma in EEG posnetkoma, ki izpolnjujejo kriterije ugaslega delovanja možganov, pri otrocih daljši (n.p.r. 12 ur pri otrocih nad 1 letom starosti, 24 ur pri dojenčku med 2. in 12. mesecem, 48 ur med 1 tednom in 2 mesecema starosti in 72 ur pri novorojencu (34). Seveda so ti intervali arbitrarni (35), niso utemeljeni na zadostnih izkušnjah (36) in niso povsod obvezni. Vendar se zdi, da so dovolj varni, in tveganje zmotno pozitivne diagnoze (možganske smrti pri živem otroku) je verjetno enako nič (37). V že omenjenih publiciranih primerih novorojenčkov in dojenčkov v prvih tednih življenja, ki so izpolnjevali klinične ali EEG kriterije možganske smrti, a so pozneje začeli spontano dihati ali se jim je prehodno obnovila kakšna možganska funkcija, ni bila uveljavljena zahteva po 72-urnem času opazovanja ali so bili pregledi sicer nepopolni (12, 13).

Klasična kontrastna angiografija lahko da takojšen in neovrgljiv dokaz možganske smrti, vendar je za večino protokolov nesprejemljiva. Predvsem zahteva prenos bolnika v kritičnem stanju na rentgenski oddelek; poleg tega pa obstaja tveganje spazma intrakranialnih arterij ali padca krvnega tlaka z usodnimi posledicami za morebiti še žive možgane (38). Za posebne primere (n.p.r. ko gre za cirkulatorno nestabilnost ali ko zaradi poškodb obraza ni mogoče zadovoljivo preizkusiti refleksov možganskega debla) jo dovoljuje švicarski pravilnik (9); zanimivo pa je, da tudi s to preiskavo ni dovoljeno skrajšati časa opazovanja na manj kot 6 ur (preiskava se ne sme opraviti že ob prvem sumu možganske smrti).

Scintigrafska angiografija z mobilnim aparatom, opravljena ob postelji bolnika na oddelku za intenzivno terapijo, pa je brez tega tveganja in se s pridom uporablja že več kot desetletje. Najpogostejša je metoda perfuzijske scintigrafije s ^{99m}Tc HMPAO, ki omogoča statično oceno intrakranialnega pretoka (39).

EEG je neinvazivna preiskava, ki se lahko opravi na oddelku ob bolnikovi postelji. Zahteva se poseben protokol, ki vključuje izjemno visoko ojačenje ($2 \mu\text{V/mm}$), daljše medelektrodne razdalje in daljši čas snemanja. Tako snemanja so tehnično zahtevna, posebno zaradi električnih motenj, ki jih povzročajo aparati in elektronska oprema teh oddelkov. Vendar je navadno možno narediti tehnično neoporečne posnetke. Za diagnozo možganske smrti se zahteva popolna odsotnost možganske električne aktivnosti. Ohranjena EEG aktivnost pa lahko pomeni dragocen podatek o stanju hemisfer, globini kome in včasih o prognozi (40).

Tretja generacija nemških kriterijev (8, 10, 30, 41, 42) različno obravnava bolnike s primarno supratentorijsko in tiste s primarno infratentorijsko okvaro. Instrumentalne preiskave glede na morebitno preživetje možganskih hemisfer so potrebne zlasti v zadnjem primeru. EEG ostaja najkoristnejša preiskava; včasih jo dopolnjujejo s preiskavami evociranih potencialov.

Deeferentacija: sindromi »vkljenjene zavesti«

Za žariščne okvare možganskega debla, n.p.r. pri krvavitvi v pons ali pri infarktu, ki zajame prednje strukture debla, a se izogne tegmentumu mesencefalona, je že dolgo znano, da lahko povzroči posebno klinično sliko »vkljenjene zavesti« (»locked-in syndrome«). V bistvu gre za delno prekinitev živčne osi v višini možganskega debla, ki povzroči bolj ali manj popolno motorično in delno senzorično izolacijo bolnika od okolja. To stanje je pogosto, ne pa vedno, združeno z ohranjeno zavestjo. Pri klasični obliki sindroma so ohranjeni vertikalni gibi oči; vendar to ni več obvezen kriterij za diagnozo (43, 44). Gotovo je možna vrsta različnih »sindromov deeferentacije«, odvisno od kraja in fizičnega obsega lezije. Na enem koncu so izjemni primeri fulminantnega poliradikulonevritisa, ki povzroči popolno motorično ohromelost, pusti pa centralno živčevje (in s tem zavest) nedotaknjeno (45, 46). Tu gre za povsem periferno deeferentacijo. Za drugo skrajno obliko sindroma deeferentacije pa lahko štejem primere popolnega uničenja možganskega debla in ohranjenih hemisfer. Razlika med to in klasično obliko je bolj v stopnji okvare kot v principu. EEG je ključna preiskava, ki lahko odkrije pravo naravo teh stanj; ta lahko posnemajo komo in se tako izmaknejo prepoznavi.

Nihče ne ve, kakšne funkcije so lahko ohranjene v hemisferah, ločenih od možganskega debla. Gotovo je nemogoče dokazati obstoj kakršnekoli zavesti, saj so vse eferentne poti za vselej zaprte. Bolnik je popolnoma in za vedno izgubil vsakršno možnost vedenjskih odzivov – ne samo na zunanje dražljaje ampak tudi kot izraz notranjega duševnega doživljanja. Edina teoretična izjema bi lahko bila ohranjena zmožnost možganov, da generirajo takoiomenovane na dogodek vezane električne potenciale kot fizični izraz nekaterih duševnih procesov.

Vendar je podobno nemogoče z vso gotovostjo izključiti možnost, da nekakšna oblika zavesti vseeno obstaja tudi v izoliranih hemisferah. EEG takih bolnikov pogosto kaže vzorce kot v plitvem spanju (40) in je dejansko lahko podoben tistemu pri klasičnem sindromu vkljenjene zavesti, klasični obliki deeferentacije.

Primer mrtvih hemisfer nad živim možganskim deblom

To stanje je popolnoma drugačno. Nekaj časa po nastopu kome, v tipičnem primeru v dveh do štirih tednih, se koma konča. Bolnik niti ne umre, niti ne pride k zavesti. Vitalne in druge funkcije možganskega debla se polagoma povrnejo: obnovijo se centralni nadzor nad dihanjem, delovanjem srca in ožilja, uravnavanje telesne temperature, zenične reakcije, vestibularni refleksi, pojavi se fenomen lutkinih oči. Bolnik se lahko prične odzivati na svetlobne in zvočne dražljaje z obračanjem glave. Del časa preživi z odprtimi očmi in občasno begajočim pogledom. Mežika spontano ali v obrambnem refleksu, zeha. Lahko se brez povoda nasmehne ali zarenči. Preostali čas ima oči zaprte in daje videz naravnega spanja. Največkrat leži v drži, značilni za decerebracijo ali dekortikacijo (s spodnjimi udi v ekstenziji, zgornjimi pa v ekstenziji ali fleksiji). Bolečinski dražljaji izvabijo primitivne obrambne reflekse, včasih spačenje obraza, stokanje. Čeprav je bolnik na videz buden, nikoli ne spregovori, ne da nobenega znamenja, da se zaveda sebe ali okolja, ne kaže nobenega

smiselnega vedenja, hotenega dejanja ali kakršnekoli duševne funkcije (40, 6). EEG lahko kaže trajno ugaslost možganske električne aktivnosti (47–49) ali pa različne vzorce budnosti in spanja (50). To stanje ni več koma, saj je možno bolnika zbuditi. V literaturi je znano pod več imeni: apalični sindrom, koma vigile, stanje decerebracije, nekognitivno stanje. Še najbolj se je uveljavil izraz kronično ali trajno vegetativno stanje. («persistent vegetative state»). To stanje je pogost končni izhod iz kome različne etiologije. Po neki oceni izpred več let je bilo v ZDA več kot 14.000 bolnikov v tem stanju (51). Njihova smrtnost je visoka, vendar mnogi preživijo mesece in celo leta, če imajo ustrezno nego. Zavest se jim povrne le zelo redko; v seriji 110 bolnikov sta le dva okrevala toliko, da sta bila sposobna razumeti in komunicirati (52). Nevropatološke študije odkrivajo široko paleto okvar, pretežno ali povsem omejenih na velike možgane. Pri hipoksični encefalopatiji so našli laminarno nekrozo možganske skorje, multiple infarkte, propad nevronov, gliozo, atrofijo hemisfer. Prizadeti so tudi bazalni gangliji, cerebelum, kortikospinalna proga. Stališče Ameriške akademije za nevrologijo je, da je v primerih kroničnega vegetativnega stanja zaradi hipoksične in ishemične encefalopatije navadno možno postaviti diagnozo dokončne izgube zavesti z visoko stopnjo medicinske gotovosti po dobi enega do treh mesecev. Pri mladih ljudeh s poškodbo glave naj bi bil čas opazovanja 12 mesecev. Potem ko je bila postavljena zanesljiva diagnoza trajnega vegetativnega stanja, se lahko nadaljnja medicinska oskrba in nega (vključno z umetnim hranjenjem in hidracijo) opustita, če na to pristanejo najožji svojci ali če se je tako odločil bolnik, ko je bil še pri zavesti (53). Verjetnost napačne prognoze se ocenjuje na 0.1% (54). Zaenkrat bolnikov v kroničnem vegetativnem stanju nikjer še ne štejejo za možgansko mrtve. Vendar se mnogi potegujejo za spremembo tega stališča, tako da bi tudi te bolnike lahko vključili med dajalce organov za presaditev (29, 55, 61).

Zmeda v pojmovanjih

V zgoraj citirani raziskavi (3) več kot tretjina zdravnikov, odgovornih za diagnosticiranje možganske smrti, ni znala pravilno opisati »nepovratne izgube vseh možganskih funkcij« kot kriterija možganske smrti in ta kriterij uporabiti na dveh preprostih primerih v vprašalniku. Enako je veljalo za tri četrtine specializantov, anesteziologov in sester, ki so delali v enotah intenzivne nege ali v ekipah za presaditev. Čeprav je bilo njihovo tehnično znanje pretežno pravilno, so se njihova pojmovanja široko razhajala. Nekateri so na primer menili, da so bolniki, mrtvi po definiciji dokončnega prenehanja vseh možganskih funkcij, lahko pravzaprav še živi, vendar je nadaljnje vzdrževanje njihovih življenjskih funkcij nesmiselno, saj je kvaliteta njihovega življenja nesprejemljiva. Drugi so menili, da je njihova prognoza brezupna, saj bodo tako in tako v nekaj dneh umrli. Tretji so sprejeli koncept, da človek umre, ko mu možgani dokončno prenehajo delovati; vendar so navedli napačno razlago: dokončno izgubo zavesti. Trajno vegetativno stanje in anencefalija tudi pomenita dokončno izgubo zavesti, vendar ne ustrezata definiciji možganske smrti. V podobni raziskavi Ameriškega združenja za nevrologijo (53) je sodelovalo več sto članov. Kar 44% se jih ni moglo odločiti, ali bolniki v trajnem vegetativnem stanju lahko občutijo bolečino in 27% jih ni moglo odgovoriti, ali taki bolniki lahko trpijo (pravilen odgovor na obe vprašanji je negativen). Ponuja se vtis, da zmeda in nesoglasje med temi visoko izobraženimi zdravniki in sestrami nista posledica slabega razumevanja problema, ampak nedoslednosti v konceptu »smrti celotnih možganov«, kot je sedaj definirano (56).

Druga posledica te zmede pa je neenotno ravnanje po doseženi diagnozi možganske smrti. Mnogokje se še vedno obotavljajo ustaviti respirator, ali pa to storijo naskrivaj. Na nekaterih oddelkih intenzivne medicine spoštujejo željo ali zahtevo svojcev, da se intenzivna nega in terapija nadaljujeta do zaustavitve srčnega utripa.

Že izrazje, ki je v rabi, zgovorno priča o intimnem nesprejemanju koncepta možganske smrti. V časopisih beremo o možgansko mrtvih bolnikih, ki jih »vzdržujejo pri življenju« na intenzivnih oddelkih in ki »umrejo«, ko jih »odklopijo od ventilatorja«. Podobno ambivalentno izražanje lahko slišite tudi na mnogih intenzivnih oddelkih. Pomenljivo je že to, da osebe takega bolnika dosledno omenja kot »možgansko mrtvega« in ne preprosto kot »umrlega« (28). Taka govorica zaplete nalogo zdravnika, ki obvešča svojce, še zlasti takrat, ko jih vpraša, ali bi pristali na odvzem organov. Enake lapsuse calami lahko opazite v člankih izkušenih piscev v uglednih medicinskih revijah.

Kritika koncepta smrti možganskega debla

Koncept »smrti možganskega debla« je uvedel londonski nevrolog Pallis v zgodnjih osemdesetih letih (22–27). Eden njegovih argumentov je bil, da nobeden od več sto bolnikov iz več velikih serij, ki so izpolnjevali klinične kriterije smrti možganskega debla, ni preživel, niti ni pred smrtjo prišel k zavesti. Praktična posledica tega spoznanja je bil postulat, da je možgansko smrt možno diagnosticirati že samo na podlagi kliničnega pregleda ob bolnikovi postelji (ki izključno preiskuje delovanje možganskega debla) in da so instrumentalne metode kakor EEG ali razne preiskave intrakranialnega obtoka krvi i.t.n., ki naj bi odkrивale morebitno preživetje možganskih hemisfer, nesmiselne in nepotrebne.

Pallis je upravičeno zavrnil kot arhaizem tradicionalno pojmovanje, da je človek živ, dokler mu bije srce. Žal pa ga je nadomestil z drugim arhaizmom: da je človeka treba šteti za živega, dokler spontano diha (kar je funkcija možganskega debla). Tako smo pred nenavadnim paradoksom: bolnika z živima hemisferama, ki sta sedež višjih živčnih in duševnih dejavnosti, značilnih za človeško bitje, je možno proglasiti za mrtvega. Drugega, z nepopravljivim uničenjem možganskih hemisfer in tako z nepovratno izgubo vsakršnega zavestnega vedenja, značilnega za človeška bitja, pa moramo šteti za živega, če ima le ohranjen kak refleks možganskega debla (6).

Treba je priznati, da naпослед vsi bolniki z mrtvim možganskim deblom umrejo; gre za ure, dneve, ali največ nekaj tednov. Vendar ne smemo pomešati infavstne prognoze z dejansko smrtjo!

Sklepi

Večina dežel je sprejela koncept, ki ga je predložila Predsedniškova komisija za raziskave etičnih problemov v medicini in biologiji v ZDA (57). Po tem konceptu diagnoza možganske smrti pomeni popolno in trajno izgubo delovanja celotnih možganov, torej tudi možganskih hemisfer. Klinična preiskava bolnika ob njegovi postelji ni dovolj, da se diagnosticira možganska smrt, razen v specifičnih okoliščinah, ko je možno dokazati, da je huda in obširna primarna supratentorijska poškodba povzročila obsežno uničenje hemisfer, ki ji je potem sledila rostro-kavdalna tentorijska herniacija in s tem nekroza možganskega debla. Klinični pregled je torej treba dopolniti z eno od preiskav za stanje hemisfer; to je največkrat EEG ali ocena krvnega obtoka v supratentorijskem prostoru z eno od scintigrafskih tehnik (39) ali s transkranialno dopplersko ultrasonografijo (58). Protokoli so v različnih deželah različni, vendar kaže, da se možne napake dogajajo le na varni strani, in če pustimo ob strani omenjene primere (dozdeveno?) zmotne diagnoze možganske smrti v prvih tednih življenja (12, 13), v literaturi zadnjih let ni niti enega prepričljivega primera, ko bi bili kriteriji zares odpovedali. Kako pa bi bilo treba ravnati z bolnikom, ki ima še živi hemisferi nad mrtvim deblom? Ena pot je, da nadaljujemo podporo njegovim vitalnim funkcijam, dokler niso izpolnjeni kriteriji smrti celotnih možganov. Alternativna možnost je, da to podporo

ukinemo. Nadaljnja terapija namreč ni smiselna, saj bolniku samo podaljšuje umiranje. V tem primeru pa ga ne bi smeli porabiti kot dajalca organov. Podobno namreč velja za bolnika v kroničnem vegetativnem stanju: lahko mu odtegnemo nadaljnjo nego, hranjenje in hidracijo in s tem pospešimo smrt (59). Ne moremo pa mu potem odvzeti organov za transplantacijo. Glede na rastoče potrebe te dejavnosti bi razrahljanje pravil prav lahko spodbudilo neetična in celo zločinska dejanja.

Zmeda in nedoslednost v pojmovanjih med zdravniki sta morda tudi posledici neke vrste nenavadnega liberalizma v stroki, ko si lahko vsakdo po svoji volji izbere eno od štirih različnih prepričanj o tem, kdaj se življenje v resnici konča: s trajno zaustavitvijo srca, z nepovratno izgubo delovanja možganskega debla in s tem samostojnega dihanja, s trajnim prenehanjem delovanja celotnih možganov, ali s trajno izgubo višjih živčnih dejavnosti – zavesti in kognitivnih funkcij. To zadnje mnenje, da je treba človeka v trajnem vegetativnem stanju šteti za mrtvega ali vsaj za neke vrste »človeško bitje, ki ni oseba« in zato ne more imeti atributov človeškega niti ne človekovih pravic, se zadnje čase pojavlja vse pogostejše (55, 60–62). Zanimivo pa je, da uporabi teh bolnikov za dajalce organov najmočnejše nasprotuje prav transplantacijski lobi: ta se boji sprememb, ki bi jih javnost utegnla razumeti kot pohlepno prilagajanje novih virov organov za presajanje. To bi namreč izpodkopalo zaupanje, ki ga ima javnost v sedanji sistem. V tem imajo nedvomno prav. Razpravljanje o potrebnih ali nepotrebnih spremembah veljavnih pogledov na umiranje in sedanje prakse ugotavljanja smrti lahko prepustimo filozofom. Za zdravnike, ki smo kakorkoli vpleteni v skrb za te bolnike ali sodelujemo pri transplantacijah, pa je nujno, da ostanemo na trdnih tleh bioloških in medicinskih dejstev (to je namreč področje, na katerega se spoznamo) in da ohranjamo stvari čim bolj preproste in jasne. Razen tega se je treba natančno držati pravil, kakršna pač kje veljajo. Vse drugo lahko zaplete odločanje pri postelji umirajočega, njegovim svojcem pa povzroči mučne, čeprav neutemeljene dvome.

Na srečo so vsaj pravila jasna. Njihovo filozofsko ozadje pa še čaka razbistritve.

Literatura

- Walker AE. Cerebral death. 3rd edition. Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg, 1985: 36–8.
- Vas CJ. Organ transplantation – an overview of some international ethical concerns. J Kuw Med Assoc 1993; 25: 16–24.
- Youngner SJ, Landefeld S, Coulton CJ. «Brain death» and organ retrieval. A cross sectional survey of knowledge and concepts among health professionals. JAMA 1989; 261: 2205–10.
- Trontelj J. Brain death: Do we know the real dividing line between life and death? J Kuw Med Assoc 1994; 26: 13–8.
- Trontelj J. Ugotavljanje možganske smrti. In: Flis V, Planinšec V eds. Medicina in pravo. Maribor: Slovensko zdravniško društvo in Slovensko pravniško društvo, 1993: 183–200.
- Trontelj JV. Možganska smrt: polemika se nadaljuje. Zdrav Vestn 1992; 61: 37–42.
- Anon. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. JAMA 1968; 205: 337–40.
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Kriterien des Hirntodes. Dtsch Ärztebl 1991; 88: 4396–407.
- Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Definition und Richtlinien zur Feststellung des Todes im Hinblick auf Organtransplantationen. Schweizerische Ärztezeitung 1995; 76: 868–76.
- Betschart M. Die Hirntoddiagnose. Richtlinien in Deutschland, Österreich und in der Schweiz. Anaesthesist 1993; 42: 259–269.
- Anon. Determining brain death in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Summary report. World Neurol 1995; 10: 8–9.
- Okamoto K, Sugimoto T. Return of spontaneous respiration in an infant who fulfilled current criteria to determine brain death. Pediatrics 1995; 96 (3 Pt1): 518–20.
- Parker BL, Frewen TC, Levin SD et al. Declaring pediatric brain death: Current practice in a Canadian critical care unit. Can Med Assoc J 1995; 153: 909–16.
- Fishman MA. Validity of brain death criteria in infants. Pediatrics 1995; 96 (3 Pt1): 513–5.
- Task Force on Brain Death in Children. Guidelines for the determination of brain death in children. Ann Neurol 1987; 21: 616–7; Arch Neurol 1987; 44: 587–8; Neurology 1987; 37: 1077–8; Pediatric Neurology 1987; 3: 242–3; Pediatrics 1987; 80: 298–9.
- Jennet B, Gleave J, Wilson P. Brain death in three neurosurgical units. Br Med J 1981; 282: 533–9.
- Hung TP, Chen ST. Prognosis of deeply comatose patients on ventilators. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1995; 58: 75–80.
- Parisi JE, Kim RC, Collins GH, Hilfinger MH. Brain death with prolonged somatic survival. N Engl J Med 1982; 306: 14–6.
- Kaufman HH, Lynn J. Brain death. Neurosurgery 1986; 19: 850–6.
- Bernath JL. How much of the brain must die in brain death? J Clin Eth 1992; 3: 21–6.
- Ashwall S, Schneider S. Failure of electroencephalography to diagnose brain death in comatose children. Ann Neurol 1979; 6: 512–7.
- Pallis C. Prognostic value of brainstem lesion. Lancet 1981;i:379.
- Pallis C. ABC of brainstem death. From brain death to brainstem death. Br Med J 1982; 285: 1487–90.
- Pallis C. ABC of brainstem death. Diagnosis of brainstem death – I. Br Med J 1982; 285: 1558–60.
- Pallis C. ABC of brainstem death. Diagnosis of brainstem death – II. Br Med J 1982; 285: 1641–4.
- Pallis C. ABC of brainstem death. The declaration of death. Br Med J 1983; 286: 39.
- Pallis C. Further thoughts on brainstem death. Anaesth Intens Care 1995; 23: 20–3.
- Rodin E, Tahir S, Austin D, Andaya L. Brainstem death. Clin Electroencephal 1985; 16: 63–71.
- Youngner SJ. Defining death: A superficial and fragile consensus. Arch Neurol 1992; 49: 570–2.
- Conference of Royal Colleges and Faculties of the United Kingdom: Diagnosis of brain death. Lancet 1976; 2: 1069.
- Vilmar K, Bachman K-D. Der endgültige Ausfall der gesamten Hirnfunktion («Hirntod») als sicheres Todeszeichen. Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer. Deutsches Ärzteblatt 1993; 90: A₁-2933–4.
- Report of the Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Commission on the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Guidelines for the determination of death. JAMA 1981; 264: 2184–6.
- Medizinisch-ethische Richtlinien der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften. Bern: Schweizerische Akademie der medizinischen Wissenschaften, 1983: 21–5.
- Sazbon L. Prolonged coma. Prog Clin Neurosci 1985; 2: 65–81.
- Farrel MM, Levin DL. Brain death in the pediatric patient: Historical, sociological, medical, religious, cultural, legal and ethical considerations. Crit Care Med 1993; 21: 1951–64.
- Shewmon DA. Commentary on Guidelines for the determination of brain death in children. Ann Neurol 1988; 24: 789–91.
- Task Force on Brain Death in Children. Reply. Ann Neurol 1988; 24: 791.
- Setzer NA, Rogers MC. Brain death in children. In: Rogers MC ed. Textbook of Pediatric Intensive Care. Baltimore: Williams & Wilkins 1987; 1: 741–52.
- Schlake H-P, Böttger IG, Grottemeyer K-H, Husstedt IW, Brandau W, Schober O. Determination of cerebral perfusion by means of planar brain scintigraphy and ^{99m}Tc HMPAO in brain death, persistent vegetative state and severe coma. Intensive Care Med 1992; 18: 76–81.
- Chatrian GE. Coma, other states of altered responsiveness, and brain death. In: Daly DD, Pedley TA eds. Current practice of clinical electroencephalography. 2nd ed. New York, Raven Press, 1990: 425–87.
- Bundesärztekammer: Der endgültige Ausfall der gesamten Hirnfunktion («Hirntod») als sicheres Todeszeichen. Dtsch Ärztebl 1993; 90: A₁-2933–5.
- Haupt WF, Schober O, Angstwurm H, Kunze K: Die Feststellung des Todes durch den irreversiblen Ausfall des gesamten Gehirns – («Hirntod»). Dtsch Ärztebl 1993; 90: A₁ 3004–8.
- Bauer G, Gerstenbrand F, Rimpl E. Varieties of the locked-in syndrome. J Neurol 1979; 221: 77–91.
- Wilks RJ, Harvey F, Ojemann LM, Lettich E. Electro-encephalogram and sensory evoked potentials: Findings in an unresponsive patient with a pontine infarct. Arch Neurol 1971; 24: 538–44.
- Drury I, Westmoreland BF, Sharbrough FW. Fulminant demyelinating polyradiculoneuropathy resembling brain death. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987; 67: 42–3.
- Marti-Massó JF, Suárez J, López de Munain A, Carrera N: Clinical signs of brain death simulated by Guillain-Barré syndrome. J Neurol Sci 1993; 120: 115–7.
- Pollak MA, Kellaway P. Cortical death with preservation of brainstem function: correlation of clinical, electrophysiological and CT scan findings in three infants and two adults with prolonged survival. Trans Am Neurol Assoc 1978; 103: 36–8.
- Pollak MA, Kellaway P. Cerebrocortical death vs. brain death. Correlation of clinical, EEG, and evoked potential studies. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1980; 49: 10P.
- Mizrahi EM, Pollack MA, Kellaway P. Neocortical death in infants: Behavioral neurologic and electroencephalographic characteristics. Pediatr Neurol 1985; 1: 302–5.

50. Chatrian GE. Electrophysiologic evaluation of brain death: A critical appraisal. In: Aminoff MJ ed. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, ed. 2. New York, Churchill Livingstone Inc, 1986, pp 669–736.
51. Anon. Vital and health statistics. US Dept. of Health and Human Serv., Series 1, 1986; No. 97: 198–201.
52. Higashi K, Sakata Y, Hatano M, Abiko S, Ihara K, Katayama S, Wakuta Y, Okamura T, Ueda H, Zenke M, Aoki H. Epidemiological studies on patients with a persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 876–85.
53. American Academy of Neurology. Position of the AAN on certain aspects of the care and management of the persistent vegetative state patient. *Neurology* 1989; 39: 125–6.
54. American Medical Association Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs. Persistent vegetative state and the decision to withdraw support. *JAMA* 1990; 263: 426–30.
55. Shann F. A personal comment: Whole brain death versus cortical death. *Anaesth Intens Care* 1995; 23: 14–15.
56. Wikler D, Weisbard AJ. Appropriate confusion over brain death. (Editorial). *JAMA* 1989; 261: 2246.
57. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Defining Death: Medical, Legal, and Ethical Issues in the Determination of Death*. Washington, DC: Government Printing Office; 1981.
58. Powers AD, Graeber MC, Smith RR. Transcranial Doppler ultrasonography in the determination of brain death. *Neurosurgery* 1989; 24: 884–9.
59. Lord Walton of Detchant. Dilemmas of life and death: Part one. *J Royal Soc Med* 1995; 88: 311–5.
60. Molinari G. Persistent vegetative state, do not resuscitate ... and still more words doctors use (Editorial). *J Neurol Sci* 1991; 102: 125–7.
61. Spudis EV. The persistent vegetative state – 1990 (Review article). *J Neurol Sci* 1991; 102: 128–36.
62. Truog RD, Fackler JC. Rethinking brain death. *Crit Care Med* 1992; 20: 1705–13.

V tej številki so sodelovali:

prof. dr. Ivo Antolič, dr. stom., specialist ortodont, Ljubljana

prof. dr. Zoran Arnež, dr. med., specialist kirurg, Klinika za plastično kirurgijo in opeklino, KC Ljubljana

prof. dr. Mateja Bohinjec, dipl. biol., Center za tipizacijo tkiv, Zavod RS za transfuzijo krvi Ljubljana

prof. dr. Nataša Budihna, dr. med., specialistka interne medicine in nuklearne medicine, Klinika za nuklearno medicino, KC Ljubljana

Helena Burja, dr. med., specialistka anesteziologinja, Inštitut za anesteziologijo, KC Ljubljana

mag. Aleš Demšar, dr. med., specialist kirurg, SB Celje

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

asist. Janez Eržen, dr. med., specialist kirurg, Klinika za torakalno kirurgijo, KC Ljubljana

asist. Vojko Flis, dr. med., specialist kirurg, SB Maribor

doc. dr. Tone Gabrijelčič, dr. med., specialist kirurg, Klinika za kirurgijo srca in ožilja, KC Ljubljana

prof. dr. Srečko Herman, dr. med., specialist ortoped, Ortopedska klinika, KC Ljubljana

Drago Jančar, književnik, Ljubljana

prim. Franci Koglot, dr. med., specialist kirurg, SB dr. Franca Derganca Šempeter pri Gorici

doc. dr. Boriana Kremžar, dr. med., specialistka anesteziologinja, Inštitut za anesteziologijo, KC Ljubljana

Gordana Logar-Car, dr. med., specialistka pediatrija, Pediatrična klinika, KC Ljubljana

asist. mag. Tomaž Lunder, dr. med., specialist dermatolog, Dermatološka klinika, KC Ljubljana

prim. Marko Malovrh, dr. med., specialist internist, Nefrološka klinika, KC Ljubljana

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

prim. Anica Mikuš-Kos, specialistka pediatrija, Ljubljana

doc. dr. Metka Milčinski, dr. med., specialistka interne medicine in specialistka nuklearne medicine, Klinika za nuklearno medicino, KC Ljubljana

prof. dr. Vesna Paver-Eržen, dr. med., specialistka anesteziologinja, Inštitut za anesteziologijo, KC Ljubljana

prof. dr. Vladislav Pegan, dr. med., specialist kirurg, Kirurška gastroenterološka klinika, KC Ljubljana

asist. Vladimir Pfeifer, dr. med., specialist oftalmolog, Očesna klinika, KC Ljubljana

asist. mag. Franci Planinšek, dr. med., specialist kirurg, Klinika za plastično kirurgijo in opeklino, KC Ljubljana

doc. dr. Alojz Pleskovič, dr. med., specialist kirurg, Kirurška gastroenterološka klinika, KC Ljubljana

prof. dr. Ada Polajnar-Pavčnik, dipl. iur., Pravna fakulteta Ljubljana

asist. Neva Požar-Lukanovič, dr. med., specialistka anesteziologinja, Inštitut za anesteziologijo, KC Ljubljana

prim. Jože Pretnar, dr. med., specialist internist, Hematološka klinika, KC Ljubljana

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

doc. dr. Janez Primožič, dr. med., specialist pediater, pediatrični oddelek kirurških strok, KC Ljubljana

Franc Rabič, dr. med., specialist anesteziolog, Inštitut za anesteziologijo, KC Ljubljana

Danica Rotar-Pavlič, dr. med., specializantka splošne medicine, Inštitut za varovanje zdravja, Ljubljana

Ana-Marija Schwarzbartl-Grošelj, dr. med., specializantka oftalmologije, Očesna klinika, KC Ljubljana

Marjeta Sedmak, dr. med., specialistka pediatrija, Pediatrična klinika, KC Ljubljana

prof. dr. Rudolf Steininger, dr. med., specialist kirurg, Abteilung für Transplantation Universitätsklinik für Chirurgie, Dunaj, Avstrija

asist. Ana Špec-Marn, dr. med., specialistka anesteziologinja, Inštitut za anesteziologijo, KC Ljubljana

Srečko Štepec, dr. med., specialist internist, Gastroneterološka interna klinika, KC Ljubljana

akad. Prof. dr. Jože Trontelj, dr. med., specialist nevropsihiater, Inštitut za klinično nevrofiziologijo, KC Ljubljana

doc. dr. Bojan Tršinar, dr. med., specialist kirurg, Urološka klinika, KC Ljubljana

prim. Marija Vegelj-Pirc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Nina Vene-Klun, dr. med., specialistka internistka, Klinika za žilne bolezni, KC Ljubljana

prim. Jasna Vončina, dr. med., specialistka anesteziologinja, Inštitut za anesteziologijo, KC Ljubljana

prof. dr. Dragica Wedam-Lukič, dipl. iur., Pravna fakulteta Ljubljana

prim. Jurij Zalokar, dr. med., specialist nevropsihiater, Radovljica

Darko Zorman, dr. med., specialist internist, Center za bolezni srca in ožilja, KC Ljubljana

mag. Zvonka Zupanič-Slavec, dr. med., Inštitut za zgodovino medicine, MF Ljubljana

Pregledni prispevek/Review article

SMRT OTROKA IN PODARITEV ORGANOV

CHILD'S DEATH AND DONATION OF ORGANS

Janez Primožič

Pediatrični oddelek kirurških strok, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-27, sprejeto 1996-04-11; ZDRAV VESTN 1996; 65: 171-3

Ključne besede: otrok; možganska smrt; darovalec organov**Key words:** child; brain death; organ donor

Izvleček – Avtor piše o določanju možganske smrti pri otrocih, kot je zakonsko uveljavljeno v Kliničnem centru v Ljubljani. Podaja dileme in svetuje način, kako ravnati s starši ob smrti otroka. Zajema načela vzdrževanja otroka – dajalca do odvzema organov. Podaja pregled dosedanjih otrok – dajalcev organov.

Abstract – The author deals with the establishment of brain death in children as practised following legal regulations at the University Medical Centre in Ljubljana. Some dilemmas how to approach the parents are brought to light. Appropriate communications guidelines are suggested. Standard procedures how to maintain the body until the organ procurement takes place are given. A review of children organ donors is presented.

Uvod

Presaditev organov je dandanes tudi v otroški dobi ustaljena oblika zdravljenja, kadar je mogoče nadomestiti okvarjen organ prejemnika z organom dajalca. Enota za pediatrično intenzivno zdravljenje ni le kraj, kjer se zdravijo otroci po presaditvi organov, ampak tudi mesto, kjer se srečujemo z otroki v končnem stanju bolezni, ki je povzročila možgansko smrt, in ti postanejo kandidati za dajalce organov; takrat moramo določiti mejo med življenjem in smrtjo in se zdravljenje preneha in se začenja vzdrževanje telesa za odvzem organov.

Kateri otroci so lahko dajalci organov

Primerni dajalci so otroci, ki so možgansko mrtvi, so na umetni ventilaciji in cirkulacijsko stabilni. Razumljivo je, da morajo biti organi, ki bodo primerni za presaditev, v svojem delovanju neokrnjeni. Vsaka poškodba in bolezen, ki jih prizadene, pomeni, da organ ne bo primeren za presaditev. Najbolj pogost primer patološkega stanja, ki v glavnem ne prizadene delovanja drugih organov, je obsežna poškodba možganov ali kakšna druga intrakranialna bolezen. Takrat je tudi najbolj verjetno, da bo presajeni organ – neokrnjen v svojem delovanju – v prejemniku spet prevzel svojo funkcijo. Obsežna hipoksična okvara lahko onemogoči prenos organa, če pa se npr. po hipoksični okvari ledvic ledvična funkcija povrne in imamo ponovno dobro diurezo in padajoči kreatinin, bodo ledvice po vsej verjetnosti primerne za odvzem. Lahko se tudi zgodi, kar seveda ni pogosto, da bomo umetno predihavali (razdihovali) otroka s primarno maligno boleznijo možganov in bo tak otrok, ko je enkrat možgansko mrtev, celo primeren dajalec organov. Naše pravilo je, da se pri možganski smrti zaradi kateregakoli vzroka posvetujemo s koordinatorjem za presaditev, ali je otrok sprejemljiv za dajalca organov ali ne. Spodnja starostna meja, ko je otrok že lahko dajalec organov, je po svetu različna in odvisna od možnosti presajanja organov v posameznih ustanovah (1). Pri nas je zaenkrat možno presaditi organe, če je otrok star več kot štiri leta (2). V literaturi

so različna poročila. Ponekod je ta meja devet mesecev, drugod pa še manj. Presaditev organov od manjših otrok, zlasti novorojenčkov in dojenčkov, tudi v svetu ni pogosta. Glede na hiter razvoj medicine je pričakovati, da bodo presaditve možne tudi pri novorojenčkih. Največja ovira za to pa je hudo pomanjkanje tako majhnih organov. Ker anencefalični novorojenčki lahko preživijo celo teden ali več, bi teoretično prišli v poštev kot dajalci organov. Po dosedanjih zakonih (npr. v Veliki Britaniji) jih ne smejo uporabiti za dajalce, dokler ni popolnoma prenehala vsa aktivnost možganskega debla (3). Razglabljanje o anencefaličnih kot možnih dajalcih organov odpira strašljivo razsežnost – ne glede na to, da se jih ob sedanjih perinatalni diagnostiki, ki omogoča predčasno prekinitev nosečnosti, rodi izjemno malo – da bi mati donosila otroka prav z namenom dajalstva.

Organi, ki se najbolj pogosto uporabljajo za presaditev pri otrocih, so ledvice, jetra, srce in pljuča. Uporaba trebušne slinavke in črevesa je zelo redka in ni prišla dlje kot do ravni poskusa. Možgansko mrtev otrok lahko postane tudi vir za pridobitev roženice, kosti in kože (4). Presaditev ledvic je danes poleg kostnega mozga, ki ne sodi v dajalstvo organov, o katerem želimo govoriti, najbolj pogost in priznan način zdravljenja končne ledvične odpovedi pri otrocih, in to celo pri dojenčkih pod enim letom starosti. Čeprav je tehnično mogoče presaditi odraslo ledvico v otroka nad dvema letoma starosti, pa je zanj veliko primernejša ledvica, ki ustreza otrokovi starosti. Enako velja tudi za jetra in srce. Odstotek uspešnosti presaditve organov nenehno raste. Po podatkih iz literature je uspešnost pri presaditvah ledvice od živega dajalca 98%, pri presaditvah ledvice s trupla pa 78% v prvih treh letih po presaditvi. Uspešna presaditev ni samo ekonomsko upravičena, ampak so tudi upi za rehabilitacijo, če jih merimo npr. po prisotnosti pri pouku ali sposobnosti popolne zaposlitve, zelo dobri in boljši kot pri bolnikih na dializi. Žal pa uspešna presaditev ne more preprečiti zastajanja otroka v rasti. Presaditev jeter je manj pogosta. Preživetje dve leti po transplantaciji je danes okrog 70% pri otrocih pod 15. letom starosti. Tudi študije po presaditvi srca, srca in pljuč skupaj pri otrocih kažejo, da se možnosti preživetja izboljšujejo. Zelo uspešna je tudi presaditev roženice v otroški dobi (1).

Ugotavljanje možganske smrti pri otroku

Poškodbe in hipoksično-ishemične okvare so najpogostejši vzrok možganske smrti otrok (5). Potem ko otrokovo smrt v enoti za intenzivno zdravljenje klinično spozna navadno najprej pediater-intenzivist, ki otroka zdravi, ravnamo takole:

- skličemo komisijo za ugotavljanje možganske smrti, ki v predpisanem časovnem razmiku, ki velja za določeno starost otroka, dvakrat potrdi možgansko smrt po predpisanih preiskavnih metodah;
- pridobimo privolitve svojcev za odvzem organov;
- nadaljujemo z ukrepi intenzivnega zdravljenja do odvzema organov (umetno predihavanje, vzdrževanje krvnega tlaka in zadostne količine tekočine v obtoku);
- poskrbimo za truplo po odvzemu organov.

V postopku pri ugotavljanju možganske smrti in odvzemu ter presaditvi delov človeškega telesa v zdravstvene namene se ravnamo po določenih zakona (6, 7). Komisijo za ugotovitev možganske smrti sestavljajo nevrolog, pediater-intenzivist in zdravnik klinike, katere bolnik je otrok (navadno nevrokirurg ali travmatolog). Po novem predlogu za ugotavljanje možganske smrti naj bi sodelovala le dva zdravnika (8). Čas, ko je komisija drugič potrdila, da so izpolnjeni vsi kriteriji za ugotovitev smrti, zapišemo v dokumente kot čas smrti. Če pa otrok ni dajalec organov, ni več nobenega razloga za nadaljevanje intenzivnega zdravljenja. Otroka odklopimo od respiratorja.

Za ugotovitev možganske smrti uporabljamo pri otrocih in odraslih enaka merila (razen pri novorojenčkih). Zaradi nezrelosti osrednjega živčevja praviloma ne ugotavljamo možganske smrti z nevrodidiagnostičnimi metodami pri novorojenčkih, mlajših od tedna dni (EEG, izotopska angiografija možganov) (9). Zadostuje klinični pregled. Pri dojenčkih, starih od enega tedna do dveh mesecev (potem ko smo izključili vpliv presnovnih vzrokov in zdravlil, ki zmanjšujejo delovanje možganov), je klinični pregled, ki potrjuje ugaslo funkcijo možganskega debla in električna tišina v dveh EEG, ki morata biti posneta v razmiku več kot 48 ur, zadosten dokaz za potrditev možganske smrti. Pri dojenčkih od 2.–12. meseca je ta razmik zmanjšan na 24 ur, po 1. letu pa ne sme biti manjši od 12 ur. Razmik med obema EEG-jema, ki kažeta izoelektrično linijo, je lahko skrajšan samo v primeru, če radionuklidna preiskava ne pokaže nobenega pretoka krvi skozi možgane. Ponekod namreč zahtevajo kot merilo za ugotovitev možganske smrti tudi to preiskavo. Pri nas je z zakonom predpisan le EEG. Čeprav so nekateri avtorji svetovali, naj se kriteriji za ugotavljanje možganske smrti, ki jih uporabljamo pri odraslih, ne bi prenašali na otroke, in naj bi celo v različnih starostnih obdobjih otroka uporabljali različne teste ali različne kombinacije testov, pa pri večini avtorjev prevladuje mnenje, da naj bodo testi za ugotavljanje možganske smrti, razen pri zelo nezrelih ali nedonošenih novorojenčkih, enaki za vse (10). Bistvena zahteva v celotnem postopku določanja možganske smrti je, da mora biti fizikalna preiskava konsistentna z možgansko smrtjo ves čas postopka za ugotavljanje možganske smrti.

Kdo in kako naj govori s starši umrlega otroka

Moderna intenzivna medicina je ustvarila možnosti, da se ohranjuje življenje na umetni način, tudi v popolnoma brezupnih stanjih, ko je jasno, da nobeden od medicinskih ukrepov ne more več obrniti poteka bolezni in je smrt edini izid. V takšnih primerih morajo pediater-intenzivisti prevzeti nase tudi moralno breme, da kljub morebitni obupni želji staršev in pritisku okolice zavrnejo nadaljevanje intenzivnega zdravljenja, ko je očitno, da to nima več smisla in ne prinaša nobene koristi otroku, ki je na koncu svoje bolezni, in le izkoriščamo tehnične možnosti, ki jih ponuja medicina za podporo delovanja dihanja in obtočil. Ni izključeno, da bomo v prihodnosti morali prisluhniti tudi željam doraščajočih

otrok – čeprav so zanje pravno odgovorni starši – ki so morda dolgo bolni, vedo za svojo brezupno bolezen in si želijo spokojno smrt, ponovni sprejemi v enoto za intenzivno zdravljenje pa jim samo podaljšujejo muke brezupnega življenja.

Posebej težka in obremenjujoča naloga za pediatra intenzivista je, ko mora starše seznaniti s smrtjo otroka. Zlasti takrat, kadar je smrt nastopila nenadno, ali pa zaradi kakšnih posebnih okoliščin starši niso mogli sami spremljati otroka v bolnišnico in so bili poklicani šele naknadno, ko se je npr. otrok poškodoval v prometni nesreči, pa so ga pripeljali s ceste reševalci. Tudi če reanimacijski postopek teče in starši čakajo kje zunaj, je treba poskrbeti zanje. Takrat je najbolje, da eden od članov reanimacijske skupine govori z njimi in jim v kratkih besedah pojasni, kaj se dogaja.

Sporočila, da je otrok umrl, staršem nikoli ne povemo mimogrede na hodniku. Povabimo jih v prostor, ki omogoča miren razgovor. Pogovor s starši v nobenem primeru ne sme biti strogo uraden. V pogovoru moramo biti osebni in sočutni do umrlega otroka in do staršev, ki jim sporočamo tragično novico. Povedati moramo, da je bilo za otroka storjeno vse, kar sodobna medicina omogoča, in jih žal seznaniti z realnimi dejstvi glede narave otrokove bolezni ali poškodb, ki jih je dobil v tragični nesreči. Ko staršem sporočimo tragično novico, izrazimo svoje sožalje in poskrbimo, da ob starših ostane kdo od osebja, če bodo morda potrebovali pomoč, kar se neredko zgodi. Iz izkušenj v teh pogovorih bi lahko rekel, da bi jim morali posvetiti več časa in jim ponuditi možnost, da se tudi po otrokovi smrti lahko obračajo na nas vsaj nekaj ur ali kak dan, da nimajo občutka, da smo samo opravili svojo uradno dolžnost, ampak da smo jim želeli tudi človeško pomagati. To še toliko bolj velja za pogovor glede privolitve za odvzem organov. Dobro je tudi presoditi, kakšna je narava reagiranja staršev, da se izognemo morebitnim nesporazumom. Vsi poznamo t.i. »problematične« starše, ki bodo postali »neproblematični«, če se bomo z njimi dovolj izčrpno in osebno pogovorili in odstranili dvome, ki se morda pojavljajo v njih, ali je bilo zdravljenje pravilno ali ne, ali smo jim povedali prav vso resnico ali ne.

Glede na sorazmerno dobro obveščenost ljudi o možnosti presaditve organov in tudi tega, da je otrok lahko dajalec organov, se je pokazala naša dosedanja praksa pogovora s starši glede privolitve za odvzem organov za togo in neživljenjsko. Scenarij, ki je bil sicer natanko določen, je zahteval naslednje: pediater povabi svojce na nujen osebni pogovor v Klinični center, pri čemer pove, da je pri otroku nastopilo tako hudo stanje, da je pogovor z zdravniki neodločljiv. Če je bilo potrebno, smo za to poslali po starše tudi reševalni avto. Skladno z navodili v pozivu staršem nismo omenjali, da je pri otroku nastopila smrt, in niti nismo omenili odvzemanja organov. To je bila izključna naloga nefrologa, kajti nefrologi so tudi prevzeli nalogo koordinatorja za presaditve v Kliničnem centru. Pediater je torej seznanil starše s smrtjo otroka, ki je bila komisijsko ugotovljena po veljavni zakonodaji. Izrekel jim je sožalje in jih nato pustil same z nefrologom, ki je nadaljeval pogovor v zvezi z odvzemanjem organov. Po pogovoru s starši ali bližnjimi sorodniki je nefrolog podal zdravniško izjavo o pristanku svojcev za odvzem ledvic umrlega. Na ta način naj bi namreč jasno pokazali na ločitev dveh interesov – interesa zdravljenja in interesa pridobitve organov za presaditev. Ali z drugimi besedami, da se končuje zdravljenje in nastopa le vzdrževanje telesa darovalca.

Med zdravljenjem hudo bolnega otroka – potencialnega dajalca v enoti za pediatrično intenzivno zdravljenje so starši navadno v pogostem stiku s pediatrom intenzivistom, pa tudi travmatologom ali nevrokirurgom, ki otroka zdravijo. Ti staršem tudi dajejo informacije o poteku otrokove bolezni in o prognozi zdravljenja. Med njimi nastane človeški odnos in se nam zato zdi primernejše, da prav zdravnik, ki otroka zdravi in je soočen z dejstvom, da je otrok klinično mrtev, načne s starši tudi vprašanje o morebitnem odvzemu organov. Po navadi je to pediater-intenzivist. V nekaj primerih se je že zgodilo, da so starši sami omenili možnost podaritve organa. Poudariti je treba, da naj se tak pogovor začne takrat, ko smo pri otroku že ugotovili klinično smrt.

Podaritev organov, zlasti pri otroku, še zdaleč ni tako enostaven postopek, kot bi ga pričakovali po navodilih, ki smo jih zapisali in bi bila veljavna za vse. Zato so vsaka navodila v določeni meri nepopolna in bo obveščanje staršev o smrti otroka in pridobitvi soglasja za odvzem organov prepuščeno ne samo na videz utečenim pravilom, ampak tudi osebnemu odnosu zdravnika do darovanja organov. Zdravnik, ki sam v sebi ni prepričan o pravilnosti presajanja organov, naj ne sodeluje v postopku ugotavljanja možganske smrti in v pogovorih s starši.

Ob otroku dajalcu organov se namreč prepleta vrsta stvari, ki vsaka po svoje vpliva na to, ali bo do darovanja organov sploh prišlo, in sicer: prizadetost najožje družine, obotavljanje staršev na pristanek za darovanje organov iz osebnih, kulturnih in verskih zadržkov, nadalje način pogovora in izjave zdravnika, pa tudi medicinskih sester, ki so bili v času zdravljenja možnega darovalca staršem najbližji, ne nazadnje tudi tankočutnost in posluš koordinatorskega za presaditev organov. Zdravnik, ki otroka zdravi, v nobenem primeru ne sme podleči splošno znani resnici, da je dajalec organov malo in da vrsta prejemnikov težko čaka na podarjeni organ, vendar mora postopek speljati pravilno in tankočutno.

Razumeti je treba tudi globino čustvovanja, ki se razvije med medicinskimi sestrami in otrokom, ki so ga dolgo časa negovale, pa mu ni več pomoči, in ga imajo v nekem smislu za svojega. Psihološko sprejemanje odklapanja otroka od respiratorja je za vse zdravstveno osebje, četudi medicinsko racionalno, težko sprejemljivo in pretresljivo. Zapušča trajno in globoko sled. Medicinske sestre so del tega nujnega dogajanja, zato je pomembno, da so vedno izčrpno seznanjene z vzrokom, ki je imel za posledico možgansko smrt otroka, pa tudi kako in kdaj poteka ugotavljanje smrti in kaj se bo zgodilo po tem. Vemo namreč, da se starši med zdravljenjem ne obračajo samo na zdravnike, ampak tudi na medicinske sestre. Neusklajenost informacij o stanju otroka in dobronamerne, vendar nasprotujoče si izjave osebja lahko hudo zamajajo zaupanje staršev, ko bodo odločali, ali bodo lahko podarili otrokove organe za rešitev drugega človeka.

Nadaljevanje zdravljenja po ugotovljeni smrti – oskrba dajalca

Otroka dajalca še naprej umetno ventiliramo in vzdržujemo zadosten volumen tekočine v obtoku za perfuzijo organov. Uporabljamo v osnovi 1/4 ringerjevo raztopino v 5% glukozi z dodatkom elektrolitov. Za ohranjanje normalnega elektrolitskega ravnotežja lahko tekočino glede na izvide spreminjamo. To

velja tudi za uravnavanje acidobaznega ravnotežja. Osrednji venski tlak vzdržujemo med 6 in 8 cm vode. Vedeti moramo, da je po možganski smrti zaradi popolne ohromelosti žilja potreben celo dvojni ali trojni volumen tekočin. Plazemskih ekspanderjev praviloma ne dajemo. Če tlak in diureza nista zadostni, uporabimo kateholamine – dopamin do 3–5 μ /kg/min. Pri otroku, ki ima diabetes insipidus, dajemo vazopresin takrat, ko zaradi obilne diureze ni mogoče vzdrževati zadostnega cirkulirajočega volumna tekočin. Antibiotikov profilaktično ne dajemo. Lahko jih damo pri pozitivnih urinokulturah, ki so pogoste pri uporabi trajnih sečnih katetrov in same po sebi niso kontraindikacija za presaditev ledvic. V času od pridobitve pristanka svojcev do organiziranja presaditve je treba opraviti vrsto preiskav. Tik pred prevozom v operacijsko dvorano je treba zagotoviti maksimalno diurezo z Lasixom 2 mg/kg intravensko ali infuzijo manitola. Pri ordiniranju vseh zdravil se posvetujemo z nefrologom (če gre za presaditev ledvic) ali z zdravnikom kirurške stroke, ki presaja določen organ. Otroka odpeljemo na klic v operacijsko dvorano in ga predamo anesteziologu.

Od leta 1986 dalje je darovalo v Kliničnem centru v Ljubljani organe (ledvice) 16 otrok v starosti od dopolnjenega 4. do 10. leta starosti. Dečkov je bilo 10 in deklic 6. Petnajst dajalcev je umrlo v Kliničnem centru, eden pa je bil pripeljan iz bolnišnice zunaj Ljubljane. Pri petih od skupno 21 potencialnih dajalcev (24%) zaradi zadržkov staršev organov ni bilo mogoče odvzeti.

Literatura

1. Rutter N, Mann NP, Watson AR. Organ donation. Arch Dis Child 1989; 64: 875–8.
2. Primožič J, Milčinski M. Smrt otroka. In: Budihna N, Milčinski M, Bratanič B ed.: Nuklearna medicina v pediatriji. Ljubljana: Sledi, 1994; 38–41.
3. Rothenberg LS. The anencephalic neonate and brain death: An international review of medical, ethical, and legal issues. Transplant Proc 1990; 22: 1037–9.
4. Frader J, Thompson A. Ethical issues in the paediatric intensive care unit. In: Orlowski PJ ed.: Pediatric critical care. Ped Clin N Amer 1994; 41: 1405–21.
5. Vernon DD, Dean JM, Timmons OD, Banner W, Allen-Webb EM. Modes of death in the pediatric intensive care unit: Withdrawal and limitation of supportive care. Crit Care Med 1993; 21: 1798–1802.
6. Anon. Uradni list SRS 1985; 42: 2095–6.
7. Anon. Uradni list SRS 1986; 21: 1674–6.
8. Trontelj JV. Teze za pravilnik o ugotavljanju možganske smrti. In: Flis V, Planinšec V ed.: Medicina in pravo. Maribor: Slovensko zdravniško društvo, Pravniško društvo, 1993; 201–8.
9. Ashwal S, Schneider S. Brain death in the newborn. Pediatrics 1989; 84: 429–37.
10. Farrell MM, Levin DL. Brain death in the pediatric patients; historical, sociological, medical, religious, cultural, legal, and ethical considerations. Crit Care Med 1993; 21: 1951–65.

ASPIRIN[®] PLUS C

šumeče tablete

proti prehladu, bolečini, gripi

hitro delovanje

dobra prenosljivost

dodatno delovanje
vitamina C



Uporaba: Šumeče tablete raztopimo v kozarcu vode in popijemo. **Opozorilo:** Pri bolnikih z ulkusom želodca in dvanajstnika je potreben skrben zdravniški nadzor. Pri otrocih in mladini s sumom na virusne infekcije se uporablja le po posebni odločitvi zdravnika. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za salicilate, astma, ambulantno zdravljenje z antikoagulantmi, pomanjkanje glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze.



Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

Pregledni prispevek/Review article

DIAGNOZA MOŽGANSKE SMRTI: TRETJA GENERACIJA KRITERIJEV

PREDLOG SLOVENSKEGA PRAVILNIKA S KOMENTARJEM

DIAGNOSIS OF BRAIN DEATH: CRITERIA OF THE THIRD GENERATION
SLOVENE DRAFT GUIDELINES WITH COMMENTARY

Jože Trontelj

Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-04-30, sprejeto 1996-05-03; ZDRAV VESTN 1996; 65: 175–81

Ključne besede: refleksi možganskega debla; spinalni refleksi; test apnee; dopolnilne instrumentalne preiskave; EEG

Key words: brainstem reflexes; spinal reflexes; apnoea test; confirmatory instrumental tests; EEG.

Izvleček – V svetu še vedno ni soglasno sprejetih priporočil, kako naj se diagnosticira možganska smrt. V raznih deželah so v rabi precej različni pravilniki, ki prav v zadnjih letih doživljajo revizije. Tudi veljavni slovenski pravilnik je potreben prenove. Članek vsebuje predlog novega slovenskega pravilnika o ugotavljanju možganske smrti, ki je bil izdelan na zahtevo Razširjenega strokovnega kolegija nevroloških strok. Pravilnik temelji na najsoodobnejših tujih pravilnikih tretje generacije in na izkušnjah iz nedavne literature.

Pravilniku sledijo podrobni opisi izvedbe testov, razlaga in utemeljitve sprememb v primerjavi z veljavnim protokolom oz. razlik v primerjavi z nekaterimi tujimi pravilniki. Med najpomembnejšimi določili je natančna ugotovitev izhodiščnih pogojev. Tu je uvedeno razločevanje med primarno in sekundarno okvaro možganov in supratentorijsko oz. infratentorijsko poškodbo. Načeloma se za zgodnjo diagnozo zahteva dopolnilna instrumentalna preiskava, razen v primeru primarno supratentorijske poškodbe.

Abstract – There are no internationally accepted guidelines for diagnosis of brain death. Different sets of criteria are used in different countries, and several have been updated in the recent years. The current Slovene criteria need to be revised as well. This paper presents a draft of the new Guidelines, elaborated upon the request of the National Council for Neurology. These Draft Guidelines are based on some of the most recent foreign Guidelines, as well as recent literature.

This is followed by detailed instructions as to how the individual tests should be performed, as well as by explanatory remarks and comment on the differences compared to the current protocol and certain foreign guidelines. The exact identification of the preconditions is among the most important requirements. Distinction is made between the primary and secondary brain damage, and between the primary supra- and infratentorial lesions. In principle, a confirmatory instrumental test is required for an early diagnosis, except for the cases of primary supratentorial lesions.

PRAVILNIK O UGOTAVLJANJU MOŽGANSKE SMRTI

Možgansko smrt opredeljuje ta pravilnik kot dokončno oz. nepovratno prenehanje delovanja celotnih možganov (torej možganskega debla in možganskih hemisfer) pri osebi, ki se ji ob umetni ventilaciji vzdržuje delovanje srca in krvnih obtokov. Ko je ob upoštevanju določil tega pravilnika ugotovljena možganska smrt, je oseba s tem spoznana za mrtvo.

Postopek ugotavljanja možne možganske smrti po tem pravilniku se lahko začne pri osebi, ki ima klinično sliko apnoične neodzivne kome in izpolnjuje v nadaljevanju navedene pogoje.

Apnoično neodzivno koma opredeljuje ta pravilnik kot stanje s sliko globoke nezvesti, ko oseba ne kaže spontanih dihalnih gibov in ima ugasle reflekse možganskega debla. Lahko pa ima izvajljive hrbtenjačne reflekse in hemodinamične reflekse na bolečinske dražljaje (pospešitev pulza in povečanje krvnega tlaka).

Možgansko smrt po tem pravilniku ugotavlja komisija dveh zdravnikov, od katerih je eden specialist anesteziolog ali internist ali pediater, ki dela na področju intenzivne medicine in ima vsaj 5-letne izkušnje v obravnavanju bolnikov s hudimi možganskimi

poškodbami. Drugi je nevrolog ali nevrokirurg (če je dostopen) ali zdravnik specialist z vsaj 5-letnimi izkušnjami na področju intenzivne medicine. Člana komisije morata ugotoviti smrt neodvisno drug od drugega in ob istem času.

Kadar je bolnik možen dajalec organov za presajanje, je od formalnega ugotavljanja možganske smrti obvezno izvzet zdravnik, ki je član teama za eksplantacijo in/ali presaditev ali je kakor koli zainteresiran za odvzem organov umrlega ali je udeležen pri teh postopkih.

Postopek formalnega ugotavljanja možganske smrti mora vključevati:

1. Natančno upoštevanje pogojev za pričetek postopka
2. Ugotovitev kliničnih znakov
3. Praviloma eno od dopolnilnih instrumentalnih preiskav
4. Dokaz ireverzibilnosti prenehanja možganskih funkcij

Pogoji za začetek postopka ugotavljanja možganske smrti

Vzrok okvare možganov mora biti znan in drugi možni vzroki ne smejo obstajati. Ugotovljeno mora biti, da gre za akutno primarno ali sekundarno okvaro možganov. Kot primarne okvare se štejejo

hude mehanične poškodbe (dovolj hude, da so po razumni presoji in izkušnjah stroke lahko same zase vzrok možganske smrti), intrakranialne krvavitve, ishemični infarkt možganov, maligni tumor možganov, akuten hipertenzivni hidrocefalus. Kot sekundarna okvara pa velja hipoksična ali ishemična prizadetost možganov, predvsem po prehodni zaustavitvi srca ali daljšem cirkulatornem šoku. Kadar je možno, mora komisija opredeliti tudi to, ali gre za primarno infratentorijsko ali primarno supratentorijsko okvaro.

Z zanesljivimi heteroanamnestičnimi podatki in ustreznimi preiskavami mora biti kot vzrok neodzivne apnoične kome izključeno naslednje:

1. Zastrupitev z alkoholom in drugimi nevrotoksičnimi snovmi.
2. Delovanje hipnotičnih in psihotropnih zdravil, kot so barbiturati, nevroleptiki, benzodiazepini in podobna.
3. Deferentacija zaradi delovanja zdravil ali snovi, ki blokirajo živčno-mišični prenos, zaradi izjemno hude oblike Guillian-Barréjevega sindroma, zaradi obtočnih okvar možganskega debla ali zaradi encefalitisa možganskega debla (sindrom motorične vkljenjenosti ali »locked-in sindrom«).
4. Primarna podhladitev (ko je temperatura v zadnjiku 32°C ali manj).
5. Endokrina ali metabolična koma (hepatična, uremična, pri porfiriji).
6. Cirkulacijski šok.

Pri navedenih izključujočih stanjih je treba počakati, da minejo vzroki kome, oz. jih aktivno popravljati. Če to ni mogoče in obstoji utemeljen sum ireverzibilne okvare možganov, je vseeno možno pričeti postopek formalnega ugotavljanja možganske smrti, vendar je v tem primeru za diagnozo možganske smrti potreben instrumentalni dokaz zaustavitve intrakranialnega obtoka krvi.

Klinični znaki možganske smrti

Za diagnozo možganske smrti je obvezna hkratna dokazljivost naslednjih znakov:

1. Bolnik je v apnoični komi.
 2. Ni decerebracijske rigidnosti (ekstenzijske drže zgornjih in spodnjih udov) z ekstenzijskimi krči na bolečinsko draženje v področju trigeminusa. Ni dekortikacijske drže (fleksije zgornjih udov, ekstenzije spodnjih z ugotovljivim hipertonusom ustreznih mišic). Ni epileptičnih napadov. Izvabljenost hrbtenjačnih refleksov ne izključuje diagnoze možganske smrti.
 3. Zenici sta hromi (nereaktivni tudi na močno osvetlitev), srednje široki ali skrajno razširjeni (izključiti je treba vpliv morebitnega midriatičnega zdravila).
 4. Kornealni refleks je na obeh straneh neizvabljen.
 5. Ni refleksnega odziva (skrčenja obraznih mišic) na bolečinski dražljaj v področju trigeminalnega živca (močan pritisk na infra-orbitalno odprtino ali rob orbite).
 6. Ni cefalo-okularnega refleksa (znaka oči lutke). Če obstaja sum poškodbe vratne hrbtenice, tega testa ne naredimo.
 7. Ni vestibulo-okularnega refleksa pri izpiranju sluhovodov z ledeno mrzlo vodo.
 8. Ni žrelnega refleksa (refleksa davljenja ob mehničnem draženju žrela).
 9. Ni refleksa kašljanja pri draženju sluznice sapnika z aspiracijskim katetrom.
 10. Pri testu apnee ni respiratornih gibov. Test apnee se ne opravi pri prvem, ampak šele ob koncu drugega kliničnega pregleda, potem ko so bili pri prvem in drugem pregledu ostali kriteriji možganske smrti izpolnjeni.
- Kadar je zaradi zloma ali nestabilnosti vratne hrbtenice ali poškodbe sluhovodov ali drugih vzrokov nekatere dele te preiskave (pod točkami 5, 6 ali 7) nemogoče opraviti, je vseeno dopustno na opisani način postaviti diagnozo možganske smrti. Vendar ne sme manjkati več kot eden od teh preskusov. Če je zaradi poškodbe oči ali odprej obstoječih nevroloških okvar nemogoče

opraviti preiskavo zeničnih reakcij in kornealnega refleksa, je za diagnozo možganske smrti obvezen instrumentalni dokaz zaustavitve intrakranialnega krvnega obtoka. Dele preiskave pod točkami 5 in 6 ali enostransko neizvedljivost preiskav pod točkama 3 in 4 je pri primarno supratentorijski in sekundarni okvari možganov možno nadomestiti s (sicer neobvezno) preiskavo akustičnih potencialov možganskega debla.

Dopolnilne preiskave

Pri bolnikih s primarno supratentorijskim vzrokom okvare je dopustno ugotoviti možgansko smrt samo na podlagi kliničnih kriterijev, ki so izpolnjeni ob dveh zaporednih pregledih, ločenih s predpisanim presledkom. Sicer pa je obvezna vsaj ena dopolnilna instrumentalna preiskava, opravljena ob bolnikovi postelji. To je praviloma EEG. Kadar EEG preiskava ni izvedljiva, se mora presledek med prvim pregledom, ko so izpolnjeni klinični kriteriji možganske smrti, in drugim pregledom, ko je dopustno opraviti še test apnee, podaljšati na najmanj 24 ur. EEG je možno nadomestiti z instrumentalnim dokazom zaustavitve intrakranialnega krvnega obtoka. Pri bolnikih s primarno infratentorijsko okvaro možganov (ki imajo lahko še živi hemisferi nad nedelujočim možganskim deblom) in pri tistih s sekundarno okvaro možganov sta za diagnozo možganske smrti potrebna 2 zaporedna posnetka brez možganske električne aktivnosti, narejena ob enakih časovnih presledkih, kot se zahtevajo za obe zaporedni ugotovitvi kliničnih kriterijev možganske smrti in ob približno istem času kot oba klinična pregleda. Pri primarno supratentorijski okvari možganov odraslega človeka zadošča enkratni EEG posnetek brez možganske električne aktivnosti.

Snemanje EEG se v primeru primarno infratentorijske okvare lahko nadomesti le z instrumentalnim dokazom zaustavitve intrakranialnega krvnega obtoka.

Možganski evocirani potenciali

Pri primarno supratentorijski ali sekundarni okvari možganov ponavljanje akustičnih potencialov možganskega debla s kratko latenco (APMD) lahko prikaže postopno ugašanje valov intracerebralnega izvora (III–V) do popolne neizvabljenosti. Tak izvid govori za napredujočo ireverzibilno okvaro debla in se lahko uporabi kot dodaten kriterij za dokončno odpoved možganskega debla. Pogoj za veljavnost tega kriterija pa je, da je ohranjen val I. Kratkolatenčni somatosenzorični evocirani potenciali (SEP) na draženje medianih živcev in vidni evocirani potenciali (VEP) pri bolnikih s primarno infratentorijsko okvaro imajo vlogo orientacijske pomožne preiskave. Neizvabljenost SEP gre lahko na račun odpovedi prevajanja skozi možgansko deбло ali okvare hemisfer. Dokazovanje zaustavitve intrakranialnega krvnega obtoka s slikovnimi tehnikami je lahko pomožna instrumentalna preiskava za diagnozo možganske smrti. Pogoj pa je, da je izvedljiva ob postelji na oddelku, torej brez prevoza bolnika, razen kadar ta predstavlja sprejemljivo tveganje. V poštevi prihaja predvsem transkranijska dopplerska ultrasonografija in scintigrafija s ^{99m}Tc heksametilpropilenaminoksimom (^{99m}Tc HMPAO). Klasična kontrastna angiografija vseh 4 dovodnih arterij (ali poleg obeh karotidnih vsaj ene vertebralne, če se dokaže, da pregledana vertebralna arterija ni hipoplastična) je najbolj občutljivejša in najbolj specifična instrumentalna preiskava. Vendar je zaradi nevarnosti dodatne poškodbe možganov redko sprejemljiva.

Dokazovanje ireverzibilnosti

Za diagnozo možganske smrti po tem pravilniku sta predpisana dva zaporedna pregleda, opravljena po zgoraj opisanih pravilih, ki pokažeta ugaslost vseh opazovanih možganskih funkcij. Izjemoma zadostuje en sam klinični pregled, če je dopolnjen z instrumentalnim dokazom popolne zaustavitve intrakranialnega

krvnega obtoka. Da se dokaže ireverzibilnost klinične slike možganske smrti, mora med prvo in dokončno ugotovitvijo popolnega prenehanja delovanja možganov miniti predpisan najkrajši presledek. Ta je odvisen od bolnikove starosti in vrste okvare možganov.

Pri primarni okvari možganov je najkrajši presledek za odrasle 6 ur, za otroke nad 2. letom starosti 12 ur, za otroke od 2 mesecev do 2 let 24 ur in za dojenčke pod 2 mesecema starosti 72 ur. Kadar ni mogoče opraviti EEG-ja, se ta čas podaljša na 24 ur za odrasle in 48 ur za otroke nad 2. mesecem starosti. V primeru primarno infratentorijske okvare, ali kadar primarna lokalizacija okvare ni znana, ni mogoče postaviti diagnoze možganske smrti brez EEG pregledov ali dokazane zaustavitve intrakranialnega obtoka krvi. Pri sekundarni okvari možganov je predpisani najkrajši presledek za odrasle 24 ur in za otroke 72 ur, kadar ni mogoče uporabiti EEG-ja ali dokazovanja zaustavitve možganskega obtoka krvi. Sicer veljajo presledki, kot je navedeno za primarno okvaro možganov.

Zapisniki in dokumentacija

Vsi diagnostični postopki morajo biti natančno opisani in dokumentirani. Ugotovitve kliničnega pregleda morajo biti navedene na predpisanem formularju, z natančno oznako časa. Zapisane morajo biti tudi vse druge za bolnikovo stanje pomembne klinične ugotovitve in okoliščine. Kot čas smrti velja čas dokončne diagnoze možganske smrti.

Do diagnoze možganske smrti bolnik ne sme biti obravnavan kot možen dajalec organov za presaditev. Do tega trenutka ni dopusten noben medicinski ukrep ali poseg, usmerjen v pripravo bolnika za odvzem organov, ki bi bil v kakršnem koli, četudi le morebitnem, nasprotju z interesi zdravljenja.

Ravnanje po formalni ugotovitvi možganske smrti

Diagnoza možganske smrti zavezuje odgovornega zdravnika, da brez odlašanja in dokončno ustavi nadaljnje terapevtske postopke. Le kadar je umrlj možen darovalec organov, je strokovno in etično dopustno nadaljevati medicinske ukrepe in postopke do odvzema organov.

Posodabljanje pravilnika

Ta pravilnik bo treba usklajevati z morebitnimi novimi dognanji, ki utegnejo spremeniti ali dopolniti današnje razumevanje sindroma možganske smrti in metode za njegovo diagnostiko, kakor hitro bodo te novosti dosegle stopnjo znanstvene in praktične potrditve.

KOMENTAR

Uvod

Predlog za novelo Pravilnika o ugotavljanju možganske smrti (MS) skupaj s temi pojasnili so obravnavali strokovnjaki za intenzivno medicino, reanimatologijo, anesteziologijo in nevrologijo na 2 učnih delavnicah o presaditvi (Šmarješke Toplice, 19.–20. 10. 1993 in 15.–16. 11. 1993, ter na strokovnih sestankih anesteziologov in specialistov v intenzivni medicini v Ljubljani 9. 11. 1993 in 14. 1. 1994. Oba dokumenta so po manjših opombah in spremembah sprejeli tudi tile razširjeni strokovni kolegiji: nevroloških strok, za transplantacijo, za anesteziologijo in reanimatologijo ter za intenzivno medicino. Pravilnik naj bi se uporabljal

tudi kot podzakonski akt Zakona o presajanju delov človeškega telesa. Predlog temelji na sodobnih pravilnikih in praksi nekaterih drugih dežel, med temi zlasti na nemškem (1), švicarskem (2) in ameriškem (3), ki so nastali v zadnjih 3 letih, pa tudi na drugih pomembnejših novejših objavah v literaturi. Ob upoštevanju zadnjih dveh pravilnikov (objavljenih po zgoraj omenjenih razpravah) je bil predlog letos še nekoliko spremenjen in dopolnjen; potrebna je še formalna potrditev teh sprememb.

Navedeni so le važnejši citati; večina drugih je v predhodnem tekstu v tem zvezku (4), ki opisuje presek skozi današnje poglede na probleme v zvezi z MS. Bralec pa mora biti kritičen, kajti avtorji citirajo drug drugega presenetljivo dostikrat nenatančno ali celo napačno. Najpogostejša napaka je sklicevanje na objave starejših del, opravljenih z drugačo tehnologijo in na podlagi bistveno manj razčiščenih konceptov. Iz več člankov je možno razbrati tudi določeno semantično zmedo, ki se žal pojavlja celo v zadnjih letnikih uglednih revij. V naslednjem komentiram posamezna določila pravilnika.

K definiciji neodzivne kome

Bolnik ima lahko izvlajljive hrbtenjačne reflekse (5, 6). To velja tudi za hemodinamične reflekse na noksične dražljaje (zvišanje tlaka in pulza), ki imajo spinalni refleksni center (7). Ne eno ne drugo ne nasprotuje diagnozi MS.

K definiciji možganske smrti

V literaturi se sicer pojavljajo zahteve po reviziji koncepta, ki naj bi kot pogoj za ugotovitev smrti človeka (kot osebe) predpisal nepovrnjivo izgubo zavesti (v kvalitativnem pomenu), ne pa izgube »vegetativnih« funkcij možganskega debla, na čemer temelji sedanjí koncept (8), torej »neokortikalno smrt«, kar bi v definicijo smrti vneslo tudi kategorijo kroničnega vegetativnega stanja. Vendar konsenz o tem še ni dosežen nikjer (9, 10). Tako se tudi ta pravilnik v ničemer ne nanaša na kronično (trajno) vegetativno stanje.

Kdo lahko formalno ugotavlja MS

Po sedaj veljavnih predpisih je potrebna komisija 3 zdravnikov, od katerih je vsaj 1 nevrolog ali nevrokirurg. Za novi pravilnik predlagamo komisijo dveh zdravnikov, nevrolog ali nevrokirurg pa ni nujen. Nevrologi ali nevrokirurgi niso dostopni v vseh slovenskih bolnišnicah z intenzivnimi oddelki. Tudi sicer menimo, da so specialisti anesteziologi, pediatri in internisti, ki delajo v intenzivni medicini, dovolj usposobljeni za to nalogo. Nevrolog ali nevrokirurg je sicer predviden v pravilnikih nekaterih dežel, a tudi tam praksa ni dosledna (11).

Razločevanje med primarno infra- in supratentorijskimi okvarami

To je prvi vpeljal nemški pravilnik (12, 13). Pri primarno infratentorijskem procesu je EEG še posebno važna dopolnilna preiskava. Taki bolniki imajo namreč lahko izpolnjene že vse klinične kriterije za MS (ki presojajo izključno funkcije možganskega debla), a utegnejo imeti nad mrtvim možganskim deblom še ure (izjemoma dneve ali tedne) dolgo živi hemisferi. Pri teh bolnikih se mora dokumentirati ireverzibilno prenehanje delovanja hemisfer z dvema EEG posnetkoma brez možganske električne aktivnosti, narejenima v predpisanem presledku. Pri bolnikih s primarno supratentorijsko okvaro možganov, ki izpolnjujejo klinične kriterije MS, za dokončno diagnozo MS zadostuje en posnetek brez možganske električne aktivnosti, narejen ob drugi ugotovitvi kliničnih znakov MS. Niti ta ni vedno nujen. Če pa pri bolniku s primarno infratentorijsko okvaro EEG iz kakršnegakoli razloga ni mogoče opraviti, se diagnoza MS ne more postaviti drugače, kot da se ugotovi popolna zaustavitev intrakranialnega krvnega obtoka.

Izključevanje drugih vzrokov »neodzivne kome«

Med metaboličnimi in endokrinimi vzroki kome je treba upoštevati naslednje: hipoglikemijo, hiperglikemijo/ketoacidozo, uremijo, odpoved jeter, Reyev sindrom, hiponatremijo, hiperkalcemijo, panhipopituitarizem, miksedom, insuficienco nadledvičnih žlez.

Tudi hipotenzija in močno znižan minutni volumen srca lahko zapleteta presojo kome. Infuzija zadostnih količin tekočin in inotropna zdravila utegnejo biti potrebna za vzdrževanje krvnega pritiska.

Če je bolnik prej dobil zdravila, ki lahko vplivajo na zavest, je praviloma treba počakati s formalnim ugotavljanjem MS toliko časa, da mine 4-kratna razpolovna doba zdravila, ali pa se je treba z določitvijo serumskega nivoja prepričati, da je koncentracija dovolj pod vrednostjo, ki utegne povzročiti motnjo zavesti.

Med sindromi deeferentacije so stanja zaradi ohromitve živčnomišičnega prenosa z relaksansi, izjemno hud Guillian-Barréjev sindrom s kranialnim polinevritisom (14), encefalitis možganskega debla – varianta Fisherjevega sindroma – in ostale oblike debelnega sindroma vključene zavesti ali »locked-in« sindroma. Vsa ta stanja so izjemno redka in praviloma dobro prepoznavna; z EEG-jem je možnost napake izključena.

Podhladitev: tu ni mišljena sekundarna hipotermija, ki je seveda eden od znakov MS. Rektalno temperaturo je treba dvigniti na vsaj 36,5°C, preden se opravlja preskus apnee, ko pa se opravlja drugi klinični testi, naj bi ne bila nižja kot 35°C.

Če stanj, ki ne dovoljujejo postopka ugotavljanja MS (zlasti zastrupitve), ni mogoče izključiti ali jih popraviti in obstoji utemeljen sum popolne in ireverzibilne okvare možganov, je vseeno dopustno pristopiti k formalnemu ugotavljanju MS. Vendar je v teh primerih za diagnozo MS obvezen instrumentalni dokaz zaustavitve intrakranialnega krvnega obtoka. Ugasla možganska električna aktivnost nima diagnostične vrednosti. V vsakem primeru pa je pred pričetkom formalnega ugotavljanja MS potrebno dovolj dolgo predhodno opazovanje (2, 15).

K ugotavljanju kliničnih znakov MS

Postopek mora biti kar se da skrben, saj ima izvid odločilne posledice. Vsak odziv v področju možganskega debla je signal za takojšnjo prekinitev ugotavljanja MS. Prvi formalni pregled naj se opravi šele potem, ko je bolnik imel hromi zenici in ugasle debelne reflekse vsaj 4 ure. Zaporedje preiskovanja je poljubno, le test apnee je treba opraviti kot zadnjega, in to le pri končnem pregledu.

MS je izključena, če ima bolnik znake decerebracijske rigidnosti: ekstenzijsko držo zgornjih in spodnjih udov z ugotovljivim zvišanjem tonusa v ustreznih mišicah in ekstenzijske krče udov na bolečinske dražljaje v področju trigeminusa. Enako velja za dekortikacijsko držo (fleksija zgornjih udov, ekstenzija spodnjih z ugotovljivim hipertonusom ustreznih mišic).

Diagnozi MS ne nasprotuje izvabljenost spinalnih refleksov. Bolečinsko draženje udov (npr. poteg z ostro konico po koži podplata, ušcip prstov) lahko sproži tudi pri možgansko mrtvem fleksijski umaknitveni refleks. Torej tak odziv ne izključuje možganske smrti. Enako velja za znak Babinskega (odziv nožnega palca v ekstenziji), morebitne kitne reflekse. Mnogokrat so ti refleksi le šibko izvabljeni ali neizvabljeni, kar je posledica spinalnega (nevralnega) šoka po prekinitvi zvez z možgani. Ti refleksi se lahko po prehodni ugasnitvi celo povrnejo, kar prav tako ne govori zoper možgansko smrt, ampak je le izraz pojemanja spinalnega (nevralnega) šoka (5, 6). Zlasti ob izklopu ventilatorja lahko pride do velikih gibov udov in celo do fleksije trupa (»Lazarjev fenomen«). Ti krči so posledica draženja hrbtenjače s hipoksijo in nikakor ne izpodbijajo diagnoze možganske smrti.

Ohranjena je tudi električna vzdraženost in prevodnost možganskih živcev in obraznih mišic. Mežikalni refleksi pa seveda ob nastopu arefleksije možganskega debla ugasne.

Dokazovanje ohromelosti zenic. Prejšnje nevrološke ali druge okvare (n.pr. Adiejev sindrom, operacije na očeh) lahko zavedajo; spregled očesne proteze je spravi v zadrego že marsikateriga zdravnika. Pred pregledom prostor zatemnimo. Osvetlitev zenice mora biti močna in fokusirana (n.pr. z oftalmoskopom). Po potrebi uporabimo za ogledovanje lupo. Vsako oko je treba opazovati vsaj minuto, preden ugotovimo ohromelost. Zenici morata biti nereaktivni tudi na osvetlitev nasprotnega očesa, srednje široki (4 mm) do maksimalno razširjeni. Pri tem je treba izključiti morebitno delovanje midriatika! Okvara okulomotornega živca (pri tentorialni herniaciji) prekine parasimpatična vlakna in povzroči – včasih skrajno – razširitev zaradi prevlade dilatatorskega učinka simpatika. Uničenje obeh Westphal-Edingerjevih jeder okulomotoriusa in bližnje okolice v mezencefalonu, kjer poteka centralni simpatikus, pa prizadene obe vrsti inervacije zenice, ki zato ostane srednje široka (4–5 mm). V več serijah možgansko mrtvih bolnikov so našli zenice s premerom pod 6 mm pri 24–85% (16).

Kornealni refleksi: Če ga ne izvabimo z lahkim dotikom roženice s kosom vate, uporabimo močnejši dražljaj: pritisk z vatirano palčko ali sterilnim zločencem iz gaze. Odziv je lahko enostranski.

Refleksni odziv na bolečinski dražljaj: poleg trigeminusovega področja dražimo še na zgornjih udih, n.pr. z močnim pritiskom na noht. Fleksija uda je spinalni odziv, krčenje mimičnih mišic pa izključuje MS. Prevajanje bolečinskih impulzov do debla lahko prepreči tudi visoka prečna okvara cervikalne hrbtenjače.

Cefalo-okularni refleksi: Refleksi izvabljamo z antefleksijo glave in z obračanjem glave v desno in levo in presojamo lego zrkla. Refleks velja za ugaslega, če zrkli ostaneta negibni v svoji legi v orbiti. Če je normalno izvabljen, se zrkli premikata nasprotno smeri gibanja glave (kot da zaostajata) in se potem polagoma vrne v izhodiščno lego. Če obstaja sum poškodbe vratne hrbtenice z možno okvaro hrbtenjače, tega testa ne naredimo. Enako vrednost ima vestibulo-okularni refleks. Notranje uho dražimo z izpiranjem sluhovodov z 10–20 ml ledeno mrzle vode v poskusu, da bi izvalili nistagmus. Glava naj bo dvignjena za 30° (tako da bo lateralni polkrožni kanal vertikalno, ker to zagotavlja maksimalen odziv); zrkli moramo opazovati vsaj 1 minuto po koncu izpiranja; 5 minut naj mine, preden test ponovimo na nasprotni strani. Če je refleks ohranjen, vidimo tonično deviacijo oči proti strani draženja. Kakršen koli gib oči, konjugiran ali ne, in četudi le enega očesa, izključuje diagnozo MS. Tega testa ne naredimo, če ima bolnik zlom lobanjskega dna ali poškodbo ušes. Pred izvedbo je treba pregledati zunanji sluhovod z otoskopom in odstraniti morebitne čepe ušesnega masla ali drugih snovi. Ta test je občutljivejši od preskušanja cefalo-okularnega refleksa.

Žrelni refleksi: Če ne izvabimo refleksa požiranja in davljenja (ali vsaj krčenj mišic žrela in mehkega neba) ob mehničnem draženju žrela z loparčkom za jezik, je refleks morebiti le habituiran zaradi pritiska tubusa. Dishabitucijo dosežemo z draženjem sosednje sluznice.

Refleks kašljanja: Izvabljamo ga z draženjem sapnika z aspiracijskim katetrom. Opazujemo tudi morebitne gibe prsne mišice ali diafragme. Če gre za MS, aspiracija tudi ne izzove bradikardije.

Test apnee: Ta je bistveni del potrditve ali izključitve MS. Opravi se lahko šele, ko so izpolnjeni vsi predpogoji in ko so bili dvakrat formalno ugotovljeni ostali klinični kriteriji MS. Ne sme pa se opraviti pri bolnikih z visoko prečno okvaro vratne hrbtenjače, ki je lahko ohromila dihalne mišice skupaj z diafragmo. Pri takih bolnikih se je treba zateči k preiskavam intrakranialnega krvnega obtoka.

Princip je preprost, o izvedbi pa je bilo mnogo razprav. Bistvo testa je v naslednjem: a) med izključitvijo mehanskega respiratorja za primeren čas se ne pojavijo spontani dihalni gibi; b) v tem času mora porasti parcialni tlak CO₂ v arterijski krvi nad kritično mejo; in c) parcialni tlak kisika ne sme pasti pod kritično mejo

(dihalni center moramo stimulirati s hiperkapnijo, ne s hipoksemijo). Za to obstaja vrsta protokolov; tu predlagamo enega zadnjih objavljenih, ki ga priporoča American Academy of Neurology na osnovi pregleda vse literature o možganski smrti, kar je je registriral Medline od leta 1976 do 1994 (3):

1. Predpogoji za test:

- a) rektalna temperatura nad 36,5 °C;
- b) sistolični tlak nad 90 mmHg;
- c) kompenziran diabetes insipidus (varianta: pozitivna bilanca tekočin v zadnjih 6 urah);
- d) normalen PCO₂ (varianta: arterijski PCO₂ ≥40 mmHg); e) normalen PO₂ (varianta: predhodna oksigenacija s 100% O₂ do PO₂ ≥200 mmHg).

2. Priključiti pulzni oksimeter in izključiti ventilator (varianta: vstaviti kanilo do karine traheje in vpihavati 100% O₂, 8 l/min.

3. Skrbno opazovati, če se pojavijo dihalni gibi (trebušni ali prsni), ki povzročijo učinkovito menjavo dihalnih volumnov.

4. Izmeriti PO₂, PCO₂ in pH po približno 8 minutah in ponovno priključiti ventilator.

5. Če dihalnih gibov ni bilo in je arterialni PCO₂ >60 mmHg (varianta: PCO₂ je porasel za 20 mmHg nad izhodiščno normalno vrednost), se šteje, da je test apnee pozitiven (podpira diagnozo MS).

6. Če so bili opaženi dihalni gibi, se šteje, da je test apnee negativen (ne podpira diagnoze MS). Gibi, pri katerih ni prišlo do izmenjave pomembnih dihalnih volumnov (dvig in addukcija ramen, krivljenje hrbta, celo razprtje interkostalnih prostorov) ne štejejo za dihalne gibe, ki bi govorili zoper MS.

7. Če med testom sistolični tlak pade pod 90 mmHg ali pulzni oksimeter pokaže hujšo desaturacijo s kisikom in se pojavi srčna aritmija, priključiti ventilator in takoj vzeti vzorec arterijske krvi za plinsko analizo: če je PCO₂ ≥60 mmHg ali je PCO₂ porasel za več kot 20 mmHg nad izhodiščno normalno vrednost, se šteje, da je test apnee pozitiven (podpira diagnozo MS); če pa je PCO₂ <60 mmHg ali porast PCO₂ <20 mmHg nad izhodiščno normalno vrednostjo, je rezultat testa negativen. Tedaj utegne biti potrebna ena od pomožnih instrumentalnih preiskav (3).

Bolniki s kroničnimi respiratornimi boleznimi in retencijo CO₂ so manj občutljivi za porast PCO₂; njihov dihalni center je lahko bolj odvisen od stimulacije s hipoksemijo. Ti bolniki pa zaradi starosti in splošnega zdravstvenega stanja navadno niso primerni za odvzem organov za presajanje. Z diagnozo MS se manj mudi; in ko je prognoza glede preživetja zanesljivo brezupna, je možno prekiniti nadaljnjo intenzivno terapijo (17).

Med testom apnee so precej pogoste hemodinamske spremembe. Tlak in srčna frekvenca lahko porasteta ali upadeta (18). Plazemski nivo noradrenalina med testom poraste zaradi simpatično-suprarenalnega odziva na spinalni ravni zaradi akutne hiperkapnije (18). Podoben spinalni refleks verjetno povzroči tahikardijo in porast tlaka, ko se začne odvzem organov (7). Kljub razlikam v protokolih velja, da je test apnee tudi v drugih različicah varen in zanesljiv in da je prenesel preizkušnjo časa, saj je v rabi 15 let (19).

Dopolnilne preiskave

V večini kriterijev 3. generacije so tudi pomožne ali dopolnilne instrumentalne preiskave, v nekaterih so obvezne. Nobena instrumentalna preiskava pa sama zase ni zadostna za formalno diagnozo MS, t.j., v vsakem primeru ima lahko le status pomožne preiskave, ob kliničnem pregledu in izpolnitvi kliničnih kriterijev. Preiskava mora biti izvedena brezhibno, opraviti jo mora izkušen tehnični sodelavec, praviloma ob navzočnosti zdravnika, in rezultate mora interpretirati zdravnik z večletnimi izkušnjami. Če ob izpolnjenih kliničnih kriterijih MS preiskava pokaže ugaslost funkcije, ima ta rezultat vrednost dodatnega kriterija, ki v nekaterih okoliščinah lahko skrajša posledek med prvo in do-

končno ugotovitvijo znakov MS (n.pr. cit. 2). Če pa pokaže ohranjenost funkcije, je s tem diagnoza MS izključena.

Nedavna priporočila Ameriške akademije za nevrologijo (3) navajajo dopolnilne preiskave v temle zaporedju glede na njihovo občutljivost: najobčutljivejša je klasična kontrastna angiografija dovodnih možganskih arterij. Sledijo EEG, transkranijska dopplerska ultrasonografija, scintigrafija s ^{99m}Tc HMPAO in nazadnje somatosenzorični evocirani potenciali.

1. Elektroencefalogram (EEG): EEG je občutljiva dopolnilna preiskava, ki sicer ne pove ničesar o delovanju debela (to zadovoljivo osvetli klinični pregled), da pa koristne in včasih nepogrešljive podatke o stanju hemisfer. Skoraj nikjer ni obvezen, se pa uporablja kot verjetno najpogostejša instrumentalna preiskava, predvsem tedaj, ko posameznih delov kliničnega pregleda ni mogoče opraviti (3). Obvezen je bil doslej pri nas, v ZDA (po pravilniku prejšnje generacije, vendar se ni uporabljal dosledno) in v Avstriji (20) (v zadnji, če se bodo odvezali organi). Ponekod drugod se zahteva bodisi EEG ali evocirani potenciali ali instrumentalni dokaz zaustavitve intrakranialnega krvnega obtoka. V Nemčiji je EEG obvezen pri ugotavljanju MS pri bolnikih s primarno infratentorijsko poškodbo možganov. O rabi EEG-ja je v literaturi veliko razprav (n.pr. 21; za pregled glej 22). Danes prevladuje konsenz, da je EEG koristna, v nekaterih primerih celo nenadomestljiva dopolnilna preiskava.

EEG se mora opraviti po minimalnih kriterijih Mednarodne federacije za klinično nevrofiziologijo (International Federation of Clinical Neurophysiology, 1983), z nastavitvijo vsaj 8 elektrod za registracijo možganske električne aktivnosti s podaljšano medelektrodno razdaljo, s trajanjem najmanj 30 minut. Posnetek mora vsebovati daljše odseke z ojačenjem 2 µV/mm, mora vključevati svetlobno, zvočno in bolečinsko draženje (v predelu trigeminusa). Posnetek mora interpretirati za to posebej izurjen specialist. Če je posnetek tehnično zadovoljiv in ne vsebuje možganske električne aktivnosti, je to podatek, ki govori za prenehanje funkcije možganskih hemisfer. Navzočnost (nereaktivne) EMG aktivnosti posamičnih motoričnih enot obraznih ali drugih kranialnih mišic ne nasprotuje diagnozi MS. Nekoliko strožje tehnične zahteve (večje število elektrod) postavlja švicarski pravilnik (23), podoben pa je tudi najnovejši ameriški pravilnik (24).

Naš protokol za snemanje EEG je naslednji:

1. Število cerebralnih elektrod: najmanj 8 (priporočeno 12).
2. Vezava elektrod po posebnem programu za globoko komo s povečanimi medelektrodnimi razdaljami (najmanj podvojene razdalje sistema «10–20»).
3. Število kanalov EEG posnetka: najmanj 8 (priporočeno 11).
4. Časovna konstanta: 0,3 s (v presledkih 1,0 s).
5. Ojačenja: 5, 3 in 2 µV/mm. Nad 70% vsega posnetka mora biti pri ojačenju 2 µV/mm.
6. Dokaz pravilnega delovanja vseh elektrod in kanalov: na začetku snemanja z dotikom vsake elektrode posebej.
7. Ekstracefalični odvod (s hrbtišča roke) za pomoč pri prepoznavi zunanjih artefaktov.
8. 1 kanal za registracijo dihanja.
9. 1 kanal za registracijo EKG.
10. Snemanje mora trajati najmanj 30 minut, pri novorojencih pa 60 minut. Čas začetka in konca snemanja se dokumentirata.
11. Med snemanjem mora biti izvedeno draženje z bliskovnimi, zvočnimi in bolečinskimi dražljaji (zadnje v področju trigeminusa).
12. Snemanje opravi nevrofiziološki asistent z vsaj 5-letnimi izkušnjami; posnetek interpretira zdravnik klinični nevrofiziolog (ali ustrezno izobražen nevrolog) z vsaj 5-letnimi izkušnjami v odčitavanju EEG posnetkov. Zdravnik je med snemanjem navzoč.
13. Izvid mora vsebovati enoumno formulacijo (posnetek vsebuje možgansko električno aktivnost / ne vsebuje možganske električne aktivnosti / posnetek tehnično ni zadovoljiv in ne

dopuška opredelitve glede navzočnosti možganske električne aktivnosti).

Definitivno potrjeno vrednost ima drugi zapovrstni posnetek brez možganske električne aktivnosti, posnet 6 ur po prvem. V Nemčiji se drugi posnetek ne zahteva, razen v primeru primarno infratentorijske poškodbe možganov in pri otrocih. V ZDA se zahteva drugi posnetek le tedaj, ko zaradi tehničnih ali drugih težav prvi posnetek ne omogoča zanesljive opredelitve. Po našem predlogu EEG pri bolnikih s primarno supratentorijsko okvaro ni nujen, ali pa zadošča en sam posnetek. Sicer pa veljajo isti presledki med prvim in ponovnim snemanjem EEG kot za klinični pregled (glej spodaj). Pri bolnikih s sekundarno okvaro možganov naj se prvo snemanje opravi šele najmanj 6 ur po nastopu apnoične kome. Snemanje EEG naj bo časovno povezano s kliničnim pregledom.

Pri primarno infratentorijski poškodbi možganov je EEG še posebno pomemben, ker lahko odkrije še funkcionalni hemisferi nad že odmrli možganskim deblom. EEG aktivnost lahko vztraja še mnogo ur po dokončni odpovedi debla in izpolnitvi vseh drugih kriterijev za MS. Če EEG v takih primerih (zlasti pri bolnikih s kraniotomijo ali drenažo ventriklov) ni na razpolago, je priporočljiva kakšna druga dopolnilna preiskava, n.pr. instrumentalni dokaz za prenehanje intrakranialnega krvnega obtoka.

2. Možganski evocirani potenciali. Ti imajo pomen neobvezne dopolnilne preiskave. Pri primarno supratentorijski ali sekundarni poškodbi možganov ponavljanje akustičnih potencialov možganskega debla s kratko latenco (APMD) lahko prikaže postopno ugašanje intracerebralnih valov III–V. Tak izvid govori za napredujočo ireverzibilno okvaro debla in se lahko uporabi kot dodaten kriterij za dokončno odpoved možganskega debla. Njegova vrednost je predvsem v tem, da se lahko uporabi kot nadomestilo za nekatere klinične preskuse delovanja debla, kadar so ti zaradi narave poškodbe neizvedljivi (dokazovanje znakov pod točkama 4 in 5 ali znakov pod točkama 3 in 4 na eni strani). Kot zamenjava za klinične znake se lahko uporabi le pri bolnikih s primarno supratentorijsko ali sekundarno okvaro možganov, kjer gre za mehanizem kavdalne tentorijske herniacije možganovine. Pri primarno infratentorijski okvari vrednost te preiskave ni zanesljiva. Pogoji za uporabo te preiskave so naslednji: lahko jo opravi samo posebej izurjen nevrofiziološki asistent, interpretira pa izkušen specialist; tehnično mora biti brezhibna in temeljito dokumentirana; ugotovljeno mora biti, da je notranje uho nepoškodovano. Kadar je preiskava opravljena prvokrat že po nastopu apnoične nereaktivne kome, ima obojestransko ugašanje valov III–V enak pomen kot omenjeno napredujoče ugašanje valov III–V. Pogoji pa je, da je ohranjen val I (ta lahko že v začetku manjka, posebno pri zlomih lobanjskega dna ali akutni hipoksični okvari) (25).

Koristen pomožen podatek za orientacijo o poteku možganske okvare lahko prispevajo tudi kratkolatenci somatosenzorični evocirani potenciali (SEP) na draženje medianih živcev. Če pri primarno supratentorijski okvari možganov postopno ugasnejo na obeh straneh, govori to za ugašanje funkcije velikih možganov, če je izključena okvara debla in vratne hrbtenjače. Pri infratentorijski poškodbi pa ima napredujoče ugašanje SEP vrednost pomožnega dokaza pojemajoče funkcije debla. Glede opravljanja in interpretiranja te preiskave veljajo isti kriteriji kot za APMD.

Izvedljivost vidnih evociranih potencialov (VEP) pri bolniku s primarno infratentorijsko okvaro, ki sicer izpolnjuje klinične kriterije MS, govori za preživetje hemisfer. Po dosedanjih izkušnjah pa je v takih primerih vsaj delno ohranjen tudi EEG.

Dokazovanje zaustavitve intrakranialnega krvnega obtoka

Perfuzijska scintigrafija možganov; od raznih metod je trenutno verjetno najboljša t.i. planarna statična scintigrafija možganov s ^{99m}Tc HMPAO, ki je izvedljiva ob bolnikovi postelji in prikazuje ne le pretok ampak tudi metabolično aktivnost možganskih nevro-

nov (kopičenje označene snovi); slikanje je možno še ure po injiciranju (25). O tej metodi govori podrobno drug prispevek v tem zvezku.

Dopplerska transkranijska sonografija bazalnih možganskih arterij in preiskava ekstrakranialnih arterij, ki oskrbujejo možgane (ni primerna za dojenčke pod 6. mesecem starosti); izvesti jo mora izkušen specialist. Žal 10% ljudi nima »insonacijskih oken«; zato odsotnost dopplerskih signalov že ob prvem pregledu nima zanesljivega diagnostičnega pomena.

Klasična kontrastna angiografija (obojestranska arteriografija karotid in vertebralnih arterij) ali angiografija z digitalno subtrakcijo (spet le z intraarterialno lego katetra, npr. v aortnem loku). Potreben je ustrezen sistolični pritisk. Slaba stran je ta, da je bolnika treba prenesti na rtg oddelek, kar povečuje tveganje dodatne okvare. Tveganje pa predstavlja že tudi sam postopek, ki lahko sproži spazem možganskih žil. Te metode v predlogu ne priporočamo. Izjemoma jo je mogoče zagovarjati v primerih, ko gre za možno MS po zastrupitvi s snovmi, ki deprimirajo možgansko električno aktivnost (EEG brez možganske aktivnosti je kot kriterij neuporaben), ali zaradi podhladitve ali zaradi neznanega vzroka.

Angiografske preiskave imajo omejeno vrednost pri bolnikih, ki so imeli kraniotomijo ali imajo drenažo ventriklov (pokažejo lahko delno ohranjenost pretoka skozi sicer že odmrle možgane) (27, 28).

Pri nas trenutno ni možno opraviti nobene od navedenih preiskav intrakranialnega obtoka ob postelji na intenzivnem oddelku, ker za to ni aparaturo. Kadar prevoz bolnika predstavlja sprejemljivo tveganje (velja predvsem za primere, ko je apnoična koma posledica zastrupitve, podhladitve, endokrinih ali metaboličnih vzrokov, in je po daljšem opazovanju možno sklepati, da gre za MS), je ena od teh preiskav dopustna. Tedaj je verjetno najboljša omenjena perfuzijska statična scintigrafija s ^{99m}Tc HMPAO, ki jo opravlja Univerzitetna klinika za nuklearno medicino.

Meritve intrakranialnega tlaka: te lahko dokažejo zastoj možganskega obtoka, kadar intrakranialni tlak presega sistolični tlak krvi v obdobju 20 minut. V posameznih primerih lahko tudi ta kriterij uporabimo kot pomožni dokaz z visoko veljavnostjo.

Dokazovanje ireverzibilnosti

Kot je bilo že omenjeno, je za to predpisana določena doba opazovanja (različna v različnih deželah – 25, 29), med katero ponavljanje pregledov pokaže izpad vseh opazovanih možganskih funkcij. Izjema je dokaz popolne zaustavitve intrakranialnega krvnega obtoka, ki predstavlja takojšen in definitiven dokaz MS. Ponekod velja, da je čas med obema formalnima pregledoma lahko krajši, če je bil bolnik dovolj dolgo prej skrbno opazovan in je imel že ure prej klinične znake odpovedi debla. Švicarski pravilnik poudarja, da čas opazovanja ne sme biti nikoli krajši od 6 ur (2).

Literatura

1. Bundesärztekammer: Der end-gültige Ausfall der gesamten Hirnfunktion («Hirntod») als sicheres Todeszeichen. Dtsch Ärzteztbl 1993; 90: A-2933–5.
2. Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Definition und Richtlinien zur Feststellung des Todes im Hinblick auf Organtransplantationen. Schweizerische Ärztezeitung 1995; 76: 868–76.
3. Anon. Determining brain death in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Summary report. World Neurol 1995; 10: 8–9.
4. Trontelj J. Možganska smrt in presajanje organov: biološka, etična in filozofska vprašanja. Zdrav Vestn (ta zvezek).
5. Turnell A, Roux A, Bojanowski MW. Spinal man after declaration of brain death. Neurosurgery 1991; 28: 298–302.
6. Walker AE. Cerebral Death. 3rd edition. Baltimore-Munich: Urban & Schwarzenberg, 1985: 36–8.
7. Wetzel RS, Setzer N, Stiff JL, Roberts MC. Hemodynamic responses in brain dead organ donor patients. Anesth Analg 1985; 64: 125–8.
8. Truog RD, Fackler JC. Rethinking brain death. Crit Care Med 1992; 20: 1705–13.

9. Trontelj JV. Možganska smrt: polemika se nadaljuje. *Zdrav Vestn* 1992; 61: 37–42.
10. Trontelj J. Brain death: Do we know the real dividing line between life and death? *J Kuw Med Assoc* 1994; 26: 13–8.
11. Lynch J, Eldadah MK: Brain-death criteria currently used by pediatric intensivists. *Clin Pediatrics* 1992; : 457–60.
12. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Kriterien des Hirntodes: Entscheidungshilfen zur Feststellung des Hirntodes. *Dtsch Ärztebl* 1986; 83: 2940–6.
13. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Kriterien des Hirntodes. *Dtsch Ärztebl* 1991; 88: 4396–407.
14. Martí-Massó JF, Suárez J, López de Munain A, Carrera N: Clinical signs of brain death simulated by Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1993; 120: 115–7.
15. Parker BL, Frewen TC, Levin SD et al. Declaring pediatric brain death: Current practice in a Canadian critical care unit. *Can Med Assoc J* 1995; 153: 909–16.
16. Black PM. Brain death. *N Engl J Med* 1978; 299:338–41.
17. Lord Walton of Detchant. Dilemmas of life and death: Part one. *J Royal Soc Med* 1995; 88: 311–5.
18. Ebata T, Watanabe Y, Amaha K, Hosaka Y, Takagi S. Haemodynamic changes during the apnoea test for diagnosis of brain death. *Can J Anaesth* 1991; 38: 436–40.
19. Dobb GJ, Weekes JM. Clinical confirmation of brain death. *Anaesth Intens Care* 1995; 23: 37–43.
20. Radke J. Die Hirntoddiagnose. *Anaesthesist* 1993; 42: 259–69.
21. Buchner H, Schuchardt V. Reliability of electroencephalogram in the diagnosis of brain death. *Eur Neurol* 1990; 30: 138–41.
22. Trontelj J. Instrumentalno ugotavljanje možganske smrti. *Med Razgl* 1988; 27: Suppl 4: 395–412.
23. Association Suisse d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique: Recommendations pour la confirmation du diagnostic de mort cérébrale par l'examen électroencéphalographique (EEG). Interni dokument, marec 1989).
24. Anon. Guideline three: Minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11: 10–3.
25. Pohlmann-Eden B. Zur Problematik der Hirntod-Diagnose. *Dtsch med Wschr* 1991; 116: 1523–30.
26. Schlake H-P, Böttger IG, Grotemeyer K-H, Husstedt IW, Brandau W, Schober O: Determination of cerebral perfusion by means of planar brain scintigraphy and ^{99m}Tc HMPAO in brain death, persistent vegetative state and severe coma. *Intensive Care Med* 1992; 18: 76–81.
27. Kosteljanetz M, Örstrom JK, Skjöldt S, Teglbjaerg PS. Clinical brain death with preserved cerebral arterial circulation. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 418–21.
28. Spittler JF, Langenstein H: Diagnose des Hirntodes: Grenzen der Angiographie nach osteoklastischer Trepanation. *Dtsch med Wschr* 1991; 116: 1828–1831.
29. Plum P, Posner JB. Brain death. In Plum F, Posner JB eds. *The Diagnosis of Stupor and Coma*. Philadelphia: Davis Co., 1982: 313–27.

Ferrum Lek[®]

železov (III) hidroksid polimaltozni kompleks



lek

Natančno navodilo
o zdravlilu dobite pri proizvajalcu

Železo za peroralno uporabo:

- bolniki ga dobro prenašajo
- varen tudi pri predoziranju
- dober okus
- ne obarva zob

Žvečilne tablete

Sirup

Pregledni prispevek/Review article

PERFUZIJSKI SCINTIGRAM MOŽGANOV PRI DOKAZOVANJU MOŽGANSKE SMRTI

BRAIN PERFUSION SCINTIGRAPHY FOR BRAIN DEATH CONFIRMATION

Nataša Budibna, Metka Milčinski

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

Prispelo 1996-03-15, sprejeto 1996-04-11; ZDRAV VESTN 1996; 65: 183-5

Ključne besede: lipofilni radiofarmaceutiki; HMPAO**Key words:** lipophylic radiopharmaceuticals; HMPAO

Izvleček – Izhodišča. Možgansko smrt ugotavljamo z natančnim kliničnim pregledom in z neurofiziološkimi testi, poleg njih pa tudi s kontrastno angiografijo ter perfuzijsko scintigrafijo možganov. S slednjo potrjujemo ireverzibilno možgansko poškodbo tudi pri bolnikih, pri katerih je poškodovano možgansko deblo in sta hemisferi še živi in tudi tedaj, kadar je izvedba elektroencefalograma zaradi hudih poškodb glave nemogoča. Prav tako je perfuzijska scintigrafija možganov zanesljiva pri preiskovancih, ki so pod vplivom barbituratov, ki imajo motnje metabolizma ali pa hipotermijo. Radiofarmaceutiki, s katerimi proučujemo možgansko prekrvitev oziroma delovanje, so lipofilni in prosto prebajajo krvnomožgansko pregrado, njihovo kopičenje v možganovini je sorazmerno s prekrvitvijo in s tem dokazuje viabilnost celic. Najpogosteje uporabljamo hexamethylpropylen amine oxime – HMPAO, označen s tehnecijem (^{99m}Tc -HMPAO). Preiskava ima lahko dva dela: dinamična faza perfuzijske scintigrafije možganov ali radioizotopska angiografija, ko spremljamo prebajanje bolusa radioaktivnosti skozi žile glave in vratu. Pri možganski smrti vidimo samo prekrvitev obraza in lasišča. Statična faza perfuzijske scintigrafije možganov pa predstavlja snemanje nakopičene radioaktivnosti v možganskih poloblah, malih možganih in podaljšani hrbtnjači. Kadar kopičenja v vseh delih možganov ni, to dokazuje možgansko smrt. Poleg planarne scintigrafije lahko ob nezanesljivih posnetkih uporabimo tudi tomografsko tehniko snemanja.

Zaključki. Povzamemo lahko, da je perfuzijska scintigrafija možganov hitro in lahko izvedljiva preiskava dokazovanja možganske smrti, s katero lahko dopolnimo klinično preiskavo in jo opravimo tudi pri preiskovancih s stanji, pri katerih so ostale, dalj uporabljane preiskave, težje izvedljive.

Uvod

Kljub tragičnemu dogajanju, ki praviloma spremlja nenadno hudo poškodbo ali bolezen, pa zgodnja in nedvomna potrditev možganske smrti pri bolniku z nepopravljivo možgansko okvaro pomeni tudi spoštovanje človekovega življenja in pošten odnos do bolnikovih svojcev.

Možganska smrt je v večini držav v skladu s sprejetimi kriteriji definirana kot nepovratno prenehanje vseh funkcij možganov in možganskega debla pri osebi, ki potrebuje umetno razdihavanje in morebiti tudi hemodinamsko podporo (1).

Potrditev smrti ima pomembne sociološke, pravne in ekonomske posledice za sorodstvo. V današnjem času presajevanja organov je diagnoza možganske smrti postala važna tudi za potencialne

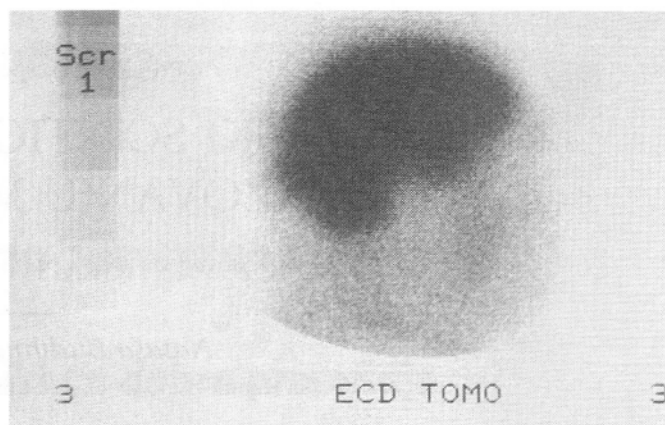
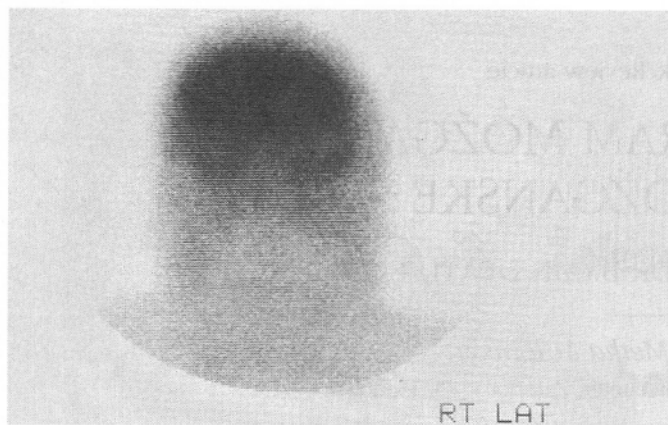
Abstract – Background. Careful clinical examination and neurophysiologic tests are performed for brain death confirmation. Contrast angiography or brain perfusion scintigraphy are used to confirm cessation of brain perfusion. Brain perfusion scintigraphy detects also brain stem damage and vital hemispheres and is possible also in patients with severe craniocerebral trauma, where recording of EEG it is not possible. Brain perfusion scintigraphy can be accurately performed also in patients under treatment or after poisoning with barbiturates, with metabolic disturbances or hypothermia. Radiopharmaceuticals, used for evaluation of brain perfusion and/or function, are lipophylic and cross the blood-brain barrier. Their accumulation in brain is proportional to brain perfusion and confirms cell viability. Hexamethylpropylen amine oxime – HMPAO, labeled with technetium (^{99m}Tc -HMPAO), is at the moment most widely used radiopharmaceutical for brain perfusion scintigraphy. Radionuclide angiography or dynamic part of the investigation is performed after intravenous application and transport of bolus through neck and brain arteries is observed. When the brain is dead, only perfusion of face and scalp tissues is seen. Later, the static scintigraphy is performed where accumulation of radioactivity in brain hemispheres, cerebellum and brain stem is normally seen. When radioactivity can not be detected in any part of the brain, brain death is confirmed. In addition to planar scintigraphy, tomographic acquisition is possible whenever uncertainty exists.

Conclusions. In conclusion, brain perfusion scintigraphy allows quick and easy confirmation of brain death after the clinical criteria are met. It can also be performed in patients where other methods can not be performed or are inconclusive.

prejemnike organov, ki jim uspešna presaditev organov pomeni izboljšanje kakovosti življenja oziroma preživetje (2).

Diagnoza možganske smrti

Izkušen klinik lahko prepozna možgansko smrt s pomočjo kliničnega pregleda. Pri tem redko pride do napačne diagnoze (3). Takšno izjemo predstavljajo bolniki z izolirano poškodbo možganskega debla, pri katerih so klinični kriteriji za možgansko smrt izpolnjeni, bolnik pa je zmotno lahko proglašen za možgansko mrtvega kljub še živim možganskim hemisferam. Zato so potrebni poleg kliničnega pregleda še dodatni testi, ki potrdijo smrt možganskih hemisfer (4).



Sl. 1. Statična planarna scintigrafija možganov (^{99m}Tc -HMPAO): normalno kopičenje lipofilnega radiofarmacevika v možganovini, sprednja in desna stranska projekcija.

Nevrološki pregled je bistveno otežen ali celo nemogoč pri bolnikih s hudimi poškodbami glave in obraza. Pri bolnikih, ki jim je v sklopu intenzivne nege zaradi vzdrževanja življenja treba zmanjševati možgansko presnovo z barbiturati in hipotermijo, pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi zastrupitve z barbiturati in kadar so metabolne motnje in hipotermija primarni vzrok možganske poškodbe, je treba s kliničnim pregledom in nevrofiziološkimi metodami počakati, da ta stanja, ki lahko povzročijo napačno oceno možganske smrti, izzvenijo. Elektroencefalografija lahko zaradi vpliva teh snovi ali motenj pokaže odsotnost ali močno zmanjšanje možganske aktivnosti in lahko lažno opredeli človeka za možgansko mrtvega. V takih primerih in kadar klinični pregled ni v skladu z rezultati nevrofizioloških testov, so potrebne dodatne preiskave za potrditev možganske smrti.

Možgansko smrt zanesljivo dokažemo, ko ugotovimo, da ni pretoka krvi v možganih. V nejasnih primerih so torej potrebne preiskave tega pretoka. Mednje sodita rentgenska kontrastna in radioizotopska angiografija, ker omogočita objektivni prikaz možganske prekrvitve (5).

Razvoj novih radiofarmacevtikov za scintigrafijo možganov je pripomogel, da so nuklearnomedicinske preiskave postale enakovredne oziroma celo boljše od rentgenske angiografije za ugotavljanje prekrvitve oziroma funkcije možganov (6). Tako se v sodobni nuklearnomedicinski diagnostiki možganske smrti uporablja predvsem perfuzijska scintigrafija možganov in ne več zgolj radioizotopska angiografija.

Scintigrafija možganske prekrvitve

Radiofarmacevtiki za proučevanje možganske prekrvitve oziroma funkcije zaradi lipofilnosti prosto prehajajo krvnomožgansko pregrado in se kopičijo v nevronih in gliji sorazmerno s prekrvitvijo. Intracelularno kopičenje radiofarmacevtika dokazuje celično viabilnost (5). Trenutno je najbolj uporabljan hexamethylpropylen amine oxime – HMPAO, označen s tehnečijem (^{99m}Tc -HMPAO) (6). S perfuzijsko scintigrafijo možganov torej zanesljivo lahko opredelimo viabilnost možganskih hemisfer in infratentorialnih predelov, kot so mali možgani in možgansko deblo. Metabolno stanje ali medikamentno zdravljenje ne vplivata na rezultat preiskave (3–7). Izvedba perfuzijske scintigrafije tehnično ni zahtevna, zato jo je mogoče opraviti tudi pri tistih bolnikih, pri katerih hude poškodbe glave ovirajo klinične preiskave in EEG.

Preiskavo je možno ponoviti, ko se radioaktivnost v možganih toliko zmanjša, da ne moti več ponovne scintigrafije. Običajno je to (glede na uporabljeno dozo radioaktivnosti) po 12 do 48 urah (7).

Perfuzijsko scintigrafijo možganov je možno izvesti v 30 minutah v vsakem nuklearnomedicinskem laboratoriju, ki ima kamero

gama. Kadar je na razpolago mobilna kamera gama, je scintigrafijo primerno opraviti na bolniških oddelkih ob postelji.

V Sloveniji so za scintigrafsko diagnozo možganske smrti opremljeni nuklearnomedicinski oddelki v Ljubljani, Mariboru, Celju, Slovenj Gradcu in Šempetru pri Gorici.

Načelo perfuzijske scintigrafije možganov

S tehnečijem (^{99m}Tc) označimo HMPAO. Zelo važna je kontrola kakovosti vezave tehnečija na HMPAO, ki jo je treba izvesti pred vsako preiskavo. Preparat ne sme vsebovati več kot 10% hidrofilnih snovi. Slaba kakovost radiofarmacevtika lahko povzroči lažen rezultat preiskave.

Radiofarmacevtik (^{99m}Tc -HMPAO), 145–600 MBq moramo injicirati bolniku takoj po pripravi le-tega v bolusu v periferno veno ali v centralni venski kateter. Scintigrafijo naredimo ležečemu bolniku, glavo in vrat ima v vidnem polju kamere gama. V prvi fazi lahko, če je možno, opravimo serijo posnetkov prehajanja bolusa radioaktivnosti skozi žile glave in vratu. To slikanje imenujemo radioizotopska angiografija ali dinamična faza perfuzijske scintigrafije možganov. Traja približno eno minuto, posnamemo pa en posnetek na dve sekundi.

Pet do deset minut po intravenskem injiciranju ^{99m}Tc -HMPAO je treba posneti scintigrame glave v anteriorni in obeh stranskih projekcijah. Posnetki morajo biti dovolj kakovostni (najmanj pet minut ali 500.000 pulzov na posnetek), da lahko prikažemo tudi zadnjo lobanjsko kotanjo (5). Lateralni posnetki so nujno potrebni za zanesljivo opredelitev prekrvitve malih možganov (8).

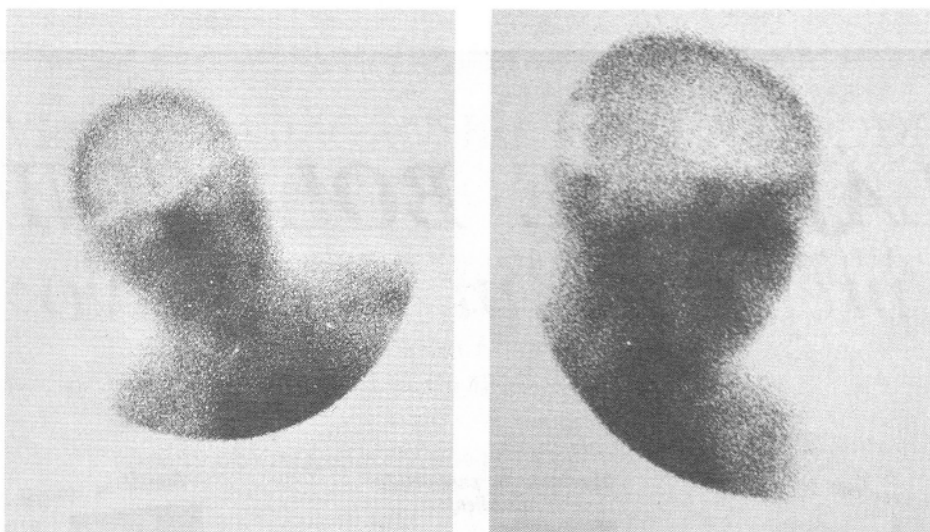
Kriteriji za ocenjevanje scintigramov

Dinamična scintigrafija. Normalno se na dinamičnih scintigramih jasno prikažejo glavne možganske arterije. Po možganski smrti pa se možganske arterije ne prikažejo, vidimo le prekrvitev lasišča in tkiv obraza.

Statična scintigrafija. Z lipofilnimi radiofarmacevtiki, kot na primer ^{99m}Tc -HMPAO, se normalni možgani na statičnih planarnih posnetkih jasno prikažejo (sl. 1). Po možganski smrti se radioaktivnost v možganih ne kopiči več, radioaktivnost v možganih je odsotna – prazna glava (empty brain-) (sl. 2). Kopičenje v malih možganih in možganskem deblu je treba pozorno oceniti na stranskih posnetkih (8). Pomagamo si lahko tudi s semikvantitativnimi izračuni razmerij kopičenja v tkivih obraza in lobanje glede na kopičenje v možganih (9).

Pri bolnikih, pri katerih s planarno scintigrafijo ni možno jasno opredeliti kopičenja v možganskem deblu, lahko to storimo s tomografsko tehniko – SPECT (5, 10).

Končni dokaz možganske smrti je odsotnost scintigrafsko zaznavne radioaktivnosti v možganskih hemisferah, malih možganih



Sl. 2. Statična planarna scintigrafija možganov (^{99m}Tc -HMPAO) pri preiskovancu s hudimi poškodbami glave in vratne hrbtenice (med preiskavo na ekstenziji), sprednja in desna stranska projekcija. Ni videti kopičenja radiofarmacevтика v možganskih poloblah, v malih možganih in v možganskem deblu (=empty brain). Scintigram potrjuje možgansko smrt.

in možganskem deblu. V takih primerih nadaljnje preiskave za dokaz možganske smrti niso potrebne (3).

Primerjava scintigrafskih in drugih metod za ocenjevanje možganske smrti

Kontrastna rentgenska arteriografija je referenčna metoda za ocenjevanje možganske prekrvitve. Je invazivna metoda, ki jo lahko opravijo le na rentgenskih oddelkih (5). Za uspešnost preiskave je treba vzdrževati arterijski tlak v primernem območju. Kontrast je za funkcijo okvarjenih možganov lahko škodljiv (10, 11).

Kontrastne arteriografije predlog novega slovenskega Pravilnika o ugotavljanju možganske smrti ne priporoča več (12).

Hipotermija ali z barbiturati inducirana koma oziroma druge metabolne motnje na **perfuzijsko scintigrafijo možganov** ne vplivajo (4), **EEG** pa je včasih lažno pozitiven, ker lahko pri takih bolnikih prikaže odsotno ali močno znižano aktivnost možganov. Prednost perfuzijske scintigrafije je, da je uporabna tudi pri takih stanjih in še zlasti, da pred izvedbo ni treba ukiniti zdravlil, kot je to potrebno pred nevrološkimi testi in EEG. To je pomembno za potencialne dajalce organov, ker omogoča zgodnejšo potrditev možganske smrti.

Pomanjkljivost scintigrafije – tako kot rentgenske arteriografije – je ta, da je ni mogoče opraviti izven diagnostičnih oddelkov. Ko bomo imeli na razpolago mobilne kamere gama, bo možno preiskavo izvesti ob bolniški postelji tudi pri nas.

Sklep

Planarna perfuzijska scintigrafija možganov z lipofilnimi radiofarmacevтики, kot ^{99m}Tc -HMPAO, je varna, zanesljiva in hitra metoda

za diagnozo možganske smrti. Predstavlja alternativo bolj invazivnim preiskavam možganskega pretoka krvi. Opravimo jo lahko tudi pri bolnikih s hipotermijo, motnjami presnove ali pod vplivom barbituratov ter pri bolnikih s hudimi poškodbami glave, kjer so nevrofiziološke metode manj zanesljive ali težje izvedljive.

Literatura

1. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the president's commission on the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Guidelines for the determination of death. JAMA 1981; 264: 2184–6.
2. Primožič J, Milčinski M. Smrt otroka. In: Budihna N, Milčinski M, Bratanič B eds. Nuklearna medicina v pediatriji. Ljubljana: Sledi, 1994: 38–41.
3. Erbenji A, Erbenji G, Cataltepe O, Topcu M, Erbas B, Ara T. Brain death: determination with brain stem evoked potentials and radionuclide isotope studies. Acta Neurochir (Wien) 1991; 112: 118–25.
4. Schlake H-P, Boettger IG, Grotenmeyer K-H, Husstedt IW, Brandau W, Schober O. Determination of cerebral perfusion by means of planar brain scintigraphy and ^{99m}Tc -HMPAO in brain death, persistent vegetative state and severe coma. Intens Care Med 1992; 18: 76–81.
5. De la Riva A, Gonzales FM, Llamas-Elvira JM et al. Diagnosis of brain death: superiority of perfusion studies with ^{99m}Tc -HMPAO over conventional radionuclide cerebral angiography. Brit J Radiol 1992; 65: 289–94.
6. Costa DC, Motteux IMJ, McCready AC. Diagnosis of brain death with technetium 99m hexamethylpropylene amine oxime. Eur J Nucl Med 1991; 18: 503–6.
7. Laurin NR, Driedger AA, Hurwitz GA et al. Cerebral perfusion imaging with technetium- 99m HMPAO in brain death and severe central nervous system injury. J Nucl Med 1989; 30: 1627–35.
8. Spieth M, Abella E, Sutter C, Vasinrapee P, Wall L, Ortiz M. Importance of the lateral view in the evaluation of suspected brain death. Clin Nucl Med 1995; 20: 965–8.
9. Mrhac L, Zakko S, Parikh Y. Brain death: the evaluation of semi-quantitative parameters and other signs in HMPAO scintigraphy. Nucl Med Comm 1995; 16: 1016–20.
10. Trontelj J. Možganska smrt: polemika se nadaljuje. Zdrav Vestn 1992; 61: 37–42.
11. Osnutek Pravilnika o ugotavljanju možganske smrti. 12. 1. 1995.
12. Trontelj J, Mesec A. Ugotavljanje možganske smrti. Pojasnila k pravilniku. Razširjeni strokovni kolegij nevroloških strok.

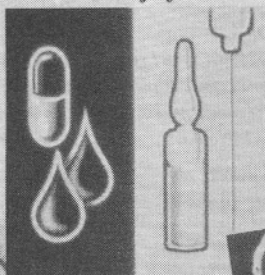
LAJŠANJE BOLEČINE

preprosto in zanesljivo

Akutna in kronična bolečina



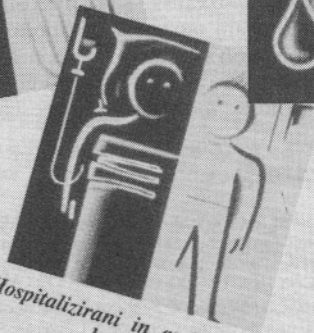
Peroralno in parenteralno zdravljenje



Mlajši in starejši bolniki



Hospitalizirani in ambulantni bolniki



Zmerna in močna bolečina



zaupajte

Tramal[®]-u
tramadol HCl

Oblike: Tramal 50 : 5 ampul po 50 mg tramadol HCl/ml
Tramal 100 : 5 ampul po 100 mg tramadol HCl/2 ml
Tramal kapljice: 10 ml raztopine (100 mg tramadol HCl/ml)
Tramal kapsule: 20 kapsul po 50 mg tramadol HCl
Tramal svečke: 5 svečk po 100 mg tramadol HCl

Izdeluje: Bayer Pharma d.o.o., Ljubljana
po licenci Grünenthal GmbH



Pregledni prispevek/Review article

UGOTAVLJANJE MOŽGANSKE SMRTI NA ODDELKU ZA INTENZIVNO TERAPIJO

DETERMINATION OF BRAIN DEATH IN INTENSIVE CARE UNIT

Boriana Kremžar

Inštitut za anesteziologijo, Oddelek za intenzivno terapijo, OE Kirurške službe, Klinični center, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-29, sprejeto 1996-04-19; ZDRAV VESTN 1996; 65: 187–90

Ključne besede: možganska smrt; klinični testi; poročilo o smrti**Key words:** brain death; clinical tests; death certificate

Izvleček – Izhodišča. Presaditev organov postaja vedno bolj običajen način zdravljenja bolnikov s kronično odpovedjo organov. Da bi bil odvzem organov za presaditev varen, so izdelali natančne kriterije za ugotavljanje možganske smrti, uveljavljeni pa so tudi postopki za pripravo dajalcev na odvzem organov in zdravljenje bolnikov po presaditvi.

Abstract – Background. Transplantation of organs becomes a common approach for management of patients with chronic organ failure. To make this approach most efficacious the strict criteria for determination of brain death and for the procedures of management of donors were established.

Zaključki. Najnovejša definicija možganske smrti je ireverzibilno prenehanje aktivnosti vseh možganov vključno z možganskim deblom. Možganska smrt je pri odraslem nastopila, ko v razmeaku 6 ur vsi ponovljeni klinični testi govorijo za ireverzibilno okvaro možganskega debla in sta oba EEG posnetka izoelektrična. Takrat komisija specialistov podpiše »Poročilo o ugotovitvi smrti«.

Conclusions. An irreversible cease in all brain and brain stem functions is necessary for diagnosis and definition of brain death. The brain death can be diagnosed in adult when all clinical tests and their repetition after 6 hours show an irreversible brain and brain stem damage and both EEG imitations are isoelectric. After that members of commission assign the »Death certificate«.

Uvod

V enoti za intenzivno terapijo zdravimo poleg ostalih življenjsko ogroženih bolnikov tudi poškodovance s hudo možgansko poškodbo, ki lahko po neuspešnem zdravljenju postanejo potencialni dajalci organov. Takrat se terapija bolnika, usmerjena predvsem v preprečevanje in zdravljenje možganske okvare, preobrne v vzdrževanje dajalca organov. Pomembno je, da je vse medicinsko osebje seznanjeno z vsemi postopki, da razume pomen diagnostike možganske smrti, da bodo lažje sprejeli preobrat terapije bolnika na vzdrževanje dajalca organov.

Da bi bile presaditve čim bolj učinkovite in da ne bi prišlo do zlorabe, so se morali postaviti natančni kriteriji, prvič za ugotavljanje možganske smrti in kasneje postopki, s katerimi vzdržujemo optimalne pogoje za vse ekstrakranialne organske sisteme, ki zagotavljajo normalno delovanje organov, ki naj bi bili presajeni. Obenem pa je treba vzdrževati funkcijo presajenih organov tudi med odvzemom in med presajanjem, kakor tudi po operaciji. Vsekakor je za uspešen izid potrebna dobro izurjena skupina strokovnjakov z več področij.

Vloga zdravnika v enoti intenzivne terapije

1. Zdravljenje bolnika z možgansko okvaro.
2. Ugotavljanje primernosti kandidata kot dajalca organov.
3. Določanje možganske smrti.
4. Članstvo v komisiji za potrditev možganske smrti.
5. Priprava dajalcev za odvzem organov.
6. Terapija bolnika po transplantaciji.

Zdravljenje in postopki pri bolniku z možgansko poškodbo

Predpogoj za ustrezno zdravljenje bolnika po poškodbi glave je poznavanje in razumevanje patofizioloških mehanizmov možganske okvare. Primarni poškodbi možganov, ki je povzročena z biomehansko poškodbo oziroma udarcem, skoraj vedno sledijo sekundarne spremembe, ki so lahko reverzibilne in se dajo tudi preprečiti. To so hipoksija in ishemija možganov. Hipoksija nastopi zaradi zmanjšane oddaje kisika možganom. Ishemija pa lahko povzroča: arterijska hipotenzija ali zvišan intracerebralni tlak (ICP), ki nastane zaradi intrakranialne krvavitve ali zaradi lezije in nabrekajočih možganov ter pritiska na krvne žile. Zato je naše zdravljenje usmerjeno v preprečevanje trajne okvare že tako poškodovanih možganov.

Takojšnji preventivni ukrepi so preprečevanje dihalne odpovedi z intubacijo in umetnim dihanjem ter preprečevanje hipotenzije (1). Zaradi dihalne odpovedi bi sicer prišlo do hipoksemije in hiperkapnije, kar bi povzročilo razširitev možganskih žil, večanje pretoka krvi skozi možgane in posledično zvišanje ICP. Prav tako je pomembno vzdrževati normalen krvni tlak, saj lahko padec sistemskega krvnega tlaka povzroči možgansko ishemijo kot posledico nižanja možganskega perfuzijskega tlaka (MPT). MPT vzdržujemo v vrednosti med 60 do 90 mmHg.

Ko smo dosegli zadovoljivo oksigenacijo in prekrvitev, naredimo računalniško tomografijo (CT glave), po kirurškem posegu pa le, če je ta indiciran, sprejmemo bolnika v enoto intenzivnega zdravljenja, kjer nadaljujemo s preprečevanjem in zdravljenjem možganskega edema in zvišanega ICP (2). To dosežemo z zadostno sedacijo, analgezijo in relaksacijo bolnika. Vzdržujemo normotermijo, normotenzijo, preprečujemo nastanek okužbe ter

ostale možne zaplete, kot so tekočinska, elektrolitna in acidobazna neravnovesja.

Ves čas zdravljenja spremljamo nevrološki status bolnika:

- stopnjo zavesti,
- velikost in reaktivnost zenic,
- kornealni refleksi,
- požiralni refleksi,
- spontane vdihne,
- spontano premikanje udov.

Pri bolniku redno in ob spremembah ali poslabšanjih ponavljamo CT preiskavo.

Med zdravljenjem postane evidentno:

- a) stanje se izboljšuje – možnost ozdravitve,
- b) kljub vsem ukrepom se pokaže, da je okvara možganov ireverzibilna.

Na možgansko smrt posumimo predvsem takrat, ko se zenice razširijo in postanejo nereaktivne in se stanje ne popravi ob ustreznih terapijah. Takrat urgentno ponovimo CT preiskavo, ukinejo sedacijo in relaksacijo. Ko sedativi in predvsem barbiturat niso prisotni v serumu (velikokrat je treba nekaj dni, da omenjeni medikamenti izzvenijo iz organizma), naredimo klinične teste za možgansko smrt (pozneje jih bomo natančno opisali).

Če na osnovi našega pregleda menimo, da je nastopila možganska smrt, izvedemo klinične teste komisijsko, in če ti govorijo za možgansko smrt, kličemo nevrofiziologe za EEG diagnostiko. Če je EEG izoelektričen, po šestih urah ponovno izvajamo klinične teste za možgansko smrt komisijsko, nato ponovni EEG. Če sta oba EEG-ja izoelektrična, naredimo test apnoe.

Testa apnoe ne delamo, preden je možganska smrt klinično in instrumentalno potrjena, ker v primeru, da možgani še funkcionirajo, lahko ogrozimo njihovo delovanje z odklopom od ventilatorja kljub dovajanju kisika.

Po vsem tem, in če vsi omenjeni testi in EEG preiskave govorijo za možgansko smrt, komisija podpiše certifikat o smrti.

Nastopi preobrat iz zdravljenja bolnika v vzdrževanje funkcije organov potencialnega dajalca, dokler je to smiselno (do odločitve, da ne postane dajalec ali do odvzema organov).

Ugotavljanje primernosti kandidata kot dajalca organov

Zdravnik specialist v Enoti za intenzivno terapijo je pristojen, da določi potencialnega kandidata za dajalca organov. Zaradi tega mora poznati splošne kriterije o potencialnih dajalcih organov. Kandidati so poprej zdravi posamezniki, pri katerih je prišlo do ireverzibilne okvare možganov, znane etiologije, katere končni izid je možganska smrt (3).

Vsaka oseba, ki umre zaradi poškodbe glave, intrakranialne krvavitve ali cerebralne anoksije, je lahko dajalec organov.

Starost: 2–65 let – pomembna je biološka starost. Pri novorojenčkih so težave zaradi velikosti in tehnične izvedbe, pri starejših pa aterosklerotične spremembe žil.

Določanje možganske smrti

Tradicionalno je bila smrt definirana kot ireverzibilno prenehanje srčne in respiratorne funkcije. Sčasoma sta znanost in tehnika tako napredovali, da je omogočeno umetno vzdrževanje delovanja srca in dihanja še nekaj časa, ko so možgani že ireverzibilno okvarjeni.

Najnovejša definicija možganske smrti je ireverzibilno prenehanje aktivnosti vseh možganov, vključno z možganskim deblom.

Določitev smrti mora biti v skladu s sprejetimi medicinskimi standardi.

Leta 1968 so na Harvardu postavili prve kriterije za določitev možganske smrti, ki so se kasneje spreminjali in dopolnjevali.

V ZDA kombinirajo klinične metode in instrumentalne preiskave (EEG, izotopska angiografija za ugotavljanje pretoka), v Veliki Britaniji poudarjajo bolj klinične metode (4).

Klinično ugotavljanje pride v poštev pri globoko komatoznih bolnikih, pri katerih ni znakov delovanja možganskega debla

(torej ni generaliziranih krčev, decerebracijske ali dekortikacijske rigidnosti) in pri katerih je bil izključen vzrok kome zaradi (4):

- hipotermije – $TT < 34-35^{\circ}C$ je pri nižji temperaturi organizem bolj odporen na anoksijo;
- depresorjev ČŽS (intoksikacije):

- a) barbiturati,
- b) alkohol,
- c) sedativi;

– vpliv relaksantov in anestetikov;

– metabolične in endokrine motnje.

Pri otrocih, katerih možgani so bolj odporni proti hipoksiji in je možnost okrevanja večja, so določeni posebni kriteriji.

Če lečeči zdravnik meni, da bolnik izpolnjuje prej omenjene kriterije za možgansko smrt, naredi klinične teste za določanje možganske smrti (4, 5).

Zenične reakcije na osvetlitev

Bolniku posvetimo z močnim svetlobnim virom v oči in opazujemo, če se zenici zožita. Pri tem ni pomembna velikost in oblika zenic. Če zenici ne reagirata, govori to v prid okvari možganskega debla.

Izključiti pa je treba bazalni vpliv atropina, poškodbo očesa in katarakto. Prav tako sta zenici pri podhladitvi lahko zelo široki in ni vidne reakcije, pri zastrupitvi z morfinskimi preparati pa zelo ozki – punktiformni.

Kornealni refleksi

S kosom vate ali vogalčkom tampona se dotaknemo kornee in pri okvari možganskega debla temu ne sledi mežikanje ali zapiranje očesa. Refleks je lahko oslavljen pri izsušitvi roženice in pri slabosti n. facialis.

Okulocelalni refleksi

Glavo primemo z obema rokama, obrnemo v levo in desno in opazujemo zrkli. Če ni nobenega gibanja zrkla, govori test za okvaro možganskega debla.

Pri poškodbi vratne hrbtenice tega testa ne izvajamo.

Okulovestibularni refleksi

Ne izvajamo ga pri frakturi baze lobanje, če sluhovoda nista prehodna in če je poškodba srednjega in/ali notranjega ušesa. Če je sluhovod zamašen z maslom, ga najprej očistimo. S 50 ml mrzle fiziološke raztopine spiramo sluhovode (glava je pri tem dvignjena za 30°) in gledamo, če pride do kakega pomikanja zrkla (horizontalni nistagmus). Če na ta dražljaj ni reakcije, govori to za okvaro možganskega debla. Tega testa ne moremo ovrednotiti, če je bolnik dobival antikonvulzivno terapijo, triciklične antidepresive, aminoglikozidne antibiotike in antiholinergike.

Močan bolečinski dražljaj

Bolnika močno pritisnemo v področju izstopišča zgornje veje trigemina supraorbitalno in opazujemo, če je kaj odziva.

Žrelni refleksi in refleksi kašlja (n. glossopharyngeus in n. vagus)

Pri dotiku ali draženju žrelne sluznice pride normalno do krčenja mišic (to je lahko oslABLJENO zaradi dolgotrajne intubacije). Z aspiracijsko cevko pa z dotikanjem trahealne sluznice poizkušamo izzvati refleksi kašlja in davljenja. Oba refleksa sta pri okvari možganskega debla ugasla.

Atropinski test

Apliciramo 1 mg atropin sulfata i.v., in če ni ohranjene aktivnosti vagusnega jedra v možganskem deblu, potem ne pride do njegove blokade in srčni utrip se ne pospeši za več kot 5 utripov/min.

Test apnoe

Izvajamo ga šele po dvakrat izvedenih kliničnih testih, ki so govorili za možgansko smrt, ko je tudi drugi EEG posnetek izoelektričen. Najpomembnejši dejavnik testa je $PaCO_2$, ki mora

(zdravstvena organizacija)

POROČILO o ugotovitvi smrti

Ime in priimek _____, rojen-a _____

v _____, star-a _____

Glavni podatki o bolezni ali poškodbi:

Vzrok kome: _____

Ob začetku pregleda podpisani zdravniki ugotavljamo:

	1. pregled		2. pregled	
1. preiskovanec je v globoki komi	da	ne	da	ne
2. zenične reakcije na močno osvetlitev so neizzivne	da	ne	da	ne
3. kornealni refleksi so neizzivni	da	ne	da	ne
4. okulocefalični refleksi so ugasli	da	ne	da	ne
5. okulovestibularni refleksi so ugasli	da	ne	da	ne
6. močan bolečinski dražljaj (supraorbitalni pritisk) ostane brez odziva	da	ne	da	ne
7. žrelni refleksi in refleksi kašljanja sta ugasla	da	ne	da	ne
8. preiskovanec je brez decerebracijske rigidnosti in brez spontanov gibov	da	ne	da	ne
9. po intravenozni injekciji 1 mg atropinsulfata se utripanje srca pospeši za največ pet utripov na minuto				
10. zdravnik _____ je interpretiral prvi in drugi posnetek EEG pri občutljivosti 2 μ V/m in ugotovil, da sta oba izoelektrična	da	ne	da	ne
11. pri testu apnoe se po treh minutah spontani dihalni gibi niso pojavili			da	ne
Pa CO ₂ v začetku testa apnoe je bil _____ kPa				
Pa CO ₂ ob koncu testa apnoe je bil _____ kPa				

1590-I-3862-86

Jm 6986-86

Založila Drž. zal. Slov. — Obr. 8,90

Na podlagi opravljenih pregledov izjavlja komisija za ugotavljanje smrti:

Smrt je ugotovljena dne _____ ob _____

Vzrok smrti _____

Kraj in čas prvega pregleda _____

Kraj in čas drugega pregleda _____

(predsednik komisije)

(član komisije)

(član komisije)

V _____, dne _____

Dostavljeno:

1. _____
(zdravstveni organizaciji, ki bo opravila odvoz)2. Republiškemu komiteju za zdravstveno in socialno varstvo,
Ljubljana

biti dovolj visok, da povzroči močan dražljaj na dihalni center. Da bi to dosegli, mora biti PaCO_2 na začetku testa nad 6 kPa (50 mmHg) v odsotnosti hipoksemije. Metoda, s katero to dosežemo, je naslednja: bolnika razdihavamo s 100% kisikom 10 minut z minutnim volumnom, ki omogoča porast PaCO_2 nad 6 kPa. Vzamemo arterijsko kri za plinsko analizo. Po tem bolnika odklopimo od respiratorja za tri minute, medtem pa apliciramo 6 l kisika na tubus prek tanke aspiracijske cevke, da ne bi povzročili hipoksičnih okvar. Če se po treh minutah ne pojavijo spontani dihalni gibi, lahko štejemo, da je test pozitiven. Na koncu testa ponovno odvajamo arterialno kri za plinsko analizo in bolnika priklopimo nazaj na ventilator. PaCO_2 na koncu testa mora narasti za 2 kPa in naj bi bil vsaj 8 kPa, da lahko smatramo, da dihalni center ni odgovoril na dražljaj.

Spinalni refleksi so ohranjeni še nekaj časa pri 75% bolnikov z ireverzibilno okvaro možganov, kar lahko povzroči napačno interpretacijo stanja bolnika.

EEG posnetek mora biti dvakrat izoelektričen v razmaku šest ur. EEG sam brez kliničnih testov ni zadosten, ker:

- ne meri subkortikalne električne aktivnosti,
- lahko pa je tudi lažno pozitiven zaradi prehodne elektro-cerebralne tišine pri intoksikaciji (barbiturati, benzodiazepini, meprobamat, trikloretilen), hipotermiji, srčnem arestu in metabolni encefalopatiji.

Namesto EEG-ja obstajajo novejšje instrumentalne metode za potrditev možganske smrti, na katere zgoraj omenjeni faktorji ne vplivajo.

V ZDA se je uveljavilo izotopsko merjenje pretoka v možganski skorji in možganskem deblu. Če je bil pretok prekinjen za več kot 10 minut, je to neprimerljivo s preživetjem nevronov.

Za čas smrti velja trenutek, ko komisija specialistov podpiše »Poročilo o ugotovitvi smrti« (sl. 1), nikakor pa ne čas, ko potencialnega kandidata za odvzem organov odklopimo od

respiratorja in nastopi asistolija. Zdravnik specialist v Enoti za intenzivno terapijo je ves čas v stiku s svojci in daje informacije, kot za vse ostale bolnike. Zdravnik mora obvestiti svojce o nastopu možganske smrti in jim razložiti, da se delovanje srca in dihanja ohranja le s pomočjo aparatov.

Koordinator za transplantacije pa obvesti svojce, da bodo organi odvzeti za presaditev. Le ob izrecnem nasprotovanju svojcev se ta odvzem ne opravi. Če po ugotovitvi smrti kandidat ni primeren za dajalca organov, umetno vzdrževanje delovanja srca in dihanja s pomočjo aparatov in zdravil ni več smiselno.

Pravilnik o ugotavljanju možganske smrti, ki ga je izdelal prof. Trontelj in je bil sprejet od razširjenega strokovnega kolegija za anestezijo, intenzivno medicino, nevroloških strok in transplantacije, glasi takole: »Dosežena formalna diagnoza možganske smrti zavezuje odgovornega zdravnika, da neposredno po tem dokončno ustavi vse terapevtske postopke. Le kadar je umrla možen dajalec organov, je strokovno in etično sprejemljivo in dopustno ustrezne medicinske ukrepe in postopke nadaljevati do odvzema organov«.

Literatura

1. Deloos HH. What can we do during the golden hour? In: Gullo A ed. Anaesthesia, pain, intensive care and emergency medicine. 10th Postgraduate Course in Critical Care Medicine, Trieste. Bologna: Springer-Verlag, 1995: 481–90.
2. Moulton RJ. Closed and open head injury. In: Hall JG, Schmidt GA, Wood LDH eds. Principles of critical care. Volume 1. New York: McGraw-Hill, INC 1992: 702–14.
3. Kremžar B, Toš L. Vloga anesteziologa in specialista za intenzivno terapijo pri presaditvi ledvic. Med Razgl 1988; 27: Suppl 3: 413–9.
4. Haag BW, Stuart FP. The organ donor: Brain death, selection criteria, supply and demand. In: Flye WM ed. Principles of organ transplantation. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989: 176–93.
5. Kremžar B, Vilman J. Možganska smrt, Klinično testiranje, Klinična transplantacija: Možganska smrt. Prva učna delavnica. Šmarješke Toplice, 1993.

Pregledni prispevek/Review article

POTENCIALNI MRTVI DAJALCI ZA ORGANE OZIROMA TKIVA (POGOJI)

POTENTIAL CADAVER DONORS FOR ORGANS AND TISSUES

Ana Špec-Marn, Borianna Kremžar

Institut za anesteziologijo, Oddelek za intenzivno terapijo, OE Kirurške službe, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-29, sprejeto 1996-04-29; ZDRAV VESTN 1996; 65: 191–2

Ključne besede: potencialni dajalci; organi; tkiva**Key words:** potential donors; organ; tissue

Izvleček – Idealni potencialni dajalec organov bi bila poprej zdrava oseba, ki je utrpela hudo strukturno nepopravljivo poškodbo možganov. Preden izberemo potencialnega dajalca, moramo strogo upoštevati kontraindikacije za potencialnega dajalca. Za vsakega potencialnega dajalca se zahtevajo splošni podatki o starosti, višini, teži, ABO krvni skupini, podatki o poškodbi, podatki o krvnem tlaku, CVP, UD, vzetih kužninah, RTG pc, EKG in biokemičnih laboratorijskih izvidih. Z ozirom na ciljne organe odvzema, oziroma presaditve se zahteva za vsak organ še specifične podatke. Zeželeno je, da od časa, ko se podpiše Protokol o možganski smrti, pa do odvzema organov ne mine več kot 12 ur.

Abstract – An ideal potential organ donor would be previously completely healthy person, who has suffered a structural, irreversible brain damage. Before we identify the potential donor we must strictly consider general considerations and all the contraindications for potential donor.

For each potential donor general considerations about age, height, weight, ABO blood group type, injury, blood pressure, central venous pressure, diuresis, cultures, x-ray, ECG and biochemical lab results are demanded as well as specific data for each particular organ. There should not expire more than 12 hours between signing the protocol about brain death and taking the organs.

Uvod

V zadnjih desetih letih je presajanje organov postalo metoda zdravljenja tako kroničnega, kot akutnega odpovedovanja organov. To je omogočil nagel razvoj shranjevanja organov, intenzivne medicine, kirurške tehnike in imunosupresivnega zdravljenja. Kljub temu, da število presaditev organov, kot so jetra, ledvice, srce, v svetu raste, se število tistih, ki čakajo na kadaverske organe ne zmanjšuje. Velik problem je premajhno število ustreznih potencialnih dajalcev organov.

Od mrtvega dajalca lahko presajamo tkiva (koža, roženica, kosti, dura, fascija, hrustanec), dele organov (srčne zaklopke, dele jeter), organe v celoti (ledvica, srce, jetra), lahko pa tudi več organov hkrati (srce in pljuča, ledvica in trebušna slinavka, jetra in ledvica). Seveda je presajanje organov možno le iz možgansko mrtvega dajalca s še prisotno srčno akcijo ob umetno vzdrževanem dihanju (cadaveric-heartbeating, brain-dead donors) (1). V zadnjem času pa se uveljavlja tudi odvzem organov iz kadavra brez prisotne srčne akcije (non-heartbeating donors); to so pacienti, ki so utrpeli srčni zastoj (1).

Med svojim delom se intenzivist pogosto sooči s tem, da mora identificirati potencialnega dajalca organov. To je nedvomno zelo zahtevna naloga, ki nosi veliko strokovno odgovornost, kar zahteva kvaliteto organov in je obenem velika psihična obremenitev zaradi kasnejšega nenadnega preobrata v procesu zdravljenja, ki sledi po določitvi možganske smrti (m.s.). Vsi terapevtski ukrepi, ki so bili do trenutka določitve m.s. usmerjeni v ohranjanje življenja pacienta in zdravljenje npr. poškodbe glave, so potem usmerjeni zgolj v vzdrževanje čim boljše kvalitete organov.

Prvi in najpomembnejši kriterij, ki se ga držimo pri izbiri dajalcev organov, je ta, da zelo natančno upoštevamo kontraindikacije in indikacije za izbiro potencialnega dajalca organov. Najpogostejše je

oseba, ki je primerna za dajalca organov utrpela hudo poškodbo možganov. Pri taki osebi ugotavljamo ireverzibilno, neodzivno komo, ki je običajno posledica hude strukturne poškodbe možganov, subarahnoidne krvavitve ali podaljšane hipoksije. Šele ko smo izčrpali vse možne terapevtske ukrepe (2), lahko pomislimo, da je stanje ireverzibilno. Takrat pristopimo k diagnostiki možganske smrti, seveda z upoštevanjem vseh postavk Pravilnika o ugotavljanju možganske smrti.

Pri izbiri potencialnega dajalca organov nujno upoštevamo naslednje kontraindikacije (1, 4, 5):

- Okužba zgornjega sečnega trakta, respiratornega trakta.
- Sepsa.
- Kronične bolezni organov (hipertenzivna nefroskleroza, diabetsična nefropatija, cistična ledvica, ciroza jeter...).
- Maligne bolezni – razen primarnega možganskega tumorja.
- Dalj časa trajajoča hipotenzija (sistolni tlak <80 mmHg >2 uri).
- Dolgotrajnejši popolni zastoj cirkulacije (>30 minut).
- Arterijska hipertenzija s spremembami na tarčnih organih.
- Če je kreatinin v serumu večji od 300 µmol/l – trend.
- Če je bolnik na respiratorju 7 dni ali več.
- Nosilec hepatitisa B, C, HIV pozitiven.
- Znani podatki, da pripada eni od rizičnih skupin (homoseksualec, menjava različne spolne partnerje, se drogira z intravenskimi drogami.)
- UZ znaki poškodbe tarčnih organov.
- Aktivna tuberkuloza.

Opomba: Glede sprejemljive višine starosti so mnenja deljena. Mnogi menijo, da so dajalci lahko v določenih primerih tudi starejši, če poprej opravimo za želeni organ specifične biokemijske preiskave. Pomembna je fiziološka starost in manj kronološka!

Okvirni starostni vodnik za organe in tkiva za potrebe presaditve (6):

Organ/tkivo	Starost
Srce	<= 60 let*
Srce-pljuča	<= 60 let*
Pljuča	<= 60 let*
Ledvica	1 mesec–75 let*
Jetra	<= 75 let*
Trebušna slinavka	<= 65 let*
Črevo+	
Kosti	15–65 let*
Roženica	1–65 let*
Koža	15–65 let*

* Vsak presaditveni center upošteva za starost svoja merila.

– Organi dajalcev, ki ne ustrezajo po teh starostnih kriterijih se ocenjujejo individualno, ± ni starostne meje, ocena je individualna. Dejansko lahko kontraindikacije za dajalca organov zberemo v 3 skupine (6):

- huda poškodba tarčnih organov;
- maligne bolezni, ki so izven centralnega živčnega sistema;
- aktivna okužba (sepsa, aktivna tuberkuloza, virusni encefalitis, Guillain-Barré sindrom, aktivni hepatitis in prisotnost hepatitis B površinskega antigena). Veliko je strokovnega prerekanja o tem kaj narediti, če ima dajalec protitelesa za hepatitis C, ker so iz literature znani podatki, o HCV prenosu po presaditvi. Okužba s citomegalovirusom ni absolutna kontraindikacija za presaditev. Pri tem se držimo načela, da CMV pozitivni organ dobi CMV pozitivni prejemnik. Testiranje za EBV ni neobhodno nujno (6). Opomba: Če je možno, naj bi pri dajalcu opravili tudi preiskave na spolno prenosljive bolezni.

O vsakem potencialnem dajalcu moramo zbrati naslednje splošne podatke (7):

- starost,
- višina in teža,
- podatki o morebitni poškodbi (prsni koš, trebuh) in o obolenjih,
- čas sprejema in sprejemna diagnoza,
- krvni tlak in centralni venski tlak, časovni podatki o srčnem zastoju,
- urna diureza in analiza urina,
- kreatinin in urea v serumu,
- RTG pc,
- EKG,
- ABO Rh krvna skupina:
- Hemogram, DKS
- elektroliti, urea, kreatinin v serumu
- SGOT, SGPT, bilirubin celokupni,
- bilirubin direktni, LDH, γ -GT, serumska amilaza,
- CPK frakcije, plinska analiza arterijske krvi
- Urin: sediment, elektroliti, urea, kreatinin v urinu
- Sanford, aspirat traheje, hemokultura
- HIV, markerji za hepatitis B, C
- CMV, EBV

Glede na posamezne organe, ki pridejo v poštev za presaditev, pa obstajajo specifični kriteriji glede na posamezni organ (6, 7, 8)

Ledvica

Kriteriji, ki jih uporabljamo za določanje primernosti ledvice za presaditev, so zelo fleksibilni. Pričakuje se, da ima dajalec – normalne ledvične teste: urna diureza, kreatinin in sečnina v serumu, analiza urina;

– prerenalna ledvična insuficienca ni kontraindikacija za odvzem organa, če je uspelo z agresivno hidracijo popraviti ledvično funkcijo.

Jetra

Za dajalca jeter se pričakuje, da je:

- ustrezen dajalec po telesni velikosti in ABO krvni skupini;
- da ima normalne ali skoraj normalne vrednosti SGOT, SGPT, bilirubina in protrombinskega časa (lahko so višje vrednosti vendar s tendenco zniževanja). Opozorilni so podatki o prebolelem hepatitisu in alkoholizmu;
- odsotnost hujše jetrne poškodbe;
- pomembna je intraoperativna ocena izkušenega kirurga pri samem odvzemu organov.

Trebušna slinavka

Za presaditev trebušne slinavke obstoja le ena kontraindikacija, in sicer anamnestični podatki o sladkorni bolezni. Vedeti moramo, da imamo pri dajalcih lahko lažno višje vrednosti sladkorja v krvi (npr: kortikosteroidno zdravljenje). Izolirana hiperamilazemija ni kontraindikacija za presaditev.

Črevo

Pri presajanju črevesja še ni v celoti izdelanih kriterijev za presaditev. Vsekakor se upošteva velikost dajalca, ki naj bo 15–40% manjša od prejemnika, izbira se večinoma mlajše hemodinamsko stabilne dajalce, po možnosti brez vazoaktivne podpore.

Srce

Pri dajalcu za srce se pričakuje:

- približno ujemanje v velikosti s prejemnikom,
- odsotnost srčnega obolenja,
- normalen fizikalen status srca,
- normalen rentgenogram in EKG,
- normalne izoencime in ehokardiogram v primerih poškodb, da se izključi morebitna kontuzija srca.

V nekaterih primerih starejših dajalcev se lahko opravi koronarnografija zlasti, če so znani podatki o srčnih boleznih v dajalčevi družini.

Srce/pljuča

Za dajalca srca in pljuč se upoštevajo:

- vsi že omenjeni kriteriji za dajalca srca,
- negativni podatki o kajenju, kroničnih pljučnih boleznih ali o aspiraciji,
- ustrezna višina, teža in obseg prsnega koša glede na prejemnika,
- podatki, da ni hemotopneumotoraksa, povečanja mediastinuma ali zlomov reber,
- negativen aspirat traheje,
- $\text{PaO}_2 > 350 \text{ mm Hg}$ na $\text{FiO}_2 1.0$.

Literatura

1. Klufas CI, Powner DJ, Darby JM, Stein KL, Grenvik A. Organ donor categories and management. In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR eds. Textbook of critical care. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 1604–10.
2. Kremžar B, Vilman J. Možganska smrt, klinično testiranje. Prva učna delavnica. Šmarješke Toplice, 1993.
3. Haag BW, Stuart FP. The Organ Donor: Brain death, selection criteria, supply and demand. In: Flye WM ed. Principles of Organ transplantation. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: 176–93.
4. Kremžar B, Toš L. Vloga anesteziologa in specialista za intenzivno terapijo pri presaditvi ledvic. Med Razgl 1988; 27: Suppl 3: 413–9.
5. Špec-Marn A, Kremžar B, Kandus A. Kontraindikacije za potencialnega dajalca organov. Prva učna delavnica. Šmarješke Toplice, 1993.
6. Marino IR, Doyle HR, Kang Y, Kormos RL, Starzl TE. Multiple organ procurement. In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR eds. Textbook of critical care. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 1610–25.
7. Špec-Marn A. Podatki o potencialnem dajalcu organov. Prva učna delavnica. Šmarješke Toplice, 1993.
8. Allen R, Chapman JR. A manual of renal transplantation. London: Edward Arnold a division of Hodder Headline PLC, 1994.

Pregledni prispevek/Review article

VZDRŽEVANJE POTENCIALNEGA DAJALCA ORGANOV V INTENZIVNI TERAPIJI

THE MAINTENANCE OF POTENTIAL ORGAN DONOR IN INTENSIVE CARE UNIT

Boriana Kremžar, Ana Špec-Marn

Institut za anesteziologijo, Oddelek za intenzivno terapijo, OE Kirurške službe, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-29, sprejeto 1996-04-27; ZDRAV VESTN 1996; 65: 193–4

Ključne besede: donor; monitoring; preiskave; ukrepi**Key words:** donor; monitoring; investigations; procedures

Izvleček – Vzdrževanje dajalca organov na oddelku intenzivne terapije je odvisno od pravilne izbire dajalca ob upoštevanju kriterijev za določanje potencialnega dajalca organov, ter hitrih in učinkovitih ukrepov. Predvsem je pomembno vzdrževanje stabilne cirkulacije in oksigenacije zato, da se prepreči hipoperfuzija in hipoksija ciljnih organov, ker le tako lahko omogočimo dobro funkcijo organov po presaditvi.

Abstract – The maintenance of organs donor in the ICU depends mostly to the proper selection of the donor with consideration of organs donor criteria and of proper and efficacious steps. Maintenance of stable circulation and oxygenation is most important, to prevent the tissue hypoperfusion and hypoxia of target organs, which in turn would provide a good function of those after the implantation.

Uvod

Ko je podpisano Poročilo o ugotovitvi smrti, lečeči zdravnik obvesti svojce o nastopu možganske smrti in jim razloži, da se delovanje srca in dihanja ohranja le s pomočjo aparatov. Potem obvesti nefrologa, ki je kot koordinator ekipe za presaditev zadolžen, da se pogovori s svojci in jih obvesti o planiranem posegu. Če ni nasprotovanja s strani svojcev oziroma, če mrtvi ni za časa življenja nasprotoval morebitnemu odvzemu organov po njegovi smrti, pričnemo dajalca pripravljati za odvzem organov.

Zavedati se moramo, da se pri možgansko mrtvem človeku prične zelo hitro slabšati kardiopulmonalna funkcija. To pomeni, da morajo biti vse naše odločitve, ki so potrebne za vzdrževanje dajalca, hitre, pravilne in učinkovite v vzdrževanju respiracijske in kardiocirkulacijske funkcije, temperature, presnovnega ravnovesja. Naš cilj je vzdrževanje stabilnih specifičnih funkcij organov, ki pridejo v poštev za presaditev. Da pravilno vodimo dajalca organov moramo vedeti, kaj se dogaja v organizmu po možganski smrti.

Možganski smrti kljub umetni podpori vedno sledi smrt preostalega organizma v nekaj urah, najkasneje pa v nekaj dneh. V tem času se funkcija vseh organov slabša in končno izzveni. Torej možganska smrt pomeni prenehanje vzdrževanja notranje homeostaze, ki se kaže v:

- prenehanju spontanega dihanja
- prenehanju nadzora kardiocirkulacijske funkcije
- prenehanju nadzora telesne temperature
- prenehanju nadzora tekočinskega in elektrolitnega ravnovesja
- spremembi v ravnovesju hormonov.

Spremembe, značilne za možgansko smrt, večinoma ne dosežejo medule, zato lahko ostaneta motorni odgovor in hipertenzivni odgovor na spinalnem nivoju prisotna, kar seveda ni merodajno pri določanju možganske smrti.

Prenehanje spontanega dihanja

Če je odsotno spontano dihanje, to funkcijo zlahka nadomestimo z mehansko ventilacijo. Kljub temu pa lahko v času, ko vzdržuje-

mo potencialnega dajalca organov do odvzema le-teh, pride do dodatnega poslabšanja respiracijske funkcije. Lahko se zelo hitro razvija napredujoča hipoksija, kar lahko vpliva na oksigenacijo celic. Do tega pride lahko zaradi neurogenega pljučnega edema in razvijajoče se pljučnice, pnevmotoraksa zaradi poškodbe ali barotravme, hemaotoraksa zaradi poškodbe, atelektaze maščobne embolije, itd. Večina teh komplikacij je vezana na čas zdravljenja pred določitvijo možganske smrti in čas, ko vzdržujemo dajalca organov.

Prenehanje nadzora kardiocirkulacijske funkcije

Največji problem, s katerim se soočamo pri dajalcu organov, je vzdrževanje dobre perfuzije organov, ki pridejo v poštev za presaditev.

Do odpovedovanja kardiocirkulacijske funkcije in zmanjševanja perfuzije organov lahko pride zaradi odpovedi vazomotornega centra v možganskem deblu. Zmanjšani perfuziji lahko pripomore tudi razvoj neurogenega šoka, hipotalamohipofizna odpoved (ADH) in metabolna acidoza, nastala zaradi šoka ter elektrolitne motnje, zaradi katerih lahko pride do motene srčne funkcije (Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^{+}).

Prenehanje nadzora telesne temperature

Telesno temperaturo kontrolira temperaturni center v hipotalamusu. Nego delovanje preneha, če je prisotna možganska smrt. Huda hipotermija povzroča motnje srčnega ritma (bradikardija, atrijska in ventrikularna fibrilacija), vazodilatacijo, zmanjšanje srčnega minutnega volumna, hipotenzijo, motnje v regulaciji krvnega sladkorja in koagulaciji.

Prenehanje nadzora tekočinskega in elektrolitnega ravnovesja ter spremembe v hormonskem ravnovesju

Z možgansko smrtjo pride do uničenja in prenehanja delovanja supraoptičnih jeder v hipotalamusu. Posledično se razvije diabetes insipidus (ni ADH) z značilnimi obilnimi vodnimi diurezami in s

posledičnimi motnjami. Lahko pride do dehidracije in motenj elektrolitov (K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}). Za možgansko mrtvega so značilni še: nižji nivoji T_3 , kortizola in insulina.

Vzdrževanje dajalca organov v intenzivni terapiji ima cilj ustvariti čim boljše pogoje zato, da organi po odvzemu in presaditvi dobro funkcionirajo. Da dosežemo te pogoje, moramo dajalca skrbno in natančno nadzorovati (1, 2).

Monitoring in preiskave

- EKG
- Centralni venski kateter in monitoriranje centralnega venskega tlaka
- Arterijski kateter in stalno monitoriranje arterijskega krvnega tlaka
- Foleyev kateter in stalno merjenje urne diureze
- Monitoring tekočinskega in elektrolitnega neravnovesja
- Ultra zvok tarčnih organov
- Neprekinjeno merjenje telesne temperature (temperaturni senzor)
- Laboratorijske preiskave:
 - ABO Rh krvna skupina
 - Hemogram, DKS
 - elektroliti, urea, kreatinin v serumu
 - SGOT, SGPT, bilirubin celokupni,
 - bilirubin direktni, LDH, γ -GT, serumska amilaza,
 - CPK frakcije, plinska analiza arterijske krvi
 - Urin: sediment, elektroliti, urea, kreatinin v urinu
- Mikrobiološke preiskave:
 - aspirat traheje, hemokultura
 - CMV, EBV, Sanford

Tipizacija tkiv se izvaja potem, ko je bil podpisan protokol o možganski smrti.

Pri dajalcih organov so pomembni in potrebni nekateri ukrepi (3, 4).

Ukrepi pri dajalcih organov

Reanimacija

V primeru zastoja srca se takoj in učinkovito ukrepa, da preprečimo ishemično okvaro organov.

Cirkulacija

Pri dajalcih organov poznamo dva glavna vzroka cirkulacijske odpovedi, in sicer: nevrogeni šok in hipovolemični šok. Do nevrogenega šoka pride zaradi odpovedi cerebralnih mehanizmov, ki sicer sodelujejo pri vzdrževanju perifernega žilnega upora. Do hipovolemičnega šoka pride zaradi izgube krvi, diabetesa insipidusa, izgube tekočin v tretji prostor zaradi spremenjenega onkotskega tlaka.

Zdravljenje hipovolemičnega šoka:

- infuzija kristaloidov 1 ml/kg TT v 10 minutah; se ponavlja dokler sistolni krvni tlak ne preseže 100 mm Hg ali centralni venski tlak ne preseže 10 cm H_2O
- Če je hematokrit < 25%, se da koncentrirane eritrocite
- Za urgentne primere hipovolemije se lahko da 20% humane albumine
- Če omenjeni ukrepi ne zadoščajo, se v terapijo uvede dopamin (ne več kot 10 μ g/kg/min)
- Praviloma se izogibamo uporabi α -drenergičnih stimulatorjev, kot sta aramin ali levophed (huda periferna vazokonstrikcija in zmanjšanje pretoka skozi ledvice in jetra)

- Ko dosežemo stabilno stanje cirkulacije s kristaloidi, vzdržujemo urno diurezo po možnosti več kot 1 ml/kg/uro
- Ukrepanje pri aritmijah.

Oksigenacija in ventilacija

- Vzdrževanje PaO_2 (parcialni tlak kisika v arterijski krvi) med 70–100 mmHg in SaO_2 (nasičenost arterijske krvi s kisikom) 95% z ustreznno koncentracijo kisika v vdihanem zraku
- Vzdrževanje $PaCO_2$ (parcialni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi) med 35–45 mm Hg in pH 7,30–7,45
- Zagotavljanje dobre toaleta dihalnih poti
- FiO_2 (koncentracija kisika v vdihanem zraku) naj bo 1,0 neposredno pred eksplantacijo.

Diureza

Urna diureza se naj vzdržuje več kot 1 ml/kg/h. Če je dajalec preobremenjen s tekočino, se da furoseme 40–100 mg i.v. ali manitol 12,5–25 g v kratkotrajni infuziji. Diabetes insipidus se zdravi. Izgube urina se nadomešča ml/ml s hipotonično raztopino, kot je 0,45% NaCl z 20 mEqKCl/h, seveda ob spremljanju vrednosti elektrolitov. Če so urne diureze prevelike (več kot 300 ml/h), se lahko da kontinuirana infuzija vodne raztopine pitressina (5 E/ml), da se vzdržuje diureza približno 100 ml/h.

Okužbe

Pomembno je preprečevanje okužb. Zato se obvezno poslužujemo sterilnih tehnik pri uvajanju katetrov vseh vrst, oskrbi ran in toaleti dihalnih poti. Priporoča se:

- Dnevni fizikalni status pljuč, RTG pljuč in srca ter dnevno jemanje vzorcev aspirata traheje
- Dnevno jemanje urinokulture (vzorec vzet iz katetra). Pri pozitivnem Sanfordu apliciramo antibiotik
- Dve hemokulturi iz perifernega vboda vzamemo tik pred eksplantacijo.

Vzdrževanje normotermije

Zaradi izgube centralnega termoregulatornega sistema postanejo dajalci podhlajeni, kar lahko privede do motenj ritma srca ter srčnega zastoja. Priporoča se:

- ogrevanje infuzijskih raztopin in krvnih derivatov
- ogrevanje preko vlažilca na ventilatorju
- uporaba grelnih blazin
- dvig temperature okolja.

Opomba: Dajalec organov potrebuje enak pristop, enako nego in skrb kot katerikoli bolnik na oddelku za intenzivno terapijo.

Literatura

1. Klaus CI, Pownier DJ, Darby JM, Stein KL, Grenvik A. Organ Donor Categories and Management. In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR (eds). Textbook of Critical Care. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: 1604–1625.
2. Kremžar B, Toš L. Vloga anesteziologa in specialista za intenzivno terapijo pri presaditvi ledvic. Med. Razgl. 1988; 27 Suppl. 3: 413–419.
3. Špec-Marn A. Vzdrževanje potencialnega dajalca organov v intenzivni terapiji. Klinična Transplantacija: Možganska smrt. Prva učna delavnica. Šmarješke toplice, 1993.
4. Allen R, Chapman JR (eds). A Manual of Renal Transplantation. London: Edward Arnold, a division of Hodder Headline Group, 1994.

POSTOPKI ANESTEZIOLOGA PRI MRTVEM DAJALCU MED ODVZEMOM ORGANOV

THE PROCEDURES OF ANAESTHESIOLOGISTS DURING ORGAN EXPLANTATION FROM BRAIN DEAD DONOR

Vesna Paver-Eržen

Inštitut za anesteziologijo, OE Kirurške službe, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-27, sprejeto 1996-04-11; ZDRAV VESTN 1996; 65: 195–6

Ključne besede: organ, presaditev; organ, dajalec; kadaver

Key words: organ, transplantation; organ, donor; cadaver

Izvilleček – Opisani so postopki, ki jih anesteziolog opravi pri prevzemu mrtvega dajalca iz enote intenzivne terapije, med prevozom v operacijsko sobo in postopki, ki jih izvaja med odvzemom njegovih organov.

Abstract – The procedures described are those that are carried out by anaesthesiologist when the brain dead donor is removed from intensive care unit, during transplantation in to the operation room, and the procedures that are performed during explantation of the donors organs.

Prevzem in transport mrtvega dajalca v operacijsko sobo

Pred premestitvijo mrtvega dajalca (v nadaljnjem tekstu: dajalec) iz enote intenzivne terapije v operacijsko sobo mora anesteziolog oceniti njegovo pripravljenost za kirurški poseg. Preveri, ali ima vzpostavljene dobre periferne intravenske poti, arterijsko kanilo, centralni venski kateter in urinski kateter. V primeru, da katera od naštetih poti ni vzpostavljena, jo vzpostavi pod sterilnimi pogoji. Pri načrtovanem odvzemu trebušne slinavke je treba vstaviti nazogastrično sondo, prek katere se vbrizgajo antibiotiki (amfotericin, bacitracin). Anesteziolog preveri vrednosti serumskih elektrolitov, hemoglobina, hematokrita, teste hemostaze in hidriranost dajalca. Med odvzemom organov je krvni obtok praktično vedno nestabilen in izguba krvi je lahko velika, zato naj bo izhodiščna vrednost hematokrita 0,30. Med prevozom iz enote intenzivne terapije v operacijsko sobo moramo pri dajalcu nadzorovati EKG in neposredni arterijski tlak ter ga ventilirati s 100% kisikom. Pri predvidenem odvzemu pljuč za presaditev vzdržujemo koncentracijo vdihanega kisika (FiO_2) pod 60%, da bi preprečili toksično okvaro pljuč s kisikom.

Pred prevzemom dajalca anesteziolog obvezno preveri točen čas in datum možganske smrti in dokument o opravljenem razgovoru s svojci.

Postopki v operacijski sobi

Ko pripeljemo dajalca v operacijsko sobo, ga premestimo na ogreto operacijsko mizo, priključimo na anestezijski aparat, na katerem smo pripravili parametre ventilacije, take kot so jih uporabljali v intenzivni terapiji. Kadar dajalčeva pljuča niso predvidena za presaditev, dajalca ventiliramo s 100% kisikom, v primeru pa, da so predvidena za presaditev, vzdržujemo FiO_2 pod 60%. Nadzorujemo vse parametre ventilacije (frekvenco dihanja, enkratni dihalni volumen, minutni volumen dihanja, koncentracijo vdihanega kisika, koncentracijo CO_2 na koncu izdiha in nasičenost periferne arterijske krvi s kisikom). Prav tako je treba

pogosto določati plinsko analizo arterijske krvi, zato mora biti pri roki plinski analizator. V primeru, da je za vzdrževanje zadovoljlive oksigenacije treba dodati pozitivni pritisk na koncu izdiha (PEEP), se o tem obvesti kirurg. Nizke vrednosti PEEP-a ne povzročajo hujših sprememb na dajalčevih organih, PEEP > 5 cm H_2O pa lahko poveča tlak v desnem preddvoru s posledičnim zastojem krvi v jetrih. Taka jetra pa so neprimerna za presaditev (1).

Kadar je med posegom potrebna aspiracija traheje, to napravimo pod sterilnimi pogoji.

Zelo pomembno je vzdrževati normalno telesno temperaturo dajalca. V primeru, da je ta podhlajen (temperatura jedra < 34°C), moramo paziti, da ni prisotna alkalozna, kajti ta zmanjšuje prag vzdražnosti za fibrilacijo prekatov. Vse sodelujoče kirurške ekipe morajo biti pred operativnim posegom zbrane v operacijski sobi zato, da v primeru, ko ni mogoče vzdrževati zadovoljivega krvnega obtoka ali je ta nestabilen, prilagodijo odvzem organov na nastale okoliščine.

Pri odvzemu torakalnih in abdominalnih organov mora anesteziolog uskladiti z vsemi kirurškimi skupinami, kakšen centralni venski tlak bo vzdrževal med odvzemom. Za odvzem ledvic je zaželen centralni venski tlak 10–15 cm, pri odvzemu pljuč pa pod 10 cm H_2O .

Dajalec je mrtev, zato ga ni treba anestezirati. Ob začetku operacije pa lahko pride do dviga arterijskega tlaka, srčnega utripa in mišičnih trzljajev. V takih primerih damo dajalcu inhalacijski anestetik ali analgetik in mišični relaksant.

Vzdrževanje krvnega tlaka

S terapijo, ki je bila dajalcu predpisana v enoti za intenzivno terapijo, nadaljujemo med prevozom v operacijsko sobo in med postopkom odvzema organov. Arterijska hipotenzija je pri dajalcih prisotna v 80–85% (2). Med kirurškimi postopki pri odvzemu organov je treba vzdrževati sistolni arterijski tlak nad 100 mmHg in srednji arterijski tlak nad 70 mmHg, da zagotovimo zadovoljivo perfuzijo dajalčevih organov, stabilen srčni ritem in zadovoljivo diurezo (vsaj 1 ml/kg/uro). Pri nadomeščanju tekočine se ravnamo po vrednostih centralnega venskega tlaka. Upoštevati moramo, da

je izguba tekočine z izhlapevanjem pri odprti trebušni in prsni votlini velika. Prav tako je treba nadomestiti izgubo krvi in količino izločenega urina. Hematokrit vzdržujemo nad 0,30. S katero tekočino bomo nadomeščali cirkulirajočo prostornino, se odločimo po določitvi elektrolitov, hemoglobina, hematokrita in analizi krvnih elementov. Od infuzijskih tekočin najpogosteje uporabljamo 0,9% NaCl, Ringer laktat in 5% glukozo. Ugotovili so, da velike količine kristaloidov lahko povzročijo edem jeter in trebušne slinavke, tako spremenjena organa pa imata slabše preživetje. Edem teh dveh organov bi lahko preprečili z uporabo albuminov (2). Izkazalo se je tudi, da je bil krvni obtok pri dajalcih med odvzemom jeter veliko bolj stabilen in veliko manj infuzijskih tekočin so uporabili, kadar so uporabljali 6% hidroksilni škrob 1000–15.000 ml v kombinaciji s kristaloidi kot pa samo kristaloide (3).

Kadar pri dajalcu ne moremo vzdrževati zadovoljivega arterijskega tlaka, kljub temu da je cirkulirajoči volumen nadomeščen in srčni ritem stabilen, vzpostavimo infuzijo dopamina (do 10 µg/kg/min). V glavnem se dajanju alfa agonistov izogibamo. Kadar z dopaminom tlaka ne uspemo dvigniti, dodamo infuzijo dobutamina (2–20 µg/kg/min) ali nizke odmerke adrenalina (2–8 µg i.v. v bolusu, nato 2–20 µg/kg/min). V primeru, da arterijskega tlaka ne moremo vzdrževati brez uporabe alfa agonistov, vzpostavimo infuzijo z noradrenalinom v odmerku 0,05–0,3 µg/kg/min in sočasno infuzijo dopamina v nizkih odmerkih (do 3 µg/kg/min). Kadar arterijskega tlaka ni moč vzdrževati z vazoaktivnimi učinkovinami, lahko uporabimo intraaortno balonsko črpalko ali vzpostavimo zunajtelesni krvni obtok (4). Ob nastopu bradikardije uporabljamo učinkovino z neposrednim učinkom na beta receptorje isoproterenol 0,5–20 µg/min. Atropin pri možgansko mrtvih bolnikih ne bo učinkoval, ker možgansko deblo ne deluje več. Ventrikularno aritmijo preprečujemo z lidokainom (1 mg/kg i.v. v bolusu, nato 10–50 µg/kg/min).

Kirurški postopki pri odvzemu organov

Kirurški rez sega od začetka prsnice do simfize. Pri preparaciji velikih žil v prsni in trebušni votlini istočasno sodeluje več kirurških ekip. Trajanje posega je odvisno od ubranosti ekip in stabilnosti krvnega obtoka; v povprečju traja 3 do 4 ure.

Kadar je načrtovan tudi odvzem trebušne slinavke, lahko pričakujemo, da bo poseg precej daljši in izguba krvi večja. Po grobi preparaciji velikih žil sledi fina preparacija žil posameznih organov. V tem času pride mnogokrat do motenega vtoka krvi v srce zaradi pritiska na žile in anesteziolog mora kirurga na to takoj opozoriti. Preparaciji organov sledi perfuzija z ohlajeno konzervirajočo tekočino in eksplantacija le-teh. O zaporedju preparacije in odvzemu organov se ekipa običajno dogovori pred operacijo.

Tik pred preparacijo ledvic damo dajalcu Lasix 100 mg in 20% manitol 100 ml. Med posegom damo tudi 1000 mg metilprednizolona, če ga ni dobil v EIT.

Približno 20 min pred prekinitvijo krvnega obtoka na velikih žilah injiciramo i.v. Dibenilin (Phenoxybenzamin) 100 mg (približno 1 mg/kgtt) ali Regitin 10 mg. Po končani preparaciji srca (pred kaniliranjem) injiciramo 20.000–25.000 IE heparina i.v. Pri predvideni transplantaciji pljuč po nekaterih protokolih uporabljajo tudi prostaglandin E₁ (PGE₁, 5–40 ng/kg/min) pred kaniliranjem aorte kot dilatator pljučnih arterij in stabilizator celičnih membran. Pri dajanju prostaglandina moramo biti zelo previdni, ker je močan vazodilatator in lahko povzroči hud in nenaden padec arterijskega tlaka.

Ko so velike žile podvezane, prenehamo z ventilacijo in odklopimo vse monitorje. Pred eksplantacijo srca umaknemo centralni venski kateter, preden podvežemo zgornjo veno kavo.

Po končani eksplantaciji truplo oskrbimo po običajnem postopku.

Tab. 1. Oprema in učinkovine, potrebne za vzdrževanje funkcije organov pri dajalcu organov.

Monitoring:	EKG, pulzna oksimetrija, merjenje intraarterijskega tlaka, osrednjega venskega tlaka, tlaka v pljučni arteriji (redkeje), parametrov nadzorovanega predihavanja, telesne temperature, diureze
Oprema:	Anestezijski aparat s kompletnim monitoringom, grelna blazina, grelec za tekočino, grelec za pline, urinski kateter, nazogastrična cevka, sterilni katetri za aspiracijo traheje, infuzijske črpalke za pospešeno dajanje tekočin (ali sistemi za pospešeno dajanje tekočin), perfuzorji, Swan-Ganz kateter
Laboratorijski testi:	Plinska analiza arterijske krvi, Hb, Ht, serumski elektroliti, krvni sladkor
Učinkovine:	Manitol, Lasix, mišični relaksanti, analgetiki, inhalacijski anestetiki, Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin, Heparin, Natrijev bikarbonat, Lidokain, Verapamil, Izoproterenol, Bretilij, Prostaglandin E ₁ , steroidi, antibiotiki
Tekočine:	5% glukozo, Ringer laktat, 0,9% NaCl, 0,45% NaCl, albumini 20% 50 in 100 ml, 5% 250 ml, kri, Hydroxyethyl starch 6%

Zaključek

Vsi postopki in ukrepi anesteziologa pri odvzemu organov so usmerjeni v vzdrževanje optimalne oksigenacije in njihove perfuzije. S tem poskuša anesteziolog preprečiti nastanek ishemičnih okvar in ohraniti funkcijske sposobnosti odvzetih organov.

Literatura

1. Prager MC. Care of organ donors. In: Lebowitz PW ed. International anesthesiology clinics. Anesthesia and organ transplantation. Boston: Little, Brown and Company, 1991; 29: 1–16.
2. Hayek D, Veremakis C, O'Brien JA et al. Time-dependent characteristics of hemodynamic instability in brain dead organ donors. Crit Care Medicine 1990; 18: S204–4.
3. Randell T, Orko R, Hockerstedt K. Perioperative fluid management of the brain-dead multiorgan donor. Acta Anaesth Scand 1990; 34: 592–5.
4. Ali MJ. Essentials of organ donor problems and their management. In: Gelb AW, Sharpe MD eds. Anesthesiology clinics of North America. Organ Transplantation. 1994; 12: 655–71.

Pismo uredništvu/Letter to the editor

MULTIORGANSKI ODVZEM

R. Steininger

Abteilung für Transplantation, Universitätsklinik für Chirurgie, Wien

Če želimo za presaditev pridobiti organe dobre kakovosti, je zelo pomembno, da za odvzem uporabljamo standardno metodo in da je proces kar najbolj koordiniran.

Postopek mora biti torej:

1. varen,
2. preprost,
3. uporaben in
4. primeren za standardizacijo.

V Dunajskem presaditvenem centru uporabljamo kombinacijo dveh metod, ki ju je opisal Starzl: pri prvi priporoča, da se popolnoma izrežejo vsi organi, ki jih nameravamo odvzeti, z vsemi žilami vred, še preden začnemo s perfuzijo, pri drugi metodi pa perfundiramo organe pred odvzemom. Pri drugi metodi je žile težje razpoznati, ker so za časa izrezovanja že izpraznjene. Zato si najprej pazljivo do potankosti sprepariramo vse žile tako, da jih lahko dobro anatomsko ločimo. Tako po končani perfuziji organe z lahkoto varno odvajamo.

Tehnika: Kirurški rez poteka od juguluma do simfize. Da ne bi prišlo do hemodinamskih motenj, sternuma ne razpremo toliko, kot ga moramo kasneje za prepariranje in perfuzijo torakalnih organov. Tudi perikard pustimo za zdaj nedotaknjen. Če po ogledu in iztipanju ugotovimo, da so jetra in trebušna slinavka primerna za presaditev, še pogledamo, kakšne so anatomske variacije arterije hepatrike. Nato sprepariramo hepatoduodenalni ligament, tako da si prikažemo retroperitonealne strukture, zarezemo peritonealno duplikaturo lateralno od kolona ascendesa, od cekuma navzgor do duodenuma. Nato sprepariramo obe arteriji ilijaki komunisi in ju damo v zanko. Sprepariramo veno kavo inferior do vstopišča renalnih ven. Nato sprepariramo veno mezenteriko superior in vanjo uvedemo kanilo, katere vrh potisnemo do portalne vene. Takoj nato na kanilo priključimo infuzijo Ringerjevega laktata (normalne temperature) in ga počasi – po kapljicah – spuščamo zato, da bi preprečili koagulacijo. Abdominalno aorto sprepariramo pod diafragmo in jo damo v zanko.

Nato začnemo kardiovaskularni kirurgi z odvzemom torakalnih organov. Ko odprejo perikard, najprej preverijo, ali je srce primeren za presaditev. Potem spreparirajo ascendentno aorto do pulmonalne arterije, sprostijo veno kavo superior in inferior in ju dajo v zanko intraperikardialno. Nato injicirajo 20–30.000 enot heparina intravensko in kanilirajo ascendentno aorto ter nastavijo infuzijo kardioplegične raztopine, ki pa je še ne priključijo. Če jemljejo tudi pljuča, nastavijo podoben sistem tudi v pulmonalno arterijo. Nato ligirajo obe arteriji ilijaki in potem skozi desno arterijo ilijako uvedejo kanilo v aorto in nanjo nataknejo perfuzijski sistem za

trebušne organe. Potem ligirajo veno kavo superior ter naredijo intraperikardialno incizijo v veno kavo inferior. Skozi to zarezo omogočijo, da se srce, ki še bije, izprazni. Nato stisnejo aorto na aortnem loku in pod diafragmo ter začnejo s perfuzijo skozi vse sisteme hkrati. Vena kava inferior se drenira skozi kanilo, ki je bila vstavljena skozi veno ilijako komunisi in skozi intraperikardialno zarezo vene kave. Perikardialno vrečo in abdominalno votlino neprestano polnimo z ledeno mrzlo fiziološko raztopino, da dosežemo površinsko hlajenje.

Po dobri perfuziji s konzervacijsko tekočino odvajamo organe po naslednjem zaporedju: najprej srce in pljuča, potem jetra, trebušno slinavko in nazadnje ledvici. Pri odvzemu srca najprej ločimo pljučne vene, levo in desno pljučno arterijo in aorto. Če jemljemo tudi pljuča, jih izrežemo skupaj s srcem in ju ločimo šele na stranski mizici. Nato pridejo na vrsto jetra. Duktus cystikus ligiramo in duktus hepaticus komunisi odrežemo kolikor se da blizu duodenuma. Potem ko smo odrezali veno porte v višini leve gastrične vene, pazljivo sledimo arteriji do aorte in jo izrežemo skupaj z delom aorte. Paziti pa moramo, da ne poškodujemo kakšne hepatalne veje od leve gastrične arterije ali arterije mezenterike superior. Nato dvignemo jetra in odstranimo prirastline pod jetri. Nato prerežemo levi in desni triangularni ligament in prerežemo levo suprarenalno veno. Suprahepatično veno kavo sprepariramo skupaj z delom obdajajoče diafragme. Končno prerežemo infrahepatično veno kavo nad renalnimi venami, tako jetra lahko odstranimo. Biliarne vode moramo takoj sprati s konzervacijsko tekočino. Odvzem trebušne slinavke se začne z ločevanjem gastrokoličnega ligamenta. Mobiliziramo vranico, ki potem rabi za vzvod za preparacijo trebušne slinavke s koščkom duodenuma.

Nato odrežemo levo renalno veno s krpico vene kave in jo potegnemo lateralno. S tem razgalimo sprednjo steno aorte, ki jo prerežemo natančno po mediani črti navzgor do izstopišča arterije mezenterike superior. Zdaj lahko natančno najdemo izstopišča renalnih arterij. Vena kava inferior ostane z desno veno renalno, da jo lahko uporabimo kot podaljšek žile, če je to potrebno. Nato poiščemo oba uretra in ju prerežemo ob mehurju. Potem ko smo odstranili vsako ledvico posebej, izrežemo še arterije in vene ilijake, ki jih lahko porabimo za rekonstrukcijo arterij ali ven pri katerem koli presadku.

Vranico in bezgavke vzamemo za tipizacijo tkiv. Ohlajene organe damo vsakega posebej v sterilno vrečko, ki vsebuje konzervacijsko tekočino in jih shranimo v hladilnih posodah za transport.

SANDOZ

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

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



SANDOZ

vaš partner pri zdravljenju

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

V Sloveniji so na voljo registrirana zdravila:

Lamisil® (terbinafin)

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

Leponex® (klozapin)

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

Lescol® (fluvastatin)

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

Leucomax® (molgramostim)

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

Melleril® (tioridazin)

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

Miacalcie® (kalcitonin)

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

Navoban® (tropisetron)

- antagonist receptorjev 5-HT₃
- visokoselektivni antiemetik pri emetogeni kemoterapiji, radioterapiji in pooperativnem bruhanju

Sandimmun Neoral® (ciklosporin)

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

Sandostatin® (oktreotid)

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

Sirdalud® (tizanidin)

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

Syntocinon® (oksitocin)

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

Tavegyl® (klemastin)

- intravenski antihistaminik prvega izbora

IMUNOGENETSKE OSNOVE TKIVNE SKLADNOSTI

MERILA PRI IZBIRI DVOJICE DAJALEC IN SPREJEMALEC PRI KLINIČNI TRANSPLANTACIJI

THE IMMUNOGENETIC BASIS OF HISTOCOMPATIBILITY
MATCHING OF DONOR – RECIPIENT PAIRS IN CLINICAL TRANSPLANTATION

Mateja Bobinjec

Center za tipizacijo tkiv, Zavod RS za transfuzijo krvi v Ljubljani, Šlajmerjeva 6, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-26, sprejeto 1996-04-26; ZDRAV VESTN 1996; 65: 199-206

Ključne besede: klinična transplantacija; tkivna skladnost; HLA v imunosti; aloantigeni HLA; alosenzibilizacija HLA

Izvleček – Izhodišča. Transplantacijska reakcija je poseben primer imunskega odziva. Na njen potek vplivata poleg številnih drugih dejavnikov tudi ujemanje v antigenih HLA med dajalcem in sprejemalcem in morebitna bolnikova alosenzibilizacija iz preteklosti.

Kot uvod v merila pri izbiri dvojice dajalec / sprejemalec avtorica opiše ključno vlogo molekul v imunskem in aloimunskem odzivu in utemelji zadržke pri transplantaciji organov nesorodnih umrlih dajalcev.

Zaključki. Predstavi tudi vlogo, ki jo ima v transplantacijskem sistemu laboratorij za tipizacijo HLA in preizkuse tkivne skladnosti.

Transplantacija organov in tkiv je postala ustaljen način zdravljenja. Pri tem gre za preplet izjemno zahtevnih dejavnosti, ki tesno povezujejo medicinska in organizacijska vprašanja. Čeprav so cilji in naloge znani, pa so za učinkovitost tega sistema potrebni strategija, ki je prirejena nacionalnim potrebam in danim možnostim. Pomembno je tudi sporazumevanje med strokovnjaki.

Eno od ključnih vprašanj pred vsako načrtovano presaditvijo bodisi organa ali tkiva je izbira dvojice dajalec – sprejemalec. Na tem mestu bomo razpravljali o tkivni skladnosti (histokompatibilnosti). Ta pojem zajema molekularna pravila medceličnega sodelovanja v imunskem odzivu na klasične antigene in transplantacijske antigene kot tudi načine, s katerimi ugotavljamo imunogenetski odnos med posamezniki.

Uvod

Že pred več kot 30 leti so prva spoznanja klinične transplantacije opozorila na imunobiološke razlike med posamezniki, ki nas ovirajo, da bi poljubno izbirali dvojice dajalec / sprejemalec. Leta 1960 so na limfocitih serološko dokazali posebne molekule, ki jih imajo tudi ostale celice z jedrom. Imenovali so jih antigeni HLA (= Human Lymphocyte Antigens). Pojavljajo se v številnih različicah, kar je razlog, da delujejo kot aloantigeni. Lahko vzbudijo nastanek protiteles, če smo bili v stiku s tkivom, ki se v tovrstnih znamenjih razlikuje od našega. Vzorci pozitivnih in negativnih reakcij med serumi politransfundiranih oseb in limfocitov nesorodnih posameznikov so opozorili na razločke v antigenih specifičnosti HLA. To je bil zametek današnjega sistema HLA (1). Laboratorijski preizkus so poimenovali »tkivna tipizacija«. Uporabljamo ga še danes za vse postopke, s katerimi ugotavljamo polimorfizem HLA na ravni molekul ali genov (2).

Key words: clinical transplantation; histocompatibility; immunity; HLA alloantigens; receptors

Abstract – Background. The transplantation reaction is a special example of an immune response. Its outcome is influenced by many factors including the degree of histocompatibility between the donor and recipient as well as by a possible pre-transplant allosensibilisation of the patient.

Before discussing the criteria for donor – recipient matching the author provides some basic information on the crucial role played by HLA molecules in immunity and alloimmunity.

Conclusions. Possible immunological obstacles in cadaveric organ transplantation and the role of the laboratory for HLA typing and histocompatibility testing within a transplantation system are presented.

Večina bolnikov nima živega dajalca organa ali tkiva. Zato ne preseneča vna, s katero so v strokovnih krogih sprejeli zamisel, da bi dajalce iskali med umrlimi nesorodniki.

Imunolog Kissmeier Nielsen je prvi uvedel laboratorijski preizkus med serumom bolnika in limfociti dajalca (»navzkrižni preizkus«). Ugotovil je, da velika večina bolnikov hiperakutno zavrne transplantat, če so v njihovem serumu citotoksična protitelesa za dajalčeve celice (3). »Navzkrižni preizkus« je postal bistveno merilo imunološke skladnosti ne glede na stopnjo ujemanja v antigenih HLA. Izkušnje pri transplantaciji ledvice, kjer je bil dajalec bližnji sorodnik, pa so dokazale, da je uspeh najboljši, če ledvico daruje brat ali sestra, ki je od staršev podedoval iste antigene HLA kot bolnik. Takšna stopnja ujemanja celo med otroki istih staršev ni pogosta. Zato je tem manj verjetno, da bi med nesorodniki po naključju našli dvojico, ki bi bila popolnoma identična. Seveda pa je verjetnost večja, čim večje je število tistih, med katerimi izbiramo.

Leta 1967 je van Rood ustanovil fondacijo EUROTRANSPLANT (ET) (4). V skupnem čakalnem spisku so združili bolnike na Nizozemskem, v Belgiji, Nemčiji in Avstriji, ki so bili predvideni za transplantacijo ledvice ali jeter. Članice ET so se dogovorile, da bodo za vsak organ, ki ga bodo pridobili v katerikoli ustanovi znotraj tega prostora, izbrali bolnika, ki bo kot sprejemalec najbolj primeren. Približno v istem času kot ET so podoben sistem ustanovili v Združenih državah, nato pa tudi v drugih evropskih državah. Novo zvrst sodelovanja, ki jo je sprožil ta dogovor, so takrat imenovali »izmenjava organov«. Naziv ni prav primeren, zato ga danes nadomeščamo s pojmom »dodeljevanje« (allocation) organov.

Po vzoru ET so tipizacijo HLA in preizkuse tkivne skladnosti povsod prevzeli za to usposobljeni laboratoriji, največkrat v sestavi transfuzijske ustanove. V prvem obdobju uspehi klinične transplantacije niso vedno prepričljivo dokazovali, da skladnost v

antigenih HLA vpliva na preživetje presadkov. To ne preseneča, saj sprva nismo poznali celotnega polimorfizma v sistemu HLA, niti ga nismo znali zanesljivo določiti. Vendar pa so bili cilji, ki si jih je zastavila klinična transplantacija, velik izziv za raziskovalce različnih usmeritev.

Težko bi začrtali ločnico med temeljnimi in kliničnimi raziskavami in opisali poti, po katerih so se navidezne vzporednice združevale in razhajale. Razvoj so usmerjale Mednarodne »delavnice« za histokompatibilnost, ki se jih je do sedaj zvrstilo že enajst (5). V zadnji, dvanaesti, sodelujejo tudi raziskovalci Centra za tipizacijo tkiv v Ljubljani. Postopoma je postajalo očitno, da vprašanja aloimunosti ne moremo obravnavati ločeno od drugih imunskih pojavov. Zato je razpravljanje o tkivni skladnosti preraslo začetne okvire. Odkar vemo, da so razlog za zavrnitev transplantatov razlike v dednih zapisih za molekule HLA, je postalo mogoče, da aloimunske pojave preučujemo na celični in molekularni ravni. Danes že zelo podrobno poznamo imunogenetiko sistema HLA. Razumemo tudi zvezo med zgradbo in funkcijo molekul HLA. To nam skupaj s spoznanji drugih področij molekularne in celične biologije ponuja nov pogled na vprašanje dednega polimorfizma HLA. Molekule HLA so člen v verigi medmolekularnih stikov, ki sestavljajo vsako imunsko dogajanje (6). Čeprav sta poglaviti predmet naše obravnave aloimunost in tkivna skladnost, pa zapletenih pojavov, ki so s tem povezani, ne moremo opisati brez nekaterih uvodnih pojasnil o imunosti nasploh.

Imunski odziv

Imunsko reakcijo lahko sprožijo le molekule z določeno zgradbo. V njej morajo biti značilno oblikovani predeli (epitopi). Konformacijski epitopi so bolj imunogeni od linearnih.

Izvajalci imunosti so limfociti T in limfociti B. Danes že dobro poznamo zvezo med strukturo in funkcijo molekul, ki omogočajo, da v vseh obdobjih imunskega odziva natančno razločujemo med lastnim in tujim (7). Imunski sistem se srečuje z mnogimi celicami in molekulami, ki so zanj tuje. To lahko zaznajo antigenski receptorji na membranah imunskih celic limfocitov B in limfocitov T. Stik antigena s specifičnim receptorjem lahko sproži aktivacijo limfocita. Izzvani limfociti proliferirajo. S tem nastajajo celični kloni z isto (antigensko) specifičnostjo.

Receptorji limfocitov T (T celični receptorji, TCR) so molekule s sorodno zgradbo kot receptorji limfocitov B, ki so imunoglobulini. Skupaj z molekulami HLA jih uvrščamo v »imunoglobulinsko naddružino«. Njihova najpomembnejša skupna značilnost so polimorfni, receptorsko oblikovani predeli (vezišča). Molekulski polimorfizem Ig in TCR pri posamezniku vzdržujejo nenehno preurejanje in somatske mutacije hipervariabilnih predelov kodirajočih genov. To zagotavlja obsežen »repertoar« specifično oblikovanih vezišč, med katerimi lahko izbira antigen.

Posebnost molekul HLA je genetski polimorfizem na ravni populacije. Ta v nekem smislu določa posameznikovo imunsko odzivnost na antigene in je neposreden razlog za vse aloimunske pojave.

Posledica aktivacije limfocitov B je proizvodnja protiteles in vsi pojavi, ki jih zajame pojem humoralna imunost. Biološke dogodke, ki sledijo aktivaciji limfocitov T, imenujemo celična imunost. Humoralna in celična imunost se razlikujeta po načinu »prepoznavanja« antigena. Receptorji Ig se lahko pripnejo na ustrezne epitope topnih ali celičnih antigenov. Za aktivacijo limfocitov T pa so kot posrednik potrebne molekule HLA.

Čiste humoralne imunosti ni. Ko bomo spoznali ključne dogodke v poteku imunskega odziva, bomo bolje razumeli pomen medceličnega sodelovanja pri kompleksnem dogajanju v imunosti.

Receptorji limfocitov T (TCR)

TCR so molekule, ki jih ima večina limfocitov T. Sestavlja jih več transmembranskih polipeptidnih verig. Receptor v ožjem pomenu besede sta verigi α in β , ki s svojim polimorfnim predelom do-

ločata specifičnost za antigen. Ta je skupna celotnemu klonu, ki nastane iz aktiviranega limfocita T (klonotip). Verigi α β povezuje nevariabilni kompleks $\gamma\delta\epsilon$ (molekularno znamenje CD3), ki posreduje aktivacijske signale v notranjost celice.

Z monoklonskimi protitelesi (MoAb) za CD3 lahko preprečimo aktivacijo limfocitov T in vitro in in-vivo. To je eden od načinov imunosupresijskega zdravljenja. Dokazali pa so, da včasih MoAb lahko celo vzpodbudijo limfocite T k proliferaciji.

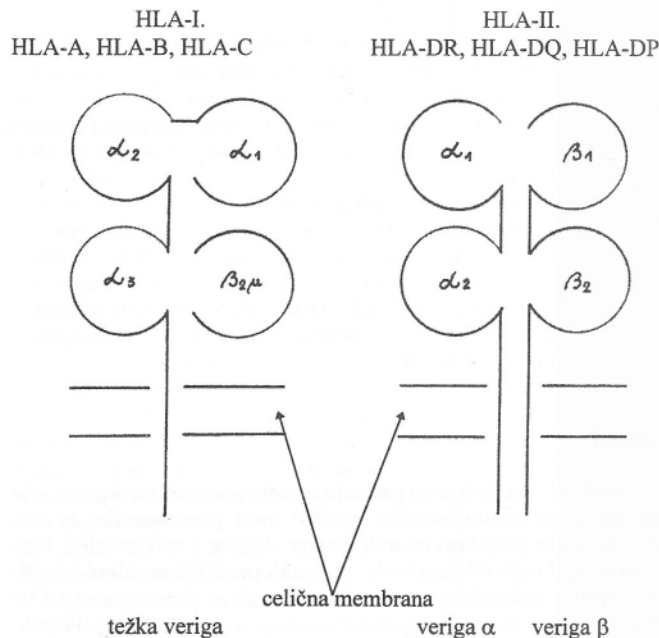
Proliferacijski dražljaj za zrele limfocite T je nastanek trimolekularnega kompleksa med TCR in tujim peptidom ter lastno molekulo HLA. Dvojno prepoznavanje (preverjanje) opravijo vsi limfociti T ne glede na to, za kakšno funkcijo so programirani.

Imunoglobulinski receptor in protitelesa

Na membrani limfocitov B so imunoglobulinski receptorji (8). To so molekule značilne polipeptidne zgradbe. Receptorski del (Fab) je specifično vezišče za antigen. Transmembranski del prenese aktivacijski signal v notranjost celice in sproži njeno proliferacijo in diferenciacijo v plazmatke, ki proizvajajo in tudi izločajo topne imunoglobulinske molekule (Ig). To so specifična protitelesa za antigen, ki je sprožil njihov nastanek. Vsak limfocit proizvaja protitelesa ene same specifičnosti. Vzodbuda za nastanek delujočih klonov limfocitov in njihovo obnavljanje prihaja od aktiviranih limfocitov T. Ko dražljaj na limfocite B preneha, »spominske celice B« ohranijo spomin na antigen.

Molekule HLA

Zapisi za molekule HLA so na šestem avtosomnem kromosomu v sestavi večjega genskega predela, poznanega kot GLAVNI HISTOKOMPATIBILNOSTNI KOMPLEKS (GHK) (9). Razvrščeni so v dveh skupkih. Geni prve skupine (HLA-I) kodirajo težke polipeptidne verige antigenov HLA-A, HLA-B, HLA-C, geni druge skupine (HLA-II.) pa vse polipeptidne verige, iz katerih so sestavljeni antigeni HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP ter njim sorodne molekule (sl. 1).



Sl. 1. Prikaz molekulske zgradbe HLA. Polimorfizem vseh antigenov HLA-I. razreda je v predelu α_1 in α_2 , polimorfizem antigenov II. razreda pa predusme v predelu β_1 .

Molekulo HLA sestavljata po dve polipeptidni verigi, ki nista kovalentno povezani. Težka veriga HLA-I. in obe verigi HLA-II. (verigi α in β segajo v notranjost celice (sl. 1). Z rentgensko kristalografsko analizo so dognali, da so polipeptidne verige zvite

v kroglaste domene. Spodnji domeni, ki se naslanjata na celično membrano, dajeta molekuli oporo. Polipeptidne verige zgornjih domen pa oblikujejo nekakšno košarico, ki je odprta navzven. Na njenem dnu je po osem antiparalelnih ploskev beta, omejenih ob robu z dvema vijačnicama alfa (sl. 2) (10). To je predel z največjim polimorfizmom. Hipervariabilni predel molekul HLA-I. kodirajo polimorfna mesta v eksonih $\alpha 1$ in $\alpha 2$. Pri molekulah HLA-II. pa je polimorfizem na eksonih $\beta 1$ (HLA-DR) I, pri nekaterih pa tudi v eksonu $\alpha 1$ (DQ). Mnoge alele HLA lahko danes že rutinsko določimo (Tab. 1). Polimorfizem genov HLA ima za posledico polimorfizem molekul HLA. Odkar poznajo njihovo tridimenzionalno strukturo, so na osnovi nukleotidnega zaporedja kloniranih alelnih genov določili položaj funkcionalnih mest in konformacijskih epitopov (11).

Tab. 1. Sistem HLA 1995. Število antigenskih specifičnosti in alelov HLA, ki jih določamo z ustaljenimi postopki.

Način tipizacije	Antigeni HLA		Aleli HLA
	Serologija	DNA	Celična tipizacija
HLA - A	27	59	
HLA - B	59	115	
HLA - C	10	34	
HLA - DRB1	21	124	
HLA - DRB3/B4/B5	3	15	
HLA - DQB	9	26	
HLA - DPB		59	6

Razločki v primarni molekulski zgradbi teh predelov se namreč odražajo v različni prostorski ureditvi polipeptidne verige. Strukturne enote, ki jih oblikuje lahko že 6–10 zaporednih aminokislin, so antigenske determinante ali epitopi. Na ta mesta v nativni molekuli HLA se namreč obesijo alogenska ali monoklonska protitelesa, kar je podlaga za razločevanje med produkti različnih alelov HLA (serološka tipizacija HLA).

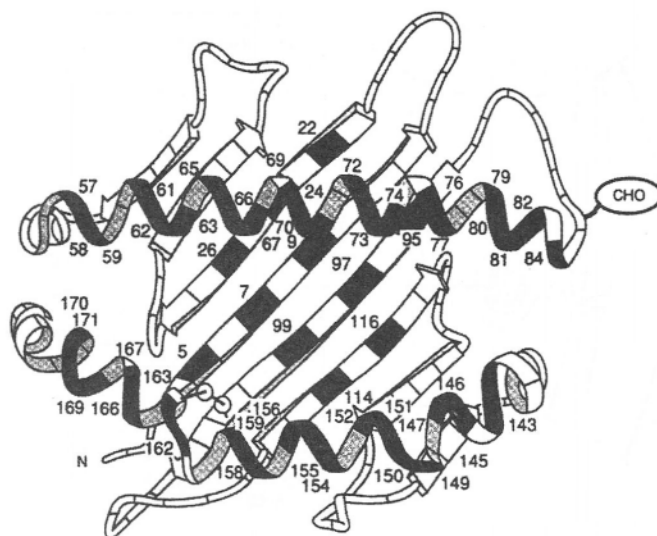
Epitopi na dnu košarice niso dostopni za protitelesa. Nanje se vežejo lastni ali tuji peptidi. Specifični receptor limfocitov T potrebuje tesen stik z zunanjimi epitopi peptida, hkrati pa tudi z epitopi na vijačnici alfa. »Vidi« torej celotno prostorsko topografijo kompleksa, ki nastane med molekuljo HLA in peptidom. Zato o T celičnih epitopih v smislu, kakršnega imajo serološki epitopi, ne moremo govoriti, ker se specifičnost TCR ne nanaša le na peptid, ampak tudi na molekulo HLA določene specifičnosti. Govorimo o »dvojnem« ali pa tudi »omejenem« prepoznavanju antigena (restrikcija HLA) (12).

Največkrat molekule HLA niso »prazne«. Navadno zavzema vezišče lasten peptid, kar je eden od varnostnih ukrepov pred možno avtoagresijo. Spomin na peptide, ki so lastni posamezniku, pridobijo limfociti T v času, ko dozorevajo v timusu. Niso še popolnoma pojasnili vseh mehanizmov, ki omogočijo, da ga zapustijo nezreli timociti, katerih receptorji imajo šibko afiniteto do lastnih molekul HLA, ki ne zadošča kot dražljaj za vzbujenje. Najbrž jih ne privlačijo dostopni epitopi lastnega peptida. Limfociti s prešibko afiniteto do lastnih determinant HLA ne proliferirajo, medtem ko se v celicah s premočno afiniteto sprožijo mehanizmi programiranega propada. Na ta način molekule HLA omogočijo, da imunski sistem postane tolerant do lastnih struktur (13, 14).

Vloga molekul HLA v imunskem odzivu

Molekuli HLA-I. in HLA-II. razreda se razlikujeta po zgradbi in biološki funkciji v imunskem odzivu. To se kaže tudi v tem, da sta izraženi na različnih celicah. Molekule obeh razredov posredujejo tuje peptide limfocitom T (15, 16). Celice, na katerih se odvija »prepoznavanje« antigenov, imenujemo celice posrednice (APC = antigen presenting cells).

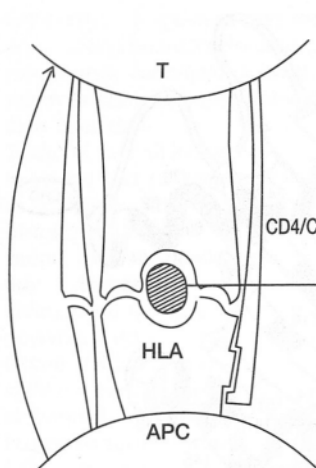
Molekule HLA-I. razreda so na vseh celicah z jedrom. Limfocitom T predstavijo peptide, ki nastanejo z razgradnjo intracelularnih (endogenih) antigenov. To so lahko virusne, celične ali tumorsko specifične beljakovine. Peptidi se na molekule HLA pripenjo v



Sl. 2. Pogled na hipervariabilni predel v molekuli HLA, ki ga oblikujeta domeni $\alpha 1$ in $\alpha 2$ pri molekulah HLA-I. razreda in domeni $\alpha 1$ in $\beta 1$ pri molekulah HLA-II. razreda (gl. sl. 1). Dno vdolbine omejuje osem antiparalelnih β ploskev; ob robu dve α vijačnici. Označena so mesta v aminokislinskem zaporedju, s katerimi sta v stiku peptid in TCR. Protitelesa se pripenjo le na epitope α vijačnice (11).

endoplazmatskem retikulumu in nato skupaj z njimi pripotujejo na celično površino (17). Aktivirajo citotoksične limfocite T (CLT). Ti so opremljeni še s posebnimi molekulami, CD8, ki v stiku s konstantnim predelom v molekuli HLA-I. učvrstijo medcelični stik. Peptidi, ki jih vežejo posamezni alelni produkti HLA-II., morajo ustrezati določenim strukturnim zahtevam (18). Učinek že opisane aktivacije je veriga biokemijskih reakcij in celičnih dogodkov, ki končajo kot »smrtni udarec«, v katerem CTL s svojimi citolitskimi izločki »prebode« membrano tarčne celice (19).

Molekule HLA-II. so le na makrofagih in limfocitih B (lahko pa tudi na drugih celicah). Limfocitom T predstavijo izvencelične (eksogene) peptide, nastale iz molekul, ki so jih celice pred tem fagocitirale in razgradile (20). Peptidi se pridružijo molekulam HLA-II na poti skozi endosome. Tam zasedejo mesto, ki ga je do takrat ščitila takoimenovana invariantna veriga. Molekula, izpolnjena z imunogenim peptidom, prispe na celično površino. Molekule HLA-II. so manj »izbirčne« za peptide, ki jih lahko posredujejo. Aktivirajo limfocite TH (H = helper, celice pomočnice). To ime so dobili zato, ker s svojimi produkti – citokini – spodbujajo in uravnavajo delovanje celičnih in humoralnih imunskih pojavov (21). Od CLT jih ločimo po molekulskem znamenju CD4, ki poveže trimolekulski kompleks (22). Trdijo, da glede na funkcijo med TH razlikujemo dva tipa: TH1 in TH2. TH1 proizvajajo citokine IL-2, IL-12 in IFN α , ki vzpodbujajo celično imunost, medtem ko limfokini, ki jih proizvajajo TH2, poganjajo humoralno imunost. To so predvsem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10. V prvem primeru gre za aktivnost CLT in naravnih celic ubijalk ter pojave pozne preobčutljivosti, v drugem primeru pa za diferenciacijo in klonsko ekspanzijo limfocitov B, obilno proizvodnjo protiteles, vključno avtoimunskih in reaginskih. IL-4 deluje kot ko-mitogen pri aktivaciji limfocitov B in vpliva na zvišano ekspresijo molekul HLA-II in receptorjev za antigen. Danes vemo, da citokine, ki v več smereh vplivajo na imunsko reakcijo, proizvajajo tudi makrofagi in nekatere druge celice. Dolgo je veljalo prepričanje, da se celice TH1 in TH2 med seboj zavirajo in da sta celična in humoralna imunost v recipročni zvezi. Različna sestava citokinov je poglavitni mehanizem pri uravnavanju različnih efektorskih funkcij vseh celic, ki sodelujejo v imunskem odzivu (23, 24). Navedena pravila medceličnega sodelovanja v imunskem odzivu ponazarja slika 3.



Ejektorski limfocit T	T _H	CLT
receptor za antigen (TCR)	α, β TCR CD3	α, β TCR CD3
pomožni receptor	CD4*	CD8*
predstavitev antigena	posredna	neposredna
(alo)peptid	eksogeni daljši (različne dolžine)	endogeni 8–10 AK
molekule, ki predstavijo peptid: razred: izotip HLA	HLA-II. DR, DQ, DP T _H	HLA-I. A, B, C CLT
»poklicne« celice, ki predstavijo antigen (APC)	limfociti B, makrofagi dendritične celice	vse celice z jedrom
alogeneske molekule, ki nepo- sredno stimulirajo limfocite T	HLA-II. DR, DQ, DP T _H	HLA-I. A, B, C CLT
funkcija aktiviranih klonov limfocitov T	proizvodnja IL-2 in drugih Citokinov	liza tarčnih liza tarčnih

Sl. 3. Levo: Aktivacija limfocitov T. Shematski prikaz trimolekulskega kompleksa med molekulo HLA in imunogenim peptidom ter specifičnim receptorjem na limfocitu T (TCR). Vez med celico, ki predstavi antigen (APC) in limfocitom T učvrstijo še koreceptor CD4 oz. CD8 in stiki med različnimi adhezijskimi molekulami. Desno: Pravila za sodelovanje molekul v imunski in aloimunski reakciji (gl. besedilo). CLT – citotoksični limfociti T; T_H – limfociti T – pomočnice.

Aloimunizacija HLA

Predstavitev aloantigenov HLA limfocitom T

Tuje molekule HLA so v načelu podobne lastnim, vendar pa zaradi specifičnih strukturnih razločkov hkrati tudi »drugačne«. To je dovolj, da delujejo kot aloantigeni HLA. Receptorji limfocitov T jih spoznajo na dva načina: neposredno ali posredno. Lahko jih namreč senzibilizirajo intaktna alogenska molekula na površini dajalčevih ali stimulatorskih celic, ali pa jih kot alopeptid predstavijo molekule HLA na površini lastnih celic (25, 26).

Kakšno vlogo prevzame določen limfocit T, je odvisno od tega, ali izraža molekulske znamenje CD4 ali CD8. Limfociti T (CD4⁺), ki sicer spoznajo antigen le v povezavi z molekulami HLA-II., lahko neposredno stopijo v stik z aloantigenom HLA-II. razreda (HLA-DR, DQ, DP) in se nanj odzovejo. Enako pravilo velja za CTL (CD8⁺), ki jih lahko neposredno vzdružijo tuje molekule HLA-I. Oba dogodka se v pogojih in – vitro odrazita z močno proliferacijo limfocitov T (glej poglavje Funkcijski testi), in vivo pa v akutni (zgodnji), ne pa pri kronični zavrnitvi transplantata. Posredna pot sledi zgledu predstavitve navadnih antigenov (27, 28). Sodelujejo celice gostitelja, ki aloantigen fagocitirajo in razgradijo, nastale alopeptide pa predstavijo na svojih lastnih molekulah HLA-II limfocitom T_H. Odziv je raznolik, saj iz vsake alogenske molekule nastane množica peptidov z različnimi epitopi, kar deluje kot ojačevalec kroničnih zavrnitvenih pojavov. Zdravljenje s ciklosporinom A (CyA) ne zavre v enaki meri obeh poti. Dokazali so, da z njim ne zaustavimo klonskega razraščanja posredno izzvanih limfocitov, ki že »pomagajo« limfocitom B pri proizvodnji protiteles (26). To je klinično pomembno predvsem takrat, ko je bolnik že od prej senzibiliziran.

Tuje molekule HLA so močan imunski dražljaj. Isti limfocit se lahko odzove na antigenski in aloantigenski dražljaj. Vendar pa je celic

z receptorji za aloantigene stokrat toliko, kot je vseh ostalih. V sekundarnem aloimunskem odzivu se poleg nesenzibiliziranih aktivirajo tudi »spominski« limfociti T (29). Obe celični populaciji tesno sodelujeta in se med seboj vzpodbujata. Spominski limfociti so bolj bogati z adhezijskimi molekulami, ki prispevajo k njihovi aktivaciji tudi takrat, ko bi sam stik med TCR in molekulo HLA ne zadoščal (30).

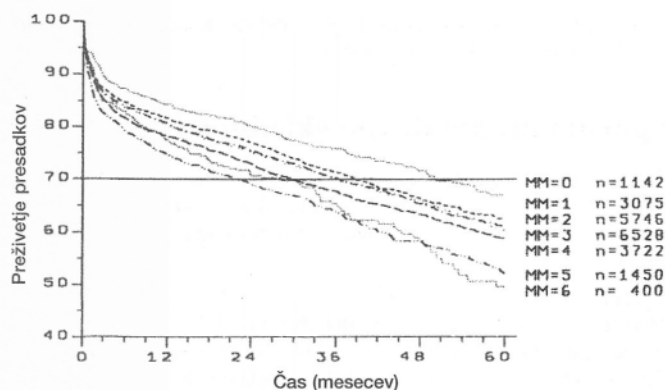
Prognostični kazalci specifične odzivnosti na transplantirano tkivo

Stik s tkivom druge osebe skoraj vedno privede do imunskih pojavov, ki jih ne moremo vnaprej predvideti. Da to drži, dokazujejo krivulje preživetja alogenskih transplantatov, iz katerih lahko razberemo, da na primer nekatere ledvice popolnoma neskladnih dajalcev dobro delujejo še dolgo potem, ko so drugi bolniki že zdavnaj zavrnili ledvice dajalcev, ki so se z njimi popolnoma ujemali v antigenih HLA. Preden smo spoznali molekularna pravila pri razločevanju med lastnimi in alogenskimi strukturami, smo svoje razmišljanje lahko gradili le na spoznanjih o imunosti, ki jo zbudijo patogeni mikroorganizmi in drugi antigeni. To je še danes čvrsta podlaga za razumevanje specifičnega prepoznavanja in efektorskih mehanizmov. V lastno smer pa gredo raziskave, s katerimi poskušajo pojasniti občutljivo ravnesje med zavrnitvenimi pojavi in imunsko toleranco, na katero poleg poznanih naravnih mehanizmov, ki so specifični za imunogen, vplivamo z nespecifičnim imunosupresijskim zdravljenjem.

Na aloimunski odziv prav gotovo vplivajo mnogi dejavniki. Prirojena odzivnost, ki jo določajo aleli HLA, skoraj gotovo ni enaka za vse možne aloantigene (alelopite) HLA. Zato na vsako reakcijo na alogensko tkivo lahko vplivata genotip sprejemalca in genotip dajalca. Potek zavrnitvenih dogodkov zavisi od tega, na kakšen način se srečamo z aloantigeni. Za to predpostavko govori spoznanje, da pri ledvičnih bolnikih, ki so prevideni za transplantacijo, s krvnimi transfuzijami, ne zbudimo vedno nastanka limfocitotoksičnih protiteles in da so na splošno uspehi transplantacije boljši pri transfundiranih bolnikih (31). Trdijo, da so najbolj tolerogene tiste transfuzije, pri katerih sta bolnik in krvodajalec skladna vsaj v enem antigenu HLA-DR (32). Kaže, da antigeni HLA-I. lahko privedejo do tolerance, medtem ko so antigeni HLA-II. skoraj vedno imunogeni (33).

Domnevajo, da do tolerance vodi posredna pot predstavitev antigena. To pa je tudi način, s katerim predstavimo topne molekule HLA v krvni plazmi, ki so jih »ulovile« poklicne APC. Vendar pa na potek dogodkov močno vplivajo sprejemalčeve »predhodne izkušnje«, ki se nanašajo na tuji antigen, s katerim stopa v stik. Če ga je namreč v preteklosti že srečal, je imunski sistem na ta aloantigen lahko zadržal specifični spomin.

Trdijo, da aktivacija limfocitov T_H ne deluje kot stikalo, ki bi sprožilo proizvodnjo enega samega citokinskega »vzorca«. Vendar pa je zanimiva ugotovitev, da je pomik v eno smer možen (24). To se zgodi v nosečnosti, ko je močno zavrt odziv TH1 (celična imunost), medtem ko vemo, da pri nekaterih od nosečih žena nastajajo velike količine protiteles, specifičnih za otrokove antigene (Rh, HLA). Če to ugotovitev prenesemo na bolnike, ki dobivajo krvne transfuzije, lahko domnevamo, da so »proizvajalci« protiteles izraziti humoralni odzivniki. V načrtovanih transfuzijah bi torej lahko videli le transplantacijski predposkus, ki opozori na bolnike,



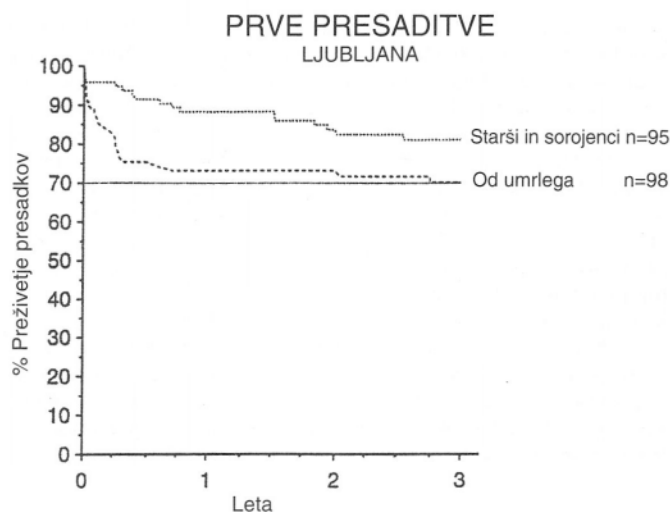
Sl. 4 a. Petletno preživetje presajenih ledvic umrlih dajalcev. Podatek iz poročila kolaborativne presaditvene študije CTS, v kateri sodelujemo od leta 1984 (44). MM – število neskladnih antigenov HLA.

pri katerih naj posebno pozornost posvetimo skladnosti z dajalcem v antigenih HLA-I. Seveda pa se razmišljanje o morebitnih »neodzivnih« močno zaplete, če upoštevamo dobro poznana pravila pri uravnavanju imunskega odgovora na klasične antigene. Vemo namreč, da je imunski sistem omrežje specifičnih reakcij med epitopi lastnih in tujih molekul in imunoglobulini iz obsežnega receptorskega repertoarja (34). Kot avtoantigen lahko delujejo celo značilna mesta na vezišču specifičnih protiteles (idiotipi). Nastaja druga generacija protiteles – anti-idiotipov (ald) (35). Zaradi svoje komplementarne zgradbe so to »odlitki« antigen-skkih determinant. Strukturna podobnost (mimikrija) igra posebno, če ne odločilno vlogo v poteku imunskih reakcij. To je razlog, da je včasih aloimunost prikrita, ker so protitelesa zastrta z ald (36). Zato je pomembno, da pri bolnikih, ki so predvideni za transplantacijo organov, nenehno spremljamo potek alosenzibilizacije. Anti-idiotipska protitelesa za alogenska protitelesa HLA lahko v določenih obdobjih dokažemo pri osebah, ki navidezno niso alosenzibilizirane in so zato po izkušnjah nekaterih skupin celo primerne za transplantacijo organa z neskladnimi antigeni HLA. Iz lastnih izkušenj pa vemo, da lahko ald sprožijo nov val v proizvodnji protiteles s prvotno specifičnostjo HLA (37). Ne prese- neča, da za nastanek specifične tolerance za tuje molekule HLA ni enega samega pojasnila (38). Z mimikrijo pojasnjujejo tudi ugotovitve, da alosenzibilizirani bolniki ne zbolejajo za aidsom (39). Imunomodulacijski učinek pripisujejo tudi terapevtskim pripravkom poliklonskih imunoglobulinov, ki jih izdelajo iz krvi številnih dajalcev (40). Dokazali so, da pripravki vedno vsebujejo topne molekule HLA, pa tudi ald in celo protitelesa za CD4 (41). Molekule HLA bi lahko blokirale TCR na CLT, anti-idiotipska protitelesa pa imunoglobulinske receptorje limfocitov B (38, 42). Ta spoznanja vodijo v nadaljnje raziskave o možnih načinih za specifično uravnavanje aloimunskega odziva (43).

Ujemanje HLA med dajalcem in sprejemalcem

Prevladuje enotno mnenje, da ujemanje v antigenih HLA-A, B, DR med dajalcem in sprejemalcem pomembno vpliva na preživetje transplantiranih ledvic. To dokazujejo analize v obsežnih registrih, kot so CTS (Collaborative Transplant Study, Heidelberg) (44a, b) (Sl. 4 a), UCLA (University of California, L.A.) (45) in UNOS (United Network for Organ Sharing, USA) (46). V povprečju deluje transplantirana ledvica v novem gostitelju dvakrat daljši čas, če se je dajalec ujema z bolnikom v vseh (šestih) antigenih HLA A, B, DR kot pa, če sta si v tem pogledu popolnoma različna. Razumljivo je, da si vsi prizadevajo, da bi čim večjemu številu bolnikov na svojih čakalnih spiskih preskrbeli čim bolj skladne organe.

Krvne transfuzije, nosečnost in neuspele transplantacije so lahko razlog, da se približno 30 % bolnikov s krvnimi transfuzijami senzibilizira z antigeni HLA-A, B že v času, ko čakajo na



Sl. 4 b. Preživetje ledvic, ki smo jih presadili v Ljubljani. Podatek iz študije CTS (44) (Prof. Opelz, 21. 9. 1994).

transplantacijo. Čeprav nastajajo protitelesa zoper različne aloepitope v molekulah HLA, so dokazali, da so najbolj imunogene epitopi, ki so skupni molekulam določenega kroga sorodnih specifičnosti (»javni epitopi«) kot pa tisti, na osnovi katerih specifičnosti razločujemo (»privatni epitopi«) (47).

V javnih epitopih vidijo nekateri skupni imenovalce imunogenosti, ki ga upoštevajo kot pomožno merilo skladnosti med nesen- zibiliziranimi bolniki in možnimi dajalci. V obratnem smislu pa nam isti pojav močno zmanjšuje izgled, da najdemo dajalca organa za senzibilizirane bolnike. Imunski odgovor na en sam antigen lahko sproži nastanek protiteles, ki reagirajo tudi s celicami drugih specifičnosti istega kroga. Zato je verjetnost, da bodo serumi teh bolnikov pozitivno reagirali v navzkrižnem preizkusu, tem višja, čim več ima dajalec antigenov, ki bi bili lahko tarča bolnikovih protiteles. V takem primeru popolna skladnost v antigenih HLA-I ni le zaželena, ampak največkrat nujna.

Na osnovi analize podatkov o izvršenih transplantacijah so ugotovili, da so nekatere neskladnosti manj imunogene od drugih (48, 49). Ni pa uspelo dokazati, da alogenske odzivnike lahko vnaprej prepoznamo po določenem fenotipu HLA-DR. Nekaj časa je veljalo, da so posebno rizične osebe z antigenom HLA-DR6, vendar pa tega kasneje niso potrdili. V zadnjem času skušajo dokazati, da nosimo v sebi toleranco do antigenov matere- nega haplotipa HLA, ki ga nismo podedovali.

V preteklosti se je zvrstilo že mnogo pogledov na to, kako naj ocenjujemo stopnjo ujemanja (neujemanja) med dajalcem in sprejemalcem. Analize podatkov o opravljenih transplantacijah ledvic so pokazale, da je vpliv ujemanja bolj opazen pri bolnikih, za katere vemo, da imajo protitelesa za različne antigene HLA. Mogoče so senzibilizirani celo z antigeni dajalca, le da je količina teh protiteles prenizka, da bi jih odkrili z navzkrižnim preizkusom. Čeprav je sinteza citotoksinov navidezno ugasnila, pa so se v njem ohranili kloni specifično senzibiliziranih (spominskih) limfocitov T in B, kar privede do anamnestičnega odziva (50). Protitelesa močno pospešijo fagocitozo transplantacijskih antigenov in s tem njihovo posredno predstavitev limfocitom TH. Izkazalo se je tudi, da ima pri vseh, posebno pri alosenzibiliziranih bolnikih, očitnejši vpliv skladnost v alelih HLA-B in HLA-DR, manj pa HLA-A.

Poznavanje vloge molekul HLA v aloimunosti nam v tej zvezi ponuja naslednje pojasnilo: antigenske molekule HLA-A, HLA-B so tarča celičnega in humoralnega imunskega napada v zavrnitveni reakciji in so kot take transplantacijski antigeni. Za razliko od njih pa so antigeni HLA-DR predvsem determinante alogenske stimulacije. V načelu bi lahko z ujemanjem HLA-DR posredno preprečili ali vsaj znižali obsežnejšo aktivacijo CLT in proizvodnjo

protiteles (51). Ta vpliv bi utegnil biti večji, kadar se bolnik sreča z neskladnimi antigeni HLA –A, B, za katero je že senzibiliziran, saj anamnestičnega alogenskega odziva ne zavremo s CyA. Ker je lokus HLA–B znatno bolj polimorfen kot lokus HLA–A, je mnogo večja verjetnost, da so bolniki pogostejše prikrito senzibilizirani z antigeni HLA–B. V poskusih in – vitro so dokazali večje število spominskih citotoksičnih limfocitov, specifičnih za HLA–B (52). Kaže, da za oceno o ujetanju HLA–A, HLA–B zadošča, če te antigene dokažemo serološko. Citotoksična protitelesa v humoralnem napadu na presajeno tkivo najbrž prepoznajo iste epitope na tuji molekuli HLA kot alogenska protitelesa v testnem serumu, s katerim smo ta antigen določili pri tipizaciji dajalca. Brez dvoma pa to ne velja za antigene HLA–DR, ki niso v takšni meri tarčne molekule za alogenska protitelesa. Zaradi tega je vprašljiva tudi serološka tipizacija. Ne preseneča, da se je resnični vpliv ujetanja HLA–DR pokazal šele v zadnjih letih, odkar njegov polimorfizem ugotavljamo z gensko tipizacijo (53).

Funkcijski preizkusi tkivne skladnosti (2)

Če v celični kulturi skupaj gojimo limfocite dveh nesorodnih oseb, sprožijo alogenske determinante HLA–II. na celicah ene osebe (stimulatorja) proliferacijo celic druge osebe (odzivnika). Z laboratorijskim preizkusom, ki ga imenujemo preizkus v kulturi pomešanih limfocitov (mixed lymphocyte reaction=MLR) na osnovi jakosti proliferacijskega odziva ocenimo stopnjo skladnosti v antigenih HLA–II. med dajalcem in sprejemalcem. Za transplantacijo kostnega mozga je pomembno, da se limfociti dajalca ne odzovejo na limfocite prejemnika, ker se sicer bolj pogosto razvije bolezen transplantata proti gostitelju.

V MLR se z dajalčevimi (alogenskimi) molekulami HLA–I. lahko srečajo predhodniki CLT (CLTp). To so CD8⁺ celice, ki se dokončno diferencirajo šele ob stiku z antigenom in ob podpori interlevkinov, ki jih izločajo aktivirani CD4 TH. Zato šele po 7–10 dneh lahko izmerimo posledice kvarnega delovanja CLT na tarčne celice, ki ga označujejo kot CML (cell mediated lympholysis). S posebnim preizkusom lahko ocenimo število CLTp za določen aloantigen HLA. Izkazalo se je, da imajo posamezniki za isti aloantigen HLA različno število CLTp. Čim večje je to število, močnejši bo imunski odziv na antigeni dražljaj in vitro. S preizkusom lahko predvidimo stopnjo boleznih transplantata proti gostitelju pri navidez skladnih transplantacijah kostnega mozga nesorodnih dajalcev.

Število CLTp za antigene HLA–B je znatno večji kot za HLA–A, kar nemara pojasni, zakaj je pri transplantaciji ledvice pomembnejša skladnost v antigenih HLA–B. Dokazali so tudi, da je mogoče že omenjeni preizkus prirediti tako, da z njim razločimo med »naivnimi« in »spominskimi« CLTp. Z dodatkom CyA v prvem primeru lahko skoraj popolnoma zavremo njihovo diferenciacijo. Citotoksično delovanje na tarčne celice pa preprečimo, če dodamo protitelesa za adhezijsko molekulo CD8. V nasprotju s tem pa z istim načinom ne zavremo diferenciacije CLTp v zrele in delujoče CTL pri osebah, ki imajo humoralna protitelesa za isto antigensko specifičnost kot CLT (50). Tako je prvič uspelo dokazati povezanost med stanjem celične in humoralne imunosti. Posamezniki imajo različen repertoar antigenskih receptorjev na limfocitih T in limfocitih B. Razlika med njimi je tudi ta, da prvi spoznajo kratke linearne predele, drugi pa konformacijske determinante (epitope) iste alogenske molekule.

Čeprav ni korelacije med številom CLTp in prisotnostjo/odsotnostjo humoralnih protiteles za isto antigensko specifičnost, pa lahko iz izsledkov raziskave, ki smo jo že navedli, zaključimo, da je stanje humoralne imunosti za nek antigen HLA zapisano tudi v »spominu« izvajalcev celične imunosti in da spomina tudi zdravljenje s CyA ne izbriše več. Vendar pa iz števila predhodnikov TH in CLT, ki so specifični za neskladne antigene HLA dajalca, ne moremo sklepati na dolžino preživetja ledvičnega transplantata (54).

Vsa ta spoznanja so nas navedla k odločitvi, da pri izbiri sprejemalcev za transplantacijo organov načelno ne izberemo tistih bolnikov, pri katerih smo že pred tem ugotovili protitelesa za določeni

antigen, ki ga ima neskladni dajalec, čeprav je izsledek zadnjega navzkrižnega preizkusa negativen.

Splošna merila tkivne skladnosti

Pri izbiri dvojice dajalec/sprejemalec (D/S) potrebujemo določena merila tkivne skladnosti, na osnovi katerih se odločamo za transplantacijo ali pa jo odsvetujemo. Pri tem gre za dva različna pristopa:

1. Izbiramo dajalca

Možni dajalec kostnega mozga ali ledvice je živi sorodnik, za kostni mozeg pa lahko tudi živi nesorodnik. Na voljo je dovolj časa za tipizacijo HLA in serološki navzkrižni preizkus. Ko določimo možnega dajalca, pred dokončno odločitvijo lahko izvedemo še preizkus MLR. Pri transplantaciji kostnega mozga nesorodnega dajalca naj se D/S ujemata v antigenih HLA–I. in alelih HLA–II. Tkvno skladnost preverimo z nekaterimi funkcijskimi preizkusi (55).

2. Izbiramo sprejemalca

Dajalec organa (ledvica, srce, jetra) je nesorodna umrla oseba. Možni sprejemalci so vsi bolniki na čakalnem seznamu, ki se z dajalcem ujemajo v krvni skupini ABO.

Navzkrižni preizkus

Brezpogojno velja, da za transplantacijo ne pride v poštev bolnik, ki ima specifična protitelesa za dajalčeve antigene HLA (3, 56). V načelu naj bi za navzkrižni preizkus uporabili tudi serumske vzorce bolnika iz preteklih obdobij, posebno tiste, v katerih smo s presejalnim testom HLA že dokazali alogenska protitelesa. Nekateri trdijo, da protitelesa za DR niso pomembna in da morda celo zavirajo proliferacijo, drugi pa so dokazali, da lahko celo vzpodbudijo funkcijo limfocitov B (57). Zato je bolje, če pri ponovni transplantaciji ne presadimo organa dajalca z antigenom DR, ki je bil že prvič neskladen (58). Na žalost alosenzibilizacije HLA–DR včasih ne spoznamo, medtem ko protitelesa za HLA–I največkrat odkrijemo z navzkrižnim preizkusom.

Ujemanje v antigenih HLA

Verjetnost, da bomo za vsakega dajalca organa našli sprejemalca, ki pride v poštev za transplantacijo, je tem večja, čim večja je množica bolnikov, med katerimi lahko izbiramo (59). Danes deluje več multicentričnih transplantacijskih združenj. Največja med njimi sta UNOS in ET. Izkušnje, medicinski razlogi in kazalci gospodarnosti terjajo od vsake organizacije lastno strategijo, ki v najvišji možni meri vzdržuje ravnovesje med medicinskimi potrebami, strokovnimi zahtevami in stvarnimi možnostmi. To brezpogojno vodi k temu, da se zavestno odločamo za razumen kompromis, ki poleg ujemanja v antigenih HLA upošteva tudi poznane dejavnike tveganja. Z analizo podatkov o opravljenih transplantacijah lahko občasno ovrednotimo svoje dosežke. V letu 1994 so v sklopu ET izvedli 2997 transplantacij ledvic. Le v 22% primerov sta bila dajalec in sprejemalec identična v vseh antigenih HLA. Leta 1993 so sprejeli splošno načelo, naj se dajalec in sprejemalec ujemata v obeh antigenih HLA – DR ali pa vsaj v enem HLA – B in enem HLA – DR (ET Newsletter, Oktober 1995). Posebno pozornost posvečamo alosenzibiliziranim bolnikom.

Alosenzibilizirani bolniki

Na transplantacijo ledvice čakajo tudi alosenzibilizirani bolniki. Odkrijemo jih že v začetku ali pa šele kasneje po preizkusu, ki ga imenujemo splošni presejalni test HLA. V določenih časovnih presledkih ugotavljamo ali serumi posameznih bolnikov delujejo citotoksično na limfocite večje skupine nesorodnih oseb poznane fenotipa HLA–A, B. Glede na odstotek pozitivnih reakcij lahko sklepamo, kolikokrat ta bolnik zaradi pozitivnega navzkrižnega preizkusa ne bo prišel v poštev za transplantacijo organa naključnega umrlega dajalca.

Taki bolniki so za vsako transplantacijsko organizacijo velik problem, ki ga lažje rešujemo le, če sodelujemo z organizacijami na večjem geografskem območju. Idealno je, če za te bolnike najdemo popolnoma identične dajalce. Druga najboljša rešitev zanje so dajalci, ki se ujemajo v vseh antigenih HLA-A in HLA-B, ki so sicer tarča alogenskih protiteles in CLT. Ker pa je tudi ta zahteva v večini primerov neuresničljiva, so potrebni različni kompromisni pristopi. Po posebnih programih si transplantacijska središča izmenjajo serume zelo senzibiliziranih bolnikov, da jih preizkusijo s celicami vsakega dajalca. Če je navzkrižni preizkus negativen, bolnika izberejo kot sprejemalca ne glede na stopnjo ujemanja v antigenih HLA. Nekateri laboratoriji pa z analizo seroloških reakcij pri alosenzibiliziranih bolnikih identificirajo dopustne neskladnosti – (»okna«) – in tako usmerjeno poizvedujejo za dajalci tistih fenotipov HLA, ki bi prišli v poštev (60, 61). Menijo, da se pri zelo senzibiliziranih bolnikih varno odločamo, če poleg »oken« vztrajamo pri popolnem ujemanju v antigenih DR in občutljivem navzkrižnem preizkusu pred transplantacijo.

Merila Centra za tipizacijo tkiv v Ljubljani

Obseg dosedanje transplantacijske dejavnosti v Sloveniji ni velik. Na čakalnem seznamu za transplantacijo ledvice umrlih dajalcev je v povprečju okrog 150 bolnikov. Vsem smo določili antigene HLA - A, B (serološko) in DR (s tipizacijo DNA). V času, ko čakajo na transplantacijo, alosenzibiliziranim bolnikom občasno določimo specifičnost HLA serumskih protiteles.

Ko je na voljo dajalec, ga tipiziramo na isti način. Medtem ko teče postopek tipizacije HLA, izvedemo »kolektivni navzkrižni preizkus« med serumi vseh bolnikov s skladno krvno skupino ABO in dajalčevimi limfociti. Vsi bolniki, katerih serumi reagirajo pozitivno, odpadejo od nadaljnje obravnave. Uporabljamo preprosto, vendar zelo občutljivo modifikacijo standardnega limfocitotoksičnega testa (37). Odpadejo tudi vsi tisti, za katere vemo, da so v fenotipu HLA dajalca zanje »prepovedane neskladnosti«. Preostale bolnike razvrstimo po naslednji lestvici:

Število antigenov, v katerih se ujemata D / S

Vrstni red prednosti	DR	B	A	
1	2	2	2	↓ (najboljše ujemanje)
2	2	2	1	
3	2	2	0	
4	2	1	2	
5	2	1	1	↓ (še sprejemljivo ujemanje)
6	2	1	0	
7	2	0	2	
8	2	0	1	
9	2	0	0	
10	1	2	2	
11	1	2	1	
12	1	2	0	
13	1	1	2	
14	1	1	1	
15	1	1	0	
16	1	0	2	
17	1	0	1	

Iz prikaza lahko razvidimo, da je pri naši izbiri na prvem mestu odločitev, katerih bolnikov ne smemo izbrati. Razlog za to je velika verjetnost, da so izločeni bolniki že preobčutljivi za dajalčeve antigene. »Sveže« senzibilizacije z neskladnimi antigeni pa bi morda omililo imunosupresijsko zdravljenje s CyA. Kot vse kaže, naši dosednji rezultati niso slabi. Na sliki 4 so poleg rezultatov o preživetju presajene ledvice v študiji CTS navedeni tudi podatki o naših bolnikih.

Z velikimi upi gledamo v prihodnost, ko bo v okviru načrtovanega Zavoda RS za presajanje organov (SLOVENIJA-TRANSPLANT) živela dejavnost, ki bi lahko skrajšala »čakalni spisek« naših ledvičnih bolnikov. Ker so mnogi med njimi alosenzibilizirani, je zanje edino upanje, da se vključimo v večje evropske transplantacijske sisteme. O tem pa bo odločala naša organiziranost in do-kazila, da

v vseh pogledih dosegamo mednarodno primerljivo kakovost laboratorijskih preiskav. Tipizacijo tkiv in preizkuse tkivne skladnosti ocenjuje Evropska Fondacija za imunogenetiko (EFI) (62). Po letu 2000 bo akreditacija EFI pogoj za sodelovanje v ET.

Literatura

1. Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED et al. Nomenclature for factors of the HLA System, 1994. Tissue Antigens 1994; 44: 1–18. Nomenclature for factors of the HLA System, 1995. Tissue Antigens 1995; 46: 1–18.
2. Dyer P, Middleton D. Histocompatibility testing. A practical Approach. Oxford University Press, 1993.
3. Kissmeier Nielson F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing antibodies against donor cell. Lancet 1966; 1: 662–5.
4. van Rood JJ. A proposal for an international cooperation in organ transplantation: Eurotransplant. Histocompatibility Testing, 1967: 451–2.
5. Terasaki P (ed). History of HLA. Ten Recollections. Los Angeles, CA, University of California Press, 1990.
6. Accola RS, Adorini L, Sartoris S, Sinigaglia F, Guardiola J. MHC: orchestrating the immune system. Immunology Today, 1995; 16: 8–11.
7. Cambier J (ed). Ligands, receptors and signal transduction in the regulation of lymphocyte function. American Society for Microbiology, 1990.
8. Reth M. B cell antigen receptors. Curr Opin in Immunol, 1994; 6: 3–8.
9. Campbell DD, Trowsdale J. Map of the human MHC. Update July 1993. Immunol Today, 1993; 14: 349–52.
10. Björkman PJ, Saper MA, Samraoul B, Bennet WS, Stroninger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA - A2. Nature, 1987; 329: 506–11.
11. Parham P. Typing for class I. HLA polymorphism: past, present and future. Eur J Immunogenetics, 1992; 19: 347–59.
12. Janeway CA, Bottomly K. Signals and Signs for lymphocyte responses. Cell 1994; 76: 275–85.
13. Ashton-Rickardt PG, Tonegawa S. A differential-avidity model for T-cell selection. Immunology Today, 1994; 15 (8): 362–6.
14. Nossal GJV. Negative selection of lymphocytes. Cell, 1994; 76: 229–39.
15. Germain RN. MHC dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation. Cell, 1994; 76: 287–99.
16. Weiss A, Littman DR. Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. Cell, 1994; 76: 263–74.
17. Townsend A, Elliott T, Cerundolo V, Foster L, Barber B, Tse A. Assembly of MHC Class I. molecules analysed in vitro. Cell, 1990; 62: 285–95.
18. Ruppert J, Kubo RT, Sidney J, Grey HM, Sette A. Class I. MHC-peptide interaction: Structural and functional aspects. Behring Inst Mitt, 1994; 94: 48–60.
19. Krähenbühl O, Tschopp J. Perforin-induced pore formation. Immunology Today, 1991; 12: 399–402.
20. Sinigaglia F, Hummer J. Defining rules for the peptide MHC Class II. interaction. Curr Opin Immunol, 1994; 6: 52–6.
21. Paul WE, Sedar RA. Lymphocyte responses and cytokines. Cell, 1994; 76: 241–51.
22. Mossman TR. Cytokines, differentiation and functions in subsets of CD4 and CD8 T cells. Behring Mitt, 1995; 96: 1–6.
23. Kurre R, Seiler FR (ed) Cytokines and related immunoregulatory molecules. Behring Inst Mitt, 1995; 96: 1–130.
24. Mosman TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunology Today, 1996; 17: 138–46.
25. Gill RG. T-cell – T-cell collaboration in allograft responses. Curr Opinion in Immunology, 1993; 5: 782–7.
26. Sayegh HH, Watschninger B, Carpenter CB. Mechanisms of T cell recognition of alloantigen. The role of peptide. Transplantation, 1994; 57: 1295–302.
27. Bradley JA, Mc I Mowat A, Bolton EM. Processed MHC class I. alloantigen as the stimulus for CD4⁺ T-cell dependent antibody-mediated graft rejection. Immunology Today, 1992; 13: 434–8.
28. Shoskes DA, Wood KJ. Indirect presentation of MHC antigens in transplantation. Immunology Today, 1994; 15: 32–8.
29. Sprent J. T and B memory cells. Cell, 1994; 76: 315–22.
30. Akbar AN, Salmon M, Janossy G. The synergy between naive and memory T cells during activation. Immunology Today, 1991; 12: 184–8.
31. Opelz G (za CTS). Current relevance of the transfusion effect in renal transplantation. Transplant Proc, 1995; 17: 1015–21.
32. Lagaij EL, Henneman PH, Ruigrok M et al. Effect of one HLA-DR antigen-matched and completely HLA-DR mismatched blood transfusions on survival of heart and kidney allografts. N Engl J Med, 1989; 321: 701–5.
33. van Twuyver E, Mooijart RJD, Ineke JM et al. Pretransplantation blood transfusion revisited. N Engl J Med, 1991; 325: 1210–3.
34. Dietrich G, Kazatchkine MD. Human self-reactive antibodies. In: Continko A, Kazatchkine MD. (ed). Autoimmunity: Physiology of Disease. Wiley-Liss, 1994: 107–27.
35. Varela FJ, Continko A. Second generation immune network. Immunology Today, 1991; 12: 159–65.
36. Barkley SC, Sakai RS, Ettinger RB, Fine RN, Jordar SC. Determination of anti-idiotypic antibodies to anti-HLA IgG following blood transfusion. Transplantation, 1987; 44: 30–4.

37. Bohinjec M and Vidan B. Patterns of -hidden humoral allosensitization to HLA-A2 revealed by a simple modification of the standard lymphocytotoxic test. *Transplant Proc*, 1992; 24: 2497-501.
38. Suciu Foca N, Reed E, Agati VD et al. Soluble HLA antigens, anti HLA antibodies and antidiotypic antibodies in the circulation of renal transplant recipients. *Transplantation*, 1991; 51: 594-601.
39. Shearer GM, Clerici M. Alloimmunisation as an AIDS vaccine (letter). *Science*, 1993; 262: 161.
40. Tyan DB, Li VA, Czer L, Trento A, Jordan SC. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitised transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation*, 1994; 57: 553-62.
41. Hurez V, Kaveri SV, Mouhoub G, Mani JC, Klatzmann D, Kazatchkine MD. Anti-CD4 activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use. *Therapeutic Immunology*, 1994; 1: 269-77.
42. Zavazava N, Hausman R, Müller-Ruchholtz W. Inhibition of anti HLA-B7 alloreactive CTL by affinity-purified soluble HLA. *Transplantation*, 1991; 51: 838-42.
43. Sloan Lancaster J, Evavold BD, Allen PM. Induction of T cell anergy by altered T cell receptor ligand on live antigen presenting cells. *Nature*, 1993; 363: 156-9.
44. a. Opelz G for the Collaborative transplant study. 10 year report. *Transplant Proc*, 1992; 24: 2342-55.
44. b. Opelz G, Wujciak T. for the Collaborative Transplant Study. The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. *N Engl J Med*, 1994; 330: 816-9.
45. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Cho Y, Takemoto S, Cohn M. A ten year prediction for kidney transplant survival. In: Terasaki PI, Cecka JM (ed). *Clinical transplants*, 1992. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1993: 501-12.
46. Takemoto S, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Equitable allocation of HLA-compatible kidneys for local pools and for minorities. *N Engl J Med*, 1994; 331: 760-4.
47. Duquesnoy RJ, White LT, Fierst JW et al. Multiscreen serum analysis of highly sensitised renal dialysis patients for antibodies towards public and private Class I. HLA determinants. *Transplantation*, 1990; 50/3: 427-37.
48. Smits J. Taboo and indifferent mismatches complex. *Eurotransplant*, 1995 (predhodno osebno poročilo).
49. Maruya E, Takemoto S, Terasaki PI. HLA matching: Identification of permissible HLA mismatches. In: Terasaki PI, Cecka JM (ed). *Clinical transplants*, 1993. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1993: 511-20.
50. Roelen DL, van Bree SPMJ, van Beelen E, Schanz U, van Rood JJ, Claas FHJ. Cytotoxic T lymphocytes against HLA-B antigens are less naïve than cytotoxic T lymphocytes against HLA-A antigens. *Transplantation*, 1994; 57: 446-50.
51. Slavcev AS, Breur-Vriesendorp S, Ivanyi P. Estimates of cytotoxic T lymphocytes precursors frequencies against HLA - Class I. antigens in responder-stimulator pairs with negative mixed lymphocyte culture reaction. *Human Immunol*, 1995; 44: 97-102.
52. Zgang Li et al. Comparison of the humoral and cytotoxic T-lymphocyte response to individual HLA - Class I. alloantigens in highly immunised patients. *Hum Immunol*, 1991; 30: 156-61.
53. Opelz G. for the Collaborative Transplant Study. Survival of DNA HLA-DR typed and matched cadaver kidney transplants. *Lancet*, 1991; 338: 461-3.
54. Borma GJ, van der Meer-Prims EMW, van der Woude FJ, van Rood JJ, Claas FHJ. Relevance of pretransplant donor-specific T cell allorepertoire for human kidney graft survival. *Transplantation*, 1995; 59: 969-76.
55. Jeras M. Vpliv polimorfizma v sistemu HLA na primarni aloimunski odziv in vitro. Doktorsko delo. Medicinska fakulteta v Ljubljani, 1995.
56. Zachary AA, Klingman L, Thorne N, Smerglia AR, Teresi GA. Variations of the lymphocytotoxicity test. *Transplantation*, 1995; 60: 498-503.
57. Mooney NA, Grillot-Courvalin C, HIVROZ C, Ju L, Charron D. Early biochemical events after MHC Class II. mediated signalling on human B lymphocytes. *J Immunol*, 1990; 145: 2070.
58. Cecka MJ, Terasaki PI. Repeating HLA antigen mismatches in renal transplants - a second class mistake? *Transplantation*, 1994; 57: 515-9.
59. Mickey MR, Cook DJ, Terasaki PI. Recipient pool sizes for prioritized HLA matching. *Transplantation*, 1989; 47: 401-3.
60. Laundly GJ, Bradley BA. The predictive value of epitope analysis in highly sensitised patients awaiting renal transplantation. *Transplantation*, 1995; 59: 1207-13.
61. Thompson JS, Bryne HD, Hempel HO et al. Computer algorithm that predicts both acceptable and unacceptable private and public HLA Class I. antigens in highly sensitised patients. *Transplant Proc*, 1993; 25: 251-4.
62. European Foundation for Histocompatibility Testing and Immunogenetics. Quality Assurance and Standard Committee. Standards for Histocompatibility Testing.

Pismo uredništvu

NOVA UREDITEV PRESADITVE DELOV ČLOVEŠKEGA TELESA ZARADI ZDRAVLJENJA

Ada Polajnar-Pavčnik, Dragica Wedam-Lukić

Pravna fakulteta, Univerza v Ljubljani, Kongresni trg 12, 1000 Ljubljana

Uvod

Presaditev dela telesa je z medicinskega in pravnega stališča način zdravljenja, ki pa se zaradi narave tega posega razlikuje od drugih medicinskih metod. Presaditev namreč pomeni velik poseg v telesno integriteto posameznika. Za prejemnika pomeni ta metoda zdravljenja v primerjavi z drugimi metodami gotovo večje tveganje. S stališča pravnega varovanja človekovih pravic pa je pomembno predvsem vprašanje, pod kakšnimi pogoji je dopustno odvzeti del telesa zaradi presaditve živemu dajalcu oziroma pod kakšnimi pogoji je tak odvzem dopusten iz telesa umrle osebe. V večini držav je zato prevladalo spoznanje, da je treba to področje urediti s posebnimi predpisi. Namen pravnega urejanja tega področja je na eni strani omogočiti nadaljnji razvoj teh oblik zdravljenja, na drugi strani pa z določanjem pogojev za dopustnost teh posegov zavarovati vse prizadete in izključiti možnost kakršnihkoli zlorab. Takšna priporočila so sprejele tudi številne mednarodne institucije: Svet Evrope, Svetovna zdravstvena organizacija, Evropski parlament ter različna profesionalna združenja. V nekdanji SFRJ je bilo področje presaditve delov telesa urejeno z zveznim ter z republiškimi in pokrajinskimi predpisi. Zvezni zakon o pogojih za izmenjavo in prenos delov človeškega telesa za presaditev zaradi zdravljenja (Uradni list SFRJ št. 43/1982) je uredil temeljna načela za opravljanje teh posegov, opredelil pogoje, ki jih morajo izpolnjevati organizacije, ki sodelujejo pri teh posegih, ter določil nekatera kazniva dejanja in prekrške. V Sloveniji je bil leta 1985 sprejet zakon o odvzemu in presaditvi delov človeškega telesa v zdravstvene namene (Uradni list SRS št. 42/1985), ki je podrobneje uredil pogoje za odvzem delov telesa živim in umrlim dajalcem in njihovo presaditev drugim osebam. V zveznem zboru skupščine SFRJ je bil leta 1990 sprejet nov zakon, ki je skušal celovito urediti to področje (zakon o pogojih za jemanje in presajanje delov človeškega telesa, Uradni list SFRJ št. 63/1990, z dne 26. 10. 1990), vendar ta zakon v Republiki Sloveniji ni bil uveljavljen. Izdan je bil po uveljavitvi ustavnega amandmaja št. XCVI k bivši ustavi SRS (Uradni list SRS št. 35/1990, z dne 5. 10. 1990), ki je določil, da zvezni zakoni, izdani po njegovi uveljavitvi, veljajo v Republiki Sloveniji, ko da k njim soglasje skupščina RS, ki pa k temu zakonu ni dala soglasja.

Ustavni zakon za izvedbo temeljne ustavne listine o samostojnosti in neodvisnosti Republike Slovenije z dne 25. 6. 1991 v prvem odstavku 4. člena določa, da se do izdaje ustreznih predpisov v Republiki Sloveniji smiselno uporabljajo kot republiški predpisi tisti zvezni predpisi, ki so veljali na dan njegove uveljavitve. Po prvem odstavku 1. člena ustavnega zakona za izvedbo ustave Republike Slovenije (Uradni list RS št. 33/1991) bi bilo treba določbe predpisov, ki niso v skladu z novo ustavo, z njo uskladiti do 31. 1. 1993, to pa do sedaj še ni bilo storjeno. Tako se v Republiki Sloveniji na področju presaditve, poleg slovenskega zakona iz leta 1985 še vedno uporabljajo tudi določbe zveznega zakona iz leta 1982. Oba zakona sta uveljavila rešitve, ki so v glavnem v skladu z mednarodnimi težnjami razvoja na tem področju, njuna glavna slabost pa je, da nista vzpostavila ustrezne

organizacijske strukture, ki bi omogočila uspešno opravljanje transplantacijske dejavnosti. Ta problem je sicer skušal rešiti drugi zvezni zakon iz leta 1990, vendar pa tudi v primeru, če bi takratna skupščina Slovenije k temu zakonu dala soglasje, njegove rešitve zaradi razpada SFRJ ne bi bile več aktualne.

Že samo dejstvo, da je že potekel rok iz prvega odstavka 1. člena ustavnega zakona za izvedbo ustave Republike Slovenije, zahteva, da čim prej sprejmemo nov zakon, saj bo tako področje presaditve celovito urejeno s slovenskim zakonom. Upoštevati je tudi treba, da so bili po uveljavitvi sedaj veljavnih zakonov sprejeti nekateri novi zakoni, ki so pomembni za to področje (npr. zakon o zdravstveni dejavnosti, Uradni list RS št. 9/1992, ter zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju, Uradni list RS št. 9/1992 in 13/1993).

Drugi razlog za sprejem novega zakona je, da so se pri opravljanju transplantacijske dejavnosti pokazale nekatere organizacijske slabosti. Nov zakon naj bi dal pravno podlago za ustanovitev ustreznega koordinacijskega telesa, ki bo zadolženo za koordinacijo transplantacijske dejavnosti. S tem naj bi omogočili uspešnejši razvoj te dejavnosti, saj so potrebe po takem načinu zdravljenja velike.

Čeprav so rešitve, ki jih uveljavljata sedaj veljavna zakona, v glavnem v skladu z mednarodnimi težnjami razvoja na tem področju, so vendarle potrebne tudi nekatere vsebinske spremembe. V zadnjih letih so bila v okviru mednarodnih institucij, ki se ukvarjajo s problemi transplantacije, sprejeta priporočila glede ureditve nekaterih vprašanj, ki do sedaj niso bila ustrezno urejena. Ker je Republika Slovenija medtem postala članica Sveta Evrope, je treba zakon uskladiti z Resolucijo Sveta Evrope o uskladitvi zakonodaj članic na področju odvzema, vsaditve in transplantacije človeških substanc, upoštevati pa je treba tudi priporočila Svetovne zdravstvene organizacije iz zadnjih let. S sprejemom novega zakona je mogoče uveljaviti nekatere novejša pogleda na to problematiko in nekatera vprašanja bolj ustrezno in popolno urediti. Pri tem se je mogoče zgledovati tudi po nekaterih novejših tujih zakonih, ki so bili izdani na tem področju.

Vsebina zakona

Besedilo predloga zakona je razdeljeno na pet poglavij. V prvem poglavju (Splošne določbe) so opredeljena splošna načela za odvzem in presaditev delov človeškega telesa zaradi zdravljenja, v drugem so določeni pogoji za odvzem delov telesa živega dajalca, v tretjem pa pogoji za odvzem delov telesa umrlih oseb. V četrtem poglavju (Organizacijske določbe) so določeni pogoji, ki jih morajo izpolnjevati zdravstveni zavodi, ki se ukvarjajo z dejavnostmi v zvezi s presaditvijo, ter opredeljena organizacija za koordinacijo transplantacijske dejavnosti. V zadnjem delu so prehodne in končne določbe.

Zakon najprej opredeljuje predmet urejanja (1. člen). Norma omejuje obseg uporabe zakona na odvzem delov telesa žive ali umrle osebe zaradi presaditve z namenom zdravljenja in s tem izključuje eksplantacije v znanstvene ali učne namene, kar naj bi

uredili drugi predpisi. Obravnavanje, ločeno po namenu, je pravnopolitično primernejše. Omogoča celovito ureditev odvzema iz živih in mrtvih dajalcev v namen zdravljenja, daje poudarek nujnosti, koristnosti in altruističnim nagibom ter tako lahko prispeva tudi k osveščanju javnosti o pomenu donatorstva.

Glede na naravo stvari je primernejše posebej urediti odvzem krvi in krvnih sestavin. Določbe tega zakona tudi niso uporabljive za odvzem in prenos testisov, ovarijskih, embriov in za uporabo sperme in jajčnih celic, ker bo to predmet posebne zakonske ureditve, v kateri bo celostno urejeno delovanje na področju asistiranega spočetja in genetike. Podobna rešitev je sprejeta tudi v nekaterih drugih državah (Belgija, Avstralija, Kanada), v Resoluciji Sveta Evrope in v načelih Svetovne zdravstvene organizacije.

Načela, na katerih temelji predlagana zakonska ureditev

V splošnih določbah predloga zakona (1. do 6. člen) so opredeljena temeljna načela, iz katerih izhaja predlagana ureditev. To je najprej načelo medicinske upravičenosti (2. člen), na podlagi katerega morajo biti v zakonu točno opredeljeni kriteriji za odvzem in presaditev. Poseg je mogoče šteti za dopusten le v primeru, da so bile poprej opravljene vse potrebne medicinske preiskave, s pomočjo katerih je mogoče z zadovoljivo verjetnostjo predvideti pozitivni uspeh posega; odvzem in presaditev se sme opraviti samo v primeru, da je to po uveljavljenih medicinskih kriterijih najustreznejši način zdravljenja in da ne pomeni neobičajnega tveganja niti za prejemnika niti za živega dajalca. Glede na predmet pravnega urejanja je osrednja pozornost posvečena načelu varstva osebnosti. To se odraža v zahtevi po izrecni privolitvi v poseg tako s strani prejemnika (6. člen) in še posebej s strani dajalca (7., 13. in 14. člen) ter v načelu anonimnosti (5. člen). Načelo anonimnosti umrlega dajalca in prejemnika zagotavlja varstvo pravice do zasebnosti in onemogoča, da bi kdorkoli neutemeljeno nadlegoval ali vznemirjal bodisi prejemnika bodisi družino umrlega dajalca. Načelo najdemo v grškem in luksemburškem zakonu, drugod pa ga izvajajo iz pravil o poklicni skrivnosti. Načelo anonimnosti tudi izrecno uveljavlja Resolucija Sveta Evrope. Načelo varstva osebnosti se razteza tudi na postmortalno zaščito in zahteva pietetno ravnanje do umrle osebe, kakor tudi ustrezno spoštovanje in upoštevanje čustev svojcev (3. člen). Splošno pravno načelo, po katerem deli človekovega telesa niso v pravnem prometu, je v predlogu poudarjeno z načelom neodplačnosti oziroma prepovedi dajanja kakršnekoli premoženjske koristi za odvzete dele telesa (4. člen). To načelo izvira iz splošnega načela civilnega prava, po katerem so deli človekovega telesa *res extra commercium*. Donatorstvo mora izhajati izključno iz altruističnih nagibov, vsakršna nepietetna trgovanja s trupli ali špekulacije morajo biti v celoti izključeni. Pomen tega načela se kaže tudi v kazenskem pravu, ki kot kaznivo dejanje inkriminira med drugim tudi »neupravičeno posredovanje in posredovanje proti plačilu pri dajanju delov telesa žive ali umrle osebe za presaditev« (člen 191/4 KZ RS). Čeprav neodplačnost, kakor je bilo že povedano, izhaja že iz splošnih načel, je v zakonodajah številnih držav še posebej izpostavljena (npr. Avstrija, Belgija, Grčija, Irska, Italija, Luksemburg, Nizozemska, Španija, Švedska, Švica, Resolucija Sveta Evrope, načela svetovne zdravstvene organizacije). Pravilo o neodplačnosti pa ni v nasprotju s pravico dajalca, da se mu povrne stroški in škoda, ki so mu zaradi posega nastali. Povrnitev le-teh namreč ne pomeni plačila za odvzeti del telesa, temveč le povrnitev prikrajšanja, ki ga je utrpel zaradi posega. Podobno poudarjajo to dajalčevo pravico tudi v belgijski, danski, finski, grški, luksemburški, španski in švicarski ureditvi ter v Resoluciji Sveta Evrope.

Predlog končno upošteva tudi načelo o posebnem varstvu mladoletnikov in drugih nesposobnih oseb. To se kaže predvsem v določbah, ki možnost odvzema dela telesa mladoletni osebi omejujejo na res samo izjemno upravičene primere (9. člen).

Pogoji za presaditev

Privolitev prejemnika

V skladu z načelom varstva osebnosti je poseg v telesno integriteto dopusten samo v primeru, da prizadeti vanj privoli (6. člen). To pravilo je uveljavljeno tudi za področje zdravniških posegov. Privolitev pa je pravno relevantna samo v primeru, da je bil bolnik prej na primeren način obveščen o svoji bolezni, možnostih zdravljenja, naravi, namenu in poteku predvidenega posega, verjetnosti njegovega uspeha in običajnih tveganjih, povezanih s posamezno metodo zdravljenja. Bolnik lahko da svoj pristanek šele na podlagi popolne in vsestranske informacije (»informed consent«). To splošno pravilo sodobnega medicinskega prava je uveljavljeno tudi v primeru zdravljenja s pomočjo presaditve delov telesa, zato je vsaditev dela telesa dopustna samo ob zavestni in premišljeni privolitvi prejemnika. Zaradi pomena odločitve zakon za privolitev predvideva pisno obliko. V skladu z načelom varstva nesposobnih oseb mora zanje privolitev dati njihov zakoniti zastopnik. Določba se opira na ureditev 47. člena zakona o zdravstveni dejavnosti. Kadar pa je sicer nesposobna oseba sposobna razumeti pomen svoje izjave, je treba upoštevati tudi njeno izrečno nasprotovanje in se poseg v tem primeru ne opravi.

Odvzem dela telesa živega dajalca

Odvzem dela telesa živega dajalca ureja predlog zakona v 7. do 11. členu. Ureditev temelji na načelu varstva osebnosti dajalca in na načelu medicinske upravičenosti posega. Načelo varstva osebnosti, ki je bilo poudarjeno že v zvezi s prejemnikom, je treba izpeljati tudi na strani dajalca. Če za prejemnika pomeni zdravniški poseg oziroma vsaditev tujega dela telesa poseg v njegovo telesno integriteto in je zanj potrebna izrečna privolitev, velja to še toliko bolj za dajalca, ki se mu del telesa odvzame. Zato se zahteva za odvzem izrečna privolitev, ki mora prav tako temeljiti na vednosti o vseh relevantnih okoliščinah, vključno s psihološkimi in socialnimi posledicami ter pomenom darovanja organa za prejemnika. O privolitvi v odvzem podrobneje govori 10. člen, ki poudarja, da lahko pravno relevantno privolitev poda le polnoletna oseba, ki je sposobna za razsojanje, in da mora biti privolitev izraz darovalčeve svobodne volje, izoblikovane na podlagi ustreznega pojasnila. Tudi privolitev dajalca mora biti podana v pisni obliki. Zakon upošteva tudi nagibe, iz katerih dajalec privoli v odvzem dela telesa, zaradi česar dopušča, da dajalec privoli v odvzem samo pod pogojem, da bo vsaditev opravljena v korist določene osebe. Glede na pomen in posledice privolitve je treba dajalcu priznati tudi pravico, da se premisli in izjavo do začetka posega prekliče. Podobne zahteve glede privolitve so vsebovane v vseh primerjalnih ureditvah (Avstrija, Belgija, Danska, Finska, Nemčija, Grčija, Italija, Luksemburg, Nizozemska, Norveška, Španija, Švedska, Švica, Velika Britanija, Svet Evrope, Svetovna zdravstvena organizacija).

Načelo medicinske upravičenosti konkretizira pravilo 7. člena. Pogoj za odvzem je ugotovitev, da pomeni odvzem za dajalca medicinsko še sprejemljivo tveganje. Ta pogoj najdemo v avstrijski, danski, grški, luksemburški, nizozemski, norveški, španski, švedski ureditvi in Resoluciji Sveta Evrope.

Varstvo osebnosti in načelo medicinske upravičenosti sta podlaga tudi določbi 8. člena. Ta v načelu dopušča samo odvzem tistih delov organov in tkiv, ki se obnavljajo. Izjemoma je iz telesa živega dajalca dopustno odvzeti posamezno ledvico ali del jeter, vendar le v korist osebe, s katero je potencialni dajalec družinsko ali genetsko povezan. Tak poseg bo utemeljen predvsem v primerih, ko ni možno uporabiti druge metode zdravljenja (če ni mogoče v razumnem času dobiti organa mrtvega dajalca ali če uporaba organa živega dajalca zagotavlja bistveno boljše možnosti zdravljenja kot druge nadomestne oblike, ki bi sicer prišle v poštev). Zaradi varstva dajalca je v takšnem izjemnem primeru za odvzem potrebno tudi soglasje Etične komisije za presaditve kot neodvisnega strokovnega organa. Zahtevo po genetski oziroma družinski

povezanosti, zlasti pri odvzemu organov, ki se ne obnavljajo, postavljajo zakonodaje Finske, Grčije, Irske, Italije, Luksemburga, Nizozemske, Španije, Švice in Resolucija Sveta Evrope.

Etična komisija je novost, ki jo v našo ureditev prinaša predlagani zakon. V skladu s tujimi ureditvami naj bi bilo tedaj, ko gre za »težke primere«, v katerih je treba skrajno skrbno pretehtati in uskladiti interese živega potencialnega dajalca in prejemnika, potrebno tudi njeno soglasje za poseg. Opraviti imamo s primeri, ko so družinsko povezani udeleženci čustveno obremenjeni in je za to, da je odločitev objektivna, potrebna nepristranska in strokovna presoja. V skladu s temi zahtevami naj bi bil tudi osebni sestav Etične komisije. Posebno varstvo je treba zagotoviti mladostnim osebam in drugim, ki niso sposobni za razsojanje in za varovanje svojih interesov. Ureditve odvzema delov telesa nesposobnim osebam se v tujih ureditvah razlikujejo. Zanimivo je, da nizozemska ureditev glede poslovno nesposobnih oseb ne predvideva posebnih zahtev (potrebna je privolitev zakonitega zastopnika in samega dajalca, če je sposoben izraziti svojo voljo), drugje pa je varstvo teh subjektov praviloma posebej poudarjeno. Irska in Italija odvzem delov telesa nesposobnim osebam prepovedujeta brez izjeme, Španija prepoveduje odvzem organov osebam, ki niso sposobne dati svobodne in premišljene privolitve. Dopustnost izjemnega odvzema je omejena na regenerabilne organe na Finskem in v Švici. Soglasje posebnega organa pa zahtevajo finska, luksemburška, norveška in švedska zakonodaja. Resolucija evropskega sveta izjemoma dopušča le odvzem organov in tkiv, ki se obnavljajo; neregenerativne organe pa naj bi bilo dopustno odvzeti le v povsem izjemnih primerih, kadar sta dajalec in prejemnik bližje genetsko povezana, pod nadaljnjimi pogoji, da je dajalec sposoben razumevanja in je v to privolil ter da je dal soglasje pristojni organ.

Predlagana ureditev zakona izhaja iz načela posebnega varstva nesposobnih subjektov, zato odvzem delov telesa tem osebam v načelu ni dopusten (9. člen). Izjema je predvidena iz posebno upravičenih razlogov, in sicer kadar gre za presaditev regenerabilnih organov in tkiv v korist taksativno naštetih najbližjih sorodnikov. Organov, ki se ne obnavljajo, torej nesposobnim osebam ni mogoče odvzeti v nobenem primeru. Normo je treba povezati še z 11. členom, ki ureja soglasje pri nesposobnih osebah. Ker nesposobna oseba ne more dati veljavne privolitve v odvzem, njeno voljo nadomešča oziroma dopolnjuje soglasje zakonitega zastopnika ali najbližjega sorodnika. Če je mladoletnik že dopolnil 15 let in je sposoben za razsojanje, se poleg privolitve zakonitega zastopnika zahteva tudi njegova privolitev. Razen tega se odvzem v nobenem primeru ne opravi, če dajalec temu izrecno nasprotuje. Glede na to, da gre v teh primerih za kolizijo interesov znotraj družinske skupnosti, je zahteva po soglasju Etične komisije še toliko bolj utemeljena.

Odvzem delov telesa umrle osebe

Temeljni pogoj za dopustnost odvzema organa ali tkiva umrle osebe je, da je poprej na predpisani način ugotovljena smrt te osebe (12. člen). Tradicionalno je veljalo, da nastopi smrt, ko nepovratno prenehajo življenjske funkcije, vključno z dihanjem, cirkulacijo krvi in bitjem srca. Razvoj medicine je omogočil, da je mogoče te funkcije umetno vzdrževati, in tako je bilo treba poiskati drugačno definicijo smrti. Ko so se z razvojem medicine odprle možnosti, da se za transplantacijo uporabijo nekateri življenjsko pomembni organi umrlih oseb, kot so ledvice, srce in jetra, je bilo treba na novo rešiti vprašanje ugotavljanja smrti. V medicini se je pojavil pojem tako imenovane možganske smrti, ki so ga priznale in sprejele tudi zakonodaje, ki urejajo presaditev. Predlog zakona ne opredeljuje pojma možganske smrti, temveč vsebuje samo nekaj temeljnih določb o ugotavljanju smrti, podrobnejšo ureditev pa prepušča posebnemu pravilniku.

Po drugem odstavku 12. člena mora smrt ugotoviti posebna komisija v skladu z veljavnim pravilnikom ter o tem sestaviti zapisnik, ki ga morajo podpisati vsi člani komisije. V tretjem

odstavku je izrecno poudarjeno, da člani komisije za ugotavljanje smrti ne smejo biti zdravniki, ki bodo sodelovali pri odvzemu ali vsaditvi ali so kakorkoli zainteresirani za presaditev. Gre za eno izmed pravil, s pomočjo katerega se želi zagotoviti, da bo odločitev o smrti sprejeta neodvisno, s čimer naj bi se izognili možnosti morebitnih zlorab. Zahtevo, da zdravnik(i), ki ugotavlja(jo) smrt, ne sme(jo) sodelovati pri presaditvi, postavlja tudi Resolucija Sveta Evrope ter »vodilna načela« WHO.

Manj stroga pravila glede ugotavljanja smrti veljajo v primeru, če se iz telesa umrle osebe jemljejo kosti, koža, žile in roženica. V tem primeru zadošča, da ugotovi smrt zdravnik v skladu s splošnimi pravili o ugotavljanju smrti. Tudi v tem primeru pa zdravnik, ki ugotovi smrt, ne sme sodelovati pri odvzemu ali vsaditvi (tretji odstavek 12. člena).

Pri odvzemu delov telesa umrle osebe zaradi presaditve je pravno najbolj pomembno vprašanje, ali je za odvzem organa oziroma tkiva z umrle osebe potrebno soglasje, in kdo naj to soglasje da. Kljub različnim stališčem o pravni naravi trupla je vendar splošno sprejeto načelo, da uživa truplo pravno varstvo in da velja tudi zanj v določeni meri načelo nedotakljivosti. Primerjalnopravno je zato splošno uveljavljeno stališče, da je treba upoštevati predvsem voljo umrle osebe. Tako je odvzem delov telesa dopusten, če je umrla oseba za časa življenja v to izrecno privolila, na drugi strani pa odvzem ni dopusten, če je umrla oseba temu izrecno nasprotovala. Posamezne ureditve pa se med seboj razlikujejo glede rešitev, ki so predvidene za primer, če se umrla oseba o tem ni izjavila. Uveljavljene so trije različni sistemi. V nekaterih pravnih sistemih je v primeru, če umrla oseba za časa življenja ni izrecno izjavila, da se ji po smrti lahko odvzamejo deli telesa za presaditev, dele telesa mogoče odvzeti, če v to privolijo njeni najbližji svojci, če seveda umrla oseba temu ni izrecno nasprotovala (npr. danski zakon o pregledu trupel, obdukcijah in transplantaciji iz leta 1990; od zakonov, sprejetih v nekdanji SFRJ, je to rešitev sprejel makedonski zakon iz leta 1984). V drugo skupino spadajo pravni sistemi, v katerih se v primeru, če umrla oseba za časa življenja ni izrazila svoje volje, domneva, da se bi z odvzgom strinjala. V nekaterih pravnih sistemih je edini pogoj za dopustnost odvzema, da umrla za časa življenja temu ni izrecno nasprotoval. V teh sistemih mnenje sorodnikov ni pomembno, zato jih ni treba niti obvestiti o nameravanem posegu (npr. avstrijski zakon iz leta 1956, belgijski zakon iz leta 1986). Od zakonov, sprejetih v nekdanji SFRJ, sta to rešitev sprejela vojvodinski zakon iz leta 1986 in hrvaški zakon po noveli iz leta 1988. Največ zakonov pa v primeru, ko umrla oseba ni izrazila svoje volje, dovoljuje odvzem, če temu ne nasprotujejo njeni najbližji svojci. Takšna ureditev velja po angleškem zakonu o človeških tkivih iz leta 1961, po italijanskem zakonu o presajanju delov telesa iz trupel iz leta 1975, po norveškem zakonu o transplantaciji, bolnišnični obdukciji, darovanju teles itd. iz leta 1973, po švedskem zakonu o transplantaciji iz leta 1975 itd. To rešitev je sprejel tudi sedaj veljavni slovenski zakon iz leta 1985, od zakonov, ki so veljali v nekdanji SFRJ, pa tudi zakoni Bosne in Hercegovine (1984), Črne Gore (1983), Srbije (1981) ter Kosova (1983).

Pravno je gotovo najbolj čisto stališče, da se lahko umrli osebi odvzamejo deli telesa za presaditev, če se je že za časa življenja opredelila kot dajalec, v nasprotnem primeru pa le, če s tem soglašajo njeni najbližji. Proti temu pa se navadno navajata dva pomisleka. Prvi je, da bi bilo treba za dosledno uveljavitev tega sistema najprej izpeljati široko akcijo, v kateri bi se ljudje izjavljali kot potencialni dajalci. Povedati je treba, da podobne akcije v tujini niso prinesle pričakovanih rezultatov. Zato bi lahko vztrajanje na stališču, da je mogoče odvzeti dele telesa samo na podlagi izrecnega poprejšnjega soglasja umrle osebe ali njenih svojcev, negativno vplivalo na razvoj tega načina zdravljenja. Proti temu, da bi svoje osebe spraševali za pristanek, pa se navaja, da je to zanje lahko zelo boleče, ker so že dovolj prizadeti zaradi njene smrti. Razen tega bi bil s tem lahko prizadet interes bolnikov, ki potrebujejo organe. Poseg je treba opraviti v sorazmerno kratkem času po smrti, tako da bi z iskanjem soglasja lahko izgubili preveč časa.

Glede na to ima še največ zagovornikov sistem domnevne privolitve, ko je odvzem dovoljen, če mu umrli ni nasprotoval in če mu po njegovi smrti ne nasprotujejo njegovi najbližji svojci. V tem primeru se tudi soglasje svojcev domneva, če ti izrecno ne nasprotujejo odvzemu. Ta sistem omogoča zdravljenje s pomočjo presaditve delov telesa umrlih oseb, hkrati pa še vedno v zadostni meri varuje osebnostne pravice potencialnih dajalcev. Za to rešitev se zavzema tudi Resolucija Sveta Evrope, ki izrecno uveljavlja stališče, da odvzem delov telesa ni dovoljen proti izrecni ali domnevni volji umrle osebe, države članice pa lahko določijo, ali in pod kakšnimi pogoji (npr. z upoštevanjem volje najbližjih sorodnikov) se odvzem lahko opravi tudi brez izražene soglasja pokojnika.

V 13. členu uveljavlja predlog novega zakona tako kot sedaj veljavni zakon sistem domnevane privolitve. Tako je dovoljeno odvzeti dele telesa zaradi presaditve tudi v primeru, kadar umrli v to ni izrecno privolil, če odvzema ni izrecno prepovedal. Za razliko od sedaj veljavnega zakona domnevana privolitev – poleg primera, ko je umrli odvzem izrecno prepovedal – ne velja tudi v primeru, če iz drugih okoliščin (npr. glede na njegovo versko prepričanje itd.) izhaja, da bi odvzemu nasprotoval. S tem je predlog upošteval Resolucijo Sveta Evrope in vodilna načela Svetovne zdravstvene organizacije, takšne določbe pa najdemo tudi v drugih zakonih, ki uveljavljajo sistem domnevane privolitve, npr. v angleškem, norveškem in švedskem zakonu. V tretjem odstavku pa je določeno, da odvzem ni dovoljen, če temu nasprotuje najbližji sorodnik umrle osebe. Iz formulacije te določbe izhaja, da najbližjega sorodnika ni treba spraševati za dovoljenje. Potem ko je na predpisan način ugotovljena smrt dajalca, je mogoče začeti s pripravami na odvzem delov telesa zaradi presaditve. Vendar pa se odvzem ne opravi, če najbližji sorodnik izrazi svoje nasprotovanje v času pred odvzemu. V petem odstavku 13. člena opredeljuje predlog zakona kot najbližje sorodnike zakonca ali izvenzakonskega partnerja, polnoletne otroke, starše ter brate in sestre, ter s tem določa tudi njihov vrstni red. V primerjavi z dosedanjim ureditvijo predstavlja novost tudi določba, da veljajo pravila o domnevani privolitvi samo za državljane Republike Slovenije ter osebe, ki imajo v Republiki Sloveniji stalno prebivališče. Če je umrli oseba tuji državljan, ki nima prebivališča v Republiki Sloveniji, ampak se je tu mudil samo začasno, se smejo deli njegovega telesa odvzeti zaradi presaditve samo na podlagi izrecne privolitve njegovega najbližjega sorodnika. Ta omejitev je potrebna, ker pomeni odvzem delov telesa poseg v osebnostno sfero posameznika. Vprašanja, ki se nanašajo na to področje, se po splošnih načelih mednarodnega zasebnega prava presojajo po pravu državljanstva, v zadnjem času pa se kot navezna okoliščina vse bolj uveljavlja tudi prebivališče. Osebe, ki niso slovenski državljani in v Republiki Sloveniji nimajo stalnega prebivališča, ne morejo biti podvržene domnevi, ki jo uveljavlja slovensko pravo. Podobne rešitve poznajo tudi zakoni nekaterih drugih držav (npr. belgijski zakon).

Ena od pomanjkljivosti sedaj veljavnega zakona je, da izrecno nima posebnih pravil o odvzemu delov telesa umrle mladoletne oziroma poslovno nesposobne osebe. Kdor je poslovno nesposoben, ni sposoben veljavno izraziti svoje volje. Če ne priznavamo pravnih učinkov njegovi izrecni izjavi, pa tudi ne moremo pripisovati pravnih posledic njegovemu molku. Nekateri zakoni zato postavljajo zahtevo, da je za odvzem delov telesa umrle mladoletne ali poslovno nesposobne osebe potrebno izrecno soglasje njenega zakonitega zastopnika. Poleg danskega zakona iz leta 1990, ki tudi sicer uveljavlja sistem soglasja, so to tudi nekateri zakoni, po katerih se sicer volja svojcev sploh ne upošteva (npr. francoski zakon o odvzemu organov iz leta 1976 in hrvaški zakon po noveli 1988). Tako stališče izhaja tudi iz Resolucije Sveta Evrope, po kateri se v primeru, ko je bil pokojnik nesposoben izraziti svojo voljo, lahko zahteva soglasje njegovega zakonitega

zastopnika. Temu je sledil predlog novega zakona, ki v prvem odstavku 14. člena določa, da je za odvzem dela telesa umrle mladoletne osebe, ki ni pridobila popolne poslovne sposobnosti, in polnoletne osebe, ki ji je s sklepom sodišča odvzeta poslovna sposobnost, potrebna privolitev njenega zakonitega zastopnika. Po drugem odstavku tega člena pa se vendarle upošteva tudi volja te osebe, če jo je ta bila sposobna izraziti. Zato privolitev zakonitega zastopnika ni potrebna, če je oseba iz prvega odstavka tega člena, starejša od petnajst let, izrecno privolila v odvzem, če je bila sposobna razumeti pomen svoje izjave. Potencialni dajalci organov so pogosto osebe, ki so umrle nenadne smrti, zato številni tuji zakoni določajo, kako je treba ravnati v primeru, kadar gre za primere nasilne smrti ali smrti v sumljivih okoliščinah. Pri tem se skuša preprečiti, da bi odvzem organov ogrozil rezultate morebitne sodne obdukcije. Sedaj veljavni zakon tega vprašanja ne rešuje, po novem pa naj bi se v primeru, kadar je mogoče glede na okoliščine domnevati, da bo zahtevana sodna obdukcija, odvzem lahko opravil samo z dovoljenjem pristojnega preiskovalnega sodnika (15. člen).

Tehnični, kadrovski in prostorski pogoji

Poleg materialnih norm, ki naj zagotovijo, da bo zdravstvena dejavnost s področja odvzema in presajanja organov potekala v skladu z navedenimi splošno sprejetimi načeli, je za učinkovito delovanje potrebna tudi ustrezna organiziranost vseh služb, ki sodelujejo v tem procesu, in koordinacija med njimi. Resolucija Sveta Evrope in zakonodaje številnih držav glede na naravo stvari postavljajo stroge tehnične in kadrovske pogoje ustanovam, ki se ukvarjajo z dejavnostjo v zvezi s transplantacijo.

Tretji odstavek 16. člena predlaganega zakona tako pooblašča ministra, pristojnega za zdravstvo, da predpiše kadrovske, prostorske, tehnične in druge pogoje za opravljanje dejavnosti s področja odvzema in presaditve delov človekovega telesa.

Temeljne pogoje za opravljanje dejavnosti pa določa že sam zakon. Po prvem odstavku 16. člena se smejo z odvzemu, vsaditvijo in shranjevanjem delov človeškega telesa ter s tipizacijo tkiv v načelu ukvarjati samo javni zdravstveni zavodi. V skladu z drugim odstavkom tega člena pa smejo posamezne, taksativno našteje dejavnosti v zvezi s presajevanjem opravljati tudi domače ali tuje pravne ali fizične osebe, ki opravljajo javno službo v zdravstveni dejavnosti. Dejavnost subjektov, ki niso javni zdravstveni zavodi, je omejena v dveh smereh. Prvič, dovoljena jim je le dejavnost v zvezi s shranjevanjem in vsaditvijo, ne pa z odvzemu delov telesa, in drugič, omejena je na taksativno navedene dele telesa, to so koža, kosti, žile, srčne zaklopke in roženica.

V vsakem primeru morajo organizacije, ki se ukvarjajo z odvzemu ali presaditvijo, imeti za to delo posebno dovoljenje ministra, pristojnega za zdravstvo.

Literatura

1. Šeparović Z. Granice rizika. Zagreb 1985.
2. Finžgar A. Razpolaganje z deli človekovega telesa kot s stvarmi. *Pravnik št. 1-3/1975*.
3. Finžgar A. Pravni problemi transplantacije. XVIII. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika. *Med Razgl; Supl 3: december 1988*.
4. Wedam-Lukić D. Primerjalni pregled ureditev presaditve. XVIII. memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika. *Med Razgl; Supl 3, december 1988*.
5. Wedam-Lukić D. Spremembe hrvaškega zakona o odvzemu in presaditvi delov človeškega telesa zaradi zdravljenja. *Pravnik št. 5-7/1989*.
6. Flis V. Etične in pravne vzporednice presajanja organov v Evropi. *Maribor: Medicina in pravo I, 1993*.
7. Flis V. Osveščen pristane na zdravljenje in odnos med zdravnikom in bolnikom. *Maribor: Medicina in pravo III, 1995*.
8. Brazier M. *Medicine, patients and the law*. Harmondsworth 1989.
9. McNorrie K. Human tissue transplants: Legal liability in different jurisdictions. *International Comparative Law Quarterly 3/1985*.
10. Legislative responses to organ transplantation. WHO, Nijhoff 1994.

Pregledni prispevek/Review article

ORGANIZACIJA DEJAVNOSTI PRESAJEVANJA NA DRŽAVNI RAVNI

ORGANIZATION OF TRANSPLANT ACTIVITIES ON THE NATIONAL LEVEL

Jasna Vončina

Program Slovenija – Transplant pri Centru za tipizacijo tkiv Zavoda RS za transfuzijo krvi Ljubljana, Šlajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

Prispelo 1996-04-16, sprejeto 1996-04-19; ZDRAV VESTN 1996; 65: 211–4

Ključne besede: presajanje; organizacija; Slovenija-Transplant**Key words:** transplantation; organization; Slovenia-Transplant

Izvleček – Zdravljenje s presaditvijo je kompleksna dejavnost, za katero smo v Sloveniji strokovno dobro usposobljeni. Manjka pa nam nacionalna presajevalna mreža, ki bo omogočila nemoteno izvajanje presajevalne dejavnosti kot celote in nam omogočila povezavo z evropskimi presajevalnimi mrežami. Za to potrebujemo nekatere dodatne službe in centralno institucijo – Slovenija-Transplant.

Abstract – Treatment with transplants is a complex therapeutic approach. Slovenian specialists (experts) are adequately qualified for it, but we lack a national transplant network which would promote unrestrained performance of transplant activity in general, and also link us with European transplant networks. This would require some additional services and a central institution – Slovenia-Transplant.

Organizacija dejavnosti presajanja na državni ravni

Naša nacionalna patologija se približuje patologiji razvitih dežel (1). Če smo se tem deželam lahko približali s kurativo, če se jim približujemo s preventivo, ni razloga, da jim ne bi sledili na področju presaditev. V dobro razvitih evropskih presajevalnih mrežah presadijo letno (2, 3) do 40 ledvic PMP (na milijon prebivalcev), do 13 src PMP, do 12 jeter PMP. Gotovo so tudi potrebe Slovenije podobne. V deželah zahodne Evrope je na dializi od 350–600 bolnikov PMP (2), seveda čim več ledvic presadijo, tem manj je bolnikov na dializi. Tudi ta številka je primerljiva z našo (950 dializnih bolnikov v Sloveniji oz. 475 PMP). Ali sploh obstaja vprašanje, zakaj naj v slovenskem merilu razvijamo zdravljenje s presajanjem. Ob vsej usposobljenosti vrhunskih strokovnjakov ni razloga, da bi to možnost zdravljenja zanemarjali, saj bomo tako mnogim bolnikom vrnilo kakovostno življenje, mnoge pa rešili gotove smrti. Pomemben je tudi ekonomski vidik. Presajevanje ledvic pomeni izjemno pocenitev zdravljenja kroničnih ledvičnih bolnikov, vezanih na dializo (4). Velik prihranek pri stroških zdravljenja bi zagotovo pokrili stroške zdravljenja vseh ostalih bolnikov s presaditvijo.

Vse priprave, ki so bile potrebne za presajevalno dejavnost na strokovnem področju, smo uspešno izvedli.

– Enote za reanimacijo in oddelki intenzivne terapije so po vsej Sloveniji dovolj dobro opremljeni in strokovno usposobljeni, da omogočajo uspešno zdravljenje kritično bolnih, prav tako pa pri nastopu možganske smrti omogočajo umetno vzdrževanje ostalih organov.

– Ugotavljanje možganske smrti je po eni strani precizno determinirano (z zakonom določenim pravilnikom) (5), po drugi strani imamo dovolj dobrih strokovnjakov in aparaturo, da bi diagnostiko možganske smrti lahko izvajali povsod v Sloveniji (če ne z lokalnimi, pa z mobilnimi ekipami).

– Odvzem in konzervacija organov za kirurške ekipe nista problematična.

– Da smo sposobni kakovostne priprave bolnikov za presaditve, samega presajevanja in vodenja bolnikov po presaditvi, smo dokazali pri že presajenih ledvicah, srcih in jetrih.

– Za diagnostiko na vseh ravneh smo strokovno usposobljeni in opremljeni.

– Imamo svoj centralni laboratorij za histokompatibilnost s sodobno opremo in vrhunsko usposobljenim timom.

– Tudi stari zakon nam omogoča odvzem organov in tkiv od živih in mrtvih dajalcev ter izvedbo presaditve.

Kaj nam torej manjka?

Ko je nastajal naš prvi zakon o presaditvah (6), je moral presaditve organov oz. tkiv mrtvih dajalcev šele omogočiti. Poskrbel je za varnost bolnika, ki mu po smrti odvezamo organe. Poskrbel je za zaščito medicinskega osebja, ki organe oz. tkiva odvzema, in za bolnika – prejemnika. Za začetek je bilo to dovolj. Omogočena je bila presaditev ledvice mrtvega dajalca. Vsi smo pričakovali, da se bo število presaditev večalo samo po sebi. Menili smo, da je treba le še razširiti program presaditev s prvotne ledvice še na druge organe.

Z uvajanjem presaditev drugih organov in s tem povezanim multiorganskim odvzemom se je pokazala potreba po boljši organizaciji dela. Obenem pa smo začeli ugotavljati, da kljub širitvi presajevalnega programa dejavnost stagnira.

Ko smo na nacionalni ravni preučevali (4), zakaj v Sloveniji ne moremo pridobiti dovolj organov mrtvih dajalcev za presaditve, je skupina mariborskih zdravnikov izvedla retrogradno študijo (7), v kateri je preučila, kakšne so bile »zamužene« možnosti za pridobivanje možnih dajalcev organov med umrlimi v njihovi bolnišnici. Ugotovili smo,

– da imamo v Sloveniji enake možnosti pridobivanja potencialnih umrlih dajalcev organov kot drugod v Evropi;

– da je osveščenost zdravstvenega osebja premajhna;

– da nimamo urejene službe za ugotavljanje možganske smrti, ki bi pokrila vso Slovenijo;

– predvsem pa, da nam manjka 24-urna koordinacijska služba.

Po ustanovitvi Razširjenega strokovnega kolegija za transplantacijo pri Ministrstvu za zdravstvo leta 1992 smo se vsi strinjali, da je naša prednostna naloga urediti »donorski program« na nacionalni ravni. Načrt smo predstavili Zavodu za zdravstveno zavarovanje RS in Ministrstvu RS za zdravstvo. Slednje nas je zadolžilo za izdelavo elaborata (študija stanja in načrtovanje ukrepov). Zdravstveni svet pri Ministrstvu RS za zdravstvo je junija 1993 naš elaborat (4) sprejel, obenem pa smo od ZZZS dobili t.i. »zagonska sredstva« za pripravo nacionalnega programa.

Ta sredstva smo porabili za posodobitev opreme v Centru za tipizacijo tkiv, za aparata za diagnostiko možganske smrti, za izboljšanje opreme desetih enot za intenzivno terapijo v Sloveniji za potrebe vzdrževanja mrtvih dajalcev. Poleg tega smo nabavili nekaj aparatov za potrebe presaditev jeter. Izvedli smo dve učni delavnici »Možganska smrt« za 100 zdravnikov iz slovenskih bolnišnic. Temo »možganska smrt« in »transplantacija organov« smo obravnavali na sestankih anesteziologov, intenzivistov, nevrologov in medicinskih sester.

Zataknilo pa se je pri vzpostavljanju koordinacijske službe. Po vseh mogočih neuspešnih poizkusih, da bi vzpostavili vsaj začasno koordinacijo na nacionalni ravni, se je izkazalo, da tudi ostalih šibkih točk v organizaciji ne bomo mogli prebroditi brez financiranja dodatnih služb.

Tako zdaj že drugo leto čakamo na naš novi zakon – trenutno je še pred vrati parlamenta – ki bo moral dokončno rešiti vso organizacijsko problematiko in vzpostaviti presajevalno dejavnost na nacionalni ravni.

Zakaj nacionalni program?

– Če želimo pridobiti dovolj mrtvih dajalcev, moramo v program vključiti vse bolnišnice v Sloveniji, ki imajo enote za reanimacijo in oddelke za intenzivno terapijo (sl. 1).

– Slovenija (zaradi svoje majhnosti) potrebuje povezavo z večjo presajevalno mrežo, kar bo mogoče šele, ko bomo imeli urejeno lastno nacionalno mrežo. Vse povezave so namreč možne le na nacionalni ravni. Takšno povezavo potrebujemo (4) zaradi bolnikov, ki zaradi hipersenzibilizacije praktično nimajo možnosti dobiti organa doma ter zaradi potrebnega zaledja po presaditvi srca ali jeter, če je v primeru akutne odpovedi presajenega organa potrebna takojšnja retransplantacija.

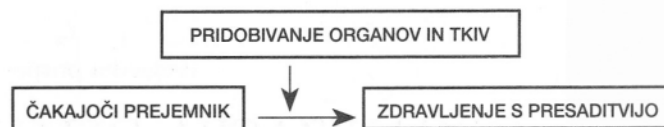
Vloga nacionalne mreže zdravstvenega varstva na področju presaditev organov in tkiv:

- pospešuje pridobivanje organov in tkiv,
- vodi nacionalni čakalni spisek,
- nadzoruje izvor in kakovost organov,
- skrbi za pravilno porazdelitev organov po veljavnih pravilnikih,
- zagotavlja transparentnost delovanja na vseh ravneh presajevalne dejavnosti,
- registrira vse podatke v zvezi s presajevalno dejavnostjo,
- preučuje vse parametre dejavnosti,
- kontrolira uspešnost vseh stopenj presajevalne dejavnosti,
- zagotavlja sistem organizacije na nacionalni ravni,
- rešuje in ureja finančna vprašanja,
- omogoča učinkovito sodelovanje z nacionalnimi presajevalnimi mrežami v tujini,
- z računalniško podprtim osrednjim informacijskim sistemom omogoča boljše delovanje nacionalne presajevalne mreže,
- skrbi za dopolnilno izobraževanje zdravstvenega osebja,
- zagotavlja dobro informiranje javnosti,
- promovira presajevalno dejavnost in pridobivanje organov in tkiv.

Skratka: nacionalni program skrbi za pospeševanje in nemoteno delovanje presajevalne dejavnosti kot celote.

Dejavnost presajanja

Zdravljenje s presajevanjem je kompleksna dejavnost, ki ne zajema samo presajanja organov, ampak tudi njihovo pridobivanje.



Tako delimo presajevalno dejavnost na tri sklope (sl. 1):

I. Priprava čakajočih prejemnikov.

II. Pridobivanje organov in tkiv.

III. Zdravljenje s presaditvijo.

I. Priprava čakajočih prejemnikov

- preiskave potrebne za vključitev na čakalni spisek,
- redne ponavljajoče se preiskave med čakanjem na presaditev.

II. Pridobivanje organov in tkiv

A. Identifikacija dajalca

- sum na možgansko smrt,
- izključitev drugih vzrokov za tako stanje,
- prvo klinično testiranje,
- prvo komisijsko izvajanje kliničnih testov za ugotavljanje možganske smrti,
- instrumentalna diagnostika možganske smrti (EEG, scintigrafija),
- ponovno komisijsko izvajanje kliničnih testov,
- drugi EEG,
- umetno vzdrževanje organov umrlega (vzdrževanje dajalca),
- preiskave za ugotavljanje funkcionalnosti organov,
- odvzem vzorcev krvi, odvzem bezgavk,
- morebitni transport sorodnikov,
- razgovor s sorodniki,
- obveščanje direktorja bolnišnice,
- morebitna pridobitev dovoljenja sodnika.

B. Odvzem organov oz. tkiv

Lokacijsko obstaja več možnosti:

- dajalec v KC – odvzem v KC,
- dajalec v regionalni bolnišnici – transport za odvzem v KC,
- dajalec v reg. bolnišnici – odvzem v regionalni bolnišnici,
- dajalec v reg. bolnišnici – transport v večjo reg. bolnišnico za odvzem.

Tako se srečujemo z naslednjimi dejavnostmi:

- z odvzemom, konzervacijo in obdelavo – ledvic, srca, jeter, roženic in kosti;
- s transportom mobilnih kirurških ekip za odvzem organov v regijski bolnišnici;
- s sodelovanjem skupin regionalne bolnišnice;
- z morebitnim transportom tkiv za diagnostiko;
- z morebitnim transportom organa.

III. Zdravljenje s presajanjem

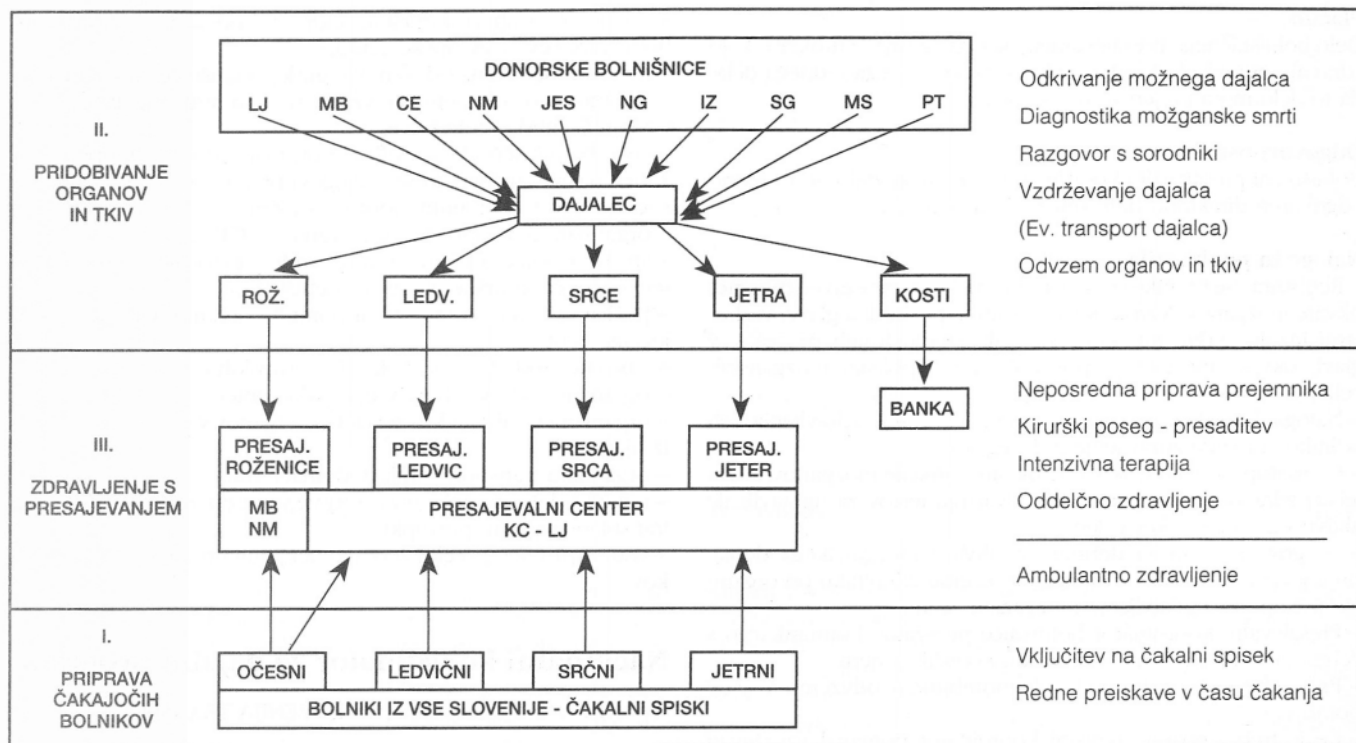
A. Zdravljenje v presajevalnem centru

- izbira prejemnika,
- transport prejemnika v presajevalni center,
- neposredna priprava prejemnika,
- presaditev ledvic,
- presaditev srca,
- presaditev jeter,
- presaditev roženic,
- intenzivna terapija po presaditvi (ledvic, srca, jeter, roženice),
- oddelčna nega po presaditvi.

B. Nadaljevanje zdravljenja v presajevalnih ambulantah

Dodatne službe nacionalne mreže presajanja

Da tako kompleksna dejavnost lahko teče, so potrebne dodatne službe (3), ki omogočajo dobro organizacijo, saj je treba razpolož-



Sl. 1. Presajevalna dejavnost.

ljive organe *bitro* odvzeti in *bitro* presaditi, če želimo, da bodo novemu gostitelju dobro služili. 1. Bolnišnični presajevalni koordinatorji

- pospešujejo odkrivanje možnih dajalcev v svoji bolnišnici,
- organizirajo dejavnost v svoji bolnišnici.

2. SLOVENIJA-TRANSPLANT

- 24-urna služba centralne koordinacije (z osrednjim presajevalnim koordinatorjem),
- nacionalni koordinator za donorski program,
- osrednji informacijski sistem,
- administracija,
- finančni biro,
- strokovni svet,
- upravni odbor,
- nadzorni odbor.

3. Mobilna ekipa za instrumentalno diagnostiko možganske smrti (EEG) dosegljiva 24 ur na dan.

4. Mobilne kirurške ekipe dosegljive 24 ur na dan.

5. Center za tipizacijo tkiv (CTT) v pripravljenosti 24 ur na dan.

Pri tako kompleksni dejavnosti obstajajo *fiksni stroški* za vzdrževanje služb, ki so potrebne predvsem za pridobivanje organov, in Centra za tipizacijo tkiv. Fiksni stroški nastajajo za redno delo in za službo stalne pripravljenosti ali dežurne službe. Pri dovolj veliki frekvenca pridobljenih oziroma presajenih organov bi se navidezno visoka vsota fiksnih stroškov presajevalne dejavnosti izkazala za minimalni izdatek proti celotni pozitivni bilanci zdravljenja s presaditvijo. Stroški, ki nastajajo za učinkovito delo dodatnih služb v času dežurstva ali stalne pripravljenosti ter stroški transportov pa gredo vzporedno z opravljenim delom pridobivanja organov.

Opis treh vrst koordinatorjev v sklopu pridobivanja organov mrtvih dajalcev:

Bolnišnični koordinator presajanja

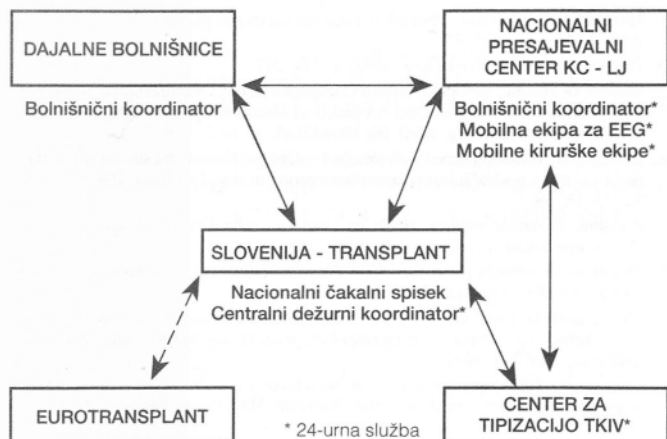
V vsako bolnišnico, ki ima oddelek za reanimacijo in oddelek za intenzivno zdravljenje, je sprejet tudi določen odstotek bolnikov z že obstoječo dokončno okvaro možganov ali pa se taka okvara kljub intenzivnemu zdravljenju razvija.

Da bi izmed umrlih pravočasno izbrali vse tiste bolnike, ki bi lahko postali možni dajalci, potrebuje vsaka bolnišnica te vrste svojega presajevalnega koordinatorja.

Morda bo tak koordinator potreben le toliko časa, da bo postalo iskanje dajalcev rutina vsake bolnišnice. Delovanje presajevalnega koordinatorja v nacionalnem presajevalnem centru pa bo z večanjem števila presaditev vedno bolj potrebno.

Imenovanje

Bolnišničnega presajevalnega koordinatorja predlaga direktor bolnišnice, imenuje pa ga minister za zdravstvo.



* 24-urna služba

Sl. 2. Slovenska nacionalna presajevalna mreža.

Plačilo

Delo bolnišničnega presajevalnega koordinatorja je funkcija, ki jo zdravnik opravlja kot redno delo ali poleg svojega rednega dela. Za to delo mora prejemati redno plačilo.

Odgovornost

Bolnišnični presajevalni koordinator je za svoje delo neposredno odgovoren direktorju bolnišnice, ta pa ministru.

Naloge in pooblastila

- Registrira vse bolnike (v svoji bolnišnici), ki so nezvestni zaradi okvare možganov. Vzrok okvare je lahko poškodba glave, vaskularni infarkt, zvišan intrakranialni tlak zaradi drugih procesov v glavi, okvara možganov, povzročena s hipoksijo možganskih celic, dr.
- Naloga koordinatorja je, da spremlja potek zdravljenja teh bolnikov in izide zdravljenja tudi registrira.
- Če nastopijo znaki dokončne okvare funkcije možganov, mora lečeči zdravnik takoj pristopiti k izvajanju testov za ugotavljanje aktivnosti možganskega debla.
- Če govorijo testi za definitivno okvaro možganskega debla, presajevalni koordinator pomaga lečečemu zdravniku pri organizaciji ekipe za ugotavljanje možganske smrti.
- Presajevalni koordinator bolnišnice prevzame komunikacijo s centralnim dežurnim presajevalnim koordinatorjem.
- Prevzame vso organizacijo ob morebitnem odvzemu v svoji bolnišnici.
- Če je treba, bo presajevalni koordinator pomagal vzdrževati dajalca v enoti za intenzivno terapijo.
- Presajevalni koordinator bolnišnice (skupaj z lečečim zdravnikom) opravlja razgovore s svojci, če bodo ti še potrebni.
- Sodeluje pri osveščanju medicinske in laične populacije na področju darovanja organov po smrti.
- Presajevalni koordinator vzdržuje redne stike z nacionalnim koordinatorjem za dajalni program (SLOVENIJA-TRANSPLANT).
- O problematiki v zvezi s svojim delom obvešča tudi direktorja bolnišnice.
- Direktor je dolžan probleme reševati sproti. Če problemi niso rešljivi na ravni bolnišnice, se v reševanje vključi SLOVENIJA-TRANSPLANT.
- Presajevalni koordinator daje enomesečna poročila SLOVENIJA-TRANSPLANT-u, svojemu direktorju pa v vednost.

Centralni dežurni koordinator presajanja

To delo opravljamo ustrezni strokovnjaki iz različnih delovnih enot izmenično kot dopolnilno delo. Delo se opravlja kot 24-urna dežurna služba ali služba pripravljeno.

Naloge in pooblastila

- sprejema sporočila o možnih dajalcih iz vse Slovenije,
- pomaga oz. svetuje lečečemu zdravniku ali bolnišničnemu koordinatorju pri nadaljnjih postopkih,
- organizira ekipo za instrumentalno ugotavljanje možganske smrti in morebitni odhod ekipe v regionalno bolnišnico,
- organizira odvzem ingvinalnih bezgavk,
- obvešča CTT o načrtovani eksplantaciji,
- organizira transport bezgavk in vzorcev krvi v CTT in na Zavodu za transplantacijo krvi,
- organizira transport svojcev v bolnišnico za razgovor,
- organizira in morebitno sodeluje pri razgovoru s svojci,
- vodjem presajevalnih ekip sporoča podatke o možnem dajalcu,
- organizira morebitni transport možnega dajalca v večjo regionalno bolnišnico ali v KC,
- obvešča kirurške ekipe in nefrologa o načrtovanem odvzemu,
- časovno usklajuje začetek odvzema,

- organizira odhod kirurških ekip na odvzem v regionalne bolnišnice (ev. v evropske centre),
- tudi sam odhaja na odvzem v regijske bolnišnice, kjer nadaljuje z organizacijo, obenem pa vzpostavlja in vzdržuje kontakte z osebjem regijske bolnišnice,
- če je bolnišnični presajevalni koordinator dosegljiv, opravi vse zgoraj naštetih naloge, ki so v njegovi pristojnosti, sam oziroma v sodelovanju s centralnim koordinatorjem,
- organizira transport odvzete vranice v CTT,
- sprejema klice o ponudnih organih iz evropskih centrov in o tem obvešča kirurške ekipe oz. nefrologe,
- pošilja sporočila o morebitni ponudbi organov v druge presajevalne centre,
- časovno uskladi prihod ekip iz evropskih centrov,
- organizira odhod ekipe v evropski center,
- organizira transport konzerviranih organov v evropski center in iz njega,
- organizira transport trupla v domači kraj,
- izstavlja delovne naloge za storitve v zvezi z zgoraj omenjenimi transplantacijskimi postopki,
- vodi zapisnik o poteku zgoraj omenjenih presajevalnih postopkov.

Nacionalni koordinator za dajalni program

Opravlja redno delo v sklopu SLOVENIJA-TRANSPLANT-a.

Naloge in pooblastila

- vodi evidenco storitev,
- administrativno ureja obračunavanje storitev,
- preučuje organizacijska vprašanja in jih ureja v sodelovanju z vodstvi bolnišnic in strokovnih enot,
- posreduje bolnišnicam, ki so pripravile dajalca, povratne informacije o izidih presaditev,
- se aktivno ukvarja s promocijo dajalstva na vseh ravneh,
- organizira učne delavnice za ugotavljanje možganske smrti ter pripravo in vzdrževanje (možnega) dajalca,
- opravlja inštruktažne obiske v regijskih bolnišnicah,
- se udeležuje mednarodnih sestankov v zvezi z organizacijo presaditve,
- sproti seznanja Razširjeni strokovni kolegij za transplantacijo oz. strokovni svet SLOVENIJA-TRANSPLANT-a in Ministrstvo za zdravstvo o delu, uspehih in problemih slovenskega presajevalnega sistema,
- sodeluje v komisiji, ki preverja upoštevanje obveznega navodila o priglasitvi vseh umrlih oseb, ki so možni dajalci organov.

Literatura

1. Ministrstvo za zdravstvo. Plan zdravstvenega varstva Republike Slovenije do leta 2000. Ljubljana, 1993: 95.
2. Council of Europe. Transplant. 1992; 4: 244, 245.
3. Council of Europe, European Health Committee CDSP. Organizational aspects of transplantation in Europe: Data on practical measures for more efficient organ procurement. Strasbourg, April 28, 1994: 75–5.
4. Bohinjec M, Vončina J (ured.). Slovenija-Transplant. Nacionalni sistem zdravstvenega varstva s področja transplantacije organov in tkiv. Ljubljana, 1993: III; 1, 9, 12, 13, 18, 38.
5. Pravilnik o natančnejših pogojih za izvajanje odvzema in presaditve delov človeškega telesa. Uradni list SRS, 1986; 21.
6. Zakon o odvzemu in presaditvi delov človeškega telesa v zdravstvene namene. Uradni list SRS, 1985; 42.
7. Flis V, Košir G, Pivec G, Mikšič K. Obstacles to organ donation. Abstract book of 1st Alps-Adria Congress on Hepato-Pancreato-Biliary Surgery and Medicine. Ljubljana, May 7–9, 1992: 143.
8. Vončina J. Transplant procurement management. Proceedings Book of 8th Anaesthesia Symposium. Alpe-Adria, Portorož, May 26–28, 1995: 64–8.

Pregledni prispevek/Review article

PRESADITEV LEDVICE

RENAL TRANSPLANTATION

Marko Malovrh

Nefrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-27, sprejeto 1996-04-19; ZDRAV VESTN 1996; 65: 215–20

Ključne besede: ledvica-presaditev; prognoza; imunosupresija**Key words:** kidney-transplantation; prognosis; immunosuppression

Izvleček – Izhodišča. Presaditev ledvice je široko sprejeta oblika nadomestnega zdravljenja končne odpovedi ledvic. Možna je presaditev ledvice živega dajalca ali ledvice umrle osebe. Preživetje presadkov živih dajalcev je za 10–20% boljše kot preživetje presadkov umrlih dajalcev. Skrbna priprava dajalca je potrebna za čim manjše tveganje ob operaciji. Večina študij, ki poročajo o dolgoročnem spremljanju, ni pokazala večjih zapletov več let po odvzemu ledvice. Presaditev ledvic umrlih dajalcev je v zadnjem obdobju v svetu in tudi pri nas zaradi različnih razlogov v upadanju. Poleg večjega števila novih bolnikov na kronični hemodializi, posebno starejših, je to eden glavnih razlogov za porast števila bolnikov na čakalnih listah.

Najpogostejši zapleti so okužbe in srčno-žilne bolezni. Kot imunosupresivna sredstva se uporabljajo azatioprin, glukokortikoidi, ciklosporin ter antitimocitni globulin in monoklonalna protitelesa.

Zaključki. Presaditev ledvice omogoča boljšo kakovost življenja, hitrejšo in boljšo rehabilitacijo, vzdrževanje stabilnega števila bolnikov na hemodializi in CAPD in večji ekonomski prihranek.

Abstract – Background. Kidney transplantation is now widely accepted as a therapy for patients with end-stage renal disease. There is possible kidney transplantation from living related donor (LRD) or cadaveric donor. Survival of transplants from living donors is for 10 to 20% better than cadaveric transplants. Careful preoperative assessment of donors in LRD is essential to minimise the risk of mortality. Most studies of long-term follow-up do not show higher number of complications after LRD kidney donation. Over last few years there is a decline in numbers of cadaveric kidney transplantation all over the world. This is the main reason, besides the growing number patients on chronic hemodialysis, for increased kidney waiting lists.

Cardiovascular diseases and infections are the most frequent complications in transplant patients. Azatioprin, glucocorticoids and cyclosporine are used in prevention of graft rejection, as well as antithymocyte globulin and monoclonal antibodies are used in treatment of graft rejection.

Conclusions. Successful kidney transplantation improves the quality of life. Rehabilitation of patients is better. The number of patients on chronic hemodialysis and CAPD can be stable. With performing kidney transplantations the important economic saving can be achieved.

Uvod

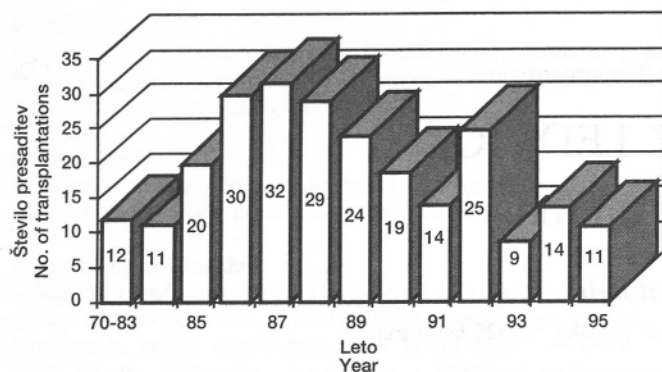
Presaditev ledvice je bila prva med presaditvami, ki se je uveljavila kot oblika zdravljenja končne odpovedi kakega organa. Alex Carrel je v zgodnjih letih tega stoletja uvedel osnovno kirurško tehniko, ki je v svojem bistvu še vedno uporabljena pri presajanju ledvic. Prvo presaditev ksenografta je opravil Jaboulay v Lyonu, prva presaditev ledvice med dvema človekoma je bila narejena v Kijevu leta 1933. Vsi ti poskusi so bili tehnično uspešni, do odpovedi presadkov je prišlo zaradi imunoloških razlogov. Prva presaditev ledvice med materjo in sinom je bila napravljena 1952. leta v Parizu, vendar je po 21 dneh prišlo do odpovedi presadka zaradi zavrnitve.

Prva uspešna presaditev ledvice je bila v Bostonu leta 1954 in se šteje kot začetek presajanja ledvic. Prejemnik in dajalec sta bila enojajčna dvojčka, presaditev sta opravila Murray in Merrill, ki sta za svoje dosežke prejela tudi Nobelovo nagrado. Pomembno prelomnico predstavljajo dognanja Petra Medawarja na področju transplantacijske imunologije. Medawar je opredelil pomen celične imunosti v procesu zavrnitvene reakcije presadka, za kar je leta 1960 dobil Nobelovo nagrado. Prva oblika imunosupresivnega zdravljenja je bilo obsevanje celotnega telesa prejemnika ledvice.

Leta 1960 je Roy Calne vpeljal azatioprin v klinično prakso. Leta 1964 je Thomas Starzl izboljšal rezultate z istočasno uporabo azatioprina in glukokortikoidov. V Skandinaviji se je 1964. leta začel program presajanja ledvic z uporabo ledvic živih dajalcev, vzporedno pa so nefrologi razvili zdravljenje s hemodializo z organizacijo hemodializnih centrov, kar je omogočilo preživetje bolnikov s končno odpovedjo ledvic in čakanje na presaditev (1). Pomembno prelomnico pri presajanju ledvic predstavlja koncept možganske smrti, kar je omogočilo presajanje organov umrlih dajalcev. Velik korak v presajanju predstavljata tudi izdelava metod za tipizacijo HLA in razvoj na področju metod za prezervacijo organov.

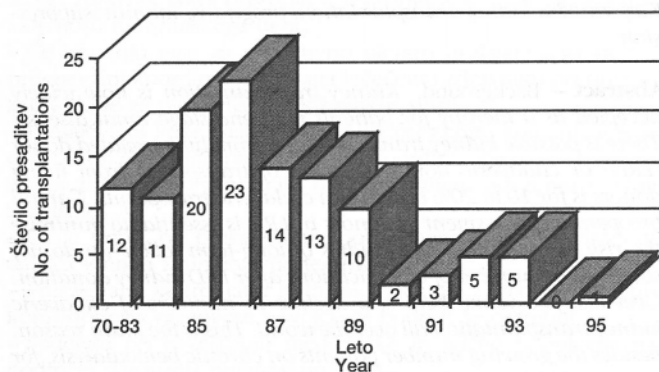
Zelo velik napredek je bil dosežen tudi z začetkom uporabe ciklosporina kot oblike imunosupresivnega zdravljenja leta 1980. Od tedaj dalje se je presaditev ledvic zelo razmahnila, rezultati presaditev so se bistveno izboljšali.

Osnovna oblika nadomestnega zdravljenja končne odpovedi ledvic sta hemodializa in kontinuirana ambulantna peritonealna dializa (CAPD), ki omogočata preživetje večini teh bolnikov. Letno v Evropi potrebuje na novo enega od teh načinov zdravljenja od 6,9 do 109,6 bolnika na milijon prebivalcev, povprečno 45,9 (2). V Sloveniji je bilo leta 1990 vključenih na nadomestno zdravljenje



Sl. 1. Število presaditev ledvic od 1970–1995 v Republiki Sloveniji.

Fig. 1. Number of kidney transplantations from 1970–1995 in Republic Slovenia.



Sl. 2. Število presaditev ledvic živih dajalcev od 1970–1995 v Republiki Sloveniji.

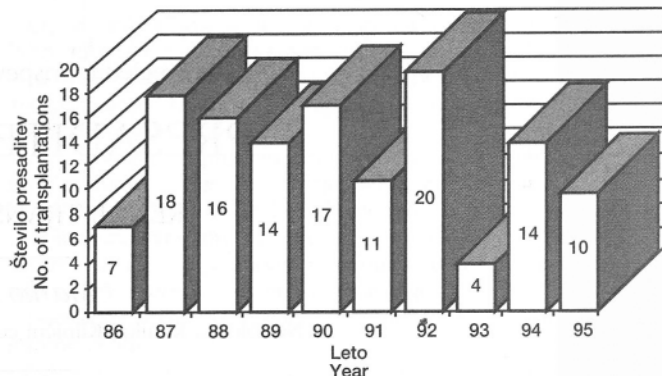
Fig. 2. Number of LRD kidney transplantations from 1970–1995 in Republic Slovenia.

končne odpovedi ledvic 46,5 bolnika na milijon prebivalcev (3). Presaditev ledvice je višja stopnja nadomestnega zdravljenja, ki omogoča bolniku še bolj kakovosten način življenja. Za presaditev je sposobnih med 20 in 40% bolnikov, ki se zdravijo z enim od nadomestnih načinov zdravljenja, kar se spreminja v različnih državah (2). Prav tako so precejšnje razlike v številu presaditev ledvic na milijon prebivalcev. Med najbolj aktivnimi na tem področju so skandinavske države. Leta 1992 je bilo na Norveškem 42 presaditev na milijon prebivalcev, na Švedskem 37 na milijon in Finskem 32 na milijon ter v Avstriji 42 presaditev na milijon (2). V Sloveniji je bilo istega leta 12,5 presaditev ledvic/milijon. Potrebe po presaditvah so prava tako različne, povprečno bi morale biti opravljenih 60 presaditev/milijon, da se število bolnikov na dializi ne bi več povečevalo. V Sloveniji bi verjetno zadostovalo 30–40 presaditev letno, kar pomeni 15–20 na milijon prebivalcev.

Stanje v Sloveniji

Prva presaditev ledvice živega dajalca v Sloveniji je bila leta 1970. Bolnik je 13. dan umrl zaradi sepse. Naslednji presaditvi ledvic živih dajalcev sta bili napravljeni leta 1972. Do leta 1986, ko je bila opravljena prva uspešna presaditev ledvice umrle osebe, je bilo presajenih skupno 43 ledvic živih dajalcev. Celotno število opravljenih presaditev ledvic in glede na izvor ledvice v Sloveniji po letih je prikazano na slikah 1–3.

Čakalna lista bolnikov za transplantacijo ledvice umrle osebe se je vsako leto spreminjala, kar je bilo odvisno predvsem od števila bolnikov na nadomestnem zdravljenju. Tudi pri nas smo opažali



Sl. 3. Število presaditev ledvice umrlega dajalca od 1986–1995 v Republiki Sloveniji.

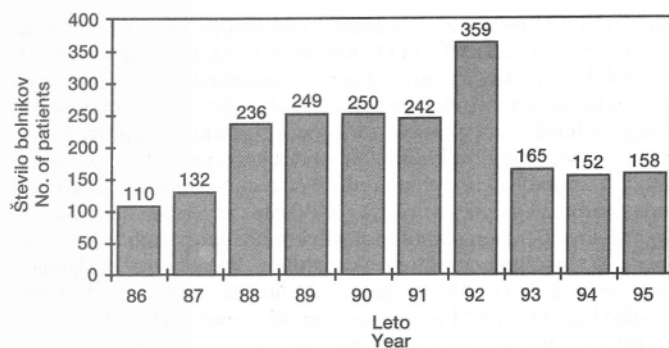
Fig. 3. Number of cadaveric kidney transplantations from 1986–1995 in Republic Slovenia.

porast bolnikov na dializi, ki je bil večji od porasta števila bolnikov na čakalni listi. To je posledica hitrega porasta novih bolnikov in majhnega števila presaditev. Na sliki 4 so prikazani bolniki na čakalni listi po letih. Zmanjšanja števila bolnikov leta 1993 ni mogoče v celoti razložiti: eden od verjetnih razlogov je dolga doba od vključitve in drugo velik upad števila presaditev. V Eurotransplantu je bilo leta 1994 na čakalni listi 12.709 bolnikov, povprečna čakalna doba je 2,1 leta. Na čakalnih listih po svetu vedno bolj narašča število bolnikov, število presaditev pa je bolj ali manj konstantno. Podobno je tudi v državah, ki so vključene v Eurotransplant (sl. 5). V Sloveniji je bilo leta 1994 na čakalni listi 152 bolnikov, 67% jih je bilo na čakalni listi več kot tri leta. To je čas, ki je v večini centrov po Evropi določen kot zgornji sprejemljiv čas za presaditev ledvice. Razporeditev čakajočih po starosti in spolu v Sloveniji leta 1995 je na sliki 6.

Uspešnost presaditev v Sloveniji kaže slika 7 in so primerljive z rezultati v drugih centrih po svetu. Petletno preživetje presajene ledvice živega dajalca v ZDA je 82%, presajene ledvice umrlega dajalca pa 68%, v Evropi je to 82% oz. 80% (2, 4). Ob tem je pomembno dejstvo, da se je z uvedbo novih imunosupresivnih zdravil za zdravljenje zavrnitvenih reakcij izboljšalo preživetje v prvem obdobju po presaditvi, ni pa se bistveno povečalo dolgoročno preživetje. 50% preživetje presadkov umrlih dajalcev je 12 let in presadkov živih dajalcev 18 let (5).

Izbor dajalcev ledvice

Glede na dajalce ledvic delimo presaditve na presaditev ledvice živega dajalca (LRD) in presaditev ledvice umrlega dajalca. Med obema vrstama obstajajo zelo pomembne razlike. Razmerje med obema je v različnih predelih sveta različno. V Evropi znaša odstotek živih dajalcev od 0 do 74%, v ZDA pa ca. 30% presajenih ledvic (2). Kot je razvidno iz slik 2 in 3, je v Sloveniji v skupnem seštevku vseh presaditev to razmerje 47,4% ledvic živih dajalcev, razmerje v posameznih letih se je spreminjalo v prid presadkom umrlih dajalcev. Uporaba ledvic živih dajalcev je opravičena iz treh razlogov: boljše preživetje presadka v primerjavi z ledvico umrlega dajalca, kar ob uporabi ciklosporina ni več tako izrazito; presaditev je možno opraviti v optimalnem času, kar omogoča dobro pripravo prejemnika in dajalca in planirano operacijo; kronično pomanjkanje ledvic umrlega dajalca in naraščajoča potreba po presajanju ledvic. S povečevanjem učinkovitosti imunosupresije se vedno bolj povečuje tudi presajanje ledvic živih nesorodniških dajalcev, predvsem zakonskih partnerjev. Osnovni pogoj za živega dajalca ledvice je, da je starejši od 18 in mlajši od 70 let, da je v dobri psihofizični kondiciji in nima znakov za organsko in funkcionalno bolezen. Potrebne so natančne klinične preiskave in pregledi.



Sl. 4. Število bolnikov na čakalni listi za ledvico po letih od 1986–1995.

Fig. 4. Number of patients on kidney waiting list from 1986–1995.

Poleg tega mora biti dajalec poučen tudi o še najmanjšem tveganju. Kot so pokazale številne analize, dajalstvo ledvice za živega dajalca ne predstavlja večje nevarnosti (6). Tudi v Sloveniji smo analizirali 66 živih dajalcev ledvic v obdobju 16 let in ugotovili statistično pomemben porast serumskega kreatinina, ki pa klinično ni bil pomemben, in porast krvnega tlaka pri 6,3% dajalcev (7). Kontraindikacije za žive dajalce ledvic so prikazane v tabeli 1 (8).

Tab. 1. Kontraindikacije za darovanje ledvice živega dajalca.

Tab. 1. Contraindications for kidney donation by LRD.

Starost več kot 65 let (odvisno od centra)
Napredovala hipertenzija
Sladkorna bolezen
Aktivna okužba
Ledvična bolezen
– sečni kamni
– zmanjšana ledvična funkcija
– mikrohematurija
– proteinurija
Urološke nepravilnosti
Družinska anamneza
– avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic
– sladkorna bolezen pri obeh starših
– hereditarni glomerulonefritis
– sistemski lupus eritematosus

Presajanje ledvic umrlih dajalcev narašča. Še vedno je v mnogih deželah problematična razlaga možganske smrti in razpoznava potencialnega dajalca. Največ tovrstnih presaditev je v deželah, kjer so razvili sistem aktivnega pristopa v razpoznavanju takih dajalcev, med katerimi je najbolj uspešna Španija. Merila za tovrstne dajalce prikazuje tabela 2 (8).

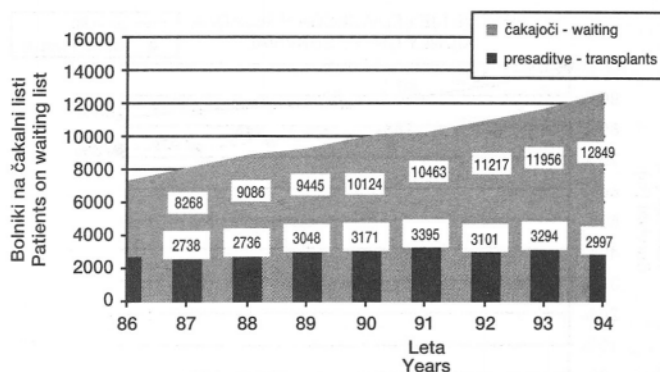
Tab. 2. Merila za izbiro mogočega umrlega dajalca ledvice.

Tab. 2. Criteria for potential cadaveric kidney donor.

Starost manj kot 65 let
Negativna anamneza o
– zvišanem krvnem tlaku
– sladkorni bolezni
– generalizirani bakterijski ali virusni okužbi
Normalen izvid seča
Normalen ultrazvok ledvic
Preterminalna diureza več kot 0,5 ml/kg telesne teže/h
Normalni ali blago povišani dušični retenti (kreatinin <300 µmol/l)
Negativne serološke preiskave za
– HBsAg, HIV, hepatitis C

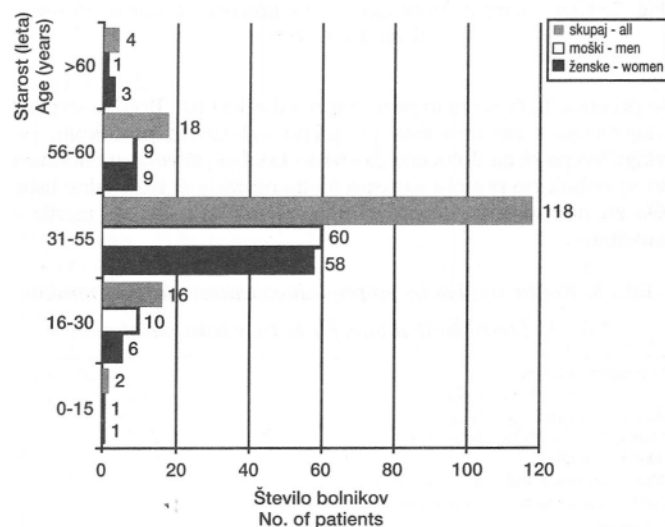
Izbor prejemnikov ledvice

Pri prejemniku je eden zelo pomembnih kriterijev za presaditev ledvice osnovna ledvična bolezen, ki je privedla do končne odpovedi ledvic. V svetu je to v 40% kronični glomerulonefritis,



Sl. 5. Dinamika bolnikov na čakalni listi za ledvico in presaditev ledvic v Eurotransplantu od 1986–1994.

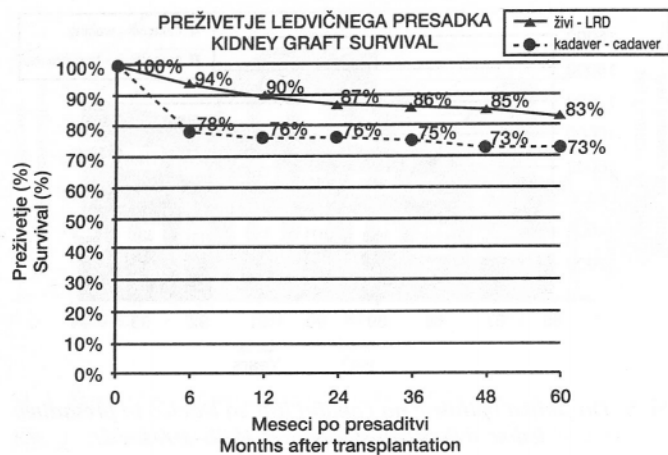
Fig. 5. Dynamic of kidney waiting list and kidney transplants in Eurotransplant from 1986–1994.



Sl. 6. Bolniki po starosti in spolu na čakalni listi za ledvico v Sloveniji 1995.

Fig. 6. Patients on kidney waiting list by sex and age in Slovenia in 1995.

temu sledijo kronični pielonefritis, nefroskleroza, policistična bolezen ledvic in analgetična nefropatija (9). V Sloveniji je vzrok za končno odpoved ledvic pri dializni populaciji v 26,7% kronični glomerulonefritis, 12,9% analgetična nefropatija, 10,8% kronični pielonefritis in diabetična nefropatija v 7,9% (3). Določene bolezni imajo zelo veliko ponovljivost tudi na presajenih ledvicah in zato predstavljajo absolutno ali relativno kontraindikacijo za presaditev. V prvo skupino sodi primarna oksaloza, v drugo skupino pa fokalna glomeruloskleroza in amiloidoza, kjer naj bi se ne opravila presaditev ledvice živega dajalca. Tak pristop velja zaenkrat v Sloveniji. V deželah z istočasno razvitim presajanjem jeter je možno pri primarni oksalozi presaditi ledvico in jeter istočasno. Na Švedskem pa presajajo bolnikom s fokalno glomeruloskleroza tudi ledvice živih dajalcev (9). Ostali kriteriji, ki pri prejemnikih omejujejo sposobnost za presaditev ledvice in s tem tudi vključitev v čakalno listo, so prikazane v tabeli 3. Glede starosti so kriteriji različni. Največ centrov zagovarja starost med več kot pet let in manj kot 65 let, pri nas je zgornja meja trenutno 55 let. Zgornja meja se v posameznih deželah povišuje, kar je odvisno tudi od števila ledvic umrlih dajalcev, ki so na razpolago (6). Presaditev ledvice je možna šele po tem, ko je bolnik že vključen v program nadomestnega zdravljenja s hemodializo ali CAPD. Presaditve pred začetkom tega zdravljenja se izvajajo le v redkih centrih, in



Sl. 7. Preživetje presajene ledvice živega in umrlega dajalca v Sloveniji v obdobju od 1970-1995.

Fig. 7. Graft survival from LRD and cadaveric donor in Slovenia from 1970-1995.

to pri otrocih, če so za to primerni živi dajalci (10). Bolniki so pred vključitvijo v čakalno listo po točno izdelanem protokolu, po vključitvi pa se na določena časovna obdobja preverja sposobnost in se bolnik po potrebi začasno ali trajno izključi iz čakalne liste. Ob znanem dajalcu o najboljšem prejemniku odločajo merila v tabeli 4.

Tab. 3. Kontraindikacije za presaditev ledvice pri prejemnikih.

Tab. 3. Contraindications for kidney transplantation.

Sistemska bolezen
– primarna oksaloza
Zloraba zdravil ali alkohola
Starost več kot 60 let (meja je različna)
Aktivna okužba
Malignom (manj kot 4 leta po resekciji)
Hud sekundarni hiperparatiroidizem
Jetrna okvara
Srčno-žilne bolezni
– huda disfunkcija levega prekata
– koronarna bolezen
Urološke nenormalnosti
– refluks ali neurogeni mehur

Tab. 4. Izbor dajalca in prejemnika.

Tab. 4. Matching of donor and recipient.

Skladnost v krvnih skupinah
Negativni navzkrižni poskus (cross match)
Čim boljše HLA-skladnost
Skladnost v starosti
Stopnja imunizacije
Čas na čakalni listi

Imunosupresivno zdravljenje

Pri presaditvi ledvic, kot tudi pri vseh ostalih presaditvah je zaradi histokompatibilnostnih razlik med dajalcem in prejemnikom ledvice potrebno zdravljenje z imunosupresivnimi sredstvi. Imunski odziv na presajeno ledvico je najizrazitejši prve tri mesece. V tem obdobju je intenzivnost in pogostnost zavrnitvenih reakcij največja. Imunosupresivna sredstva preprečujejo zavrnitve z zaviranjem imunskega odziva na različnih stopnjah. Danes poznana imunosupresivna zdravila so precej nespecifična in jih mora bolnik jemati od same presaditve naprej in nato ves čas delovanja presadka. V to skupino sodijo azatioprin (Imuran®), glukokortikoidi (Medrol®, Pronison®) in ciklosporin (Sandimmun®), ki so že uveljavljeni in jih uporabljajo v večini centrov za presajanje po svetu (5). Leta 1986

smo tudi v Sloveniji uvedli enoten imunosupresivni protokol, ki zajema vsa tri zdravila (11). Ker imajo vsa tri sredstva veliko stranskih učinkov, se uporabljajo v kombinaciji. To omogoča enako učinkovitost imunske supresije ob nižjih odmerkih posameznega zdravila, kar pomeni tudi manj stranskih učinkov. Ker je potreba po zdravljenju z daljšanjem obdobja po presaditvi manjša, je možno uporabljati le dve zdravili ali celo eno samo, kar je odvisno od posameznega prejemnika. Prizadevanja so usmerjena na iskanje še bolj specifičnih in manj škodljivih imunosupresivnih sredstev, ki bodo še izboljšala preživetje presadkov in kakovost življenja s presajeno ledvico. Med temi se v klinični uporabi vedno bolj uveljavljata FK 506 (Tacrolimus®) in Mycophenolat mofetil (Cell-Sept®). FK 506 je zelo učinkovito imunosupresivno zdravilo, ki se uporablja predvsem pri presaditvi jeter, vendar je njegov učinek za preprečitev zavrnitvene reakcije v začetnem obdobju tudi po presaditvi ledvice dober (12). Ima podoben princip delovanja kot ciklosporin, ima pa tudi podoben obseg toksičnosti, kot je hipertenzija, akutna ledvična odpoved ipd. Uporaben je predvsem pri bolnikih s ponavljajočimi se ali rezistentnimi zavrnitvenimi epizodami ob ciklosporinu. Mycophenolat mofetil inhibira limfocite s preprečevanjem sinteze purinov, ni nefrotoksičen in ima manj zaviralni učinek na kostni mozeg kot azatioprin. Uporablja se kot nadomestek za azatioprin pri vzdrževalni terapiji (13). Poleg novih zdravil za imunosupresijo so že dosedanja doživela izboljšave. Ciklosporin je sedaj v obliki mikroemulzije (Sandimmun Neoral®), ki ima boljše farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti. Posledica tega so manjše spremembe v absorpciji in s tem možnost stabilnejšega vzdrževanja minimalne koncentracije učinkovine v stanju ravnovesja v krvi (through level) pri posameznem bolniku. Tudi ta preparat je pri nas že široko uporabljan. Če kljub tem zdravilom pride do akutne celične zavrnitvene reakcije, jo zdravimo z glukokortikoidi v visokih odmerkih (250 do 1000 mg tri dni), antilimfocitnim globulinom (ATG, ALG) in/ali monoklonskimi protitelesi (OKT3) (8, 14). Z OKT3 lahko ozdravimo 95% prvih zavrnitvenih reakcij in 75% na steroide rezistentnih reakcij (15, 16). Ker imajo vsa ta sredstva veliko stranskih učinkov, moramo akutno celično zavrnitveno reakcijo potrditi s histološkim pregledom vzorca presajene ledvice, ki ga dobimo z ledvično biopsijo (17, 18). Novejša imunosupresivna zdravila so bolj specifična, uspešnost presaditev tudi ob manjši histokompatibilnosti je boljše, manj je zapletov. Poleg neposrednih stranskih učinkov (ciklosporinska toksičnost, supresija kostnega mozga ipd.) pride zaradi zavrtga imunskega odgovora do okužb, ki so eden izmed treh glavnih vzrokov smrti pri bolnikih s presajeno ledvico (poleg srčno-žilnih bolezni in hepatitisa). 50% je okužb z virusi, med katerimi je najpogostejša okužba s citomegalovirusom, 30% z bakterijami in 3% z glivami. Vrsta okužbe je odvisna tudi od obdobja po presaditvi, najbolj kritičnih je prvih šest mesecev (8, 19).

Zapleti ob presaditvi ledvice

Obstaja cela vrsta tehničnih zapletov, ki so vezani na samo presaditev in najzgodnejše obdobje po njej. Reševanje teh zapletov je v pristojnosti kirurgov in so obdelani v drugem prispevku. Med zapleti, ki nastopajo neposredno po presaditvi, je najbolj pogosta akutna tubulna nekroza, ki je posledica ishemije ledvice. Išemija je lahko »hladna«, to je čas od odvzema ledvic in perfuzije oz. ohladike do vsaditve. Ta je problematičen pri ledvicah umrlih dajalcev in lahko traja največ do 36, izjemoma 48 ur. Čim krajši je ta čas, tem manjša je verjetnost zapletov po presaditvi. Drugi je čas »tope« ishemije ali čas anastomoze, ki je potreben za zašitje anastomoze med renalno arterijo presadka in eno od arterij prejemnika.

Drugi pomemben zaplet je akutna zavrnitvena reakcija, ki ima celično sestavino (celična zavrnitev) in humoralni mehanizem, ki se kaže predvsem s prizadetostjo žilja (žilna zavrnitev). Zdravljenje je učinkovito, vendar manj in s slabšo prognozo, če prevladuje

žilna zavrtnitev. Pojavlja se med petim dnevom in tretjim mesecem, lahko pa tudi še deset let po presaditvi (8). Bolj pomembni so zapleti v zvezi z imunosupresivnim zdravljenjem, med katerimi so na prvem mestu okužbe, ki so z odmikom od presaditve v mesecih ali letih vse redkejšje. Omeniti je treba predvsem t.i. oportunistične okužbe, kjer so povzročitelji sicer normalno prisotni in se zaradi oslabiljene imunske sposobnosti neustrezno aktivirajo. Od ostalih zapletov so pomembni še zvišan krvni tlak, ki se pojavi pri 50 do 60%, ateroskleroza ter posledična možganska kap ali miokardni infarkt. Nekoliko redkejši, vendar ne bistveno manj pomembni so avaskularna nekroza in osteoporoza, malignomi, katerih incidenca je 5 do 6% (najpogostejši je Kaposijev sarkom), ter ponovitev osnovne bolezni ledvic na presajeni ledvici (8). Pri 5 do 10% bolnikov se razvije tudi sladkorna bolezen.

Kakovost življenja po presaditvi ledvice

Presaditev ledvice pomeni pri bolniku, ki je bil zaradi končne odpovedi ledvic vezan na eno od ostalih metod nadomestnega zdravljenja, bistveno izboljšanje kakovosti življenja, ki zajema različna področja: prehrano, sposobnost za delo, družinska razmerja in ekonomsko stanje. Kadar pa presaditev ledvice ni uspešna ali če poteka s številnimi zapleti, se bolnikovo zdravje lahko trajno poslabša ali privede celo do smrti.

Če je presaditev uspešna, je za prejemnika in dolgoročno preživetje presadka izredno pomembno, da redno uživa predpisana imunosupresivna in druga zdravila, da se opazuje in pri vsakem odstopanju od običajnega poišče zdravniški nasvet. Sodelovanje bolnika po presaditvi je izredno pomembno. Eden od razlogov, da bolnik ni vključen v čakalno listo, je lahko njegovo slabo sodelovanje v času prejšnjega zdravljenja. Prejemnike redno kontroliramo v ambulanti v razmikih od enega do treh mesecev, ker lahko kljub dobremu subjektivnemu počutju neopazno pride do zapletov (zavrtnitev).

Kakovost življenja vključuje tako objektivna merila kot subjektivno doživljanje zdravstvenega stanja. Rehabilitacija je odvisna od zdravstvenega stanja bolnika, pa tudi od družbenega okolja ter bolnikovega psihičnega stanja, želja in ambicij. Rehabilitacija po presaditvi je bistveno boljša kot v času zdravljenja s hemodializo, vendar velikokrat ne tako dobra, kot je dobro delovanje presadka. Pogostokrat se bolnik boji za vsakodnevno koncentracijo serumskega kreatinina. Na stopnjo rehabilitacije vplivajo družinski člani in zdravstveno osebje ter ljudje iz bolnikove bližnje okolice.

V razvitih deželah je po presaditvi dobro rehabilitirana približno polovica prejemnikov, in to do stanja, kot je bilo pred boleznijo. Stopnja zaposlenosti je v teh deželah velika, mnogi ostanejo zaposleni, nekateri pa se celo ponovno zaposlijo. Pri nas je zaposlenost bolnikov s presajeno ledvico dokaj nizka.

Po presaditvi se reprodukcijska funkcija po navadi izboljša. Če je delovanje presadka dobro in ni pomembne proteinurije ter zvišanega krvnega tlaka, je ob skrbnem vodenju možna donositev normalnega zdravega otroka brez večje nevarnosti za poslabšanje delovanja presadka (8, 20, 21). Kriteriji za nosečnost pri prejemnicah presajene ledvice so naštet v tabeli 5.

Ekonomski vidiki presaditev ledvic

Poleg vseh ostalih prednosti, ki jih ima presaditev ledvice kot oblika zdravljenja, je treba ob koncu omeniti tudi ekonomski vidik, ki postaja posebno v zahodnem razvitem svetu pomemben element, ki vpliva na obseg presajanja. Bolniki s končno odpovedjo ledvic so vezani na nadomestno zdravljenje vse življenje. Cena bolnišnične dialize za eno leto se giblje od 23.500 USD (Michigan) do 45.900 USD (Oslo), v Sloveniji povprečno ca. 36.000 USD. Presaditev ledvice, vključno z odvzemom, stane v Baskiji v Španiji 40.800 USD, prvo leto po presaditvi je 10.100 USD, kumulativno po petih letih pa 72.500 USD. Primerjalno stane

Tab. 5. Merila za nosečnost pri prejemnicah presajene ledvice.

Tab. 5. Criteria for pregnancy after kidney transplantation.

Dobro splošno počutje dve leti po presaditvi
Minimalna proteinurija
Brez pomembne hipertenzije
Brez znakov zavrtnite
Serumski kreatinin <200 µmol/l
Kortikosteroidi <15 mg dnevno
Azatioprin <2 mg/kg dnevno
Raven ciklosporina 100–200 ng/ml

hemodializa 37.700 USD, kumulativno po petih letih 171.700 USD. To pomeni, da je prihranek skoraj 60%. V Sloveniji je presaditev 34.300 USD, po prvem letu 9.300 USD. Cena presaditve in vsakega leta zdravljenja kasneje je odvisna tudi od števila opravljenih presaditev, ker se na ta način skupni stroški razporedijo na vse opravljene presaditve. V splošnem velja, da v prvem letu po presaditvi ni razlike v stroških v primerjavi z enoletnim zdravljenjem s hemodializo, v naslednjih pa cena ne bi smela preseči 10 do 15% stroškov hemodializnega zdravljenja.

Zaključek

Presaditev ledvice je višja stopnja nadomestnega zdravljenja končne odpovedi ledvic, ki omogoča dializnim bolnikom boljšo kakovost življenja v veliki večini primerov. Klinični potek po presaditvi je še povezan z nekaterimi omejitvami in rednim zdravljenjem. Pomemben vpliv imajo imunološki dejavniki in vsaka neuspešna presaditev zmanjša bolnikove možnosti za novo presaditev. Eden od pomembnih prognostičnih dejavnikov za delovanje presadka je normalen krvni tlak. Skrbno vodenje bolnikov s presajeno ledvico je najboljšje preprečevanje vseh zapletov, ki se bodo tudi v bodoče pojavljali v kliničnem poteku po ledvični presaditvi.

Trenutno stanje presajanja ledvic v Sloveniji je izredno slabo. V zadnjih treh letih je prišlo do velikega zmanjšanja števila presaditev. Če k strokovnim kriterijem, ki govorijo v prid tovrstnega zdravljenja, prištejemo še ekonomske, je povsem nerazumljivo, da so bila vsa dosedanja prizadevanja za povečanje števila presaditev v Sloveniji neuspešna. Odziva ni bilo ne na posameznih strokovnih ravneh. Če bi se sredstva, ki se za nadomestno zdravljenje prihranijo pri presaditvi, vsaj nekaj let preusmerila v organizacijsko-strokovni razvoj presaditev, bi lahko dosegli potrebno raven presaditev ledvic. S tem bi mnogim bolnikom omogočili boljšo kakovost življenja, ostalim pa ustrezno nadomestno zdravljenje z drugimi metodami.

Literatura

- Luzar S. Zgodovina novodobnega presajanja organov, sedanje stanje in razvoj. Med Razgl 1988; 27: Suppl 3: 291–387.
- Geerlings W, Tufveson G, Ehrich JHH et al. Report on management of renal failure in Europe, XXIII. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: Suppl 1: 6–25.
- Malovrh M, Kandus A, Ponikvar R, Premru V, Koselj M, Kveder R. The incidence and etiology of chronic renal failure in the Republic Slovenia. Transplant Proc 1992; 24: 1857–8.
- Held PJ, Port FK, Webb RL et al. Renal transplantation. Access and outcomes. Am J Kidney Dis 1994; 24: Suppl 2: S96–S111.
- Isoniemi HM, Ahonen J, Tikkanen MJ et al. Long-term consequences of different immunosuppressive regimens for renal allografts. Transplantation 1993; 55: 494–9.
- Čizman B, Drinovec J, Kandus A et al. Presaditev ledvice živega dajalca. Med Razgl 1988; 27: Suppl 3: 455–63.
- Drinovec J, Malovrh M, Kandus A et al. Follow up of donors in living related renal transplantation. Transplant Proc 1987; 19: 3645–6.
- Buturović-Ponikvar J. Presaditev ledvic. In: Kocijančič A, Mrevlje F eds. Interna medicina. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1993: 817–25.
- Hirata M, Terasaki PI. The long-term effect of primary disease on cadaveric-donor renal transplant recipient. In: Terasaki P, Cecka A eds. Clinical transplants. UCLA Tissue typing laboratory. Los Angeles, 1993: 485–98.

10. Laine J, Holmberg C, Salmela K et al. Renal transplantation in children with emphasis on young patients. *Pediatr Nephrol* 1993; 8: 313-9.
11. Drinovec J, Čižman B, Kandus A, Malovrh M. Ciklosporin. *Zdrav Vestn* 1989; 58: 81-7.
12. Schleibner S, Krauss M, Wagner K et al. FK 506 versus cyclosporin in the prevention of renal allograft rejection - European pilot study: six-week results. *Transpl Int* 1995; 8: 86-90.
13. European Mycophenolate mofetil cooperative study group. Placebo-controlled study of Mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-28.
14. Kandus A, Malovrh M, Čižman B, Bren A, Drinovec J. Imunosupresivno preprečevanje zavrnitve presajene ledvice. *Med Razgl* 1988; 27: Suppl 3: 487-97.
15. Drinovec J, Kandus A, Malovrh M, Varl J, Bren A, Čižman B. Mjesto muromonab CD3 kod transplantacije organa. In: Sokolić J, Sutlić Ž, Biočina B eds. *Transplantacija organa II*. Zagreb: Medicinska akademija Hrvatske, 1990: 149-53.
16. Varl J, Malovrh M, Kandus A, Čižman B, Bren A, Drinovec J. Treatment of resistant acute allograft rejection with monoclonal antibodies OKT3. *Period Biol* 1990; 92: Suppl 3: 53-3.
17. Malovrh M, Drinovec J, Kandus A et al. The value of needle renal allograft biopsy. *Transpl Proc* 1988; 20: 597-8.
18. Malovrh M, Kandus A, Drinovec J, Bren A, Čižman B. Pomen biopsije pri vodenju bolnikov s presajeno ledvico. *Med Razgl* 1988; 27: Suppl 3: 471-6.
19. Buturović-Ponikvar J, Kandus A, Malovrh M, Ponikvar R, Kveder R. Ganciclovir treatment for cytomegalovirus infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1992; 24: 1921-3.
20. Salmela K, Kyllonen L, Holmberg C, Gronhagen-Riska C. Impaired renal function after pregnancy in renal transplants recipients. *Transplantation* 1993; 56: 1372-5.
21. Drinovec J, Čižman B, Kandus A, Malovrh M, Gostiša A. Klinični potek po presaditvi ledvice. *Med Razgl* 1988; 27: Suppl 3: 443-54.

Pregledni prispevek/Reviewarticle

KIRURGIJA PRESADITVE LEDVIC

SURGERY OF KIDNEY TRANSPLANTATION

Bojan Tršinar

Urološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-13, sprejeto 1996-04-11; ZDRAV VESTN 1996; 65: 221-4

Ključne besede: ledvica; presaditev; kirurgija**Key words:** kidney; transplantation; surgery

Izvleček – V članku je opisana kirurška tehnika odvzema ledvice iz živega in mrtvega dajalca, kakor tudi njena vsaditev v prejemnika. Med najpogostejšimi urološkimi zapleti sta omenjeni stenoza sečevoda in urinska fistula. Stenoza transplantirane arterije je najpogostejša med žilnimi zapleti. Pri 2% transplantiranih bolnikov ugotovimo pomembno limfokelo.

Abstract – Surgical aspects of nephrectomy from the living and cadaver kidney donor and the operative techniques of kidney transplantation in the recipient are described. The most frequent urological complications are stenosis of the ureter and the urinary leak at the ureterovesical anastomosis. The incidence of stenosis of the transplant renal artery is the highest among the vascular complications. In 2% of patients with the transplantation of kidney the lymphocele is found.

Uvod

Prvo presaditev ledvice je napravil leta 1936 Voronoy, ko je presadil ledvico iz mrtvega dajalca bolnici z akutno ledvično odpovedjo zaradi zastrupitve z živim srebrom; bolnica je umrla 48 ur po presaditvi.

Leta 1945 so Lansteiner, Hufnagel in Hume anastomozirali žile ledvice umrlega dajalca na radialno arterijo in cefalično veno bolnika z akutno ledvično odpovedjo.

Leta 1954 je Murray s sodelavci izvedel prvo uspešno presaditev ledvice med enojajčnima dvojčkama, pri čemer je uporabil retroperitonealni iliakalni pristop.

Leta 1955 je Hume operiral 9 bolnikov s končno odpovedjo ledvic, ki so prejeli ledvice od umrlih dajalcev; ena od teh ledvic je delovala 5 mesecev in pol pri prejemniku brez imunosupresije (1). Leta 1970 je bila prva uspešna presaditev ledvice iz živega dajalca tudi v Sloveniji. Prvo kadaverično ledvično presaditev smo izvedli leta 1986. Do sedaj je bilo opravljenih pri nas 251 presaditev ledvice, od tega 131 od mrtvega in 120 od živega dajalca.

Namen tega prispevka je opisati kirurški poseg odvzema ledvice iz živega oz. mrtvega dajalca, kakor tudi njeno vsaditev v prejemnika. Prav tako bomo prikazali različne urološke in žilne zaplete pri ledvični presaditvi, njihovo preprečevanje, diagnostiko in zdravljenje.

Odvzem ledvice

Ledvico lahko odvezamo umrli osebi ali živemu dajalcu.

Živi dajalec

Praviloma odvezamo levo ledvico, ker ima daljšo ledvično veno in ker levo ledvico presadimo v desno iliakalno kotanjo, kjer je bolj povrhna lega iliakalne vene ugodnejša za presaditev. Ledvico si prikažemo skozi lumbotomijo. Preparacija ledvice mora biti nežna, da se izognemo mehničnim poškodbam organa. Zaradi prekrvitve sečevoda moramo pustiti maščevje ob pielonu. Sečevod prekinemo skupaj z okolnim tkivom čim nižje. V celoti

izprepariramo tudi ledvično arterijo in veno. Ko je prejemnik v sosednji operacijski sobi pripravljen na presaditev organa, podvezemo in prekinemo najprej arterijo in nato še veno dajalca.

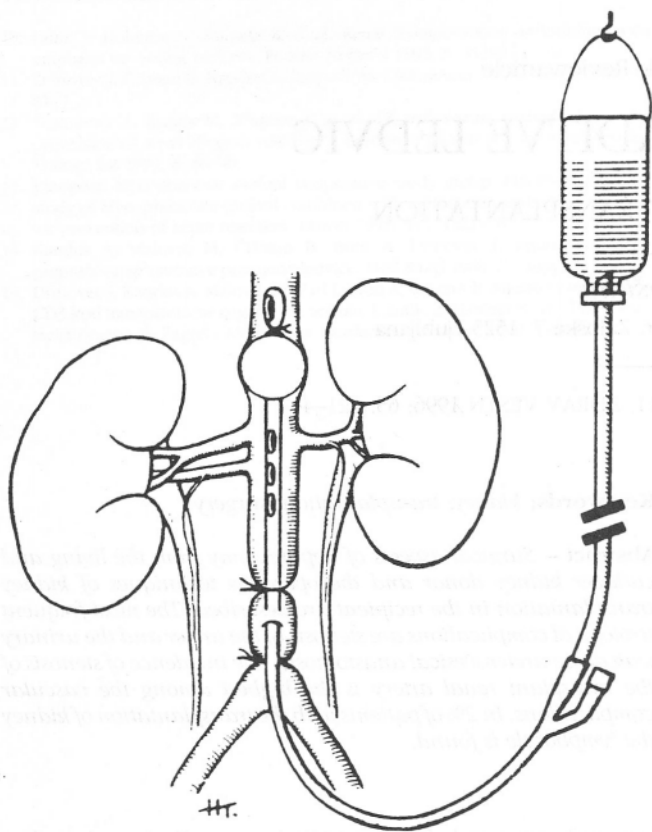
Odstranjeno ledvico položimo v posodo z na 4°C ohlajeno fiziološko raztopino. Nato začnemo s perfuzijo ledvice. Izvedemo jo tako, da v ledvično arterijo vstavimo kanilo, skozi katero priteka enako ohlajena Euro-Collinsova raztopina. Perfuzija traja 4–6 minut. Ob koncu perfuzije izteka iz ledvične vene bistra tekočina. Primerno ohlajena in dobro izprana ledvica je pripravljena za takojšnjo presaditev (2).

Mrtvi dajalec

Obe ledvici odstranimo skozi mediano laparatomijo od ksifoida do simfize. Rez podaljšamo subkostalno na obe strani. Najprej si sprepariramo distalni del trebušne aorte in vene kave, ki ju tik nad razcepiščem podvezemo. Nato uvedemo proksimalno od ligature v aorto kateter, ki ga poprej podvezemo distalno od balona, proksimalno pa napravimo tri dodatne odprtine. Kateter uvedemo tako, da balon zapre lumen aorte nad ledvičnima arterijama (sl. 1). Skozi kateter priteka na 4°C ohlajena Euro-Collinsova raztopina. Istočasno aspiriramo venozno kri iz vene kave. Ledvici se ohladita v 3–5 minutah pod 10°C. Nato odstranimo obe ledvici skupaj z okolnim maščevjem, nadledvičnima žlezama, z delom trebušne aorte in spodnje vene kave, z obema ledvičnima arterijama in venama ter obema sečevodoma. Pred tem moramo prekiniti obe arteriji mezenteriki in arterijo celiako ter dvigniti iz trebušne votline ozko in debelo črevo.

Nato položimo ledvici v posodo z ledeno fiziološko ali Euro-Collinsovo raztopino. Ledvici ločimo tako, da vzdolžno prekinemo ostanke aorte in spodnje vene kave. Nato prebrizgamo vsako ledvično arterijo in odstranimo odvečno okolno mastno tkivo. Predela hilusa ne prepariramo, da ne okvarimo prekrvitve sečevoda (3) (sl. 2).

Na koncu damo vsako ledvico v sterilno plastično vrečko s hladno Euro-Collinsovo raztopino. To vrečko položimo v drugo vrečko, v kateri je led. Vse skupaj položimo skupaj z dodatkom ledu v hladilno torbo. Za tipizacijo tkiv še dodamo del vranice in



Sl. 1. Spiranje ledvic umrlega dajalca s hladno Euro-Collinsovo raztopino. V trebušno aorto je vstavljen Foley kateter, ki ima tri dodatne odprtine in je pod vrhom podvezan. Balon katetra zapira aorto nad ledvičnima arterijama.

Fig. 1. The perfusion of cadaver donor kidneys with cold Euro-Collins solution. A Foley catheter, closed at the tip by the ligation with three openings, is inserted in the aorta with the balloon placed above the renal arteries.

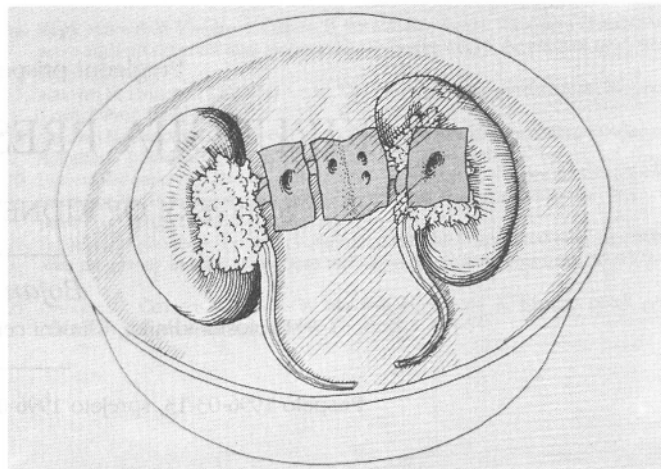
bezgavke. Tako pripravljeni ledvici lahko hranimo 24 ur, dokler ju ne vsadimo v primernega prejemnika.

Vsaditev ledvice

Vsaditev poteka enako z ledvico živega ali mrtvega dajalca. Pri operaciji moramo natančno podvezati tudi najtanjše krvne in limfne žile, saj je bolnik na kronični dializi nagnjen h krvavitvam in k nastanku limfocele.

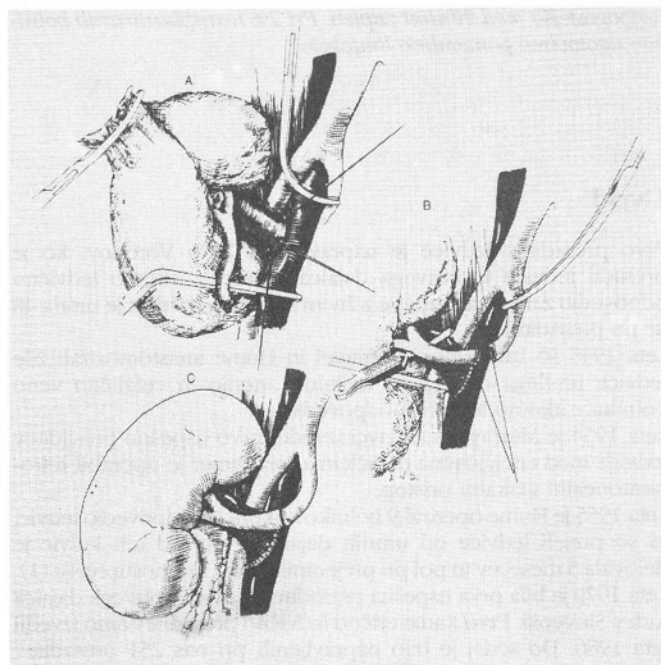
Levo ledvico vsadimo v desno iliakalno kotanjo in obratno. Napravimo desni ali levi paraingvinalni rez kože, podkožja, fascije in mišic. Rez poteka lateralno kranialno proti rebrenemu loku. Pri ženski prekinemo ligamentum rotundum, pri moškem pa pomaknemo semensko povesmo lateralno. Peritonealno vsebino odriremo medialno. Nato si sprepariramo skupno zunanjo in notranjo iliakalno arterijo. Notranjo iliakalno arterijo distalno ligiramo in prekinemo. Sledi še preparacija iliakalnega venoznega ožila, pri čemer podvežemo notranjo iliakalno veno in vse ostale vene, ki se vlivajo v ta predel, da izoliramo zunanjo iliakalno veno in tako olajšamo venosko anastomozo.

Nato napravimo anastomozo med ledvično veno dajalca in zunanjo iliakalno veno prejemnika (terminolateralna anastomoza). Ledvično arterijo všijemo terminoterminalno na notranjo iliakalno arterijo ali pa na zunanjo iliakalno arterijo (terminolateralna anastomoza) (sl. 3). Ledvica se po anastomoziranju žil takoj razbarva in kmalu začne izločati urin.



Sl. 2. Ledvici umrlega dajalca v posodi s hladno Euro-Collinsovo raztopino, pripravljeni za kasnejšo presaditev.

Fig. 2. Cadaver donor kidneys in the cold Euro-Collins solution, ready for the further implantation.



Sl. 3. A – ledvično veno dajalca všijemo v zunanjo iliakalno veno prejemnika; B – ledvično arterijo dajalca anastomoziramo z notranjo iliakalno arterijo prejemnika; C – končani venozna in arterijska anastomoza.

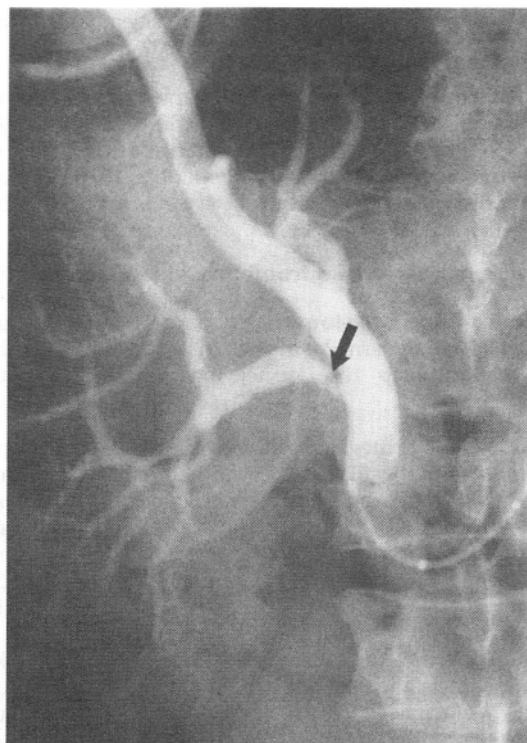
Fig. 3. A – the donor renal vein is anastomosed to the recipient external iliac vein; B – the donor renal artery is anastomosed to the recipient internal iliac artery; C – the completed venous and arterial anastomoses.

Sečevod všijemo na prednjo stran sečnega mehurja. Sečevod mora biti dobro prekrvjen, anastomoza pa nepropustna za vodo, antirefluksna in brez ovire v odtoku urina. Naredimo kratko vzdolžno incizijo mišice mehurja do sluznice, slednjo distalno odpremo v dolžini nekaj milimetrov, zašijemo konec sečevoda na odprtino v sluznici, nato pa čez sečevod našijemo še mišico mehurja. V sečevod običajno vstavimo notranji kateter. Lahko pa uporabimo tudi sečevod prejemnika, ki ga anastomoziramo s pilonom presajene ledvice (4).



Sl. 4. Distalna stenoza sečevoda.

Fig. 4. Distal ureteric stenosis.



Sl. 5. Stenoza transplantirane ledvične arterije.

Fig. 5. Transplant renal artery stenosis.



Sl. 6. Tromboza transplantirane ledvične arterije.

Fig. 6. Transplant renal artery thrombosis.

Kirurški zapleti pri presaditvi ledvice

Ločimo urološke in žilne zaplete.

Urološki zapleti

Njihova pogostnost je od 3–15%. Odvisna je od prekrvitve sečevoda in reimplantacijske tehnike. Nižja je tudi pri živemu dajalcu. Najpogostejše pride do stenoze sečevoda na mestu anastomoze in urinske fistule (5).

Stenoza sečevoda se pojavi običajno v prvem letu po presaditvi ledvice. V približno 65% je stenoza organska, z okvaro ledvične funkcije, in zahteva invazivno zdravljenje (sl. 4). Ostale obstrukcije izginejo spontano, ker so največkrat posledica postoperativnega edema. Stenoza sečevoda prepoznamo z merjenjem diureze in kreatinina, predvsem pa s pomočjo ultrazvoka. Zdravimo jo najprej s perkutano antegradno balonsko dilatacijo (uspešnost okrog 70%) (6). V primeru neuspeha se odločimo za ureterovezikalno reimplantacijo, ki je uspešna v več kot 80%. Stenoza sečevoda preprečujemo s primerno kirurško tehniko in z uvajanjem ureteralnih notranjih katetrov.

Urinska fistula se vedno pojavi v prvem mesecu po presaditvi. Najpogostejša vzroka sta iztekanje urina na ureterovezikalni anastomozi in nekroza sečevoda. Vezikalne fistule so redke. Urinsko fistulo prepoznamo na enak način kot stenoza. Pri zdravljenju urinske fistule se najprej poslužimo minimalnega invazivnega posega – perkutane antegradne vstavitve ureteralnega katetra. V redkih primerih je potreben klasični operativni poseg (ponovna ureterovezikalna implantacija ali ureteroureteralna anastomoza z uporabo bolnikovega lastnega sečevoda). Tudi urinske fistule uspešno preprečimo z ureteralnimi katetri.

Žilni zapleti

So zelo redki, vendar nastanejo dokaj dramatično in imajo precejšnjo zbolewnost in tudi smrtnost.

Stenoza presajene arterije je najpogostejši žilni zaplet, ki ga običajno diagnosticiramo v prvem letu po presaditvi (7). Vzroki za stenoza so največkrat mehanični faktorji, z nesorazmerjem med obema koncema arterij in ateromatozne lezije arterije prejemnika. Stenoza je pogostejša pri presaditvi desne ledvice. Stenoza presajene arterije se največkrat kaže kot težko vodljiva hipertenzija. Pogostnost arterijske stenoze je okrog 5–10%. Potrdimo jo s pomočjo Dopplerja in angiografije (sl. 5). V zdravljenju stenoze arterije uporabljamo zdravila (30% uspešnost), perkutano transluminalno angioplastiko in različne kirurške metode (pre-

mostitev stenoze z venskim graftom ali z vstijem venske krpice) (8).

Arterijska tromboza je redek žilni zaplet (sl. 6). Največkrat nastane zaradi več renalnih arterij, tehničnih težav in arteriosklerotičnih sprememb na žili. Pogostnost arterijske tromboze je okrog 3% (2% v zgodnjem postoperativnem obdobju, 1% pa kasneje kot zaplet arterijske stenoze). Največkrat je treba napraviti nefrektomijo.

Enako velja tudi za **vensko trombozo**, ki je še redkejša (0,5%).

Dehiscenca žilne anastomoze se pojavlja v prvih urah po presaditvi kot sekundarna krvavitev. Pri zgodnjih krvavitvah je še možna rekonstrukcija žilja, kasneje pa je največkrat potrebna nefrektomija.

Limfokelo lahko prištevamo tudi med žilne zaplete. Retroperitonealni prostor okrog iliakalnih žil je namreč bogat z limfnimi žilami. V primeru, da pri preparaciji iliakalnega ožilja ne podvezemo limfnic dovolj natančno, bo limfa iztekala še dolgo časa v retroperitonealni prostor. Pri prepoznavi limfokel si pomagamo s primerjavo vrednosti kreatinina v serumu, urinu in v tekočini, ki izteka po drenu. Limfokela se pojavlja pri 2% bolnikov po presaditvi in lahko povzroči progresivno upadanje ledvične funkcije zaradi lokalne kompresije presejane ledvice in okolnih struktur. Limfocista leži globoko v perinefritičnem prostoru in jo natančno razmejimo z ultrazvokom. Manjše in asimptomatske limfokel se običajno spontano resorbirajo. Večje moramo drenirati, lahko navzven, še bolje pa v peritonealno votlino (9).

Zaključek

Presaditev ledvic je učinkovita metoda zdravljenja bolnikov s končno ledvično odpovedjo. Kirurški zapleti po presaditvah ledvic so sicer precej redkejši, vendar so pri bolnikih s presajenimi ledvicami še zmeraj med vzroki za smrtnost. Preprečevanje kirurških zapletov se začne že z odvzemom organa in se nadaljuje s primerno tehniko presaditve.

Literatura

1. Hamilton D. Kidney transplantation: A history. In: Morris PJ ed. Kidney transplantation. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1–11.
2. Steem SB. Live donor nephrectomy. In: Novick AC, Stroom SB, Pontes JE eds. Stewart's operative urology. Baltimore: Williams et Wilkins, 1989: 312–23.
3. Barry JM. Cadaver donor nephrectomy. In: Novick AC, Stroom SB, Pontes JE eds. Stewart's operative urology. Baltimore: Williams et Wilkins, 1989: 294–300.
4. Novick AC. Technique of renal transplantation. In: Novick AC, Stroom SB, Pontes JE eds. Stewart's operative urology. Baltimore: Williams et Wilkins, 1989: 324–40.
5. Salvatierra O, Olcott C, Amend WJ, Cochrum KC, Feduska NJ. Urological complication of renal transplantation can be presented or controlled. J Urol 1977; 117: 421–1.
6. Jones JW, Hunter DR, Matas AJ. Successful percutaneous treatment of ureteral stenosis after renal transplantation. Transplant Proc 1993; 25: 1–1.
7. Roberts JP, Aacher NL, Freyd DS, Hunter DW, Dunn DL, Payne WD et al. Transplant renal artery stenosis. Transplantation 1989; 48: 580–3.
8. Benoit G, Moukarzel M, Hiesse C, Verdelli G, Charpentier B, Fries D. Transplant renal artery stenosis experience and comparative results between surgery and angioplasty. Transplant Int 1990; 3: 137–7.
9. Schweizer RT, Cho S, Kountz SL. Lymphoceles following renal transplantation. Arch Surg 1972; 104: 42–2.

Pregledni prispevek/Review article

ANESTEZIJA PRI PRESADITVI LEDVICE

ANAESTHESIA FOR KIDNEY TRANSPLANTATION

Helena Burja

Inštitut za anesteziologijo, OE Kirurške službe, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-27, sprejeto 1996-04-16; ZDRAV VESTN 1996; 65: 225–6

Ključne besede: *transplantacija ledvice; preoperativna priprava bolnika; anestezija; monitoring***Key words:** *kidney transplantation; preoperative evaluation; anaesthesia; monitoring*

Izvleček – Pogoji za zadovoljivo delovanje presajene ledvice je poleg ostalih dejavnikov tudi ustrezna predoperativna priprava bolnika in pravilno vodenje anestezije med operativnim posegom. Anesteziolog mora prilagajati svoje postopke fazi operacije, zato je potrebno dobro sodelovanje s kirurgom.

Abstract – The essential condition for immediate function of newlytransplanted kidney is among others also the suitable preoperative evaluation of the patient and right anaesthetic management during operation. During the procedure the anaesthesiologist must adjust his actions to the phase of operation, what necessitates very close cooperation with the surgeon.

Uvod

Presaditev ledvice je danes v razvitem svetu uspešna metoda zdravljenja bolnikov z ledvično odpovedjo, ki lahko bistveno izboljša kakovost življenja bolnikom, odvisnim od kroničnega zdravljenja z dializo.

Prvi poskusi presaditve ledvice segajo že v začetek tega stoletja, prva uspešna presaditev ledvice med enojajčima dvojčkoma pa je bila izvedena leta 1954 (3). V Kliničnem centru v Ljubljani je bila prva presaditev narejena leta 1970, skupno pa je bilo do konca leta 1995 opravljenih 250 presaditev ledvic.

Priprava bolnika na presaditev ledvice mrtvega dajalca

Bolniki, ki so v programu kroničnega dializnega zdravljenja v kateremkoli dializnem centru v Sloveniji in pri katerih ne obstajajo kontraindikacije za presaditev, so razvrščeni na čakalni seznam. V določenih časovnih obdobjih opravijo bolniki zahtevane preiskave z namenom, da se ugotovi, če so še primerni za presaditev ali pa morda trenutno obstajajo določeni zadržki za ta poseg.

Postopek za presaditev ledvice se začne, ko v enoti za intenzivno zdravljenje ugotovijo možgansko smrt pri bolniku, pri katerem ne obstajajo kontraindikacije za odvzem ledvic. Z liste čakajočih bolnikov se glede na ujemanje krvne skupine, na opravljeni navzkrižni preizkus prejemnikovega seruma z dajalčevimi limfociti in na tipizacijo HLA (2) izbere ustrezen bodoči prejemnik ledvice, ki je sprejet na Nefrološko kliniko, kjer ga pripravijo za operativni poseg. Pred presaditvijo je treba opraviti naslednje laboratorijske preiskave: hemogram, elektroliti, plinska analiza arterijske krvi, sečnina, kreatinin trombociti, PTČ, določi se Ag za HBV, Pt proti HIV, CMV, EBV.

Bolniku se odvzame tudi kri za določitev krvne skupine, vzorec za navzkrižne preizkuse v Centru za tipizacijo tkiv in vzorec krvi za rezervacijo krvi za operacijo. Pred operativnim posegom mora imeti bolnik še rtg sliko prsnih organov in posnet EKG.

O predoperativni dializi odloča zdravnik nefrolog, ki pregleda bolnika. Če je bolnik pred posegom hujše anemičen, že med predoperativno dializo dobi transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Pred začetkom operacije mora biti bolnik normovolemičen, vrednosti koagulacijskih testov morajo biti normalne, serumski kalij naj bo med 4–5,5 mEq/l, zaželena koncentracija serumskega kreatinina je pod 880 µmol/l. Pomemben je tudi normalen acidobazni status, vrednosti serumskega Ca naj ne bodo pod 1,75 mmol/l, ker hujša hipokalcemija lahko povzroči tetanijo (1). Dan presaditve ledvice je hkrati tudi dan začetka zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili. Na oddelku mora bolnik pred operacijo dobiti naslednja zdravila:

- metilprednisolon v odmerku 5 mg/kg TT v infuziji, ki se uvede eno uro pred odhodom v operacijski blok in mora teči 10 minut;
- azatioprim (Imuran) v odmerku 3 mg/kg TT v infuziji, ki jo bolnik začne dobivati takoj po infuziji kortikosteroidov in mora prav tako teči 10 minut;
- ciklosporin (Sandimun) v odmerku 0,08 mg/kg/h. Infuzija naj začne teči pol ure pred odhodom v operacijski blok in naj se nadaljuje do drugega dne po presaditvi;
- neposredno pred odhodom v operacijski blok dobi bolnik še antibiotik, blokator receptorjev H₂ (ranitidin) in 5000 E heparina s.c.

Oddelčna sestra oskrbi bolnikovo A-V fistulo in z opornico imobilizira ud, na katerem je fistula. Bolnik na oddelku podpiše privolitev za presaditev.

Vodenje anestezije pri presaditvi ledvice

Če je operacija načrtovana (presaditev ledvice živega dajalca), anesteziolog obišče bolnika dan pred posegom, ga pregleda, se z njim pogovori in mu razloži vse postopke v zvezi z anestezijo ter natančno pregleda izvide opravljenih preiskav. Pri nenačrtovani presaditvi (presaditev ledvice mrtvega dajalca) se anesteziolog navadno prvič sreča z bolnikom šele v operacijski dvorani. Pomembno je, da anesteziolog natančno preveri, ali ima bolnik opravljene vse potrebne preiskave. Z bolnikom se mora pred

začetkom anestezije pogovoriti in mu razložiti vse kasnejše postopke. Bolniki so pred presaditvijo ledvice navadno prestrašeni in vznemirjeni, zato jih je treba dobro premedicirati. Pri izbiri sredstva za premedikacijo moramo misliti na spremenjeno farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. Benzodiazepini pri bolnikih z ledvično odpovedjo močnejše zavirajo dihanje in krvni obtok (3).

Pred začetkom anestezije moramo preveriti, ali A-V fistula deluje. Na ud, kjer je fistula, ne smemo vstavljati venskih ali arterijskih kanil, prav tako ne manšete za merjenje krvnega tlaka. Delovanje fistule preverjamo tudi večkrat med samim posegom in ob koncu operacije pred premestitvijo bolnika v enoto za intenzivno zdravljenje.

Navadno dajemo pri presaditvi ledvice splošno anestezijo, čeprav je možno opraviti brez katetra poseg tudi v področni anesteziji (subarahnoidna ali epiduralna anestezija). Vedeti moramo, da je uporaba subarahnoidnega ali epiduralnega katetra kontraindicirana zaradi uporabe heparina pred posegom in med njim. Bolniki so zaradi poprej opravljene dialize pogosto hipovolemični, zato mora biti anesteziolog pozoren pri izbiranju anestetikov, da prepreči hujšo hipotenzijo ob uvajanju v anestezijo, posebno še pri bolnikih s spremljajočimi boleznimi srca in ožilja. Povečanje vrednosti hematokrita po opravljeni dializi, ki je v neskladju z morebitno transfuzijo koncentriranih eritrocitov, nam pove, da je bolnik najverjetneje izsušen. Takemu bolniku damo pred uvajanjem v anestezijo tekočine (0,9% raztopino NaCl ali 0,45% raztopino NaCl) in tako nekoliko omilimo hipotenzijo ob uvodu. Idealno pa bi bilo, če bi bil bolnik pred posegom nekoliko hiperhidriran (povečanje telesne teže za 1–2 kg) (1). Bolniki so pred posegom navadno tešči vsaj šest ur (tudi pri presaditvi ledvice mrtvega dajalca), vendar se moramo zavedati, da imajo bolniki, predvsem kadar imajo še spremljajočo sladkorno bolezen, upočasnjen prazen želodca, zato je priporočljiva nujna intubacija (2). Dajanje sukcinilholina sicer zveča raven serumskega kalija, vendar naj ob normalnih vrednostih, ki naj bi bile prisotne po poprej opravljeni dializi, ne bi bilo nevarnosti za nastanek aritmij zaradi hiperkaliemije (po dajanju sukcinilholina v odmerku 1 mg/kg TT se poveča vrednost serumskega kalija za 0,2–0,5 mEq/l). Kljub temu se dajanju sukcinilholina raje izogibamo in že za intubacijo uporabimo enega od nedepolarizirajočih releksantov (atracurij ali vekuronij). Pri uporabi hipnotikov moramo poleg spremenjene farmakokinetike in farmakodinamike zdravil upoštevati tudi njihov vpliv na srce in ožilje – navadno izberemo etomidat, ki ima le minimalen vpliv na kardiovaskularni sistem. Uporabimo lahko tudi tiopental ali propofol, vendar moramo misliti na posledično zmanjšanje srčnega utripnega volumna in hipotenzijo. Od analgetikov navadno uporabljamo fentanil ali sufentanil, lahko pa tudi alfentanil v trajni kapalni infuziji.

Ko bolnik zaspi, uvedemo arterijsko kanilo za neprekinjeno merjenje krvnega tlaka in kateter v osrednjo veno (periferni flebokater, v jugularis interna ali externa, morebiti v subclavia). Uvedemo tudi diltiazema (Dilzem), v odmerku 0,0022 mg/kg TT/min, ki naj bi preprečeval odsotnost delovanja presajene ledvice takoj po presaditvi. Kadar se zaradi infuzije diltiazema zmanjša krvni tlak, pospešimo infuzijo tekočin ali zmanjšamo odmerek diltiazema.

Anestezijo vzdržujemo navadno z enim od inhalacijskih anestetikov (ne uporabljamo enflurana zaradi njegove biotransformacije v floridni ion, ki je nefrotoksičen) (3). Za mišično relaksacijo uporabljamo nedepolarizirajoči mišični relaksant. Najprimernejši je atrakurij, ki se razgradi z estersko hidrolizo, tako da na njegovo razgradnjo ne vpliva delovanje ledvic. Bolnik mora biti seveda ves čas posega dobro analgiziran, da ne prihaja do porastov krvnega tlaka in tahikardij zaradi bolečinskih dražljajev.

Kot pri vsakem posegu je potreben skrben nadzor vitalnih funkcij. Neprekinjeno merimo arterijski krvni tlak, osrednji venski tlak (OVT), koncentracijo CO₂ v izdihani plinski zmesi, telesno temperaturo, po vzpostavitvi delovanja presajene ledvice pa tudi diurezo. Tudi med operacijo je izredno pomembno, da je bolnik zadovoljivo hidriran. Ocena hidracije temelji na merjenju OVT-ja, krvnega tlaka in utripa ter na pogostih avskultacijah pljuč (1). Čeprav bi največ podatkov o zadovoljivi hidraciji dobili z uporabo pljučnega katetra, ga zaradi številnih možnih zapletov pri presaditvi ledvic ne priporočajo (3). Za kasnejšo zadovoljivo prekrvitev presajene ledvice je treba vzdrževati OVT med 1,0 kPa in 1,2 kPa (10–12 cm H₂O), kar dosežemo z infuzijo kristaloidov (0,9% raztopino NaCl, 0,45% raztopino NaCl), v primeru hujše izgube krvi pa z nadomestki plazme in po potrebi s transfuzijo koncentriranih eritrocitov.

Pri odraslih vstavijo presajeno ledvico retroperitonealno, pri otrocih pa intraabdominalno. Pri odraslih povežejo žile presadka z ledvičnimi in iliakalnimi žilami. Med operacijo je treba zažeti a.iliako komunis, kar povzroči ishemijo spodnjega uda, ki pa navadno ne traja več kot 60 minut. Ko so žile povezane, je obtok spodnjih udov in presadka ponovno vzpostavljen, posledica tega pa je sproščanje tekočine za shranjevanje ledvice, ki vsebuje veliko kalija, v sistemski obtok. Hkrati pride tudi do izplavljanja kislih presnovkov iz ishemičnega uda. Vse to povzroči prehodno hipotenzijo, hiperkaliemijo in acidozo. Lahko pa pride po vzpostavitvi pretoka tudi do prehodne hipertenzije zaradi sproščanja renina iz poprej ishemične ledvice (3). Pri presaditvi ledvice živega dajalca morata ekipi za odvzem in presaditev uskladiti svoje delo tako, da je čas ishemije ledvice čim krajši. Navadno pri presaditvi ledvice živega dajalca ledvica takoj prične tvoriti seč. V prvih urah po presaditvi je navadno izražena poliurija (celo več kot 1 l seča na uro), kar pomeni, da moramo povečati parenteralno vnašanje tekočin. Pri presaditvi ledvice mrtvega dajalca je čas ishemije ledvice daljši, zato je navadno po presaditvi prisotno različno dolgo obdobje oligurije ali celo anurije. V tem primeru damo bolniku diuretik (furosemid in manitol) ter infuzijo dopamina v majhnem odmerku. Paziti moramo, da bolnika ne preobremenimo s tekočino (1).

Po presaditvi ledvice moramo biti posebej previdni, da ne pride do zmanjšanja krvnega tlaka, kar lahko ogrozi ledvično prekrvitev. Pomembno je tudi, da je bolnik ves čas operacije zadovoljivo predihavan, saj tako hiperkarbija kakor tudi hipokarbija zmanjšata prekrvitev ledvice (3).

Zaključek

Kot pri drugih operativnih posegih je tudi pri presaditvi ledvice pomembno dobro sodelovanje med kirurgom in anesteziologom, tako da anesteziolog lahko prilagaja postopke posameznim fazam operacije.

Presaditev ledvice je dejavnost, pri kateri sodelujejo strokovnjaki različnih medicinskih strok, kar pomeni, da je pogoj za uspešno opravljenje tega posega dobro medsebojno sodelovanje. Presaditev ledvice ni samo medicinsko in etično upravičen poseg, ampak je tudi cenejša v primerjavi s stroški kronične dialize.

Literatura

1. Miller RD ed. Anesthesia. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990.
2. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK eds. Clinical anaesthesia. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992.
3. Gelman S ed. Anesthesia and organ transplantation. Philadelphia etc.: WB Saunders Company, 1987.

Pregledni prispevek/Review article

PRESADITEV SRCA

HEART TRANSPLANTATION

Tone Gabrijelčič

Klinika za kirurgijo srca in ožilja, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-00-00, sprejeto 1996-05-00; ZDRAV VESTN 1996; 65: 227–30

Ključne besede: presaditev srca; kirurgija; pooperativno zdravljenje; dajalec

Izvleček – Presaditev srca je že uveljavljena metoda zdravljenja terminalne faze srčnega popuščanja. Predstavljeni so nekateri zgodovinski podatki iz razvoja presaditve. Podani so kriteriji za sprejem dajalskega organa in izbor prejemnika. Opisani so kirurški principi odvzema in vsaditve organa in neposrednega pooperativnega zdravljenja.

Key words: heart transplantation; surgery; postoperative treatment; donor

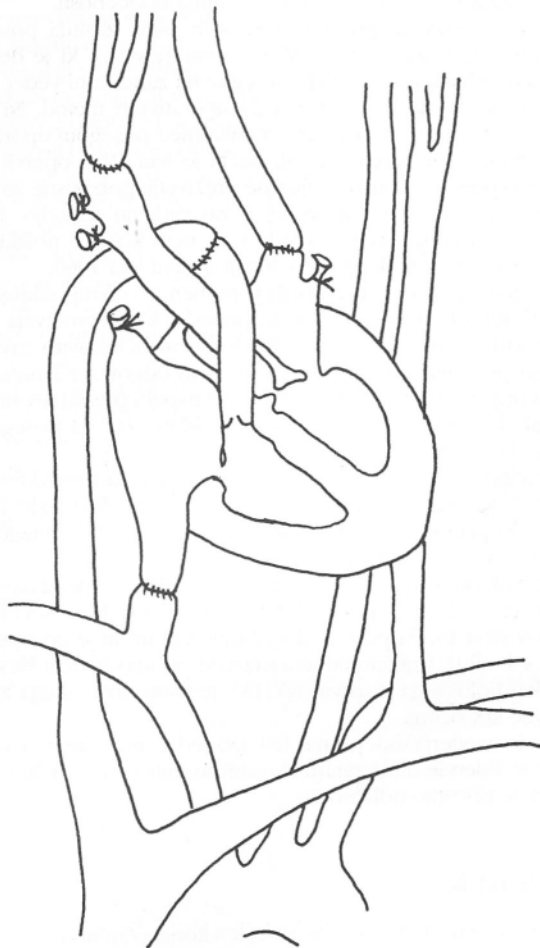
Abstract – Heart transplantation is an established treatment modality for end-stage cardiac disease. Some historic data of cardiac transplantation are presented. Criteria for donor organ acceptance and recipient selection are given. The principles of donor and recipient operation are described as well as of immediate postoperative treatment.

Presaditev srca je morda najagresivnejši, vendar zelo uspešen način zdravljenja končne srčne odpovedi, stanja, ko je srce tako oslabilo, da bolniku z drugimi načini zdravljenja ne moremo podaljšati življenja več kot za 6 do 12 mesecev. Da je presajanje srca prešlo v rutinsko klinično rabo, je bilo treba premagati številne tehnične, etične, pravne in predvsem imunološke probleme. Danes lahko na ta način mnogim bolnikom močno podaljšamo kakovostno življenje, vendar je število src, ki so za presaditev na voljo, bistveno premajhno za število bolnikov, ki jih nujno potrebujejo.

Zgodovina

Prvo presaditev srca sta v Chicagu leta 1905 izvedla Carrel in Guthrie (1). Srce psička sta povezala z vratnimi žilami odraslega psa (sl. 1). Dvajset minut po uro in 15 minut trajajočem srčnem zastoju sta pričela delovati preddvora, po eni uri pa tudi prekata. Po dveh urah so se v srčnih votlinah pojavili trombi, kar je avtorja, ki sta omenjeni poizkus napravila zaradi študija žilnih anastomoz, vodila do zaključka, da presaditev organov ni možna. Podobne poizkuse na prekrvljenem, hemodinamsko neobremenjenem srcu, ki služi za imunološke študije še danes, so leta 1933 objavili Mann, Priestley, Markowitz in Yater. Srca so delovala do 8 dni, ko so se pojavile aritmije, migotanje prekatov in srčni zastoj. Williamson je, ne da bi poznal osnovne mehanizme, leta 1926 opisal biološke principe zavrnitve presajenih organov. Sledil je zastoj raziskav do leta 1951, ko so Marcus, Wong in Luisada objavili nov niz neuspešnih poizkusov.

Leta 1958 so Webb, Howard in Neely poročali o ortotopni presaditvi (2), vsaditvi srca na mesto odstranjenega organa prejemnika. Za šest venskih anastomoz so uporabili kovinske spoje, pred presaditvijo pa so srce shladili na 4 °C. Tako presajeno srce je podpiralo krvni obtok do sedem ur in pol. Slabši so bili uspehi Goldberga, Bermana in Akmana, ki so šivali levi preddvor neposredno na ostanek levega preddvora prejemnika in za zaščito srčne mišice uporabljali kalijevo kardioplegijo. Operativno tehniko šivanja ostankov obeh preddvorov na preddvora dajalca, ki jo uporabljamo še danes, sta leta 1959 opisala Cass in Brock. Uporabljala sta



Sl. 1. Shema heterotopne presaditve srca v vrat.

že zunajtelesni krvni obtok (ZTO). Omenjeno tehniko sta dodelala Lower in Shumway (3), ki sta za zaščito srčne mišice uvedla lokalno hlajenje. Kljub temu, da nista uporabljala imunosupresije, je pet od osmih psov preživel 6 do 21 dni. Bila sta prepričana, da bi, če bi lahko učinkovito zavrla imunske mehanizme, presajena srca učinkovito delovala ves čas preostalega življenja poizkusnih živali. Pomembna nova teoretična odkritja na področju imunologije so prispevali Dempster, Simonsen in Medawar, ki je leta 1953 prejel Nobelovo nagrado.

Schwartz in Dameshek sta leta 1959 odkrila 6-Merkaptopurin (2) in opisala njegovo zaviralno delovanje na imunski sistem, zaradi katerega ga je Calne leto kasneje uvedel pri presaditvi ledvic. Sledilo je odkritje azatioprina in leta 1965 so Lower, Dong in Shumway poročali o preživetju poizkusnih živali do 250 dni. Za zaviranje imunskega odgovora so uporabljali kortizon in 6-Merkaptopurin ali azatioprin. Poizkusno obdobje presaditve srca je bilo tako končano. Prvi poseg pri človeku je leta 1964 opravil Hardy (4), ki je presadil šimpanzovo srce, ki pa je bilo premajhno in ni moglo vzdrževati krvnega obtoka. Prvo uspešno presaditev srca s človeka na človeka je 2. decembra 1967 opravil Christiaan N. Barnard (5). Sledila sta Kantrowitz konec decembra istega leta in Shumway januarja 1968.

Če ima bolnik s končno srčno odpovedjo pomembno povečan pljučni žilni upor, mu lahko pomagamo s hkratno presaditvijo srca in pljuč.

Prvo eksperimentalno presaditev pljuč je leta 1907 opisal Guthrie, prvo presaditev pljuč pri človeku pa je, po obsežnem delu številnih avtorjev, leta 1963 napravil Hardy (2).

Presaditev srca in pljuč sta pri človeku prva opisala Cooley (2) (1968) in Lillehei (1969). Zaradi zelo pogostih okužb so bili uspehi slabi in takrat se je zdelo, da metoda nima bodočnosti.

Na področju razvoja presaditve srca in pljuč zasluži posebno pozornost ruski raziskovalec V. P. Demikhov (6), ki je deloval povsem neodvisno, saj za delo kolegov na zahodu ni vedel. Med poizkusi na 250 živalih je razvil 24 operativnih metod. Ni imel možnosti ZTO in je za podporo obtoka med posegom uporabljal srce in pljuča darovalca. Na tak način je leta 1951 opravil celo ortotopno presaditev srca. Najdaljše preživetje poizkusne živali je bilo 32 dni. Demikhov ni verjel v zavrnitveno reakcijo. Bil je prepričan, da lahko srce deluje le v prsnem košu. S poizkusi je začel leta 1940, izsledke pa je v Rusiji objavil leta 1960.

Revolucijo na področju presajanja je pomenilo odkritje ciklosporina A (Borel 1976) (4), cikličnega peptida, ki ga proizvaja gliva *Tolypocladium inflatum* Gams. Ciklosporin učinkovito zavira T limfocite pomagače in s tem tudi imunski odgovor na presajena tkiva in organe. Po njegovi uvedbi so se uspehi presaditev močno izboljšali, kar je vodilo do naglega naraščanja števila posegov in tudi števila centrov, ki jih opravljajo.

Po podatkih registra Mednarodnega združenja za presaditev srca in pljuč (7) je število presaditev srca od 500 v letu 1983 do leta 1990 naraslo do platoja približno 3500 letno, kar je odraz omejenega števila src, ki so na razpolago.

Po podatkih istega registra je preživetje bolnikov po presaditvi srca 76% po enem in 64% po štirih letih. Če vemo, da bi večina teh bolnikov sicer umrla po šest do 12 mesecih in da je po operaciji večina v I. ali II. funkcionalnem razredu po klasifikaciji Newyorškega kardiološkega društva (NYHA), je uspešnost takega zdravljenja več kot očitna.

Metoda je uvedena tudi pri nas (8). Do sedaj smo operirali sedem bolnikov. Eden je umrl zaradi akutne zavrnitve, ostalih šest pa je živih in se počutijo odlično.

Prejemnik

Kandidat za presaditev srca je bolnik s končno srčno odpovedjo. Biti mora primerne fiziološke starosti, duševno dovolj razvit in stabilen, da bo sodeloval pri postopkih, ki so po operaciji neizbežni in priporočljivo je, da živi v dovolj naklonjenem socialnem

okolju, da mu bo v potrebno oporo (9) (tab. 1). Absolutne kontraindikacije so: nepopravljiva jetrna ali ledvična okvara, aktivna okužba, svež pljučni infarkt, nad 6–8 Woodovih enot zvečan pljučni žilni upor, razlika telesne teže dajalca in prejemnika nad 20% in hude sistemske bolezni, ki ogrožajo preživetje in rehabilitacijo (tab. 2). Starost nad 55–65 let, bolezen možganskega in perifernega ožilja, akutna peptična razjeda in motnje duševnosti pa so relativne kontraindikacije, ki se z napredkom medicinske znanosti počasi ožijo.

Tab. 1. Indikacije za presaditev srca.

Končna srčna odpoved (preživetje manj kot eno leto)
Sprejemljiva fiziološka starost
Normalno delovanje ali popravljiva okvara ledvic in jeter
Odsotnost aktivne okužbe
Odsotnost svežega pljučnega infarkta
Psihosocialna stabilnost in naklonjeno socialno okolje

Tab. 2. Kontraindikacije za presaditev srca.

Starost nad 55–65 let (odvisno od biološke starosti)
zvečan upor v pljučnih žilah (nad 6–8 Woodovih E)
Nepopravljiva ledvična ali jetrna okvara
Aktivna okužba
Druge sistemske bolezni, ki ogrožajo preživetje ali rehabilitacijo
Vedenjske motnje ali duševne bolezni, ki bi vplivale na vodenje medicinskega režima po operaciji
Svež pljučni infarkt
Hudo obolenje perifernega ali možganskega ožilja
Akutna peptična razjeda

V primeru visokega pljučnega žilnega upora ali prevelike razlike v teži se pri zelo ogroženih bolnikih lahko zatečemo k heterotopni presaditvi, ko bolnega srca ne odstranimo, vsadimo pa še srce dajalca. Ker so kljub antikoagulantnemu zdravljenju možne embolije iz srca prejemnika in ker hemodinamika po operaciji ni povsem predvidljiva, so taki posegi redki.

Kritično oslajeno delovanje srca lahko podpremo z mehanskimi napravami, ki prevzamejo delovanje enega ali obeh prekatov. Trenutno še niso uporabne za dokončno zdravljenje končne srčne odpovedi, učinkovito pa lahko služijo za premostitev časa do trenutka, ko najdemo primerno srce za presaditev (10).

Končno srčno odpoved povzročita najpogosteje dilatacijska miokardiopatija in ishemična bolezen srca (tab. 3), redko pa prirojene in druge srčne bolezni, ter zavrnitev presadka.

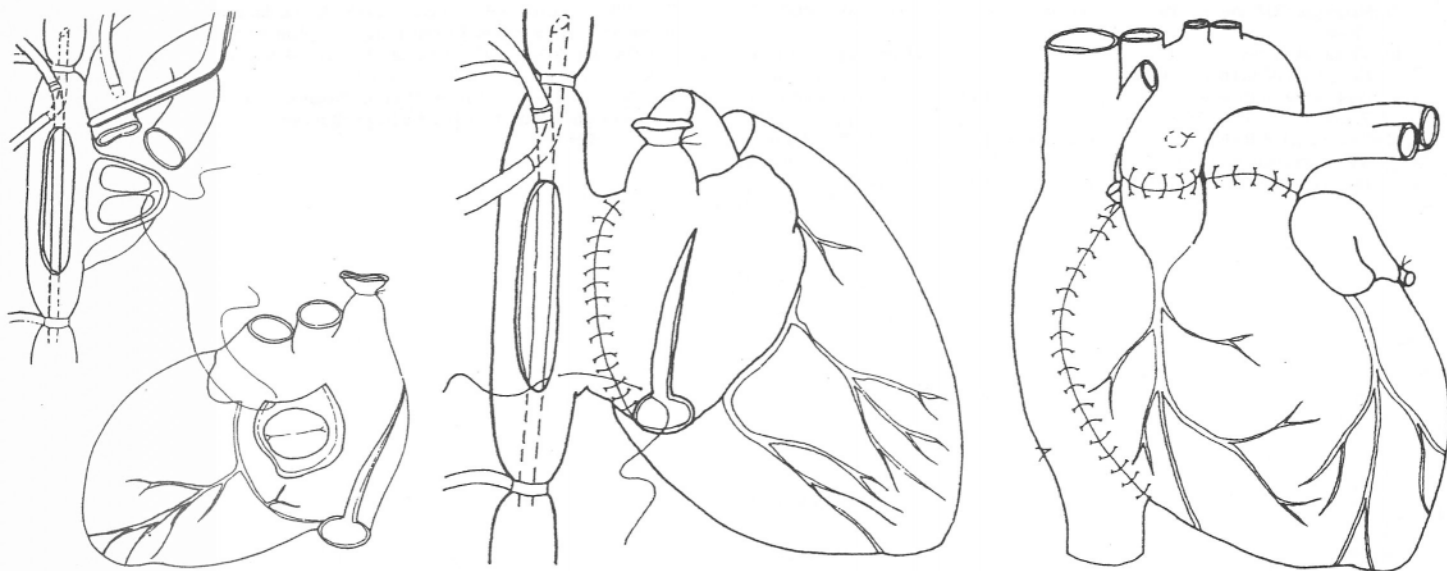
Tab. 3. Merila za sprejemljivega dajalca srca.

Potrjena možganska smrt
Starost 35 (moški) oziroma 45 let (ženske)
Skladnost ABO krvnih skupin
Normalno srce (anamneza, pregled, delovanje – fiziološki art. tlak ob zmerni inotropni podpori in ustreznem CVP)
Odsotnost malignomov (izjema možganski)
Odsotnost poškodbe srca
Odsotnost okužb
Odsotnost Q zobcev v EKG

Dajalec

Klasične zahteve za primernost dajalca srca (tab. 3) so (9): po zakonskih predpisih ugotovljena možganska smrt, starost do 35 (moški) oziroma 45 let (ženske), skladnost krvnih skupin AB0 s prejemnikom, zdravo srce, kar ugotavljamo z anamnezo in pregledom (klinični pregled, EKG, RTG, ultrazvok, srčni encimi v plazmi), ter opazovanjem fiziološkega arterijskega tlaka ob morebitni zmerni inotropni podpori in ustreznem osrednjem venskem tlaku, odsotnost malignih tumorjev, razen nekaterih možganskih in odsotnost okužb.

Ker je povsod po svetu prisotno hudo pomanjkanje za presaditev primernih src, si številni avtorji prizadevajo najti načine, da bi postal vsaj del organov, ki jih danes zavračamo zaradi starosti,



Sl. 2. Ortotopna vsaditev srca. A – pričetek anastomoze med levima preddvoroma; B – anastomoza med levima preddvoroma je končana, pričetek anastomoze med desnima preddvoroma; C – končani sta tudi anastomozi med velikimi žilami.

predvidenega časa ishemije nad štiri ure, prevelike razlike v telesni teži, potrebe po visokih odmerkih inotropnih zdravil ali okužb, uporaben. Uspešna je lahko že skrbnejša priprava dajalca (11). Boljše metode zaščite srčne mišice bi omogočile varen daljši čas ishemije ali celo odvzem srca dajalcem, ki se jim je srce že ustavilo (12). Novejši izsledki kažejo, da je prenos gram pozitivnih bakterij redkejši kot gram negativnih in da bi, ob ustrezni antibiotični zaščiti, lahko dokaj varno uporabili tudi organe nekaterih dajalcev z gram pozitivno bakteriemijo (13).

Odvzem srca poteka kot velika aseptična operacija, pri kateri običajno več kirurških ekip odvzema več organov (multiorganski odvzem). Srce prikažemo skozi mediano sternotomijo, ga natančno pregledamo, da izključimo morebitne neugotovljene, s prostim očesom vidne patološke spremembe, ter nato daleč v distalno smer izprepariramo pljučno arterijo in aorto. Ko so za odvzem pripravljeni tudi drugi organi, pretisnemo ascendentno aorto in srce z infuzijo hladne kardioplegične raztopine v aortni koren, ustavimo. Srce nato izrežemo in ga do vsaditve shranimo v ledeni fiziološki raztopini.

Vsaditev

Pri ortotopni vsaditvi (3, 8, 9) bolniku, priključenemu na ZTO, izrežemo bolno srce tako, da pustimo zadajšjo steno obeh preddvorov in krna pljučne arterije in aorte. Dajalčev levi preddvor s tekočim šivom prišijemo na ostanek prejemnikovega levega preddvora, dajalčev desni preddvor pa na enak način na ostanek desnega preddvora prejemnika. Dajalčevo pljučno arterijo in aorto všijemo konec s koncem v ustrezni žili prejemnika (sl. 2). Srčne votline izpolnimo s krvjo, da iz njih odstranimo zrak, popustimo aortno stiskalko in srce prične prav kmalu ponovno utripati.

Od trenutka, ko srce ustavimo v dajalcu, do trenutka, ko ga znova poženemo v prejemniku, ne sme preteči več kot štiri ure. Tej neizprosni časovni omejitvi mora biti podrejena organizacija odvzema in vsaditve, ki je posebej zahtevna, če potekata odvzem in vsaditev v oddaljenih ustanovah.

Pooperativno zdravljenje

Po operaciji je zdravljenje podobno kot pri drugih bolnikih, operiranih na odprtem srcu. Bolnik je intubiran in priključen na

dihalni aparat, na motrilu pa sledimo krivuljam EKG, arterijskega tlaka, osrednjega venskega tlaka in tlakov v pljučnem obtoku, ki jih merimo s pomočjo termodilucijskega Swan-Ganzovega katetra. Le-ta nam omogoča tudi merjenje srčnega minutnega volumna, ter nato izračunavanje srčnega indeksa in žilnih uporov.

po operaciji se srečujemo z enakimi zapleti kot sicer po operacijah na odprtem srcu, kot npr. krvavitev in nizek minutni volumen ter posledična odpoved drugih organov.

Posebnosti bolnika s presajenim srcem pa so (14) velika nevarnost okužb, ki je posledica načrtnega zaviranja imunskega sistema, nevarnost zavrnitve presajenega organa in dejstvo, da je presajeno srce povsem denervirano. Proti okužbi se borimo s strogim spoštovanjem pravil asepse in v zgodnjem pooperativnem obdobju tudi dvojno izolacijo, ko je prostor, v katerem je bolni, še posebej izoliran in nosi osebje dodatna zaščitna oblačila, rokavice in maske. Za preprečitev pljučnih okužb je pomembna čimprejšnja ekstubacija.

Srčni ritem je zaradi denervacije praviloma počasen in je za dvig frekvence prve dni običajno potrebna stalna infuzija izoproterenola. Izjemoma je zaradi trdovratne bradikardije potrebna celo vsaditev srčnega spodbujevalca.

Počasnejše, le hemodinamsko in humoralno reagiranje na obremenitve moramo upoštevati tudi pri nadaljnji rehabilitaciji.

Literatura

1. Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am J Med* 1905; 11: 1101–2.
2. Reichart B. Herz- und Herz-Lungen Transplantation Orthotope und heterotope Techniken. Percha am Starnberger See: Verlag RS Schultz, 1987: 11–2.
3. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic transplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11: 18–8.
4. Reichart B, Weinhold C, Metzbaumer L. Cardiovascular surgery. Acquired cardiac disease and transplantation. München: Medplan Wissenschaftliche Redaktions- und Verlagsgesellschaft mbH, 1987: 11–1.
5. Barnard CN. The operation. *S Afr Med J* 1967; 14: 1271–4.
6. Demikhov VR. Experimental transplantation of vital organs. New York: Consultants Bureau, 1962.
7. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Keck B, Daily P. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth official report – 1995. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 805–15.
8. Gabrijelčič T. Presaditev srca v Sloveniji. Zbornik predavanj XXXII. podiplomskega tečaja kirurgije. Ljubljana: Klinični center in Medicinska fakulteta v Ljubljani, 1996.

9. McGregor CGA. current state of heart transplantation. *Brit J Hosp Med* 1987; 37: 310-8.
10. Mehta SM, Aufiero TX, Pae WE, Miller CA, Pierce WS. Combined registry for the clinical use of mechanical ventricular assist pumps and the total artificial heart in conjunction with heart transplantation: Sixt official report - 1994. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 585-93.
11. Wheeldon DR, Biol MI, Potter CDO, Oduru A, Wallwork J, Large SR. Transforming the 'unacceptable' donor: Outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 734-42.
12. Illes RW, Asimakis GK, Inners-McBride K, Buckingham ED. Recovery of nonbeating donor hearts. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 553-61.
13. Bull DA, Stahl RD, McMahan DL et al. The high risk heart donor: Potential pitfalls. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 424-8.
14. De Maria R, Minoli L, Parolini M et al. Prognostic determinants of six-month morbidity and mortality in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 124-35.

Pregledni prispevek/Review article

ANESTEZIJA PRI PRESADITVI SRCA

ANAESTHESIA FOR HEART TRANSPLANTATION

Franc Rabič

Inštitut za anesteziologijo, OE Kirurške službe, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-27, sprejeto 1996-04-11; ZDRAV VESTN 1996; 65: 231-3

Ključne besede: srce; transplantacija; anestezija – metode

Izvleček – Do sedaj smo v Kliničnem centru opravili šest uspešnih presaditev srca. Med drugimi medicinskimi disciplinami je pri tem tudi anestezija odigrala pomembno vlogo. V članku je prikazana problematika presaditve srca iz anestezijskega zornega kota ter pozitivne izkušnje s tem.

Presaditev srca je operativni postopek, ki je v svetu že vrsto let običajen pri zdravljenju končne srčne odpovedi. Leta 1967 je Ozinski poročal o prvi ortotopični presaditvi človeškega srca, pri kateri je bila uporabljena anestezija, ki je vsebovala: pentotal, sukcinilholin in halotan, medikamente, ki jih že lep čas ne uporabljamo v te namene (1). Skoraj tri desetletja so že minila od tega zgodovinskega koraka, anestezija na tem področju pa je v tem času zelo napredovala in omogočila visoko stopnjo varnosti posega. Anestezija je samo eden od zelo enakovredno pomembnih členov pri presaditvi srca (2). Sedaj je na izbiri veliko večje število bolj primernih anestetikov, kot jih je bilo pri prvih presaditvah.

Z uspešno serijo šestih presaditev srca je slovenska medicina uvrstila našo državo v krog razvite svetovne družbe, kjer problem težko zbolelih src rešujejo s presaditvijo novega (darovanega) organa.

Bolniki, kandidati za presaditev srca, so običajno v končnem stadiju srčne odpovedi. Ne glede na vzrok je pri zbolelih običajna slika difuzne dilatacije srca. Prizadeto je srce v celoti, čeprav pri nekaterih prevladuje odpoved levega srca. Pri teh bolnikih govorimo o dilatativni kardiomiopatiji. Vsi so klasificirani v NYHA IV. razred z iztisno frakcijo (EF), manjšo od 20%. Imajo fiksiran majhen utripni volumen in so odvisni od ustreznega venskega priliva, ki ustreza mejni funkciji prekatov. Etiologija bolezni je v glavnem idiopatska (virusna) kardiomiopatija ter ishemična kardiomiopatija.

Pri selektivnih kriterijih za transplantacijo srca se držimo naslednjega (3):

Absolutne kontraindikacije

- maligne bolezni,
- huda pulmonalna hipertenzija > 8 Woodovih enot,
- aktivna okužba (vključno HIV),
- ireverzibilna huda jetrna, ledvična ali pljučna okvara.

Relativne kontraindikacije

- višja starost,
- sladkorna bolezen, zdravljena z inzulinom,
- mentalne bolezni,
- slabi socio-ekonomski dejavniki,

Key words: heart; transplantation; anaesthesiology – methods

Abstract – Up to this point there have been six heart transplantations successfully performed at the University Medical Centre Ljubljana. Anaesthesia, among other fields of the medical profession, played a very important role at performing these operations. The problems faced by the anaesthetist while experiences concerning the operation.

- huda bolezen perifernega ožilja,
- pljučni infarkt.

Kot je razvidno iz tabele, je huda fiksirana pulmonalna hipertenzija še vedno kontraindikacija za presaditev srca v večini presajevalnih centrov (3). Zaradi zmanjšane prekrvavitve srečujemo pri teh bolnikih prehodno okvaro jeter in ledvic, ki si po operaciji hitro opomorejo (3).

Pri bolniku, ki mu presadimo srce, je treba upoštevati predoperativno uporabo medikamentov. Znano je, da kombinacija digitalisa z diuretikom poveča možnost za nastanek motenj srčnega ritma. Kronična uporaba antiaritmikov lahko zmanjša krčljivost miokarda. Zdravila, ki se dolgotrajno uporabljajo za zmanjšanje upora proti iztisu, lahko zmanjšajo periferni žilni upor. Kumarinski preparati, ki jih uporabljamo za preprečevanje tromboembolij pred operacijo, privedejo do potrebe po uporabi vitamina K in sveže zmrznjene plazme med operacijo.

Dejavnost anesteziologa pri presaditvi srca

Velika večina presaditev srca se časovno odvija med šesto uro zvečer in šesto uro zjutraj. Treba je dobro načrtovati dejavnosti, ki se tičejo odvzema in sprejema organa, da že odvzeto srce darovalca ne bi po nepotrebnem čakalo na presaditev, to je da ne bi podaljšali časa ishemije darovanega organa. Temu postopku anesteziolog tudi prilagodi začetek anestezije.

Premedikacija

Če jo uporabljamo, jo moramo uporabiti previdno, saj je pri bolnikih, katerih cirkulacija je v veliki meri odvisna od venskega priliva v srce, vazodilatacija lahko usodna.

Invazivni monitoring

Vsebuje vse tiste elemente, ki jih srečujemo pri običajnih srčnih operacijah z uporabo zunajtelesnega obtoka. V levo veno jugularis interno uvedemo večsvetlini osrednji venski kateter. Desno

veno jugularis interno običajno pustimo intaktno, zaradi kasnejših odvzemov biopsijskih vzorcev iz presajenega srca, da bi tako pravočasno registrirali morebitno zavrnitveno reakcijo (2). Monitoring nadalje vsebuje: večkanalni EKG, radialno arterijsko kanilo za neposredno merjenje arterijskega tlaka, temperaturne sonde, urinski kateter ter morebitno pljučni arterijski kateter (PAC), glede katerega so mnenja še vedno deljena – za in proti. Iz tega razloga bom tukaj navedel vse argumente za in proti, ki jih navajajo v strokovnih krogih.

a) Argumenti za PAC

1. možnost merjenja minutnega volumna srca;
2. možnost spremljanja sistemskega in pljučnega žilnega upora;
3. uporaba in titriranje inotropnih in vazodilatativnih učinkovin;
4. možnost merjenja nasičenosti hemoglobina s kisikom v mešani venski krvi pljučne arterije, če uporabljamo fiberoptični Swan-Ganzov kateter.

b) Argumenti proti PAC

1. Večina bolnikov za srčno transplantacijo nima občutno zvečane pljučne hipertenzije, tako da običajno hemodinamiko lahko kontroliramo tudi samo z osrednjim venskim katetrom (CVC).
2. Med kirurško proceduro morajo PAC umakniti iz operativnega področja dela.
3. PAC je lahko vir okužbe.
4. Pogosto težko apliciramo PAC v pravo pozicijo zaradi razširjenih prekatov in majhnega minutnega volumna, zato obstaja večja verjetnost, da izzovemo nezaželene motnje srčnega ritma.
5. Obstaja nevarnost premaknitve PAC iz srčne votline, mimo šivov, v mediastinum (3).

Večina anesteziologov s področja kardioanestezije se strinja, da je PAC koristen pri monitoriranju hemodinamike v fazi po uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka, ni pa toliko pomemben pred tem obdobjem. Nekateri zato priporočajo, da se vodi za PAC vstavi v fazi priprave bolnika za operacijo. Sam Swan-Ganzov kateter pa se uvede naknadno, če je to treba. Pri večini naših bolnikov smo uporabljali PAC brez kakršnihkoli zapletov. Pri monitoringu se priporoča tudi transezofagealna ehokardiografija, ki pa je pri nas zaenkrat nimamo.

Sterilnost

Vsi bolniki za to vrsto operacije prejemajo imunosupresivno terapijo, s katero pričnemo že predoperativno, zato so precej bolj podvrženi okužbam kot drugi bolniki. Da bi zmanjšali možnost kontaminacije operacijskega prostora, se v njem zadržuje samo nujno potrebno osebje (3).

Uvod v anestezijo

Kadar gre za presaditev srca, se pogosto lahko zgodi, da sprejemnik organa ni tešč. V bistvu gre za urgentni poseg in je pri uvodu v anestezijo treba preprečiti možnost aspiracije želodčne vsebine. Preventivni ukrepi so znani in jih pri tem izvajamo kot pri vsaki drugi urgentni indukciji (pritisk na krikoidni hrustanec do intubacije in rahli Antitrendelenburgov položaj). Z anestetiki smo previdni in pretežno uporabljamo morfinske derivate (fentanyl ali sufentanyl), ob tem pa mali odmerki benzodiazepina ali ketamina zagotavljajo amnezijo. Zavedamo se, da benzodiazepini v kombinaciji z morfinskimi narkotiki zmanjšujejo sistemski žilni upor in krvni tlak ter lahko izzovejo depresijo miokarda, ki ima že tako ali tako slabo krčljivost. Če ima bolnik primeren venski priliv krvi v srce, uvod z narkotikom in relaksantom zelo dobro prenaša. Za vsak primer imamo pripravljena inotropna zdravila, če se pokažejo znaki popuščanja srca (3).

Od mišičnih relaksantov najpogosteje uporabljamo pankuronij, ker njegove vagolitične lastnosti nevtralizirajo vagotonični učinek narkotika. Vse je podrejeno vzdrževanju minutnega volumna srca, ki je odvisen od srčne frekvence in omejenega majhnega utripnega volumna srca.

Zaradi zelo občutljivega hemodinamskega statusa teh bolnikov vzdržujemo anestezijo z relativno majhnimi odmerki anestetika. V podrobnosti kirurške tehnike operacije tukaj ne zahajamo. Pomembno je vedeti, da končani presaditvi srca sledi postopno prenehanje podpore z zunajtelesnim obtokom. Novo srce mora prevzeti svojo funkcijo, uspešen potek tega postopka pa pogojuje več dejavnikov:

Inotropna podpora darovalcu

Če je bila, potem lahko pričakujemo, da bo pri prehodu na samostojno akcijo presajeno srce potrebovalo večje odmerke vzburjevalcev adrenergičnih receptorjev beta (3).

Isbemični interval

To je časovni interval od trenutka odvzema do vsaditve organa. Ta interval mora biti čim krajši. Po tuji literaturi naj bi bila zgornja meja največ štiri ure. Mortaliteta progresivno narašča že po 1,5-urnem ishemičnem intervalu. Pri nas so bili ti intervali precej krajši (3).

Zaščita miokarda s kardioplegično raztopino

Denervacija

Zaradi denervacije presajenega srca pride do pojava, da »novo srce« ne odgovarja na stimulacijo avtonomnega živčnega sistema prejemnika, zato pogosto opažamo bradikardijo, na katero lahko vplivajo samo neposredno delujoče kronotropne učinkovine, kot je izoproterenol. Atropin in pankuronij nimata nobenega vpliva na frekvenco presajenega srca. Zato je infuzija izoproterenola po prenehanju zunajtelesnega obtoka običajno nujna. Poleg kronotropnega učinka ima zdravilo tudi inotropni učinek (3).

Problemi po prenehanju zunajtelesnega krvnega obtoka

Najpogostejši razlog za srčno dekompenzacijo po prenehanju uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka je akutna odpoved desnega srca zaradi velikega pljučnega žilnega upora, ki že predhodno obstaja pri prejemniku. Pri ugotavljanju tega pojava je pljučni arterijski kateter zelo dobrodošel. Zdravljenje pljučne hipertenzije je predvsem hiperventilacija (pCO_2 25–30 mmHg) v kombinaciji s farmakološko podporo (izoproterenol, prostaglandin).

Hemostaza je po navadi nekoliko bolj zahtevna kot pri običajnih srčnih operacijah zaradi koagulopatije, ki izvira iz predoperativno prehodno okvarjenih jeter (kronična kongestija). Zato je treba včasih uporabiti svežo zmrznjeno plazmo ali celo krioprecipitat. Po končanem srčno-pljučnem obvodu pogosto opažamo oligurijo, kar govori o prid renalni disfunkciji. Za to obstajajo večplastni razlogi:

1. predoperativna renalna okvara zaradi slabe perfuzije ledvic,
2. kronična uporaba diuretikov,
3. renalna toksičnost ciklosporina.

Terapija vsebuje vzdrževanje dobrega minutnega volumna srca in nadaljevanje uporabe diuretika iz predoperativnega obdobja (3).

Tab. 1. Sredstva, ki jih uporabljamo pri desnostranski srčni odpovedi s pljučno hipertenzijo (3).

Farmakološka	Nitroglicerol 0,1–7,0 µg/kg/min Nitroprusid 0,1–8,0 µg/kg/min Izoproterenol 0,05–0,50 µg/kg/min; zgornja meja je 20 µg/min Dobutamin 2–20 µg/kg/min Dopamin ≤5 µg/kg/min Prostaglandin (PGE1), 0,05–0,4 µg/kg/min Nitrooksid
Mehanična	Hiperventilacija Pomožna črpalna za desno srce (right ventricular assist device)

Na koncu naj omenim, da bolniki s presajenim srcem vse pogosteje prihajajo na nesrčne operacije. Pri anesteziji takšnih bolnikov lahko uporabljamo konvencionalne tehnike s poudarkom na sterilnosti, ker so bolniki na imunosupresivni terapiji. Med anestezijo vzdržujemo ustrezen venski priliv (3). Moramo se

zavedati, da se globina anestezije ne da vrednotiti s pomočjo frekvenca pulza in velikosti krvnega tlaka (1). Upoštevajoč vse to, nam anestezija takega bolnika ne more predstavljati večjega problema. Pred kratkim smo imeli prvo takšno izkušnjo pri enem od naših prvih »transplantirancev«, ki je moral biti urgentno operiran in je bil ob sprejemu v operacijski prostor precej dehidriran. Kljub vsemu sta anestezija in operativni poseg minila brez večjih problemov.

Literatura

1. Curling PE, Kanter KR. Cardiac transplantation: perioperative care. In: Barash PG ed. Philadelphia: JB Lippincott Company. ASA, 1988; 16: 67–80.
2. Cook DR. Anesthetic considerations for organ transplantation. In: Barash PG ed. Philadelphia: JB Lippincott Company. ASA, 1990; 18: 97–115.
3. Camann WR, Hensley FA. Anesthetic management for cardiac transplantation. In: Hensley FA, Martin DE eds. The practice of cardiac anesthesia. Boston: Little, Brown and Company, 1990: 441–60.



Navoban®

tropisetron

kapsule, ampule

Visoko selektivni antiemetik

- antagonist 5HT₃ receptorjev
- učinkovit v preprečevanju akutne in zapoznele slabosti in bruhanja
- ne povzroča sedacije in ekstrapiramidnih stranskih učinkov
- Navoban se po oralni aplikaciji zelo hitro in popolno absorbira
- odmerek za vse bolnike je 5 mg na dan
- omogoča zdravniku specialistu, da predpiše optimalno kemoterapijo
- bolniku pa izboljša kvaliteto življenja



Navoban®

tropisetron

novost iz proizvodnega programa



SANDOZ

Podrobne informacije in literatura so na voljo pri SANDOZ PHARMA TD BASEL,
Predstavništvo za Slovenijo, Dunajska 107/XI; tel. 168-14-22, fax. 340-096.

Pregledni prispevek/Review article

SPREMLJANJE BOLNIKA PO PRESADITVI SRCA

MONITORING OF PATIENT AFTER HEART TRANSPLANTATION

Darko Zorman

Center za bolezni srca in ožilja, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-05-03, sprejeto 1996-05-06; ZDRAV VESTN 1996; 65: 235-8

Ključne besede: presaditev srca; preživetje; okužbe; zdravljenje**Key words:** heart transplantation; survival; infections; treatment

Izvleček – Preživetje bolnika po presaditvi srca je odvisno od optimalne imunosupresije, ki preprečuje zavračanje brez prekomernega zaviranja, ki bi pogojevalo okužbe. V primeru neuspeha bazične imunosupresije pride do akutne zavrnitve. Opisana je histopatologija, klinična slika in zdravljenje akutne zavrnitve. Dolgoročno preživetje omejuje vaskulopatija alografta, za katero še nimamo ustreznega zdravljenja. Obravnavane so tudi nekatere komplikacije imunosupresijskega zdravljenja in fiziologija alografta.

Abstract – Survival of cardiac transplant patient depends on optimal immunosuppressive regimen, which prevents allograft rejection without oversuppression that would lead to infection. Acute allograft rejection occurs as a failure of longterm immunosuppression. Histopathology, clinical picture and treatment of acute rejection episodes are described. Longterm survival is limited by cardiac allograft vasculopathy for which no adequate therapy has been found. Some complications of chronic immunosuppressive treatment and allograft physiology are also dealt with.

Od prve presaditve srca pri človeku, ki jo je izvedel Barnard 1967, je očitno, da je imunosupresija odločilnega pomena za preživetje organa in bolnika po presaditvi. Zdravnik, ki se ukvarja s presaditvami, je soočen z dilemo razvoja imunosupresivnega režima, ki bo preprečil zavrnitev presadka in bo obenem minimaliziral prekomerno supresijo imunskega sistema, ki vodi v okužbo. Optimalno uravnoteženje teh dveh diametralno nasprotnih zahtev je gonilo razvoja novih imunofarmakoloških agensov. Veliko ostaja še nejasnega pri optimalizaciji imunosupresivne terapije, ker zavrnitev, okužba in toksičnost zdravil ostajajo najpogostejši vzrok morbiditete in umrljivosti bolnikov po presaditvi srca (1). Po prvi uspešni presaditvi v Ljubljani 1993 (Gabrijelčič) smo pridobili prve izkušnje s spremljanjem 6 bolnikov s presadki.

Imunosupresivno zdravljenje

Trenutno imunosupresijsko zdravljenje predstavljajo štiri zdravila v različnih kombinacijah: kortikosteroidi, azatioprin, ciklosporin in v nekaterih centrih anti T-limfocitna protitelesa.

Indukcijsko zdravljenje

Indukcijo imunosupresije predstavlja trojna uporaba kortikosteroidov, azatioprina in ciklosporina. V nekaterih centrih uporabljajo v prvih dneh po presaditvi še poliklonalna ali monoklonalna protitelesa proti T-limfocitom, kar predstavlja četvorno indukcijsko zdravljenje. Uporabo protiteles imenujejo tudi litična terapija. Prednosti četvorne kombinacije pred trojno indukcijsko terapijo po mnenju mnogih niso povsem zanesljive, mnogi celo postavljajo hipotezo, da uporaba predvsem monoklonalnih protiteles v indukciji pospešuje humoralno komponento zavrnitve v zgodnjem obdobju po presaditvi in pogostejše pojavljanje limfomov v poznejšem obdobju (2). Pogostejša je tudi reaktivacija virusnih okužb, predvsem s CMV. Nedvomno je tudi dejstvo, da ponovna uporaba istega preparata v primeru rezistentne zavrnitve ne bo več učinkovita (3). Tudi dodatek k stroškom ni zanemarljiv.

V indukciji imunosupresije velja omeniti posebnost presaditve srca glede uporabe ciklosporina. Bolnik je po operaciji z izventelesnim obtokom namreč prve dni izrazito občutljiv za akutni nefrotoksični učinek ciklosporina. Tudi naše izkušnje pri vseh zadnjih šestih bolnikih to potrjujejo. Kljub razmeroma nizkemu začetnemu odmerku se namreč pojavi prehodna oligurija, celo pod 10 ml/h z zelo blagim porastom kreatinina. To stanje traja 48 do 72 ur, ponavadi pa se diureze vzpostavijo že nekaj ur po začetku padanja ravni ciklosporina. Razlago nekateri vidijo predvsem v vazokonstriktornem delovanju na invirirane ledvice (razlika od presajene ledvice), drugi pa v premiku tekočine v tretji prostor med izventelesnim obtokom in posledično intravaskularno hipovolemijo kljub siceršnjemu presežku tekočine v ekstatičnem prostoru. V zvezi s tem svarijo pred uporabo diuretikov v času te oligurije, ker ta potem dejansko povzroči akutno odpoved ledvic (4). Zaradi teh težav pri uporabi ciklosporina so se mu mnogi centri v indukciji odrekli in ga v prvih dneh nadomestili z litičnim zdravljenjem.

Naš protokol indukcijske imunosupresije:

Ciklosporin: pred operacijo 6 mg/kg tt per os pri normalni ledvični funkciji, pri zvišanem kreatininu ustrezno nižji odmerek, pri kreatininu nad 170 ciklosporin opustimo. Intavenskem ciklosporinu po operaciji smo se iz zgoraj navedenih razlogov odrekli, že 24 ur po operaciji pa pričnemo s peroralnim dajanjem ciklosporina v dveh dnevniških odmerkih glede na določeno raven v krvi s ciljno ravni 300–400 ng/ml krvi.

Azatioprin: 2–4 mg/kg tt glede na krvno sliko in jetrno funkcijo.

Steroidi: 500 mg metilprednisolona i.v. ob popustitvi aortne klemme, nato metil prednisolon 250 mg/12h prvi dan po operaciji, drugi dan pa peroralni prednisolon 1 mg/kg tt. Ko dosežemo terapevtsko raven ciklosporina, prednisolon znižujemo postopno za 5 mg/dnevno do vzdrževalnega odmerka.

ATG: 2,5 mg/kg tt dnevno do dosega terapevtske ravni ciklosporina.

Vzdrževalno zdravljenje

Ciklosporin: prvo leto po presaditvi vzdržujemo visoko raven v krvi 300 ng/ml, kasneje pa 150–250 ng/ml.

Azatioprin: 2 mg/kg tt, kontroliramo krvno sliko in odmerek znižamo pri padcu levkocitov pod 4000 ali hujši anemiji.

Kortikosteroidi: 0,2–0,1 mg metilprednisolona ali prednisolona dnevno.

Številni avtorji so mnenja, da za kronično imunosupresivno zdravljenje kortikosteroidi niso nepogrešljivi (5). Ti uporabljajo kortikosteroide le za zdravljenje akutne zavrnitve. Prednosti so očitne zaradi zmanjšanja izredno neugodnih stranskih učinkov kortikosteroidov. Kateri od bolnikov bodo na ukinitev kortikosteroidov neugodno odreagirali in jih je treba vrniti na steroidni protokol, ni mogoče napovedati. Običajno pa v tem primeru zavrnitev dobro reagira na zdravljenje in ponovno vzpostavitev kortikosteroidov, tako da je tveganje za bolnika majhno.

Zavrnitev presadka

Hiperakutna zavrnitev

Hiperakutna zavrnitev je redka (0,5% presaditev). Do odpovedi grafta pride takoj po vstavitvi. Zavrnitev posredujejo preformirana protitelesa zaradi ABO inkompatibilnosti ali presenzibilizacije zaradi transfuzij, predhodne presaditve ali porodov. Protitelesa reagirajo s histokompatibilnostnimi antigeni razreda I na endotelu žil srca in sledi ireverzibilna aktivacija komplementa, aderenza in agregacija trombocitov, odlaganje fibrina, okluzija žil, miokardna ishemija in nekroza ter smrt. Stopnjo humoralne presenzibilizacije lahko ocenimo s panelom reaktivnih protiteles. Pri bolnikih, ki reagirajo z več kot 10% panela, je preživetje presadka zmanjšano; pred presaditvijo je nujno napraviti tudi limfocitotoksični navzkrižni preizkus, da zmanjšamo nevarnost hiperakutne zavrnitve. Več študij pa je pokazalo, da pozitiven navzkrižni preizkus pogosto ne vodi do hiperakutne zavrnitve in da do nje lahko pride tudi pri negativnem navzkrižnem preizkusu, kar govori za vpletenost drugih HLA in ne-HLA antigenov (6,7).

Akutna zavrnitev

Do akutne zavrnitve pride najprej v tednu dni po presaditvi, pogostejša in huje potekajoča je v prvih mesecih po presaditvi, vendar se poredkoma pojavlja tudi po več kot enem letu (kasna akutna zavrnitev). Posredujejo jo mehanizmi celične in tudi humoralne imunosti. Zavrnitev se prične z aktivacijo mirujočih T limfocitov z donor specifičnimi antigeni presadka. Pomembno vlogo igrajo dendritične celice v intersticijski srca in v perivaskularni. Citotoksični limfociti lahko ubijejo tarčno celico z membranolizo z litičnimi molekulami, ki jih izločajo, ali z nesekretornim mehanizmom, ki ga predstavlja sproženje apoptoze (programirane smrti) tarčne celice (8). Pomembna stopnja v zavrnitvi je regrutacija vnetnih celic v presadek. Čeprav je primarna funkcija endotela vzdrževanje anti-koagulantnega okolja, igra endotel tudi pomembno vlogo pri regrutaciji vnetnih celic na mesto vnetja. Pri ekstrasvazaciji limfocitov skozi endotel sodeluje vrsta adhezijskih molekul, ki pripadajo selectinom in integrinom. Poznavanje tega procesa obeta tudi nove selektivne metode preprečevanja zavrnitve z uporabo monoklonalnih protiteles proti adhezijskim molekulam (9).

Preden se vnetni proces v presadku klinično izrazi, ga lahko ugotovimo s pomočjo biopsije miokarda. V prvem mesecu opravljamo biopsije sistematično vsakih 7–10 dni nato v dvotedenskih presledkih do 3 mesecev in kasneje na 1 do 2 meseca. Po prvem letu opravljamo biopsijo glede na klinično indikacijo. Pri vsaki biopsiji moramo zagotoviti vsaj 4 reprezentativne vzorce mišice desnega prekata (izjemoma levega). Obstaja vrsta klasifikacij patohistološkega ugotovitka, ki jim je skupno ocenjevanje limfocitnega perivaskularnega ali difuznega infiltrata, oceno njegove agresivnosti oziroma nekroze mišičnih celic in pojav polimorfonuklearnih celic in krvavitev na mestu vnetnega procesa.

Mednarodna klasifikacija je opisovanje poenotila na naslednji način.

Stopnja

1	A	žariščni mononuklearn infiltrat brez nekroze
1	B	difuzni vendar redek mononuklearni infiltrat brez nekroze
2		samo 1 žarišče z agresivnim infiltratom in/ali okvaro miocitov
3		multifokalni agresivni infiltrat in/ali okvara miocitov
3	B	difuzni vnetni proces z nekrozo
4		difuzni agresivni polimorfonuklearni infiltrat z edemom, krvavitvami in vaskulitisom, z nekrozo

Pozne akutne zavrnitve imajo običajno slabo izraženo histološko sliko. Infiltrata je manj. Akutne karakteristike so superponirane na znake fibrozacije po predhodnih procesih in na znake kronične zavrnitve.

Humoralno posredovano zavrnitev pa povzroča lezije z depoziti komplementa in imunoglobulinov v žilju, z otekanjem endotelija in vaskulitisom. Humoralni tip zavrnitve poteka sočasno ali brez celularne zavrnitve in je izrazito neugoden za zdravljenje. Čeprav je redkejša, se pojavlja bolj zgodaj in ima pogosto hemodinamske posledice.

Če zavrnitveni proces napreduje, se pojavijo hemodinamske posledice najprej z moteno diastolično in nato še sistolično funkcijo srca. Bolnik bo potožil o poslabšanju splošnega počutja, hitrejšem srčnem utripu, motnjah ritma, znižanju arterijskega tlaka, otekanju in dušenju. Mnogo nam pomaga ehokardiogram, ki že zgodaj pokaže podaljšan čas izovolumetrične relaksacije, zadebelitev miokarda in spremembo ehogenosti, perikardialni izliv. V uporabi so tudi nuklearnomedicinske metode z antimitozinskimi protitelesi in humoralni markerji aktivacije imunskega sistema. Vendarle pa zlati standard ostaja biopsija, ki pa je tudi ne smemo nekritično sprejemati in jo moramo vedno vrednotiti v luči celotne klinične slike. Zavrnitveni proces lahko namreč poteka žariščno in ga lahko tudi številne in dobro odvzete biopsije zgrešijo.

Zdravljenje akutne zavrnitve

Zavrnitev pomeni neuspeh imunosupresije v preprečevanju mobilizacije efektorskih celic, ki so potrebne za tkivno poškodbo. Ta koncept je pomemben iz dveh kliničnih razlogov. Zdravnik se mora namreč vedno vprašati, zakaj je do zavračanja prišlo (npr. znižanje ravni ciklosporina, ukinitev azatioprina zaradi levkopenije, CMV infekcija). Kot drugo se mora zdravnik zavedati, da je bolnik že na imunosupresivnem zdravljenju, ko je zavrnitev diagnosticirana. Zdravljenje je tako nadgrajeno na bazično imunosupresivno zdravljenje. Včasih zadošča že sama korekcija ravni ciklosporina ali azatioprina. Mnoge epizode blage zavrnitve regresirajo brez dodatnega zdravljenja. Kar zadeva histološke klasifikacije, se vedno zdravi agresivni infiltrat stopnje 3 in 4, pri stopnjah 2 in 1B pa je odločitev odvisna od kompleksne presoje trenda biopsije, kliničnega stanja, in bazične imunosupresije. Stopnje 1A običajno dodatno ne zdravimo. Seveda ima klinična slika prednost pred histološko v primeru hemodinamske nestabilnosti ali ehokardiografskih znakov zavračanja. V klinično jasni situaciji bomo zdravljenje pričeli že pred izvidom biopsije.

Zdravljenje pričnemo z visokim odmerkom glukokortikoida 500–1000 mg metil prednisolona i.v. dnevno 3 do 5 dni in nato postopno znižujemo odmerek na bazalno vrednost. Agresivnost zdravljenja je odvisna od časa, ko se zavračanje pojavi, čim zgodnejše je, večje odmerke uporabimo, in od klinične slike. Pozne zavrnitvene epizode lahko zdravimo celo ambulantno 5 dni s 100 mg metilprednisolona dnevno. Klinična slika se običajno zelo hitro izboljša. Po tednu dni ponovimo biopsijo.

Na prednisolon refraktarne epizode zdravimo s poliklonalnimi ali monoklonalnimi protitelesi. Trajanje zdravljenja je 7–14 dni, odmerjanje pa v osnovi podobno kot pri uporabi protiteles v indukciji OKT 3 5 mg i.v. in ATG 2,5 do 5 mg/kg tt. Odmerjanje vodimo tudi s spremljanjem cirkulirajočih T celic.

Azatioprin ni učinkovit za zdravljenje zavrntve, je pa pomemben kot bazična imunosupresija.

Metotreksat je učinkovit za zdravljenje akutne zavrntve in po izkušnjah nekaterih centrov tudi zelo zniža število zavrntvenih epizod. Dajemo ga 5 mg dnevno dva zaporedna dneva 5 tednov zapored (11).

Vaskularni tip zavrntve slabše reagira na zdravljenje. Pri hudih oblikah uporabljamo plazmaferezo, učinkovit je v določeni meri tudi ciklofosfamid.

Pri naših šestih bolnikih smo opazovali sorazmerno redke zavrntve, ki so zahtevale dodatno zdravljenje. Dva bolnika sta imela v prvem letu 2 epizodi, 2 po eno, 2 pa sta prvo leto preživela brez potrebe po dodatnem zdravljenju. Pri enem bolniku se je zavrntev pojavila že v prvem mesecu in jo je spremljala izrazita humoralna komponenta. Nobena od teh epizod ni imela hemodinamskih posledic, vse so reagirale na glukokortikoide. Pri prvem bolniku je prišlo do hude pozne akutne zavrntve 30 mesecev po presaditvi. Bil je hudo hemodinamsko prizadet. Povod te zavrntve je bila verjetno opustitev terapije, saj smo pred tem kljub višanju priporočenega odmerka spremljali nizke ravni ciklosporina v krvi. Histološko smo pri tem bolniku poleg znakov akutne zavrntve ugotavljali tudi vaskulopatijo, angiografsko pa 30% redukcijo premera koronarnih arterij med 1 in 2 letom po presaditvi, kar govori tudi za vaskulopatijo alografta. Pri tem bolniku je bila potrebna v času zavrntve tudi podpora s inotropnimi zdravili, dolgotrajnejše zdravljenje z glukokortikoidi in tudi z monoklonalnimi protitelesi. Po zdravljenju je prišlo do počasnega izboljšanja, tako da je sedaj brez kardialne terapije v funkcijskem razredu I-II, ostala pa je srednje huda mitralna insuficienca in spremembe v EKG, ki so skladne z ishemijo stranske in sprednje stene.

Kronična zavrntev

Kronična zavrntev ostaja najbolj problematični zaplet presaditve srca. Izraža se s progresivno vaskulopatijo, ki prizadane tako intramiokardne kot epikardialne arterije in tudi vene, zato je ustrezen izraz vaskulopatija srčnega alografta. Povezava med pogostejšimi akutnimi zavrntvami in pojavom kronične zavrntve ni jasna.

Vaskulopatija se klinično izraža kot počasno progresivno slabšanje funkcije grafta in občasno nenadna smrt. Ker je presajeno srce denervirano, običajno ni klasičnih znakov angine pectoris. Endomiokardna biopsija v diagnostiki nima večjega pomena, ker prizadetih žil običajno ni v vzorcu. Diagnozo postavimo običajno z angiografijo, vendar tudi ta ni zelo senzitivna. Histološka slika vsebuje hipertrofijo endotelnih celic, zadebelitev intime zaradi proliferacije miofibroblastov, depozitov kolagena, transformacije miocitov, infiltracije z limfociti T, makrofagi in dendritičnimi celicami. Pogosto je vidna perivaskularna fibroza in vnetje.

Za razliko od koronarne ateroskleroze, ki je običajno ekscentrična in žariščna so spremembe pri vaskulopatiji alografta koncentrične in generalizirane. Vzrok je verjetno multifaktorialen, vpleteni so imunološki kot tudi neimunološki faktorji. Trenutno razumevanje temelji na spoznanju, da makrofagi, T limfociti, mišične celice in endotelne celice proizvajajo vrsto citokinov in rastnih faktorjev, ki povzročajo razvoj kroničnih sprememb. Vaskulopatija je končni rezultat procesa kroničnega vnetja in reparacije, ki povzroči migracijo in proliferacijo celic žilne stene in vezivnotkivnega matriksa, ki kompromitira žilni lumen (9). Zaradi difuzne narave in koncentričnosti sprememb je metoda izbora za diagnostiko intravaskularni ultrazvok (12).

Za sedaj je zdravljenje vaskulopatije dokaj neuspešno. Zaradi difuzne narave procesa so revaskularizacijski posegi (PTCA, kirurgija) malo uspešni (13). Ko je diagnoza vaskulopatije postavljena, je prognoza slaba in progres dokaj hiter. Glede na vse uspešnejše zdravljenje akutnih zavrntev in interkurentnih okužb je kronična zavrntev najpogostejši omejujoči dejavnik dolgotrajnega preživetja. Zaradi pomanjkanja donorskih organov retransplantacija pogosto ni možna, postavlja se tudi vprašanje etičnosti uporabe organa,

ker vemo, da ima alograft po presaditvi bistveno slabšo prognozo. Rešitev problema iščejo, tako kot tudi za splošno pomanjkanje organov, v ksenotransplantaciji ali v umetni mehanski črpalki (11, 13).

Okužbe

V prvem obdobju po presaditvi se pojavljajo predvsem bakterijske okužbe, povezane s kirurškim procesom in počasnejšim celjenjem rane zaradi glukokortikoidov in okužbe dihal. Zelo pomembna je čimprejšnja ekstubacija in odstranitev venskih in arterijskih linij. Antibiotško profilakso uporabljamo le v prvih dneh, morebitne kasnejše zaplete zdravimo po antibiogramu s čim manj nefrotoksičnimi kombinacijami zaradi ciklosporina. Mnogi antibiotiki imajo tudi velik vpliv na raven ciklosporina.

Za kasnejše obdobje je pomembna reaktivacija virusnih okužb ali tuberkuloze ter oportunistične okužbe, predvsem pnevmocistis, legionela, toksoplazmoza, listerioza. Potreben je aktiven pristop k izolaciji agensa posebno v primerih okužb dihal z bronhoskopijo in bronhoalveolarno lavažo.

Profilaktično v prvem mesecu po presaditvi uporabljamo flukonazol v visokih odmerkih (opozorimo naj na izredno nevarnost oronazola, ki zahteva znižanje odmerka ciklosporina celo za 80–90%), aciklovir proti virusnim okužbam, pri CMV negativnem prejemniku in pozitivnem dajalcu tudi hiperimuni globulin proti CMV. Po enem mesecu pričnemo preventivno dajati trimetoprim kot preventivo pnevmocistisa, vendar ga moramo pogosto ukinjati zaradi levkopenije ali nefrotoksičnosti v kombinaciji s ciklosporinom. Pri tuberkulin pozitivnih preventivno dajemo eutizon.

Zaradi kliničnega pomena največjo pozornost posvečamo CMV okužbi, ki lahko poteka zelo raznoliko od klinično neme serokonverzije, do hude klinične slike. Huje potekajo primoinfekcije pri seronegativnem prejemniku kot reaktivacije pri seropozitivnih. Poteka kot temperatura, slabost, anoreksija, limfadenopatija podobna mononukleozi. Če se okužba lokalizira na pljuča, gastrointestinalni trakt ali retino, bolezen ogroža življenje in zahteva energično zdravljenje z ganciklovirjem in hiperimunim globulinom. Posebno nevarna je intersticijska pljučnica, ki običajno poteka s hudo hipoksemijo in prizadetostjo. Gastrointestinalne manifestacije obsegajo ulceracije na vseh lokacijah in krvavitve. CMV hepatitis lahko zamenjamo za hepatotoksični učinek azatioprina. Redek pojav je tudi CMV miokarditis, ki ga moramo diferencirati od akutne zavrntve in zdraviti z znižanjem imunosupresije, ganciklovirjem in hiperimunim globulinom.

Pri naših bolnikih smo hušo okužbo spremljali le pri prvem, ki je že tretji teden zbolel s temperaturo, plevralnim izlivom in limfadenopatijo. Šlo je za izjemno zgodnji pojav tuberkuloze, kar smo retrogradno lahko razložili s preekzistentnim procesom na pljučih. Zanimivo je, da smo bili prisiljeni opustiti rifampicin zaradi alergije, in da je bilo dvotirno zdravljenje z izoniazidom in etambutolom kljub nezmanjšani imunosupresiji uspešno. Pri enem od bolnikov je prišlo do CMV serokonverzije in patoloških jetrnih testov, ki pa bi jih lahko pripisovali tudi hepatotoksičnosti ciklosporina in so spontano regresirali.

Stranski učinki zaradi kronične uporabe imunosupresivnih zdravil

Prognoza bolnika je v veliki meri odvisna od rednega imunosupresijskega zdravljenja, ki pa ima žal precej neprijetnih stranskih učinkov. Zato moramo vsako terapijo individualizirati in se ne držimo togih shem.

Z glukokortikoidi povezani stranski učinki

Zadrževanje natrija in vode ter izguba kalija se pojavlja posebno v prvem obdobju, ko uporabljamo visoke odmerke, in pri zdravljenju zavrntve in pogosto zahteva dajanje diuretikov in nadomeščanja

nje kalija; izguba mišične mase z utrujenostjo, osteoporoza, patološki zlomi kosti; ulkusna bolezen s krvavitvami ali perforacijo; debelost, kušingoidni izgled, steroidne akne, pri otrocih upočasnitev rasti, pri ženskah motnje ciklusa; glavkom; pri visokih odmerkih nemir zmedenost in nespečnost. Zaradi številnih stranskih učinkov je za bolnikovo kakovost življenja protokol brez steroidov mnogo ugodnejši.

Z azatioprinom povezani stranski učinki

Supresija kostnega mozga z levkopenijo, makrocitno anemijo, pancitopenijo in trombocitopenijo; gastrointestinalni učinki so bruhanje, ulceracije v ustih, vnetje požiralnika, steatoreja; holestatična rumenica; redki so kožni izpuščaji, artralgijska, temperatura. Opozorjamo na uporabo alopurinola, ki zahteva zmanjšanje odmerka azatioprina za 75%.

S ciklosporinom povezani stranski učinki

Nefrotoksičnost je najpomembnejši stranski učinek ciklosporina. Skoraj vsi bolniki imajo znižan klirens kreatinina in zvišano sečnino in kreatinin. Zvišanje je vsaj deloma odvisno od odmerka in reagira na znižanje ali začasno prekinitev. Pomembno se je izogibati nefrotoksičnim antibiotikom, nesteroidnim antirevmatikom in drugim zdravilom, ki potencirajo nefrotoksičnost ciklosporina. V začetku jemanja in pri visokih ravneh se pojavi fini tremor, glavobol, redkeje parestezije zmedenost in konvulzije. Občasno pride do hepatotoksičnega učinka z zvišanim bilirubinom, alkalno fosfatazo in transaminazami, ki odreagirajo na znižanje odmerka. S ciklosporinom je verjetno povezan tudi pogostejši pojav malignih limfomov. Pomemben stranski učinek je hipertenzija, ki zahteva zdravljenje z antagonistom kalcija ali ACE inhibitorji (kjer pa moramo biti pazljivi, ker ciklosporin tudi zvišuje serumski kalij). Posebnost s ciklosporinom povzročene hipertenzije so višje jutranje vrednosti tlaka. Opozoriti velja, da veliko zdravil spremeni raven ciklosporina. Zvišuje ga na primer kortikosteroidi, diltiazem, eritromicin, ketokonazol, nikardipin, progestageni, verapamil. Znižujejo ga na primer izoniazid, amfotericin B, trimetoprim, rifampicin, nesteroidni antirevmatik.

Hemodinamika presajenega srca

Presajeno srce je denervirano in zato odvisno od cirkulirajočih katekolaminov. Zato deluje odvisno od »preloada« po starlingovem mehahizmu pri nekoliko zvišanem polnitvenem tlaku. Pri naporu srčna frekvenca počasneje poraste. Po presaditvi je pogosta blaga insuficienca trikuspidalne zaklopke. Ritem v mirovanju je običajno sinusni in nekoliko hitrejši, v EKG pogosto vidimo tudi disociirane prejemnikove valove P.

Reakcijo alografta na kardiotropna zdravila lahko predvidevamo iz poznavanja učinka denervacije. Ne pride do refleksne s simpatičnim in parasimpatičnim živčevjem. Zaradi supersenzitivnosti je ojačan učinek adrenalina in noradrenalina. Učinek adrenergičnih antagonistov je ojačan zaradi odvisnosti od cirkulirajočih katekolaminov. Zdravila, ki stimulirajo srčno aferentno nitje, nimajo učinka. Digitalis tako normalno vpliva na kontraktilnost in ne

vpliva pa na AV nodus, ker je ta vpliv refleksno pogojen. Atropin nima učinka. Kinidin nima vagolitičnega učinka. Periferni vazodilatatorji ne povzročajo refleksne tahikardije. Beta blokatorji imajo povečan antagonistični učinek med naporom.

Kakovost življenja po presaditvi

V glavnem je prednost presaditve v tem, da se bolnik vrne v normalno življenje in ima praktično normalno fizično sposobnost. Vseh šest naših bolnikov je v dobri fizični kondiciji, ne potrebujejo nobene kardialne terapije. Tudi znaki kardialne kaheksije, ki so se pričeli pri vseh že manifestirati pred presaditvijo, so regredirali. To pridobitev plačujejo s striktnim podrejanjem medikamentnemu režimu in s stranskimi pojavi, ki jih smiselna uporaba kombinacije zdravil zmanjša na čim manjšo mero. Na žalost se po presaditvi pogosto pojavi rekurenca simptomov zaradi vaskulopatije grafta. Zato se za operacijo odločamo pri bolnikih s tako napredovano srčno boleznijo, ki ne omogoča več kakovostnega življenja. Pred operacijo moramo zato bolniku natančno razložiti vso zahtevnost tega zdravljenja, da se izognemo poenostavljanju in idealiziranju in s tem povezanim pritiskom za prezgodnje uvrščanje na čakalno listo.

Literatura

1. Nair RV, Morris RE. Immunosuppression in cardiac transplantation: a new era in immunopharmacology. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 207-17.
2. White DJG. Immunosuppression for heart transplantation. *Br J Biomed Sci* 1993; 50: 277-83.
3. Mayes JT, Thistlethwaite JR, Stuart JK et al. Re-exposure to OKT3 in renal allograft recipients. *Transplantation* 1988; 45: 349-53.
4. Salomon DR, Laimacher MC. Chronic immunosuppression and the treatment of acute rejection. In: Hosedpud JD, Cobanoglu A, Norman DJ, Starr A. *Cardiac transplantation*. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 1991: 139-68.
5. Katz MR, Barnhart GR, Szentpetery S, et al. Are steroids essential for successful maintenance of immunosuppression in heart transplantation? *J Heart Transplant* 1987; 6: 293-7.
6. Lavee J, Kormos RI, Duquesnoy et al. Influence of panel-reactive antibody and lymphocytotoxic crossmatch on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 921.
7. Rose ML. Antibody mediated rejection following cardiac transplantation. *Transplant Rev* 1993; 7: 140-52.
8. Berke G. The binding and lysis of target cells by cytotoxic lymphocytes: molecular and cellular aspects. *Ann Rev Immunol* 1994; 12: 735-73.
9. Duquesnoy RJ, Demetris AJ. Immunopathology of cardiac transplant rejection. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 193-206.
10. Dawkins KD, Oldershaw PJ, Billingham ME, et al. Changes in diastolic function as a noninvasive marker of cardiac allograft rejection. *J Heart Transplant* 1984; 3: 286-94.
11. Frazier OH. First use of an untethered, vented electric left ventricular assist device for long-term support. *Circulation* 1994; 89: 2908-14.
12. Heroux AL, Silverman P, Constanso-Nordin MR, et al. Intracoronary ultrasound assessment of morphologic and functional abnormalities associated with cardiac allograft vasculopathy. *Circulation* 1993; 89: 272-7.
13. Halle AA, Wilson RF, Vetrovec GW for the Cardiac Transplant Angioplasty Study Group. Multicenter evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: S138-41.
14. Cooper DKC, Good AH, Koren E et al. Identification of α -galactosyl and other carbohydrate epitopes that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. *Transplant Immunol* 1993; 1: 198-205.

Pregledni prispevek/Review article

PRESADITEV JETER

LIVER TRANSPLANTATION

Vladislav Pegan

Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-04-18, sprejeto 1996-04-26; ZDRAV VESTN 1996; 65: 239–42

Ključne besede: presaditev jeter; različice jetrne presaditve; presaditveni center v Sloveniji

Key words: liver transplantation; variations of liver transplantation; transplant center in Slovenia

Izvleček – Izhodišča. Od prve uspešne presaditve jeter je poteklo že skoraj 30 let. Rezultati so se postopno izboljševali. Petletno preživetje po presaditvi jeter, ki je danes celo nad 70%, predstavlja za bolnika z neozdravljivo boleznijo jeter dejansko veliko možnost preživetja. Jetrna presaditev je zapleten, zahteven in drag kirurški poseg. V KC Ljubljana smo od leta 1988 pripravljali program jetrne presaditve. V letu 1995 smo presaditev tudi izvršili. Uspeh prve jetrne presaditve v Sloveniji je dokazal, da so bile večletne priprave na ta poseg primerno zasnovane in da so vsi sodelujoči strokovno usposobljeni za tak poseg.

Abstract – Background. Almost thirty years have elapsed since the first successful liver transplantation was performed. The results, in the beginning being poor, gradually improved. Now there is a remarkable chance offered to patients having untreatable liver disease. The overall 5-year survival after liver transplantation is recently estimated to be over 70 percent.

Liver transplantation is still a complex, demanding and expensive surgical procedure. In the University Medical Centre in Ljubljana a liver transplantation programme was started back in 1988. In 1995 the first liver transplantation was accomplished. The excellent outcome of this event was a result of thorough and meticulous logistic preparations and proper education and training of all subjects involved.

Zaključki. S pogostostjo transplantacij organov v Sloveniji še ne moremo biti zadovoljni. Menimo, da bi bila organizacija Centra za presaditve v Sloveniji nujna in tudi ekonomsko upravičena. To pa seveda le v primeru, če bi se število dajalcev približalo mednarodnim standardom in če bi transplantacijski center opravljal presaditve vseh organov (ledvice, jetra, srce, pankreas).

Conclusions. For the future it seems inevitable to establish a Transplant Centre in Slovenia. This would be economically reasonable provided the number of donors would reach the European standards and that the Center would be actively involved in all kinds of organ transplantations.

Zgodovina presaditve jeter

Prvo jetrno presaditev je opravil Thomas Starzl v Denverju, Colorado, ZDA. 1. marca leta 1963 je 3-letnemu otroku z atrezijo žolčevodov presadil jetra otroka, ki je umrl zaradi možganskega tumorja. Prejemnik je živel le pet ur po končani operaciji. Naslednjo presaditev je opravil isti kirurg že 5. maja istega leta. Prejemnik, 48-letni moški s hepatocelularnim rakom, je prejel jetra 55-letnega moža, ki je umrl zaradi možganskega glioma. Prejemnik je živel 22 dni po presaditvi, nato pa je umrl zaradi pljučne embolije. Starzl ni obupal in je kljub začetnim neuspehom nadaljeval svoje delo, v tem času pa tudi v Evropi niso sedeli križem rok. Že decembra 1963 je Demirleau v Parizu opravil jetrno presaditev in Roy Calne v Cambridgeu je v tem času razvil najuspešnejši evropski center za presaditev jeter. Prvo uspešno presaditev jeter, ko je prejemnik živel 400 dni, nato pa umrl zaradi ponovitve rakaste bolezni, je Thomas Starzl opravil leta 1967. Število presaditvenih centrov je nato hitro naraščalo po vsem svetu. Leta 1975 je bilo takšnih centrov že 40, in opravili so skupno 228 presaditev, v tem letu pa je bilo živih prejemnikov jeter le še 20. Leta 1978 je Roy Calne uspešno uvedel novo imunosupresivno zdravilo cyclosporin A, ki je v kombinaciji s kortikosteroidi uspešno preprečeval zavrnitve presajenih jeter. Rezultati presaditve jeter, ki so bili sprva dokaj skromni, so se pričeli izboljševati. Ob koncu 70. let je Thomas Starzl dosegel le 30% preživetje v seriji

nekaj več kot 100 bolnikov. V začetku 80. let pa so rezultati jetrne presaditve že nakazovali, da bo ta način zdravljenja prepoznan kot metoda izbire pri določenih jetrnih boleznih. To se je zgodilo leta 1983 v državi Maryland v ZDA. Ob vedno večjih izkušnjah, novih tehničnih izboljšavah in novih spoznanjih je v obdobju od leta 1988 do 1990 preživel eno leto po presaditvi že 69% bolnikov, tri leta po presaditvi pa je živel še 62% bolnikov s presajenimi jetri. V zadnjih letih se je preživetje bolnikov po presaditvi jeter še nekoliko izboljšalo. Po letu 1990 (poročilo rezultatov skupnega programa King's College in Cambridge, Anglija) prvo leto po presaditvi jeter preživi 79% bolnikov, poznano pa je tudi dejstvo, da se število preživelih v naslednjih letih po presaditvi le neznatno zmanjšuje. Na rezultate po presaditvi vpliva tudi osnovna bolezen. Najboljše preživetje dosežejo bolniki s primarno biliarno cirozo, ki v 80% preživijo tri leta po presaditvi.

Načela kirurške tehnike presaditve jeter

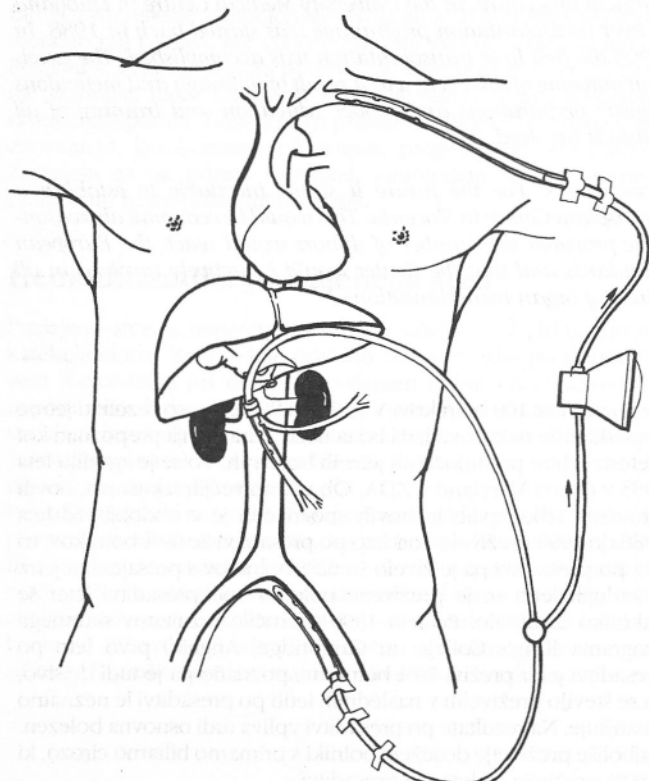
Odvzem jeter dajalca

Vedno si prizadevamo, da odvezamemo dajalcu vse zdrave organe – srce, jetra in obe ledvici ter tako opravimo tako imenovani multiorganski odvzem. Ob splošnem pomanjkanju dajalcev organov (ki se vse bolj pojavlja tudi v drugih evropskih državah) skušamo v kratkem času, ki je običajno na razpolago, najti tudi

primerne prejemnike teh organov ali ponudimo organe kakemu drugemu presaditvenemu centru. Multiorganski odvzem kot kirurški poseg zahteva dobro uigranost različnih skupin kirurgov, ki delno sočasno, delno pa v nasledju odvijajo organe. Med posegom, ki običajno traja več ur, je treba predvsem zagotoviti vsem organom med odvzemom idealne pogoje za ohranitev njihove funkcije. Ko so jetra izrezana, jih je treba natanko pregledati in pripraviti za vsaditev. Jetra že med odvzemu napolnimo s hladeno UW (University of Wisconsin) raztopino, ki dovoljuje do 20-urno tako imenovano hladno ohranitev organa. Postopek priprave jeter za vsaditev je lahko dolgotrajen (več ur), predvsem če so na izrezanih jetrih prisotne žilne različice, ki se pojavljajo na jetrnih žilah kar v tretjini primerov.

Vsaditev dajalčevih jeter

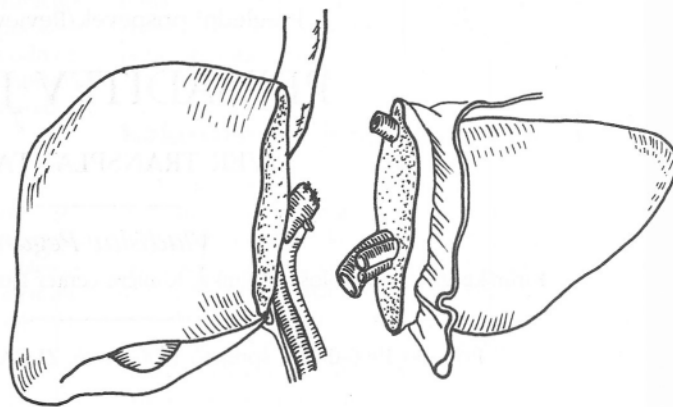
Najpogostejše presadimo iz dajalca v prejemnika celoten organ. Če je organ dajalca po videzu zdrav, moramo upoštevati še nekaj pogojev, ki omogočajo presaditev jeter določenemu prejemniku. Tipizacije tkiv pred presaditvijo jeter ne delamo, pomembna pa je kompatibilnost krvne skupine dajalca in prejemnika in velikost organa. Ko izrežemo bolna prejemnikova jetra, za kako uro



Sl. 1. Veno-venozni by-pass v »anhepatični« fazi.

Fig. 1. Veno-venous by-pass during the »anhepatic« phase.

zapremo dotok krvi v desno srce skozi spodnjo votlo veno, obenem pa je onemogočen tudi odtok krvi skozi portalno veno v jetra. Ob tem lahko nastanejo neobvladljive hemodinamske motnje. Da bi se temu izognili, se najpogostejše uporablja v tako imenovani »anhepatični fazi« jetrne presaditve veno-venozni by-pass (sl. 1). S posebno črpalko (biopump) se kri iz sistema spodnje votle vene in iz portalnega krvnega obtoka vrača v površje zgornje



Sl. 2. Prepolovitev jeter.

Fig. 2. Splitting of the liver.

votle vene. Možne so še tudi druge rešitve za začasno razbremenitev portalnega in sistemskega krvotoka v anhepatični fazi, nekateri pa temu problemu ne pripisujejo večjega pomena in izvršijo poseg brez omenjenih razbremenitev portalnega in sistemskega venoznega krvnega obtoka.

Različice presaditve jeter

Zaradi težav, ki na eni strani nastajajo zaradi nesorazmerja med velikostjo dajalčevih in prejemnikovih jeter, na drugi strani pa zaradi relativnega pomanjkanja dajalcev, so se pričele uporabljati razne različice ortotopne jetrne presaditve.

Presaditev segmentov jeter (Reduced size liver transplantation)

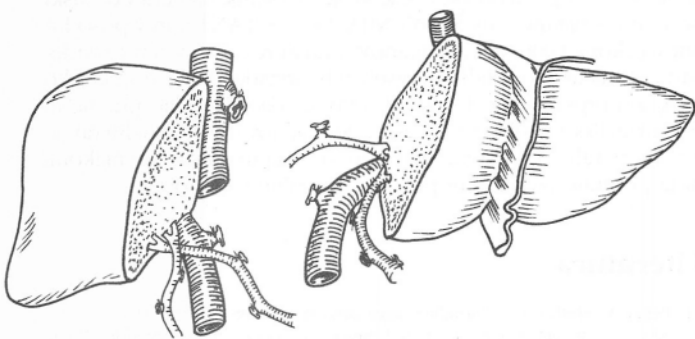
Predvsem za otroke s prirojeno neozdravljivo boleznijo jeter je težko v primernem času najti primerno velik organ za presaditev. Na čakalnih listah še vedno umre do 40 % otrok, ki zaradi pomanjkanja primernih organov ne dočakajo presaditve. Zmanjšanje dajalčevih jeter temelji na segmentalni anatomiji, ki jo je utemeljil Couinaud (1957). Uporabljajo se v glavnem trije tipi zmanjšanja dajalčevih jeter: presaditev desnega režnja jeter (segmenti V–VIII), presaditev levega režnja (segment II–IV) in presaditev lateralnih segmentov levih jeter (segment II, III). Zadnji tip segmentne presaditve je primeren celo, kadar je nesorazmerje telesne teže dajalca in prejemnika 10:1.

Presaditev razpolovljenih jeter (Split liver transplantation)

Zaradi vedno večjega pomanjkanja dajalcev so v Hannoveru, Parizu in Pittsburghu (1988–1990) razvili presaditev razpolovljenih jeter. Dajalčeva jetra se razdelijo v desni in levi režnji z ohranitvijo žil in žolčevodov za vsak režen (sl. 2). Zaradi žilnih različic in nenavadnega poteka žolčevodov je takšna delitev možna le v približno 75%. V začetku rezultati niso bili spodbudni, trenutno pa so rezultati že primerljivi s presaditvijo celih jeter, čeprav je nekaj več pooperativnih zapletov, kot so krvavitve in žolčne fistule. S takšnim načinom presaditve se en organ dajalca lahko porabi za dva prejemnika.

Presaditev dela jeter živega dajalca – sorodnika (Living related liver transplantation)

Število presaditev jeter pri otrocih močno narašča. Letno v ZDA presadijo otrokom 500 organov. Smrtnost otrok, ki čakajo na primeren organ, se je z uvedbo segmentnih resekcij zmanjšala,



Sl. 3. Lateralna segmenta levih jeter pripravljena za vsaditev.

Fig. 3. Lateral left liver segments prepared for transplantation.

pozitivni vpliv na to so imele tudi presaditve razpolovljenih jeter, kar pa ima negativni vpliv na čakalno listo odraslih kandidatov. Zagate zaradi relativno velike umrljivosti potencialnih kandidatov (otrok) za jetrno presaditev v obdobju čakanja na primeren organ je rodila novo idejo, da bi otroku presadili del jeter enega od staršev (sl. 3). Prva takšna presaditev je bila opravljena v decembru leta 1988. Štiri leta stara deklica z biliarno atrezijo je prejela del jeter svoje 23-letne matere. Mati je bila odpuščena iz bolnišnice četrty dan po operaciji, deklica pa je žal šesti dan po presaditvi umrla. Zelo dobre uspehe s presaditvijo dela jeter živega sorodnika otroku je objavil Broelsch s sodelavci leta 1993. Broelsch je s tovrstnimi posegi pričel že v Chicagu, sedaj pa s to tehniko nadaljuje v Hamburgu. Navaja 87% preživetje pri lastnih 45 primerih, ki jih je na ta način operiral po letu 1990.

Ob presaditvi dela jeter živega dajalca – sorodnika se pojavljajo številni etični pomisleki. Čeprav odvzem lateralnih dveh segmentov levih jeter živemu dajalcu v rokah izkušenega kirurga ne pomeni pretiranega tveganja, pa kljub temu lahko nastanejo lažji ali težji zapleti. Zavračanje prejetega dela organa kljub sorodstvu dajalca in prejemnika ni bistveno manjše kot pri prejemu kadaveričnega organa. Tak tip presaditve je možno izvršiti povsem planirano, kar prav gotovo olajša celoten postopek. Na drugi strani pa se poraja dvom, ali starši v takšnem primeru odločajo povsem neobremenjeno, bolj verjetno je namreč, da so odločitve sprejete pod določenim čustvenim pritiskom, saj gre za preživetje lastnega otroka.

Program jetrne presaditve v Sloveniji

Priprave na presaditev jeter so se v Kliničnem centru v Ljubljani pričele že leta 1988. Tedaj še v skupni državi Jugoslaviji smo ocenili, da bi ljubljanski Klinični center lahko v kratkem postal referenčni center za več republik bivše države. Iz tega vidika se nam je uvedba jetrnih presaditev zdela povsem upravičena. V populaciji, ki bi verjetno presegala 10 milijonov prebivalcev, ne bi imeli zagat s kandidati, niti z dajalci organov. Na milijon prebivalcev bi pri nas lahko pričakovali letno od 10–20 dajalcev organov. Če bi se ta pričakovanja uresničila, bi bilo smiselno in ekonomsko upravičeno sčasoma ustanoviti presajevalni center, ki bi opravljal predvsem presaditve organov, kot so srce, jetra in ledvice. Stvari so se odvile v drugi smeri, postali smo samostojna država in na priliv bolnikov iz bivših republik Jugoslavije nismo mogli več računati. Kljub temu smo razvijali program jetrne presaditve naprej z željo, da pripravimo kadrovske in materialne pogoje za ta najbolj zapleteni operativni poseg v abdominalni kirurgiji. Številni abdominalni kirurgi, kot tudi anesteziologi in intenzivisti so se izpopolnjevali v svetovno znanih centrih za presaditev organov (Pittsburgh, Hannover, Dunaj, Freiburg, Cambridge). Potekal je tudi

eksperimentalni program na Veterinarski fakulteti, kjer je skupina kirurgov in anesteziologov vadila tehniko presaditve jeter na psih, vadili smo multiorganski odvzem na truplih itd. Proti koncu leta 1994 smo bili tako kadrovske kot materialno povsem pripravljeni, da izvršimo poseg presaditve jeter po vseh doktrinarinih pravilih brez kakršnekoli poenostavitve.

Iz različnih vzrokov pa smo prvo presaditev jeter v Sloveniji napravili šele junija 1995. Nekajkrat pred tem smo izvršili multiorganski odvzem, srce in ledvice so bili presajeni, primerne prejemnika za odvzeta jetra pa v določenem trenutku nismo imeli. Pri enem od odvzemov pa so bila jetra po videzu močno maščobno spremenjena in neprimerna za presaditev. 19. junija 1995 se je ponovno ponudila priložnost, da opravimo presaditev jeter. Fant, star 14 let, je umrl za posledicami prometne nesreče, kot prejemnika pa smo izbrali 43-letno bolnico, pri kateri se je neozdravljiva jetrna bolezen (primarna biliarna ciroza) slabšala iz leta v leto. Splet okoliščin je bil izredno ugoden, v pomoč pri presaditvi se je ponudil tudi prof. dr. Belghiti iz Pariza, ki se je v tem času mudil v Ljubljani. Ponudbo priznanega in izkušenega strokovnjaka smo z največjim veseljem sprejeli in rezultat po potrebnih pripravah in 10-urni operaciji je bil odličen. Ob tej presaditvi smo spoznali, da smo v Kliničnem centru v Ljubljani sposobni opraviti tak poseg in po operaciji bolniku tudi nuditi vso potrebno zdravljenje in nego. Celoten potek transplantacije – priprave na poseg, sama presaditev, kot tudi obdobje po presaditvi – je potekal povsem brez zapletov. Skoraj leto dni po presaditvi se bolnica počuti odlično.

Razmišljanja in dileme v zvezi s presaditvami jeter v Sloveniji

Kljub uspehu ob prvi presaditvi jeter v Sloveniji sedaj že lahko ugotovimo, da dejavnost presaditve jeter ni zaživela. Pred leti, ko smo se v okviru programa pripravljali na presaditev jeter, smo bili prepričani, da bi nam vse probleme rešila nekakšna »zagonaska« sredstva. V letu 1993 so bila na Zdravstvenem svetu odobrena dodatna sredstva za program presaditve jeter v višini nekaj manj kot 3 mio DEM. Ta sredstva so bila porabljena predvsem za dajalski program in za posodobitev laboratorija za tipizacijo tkiv. V sklopu »donorskega programa« je večina bolnišnic v Sloveniji dobila tudi sodobne aparature za vzdrževanje življenjskih funkcij pri možgansko mrtvih potencialnih dajalcih. Vsa ta velika finančna sredstva, kot tudi vsi naporci članov Razširjenega kolegija za transplantacijo pa niso pripomogli k večjemu številu dajalcev. Kolikor mi je znano, v zadnjih letih nismo dobili niti enega dajalca organov iz bolnišnic izven Ljubljane.

Pojavljajo se tudi pomisleki o upravičenosti vzdrževanja tako dragega in zahtevnega programa, kot je presaditev jeter, v državi, ki ima samo dva milijona prebivalcev. Razumljivo je, da v velikih državah ni smiselno razvijati te dejavnosti za tako majhno populacijo. Drugače je, ko tako relativno majhno število prebivalcev živi znotraj ene države. To je tudi razlog, da razmišljamo drugače kot načrtovalci zdravstvene politike v velikih državah. Našim bolnikom z neozdravljivimi jetrnimi boleznimi pa moramo tudi v Sloveniji nuditi vse, kar je sposobna napraviti sodobna medicina. Eno od možnosti izkoriščamo že dolga leta. Naše bolnike pošiljamo v evropske centre za presaditev organov, kjer so uspešno pomagali že prenekateremu našemu bolniku. Vedno znova in vedno bolj pogosto pa se pojavljajo težave s sprejemom v tujini, ki se tudi sooča s pomanjkanjem organov. Naši bolniki so v docela neenakopravnem položaju in mnogi žal presaditve ne dočakajo. Presaditev je v tujini tudi dražja, velika sredstva pa je treba zagotavljati za zdravljenje zapletov in redne kontrole v tujih centrih za presaditev. In ne nazadnje, ta ogromna finančna sredstva namenjamo razvoju medicine na tujem, namesto da bi bila na voljo domačim vrhunskim ustanovam. Druga možnost pa je dolgoročno zastavljeni program presaditve organov v Sloveniji. Takšno ravnanje nam narekuje tudi odgovornost do naših bolnikov, ki jim presaditev jeter prinaša edino upanje. Najbolj smiselno bi po vsej

verjetnosti bilo, da se v Sloveniji ustanovi center za presaditve organov, v katerem bi bila združena vsa presajevalna dejavnost. Ker je dejavnost presaditve organov predvsem v pogledu organizacije nekaj povsem specifičnega, naj bi skupina kirurgov v tem centru za presaditev tvorila jedro, katerega prvenstvena naloga bi bila presaditev ledvic, srca, jeter in trebušne slinavke. Ob takšni dejavnosti bi bila tudi dejansko možna povezava s programi presaditve drugod v Evropi, kot npr. s programom EUROTRANSPLANT, programom transplantacije v severni Italiji (NIT) in podobnimi. Skupina kirurgov, ki bi letno presadila okrog 30 ledvic, 15–20 jeter in opravila tudi določeno število srčnih presaditev, morda tudi nekaj presaditev trebušne slinavke, bi prav gotovo opravičila svoj obstoj tudi v luči ekonomike.

Zaključki

Za celo vrsto jetrnih bolezni ne poznamo drugega zdravljenja kot presaditev jeter. Gre za relativno majhno skupino bolnikov, ki pa ji sodobna medicina lahko pomaga preživeti. Presaditev jeter je zelo drago zdravljenje in v zvezi s tem obstaja še cela vrsta načelnih vprašanj, kot je vprašanje dajalstva, ekonomske upravičenosti in podobno, ki bi morali najti prave odgovore. Strokovna raven medicine v Sloveniji omogoča tovrstne posege z enakim tveganjem in pričakovanimi uspehi kot kjerkoli v svetu. To niso trditve

brez utemeljitve, saj smo to v preteklosti tudi dokazali. Razširjeni strokovni kolegij za presaditve je svoje delovanje usmeril v dajalski program, v ustanovitev SLOVENIJA-TRANSPLANT-a in v posodobitev zakona o odvzemu organov. Pravih rezultatov teh prizadevanj še nismo dočakali, ob vseh teh prizadevanjih je dejansko program presaditev celo usihal. Prav je, da se uredijo pravne in organizacijske podlage za presajanje organov na nacionalni ravni, a brez moralne in materialne podpore skupinam strokovnjakov, ki ta program izvajajo, ni pričakovati večjih uspehov.

Literatura

1. Pegan V, Pleskovič L. Presaditev jeter. Med Razgl 1988; 27: 531–41.
2. Küss R, Bouget P. An illustrated history of organ transplantation. Rueil-Malmaison, France: Sandoz, 1992: 76–90.
3. Starzl TE, Shapiro R, Simmons RL. Atlas of organ transplantation. New York: Grover, 1992.
4. Burdelski M, Latta A, Drews D, Rogiers X, Malago M, Broelsch Ch. Innovative surgical techniques in pediatric liver transplantation. Chirurgische Gastroenterologie 1994; 10: 443–6.
5. Seiler ChA, Renner EL, Czerniak A, Buchler MW. Liver transplantation in a small is it justified? Chirurgische Gastroenterologie 1994; 10: 447–50.
6. Williams R, Portmann B, Kai-Chah Tan. The practice of liver transplantation. Hong Kong: Churchill-Livingstone, 1995: 135–59.
7. De Boer J. Report of the annual liver meeting on September 21, 1995. Eurotransplant Newsletter 1995; 129: 33–8.

ANESTEZIJA PRI PRESADITVI JETER

ANAESTHESIA FOR LIVER TRANSPLANTATION

Neva Požar-Lukanovič

Inštitut za anesteziologijo, OE Kirurške službe, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-27, sprejeto 1996-04-11; ZDRAV VESTN 1996; 65: 243-5

Ključne besede: jetera; presaditev; anestezija**Key words:** liver; transplantation; anaesthesia

Izvleček – Presaditev jeter velja za enega najzahtevnejših posegov v medicini. Anesteziolog med posegom vzdržuje bolnikove življenjske funkcije in mu pomaga premostiti nevarna obdobja. Bolniki, kandidati za presaditev jeter, imajo zaradi končne jetrne odpovedi prizadete vse organske sisteme. Operativno tveganje je tudi pri najmanjših posegih zelo visoko. Glede na značilne patofiziološke spremembe razdelimo poseg na tri obdobja: preanhepatično, anhepatično in reperfuzijsko. Anesteziolog nadomešča masivno izgubo krvi, uravnava motnje v delovanju obtočil, stanje strjevanja krvi, elektrolitsko in acidobazno ravnotežje in raven glukoze v krvi.

Uspeh posega je v veliki meri odvisen od sodelovanja vseh udeležencev.

Abstract – Liver transplantation is one of the most demanding procedures in medicine.

Anaesthetist is the one who maintains vital functions and helps patient to overcome dangerous periods during the procedure.

Patients, candidates for liver transplantation, are in the state of terminal liver failure that implies changes in all vital systems. Operative risk for these patients is very high.

Specific pathophysiological changes determine the three phases of the procedure: praehepatic, anhepatic and reperfusion phase. The main duties of anesthesiologist are to replace massive blood loss, control haemodynamic, electrolyte and acidobase disturbances, coagulation and glucose level in blood.

Success of the procedure highly depends on cooperation between all that care for the patient.

Prvo presaditev jeter je leta 1963 opravil Thomas Starzl v Denverju (1). Po nekaj neuspešnih posegih je ta dejavnost zaradi tedaj nepremostljivih ovir skoraj popolnoma zamrla za dve desetletji. V 80. letih pa je prišlo do temeljitega zasuka. Izpopolnjena kirurška tehnika, nova spoznanja v anesteziologiji, razvoj dognanih aparatov in uvedba ciklosporina A, ki je uspešno preprečil zavrnitev presadkov, so pripeljali do prvih uspešnih presaditev jeter. Čedalje več bolnikov je preživel operacijo in živel s presajenim organom. Od tedaj se odpirajo novi centri za presaditev jeter, ki velja za enega najzahtevnejših posegov v medicini.

Anesteziolog vzdržuje bolnikove življenjske funkcije med operacijo in mu pomaga premostiti nevarna obdobja. Bolniki, kandidati za presaditev jeter, spadajo v skupino najbolj ogroženih, ker jetrna odpoved vodi do okvare vseh organskih sistemov. Presaditev jeter je zaenkrat edino uspešno zdravljenje jetrne odpovedi zaradi različnih vzrokov. V zadnjih letih poročajo o zelo dobrih rezultatih presaditve dela jeter živega dajalca («split graft»). V teh primerih je običajno prejemnik otrok s prirojeno jetrno okvaro, dajalec pa je eden od staršev.

Vsakega bolnika pred operacijo pregleda tudi anesteziolog, ki iz anamneze povzame podatke, pomembne za anestezijo: spremljajoče bolezni pljuč in srca, jemanje zdravil, alergije, prejšnje operacije, anestezije in transfuzije. Predvideti mora morebitne težave z intubacijo glede na stanje zob, gibljivost čeljusti in vratu (2).

Preiskave pred operacijo obsegajo določitev krvne skupine, hemogram, elektrolite z glukozo, teste strjevanja krvi in serološke preiskave z ozirom na hepatitis, HIV, citomegalijo.

Za oceno tveganja s strani pljučne funkcije morajo bolniki opraviti spirometrijo in plinsko analizo arterijske krvi. Sposobnost obtočil, zlasti delovanja levega prekata, ocenimo s pomočjo EKG, rentgenske in ultrazvočne preiskave srca in prsnih organov. Ponekod

opravljajo stresno ultrazvočno preiskavo srca z dobutaminom. Običajno bolnike z jetrno odpovedjo z ozirom na klinične znake in biokemične izvide razvrstimo v tri skupine in glede na uvrstitev ocenimo operativno tveganje.

Tab. 1. Klinična in laboratorijska razvrstitev bolnikov s cirozo glede na funkcijsko jetrno rezervo (Child in Turcotte, 1964) (1).

Klinične in biokemične preiskave	Skupina A	Skupina B	Skupina C
Koncentracija serumskega bilirubina ($\mu\text{mol/l}$)	<40	40–50	>50
Koncentracija serumskega albumina (g/l)	>35	30–35	<30
Ascites	ni	se odziva na zdravljenje	se ne odziva na zdravljenje
Nevrološke motnje	ni	minimalne	koma
Prehranjenost	odlična	dobra	slaba, podhranjenost
Tveganje operacije (smrtnost)	majhno (5%)	srednje (10%)	veliko (>50%)

Tab. 2. Stopnjevanje jetrne bolezni (Pugh in sodelavci, 1973) (1).

Klinične in biokemične meritve	1	2	3
Encefalopatija (stopnja)	ni	1 in 2	3 in 4
Koncentracija bilirubina ($\mu\text{mol/l}$)	<25	25–40	>40
Koncentracija albumina (g/l)	>35	28–35	<28
Protrombinski čas (podaljšanje v s.)	1–4	4–6	4

4–6 točk – skupina A (child A-); 7–9 točk – skupina B (child B-); 10–12 točk – skupina C (child C-)

Pri bolnikih v tretji skupini – to so bolniki s končno jetrno odpovedjo – je operativno tveganje največje. Tudi najmanjši kirurški poseg ima nesprejemljivo visoko umrljivost, zato pri teh bolnikih ne opravljamo načrtovanih kirurških posegov. Smrt je običajno posledica neobvladljive krvavitve, jetrne kome, ledvične odpovedi in sepse. Edini načrtovani poseg z dobrim izidom je pri teh bolnikih presaditev jeter.

Zaradi razumevanja dogajanja med operacijo se moramo seznaniti s patofiziološkimi značilnostmi bolnika z jetrno odpovedjo.

Motnje strjevanja krvi

V jetrih se sintetizira večina faktorjev strjevanja krvi. Njihova raven je pri jetrni odpovedi močno znižana. Zmanjšana je tudi sinteza dejavnikov fibrinolize in njihovih inhibitorjev. Poleg parenhimske funkcije pa je motena tudi mezenhimska funkcija retikuloendotelialnega sistema: iz obtoka se ne odstranjujejo aktivirani faktorji strjevanja krvi in fibrinolize. Večkrat je prisotna tudi trombocitopenija.

Bolniki so nagnjeni h krvavitvam zaradi trombocitopenije, pomanjkanja faktorjev strjevanja krvi in fibrinolize.

Motnje v delovanju srca in obtočil

Pri odpovedi jeter je značilna povečana aktivnost obtočil (hiperdinamična cirkulacija). Povečani so volumen krvi, minutni volumen srca, poraba kisika, zmanjšan pa je periferni žilni upor (zadrževanje natrija, vazodilatatorji, arterijsko-venski obvoji).

Motnje v delovanju dihal

Prisotna je respiratorna alkalozna, ki nastane zaradi draženja dihalnega centra z amonijakom. Hipoksemija je pri teh bolnikih pogosta in je posledica arterijskovenskih obvodov v pljučih. Okrnjena je hipoksična vazokonstrikcija zaradi porušenega ravnovesja med vazodilatatorji in vazokonstriktorji.

Pogoste so bazalne atelektaze zaradi pritiska ascitesa in plevralni izlivi. Bolniki imajo zvečano incidenco pljučne hipertenzije (1).

Motnje v delovanju ledvic

Motnje v tekočinskem in elektrolitnem ravnotežju vodijo pri 50% bolnikov v ledvično okvaro. Prerenalna okvara nastane zaradi hipovolemije, ki je posledica jemanja diuretikov, zvišane telesne temperature, zmanjšanja znotrajžilnega volumna zaradi tvorbe ascitesa, edemov ali krvavitve iz prebavil (2).

Izraz »hepatorenalni sindrom« označuje funkcionalno okvaro ledvice, ki spremlja jetrno odpoved in ji ne moremo najti drugega vzroka. Verjetno ga povzroča vazokonstrikcija v skorji ledvic, povzročena z endotoksinom prek renin-angiotenzin-vazopresinskega sistema, vendar mehanizem nastanka še ni popolnoma razjasnjen. Po uspešni presaditvi jeter se ledvična okvara popravi (1).

Motnje v delovanju centralnega živčnega sistema

Najpomembnejši znaki »hepatične encefalopatije« so motnje zavesti (stupor, koma, motnje koncentracije, zmedenost, značilni grobi tremor). Povzročajo jo metabolne motnje, patofiziološki mehanizmi pa še niso razjasnjeni. V literaturi je omenjenih več možnosti: vezava endogenega nevrotoksina (NH_3), maščobne kisline, nastajanje »lažnega« prenašalca (npr. oktopamin), aktiviranje GABA receptorskega sistema in zvišana koncentracija 1,4 benzodiazepi-

nov v možganih). Povečana je občutljivost na hipnotike, benzodiazepine in opioide. Življenjsko nevaren zaplet je možganski edem (2).

Tab. 3. Stopnjevanje jetrne encefalopatije (2).

	Mentalno stanje	Tremor	EEG
Stopnja I	zmedenost, evforija	komaj opazen	normalen
Stopnja II	zaspanost, nemir	prisoten	upočasnen
Stopnja III	spanje, se prebudi	običajno prisoten	aktivnost delta, napadi trofazne aktivnosti
Stopnja IV	koma	ga ni	izoelektrična črta

Motnje v elektrolitskem in acidobaznem ravnotežju

Motnje v tekočinskem, elektrolitnem, acidobaznem sistemu in motnje v delovanju ledvic so pri bolniku z jetrno odpovedjo medsebojno prepletene. Zvišan tlak v jetrnih sinusoidih vodi do nastanka ascitesa, kar povzroči zmanjšanje efektivnega znotrajžilnega volumna. Hipovolemija povzroči aktivacijo renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, posledica je sekundarni hiperaldosteronizem in izločanje antidiuretskega hormona (ADH). Zaradi hiperaldosteronizma se razvije hipokaliemija in metabolna alkalozna. Disociacijska krivulja kisika se pomakne v levo in oddajanje O_2 v tkiva se zmanjša. Povečano izločanje ADH povzroči povečanje telesne tekočine in razredčitveno hiponatriemijo (1).

Spremembe v gastrointestinalnem traktu

Najpogostejši zaplet dekompenzirane jetrne ciroze je akutna krvavitev iz razširjenih ven požiralnika in želodca.

Bolnika z jetrno odpovedjo na presaditev čimbolje pripravimo. Nadomestimo plazemske albumine, uredimo ravni elektrolitov in hemogram. Pomembno je, da pred operacijo dosežemo zadovoljivo sposobnost strjevanja krvi.

Bolnika uvedemo v anestezijo z injekcijo kratko delujočega barbiturata thiopentona ali etomidata. Če je prisoten obilen ascites, je priporočljiva urgentna intubacija zaradi povečane možnosti zatekanja želodčne vsebine v pljuča. Bolnika umetno predihavamo z mešanico inhalacijskega anestetika izoflurana v 40% mešanici kisika z zrakom. Pri tem mora biti tlak v dihalnih poteh nekoliko zvišan (5 m barov), da zmanjšamo nevarnost pljučne embolije med prepiranjem velikih ven. Delni tlak CO_2 v izdihanem zraku na koncu izdihava moramo vzdrževati blizu zgornje meje normalnega (ok. 5 kPa) zaradi ugodnega vpliva blage respiratorne acidoze na prekrvitev prebavil (1). Dodajamo opioidne analgetike (fentanil, sufentanil), lahko tudi benzodiazepine (midazolam). Mišično relaksacijo vzdržujemo z nedepolarizantnimi mišičnimi relaksanti (atracurij, vekuronij, rokuronij) in jo ocenjujemo z monitorjem živčno-mišičnega prenosa.

Jetra so organ, kjer zaradi živahne presnove nastaja mnogo toplote. Pri okrnjenem delovanju jeter, dolgotrajnem operativnem posegu, obilni transfuziji in izpostavljanju trebušnih organov suhi in hladni atmosferi pride do hude izgube toplote in podhladitve bolnika, kar vodi do nevarnih motenj srčnega ritma in še slabša sposobnost strjevanja krvi. Zato moramo bolnika med operacijo aktivno ogrevati in meriti centralno temperaturo. Bolnika ogrevamo z grelni blazino, s površinskim grelcem s toplim zrakom, z ogretim infuzijami in krvnimi pripravki. Operacijska soba mora biti ogreta nad 25 °C. Temperaturo merimo v pljučni arteriji (1). Po uvodu v anestezijo bolniku uvedemo kateter v pljučno arterijo, s katerim merimo centralni venski tlak, zagoditveni tlak v pljučni arteriji in minutni volumen srca s termodilucijsko metodo. Za oceno delovanja srca v mnogih centrih uporabljajo ultrazvok s tipalom v požiralniku (transezofagealna ehokardiografija). Za hitro transfuzijo uvedemo dve široki venski poti in široko centralno vensko pot. Kateter v radialni arteriji potrebujemo za nepo-

sredno merjenje krvnega tlaka in pogosto odvzemanje vzorcev krvi za biokemijske preiskave, hemogram in teste strjevanja krvi. Pri presaditvah jeter bolnikov z možganskim edemom uporabljajo transkranični ultrazvok ali zasičenje hemoglobina s kisikom v jugularnem sinusu kot vodilo za izbor terapije možganskega edema. Poleg naštetih metod nadzora uporabljamo tudi vse ostale, ki so običajne pri drugih operativnih posegih (pulzna oksimetrija, dihalni tlaki in volumni, EKG).

Med presaditvijo jeter pride do pomembnih patofizioloških daoganj, ki značilno zaznamujejo posamezna obdobja posega.

Preanhepatalno obdobje

Operater preparira jetra in velike žile. Velikokrat pride do obsežnih krvavitev in posledične masivne transfuzije, zato se je pred posegom treba dogovoriti s krvno banko, da nas oskrbi z večjo količino koncentriranih eritrocitov, sveže zmrznjene plazme in trombocitne plazme. V veliko pomoč je aparat za hitro infuzijo, ki so ga razvili prav za potrebe presaditve jeter. V eni minuti lahko iztoči 1,5 l krvi, ki je ogreta na telesno temperaturo in filtrirana. Zaradi motenj strjevanja krvi je razmerje med koncentriranimi eritrociti in sveže zmrznjeno plazmo 1 : 1 (2, 3).

Stanje in polnjenost obtočil ocenjujemo z merjenjem polnitvenih tlakov v srcu in minutnega volumna oziroma ultrazvokom srca. Ledvično funkcijo ocenjujemo z urno diurezo in jo povečujemo z nizkimi odmerki dopamina. Večkrat preverimo raven glukoze, elektrolitov, plinsko analizo arterijske krvi, plazemske beljakovine, hemogram in albumine, osmotski tlak krvi in spremembe uravnavamo. Hitro diagnozo in terapijo biokemijskih sprememb nam omogoča priročni laboratorij v operacijskih prostorih.

V tem obdobju nastanejo zaradi masivne transfuzije razredčitvene motnje strjevanja krvi. Pred nastopom anhepatalne faze moramo vse nastale spremembe popraviti.

Anhepatalno obdobje

Prične se z izključitvijo jeter iz krvotoka. Operater zažme spodnjo veno kavo, s tem se zmanjša priliv v srce za več kot 50%. Nenaden padec krvnega tlaka omilimo s hitro infuzijo in vazoaktivnimi zdravili (adrenalin, dobutamin, dopamin). Če napravijo začasen portokavalni obvod ali umetni obvod med spodnjo veno kavo, portalno veno in aksilarno veno, so hemodinamske spremembe mnogo manjše.

V času zažetja pride do zastoja v povirju spodnje vene kave in portalne vene, ki se lahko prazni le prek kolateralnega žilja. Zvišani tlak v področju portalne vene skušajo ponekod zmanjševati z infuzijami ali somatostatina, oktreotida ali desmopresina.

Ker je jetrna funkcija popolnoma odsotna, se kopiči laktat in grozi hipoglikemija. Kopiči se plazmin in aktivirani dejavniki strjevanja krvi, ki jih sicer odstranjujejo Kupferjeve celice v jetrih. Že obstoječim motnjam strjevanja krvi se pridruži še fibrinoliza, ki jo

ponekod poskušajo omiliti z infuzijo aprotinina. Izraženo fibrinolizo zdravijo z epsilon aminokaprnsko kislino.

Stanje strjevanja krvi med operacijo v mnogih centrih ocenjujejo s tromboelastografijo – hitro kvalitativno metodo, ki jo izvajamo ob bolniku. V mnogih študijah so potrdili, da se je s ciljno terapijo motenj strjevanja krvi v primerjavi z empirično količina transfuzije pomembno zmanjšala (3).

Zaradi masivne transfuzije pride do kopičenja in toksičnih učinkov citrata – nanj se veže Ca^{++} , kar vodi do hude hipokalcemije, hudega znižanja krvnega tlaka in zmanjšanja krčljivosti srca, zato raven Ca^{++} pogosto preverjamo in njegovo raven uravnavamo z dodajanjem $CaCl_2$ (1, 2).

Reperfuzijsko obdobje

To obdobje se začne z vzpostavitvijo pretoka skozi presajena jetra. Iz presajenega organa se v bolnikov krvotok nenadoma izlije mrzla kri, ki vsebuje ostanke perfuzijske tekočine, anaerobne presnovke jetrnih celic in mnogo kalija.

Podhladitev, do katere pride kljub ogrevanju med anhepatalnim obdobjem, se še poslabša.

Acidoza in hiperkaliemija vodita v 30% do t. i. »reperfuzijskega sindroma« – stanja z nizkim krvnim tlakom, nevarnimi motnjami srčnega ritma in strjevanja krvi. Hiperkaliemijo zdravimo s ponavljajočimi odmerki $CaCl_2$, natrijevim bikarbonatom in visokoodstotno glukozo z inzulinom, nizek krvni tlak pa z majhnimi odmerki adrenalina. Pripravljeni moramo biti na reanimacijo (1).

Če presajena jetra začnejo delovati, se to dramatično dogajanje v 10–20 min umiri, raven elektrolitov in glukoze se normalizira, prav tako se polagoma vzpostavi tudi acidobazno ravnotežje in strjevanje krvi.

Zaključek

Presaditev jeter je zahteven poseg, ki zahteva poleg poznavanja patofizioloških sprememb tudi opremo, ki omogoča nadzor, vzdrževanje življenjskih funkcij in hitro ukrepanje ob spremembah.

Bistvena je dobra organizacija in sodelovanje vseh, ki se trudijo za skupni cilj.

Literatura

1. Strunin L, Thomson S. The liver and anaesthesia. Bailliere's Clinical anaesthesiology. International practice and research. London: Bailliere Tindall, 1992: 6–6.
2. Oczenski W, Weinstabl Ch, Werba A, Felfernig M, Andel H, Zimpfer M. Perioperatives Management bei orthoper Lebertransplantation: eine anaesthesiologische Herausforderung. Acta Chir Austriaca 1995; 1: 36–46.
3. Winter PM, Kang YG. Hepatic transplantation. Anesthetic and perioperative management. Praeger special studies. New York: Praeger scientific, 1986.

NESEDATIVNI ANTIISTAMINIK

FLOINIDAN®

loratadin

- *hitro in učinkovito preprečuje in odpravlja alergične težave*
- *enkrat na dan*

Oprema

škatle z 20 tabletami po 10 mg
stekleničke s 120 ml suspenzije
po 5 mg/5 ml

Pregledni prispevek/Review article

PRESADITEV JETER S STALIŠČA GASTROENTEROLOGA

LIVER TRANSPLANTATION FROM A GASTROENTEROLOGIST'S POINT OF VIEW

Srečko Štepec

Gastroenterološka interna klinika, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-29, sprejeto 1996-04-26; Zdrav Vestn 1996; 65: 247-51

Ključne besede: presaditev jeter; indikacija; kontraindikacija; imunosupresivno zdravljenje; zavrnitvena reakcija; okužbe

Key words: liver transplantation, indications and contraindications, immunosuppressive treatment, rejection, infections

Izvleček – Presaditev jeter je danes v večini razvitih držav sveta izbirni način v zdravljenju bolezni jeter v končnem obdobju razvoja bolezni in fulminantni jetrni odpovedi. Ob novih spoznanjih je treba vedno znova opredeliti, pri katerih boleznih jeter je presaditev jasno indicirana in pri katerih obstajajo kontroverznosti glede na indikacijo. Treba je upoštevati znane kontraindikacije. Prav tako je treba opredeliti primeren čas za presaditev pri posameznem bolniku, da se ne odločimo prepozno in s tem zmanjšamo možnosti bolnika za preživetje, pa tudi ne prezgodaj, ko bolniku z drugimi načini zdravljenja še omogočamo dokaj normalno življenje. Po uspešni presaditvi jeter je bolnik vezan na imunosupresivno zdravljenje. Izpostavljen je nevarnosti akutne in kronične zavrnitvene reakcije in okužbam ter stranskim učinkom imunosupresivnih zdravil. Bolj ko se odmika čas po presaditvi, manjše so našte nevarnosti. Petletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter je blizu 80%. Velika večina od njih živi normalno življenje. Naše izkušnje so bile najprej omejene le na postavljanje indikacije in določitev primernega časa za presaditev v poteku bolezni, l. 1995 pa je bila tudi v Kliničnem centru v Ljubljani narejena prva in uspešna presaditev jeter v Republiki Sloveniji.

Abstract – In the majority of developed countries, liver transplantation has become the treatment of choice for liver disease in final stages as well as for fulminant liver failure. With new findings in the field it is imperative to revise the indications for liver transplantation on a regular basis. All known contraindications should be taken into account. Good timing is also very important; if the operation is not performed soon enough, the rate of survival is diminished, but it should not be attempted too soon either, while other types of treatment still help and a patient can have a fairly normal life. After a successful transplantation, a patient is dependent on immunosuppressive treatment. There are also many risks: acute or chronic rejection, infections and side effects of immunosuppressive drugs. With time, the risks are reduced. The five-year survival rate after liver transplantation is approximately 80%. Most of the patients live more or less normal lives. The experience of the Clinical Centre in Ljubljana had been limited to determining indications and optimal time for a transplantation until 1995, when the first liver transplantation in Slovenia was performed, and it was a success.

Uvod

Starzlj je l. 1963 opravil prvo uspešno presaditev jeter pri človeku (1). Od takrat je prešla pot stalnega napredka in je postala danes v večini razvitih dežel sveta standardna operacija v zdravljenju bolezni jeter v končni fazi in fulminantni jetrni odpovedi. Prelomno obdobje v njenem razvoju je pomenilo odkritje imunosupresivnega zdravila ciklosporina A, ki je pomenil boljše ravnotežje med preprečitvijo zavrnitvene reakcije in zmanjšanjem nagnjenosti k okužbam pri imunsko zavrnjenem bolniku (2). Dolgotrajno preživetje bolnikov se je tako izrazilo podaljšalo. L. 1983 je "National Institutes of Health" ZDA sprejel odločitev, da je presaditev jeter prešla stopnjo eksperimentalnega razvoja in postala standardna metoda za zdravljenje bolnikov z jetrnimi boleznimi v končni fazi razvoja poteka bolezni (3).

Po l. 1983 je prišlo do izrazitega povečanja števila presaditev jeter ne samo v ZDA, ampak tudi v Evropi in v ostalem razvitem svetu (4, 5). V tem obdobju je nova jetra prejelo več kot 20.000 bolnikov (6). K vedno večji uspešnosti so poleg uvedbe ciklosporina A pripomogli tudi stalni hitri razvoj operativne tehnike, uvedba nove raztopine za ohranitev jeter (University of Wisconsin – UW solution) (7), vzporedni razvoj anesteziologije, intenzivne medicine, hepatologije, radiologije in transfuziologije. Presaditev jeter je multidisciplinarni poseg. Razvoj jetrne presaditve pa je tudi omogočil boljše razumevanje fiziologije jeter in patofiziologije jetrnih

bolezni. Njen največji prispevek pa je, da omogoči ozdravitev mnogih jetrnih bolezni, za katere ni nadomestnega zdravljenja, bolniki pa se po posegu aktivno vrnejo v normalno življenje.

Indikacije

Ko je jetrna presaditev postala standardni način zdravljenja, so se indikacije zelo razširile. V tab. 1 so našte bolezni, zaradi katerih je bila opravljena presaditev jeter pri odraslih. Vedno znova je treba opredeliti, pri katerih boleznih jeter je presaditev jasno indicirana. Postaviti je treba kriterije za oceno stadija bolezni, pri katerih je presaditev indicirana. Upoštevati moramo, pri katerih boleznih obstajajo kontroverznosti glede indikacije, in upoštevati kontraindikacije.

Bolezni jeter, ki predstavljajo jasno indikacijo za presaditev, so tiste z dolгим preživetjem po posegu, z majhno verjetnostjo ponovitve bolezni v presadku in dobro kakovostjo življenja po posegu (primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozantni holangitis, fulminantna in subfulminantna jetrna odpoved). Bolezni, pri katerih je povečana nevarnost ponovitve v presadku, predstavljajo skupino, kjer je treba skrbno pretehtati razloge za in proti presaditvi, glede na naravo bolezni, pa tudi glede na osebnost bolnika (posthepatična jetrna ciroza zaradi okužbe z virusom hepatitisa B, C, alkoholna jetrna bolezen, jetrni rak, Budd-Chiarijev sindrom).

Tab. 1. Bolezni, ki so bile vzrok za jetrno presaditev pri odraslih.

1. Bolezni jeter z nedvoumno indikacijo za presaditev
 - primarna bilijarna ciroza
 - primarni sklerozantni holangitis
 - fulminantna jetrna odpoved (virusni hepatitis A, B, D, ne-A ne-B, Wilsonova bolezen ...)
2. Bolezen jeter, kjer obstajajo kontroverznosti z ozirom na indikacijo za presaditev
 - posthepatitična jetrna ciroza, povzročena z B, C, D hepatitisa virusom in zdravili
 - alkoholna jetrna bolezen
 - Budd-Chiarijev sindrom
 - venookluzivna bolezen jeter
 - primarni rak jeter (omejen na jetra, vendar neresektabilen)
3. Bolezni jeter, ki so bile redkeje vzrok za jetrno presaditev
 - kronična holestaza, povzročena z zdravili in posledično bilijarno cirozo
 - avtoimuni kronični aktivni hepatitis in ciroza
 - Wilsonova bolezen
 - kongenitalna fibroza
4. Prirojene metabolične bolezni
 - hemofilija A
 - hiperholesterolemija tip II
 - primarna hiperoksalurija tip I

Primarna bilijarna ciroza (PBC)

PBC je holestatična, napredujoča avtoimuna jetrna bolezen, za katero je značilno destruktivno vnetje interlobularnih in septalnih žolčnih vodov, s potencialnim razvojem v cirozo, ali že pridruženo cirozo (8). Bolniki s PBC so dobri kandidati za presaditev jeter iz več razlogov. V 90% bolezen prizadene ženske v srednji življenjski dobi brez okvar na drugih organskih sistemih (9). Naravi potek bolezni dobro poznamo in zato lahko predvidimo pravi čas za presaditev. 80–90% preživi po posegu 5 let, 67% jih nato dela polni delovni čas (10). Bolezen se v presadku lahko ponovi, vendar je njen potek praviloma postopen in počasen (11). Za čimbolj realno oceno objektivnega stanja bolezni pri posamezniku uporabljamo različne prognostične modele (12, 13). Vsi vsebujejo vrednost serumskega bilirubina kot glavni prognostični kazalec. 75% bolnikov preživi eno leto po presaditvi, če je bila pred njo vrednost bilirubina nižja od 188 $\mu\text{mol/l}$ in le 45% tistih, kjer je bila vrednost bilirubina večja kot 335 $\mu\text{mol/l}$ (14). Bolnik s PBC postane kandidat za presaditev, ko vrednost bilirubina doseže 150 $\mu\text{mol/l}$. Ta kritična vrednost je izbrana zato, ker odraža tisto resnost bolezni, ki upraviči presaditev, vendar pa bolnik med čakanjem na čakalni listi še ni izpostavljen previsokemu tveganju za svoje življenje. Presaditev jeter je indicirana tudi ob nižji vrednosti bilirubina, če se pojavi nevzdržno srbenje, slabo nadzirani ascites, ponavljajoče se krvavitve iz varic požiralnika ali želodca kljub ponavljajočim sklerozacijam, huda osteodistrofija in astenija (15).

Primarni sklerozantni holangitis (PSH)

PSH je kronična avtoimuna bolezen neznanega vzroka, ki je posledica kronične holestaze zaradi difuznega vnetja in fibroze intra- in ekstrahepatičnih žolčnih vodov (16). 50–75% bolnikov ima tudi spremljajoči ulcerozni kolitis (17). Razvoj bolezni je postopen prek asimptomatsko povišane alkalne fosfataze, ki ji sledi kronični holestatični sindrom s hiperbilirubinemijo, srbežem, občasnimi holangitisi, do razvoja ciroze s portalno hipertenzijo. Ko se pojavijo klinični znaki bolezni, preživijo bolniki v povprečju šest let, vendar je razpon zelo velik (18). Uspešnega specifičnega zdravljenja ni. Petletno preživetje po presaditvi je večje kot 70%. Presaditev pri bolnikih s PSH otežuje več dejavnikov. Holangiokarcinom se pri teh bolnikih pojavi pogostejše. Njegova prevalenca je 6–10% (19). Včasih ga je nemogoče ločiti od sprememb, ki so značilne samo za PSH. Poprejšnje drenažne operacije na žolčnih izvodilih s posledičnimi priraslinami predstavljajo tehnični problem za presaditev. Za presaditev jeter se odločimo, ko vrednost bilirubina v serumu vztraja na 100–150 $\mu\text{mol/l}$, zagoni holangitisa postanejo pogostejši in jih z antibiotiki vedno težje nadziramo oziroma ko se že razvije ciroza s portalno hipertenzijo in krvavitva-

mi iz varic. Prav možnost pogostejšega pojava holangiokarcinoma pri PSH nam pomaga k zgodnejši odločitvi za presaditev. Do ponovitve bolezni v presadku praviloma ne pride, čeprav so opisane zožitve na žolčnih vodih po presaditvi (20).

Fulminantna in subfulminantna jetrna odpoved

Fulminantna in subfulminantna jetrna odpoved sta definirani kot huda akutna jetrna odpoved s pojavom jetrne encefalopatije v manj kot dveh tednih oziroma od dveh tednov do treh mesecev po nastopu zlatenice (21). Vključuje tudi tiste primere, kjer je takšna jetrna odpoved prva pojavnost že obstoječe asimptomatske kronične jetrne blezni (22). Vzrok in nastanek fulminantne jetrne odpovedi sta pomemben posamičen in neodvisen prognostični dejavnik (23). Samo ob konzervativnem zdravljenju umre 80% bolnikov, nasprotno pa jih eno leto po presaditvi preživi 50–80%. Kriteriji za jetrno presaditev so odvisni od etiologije. V primeru, da je vzrok zastrupitev s paracetamolom, je presaditev indicirana, kadar je $\text{pH} < 7,3$ 24 ur ali več po zastrupitvi, protrombinski čas > 100 sekund, vrednost serumskega kreatinina < 300 $\mu\text{mol/l}$ in prisotna jetrna koma 3.–4. stopnje. V drugih primerih pa je presaditev nujna, če je protrombinski čas podaljšan nad 100 sek. ali če so prisotni trije od naštetih pogojev: starost < 10 let ali > 40 let, protrombinski čas > 50 sek., serumski bilirubin > 300 $\mu\text{mol/l}$, čas od nastopa zlatenice do kome > 7 dni, vzrok fulminantne odpovedi pa non-A, non-B hepatitis, hepatitis, povzročen z zdravili, Wilsonov hepatitis).

Posthepatitična jetrna ciroza, povzročena z virusom hepatitisa B (HBV)

Mnogi od teh bolnikov so odlični kandidati za jetrno presaditev, ko je ta indicirana zaradi končne odpovedi organa, ki se kaže z nastopom zlatenice, ascitesa, krvavitve in encefalopatije. Če je okužba s HBV nezdravljena, se skoraj vedno ponovi v presadku (24). Ponovna okužba lahko že v dveh do treh letih pripelje do ciroze in jetrnega raka, kar je neprimerno hitreje, kot je normalen potek bolezni. Možnost ponovitev okužbe v presadku zmanjša dolgotrajno dajanje hepatitisa B imunoglobulina, in še to le pri bolnikih, ki so pred presaditvijo HBVDNA negativni (25, 26). Večino presajevalnih centrov sprejme kot kandidate le tiste bolnike, ki nimajo seroloških kazalnikov aktivne replikacije virusa (HBVDNA, HBsAg negativni).

Posthepatitična jetrna ciroza, povzročena z virusom hepatitisa C (HCV)

L. 1993 so v ZDA opravili 2600 presaditev jeter pri odraslih, od tega je bila pri 711 (27%) bolnikih presaditev potrebna zaradi ciroze s HCV (27). 90% bolnikov, ki so bili pred presaditvijo HCVRNA pozitivni, ima še vedno dokazljivo HCVRNA tedne in mesece po presaditvi (28). Samo polovica bolnikov razvije v enem do dveh letih po presaditvi histološke spremembe kroničnega hepatitisa C. Pri ostalih je histološka zgradba normalna ali skoraj normalna kljub aktivni okužbi s HCV (29). Ponovitev okužbe s HCV v presadku je manj huda kot pri reinfekciji s HBV. Dveletno preživetje je med 80 in 90%. Retransplantacija zaradi ponovne ciroze, povzročene s HCV, je potrebna le pri redkih bolnikih.

Alkoholna jetrna bolezen

Je najpogostejša jetrna bolezen, vendar ti bolniki predstavljajo le 5–20% vseh prejemnikov. Za to je več razlogov. Alkohol okvari poleg jeter tudi druge organske sisteme. Alkoholiki v večji meri kot drugi odklanjajo dolgotrajno jemanje zdravil. Po presaditvi jih 10–20% ponovno prične uživati alkohol (30). Najboljši način zdravljenja alkoholne jetrne ciroze je abstinenca alkohola. Tudi pri zelo napredovani alkoholni jetrni okvari (zlatenica, ascites, krvavitve iz varic...) je petletno preživetje teh bolnikov, ki so prenehali s pitjem alkohola 60%, kar pa ni značilno krajše od petletnega preživetja po jetrni presaditvi. Na nizek odstotek presaditev pa vsekakor vpliva

manjša naklojenost tako družbe kot zdravnikov presajevalnih centrov, da bi ob že tako kritičnem pomanjkanju dajalcev te bolnike uvrstili v program presaditev. Pri alkoholni jetrni cirozi je presaditev indicirana takrat, kadar se bolezen slabša kljub abstinennci, ki traja vsaj šest mesecev, ter v redkih primerih akutnega alkoholnega hepatitisa (31).

Primarni rak jeter

Rezultati presaditev zaradi raka jeter so statistično slabši kot pri drugih indikacijah. Nevarnost za ponovitev rakave bolezni je visoka, zlasti če je tumor v cirotičnih jetrih večji kot 3 cm in če so že prizadete bezgavke. Kontraindikacije za presaditev so primarni rak jeter z izvenjeterno maligno boleznijo holangiocelični rak, hemangiosarkom in metastaze neendokrinih tumorjev. Možne indikacije so fibrolamelarna oblika primarnega raka jeter, epiteloidni hemangioendoteliom, hepatoblastom, multipli adenomi kot premaligno stanje in jetrocelični rak, slučajno ugotovljen v cirotičnih jetrih (32). Odločitev za presaditev pri primarnem celičnem raku vsebuje največ kontroverznosti. V vsakem primeru posebej je treba pretehtati zlasti v smislu možnosti daljšega preživetja, kot jih nudijo drugi načini zdravljenja.

Budd-Chiarijev sindrom

Presaditev jeter je lahko uspešen način zdravljenja tromboze hepatičnih ven (33). Bolniki postanejo kandidati za presaditev, ko se razvije jetrna dekompenzacija, saj v tem primeru nastopi smrt dokaj hitro. Vzrok Budd-Chiarijevega sindroma je treba ugotoviti pred presaditvijo. Nevarnost ponovitve bolezni vedno obstaja, zato je treba pretehtati druge načine zdravljenja (portosistemski spoji).

Kontraindikacije za presaditev jeter

- A) Absolutne kontraindikacije
 1. HIV (+)
 2. izvenjetrna rakava bolezen
 3. nezmožnost rednega jemanja imunosupresivnih zdravil
 4. napredovala srčna, pljučna bolezen
 5. znane anatomske anomalije, ki tehnično ne omogočajo presaditve.
- B) Relativne kontraindikacije (stanja, ki negativno vplivajo na ugodni izid presaditve)
 1. ledvična insuficienca
 2. tromboza portalne vene
 3. HBsAg (+)
 4. aktivna okužba izven hepatobilijarnega sistema
 5. primarni rak jeter
 6. izrazita nedohranjenost
 7. predhodni kirurški portosistemski spoji.

Starost sama po sebi ni kontraindikacija (34).

Preiskave pred presaditvijo

Ko je presaditev jeter indicirana, je treba opraviti številne preiskave, ki izključujejo ali potrdijo stanja, ki bi lahko vplivala na izid presaditve. Treba je ponovno pregledati vse biopsijske vzorce iz preteklosti za čimbolj natančno vzorno opredelitev bolezni. Prav tako je treba dokumentirati, kako pogosti in resni so zapleti bolezni (encefalopatija, ponavljajoče se krvavitve iz varic požiralnika, rezistentni ascites, spontani bakterijski peritonitis, srbež), ki bolniku ne dovoljujejo normalnih dnevnih aktivnosti.

Laboratorijske preiskave vključujejo določitev krvne skupine, hemogram, elektrolite, jetrne funkcijske teste in serološke kazalnike virusnega hepatitisa (HBsAg (+) morajo pred presaditvijo in kasneje prejemati ustrezno zdravljenje). Karcinoembrionični antigen in

alfafetoprotein izključujeta oziroma kažeta na prikrito rakavo bolezen. Natančno je treba opredeliti ledvično funkcijo, ki vpliva na režim pooperativnega imunosupresivnega zdravljenja. Bakteriološke in virološke preiskave ugotovijo tista nalezljiva bolezenska stanja, ki potrebujejo specifično zdravljenje pred presaditvijo in po njej (Herpes simplex virus, Citomegalovirus...). Določiti moramo test HIV.

Rentgenogram pljuč in srca, EKG in plinska analiza arterijske krvi so potrebni za osnovno oceno srca in pljuč.

Z doplersko ultrazvočno preiskavo ugotavljamo prehodnost jetrnih ven, jetrne arterije in še zlasti portalne vene. Splenoportografija je potrebna le, če je prehodnost portalne vene vprašljiva. Tromboza portalne vene je še pred nekaj leti predstavljala absolutno kontraindikacijo za presaditev, danes pa ne več, vendar je zato potrebna primerna zgornja mezenterijalna vena.

CT trebuha izključuje rakasto raščo v jetrih ali zunaj njih in omogoči izmero volumna jeter. ERCP je potreben pri bolnikih s sklerozantnim holangitisom.

Ko so opravljene vse preiskave, odloči o potrebi in nujnosti presaditve multidisciplinarni konzilij.

Imunosupresivno zdravljenje

Kljub temu, da obstajajo standardni protokoli imunosupresivnega zdravljenja, ga je treba vedno individualno prilagoditi. Imunosupresivno zdravljenje je najbolj intenzivno v prvih tednih po presaditvi, ki je tudi nevarnost zavrnitvene reakcije največja. Po dveh do treh mesecih, ko se imunski sistem prilagodi presadku, lahko znižamo odmere imunosupresivnih zdravil. Glavni imunosupresivni zdravili sta ciklosporin in kortikosteroidi.

Ciklosporin

T citotoksični limfociti so odgovorni za zavrnitev presadka. Ciklosporin preprečuje njihovo diferenciacijo in proliferacijo in zavira tvorbo interleukina-2. Dodatno zmanjšuje tvorbo interleukina-1, interferona in zavira ekspresijo interleukin-2 receptorjev na celicah T pomagalkah in T-citotoksičnih celicah.

S tem učinkovito omejuje njihovo aktivacijo in proliferacijo (35). Ciklosporin A je izrazito topen v maščobah in praktično netopen v vodi. Uporabljamo ga le za intravenozna ali peroralna dajanja. Absorbira se v tankem črevesu. Delež oralnega odmerka, ki doseže sistemsko cirkulacijo, je pri posamezniku zelo različen. Ker je zdravilo topno v maščobah, je absorpcija iz tankega črevesa odvisna od žolča in žolčnih kislin. To pomeni, da je odvisna od funkcijskega stanja presadka in od tega, ali je žolč dreniran navzven ali v črevo. Po oralnem odmerku je raven ciklosporina obratno sorazmerna z vrednostjo serumskega bilirubina (36). Metabolizira se samo v jetrih prek citokroma P450. Zdravilo ima številne stranske učinke. Zlasti je nefrotoksično. Poleg tega so najpogostejši stranski učinki še hipertrihoza, fini tremor rok, blago do zmerno zvišanje krvnega tlaka in hipertrofija gingive.

Metode merjenja ciklosporina v krvi so po posameznih centrih različne, zato so različne tudi zaželeno vzdrževalne vrednosti pri bolniku.

Kortikosteroidi

So drugo najpomembnejše zdravilo pri jetrni presaditvi. S tem ko zavirajo tvorbo interleukina-1, potencirajo učinek ciklosporina na celice T pomagalk, poleg tega pa neselektivno zaviralno delujejo na makrofage. Takoj po presaditvi so potrebni visoki odmerki zdravila s hitrim zmanjšanjem v prvih 7 do 14 dneh. Temu sledi vzdrževalni odmerk kortikosteroidov, ki se postopno zniža v treh do šestih mesecih.

Azatioprin

Pogosto se ga uporablja kot dodatno imunosupresivno zdravilo, zlasti pri bolnikih, ki zaradi stranskih učinkov ne morejo prenašati

zadovoljivega odmerka ciklosporina. Deluje citotoksično predvsem na celice s hitro delitvijo, zato so na njegov učinek še posebno občutljive proliferirane, aktivirane imunske celice. Povzroča granulocitopenijo in redkeje trombocitopenijo. Ob okužbi se odmerek zdravila zniža ali celo ukine.

Takrolimus (FK506)

Takrolimus je novo makrolidno zdravilo (37). Laboratorijsko zavira tvorbo interleukina-2 s strani T-limfocitov, kot tudi interleukina-3 in interferona γ . Ima približno 100-krat močnejši imunosupresivni učinek kot ciklosporin A (38). Analiza rezultatov evropske raziskave, ki je primerjala rezultate takrolimusa in ciklosporina, pokaže, da preživetje bolnikov in presadkov po 12 mesecih ni značilno različno. V skupini, ki je prejela takrolimus, je bilo manjše število akutnih, zlasti trdovratnih zavrnitvenih reakcij, prav tako pa tudi manjše število kroničnih zavrnitev (39). Število zapletov (prizadetost ledvic, centralnega živčevja, sladkorna bolezen) je bilo večje.

Zapleti po presaditvi

Zelo malo bolnikov umre med operacijo. V 75% so vzrok vseh smrti pooperativni zapleti v prvih dveh mesecih (40). Prelomni čas med zgodnjimi in poznimi zapleti je 10–12 tednov po presaditvi, ko se odstrani dren T iz bilijarne anastomoze. Pregled zgodnjih najpogostejših zapletov je prikazan v tabeli 2. Po 12. tednu je bolnik izpostavljen nevarnosti kronične zavrnitvene reakcije, okužbam, zapletom s strani imunosupresivnega zdravljenja in ponovitve bolezni v presadku.

Tab. 2. *Najpogostejši zgodnji zapleti po presaditvi jeter.*

1. Zapleti tehnične narave
 - pooperativne krvavitve
 - tromboza jetrne arterije
 - tromboza portalne vene
 - zatekanje žolča na bilijarni anastomozi
2. Nefunkcioniranje presadka
 - primarno nefunkcioniranje presadka
 - akutna zavrnitvena reakcija
3. Zapleti s strani ostalih organskih sistemov
 - plevralni izliv, pneumonitis, hepatopulmonalni sindrom
 - elektrolitske motnje (alkaloza, hipo- in hiperkalijemija)
 - hiperglikemija
 - levkopenija, trombocitopenija
 - zvišani krvni pritisk
 - ledvična insuficienca
4. Okužbe
 - sepsa
 - sistemske gljivične okužbe (kandidijaza, aspergiloza)
 - virusne okužbe (Herpes virus, Citomegalovirus)

Zavrnitvena reakcija

Cilj imunosupresivnega zdravljenja je preprečiti zavrnitveno reakcijo. Samo pri 30% bolnikov je ta cilj možno doseči (41).

Akutna zavrnitvena reakcija je najpogostejša med 4. in 14. pooperativnim dnevom. Klinični znaki so neznatni (utrujenost, povišana temperatura), spremljani s porastom bilirubina in majhnim porastom transaminaz in alkalne fosfataze, ki pa lahko tudi manjka. Jetna biopsija pokaže tipično histološko sliko in je za dokaz zavrnitvene reakcije tudi najpomembnejša (42). Akutna zavrnitvena reakcija običajno dobro odgovori na 1–3-dnevno parenteralno dajanje visokih odmerkov kortikosteroidov. V primeru neodzivnosti na to zdravilo, ali če se zavrnitvena reakcija ponavlja, pa prihaja v poštev zdravljenje z OKT3 (43).

Kronična zavrnitvena reakcija (vanishing bile – duct syndrome) se lahko pojavi kadarkoli po presaditvi, čeprav je redka v 1. in 2. mesecu (44). Klinično sta značilna napredujoča zlatenica in srbež, splošno počutje bolnika pa je lahko dobro. Ascites in encefalopa-

tija se pojavita terminalno. Vzporedno progresivno rastejo bilirubin, alkalna fosfataza in γ -glutamyltranspeptidaza. Sintetična funkcija jeter je dobro ohranjena do končnega stadija. Jetna biopsija v začetku pokaže le kronično vnetni celični infiltrat v portalnih poljih, kasneje pa napredujočo poškodbo in izginjanje interlobularnih žolčnih vodov. Ponovna presaditev je edini učinkoviti način zdravljenja. Rezultati ponovnih presaditev niso tako dobri kot po prvi presaditvi, vendar ni nujno, da se zavrnitvena reakcija ponovno pojavi.

Okužbe

Glavni vzrok smrti po presaditvi je okužba. Nevarnost okužbe je večja kot pri presaditvi ledvic in srca, čeprav so dajalci isti, protokoli imunosupresivnega zdravljenja pa podobni. Vzrok leži v tehnični zahtevnosti presaditve in je posledica zapletov s strani žilnih in bilijarne anastomoze.

O pogostosti in resnosti okužbe določajo naslednji kazalniki:

- stanje bolnika in dajalca pred presaditvijo,
- tehnično kakovostna presaditev, zlasti glede bilijarne in žilnih anastomoz, s čim manjšo možnostjo razvoja hematoma v rani
- vrsta, intenzivnost in trajanje imunosupresivnega zdravljenja
- epidemiološka izpostavljenost imunosuprimiranega bolnika predvsem v času hospitalizacije (45).

Ker so ti dejavniki okužbe pomembni v določenem obdobju po presaditvi, lahko okužbo, ki je najpogostejša v določenem obdobju, tudi predvidimo.

Tab. 3. *Najpogostejše okužbe v različnih obdobjih po presaditvi.*

- A. Okužbe v 1. mesecu po presaditvi
 1. Okužba prejemnika pred presaditvijo (hepatitis, S. stercoralis, tuberkuloza)
 2. Okužba, prenesena s presadkom (hepatitis, HIV, akutne bakterijske in gljivične okužbe – kandida)
 3. Okužbe zaradi tehničnih zapletov med presaditvijo (pljučnica, okužba rane, jetni absces, subfrenični absces, bilijarna sepsa)
- B. Okužbe od 1. do 6. meseca po presaditvi
 1. Nadaljevanje okužb iz 1. obdobja
 2. Virusne okužbe (citomegalovirus, Epstein-Barrov virus, hepatitis)
 3. Oportunistične okužbe (Pneumocystis, Listeria, Nocardia)
- C. Okužbe 6 mesecev po presaditvi
 1. Bolniki s kronično okužbo s CMV, Epstein-Barrov virus, virusom hepatitisa so izpostavljeni večji nevarnosti za napredujočo hiororetinitis, limfoproliferativno bolezen B-celic, za nastanek ciroze in jetnega raka.
 2. Bolniki z dobrim delovanjem presadka in minimalno imunosupresijo imajo minimalno nevarnost za razvoj oportunistične okužbe, pač pa so izpostavljeni večji nevarnosti za influenco, pnevmokokno pljučnico.
 3. Bolniki s kronično zavrnitveno reakcijo in visokimi odmerki imunosupresivnih zdravil so izpostavljeni nevarnosti oportunističnih okužb (Cryptococcus, Listeria, Pneumocystis)

Naše izkušnje

Tudi pri nas se zavedamo vloge in pomena jetrne presaditve kot metode zdravljenja bolnikov s kroničnimi jetrnimi boleznimi. Predstavljamo naše izkušnje, ki so bile najprej omejene le na pravilni izbor bolnika in čas za presaditev. Temu je l. 1995 sledila prva uspešno opravljena jetna presaditev v Republiki Sloveniji, v Kliničnem centru v Ljubljani.

A. Bolnica CM., 28 let

Indikacija: obsežen kavernozi hemangiom jeter

Stanje bolnika ob presaditvi: hemangiom je zajel vsa jetra, razen manjšega dela levega jetrnega režnja.

Presaditev: junij 1991, Addenbrooke's Hospital, Cambridge.

Zapleti po presaditvi: brez zapletov, živi normalno aktivno življenje.

B. Bolnik ZJ., 35 let

Indikacija: Budd-Chiari sindrom zaradi pomanjkanja C-proteina

Stanje bolnika ob presaditvi: ponavljajoče se krvavitve iz varic požilnika, ascites, zlatenica, astenija.

Presaditev: februar 1993, Addenbrooke's Hospital, Cambridge.
Zapleti po presaditvi: bilijarna sepsa, fini tremor rok. Sedaj živi kakovostno, skoraj normalno aktivno življenje.

C. Bolnik PJ., 54 let

Indikacija: Primarna bilijarna ciroza s trombozo portalne vene.
Stanje bolnika ob presaditvi: ponavljajoče se krvavitve iz varic požiralnika, zlatenica (bilirubin 126 $\mu\text{mol/l}$), ascites, nevzdržen srbež, ponavljajoče se okužbe, nedohranjenost.

Presaditev: julij 1994, Addenbrooke's Hospital, Cambridge.

Zapleti po presaditvi: kronična zavrnitvena reakcija.

Ponovna presaditev: november 1994.

Sedanje stanje: prejema FK 506, zapletov ni, živi normalno življenje v pokoju.

Č. Bolnica MS., 43 let

Indikacija: Primarna bilijarna, ciroza.

Stanje bolnika ob presaditvi: srbež, zlatenica (bilirubin 158 $\mu\text{mol/l}$).

Presaditev: junij 1995, Klinični center, Ljubljana.

Zapleti po presaditvi: osteoporoza, ki ji preprečuje normalno aktivno življenje.

Literatura

- Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 1963; 117: 659-9.
- Calne RY, Rolles K, White DJG et al. Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. Lancet 1979; 2: 1033-6.
- National Institutes of Health Consensus development Conference Statement: liver transplantation - June 20-23, 1983. Hepatology 1983; Suppl: 107S-108S.
- Starzl TE, Demetris AJ, Va Thiel D. Liver transplantation. N Engl J Med 1989; 321: 1092-9.
- Bismuth H, Castaing D, Ericson BG et al. Hepatic transplantation in Europe. First report of the European Liver Transplant Registry. Lancet 1987; 2: 674-6.
- Consensus Statement on Indications for Liver Transplantation: Paris, June 22-23, 1993. Hepatology 1994; Suppl: 63S-8S.
- Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. Lancet 1988; 1: 617-9.
- Members of the Working Party (Lidwig J, Rakela J et al.). terminology of chronic hepatitis, allograft rejection and nodular lesion of the liver: Summary of recommendations developed by an international working party supported by the world congresses of gastroenterology, Los Angeles, 1994; Amer J Gastroent 89: S177-81.
- Calne RY, Williams R, Roles K. Liver transplantation in the adult. World J Surg 1986; 10: 422-31.
- Markus BH, Dickson ER, Grambsch PM et al. Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1989; 320: 1709-13.
- Polson RJ, Portmann B, Neuberger J et al. Evidence for Disease Recurrence After Liver Transplantation for Primary Biliary Cirrhosis. Clinical and Histologic Follow-up Studies. Gastroenterology 1989; 97: 715-25.
- Dickson ER, Grambsch PM, Fleming R. Prognosis in primary biliary cirrhosis: Model for decision making. Hepatology 1989; 10: 1-7.
- Christensen E. Prognostication in primary biliary cirrhosis. Relevance to the individual patient. Hepatology 1989; 10: 111-3.
- Neuberger JM, Gunson BK, Buckels JAC et al. Referral of patients with primary biliary cirrhosis for liver transplantation. Gut 1990; 31: 1069-72.
- Benhamou JP. Indications for Liver Transplantation in Primary Biliary Cirrhosis. In: Consensus Conference on Indications of Liver Transplantation. June 22-23, 1993. Hepatology 1994; Suppl: 11S-3S.
- Wiesner RH. Primary sclerosing cholangitis. In: Schiff L, Schiff ER eds. Disease of the liver. Vol 2, Ed 7. Philadelphia: Lippincott, 1993: 411-26.
- Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1980; 79: 200-6.
- Helzberg JH, Peterson JM, Boyer JL. Improved survival with primary sclerosing cholangitis. A review of clinicopathologic features and comparison of symptomatic and asymptomatic patients. Gastroenterology 1987; 92: 1869-75.
- Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. Ann Surg 1991; 213: 21-5.
- Harrison R, Hubschneider S. Sclerosing cholangitis in liver allografts: a histological perspective (Abstract). J Pathol 1992; 168 (suppl): 150A.
- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. Seminars in Liver Disease 1986; 6: 97-106.
- Bernuau J, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure. In: McIntyre N, Benhamou JP, Rizzetto M, Rodes J: Oxford textbook of Clinical Hepatology. Vol 2, Oxford, New York, Tokyo, 1991: 923-42.
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97: 435-49.
- Demetris AJ, Jaffe R, Sheahan DG et al. Recurrent hepatitis B in liver allograft recipients. Differentiation between viral hepatitis B and rejection. Am J Pathol 1986; 125: 161-72.
- Samuel D, Bismuth A, Mathieu D et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg positive patients. Lancet 1991; 337: 813-6.
- Samuel D, Muller R, Alexander G et al. Liver Transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1993; 329: 1824-7.
- DiBisceglie AM. liver Transplantation for Hepatitis C: The Promise and the Challenge. hepatology 1995; 22: 660-2.
- Poterucha JJ, Rakela J, Lumeng L et al. Diagnosis of chronic hepatitis C after liver transplantation by the detection of viral sequences with polymerase chain reaction. Hepatology 1992; 15: 42-5.
- Ferrell LD, Wright TL, Roberts J. hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. Hepatology 1992; 16: 865-76.
- Kumar S, Stauber RE, Gavalier JS et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Hepatology 1990; 11: 159-64.
- Consensus Statement on Indications for Liver Transplantation: Paris, June 22-23, 1993. Hepatology 1994; Suppl: 63S-8S.
- Pichlmayr R, Weiman A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. In: Consensus Conference on Indications of Liver Transplantation. June 22-23, 1993. Hepatology 1994; Suppl: 20: 33S-40S.
- Calne RY, Williams R. Orthotopic liver transplantation The first 60 patients. Br Med J 1977; 1: 471-6.
- Lake JR. Liver transplantation and gastroenterologist. In: Marković S, Gadžijev EM, Sojer V. 3rd Postgraduate Course in hepatology. Book of Lectures and Abstracts. Ljubljana 1995; 131-44.
- Kahan BP, Pellis NR, Leiniki P et al. Pharmacodynamic assays of the immunosuppressive action of cyclosporine therapy in transplant recipients. Transplant Proc 1987; 19: 1695-8.
- Venkataramanan R, Burckhardt GJ, Ptachinski R. Pharmacokinetics and monitoring of cyclosporine following orthotopic liver transplantation. Seminar Liver Dis 1985; 5: 357-68.
- Fung JJ, Todo S, Tzakis A et al. Current status of FK 506 in liver transplantation. Transplant Proc 1991; 23: 1902-5.
- Sigal NH, Lin CS, Siekierka JJ. Inhibition of human T-cell activation by FK 506, rapamycin and cyclosporin A. Transplant Proc 1991; 23: Suppl 2: 1-5.
- European FK 506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. Lancet 1994; 344: 423-8.
- Cuervas-Mons V, Martinez AJ, Dekker A et al. Adult liver transplantation: An analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases. Hepatology 1986; 6: 495-501.
- Klintmalm GBG. Rejection in liver transplantation. hepatology 1989; 10: 978.
- Ludwig J. Histopathology of the liver following transplantation. : Maddrey WC. ed. Transplantation of the Liver. New York: Elsevier Science 1988: 191-218.
- Cosini AB, Cho SI, Delmonico FL et al. A randomised clinical trial comparing OKT3 and steroids for treatment of hepatic allograft rejection. Transplantation 1987; 43: 91-5.
- Starzl TE, Demetris AJ, Va Thiel DH. Medical progress: Liver transplantation. N Engl J Med 1989; 321: 1014-22.
- Rubin HR. Infections Disease Problems. In: Maddrey WC. ed. transplantation of the Liver. New York: Elsevier Science 1988: 279-308.

Neupogen®

FILGRASTIM (G-CSF)

Je človeški granulocitne kolonije stimulirajoči faktor s specifičnim delovanjem na nevtrofilce.

Zdravljenje z Neupogenom pomembno zmanjša pogostnost, jakost in trajanje nevtropenije in fibrilne nevtropenije, sicer pogostni pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično terapijo.

Proizvaja:

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Švica

Zastopa:

SALUS Ljubljana dd, Mašera Spasičeva 10

SPOŠTOVANE KOLEGICE IN KOLEGI, ČLANI SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA!

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

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

Slovensko zdravniško društvo
Komenskega 4, 61001 Ljubljana

PODATKI O ČLANU

Ime in priimek _____

Nazivi (strokovni, znanstveni, akademski) _____

Datum in kraj rojstva _____

Leto včlanitve v SZD _____

Natančen naslov _____

IX. KONGRES SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

IN

133. REDNO LETNO SREČANJE Z VOLILNO SKUPŠČINO

BO

**OD 17. DO 19. OKTOBRA 1996
V HOTELU BERNARDIN V PORTOROŽU**

POGOVORI V DOMU SLOVENSКИH ZDRAVNIKOV

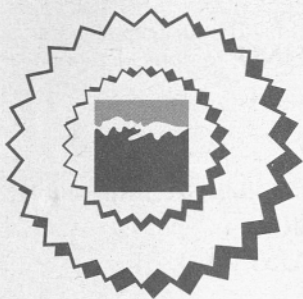
Slovensko zdravniško društvo in uredništvo Zdravniškega vestnika sta oblikovala organizacijski odbor, ki ga vodi dr. Matjaž Rode in sestavljajo naslednji člani: dr. Matija Cevc, dr. Jože Drinovec, dr. Dimitrij Kuhelj, dr. Anton Prijatelj in dr. Danica Rotar-Pavlič za pripravo Pogovorov v Domu slovenskih zdravnikov.

Prvi pogovor v Domu slovenskih zdravnikov
Ljubljana, Komenskega 4

bo v torek, 28. maja 1996 ob 18. uri

Pogovarjali se bomo o bovinii spongioformni encefalopatiji (»boleznii norih krav«) in Jacobs-Creutzfeldtovi bolezni

Uvodne besede bodo pripravili: mag. Zoran Kovač, prof. dr. Srečko Koren, prof. dr. Milan Pogačnik, mag. Polona Juntez, doc. dr. Mara Popovič, prof. dr. Martin Janko.



VABILO

na

II. SLOVENSKI MEDICINSKI DUATLON

in

IV. SVETOVNI MEDICINSKI DUATLON ZDRAVNIKOV, FARMACEVTOV, VETERINARJEV

9 km tek – 36 km kolo – 4 km tek

Brdo pri Kranju, sobota, 1. junij 1996

10.00

Start duatlona

13.30

Mednarodni strokovni simpozij

**N. Kozjek-Rotovnik, M. Horvat
R. Milić**

The effect of sudden effort on hemodynamics and respiratory parameters
Running economy and flexibility in novice runners
Zaključna slovesnost z razglasitvijo rezultatov

16.00

Pokrovitelja

**Dr. Slavko Gaber, Minister za šolstvo in šport
Doc. dr. Božidar Voljč, Minister za zdravstvo**

Informacije

Prof. dr. M. Veličković-Perat

Klinični center, Pediatrična klinika
Oddelek za razvojno nevrologijo
Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana
Tel.: +386-(0)61-324 297
Fax: +386-(0)61-324 293
E pošta: milivoj.velickovic@uni.lj.si.

Mr. ph. B. Kosirnik

Gorenjske lekarne Kranj
Tel. 064 / 212 163
Fax: 064 / 217 088

Dr. vet. Med. B. Gašperlin

Živinorejsko veterinarski zavod Gorenjske
Kranj
Tel. 064 / 212 781
064 / 212 769

PSIHIATRIČNA BOLNIŠNICA BEGUNJE

v sodelovanju s

PSIHOTERAPEVTSKO SEKCIJO

in

SEKCIJO ZA SPLOŠNO MEDICINO
SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

prireja srečanje na temo

NEVROTSKE, STRESNE IN SOMATOFORMNE MOTNJE
V SPLOŠNI MEDICINI IN PSIHIATRIJI

Begunje, 24. in 25. maja 1996

Srečanje je namenjeno vsem, ki se pri svojem delu srečujejo z nepsihotičnimi duševnimi motnjami. Na osnovi prikazov motenj in izmenjav izkušenj bomo skušali poglobiti razumevanje dela splošnega zdravnika in psihiatra pri obravnavi teh motenj ter utrditi povezave med njima.

PROGRAM SREČANJA

Petek, 24. maja 1996

11.30–12.30		Registracija udeležencev
12.30–12.45		Pozdravne besede in uvodne misli
12.45–15.00	Jože Lokar Martina Tomori Vladislava Stamos Slavko Ziherl Brane Brinšek	Zdraviti, ne zdraviti, kdo zdraviti? Zdravnik v psihosocialnem sistemu bolnika Prikaz nevrotskih motenj Obvladovanje in zdravljenje s strešom povezanih motenj Razumevanje somatoformne motnje
15.00–15.30		Odmor s prigrizkom
15.30–17.00	Helena Gantar-Štular Andrej Žmitek Marjeta Zupančič Janko Kersnik Miklavž Petelin	Nevrotske motnje in sindrom odvisnosti od alkohola Komplikacije pri nevrotskih, stresnih in somatoformnih motnjah Pogledi na delazmožnost s stališča zdravnika splošne medicine in medicine dela Delazmožnost s stališča psihiatra
17.00–17.30		Odmor
17.30–19.00		Delo v malih diskusijskih skupinah
20.00		Skupna večerja

Sobota, 25. maja 1996

9.00–11.00	Janko Kersnik Gorazd Mrevlje Janez Rojšek Zala Schmitzer-Sodja Janez Resman	Pristop k nevrotskim, stresnim in somatoformnim motnjam v ambulantni splošne medicine in v urgentni službi Obravnava nevrotskih, stresnih in somatoformnih motenj pri psihiatru in priprava bolnika na zdravljenje Psihoterapevtske intervencije splošnega zdravnika Anksiolitična terapija Možnosti uporabe antidepressivne terapije pri nevrotskih, stresnih in somatoformnih motnjah
11.00–11.30		Odmor s kavo
11.30–13.00		Delo v malih diskusijskih skupinah
13.00–13.15		Odmor
13.15–14.00		Plenum in zaključek srečanja

Kotizacijo za srečanje v višini 10.000,00 SIT lahko udeleženci nakažejo na ŽR Psihiatrične bolnišnice Begunje 51540-603-31525 (namen nakazila: Srečanje – NSSM) ali vplačajo ob registraciji. Organizator bo iz zneska kotizacije poravnal prispevek Zdravniški zbornici Slovenije, ki bo srečanje upoštevala pri podaljševanju zdravniških licenc. Vsi registrirani udeleženci bodo naknadno prejeli zbornik predavanj. V kotizaciji je všteti tudi prigrizek v odmoru in skupna večerja 24. 5. 1996.

Prosim vas, da prijave za srečanje pošljete do 10. maja 1996.

Dodatne informacije o srečanju: **Vladislava Stamos**, dr. med. in **Brane Brinšek**, dr. med.
Psihiatrična bolnišnica Begunje
Tel. 064 / 733 315, fax. 064 / 733 019

PRIJAVNICA

Nevrotske, stresne in somatoformne motnje v splošni medicini in psihiatriji
Begunje, 24. in 25. maja 1996

Ime in priimek _____

Ustanova _____

Naslov _____

Tel./fax. _____

Kotizacijo za srečanje bom poravnal/a ☐ s položnico ☐ ob registraciji –

Prosim za informacijo o možnostih nočitve: ☐ DA – ☐ NE

Datum: _____ Podpis: _____

Prijavnico pošljite na naslov: **Vladislava Stamos**, dr. med.
Psihiatrična bolnišnica Begunje, 4275 Begunje
Fax. 064 / 733 019

PRVO OBVESTILO

XXXIII. PODIPLOMSKI TEČAJ ZA ZDRAVNIKE SPLOŠNE MEDICINE

XXXIII. podiplomski tečaj kirurgije za zdravnike splošne medicine bo od 30. januarja do 1. februarja 1997 predvidoma v veliki predavalnici Medicinske fakultete v Ljubljani. Teme okroglih miz bodo naslednje:

1. Splošna kirurgija
Splošna kirurgija in zdravnik splošne medicine
Moderator: prof. dr. Slavko Rakovec, dr. med.
2. Roka
Sodelovanje kirurga in zdravnika splošne medicine
Moderator: prof. dr. Zoran M. Arnež, dr. med.
3. Bolezni, ki lahko privedejo do obsežne krvavitve
Moderator: prof. dr. Vladimir Smrkolj, dr. med.

SEKCIJA ZA SPLOŠNO MEDICINO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

SREČANJE TIMOV V OSNOVNEM ZDRAVSTVU PREDPISOVANJE ZDRAVIL

Bernardin, 20.–22. junija 1996

OKVIRNI STROKOVNI PROGRAM

Četrtek, 20. 6. 1996

DOPOLDANSKI PROGRAM

Otvoritev

Uvodno predavanje

Teme:

Zakon o zdravilih
Vloga urada za zdravila
Organi in komisije, odgovorni za zdravila v Sloveniji
Spremljanje porabe zdravil v Sloveniji
ZZZS in predpisovanje zdravil

Odmor

Farmako epidemiologija
Farmakoekonomika predpisovanja zdravil
Kakšne cene zdravil poznamo
Slovenska farmacevtska proizvodnja

POPOLDANSKI PROGRAM

Trendi porabe in stroškov za zdravila v zadnjih letih omejitve pri predpisovanju zdravil
Zavarovalniške liste zdravil
Receptni obrazec
Kaj je dobro predpisovanje
Registri zdravil, podatkovna baza o zdravilih
Računalniška podpora pri predpisovanju (interakcije) in analizi pri porabi zdravil

Odmor

Lista kroničnega zdravljenja (del programske usmerjene kartoteke splošne medicine)
Odgovornost za varno uporabo zdravil
Nadzor s svetovanjem glede predpisovanja zdravil
Pravni vidiki predpisovanja zdravil
Farmakon – predstavitev

Petek, 21. 6. 1996

DOPOLDANSKI PROGRAM

Hipertenzija
Psihofarmaki
Antibiotiki
Problematika farmacevtske nomenklature
Magistralno predpisovanje zdravil danes
Individualne, skupinske in hospitalne liste zdravil

Odmor

Glavne skupine interakcij zdravil po pogostnosti
Vloga medicinske sestre pri poučevanju in pravilni uporabi predpisanih zdravil
Domače shranjevanje zdravil – preprečevanje zastrupitev
Lokalno zdravljenje – predpisovanje lokalnih učinkovin – ambulantna uporaba in uporaba na domu
Dodatni načini spremljanja porabe zdravil

POPOLDANSKI PROGRAM

Prosto, elektivne teme, učna delavnica, video, posterji in/ali izlet
Okrogla miza: Ali potrebujemo klinične farmakologe?

Sobota, 22. 6. 1996

DOPOLDANSKI PROGRAM

Odločitev o predpisovanju v splošni medicini
Cefalosporini v pediatriji
Predpisovanje digitalisovih preparatov v ambulantni splošne medicine
Izobraževanje o predpisovanju zdravil v dodiplomskem študiju
Izobraževanje o predpisovanju zdravil v podiplomskem študiju
Modeli permanentnega izobraževanja zdravnikov

Odmor

Farmacevtsko svetovanje in zdravila brez recepta
H₂ antagonisti in omeprazol
Kako pacienti dejansko jemljejo predpisana zdravila
Predpisovanje neregistriranih zdravil in zdravil iz tujine na recept
Svetovanje oz. predpis zdravil na zalogo pred potovanji

Zaključek.

ZDRAVNIŠKA PODKOMISIJA GORSKE REŠEVALNE SLUŽBE PRI PLANINSKI ZVEZI SLOVENIJE

prireja
tradicionalno strokovno srečanje

AŽMANOV DAN 1996

v soboto, 18. maja 1996 v Gozd Martuljku v Hotelu Špik

PROGRAM

9.00–12.00	Miša Hribar-Habinc, Primož Hribar	Reanimacija
12.15–12.45	Marija Godec	Analgezija v urgenci
13.00–14.00		Kosilo
14.00–14.30	Samo Fokter	Poškodbe kolena
14.30–15.00	Igor Tekavčič	Možganski edem
15.15–17.00	I. Tomazin, M. Rems, J. Pšenica, J. Kokalj	Prikaz strokovno zanimivih reševalnih akcij v letu 1995 (Po vsakem prikazu tudi razprava)

Vabljeni vsi zdravniki, posebej tisti, ki se radi udeležujete v gorah.
Prijave po telefonu na Planinsko zvezo Slovenije tel. 061 / 312 553.
Kotizacije ni!

SPLOŠNA BOLNIŠNICA MARIBOR
GINEKOLOŠKO-PERINATOLOŠKA SLUŽBA
GINEKOLOŠKI ODDELEK
CENTER ZA DIAGNOSTIKO BOLEZNI DOJK
SEKCIJA ZA SENOLOGIJO

3. TEČAJ DIAGNOSTIKE RAKA DOJK

Maribor, 3.–6. junija 1996

Predavalnica ginekološkega oddelka in Center za bolezni dojk Splošne bolnišnice Maribor

PROGRAM

Ponedeljek, 3. junij 1996

9.00–9.30		Sprejem udeležencev in pozdrav
9.30–10.00		Ogled oddelka za ginekologijo in perinatologijo s Centrom za bolezni dojk
10.00–10.15		Kava
10.15–11.00	<i>D. Arko</i>	Anatomija in fiziologija dojk
11.15–12.45	<i>R. Kavalar</i>	Patomorfologija displazij in benignih tumorjev dojk
13.00–14.00		Kosilo
14.15–15.00	<i>I. Takač</i>	Epidermiologija raka dojk in dejavniki tveganja

Torek, 4. junij 1996

8.30–10.00	<i>J. Lamovec</i>	Patomorfologija malignomov dojk
10.00–10.15		Kava
10.15–12.00	<i>D. Rems</i>	Obolenja kože na prsih
12.15–13.00	<i>D. Arko</i>	Osnove kliničnega pregleda dojk
13.00–14.00		Kosilo
14.15–15.00	<i>V. Vlasisavljević</i>	Ultrasonomamografija
15.15–18.00	<i>V. Vlasisavljević, B. Gorišek, I. Takač, D. Arko</i>	Delo v Centru za bolezni dojk

Sreda, 5. junij 1996

8.30–10.00	<i>J. Us</i>	Osnove tehnike mamografije
10.00–10.15		Kava
10.15–12.00	<i>J. Us</i>	Osnove analiz mamogramov
12.15–13.00	<i>M. Us</i>	Vloga citologije pri diagnostiki bolezni dojk ter tehnika odvzema citološkega brisa
13.00–14.00		Kosilo
14.15–15.00	<i>E. Borko</i>	Vpliv hormonskega zdravljenja v ginekologiji na dojke
15.00–18.00	<i>V. Gavrić, D. Arko, I. Takač</i>	Delo v Centru za bolezni dojk

Četrtek, 6. junij 1995

8.30–9.15	<i>V. Jelinčič</i>	Probatorna biopsija nepalpabilnih lezij
9.15–9.30		Kava
9.30–10.15	<i>S. Divjak</i>	Delo medicinske sestre v Centru za bolezni dojk
10.30–11.15	<i>V. Vlasisavljević</i>	Izkušnje s presejanjem v svetu
11.30–12.15	<i>B. Gorišek</i>	Možnosti organiziranja detekcije in zgodnje diagnostike raka dojk v Sloveniji
12.30		Zaključna razprava in podelitev spričeval
13.15–14.00		Kosilo
14.00		Občni zbor Sekcije za senologijo Slovenije

Tečaj je namenjen ginekologom, specializantom ginekologije, kakor tudi splošnim zdravnikom, z željo dati osnovne informacije in orientacijo za vsakdanje delo z ženskami, predvsem tistimi, ki jih rak dojke najbolj ogroža.

Prijave: Splošna bolnišnica Maribor
Ginekološko-perinatološka služba
Ginekološki oddelek
Center za diagnostiko bolezni dojke

Število slušateljev je omejeno na 15. Zaključek prijav 20. 5. 1996.

Kotizacija: Kotizacija znaša 500 DEM, plačljiva v tolarski protivrednosti na ŽR Slovensko zdravniško društvo Maribor, ŽR 51800-678-81888, s pripisom »Tečaj diagnostike dojke«.
S plačilom kotizacije ima vsak udeleženec zagotovljeno kosilo, kavo ter tipkopise predavanj.

Informacije: *Slavka Divjak, med. sr.*
Splošna bolnišnica Maribor
Ginekološko-perinatološka služba
Ginekološki oddelek
Center za diagnostiko bolezni dojke
Tel.: 062 / 37-221, int. 34-47

Vodja tečaja: *Doc. dr. Borut Gorišek, dr. med.*

I. OBČNI ZBOR SEKCIJE ZA SENOLOGIJO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

Dnevni red:

1. Izvolitev delovnega predsedstva
2. Poročilo odbora sekcije za senologijo v ustanavljanju
3. Volitve vodstva sekcije
4. Razno

NEFROLOŠKA KLINIKA KLINIČNEGA CENTRA V LJUBLJANI

je izdala knjigo

ULTRAZVOK IN DOPPLER V NEFROLOGIJI, DIALIZI IN TRANSPLANTACIJI

Poleg standardne ultrazvočne diagnostike sečil knjiga podrobno opisuje novejšo dopplerske preiskave v obdelavi bolnikov s sumom na renovaskularno hipertenzijo (Doppler renalnih arterij, kaptopriliški Doppler), dopplerske preiskave ledvic pri oceni ledvične perfuzije, sumu na trombozo ledvičnih ven ter specifične ultrazvočno-dopplerske preiskave iz področja dialize in transplantacije.

Knjigo priporočamo zdravnikom, ki se ukvarjajo z ultrazvokom in tudi zdravnikom, ki indicirajo omenjene preiskave in bi se želeli s problematiko podrobneje seznaniti.

Knjigo lahko kupite v tajništvu Nefrološke klinike, Zaloška 7, tel. 061 / 324-973. Cena knjige je 5.500,00 SIT.

EASD 1996 SATELITSKI SIMPOZIJ

HIPOGLIKEMIJA PRI IDD

Bled, Festivalna dvorana, 30. in 31. avgust 1996

PROGRAM

Petek, 30. avgust 1996

13.00		Registracija
15.00–15.10	A. Kocijančič	Pozdravni nagovor
15.10–15.20	M. Berger	Uvodne besede
	Predsedujoča: S. A. Amiel	
15.20–15.50	H. Batchelard	Sodobni koncepti možganske biokemije in presnove
15.50–16.20	Kumagai	Glukozni prenašalci v možganih
16.20–16.50	R. S. Sherwin	Prepoznavanje in odziv možganov na hipoglikemijo
16.50–17.20		Razprava
17.20–17.50		Odmor
17.50–18.20	L. Sokoloff	Energijska presnova osrednjega živčevja: insulin, hiperglikemija in hipoglikemija
18.20–18.35	I. Cranston, C. G. Fanelli	Sodobne raziskave s PET
18.35–18.50	H. Batchelard	Nove možnosti prikaza možganov
18.50–19.15		Razprava
20.00		Skupna večerja

Sobota, 31. avgust 1996

	Predsedujoči: B. M. Frier	
8.30–9.00	P. J. Boyle	Možganska presnova glukoze med hipoglikemijo pri zdravem in pri sladkornem bolniku
9.00–9.30	S. A. Amiel	Potencialna goriva za možgansko presnovo in vivo
9.30–9.45		Razprava
9.45–10.15	P. E. Cryer	Mehanizmi nezavedanja hipoglikemije
10.15–10.45	G. B. Bolli	Reverzibilnost in preprečevanje nezavedanja hipoglikemije
10.45–11.00		Razprava
11.00–11.30		Odmor s kavo
	Predsedujoči: R. J. Heine	
11.30–12.00	F. J. Snoek	Hipoglikemija in obnašanje
12.00–12.30	D. J. Cox	Učenje zavedanja glikemije
12.30–13.00	B. M. Frier	Dolgoročna zbolewnost vsled hipoglikemije
13.00–13.30		Razprava
13.30–14.30		Kosilo in ogled posterjev
	Predsedujoči: G. B. Bolli	
14.30–16.30		Posterska razprava ob posterjih
16.30–17.00		Odmor s čajem
	Predsedujoči: P. E. Cryer	
17.00–17.30	K. Kanc	Nočna hipoglikemija
17.30–18.00	R. J. Heine	Ali bodo novi insulini zmanjšali breme hipoglikemije?
18.00–18.30	I. Mühlhauser	Izogibanje hipoglikemiji v vsakdanji praksi
18.30–19.00		Razprava
19.00		Zaključki
20.00		Banket

Sekretariat simpozija: Klinika za endokrinologijo in bolezni presnove
 Klinični center Ljubljana
 Njegoševa 4, 1525 Ljubljana, Slovenija
 Telefon: +386 61 13 22 270
 Fax: +386 61 13 21 178

Za udeležence simpozija ne bo kotizacije. Zaradi omejenega števila udeležencev prosimo za pravočasne prijave. Vse informacije in prijavni obrazci so na voljo v sekretariatu simpozija.

Prosimo tudi, da si pravočasno rezervirate prenočišče. Informacije v zvezi z namestitvijo lahko dobite na naslovu:

ALBATROS, kongresna in potovalna agencija

Ribenska 2, 4260 Bled, Slovenija

Telefon: + 386 64 741 101

Faks: +386 64 76 319

**KLINIČNI CENTER V LJUBLJANI, PEDIATRIČNA KLINIKA
 ODDELEK ZA RAZVOJNO NEVROLOGIJO
 INŠTITUT ZA NEONATOLOGIJO
 NEONATALNA KOMISIJA PEDIATRIČNE SEKCIJE SZD**

organizirajo

**MEDNARODNO UČNO DELAVNICO
 OCENA NEVROLOŠKEGA STANJA NOVOROJENCEV
 IN DOJENČKOV**

Brdo pri Kranju, 21. in 22. junij 1996

Program je namenjen predvsem zdravnikom v porodniških, neonatalnih in pediatričnih oddelkih (porodničarjem, neonatologom, pediatrom) ter pediatrom v razvojnih ambulantah.

Število udeležencev je omejeno na 40.

Sprejeti bodo po vrstnem redu prijav in vplačanih šolnin.

Šolnina znaša 25.000,00 SIT.

Vplačilo na: Slovensko zdravniško društvo, Ljubljana, žiro račun št.: 50101-678-48620, z oznako »Novorojenec«.

Učna delavnica bo priznana za podaljšanje veljavnosti licence zdravnikom.

Informacije: KC, Pediatrična klinika
 Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana
 Prof. dr. Milivoj Veličković-Perat
 Oddelek za razvojno nevrologijo
 tel.: 061 / 324 297, fax: 061 324 293
 E pošta: milivoj.velickovic@uni-lj.si.
 ali
 Asist. mag. Borut Bratanič
 Inštitut za neonatologijo
 tel.: 061 / 313 546, fax: 061 310 246

MEDICINSKA FAKULTETA, KATEDRA ZA PEDIATRIJO

organizira

XIV. DERČEVE DNEVE STALNO PODIPLOMSKO IZOBRAŽEVANJE IZ PEDIATRIJE

Ljubljana, 14. do 15. junija 1996

Velika predavalnica Medicinske fakultete v Ljubljani, Korytkova 2

PRELIMINARNI PROGRAM

Petek, 14. junij 1996

- | | | |
|-------|---|--|
| 8.45 | Ciril Kržišnik | Uvodne besede
Kratek kulturni program |
| 9.00 | Nevrokutani sindromi
Moderatorja: Štefan Kopač, Neža Župančič

Štefan Kopač, Neža Župančič
Olga Vraspir-Porenta
Darja Praprotnik, Mara Popovič
Borut Peterlin
Neža Župančič, Natalia Krajnc
Štefan Kopač, Zvonka Renner
Miriam Stopar, Štefan Kopač,
Neža Župančič
Neža Župančič, Marjana Kuhar
Jana Frelj
David Neubauer,
Marjeta Novosel-Sever, Jana Frelj
Božena Podrumac, Ranka Popovič
Vlasta Dragoš, Štefan Kopač
Boštjan Baebler
Štefan Kopač, Neža Župančič
Berta Jereb, Neža Župančič
Marta Macedoni-Lukšič, Neža Župančič
Branka Stirn-Kranjc
Božena Podrumac, Ranka Popovič
Igor Ravnik
Nuška Pečarič-Meglič
Marjan Koršič | Nevrokutani sindromi
Razvoj tkiv, ki sodelujejo pri fakomatozah
Nevropatologija fakomatoz
Genetika fakomatoz
Nevrofibromatozi (tip I, tip II)
Tuberozna skleroza

Sturge-Weberjev sindrom
Sindrom Luis Bar
Incontinentio pigmenti achromians - Ito

Sindrom Klippel-Trenaunay-Weber
Incontinentio pigmenti - Bloch Sulzberger
Nevroihioze
Fibrozna displazija
Ostali redko nevrokutani sindromi
Nevrogeni tumorji pri otrocih z nevrofibromatozo
Tumorji pri nevrokutanih sindromih
Očesne spremembe pri nevrokutanih sindromih
Kožne spremembe pri nevrokutanih sindromih
Nevrokutani sindromi in epilepsija
Fakomatoze v nevroradiologiji
Nevrokirurški problemi pri fakomatozah |
| 14.00 | | Odmor za kosilo |
| 15.30 | Motnje zaradi disfunkcije trombocitov v razvojnem obdobju
Moderator: Jožica Anžič

Jožica Anžič
Polona Mali, Lidija Kitanovski
Majda Benedik-Dolničar
Janez Jazbec

Olga Kranjc | Vloga trombocitov v fizioloških in patofizioloških dogajanjih
Etiopatogeneza trombocitopenije
Idiopatska trombocitopenična purpura otroške dobe
Izkušnje zdravljenja idiopatske trombocitopenične purpure na Pediatrični kliniki v Ljubljani
Izkušnje zdravljenja idiopatske trombocitopenične purpure na pediatričnem oddelku Učne bolnišnice Maribor
Sprejem za udeležence strokovnega srečanja v Narodnem muzeju s kulturnim programom |
| 19.30 | | |

Sobota, 15. 6. 1996

- | | | |
|------|---|--|
| 8.45 | Strokovna tema pediatričnih dispanzerjev
Moderator: Polona Brcar-Štrukelj

Polona Brcar-Štrukelj
Nada Saje-Hribar | Uvod v sklop
Spremljanje razvoja socializacije otrok do 3. leta starosti z Denver-skim razvojnim presejalnim testom |
|------|---|--|

J. Čuk-Rupnik**P. Seme-Ciglenički****M. Bigec**

10.25

10.40 **Polona Brcar-Štrukelj****M. Šalehar****M. Vodnjov, Eva Lovše-Perger, B. Lovše**12.30 **Privatna pediatrična praksa - okrogla miza****Moderator: Ajda Cimperman****Sodelujejo: Ajda Cimperman**

Erika Dovnik

Cvetka Jančar-Dragoš

Erik Šolman

Marko Lipovšek

15.00

Zaključne besede

Spremljanje razvoja govora otrok do 3. leta starosti z Denverskim razvojnimi presejalnim testom

Spremljanje razvoja fine motorike otrok do 3. leta starosti z Denverskim razvojnimi presejalnim testom

Spremljanje razvoja grobe motorike otrok do 3. leta starosti z Denverskim razvojnimi presejalnim testom

Odmor s kavo

Somatski presejalni testi, vključeni v sistematične preglede šolskih otrok in mladine

Vprašalnik za stres v tretjem in petem razredu osnovne šole

Medicinsko poklicno svetovanje osnovnošolcem

Strokovno srečanje je namenjeno pediatrom, specialistom šolske in visokošolske medicine, splošnim in družinskim zdravnikom in vsem drugim, ki delajo na področju otroškega in mladinskega zdravstva.

Izbrani prispevki bodo natisnjeni v priročniku Medicinske fakultete v Ljubljani z naslovom »Izbrana poglavja iz pediatrije«.

Prijavnico pošljite na naslov: Ga. Breda Stergar, tajnica Katedre za pediatrijo Medicinske fakultete v Ljubljani
 Vrazov trg 1, 1104 Ljubljana
 Tel.: 061 / 320 887
 Fax: 061 / 310 246

MEDICINSKA FAKULTETA V LJUBLJANI**KATEDRA ZA PEDIATRIJO**

Vrazov trg 1, 1104 Ljubljana

PRIJAVNICA**XIV. DERČEVI DNEVI****STALNO PODIPLOMSKO IZOBRAŽEVANJE IZ PEDIATRIJE**

Ljubljana, 14.-15. 6. 1996

Priimek in ime: _____

Naslov: _____

Zaposlen: _____

Telefon - fax: _____

Datum: _____ Podpis: _____

PRVO OBVESTILO
I. KONGRES
GINEKOLOGOV IN PORODNIČARJEV SLOVENIJE
Z MEDNARODNO UDELEŽBO

20.-23. oktobra 1996 v Portorožu, Grand hotel Emona, Bernardin

PROGRAM

Nedelja, 20. oktober 1996

19.00 Slavnostna otvoritev s podelitvijo priznanj in uvodno predavanje
 Kulturni program
 Sprejem

Ponedeljek, 21. oktober 1996

9.00-13.00 Ovarijski tumorji
Moderatorja: S. Rakar, B. Kralj

15.00-17.00 Asistirana reprodukcija
Moderatorica: H. Meden-Vrtovec

17.30-19.30 Endoskopska kirurgija
Moderatorja: T. Tomaževič, M. Ribič-Pucelj

Torek, 22. oktober 1996

8.30-13.00 Ogrožen plod I
Moderator: M. Pajntar
 Prezgodnji porod
 Zastoj rasti
 Fetalni distres

Ogrožen plod II
Moderatorica: Ž. Novak-Antolič
 Presejalni testi

15.00-16.30 Urgentna stanja v ginekologiji
Moderatorja: B. Kralj, B. Kobal

Po vseh temah tudi proste teme.

Sreda, 23. oktober 1996

9.00-13.00 25 let uroginekologije na Slovenskem
Moderator: B. Kralj
 Razvoj uroginekologije v Sloveniji
 Motnje statike rodim in urinska inkontinenca
 Sodobni diagnostični in terapevtski postopki pri zdravljenju urinske inkontinenca pri ženski

Kotizacija: 25.000,00 SIT do 1. 7. 1996, po tem datumu 30.000,00 SIT.
 5.000,00 SIT za upokojene člane Ginekološke sekcije.

Žiro račun: 50101-678-70008 (za I. slovenski kongres).
 • Ginekološka sekcija, Ginekološka klinika Ljubljana
 Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

Udeležba na kongresu se bo upoštevala pri podaljševanju licence.

PRVO OBVESTILO

25 LET UROGINEKOLOGIJE NA SLOVENSKEM

23. 10. 1996 v Portorožu, Grand hotel Emona, Bernardin

PROGRAM

Sreda, 23. oktober 1996

9.00-13.00 25 let uroginekologije na Slovenskem

Moderator: B. Kralj

Razvoj uroginekologije v Sloveniji

Motnje statike rodim in urinska inkontinenca

Sodobni diagnostični in terapevtski postopki pri zdravljenju urinske inkontinence pri ženski

Kotizacija je všteta v kotizacijo I. slovenskega kongresa.

SOS TELEFON ZA ŽENSKE IN OTROKE - ŽRTVE NASILJA

vabi

na usposabljanje novih prostovoljk s pričetkom 27. 3. 1996 ob 17. uri. Za vse informacije lahko pokličete vsak dan od 18.-23. ure na telefon 441-993 ali 97-82.

**SLOVENSKA AKADEMIJA ZNANOSTI IN UMETNOSTI
KLINIKA ZA OTORINOLARINGOLOGIJU IN CERVIKOFACIALNO KIRURGIJO,
KLINIČNI CENTER LJUBLJANA**

prirejajo
pod pokroviteljstvom

**EVROPSKEGA ZDRUŽENJA OTORINOLARINGOLOGOV
EVROPSKEGA DRUŠTVA ZA PATOLOGIJU
MINISTRSTVA ZA ZNANOST IN TEHNOLOGIJO REPUBLIKE SLOVENIJE**

Častni pokrovitelj
Milan Kučan, predsednik Republike Slovenije

**MEDNARODNO KONFERENCO
O EPITELIJSKIH HIPERPLASTIČNIH
SPREMEMBAH SLUZNICE GRLA**

28.–30. oktobra 1996

Ljubljana–Slovenija
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Organizacijski odbor

*Vinko Kambič, predsednik
Dušan Ferluga
Igor Frangež
Boštjan Luzar
Anton Munda
Ticijana Prijon
Lojze Šmid
Ciril Trček
Alenka Vizjak
Aleksandar Vodovnik*

Znanstveni odbor

*Andrea Bosatra
Arne Burkhardt
Nina Gale
Oskar Kleinsasser
Henrik Hellquist
Andrej Mašera
Leslie Michaels
János Sugár*

PROGRAM

Ponedeljek, 28. oktober 1996

8.30–9.00 Svečana otvoritev Konference
9.00–13.00 Referati vabljenih gostov
14.30–18.30 Popoldanska predavanja
20.00 Sprejem pri županu mesta Ljubljane

Torek, 29. oktober 1996

8.30–13.00 Referati vabljenih gostov
14.30–18.30 Popoldanska predavanja
20.00 Sprejem za vse udeležence

Sreda, 30. oktober 1996

9.00–19.00 Obisk Dolenjskih Toplic in Bele Krajine z zaključno svečanostjo in kosilom

REFERATI VABLJENIH PREDAVATELJEV

Andrea Bosatra	<i>Padova</i>	From epithelial dysplasia to squamous carcinoma of the head and neck region: an epidemiological assessment
Matej Bračko	<i>Ljubljana</i>	Evaluation of DNA content in epithelial laryngeal hyperplastic lesions
Arne Burkhardt	<i>Tübingen</i>	Morphological assessment of malignant potential of epithelial hyperplastic lesions
Antonio Cardesa	<i>Barcelona</i>	Epithelial hyperplastic lesions of the larynx: experience of the Barcelona group
Andrej Cör	<i>Ljubljana</i>	Quantitative pathology of epithelial hyperplastic lesions
Oreste Gallo	<i>Firenze</i>	Potential biomarkers in predicting progression of epithelial hyperplastic lesions of the larynx
Hiltrud Glanz	<i>Giessen</i>	Carcinoma in situ of the larynx, with special regard to the high differentiated forms
Nelson C. Goldmann	<i>Jacksonville</i>	Problems in outpatients with laryngeal hyperplastic lesions
Henrik B. Hellquist	<i>Linköping</i>	Apoptosis in epithelial hyperplastic laryngeal lesions
Oskar Kleinsasser	<i>Marburg</i>	Development of carcinoma from juvenile laryngeal papilloma
Heinz Maier	<i>Ulm</i>	Risk factors for laryngeal cancer – results of the Heidelberg case-control study
Leslie Michaels	<i>London</i>	The Kambič-Gale method of assessment of epithelial hyperplastic lesions of the larynx in comparison with the »dysplasia grade« method
Giovanni Motta	<i>Neapelj</i>	Our experiences with the CO2 laser on epithelial hyperplastic lesions of the larynx
Zlatko P. Pavelic	<i>Cincinnati</i>	Aberrations of the p53 tumor suppressor gene in human head and neck tumorigenesis
Mario Poljak	<i>Ljubljana</i>	Human papillomaviruses in laryngeal benign, premalignant and malignant lesions
Leonardo Resta	<i>Bari</i>	Molecular biopathology of metaplastic, dysplastic and neoplastic laryngeal epithelium
Furio Silvestri	<i>Trst</i>	From epithelial dysplasia to squamous carcinoma of the head and neck region: evolutive and prognostic markers in the histopathological practice
János Sugár	<i>Budimpešta</i>	New aspects in the pathology of the preneoplastic lesions of the larynx
Harvey M. Tucker	<i>Cleveland</i>	Conservative management and prognosis of epithelial hyperplastic lesions: a 25-year personal experience
Steven M. Zeitels	<i>Boston</i>	Juvenile laryngeal papillomatosis: long term management Phonemic microsurgical management of epithelial atypia and microinvasive cancer The evolution of phonemic microsurgical management of vocal-fold atypia

Informacije za strokovni program:

Uradni jezik je angleški.

Udeleženci lahko sodelujejo na Konferenci:

- z desetminutnim predavanjem,
- s postrom velikosti 120 cm x 100 cm,
- z video filmom.

Strokovne prispevke bomo objavili v Zborniku Konference; rok za oddajo referatov (do 4 strani) je 30. junij 1996.

Kotizacija (vključuje Zbornik in udeležbo na strokovnem in družabnem delu Konference)

Aktivni udeleženci: pred 31. majem 1996 300 DEM
po 31. maju 1996 400 DEM

Spremljevalci: 200 DEM (v tolaški protivrednosti)

Žiro račun: 50101-678-48620, Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za patologijo, s pripisom »za Mednarodno Konferenco«.

Kontaktne osebe: Dr. Boštjan Luzar in dr. Aleksandar Vodovnik

Inštitut za patologijo Medicinske fakultete

Korytkova 2, 1105 Ljubljana

telefon: +386 61 140 30 42 (int 268),

telex: +386 61 301 816, E-pošta: VODOVNIK@IBMI.MF.UNI-LJ.SI

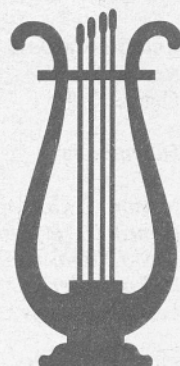
**DRUŠTVO ZA OŽIVLJANJE PODOBE STAREGA MESTNEGA JEDRA
»POLETJE V STARI LJUBLJANI«**

KOMORNI ZDRAVNIŠKI KONCERT

v torek, 18. junija 1996 ob 19. uri

**v cerkvi sv. Florijana, Stari trg
(ob poti na Ljubljanski grad)**

Nastopili bodo: *Dr. Pavle Kornhauser*, klavir
Dr. Marija Polanec, klavir
Dr. Marko Zupan, violina
Dr. Zvonimir Rudolf, violončelo
Simfonični orkester Domžale-Kamnik
Dirigent: *Aleksander Spasič*



SPORED

Johann Sebastian Bach:

Koncert v C-molu za dva klavirja in komorni orkester BWV 1062

(po poizvedbi doslej prva izvedba tega koncerta v Ljubljani)

Solista: *dr. Pavle Kornhauser* in *dr. Marija Polanec*

Komorno sestavo simfoničnega orkestra Domžale-Kamnik vodi *Aleksander Spasič*

Wolfgang Amadeus Mozart:

Koncert za violino in orkester v A-duru KV 219

Solista: *dr. Marko Zupan*

Simfonični orkester Domžale-Kamnik vodi *Aleksander Spasič*

Odmor

Antonin Dvorak:

Sonatina za violino in klavir v G-duru op. 100

Dr. Marko Zupan, violina

Dr. Pavle Kornhauser, klavir

Frederic Chopin:

Nokturno v f-molu op. 55, št. 1

Fantaisie - Impromptu v cis-molu op. 66

Dr. Pavle Kornhauser, klavir

Peter Iljič Čajkovski:

Jesenska pesem

Josef Suk:

Elegija op. 23

Izvajajo: **Trio PRO MEDICO:**

dr. Marko Zupan, violina

dr. Zvonimir Rudolf, violončelo

dr. Pavle Kornhauser, klavir

INTERNISTIČNA SLUŽBA SPLOŠNE BOLNIŠNICE MARIBOR
 UČNE BOLNIŠNICE MF V LJUBLJANI
 ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO MARIBOR
 INTERNISTIČNA SEKCIJA SZD

7. SREČANJE
INTERNISTOV IN ZDRAVNIKOV SPLOŠNE MEDICINE
»IZ PRAKSE ZA PRAKSO«

z mednarodno udeležbo

Maribor, 14.–15. junij 1996, Škofijska avla, Slomškov trg 19

PROGRAM

Petek, 14. 6. 1996

14.30–15.00		Otvoritev
15.00–15.30	G. J. Krejs	Avstrija Malabsorpcijski sindrom
15.30–16.00	I. Križman	Slovenija Diagnostika in zdravljenje duodenalnega ulkusa
16.00–16.30	C. Tiribelli	Italija Zdravljenje kroničnega HCV hepatitisa
16.30–17.00	S. Markovič	Slovenija Kronični hepatitis in avtoimuni fenomeni
17.00–17.40		Odmor
17.40–18.10	B. Labar	Hrvatska Akutne levkemije – sodobna diagnostika in zdravljenje
18.10–18.40	F. Kainberger	Avstrija Nuklearna magnetna resonanca in internistične bolezni
19.30		Svečani sprejem

Sobota, 15. 6. 1996

9.00–9.30	H. Sill	Avstrija Kronična mieloična levkemija
9.30–9.50	M. Glaser s sod.	Slovenija Mieloproliferativne bolezni in njihova bioterapija
9.50–10.10	T. Grmek-Zemljič s sod.	Slovenija Anemije v sklopu internističnih bolezni
10.10–10.30	P. Skok	Slovenija Krvavitev iz peptične razjede
10.30–10.50	C. Pernat	Slovenija Jetra in alkohol
10.50–11.10	Z. Tošovič, M. Skalicky	Slovenija Portalna hipertenzija
11.10–11.50		Odmor
11.50–12.10	M. Kolenc	Slovenija Računalniška tomografija in internistične bolezni
12.10–12.30	A. Veble	Slovenija Koronarna bolezen in ocena tveganja pred velikimi operacijami
12.30–12.50	L. Puklavec	Slovenija Vloga perfuzijske scintigrafije miokarda v diagnostiki koronarne bolezni

Kotizacija: 120 DEM v tolarški protivrednosti do 31. 5. 1996.
 160 DEM v tolarški protivrednosti po 31. 5. 1996 ali ob registraciji.
 Št. ŽR: 51800-678-81888 z oznako »Zdravniško društvo Maribor – Iz prakse za prakso«.

Informacije: Doc. prim. dr. **I. Krajnc**, dr. med.
R. Hojs, dr. med.
A. Pahor, dr. med.
 SB Maribor, Internistična služba
 Tel.: 062 / 37 221, int. 28-71.

Udeležbo na srečanju Zdravniška zbornica Slovenije priznava kot strokovno izpopolnjevanje za podaljšanje licence.

ZDRAVSTVENO VARSTVO

REVIIJA ZA TEORIIJO IN PRAKSO PREVENTIVNEGA ZDRAVSTVENEGA VARSTVA
SLOVENIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH
Uredništvo ZDRAVSTVENEGA VARSTVA

OCENA TELESNE RASTI IN RAZVOJA OTROK IN MLADINE V LJUBLJANI

Marija Štefančič, Urška Arko, Vida Brodar, Fina Dovečar, Mojca Juričič, Metka Macarol-Hiti, Petra Leben-Seljak, Tatjana Tomazo-Ravnik

V Sloveniji imamo dolgo tradicijo spremljanja rasti in razvoja otrok in mladine. Prve večje meritve je izvedel prof. Božo Škerlj na šolski polikliniki leta 1939/40. Skoraj vsakih deset let so se meritve v večjem ali manjšem obsegu ponovile.

V publikaciji so predstavljene meritve v letih 1981/82, 1984/85 in 1991/92 in to:

- 16 telesnih mer, ločenih po starosti in spolu otrok in mladine, starih od 6 do 20 let, merjenih v letu 1981/82
- 15 telesnih mer, ločenih po starosti in spolu otrok, starih od 0,5 do 6 let, merjenih v letu 1984/85
- 17 telesnih mer, izrisanih diagramov centilnih vrednosti, ločenih po starosti in spolu otrok in mladine, starih od 7 do 18 let, merjenih v letu 1991/92

Spremljanje telesnih mer je po nizozemskem raziskovalcu J. C. van Wieringenu naslednje:

1. zdravnik z njimi oceni posameznikov razvoj v primerjavi z vrednostmi populacije
2. sekularne spremembe razkrijejo zdravstveno stanje populacije in vplive raznih dejavnikov: ekonomskih, higienskih, socialnih...
3. sekularne spremembe v rasti in razvoju pomembno vplivajo na praktični del življenja: standardi za obleke, obutev, pohištvo...

NAROČILNICA

Organizacija: _____

Ime in priimek: _____

Ulica, kraj in poštna številka: _____

Kontaktna oseba: _____

Nepreklicno naročam(o)..... izvodov suplementa revije OCENA TELESNE RASTI IN RAZVOJA OTROK IN MLADINE V LJUBLJANI po ceni 1.500,00 SIT.

Datum: _____

Žig: _____

Podpis _____

Naročilnico pošljite na naslov: Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije
Enota za založništvo
Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana
ali naročite po faksu: 061 / 323-955

Pregledni prispevek/Review article

INDIKACIJE ZA PRESADITEV JETER IN VODENJE OTROK V OBDOBJU PRED POSEGOM

INDICATIONS FOR LIVER TRANSPLANTATION AND TREATMENT OF CHILDREN IN THE PERIOD PRECEEDING THE OPERATION

Logar-Car Gordana, Sedmak Marjeta

Pediatrična klinika, Klinični center, Vrazov trg 1, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-28, sprejeto 1996-04-25; ZDRAV VESTN 1996; 65: 253-5

Ključne besede: otrok; presaditev jeter; indikacije; vodenje

Key words: child; liver transplantation; indications; treatment

Izvleček – V članku so opisane glavne indikacije za presaditev jeter pri otroku. Pomembna je ocena nujnosti presaditve, ki je pri otroku možna po Malatacku ali s kvantitativnim funkcijskim jetrnim testom – MEGX testom. Opisane so tudi kontraindikacije in vodenje otrok pred posegom.

Abstract – The article describes the main indications for liver transplantation at a child. The estimation of the need of transplantation which is performed by Malatack or by quantitative function liver test – MEGX test is important. Contraindications and treatment of children preceding the operation are described as well.

Uvod

Jetna presaditev (JP) je učinkovita in v svetu sprejeta metoda zdravljenja za tiste otroke z akutno ali kronično jetrno boleznijo, ki so v končnem stanju odpovedi jeter. Pri otrocih se še vedno povečuje število JP zaradi različnih indikacij.

Prvo JP je pri otroku s hepatoblastomom izvedel Thomas Starzl v Pittsburghu leta 1964. Takrat so pri okrog 40% bolnikov beležili enoletno preživetje po posegu. Preživeli otroci so bili večkrat nizke rasti, kakovost njihovega življenja je bila slaba, verjetnost za zavračanje organa in okužbo pa velika.

Po letu 1980 je preživetje otrok po JP naraslo na 70–90%. V tem času so začeli uporabljati novo imunosupresivno zdravilo – ciklosporin, izbira bolnikov in dajalcev se je izboljšala, izboljšala pa sta se tudi operativna tehnika in vodenje otrok po JP (1–3).

Izbira otrok, ki jih uvrstijo na čakalno listo za JP, opravi posebna komisija, ki jo sestavljajo strokovnjaki različnih področij – kirurgi, pediatri gastroenterologi, nutricionisti, psihologi, psihiatri itn. Včasih so morali otroci s krvno skupino 0 na primeren organ čakati tudi do eno leto. V zadnjem času so se povečale kirurške možnosti s presaditvijo dela organa ali celo s presaditvijo dela jeter od živih dajalcev (4, 1).

Indikacije za jetrno presaditev

Indikacije za JP so pri otroku številne (tabela 1). Ena od shem je iz leta 1991 (5).

Metabolne bolezni

- pomanjkanje alfa1-antitripsina
- tirozinemija
- glikogenoze
 - tip IV
 - tip III
 - tip I / ?
- Wilsonova bolezen
- perinatalna hemokromatoza

Akutni in kronični hepatitis

- fulminantna odpoved jeter
 - akutni virusni hepatitis
 - strupi ali zdravila
- kronični aktivni hepatitis, ciroza
 - hepatitis B
 - hepatitis C
 - avtoimuni hepatitis
 - idiopatski hepatitis

Intrahepatalna holestaza

- idiopatski neonatalni hepatitis
- Alagillov sindrom (sindromsko pomanjkanje žolčnih vodov)
- nesindromsko pomanjkanje žolčnih vodov
- familiarna intrahepatalna holestaza (Bylerjeva bolezen)

Bolezni z zaporo žolčnih vodov

- zunajjetna atrezija žolčnih vodov
- sklerozantni holangitis
- bolezni žolčnih vodov po operaciji ali travmi

Tumorji

- hepatoblastomi
- hepatocelularni karcinomi
- sarkomi
- hemangioendoteliomi

Različni vzroki

- kriptogena ciroza
- prirojena jetrna fibroza
- Carolijeva bolezen
- cistična fibroza
- ciroza kot posledica totalne parenteralne prehrane

Naštetih vzrokov za JP so najpogostejši pri otroku, možni pa so še drugi. Tako je otrok z nezdravljeno galaktozemijo ali fruktozemijo kandidat za JP. Jetrno presaditev opravijo tudi pri bolnikih z

normalnim delovanjem jeter in pomanjkanjem določenih jetrnih encimov, tako pri Crigler Najjarovi bolezni s pomanjkanjem glukuronilne transferaze, pri hudi prirojeni oksalozi in familiarni hiperholesterolemiji. Od presnovnih bolezni z JP uspešno zdravijo bolezni s pomanjkanjem encimov ob presnovi sečnine, eritropoetično protoporfirijo, organske acidurije in bolezni s pomanjkanjem dejavnikov koagulacije. JP izvedejo tudi pri Reveyem sindromu, zaradi kronične jetrne bolezni pa je možna še pri Wolemanovi bolezni, Sanfilippovem sindromu, pri odpovedi jeter pri hemofiliji A in B, pri familiarniolestazi (5, 6), Niemann-Pickovi in Gauchjevi bolezni. Včasih je kakovost življenja ob kronični jetrni bolezni tako motena, da je potrebna JP. Otroci imajo lahko ponavljajoče se sepse, zelo hud in moteč srbež, ponavljajoče se zlome kosti ali hudo ksantomatozno nevropatijo. Pri kroničnih boleznih jeter s cirozo so možne indikacije za JP ascites, encefalopatija, krvavitve iz varic, poročajo pa tudi o kronični utrujenosti.

Najpogostejša indikacija za JP pri otroku je atrezija zunajjetrnih žolčnih vodov. To opisujejo kot vzrok za JP pri otroku vsaj v 50% vseh JP. Če prištejemo še druge nepravilnosti žolčnih vodov, se ta odstotek dvigne nad 60%. Portoenteroanastomoza po Kasaiju je uspešna v prvih osmih tednih življenja otroka z atrezijo zunajjetrnih žolčnih vodov le v 25%. Ostalih 75% otrok je potencialnih kandidatov za JP – pri 40% po operaciji iztok žolča ni zadosten, pri 30% otrok pa seolestaza ponovi po začetnem uspehu (1). Japonski avtorji opisujejo do 90% uspešnost Kasaijeve operacije, če jo opravi izkušeni kirurgi (7). Svetujejo, da otroka, ki je starejši od treh mesecev, uvrstimo na čakalno listo za JP. Otroci z zunajjetrno atrezijo žolčnih vodov lahko brez JP preživijo 9–18 mesecev. Od presnovnih bolezni je najpogostejša indikacija za JP pomanjkanje alfa1-antitripsina. JP v serumu normalizira nivo alfa1-antitripsina, ki se sintetizira v jetrih. Nujna je, ko se pokažejo znaki hude jetrne bolezni ali nastopijo zapleti na drugih organih (8, 9). Jetrna ciroza ni indikacija za JP. Otrok lahko z zdravljenjem preživi lažje in boljše kot z JP. Če pa gre za dekompenzirano jetrno cirozo, je nujna JP.

Absolutne kontraindikacije za JP so (4, 1):

- huda okvara možganov,
- zunajjetrni malignom ali metastaze,
- huda okvara srca in ožilja (če ni predvidena presaditev srca in pljuč),
- huda ledvična okvara (če ni predvidena presaditev ledvic),
- uživanje nekaterih drog,
- anatomske nepravilnosti, ki onemogočajo JP,
- če ni izkušenega zdravniškega tima za sledenje otrok in
- HIV pozitivnost.

Relativne kontraindikacije so:

pozitivnost na HBsAg, kronična hipoksija, podhranjenost in klinični znaki pomanjkanja v maščobi topnih vitaminov, pri nekaterih tudi telesna teža pod 10 kg in neprimerno družinsko okolje (1).

Prognostično neugodni kazalci za življenje so (10):

ascites, koagulopatija, indirektni bilirubin $>51 \mu\text{mol/l}$, direktni bilirubin $>85 \mu\text{mol/l}$, PTT $>41 \text{ s}$, PT $>5 \text{ s}$ ($<0,26$), celokupne beljakovine $<70 \text{ g/l}$, albumini $<30 \text{ g/l}$, holesterol $<2,6 \text{ mmol/l}$, Na $<136 \text{ mmol/l}$, Cl $<97 \text{ mmol/l}$, Ca $<2,13 \text{ mmol/l}$.

Pri fulminantnem hepatitisu je JP nujna v primeru hitrega zmanjšanja jeter, napredovanja encefalopatije od II. na III. in nato na IV. stadij, pri znakih cerebralnega edema, podaljšanju protrombinskega časa kljub dajanju K-vitamina in sveže plazme, če je dejavnik V $<30\%$ in če je hipoglikemija in metabolna acidoza, ki ju z zdravlili ne moremo obvladati.

Vloga MEGX testa

MEGX (monoetilglicinsilididni) test je dober prognostični kazalec pri otrocih z jetrno cirozo. MEGX test je jetrni funkcijski

kvantitativni test in temelji na tvorbi metabolita lidokaina-monoetilglicinsilidida po bolusni injekciji lidokaina v odmerku 1 mg/kg telesne teže.

Pri visoko rizičnih otrocih, ki imajo kronično hepatijo, so vrednosti po 15 minutah $11 \pm 4 \mu\text{g/l}$, pri nizko rizičnih pa $42 \pm 6 \mu\text{g/l}$. Če naredimo ta test pri dajalcih pred JP, lahko po vrednostih testa predvidimo uspešnost JP (11–15).

Priprava otroka pred jetrno presaditvijo

Otrok je sprejet na čakalno listo za JP po mnogih preiskavah. Takega otroka spremljamo in o vseh spremembah obveščamo presajevalni center.

Bolnika moramo cepiti proti tuberkulozi, davici, tetanusu in oslovskemu kašlju, proti otroški paralizi, rdečkam, ošpicam, parotitisu, noricam, hepatitisu B, pnevmokoku in Hemofilus influenci, pa tudi vsako leto proti gripi.

Pri otrocih s kroničnimi jetrnimi boleznimi je zelo pomembno prehrambno zdravljenje. Predvsem dojenčki in manjši otroci so lahko v času JP že zelo podhranjeni. Ti otroci imajo slab tek in hrano odklanjajo, imajo pa tudi povečane energetske potrebe zaradi kroničnega vnetja, malabsorpcije, steatoreje pa tudi zaradi spremenjenih hemodinamskih potreb.

Ob ohranjeni jetrni funkciji potrebujejo ti otroci 140–180 kcal/kg telesne teže in 4–5 g/kg telesne teže beljakovin. Uporabljamo mleka z visokim odstotkom srednjeveržnih maščobnih kislin – MCT mleka (Portagen, Biosorbin MCT) ali mleka z manj MCT maščob, a več esencialnih maščobnih kislin (Pregestimil). Kalorije dobijo tudi z dodatkom polimerov glukoze (Moducal) ali MCT olji – 1–2 ml/kg telesne teže dnevno. Nekateri kljub temu potrebujejo še dodatno hranjenje – npr. nazogastrične nočne infuzije.

Ob jetrni odpovedi je včasih potrebna totalna parenteralna prehrana, če gre za hipoglikemijo, potrebo po dodatnih kalorijah in hkrati za omejitev tekočine ter slabo absorpcijo. Ob jetrni odpovedi s povišanim amonijakom v serumu omejimo beljakovine na 0,5 g/kg telesne teže dnevno, uvedemo laktulozo 1–2 ml/kg telesne teže (največ 30 ml v 1 odmerku) na 4–6 ur in Neomycin sulfat 50–100 mg/kg telesne teže dnevno v 4 odmerkih, lahko peroralno ali po nazogastrični sondi.

Svetujejo, da bi se otrokom z zastojem žolča dajalo v maščobi topne vitamine v naslednjih odmerkih: vitamin A 10.000–25.000 IE dnevno, vitamin D 800–5.000 IE dnevno ali 25-hidroksi oz. 1,25-dihidroksiholekalciferol, vitamin K 5 mg 2 x na teden in vitamin E 50–100 IE/kg telesne teže dnevno. Nekateri centri za JP dajejo v maščobi topne vitamine parenteralno, in sicer vitamin K 10 mg vsaka dva tedna, vitamin E 10 mg/kg (do 200 mg) telesne teže na dva tedna, vitamin A 100.000 IE na dva meseca in vitamin D 200.000 IE na tri mesece.

Pri otrocih je treba ugotavljati tudi morebitno pomanjkanje železa in kalcija v serumu, svetujejo, da tudi v vodi topne vitamine dajemo v dvojnem odmerku.

Na srbež vplivamo z dajanjem holestiramina v odmerku 4–12 g dnevno, lahko tudi fenobarbitona 3–5 mg/kg telesne teže dnevno. Obolestazi in hudem srbežu kože uporabljamo tudi ursodeoksiholno kislino v dozi 10–15 mg/kg telesne teže na dan v 2 odmerkih. V zadnjem času opisujejo dobre rezultate pri nevzdržnem srbežu z dajanjem Rifampicina v dozi 10 mg/kg telesne teže dnevno v 2 odmerkih (največ 300 mg dnevno) (16).

Zaključek

Pri otrocih pride do odpovedi jeter zaradi številnih vzrokov. Pomembno je spremljati bolnike z akutno ali kronično jetrno boleznijo in jih pravočasno napotiti v presajevalni center. Po uvrstitvi otroka na čakalno listo za JP pa je važno spremljanje s kliničnimi pregledi in preiskavami ter svetovanje glede prehrane in zdravlil.

Literatura

1. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Liver transplantation. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D. *Pediatric clinical gastroenterology* 4th ed. St Louis: Mosby, 1995: 931–49.
2. Höckerstedt K. Liver transplantation today. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 1–10.
3. Shaw BW, Wood RP, Kaufman SS, Williams L, Antonson DL, Vanderhoof J. Liver transplantation therapy for children: part I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 157–66.
4. Lake JR. Changing indications for liver transplantation. In: Lake JR. *Gastroenterology clinics of North America. Advances in liver transplantation*: WB Saunders, 1993: 213–29.
5. Whittington PF, Balistreri WF. Liver transplantation in pediatrics: indications, contraindications, and pretransplant management. *J Pediatr* 1991; 118: 169–77.
6. Munoz SJ, Friedman LS. Liver transplantation. In: Rustgi WK. *The medical clinics of North America. Hepatic diseases*: WB Saunders, 1989: 1011–39.
7. Mowat AP. Liver transplantation – a role for all paediatricians. *Arch Dis Child* 1987; 62: 325–6.
8. Mowat AP. Alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ): features of liver involvement in childhood. *Acta Pediatr Suppl* 1994; 393: 13–7.
9. Burdelski M. Diagnostic, preventive, medical and surgical management of alpha1-antitrypsin deficiency in childhood. *Acta Pediatr Suppl* 1994; 393: 33–6.
10. Malatack. «Choosing» a pediatric recipient for orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1987; 11: 479–89.
11. Becht MB, Pedersen SH, Ryckman FC, Balistreri WF. Growth and nutritional management of pediatric patients after orthotopic liver transplantation. In: Lake JR. *Gastroenterology clinics of North America. Advances in liver transplantation*: WB Saunders, 1993: 367–80.
12. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Schulz M, Schmidt FW, Herrmann H. Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients with cirrhosis. *The Drug Monit*, 1990; 12: 219–26.
13. Oellerich M, Raude E, Burdelski M et al. Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assesment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 845–53.
14. Oellerich M, Burdelski M, Ringe B et al. Lignocaine metabolite formation as a measure of pretransplant liver function. *Lancet* 1989; 25: 640–642.
15. Gremse DA, A-Kader HH, Schroeder TJ, Balistreri WF. Assessment of lidocaine metabolite formation as a quantitative liver function test in children. *Hepatology* 1990; 12: 565–9.
16. Cynamon HA, Andres JM, Iafrate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1013–6.

S c e l a v ž i v l j e n j u

TERIDIN[®]

tablete po 60 mg
tablete forte po 120 mg
suspenzija po 30 mg/5 ml

terfenadin

- preizkušen nesedativni antihistaminik za zdravljenje alergičnih manifestacij na zgornjih dihalih in urtikarije
- hiter začetek delovanja
- zadošča 1 tableta forte na dan

Skrajšano navodilo

Indikacije: Preprečevanje in zdravljenje alergijskih bolezni in bolezenskih stanj, ki jih sproža histamin v alergični reakciji tipa I. **Kontraindikacije:**

Preobčutljivost za zdravilo in huda jetrna okvara, sočasno jemanje ketokonazola, itrakonazola, eritromicina, josamicina in troleandomicina.

Previdnostni ukrepi: Bolniki s prirojenim sindromom podaljšanega intervala QT ali stanji, ki vodijo k podaljšanju intervala QT. Sočasno jemanje Teridina in flukonazola, metranidazola, ciprofloksacina, verapamila, diltiazema, disulfirama, kinidina, disopiramida, prokainamida, amiodarona, sotalola, prenilamina, bepridila, tioridazina, prednizona ali furosemda. Bolniki z akutno porfirijo. Starejših bolnikov ne zdravimo z velikimi dozami terfenadina. **Nosečnost in dojenje:** Le pri hudih bolezenskih stanjih, ko je korist večja od tveganja. **Posebno opozorilo:** Na začetku zdravljenja svetujemo previdnost pri upravljanju motornih vozil in strojev, ker zdravilo pri posameznikih povzroča zaspanost. **Doziranje:**

Odraslim in otrokom, starejšim od 12 let, dajemo eno 120-miligramsko tableto ali dve 60-miligramski tableti na dan. Običajni dnevni odmerek za otroke, mlajše od 12 let, je 2 mg/kg telesne mase, razdeljeno v dva odmerka. **Stranski učinki:** Redko zaspanost, glavobol, utrujenost in slabost, prebavne motnje, suha usta, nos ali grlo, kožni izpuščaji, stranski učinki na srce in ožilju. **Predoziranje:**

Glavobol, slabost, bruhanje, zaspanost ali krči, zmedenost, sinkopa, zmerne hipotenzije, motnje srčnega ritma, izjemoma srčni zastoj in smrt. Zdravimo simptomatično in nadzorujemo srce najmanj 24 ur, oz. dokler je podaljšan interval QT. **Oprema:** 20 tablet po 60 mg, 20 tablet po 120 mg, 100 ml suspenzije (30 mg/5 ml).

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

Pregledni prispevek/Review article

PRESADITEV PLJUČ

LUNG TRANSPLANTATION

Janez Eržen

Klinika za torakalno kirurgijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-04-11, sprejeto 1996-04-26; ZDRAV VESTN 1996; 65: 257-9

Ključne besede: presaditev pljuč; zavrnitev; indikacije; operativne tehnike

Izvleček – Izhodišče. Namen prispevka je prikaz današnjega stanja in izkušenj nekaterih presajevalnih centrov v svetu, ki se ukvarjajo s presaditvijo pljuč. Prikazane so indikacije, operativne tehnike, zapleti in preživetje.

Zaključek. Presaditev pljuč je uspešen način zdravljenja bolnikov s končnim štadijem pljučne bolezni.

Key words: lung transplantation; rejection, indications; operative techniques

Abstract – Background. The purpose of this article is to review update situation and experiences from several transplantation centers which performs lung transplantation. The indications, operative technique, complications and surviving are described.

Conclusion. Lung transplantation has been successfully used in the treatment of patients with end-stage lung disease.

Uvod

Prvo presaditev pljuč pri človeku je 1963. leta napravil Janes D. Hardy v ZDA (1). Naslednjih sedem let je 20 različnih kirurgov naredilo presaditev pljuč pri 23 bolnikih, med katerimi je le eden živel dalj kot en mesec. Osnovni problem sta bili zavrnitev presadka in okužba (1). Petnajst let kasneje še vedno ni bilo bistveno bolje, Veith (2) poroča o 38 bolnikih s pljučnim presadkom, med katerimi sta le dva preživela 6 oz. 10 mesecev po operaciji.

Začetne težave zavrnitve presadka, priprava pljuč in celjenje bronhialne anastomoze so sedaj v glavnem rešene, velik problem pa ostaja okužba, bakterijska in virusna ter pomanjkanje dajalcev (2, 3).

Presaditev pljuč je mogoče narediti že pri nekaj mesecev starih otrocih (4). Indikacije pri njih se zaradi specifičnosti pljučno srčnih bolezni nekoliko ločijo od odraslih, zapleti in preživetje je z njimi primerljivo, zadrega zaradi pomanjkanja dajalcev pa je še hujša (4, 5).

Indikacije

Danes so že jasne indikacije za presaditev enega pljučnega krila, obeh, kot tudi za ponovne presaditve (Tab. 1, 2, 3). Poleg tega morajo biti izpolnjeni nekateri pogoji tako pri dajalcu kot tudi prejemniku (Tab. 4, 5). Zgornja starostna meja se le malo razlikuje in je lahko višja, če načrtujemo enostransko presaditev pljuč. Na splošno velja naj bolnik ne presega 60 let (6), kadar načrtujemo enostransko presaditev, medtem ko naj tisti, kateremu je predvidena presaditev obeh pljučnih kril, ne bo starejši od 50 let (6).

Tudi izbira dajalcev je stroga, saj je od tega v večji meri odvisen uspeh presaditve.

Posebna pozornost je posvečena preprečitvi okužbe po operaciji. Med bakterijskimi povzročitelji je zlasti nevaren *Pseudomonas cepacia*. Nekateri avtorji menijo, da bolnik, okužen s to klico, ni primeren za dajalca (6). Najpogostejši povzročitelj nevarnih pljuč-

Tab. 1. Indikacije za enojno presaditev pljuč.

Tab. 1. Indications for unilateral lung transplantation.

Restriktivne pljučne bolezni	idiopatska pljučna fibroza sklerodermija sarkoidoza ekstrinzični alergični alveolitis azbestoza
Obstruktivne pljučne bolezni	pomanjkanje α_1 – antitripsina eozinofilni granulom idiopatski emfizem bronhiolitis limfangiomatoza
Pljučna hipertenzija	primarna pljučna hipertenzija Eisenmengerjev sindrom fibrozni mediastinitis

Tab. 2. Indikacije za dvojno presaditev pljuč.

Tab. 2. Indications for bilateral lung transplantation.

Septične bolezni pljuč	cistična fibroza bronhiektazije
Obstruktivne pljučne bolezni	idiopatski emfizem pomanjkanje α_1 – antitripsina bronhiolitis eozinofilni granulom
Pljučna hipertenzija	primarna pljučna hipertenzija

Tab. 3. Indikacije za ponovno presaditev pljuč.

Tab. 3. Indications for lung retransplantation.

Zgodnje Pozne	nekroza bronhija stenozna anastomoze bronhija obliterativni bronhiolitis
------------------	--

čnih vnetij pa je citomegalovirus (CMV). Pred presaditvijo pljuč je treba s serološkimi preiskavami ugotoviti prisotnost tega virusa pri dajalcu in prejemniku (7). Najmanj zapletov je takrat, kadar sta oba serološko negativna.

Tab. 4. *Pogoji primernosti dajalca.*Tab. 4. *Criteria of donor suitability.*

- Starost manj kot 55 let
- Ujemanje v krvni skupini
- Rentgenska slika pljuč mora biti čista
- Velikost pljuč naj bo čimbolj enaka s prejemnikom
- Ne sme biti hud kadilec – največ 20 let, eno ali manj škatlico na dan
- Brez poprejšnje hujše poškodbe pljuč
- Brez poprejšnje operacije pljuč ali srca
- Brez vnetij bronhijev ali poprejšnjih aspiracij
- Po dolgotrajnih intubacijah morajo biti znane bakteriološke kulture v bronhijih
- Normalna oksigenacija

Tab. 5. *Pogoji primernosti prejemnika.*Tab. 5. *Criteria of receiver suitability.*

- Končno stanje pljučne bolezni s pričakovano življenjsko dobo, ki je manjša od 18–24 mesecev
- Odsotnost drugih sistemskih bolezni
- Brez hujše bolezni venčnih arterij srca
- Sposobnost, da bolnik opravi predoperacijski rehabilitacijski program
- Ni kontraindikacij za imunosupresijo
- Duševna stabilnost (bolnik ne sme biti alkoholik, narkoman ali psihopat)
- Pomičnost

Tab. 6. *Navodila za ravnanje z dajalcem.*Tab. 6. *Guidelines for managing with the donor.*

- Krvni tlak >70 mmHg
- Zagoditveni tlak v pljučni arteriji ≤ 12 mmHg
- Vodno elektrolitska uravnoteženost
- Diureza ne sme biti manjša kot 1–2 ml/kg telesne teže na uro
- Padci krvnega tlaka se morajo normalizirati z dajanjem tekočin ali vazodilatornih snovi
- Normalna telesna temperatura
- Pri vrednosti 5 cm vodnega stebra ob pozitivnem pritisku na koncu dihalne faze mora biti parcialni tlak kisika v krvi večji kot 100 mmHg
- Dobra toaleta dihalnih poti
- Merjenje plinov v krvi vsaki dve uri
- Dvignjeno vzglavje

Zaradi hudega pomanjkanja dajalcev, namreč le 5–10% ima ugodna pljuča za presaditev (8), so nekateri avtorji nekoliko omilili kriterije. Dopusčajo presaditev pljuč, ki so po poškodbi le malo obtolčena, prav tako ne predstavljata zadržka predhodna torakalna drenaža ali prisotnost sekreta v bronhijih, če to ni aspirirana vsebina, ob normalni bronhialni sluznici (8).

Pred presaditvijo napravimo natančno oceno srca in ožilja, preiskavo pljučne funkcije in perfuzijski scintigram pljuč. Pri enostranski presaditvi naredimo operacijo na strani, kjer je perfuzija pljuč slabša. Tudi pri obojestranski presaditvi naredimo zamenjavo pljuč najprej na strani slabše perfuzije.

Velik problem so ponovne presaditve, kjer so uspehi slabi, zapleti pogosti, zavrnitev presadka pa se tudi rada ponovi (7,9).

Tehnika odvzema presadka

Zadnja leta odvezamo vedno obe pljučni krili skupaj, ki ju lahko uporabimo pri dveh bolnikih.

Dajalec mora ustrezati nekaterim pogojem (Tab. 6). Ker pri odvzemu organov istočasno dela več ekip, je običajen pristop srednja sternotomija, ki jo podaljšamo navzdol čez trebuh do sramnice. Vzdolžno odpremo osrčnik, v njem potekajočo zgornjo in spodnjo votlo veno najprej osamimo. Okrog zgornje vene napeljemo dve močni niti, okrog spodnje pa trak, ki ga običajno rabimo pri podvezi popkavnice. Nato ločimo ascendenti del aorte in deblo pljučne arterije. Okrog obeh žil napeljemo trak, odpremo vzdolžno osrčnik zadaj med aorto in zgornjo votlo veno, da si prikažemo spodnji del sapnika, ki ga na obeh straneh sprostimo. Preden vstavimo v ascendentno aorto in deblo pljučne arterije kanili, damo bolniku heparin. V ascendentno aorto napeljemo standar-

dno kanilo za kardioplegijo, v pljučno arterijo po kovinsko koničasto zavito kanilo premera 6,5 mm, ki jo zaščitimo s šivom Prolene in tornikejem.

V pljučno arterijo vbrizgamo 500 µg Prostaglandina z 10 ml fiziološke raztopine, nato pa prekinemo vtok krvi v srce z dvojno podvezavo zgornje in spodnje votle vene. S prekinutvijo spodnje votle vene nad podvezo se srce izprazni, sledi zatiskanje aorte nad kanilo, dajanje kardioplegične raztopine in odprtje levega srca na vrhu leve avrikule. Začnemo izpiranje pljuč s 3 l Euro-Collins raztopine, ki je ohlajena na 4 °C. Omenjena tekočina naj pri majhnem pritisku hitro steče skozi pljuča, kar dosežemo s tem, da vrečko z raztopino obesimo približno 40 cm nad operacijsko mizo. Prsno votlino zalijemo z ledeno fiziološko raztopino. Med izpiranjem pljuča ročno razdihavamo z majhnimi volumni in 100% kisikom.

Med obema podvezavama prekinemo zgornjo votlo veno, aorto pod stiskalko, odstranimo kanilo iz pljučne arterije, ki jo tik pod razcepiščem prekinemo. S tem ostaneta uporabni obe pljučni arteriji.

Vrez na preddvoru začnemo na levi strani, tako da vrh srca potegnemo navzgor v desno smer dajalčeve rame. Začnemo v sredini, kjer se zlivata levi pljučni veni in venčni sinus. Spodaj moramo paziti na mitralno zaklopko in venčni sinus, desno pa obrežemo tako, da vidimo vtočišča desnih pljučnih ven.

Sapnik objamemo s prsti 1 ali 2 obročka nad glavnim razcepiščem. Pri napihnenih pljučih zapremo sapnik z ravnim spenjalnikom (TA 30). Požiralnik na isti višini prekinemo prav tako z aparatom (GIA). Vsa mehka tkiva ob hrbtenici, kot tudi požiralnik in aorto pustimo na preparatu. Osrčnik na preponi prerežemo nad spodnjo votlo veno, ki smo jo podvezali na začetku. Prekinemo pljučno vez in požiralnik, ki ga enako zapremo kot zgoraj. Preparat dobro zaščitimo s trojno vrečo in položimo na ledene kocke. Tako pripravljenega lahko prepeljemo.

Kadar želimo pljučni krili ločiti, prekinemo zadaj po sredini osrčnik, preddvor in pljučno arterijo. Bronhija pa zatismo s spenjalnikom tik pod glavnim razcepiščem tako, da pljuča ostanejo razpeta.

Imunosupresija

Obstajajo manjše razlike v velikosti odmerkov in začetku zdravljenja z zaviralci obrambe. Prav tako so bila v začetku nasprotujoča mnenja o uporabi kortikosteroidov, zaradi bojazni, da to moti celjenje bronhialne anastomoze. Danes je to ovrženo. Večina avtorjev (3, 7, 10) med operacijo ali na koncu operacije daje Methylprednisolone 500 mg i.v., nato pa s kortikosteroidnim zdravljenjem nadaljujejo tako, da odmerke postopno zmanjšujejo. Po treh mesecih je običajen odmerek kortikosteroidov 5–20 mg na dan (11).

Ob sprejemu v bolnico dobi bolnik ciklosporin (preparat Sandimmun) 2–8 mg/kg telesne teže, odvisno od funkcije ledvic (3, 10, 11). Zelena raven ciklosporina v krvnem serumu je 200–300 µg/ml (11). Obenem s ciklosporinom prejme bolnik azathioprin (Imuran) v odmerku 2 mg/kg telesne teže (3, 11), do 4 mg/kg telesne teže (10). Po operaciji se odmerek ciklosporina nekoliko zmanjša, odvisno od ravni v krvi, enako velja tudi za azathioprin. Colquhoun (10) pa sedem dni po posegu daje tudi antilimfocitni globulin, medtem ko je opisano signifikantno povišanje okužb s citomegalovirusom pri tistih, ki so po operaciji dobivali to zdravilo (3).

Presaditev

Pri enostranski presaditvi pljuč je pristop v prsno votlino posterolateralna torakotomija. Dajalčeva pljuča se morajo po velikosti čimbolj ujemati s prejemnikom. Pomoč pri tej oceni je merjenje vzdolžne osi v srednji ključnični črti in prečna širina v višini svoda prepone (8). Na splošno velja, da so dajalčeva pljuča lahko nekoliko večja od prejemnikovih, ne smejo pa biti manjša (8).

Težko je najti ustrezno velika pljuča pri odraščajočih ali zelo majhnih ljudeh, kar so rešili s presajanjem posameznih pljučnih režnjev (5).

Pri dvostranski presaditvi pljuč pa dandanes najraje uporabljamo prečno obojestransko torakotomijo s prekinitvijo prsnice v višini 4. ali 5. medrebrnega prostora. Tak pristop zagotavlja dober pregled na obeh straneh. Presaditev obeh pljučnih kril lahko napravimo na dva načina:

1. V bloku, kar pomeni, da dihalne poti ne ločimo, anastomozo naredimo na sapnik. Zaradi pogostih motenj celjenja anastomoze in usodnih posledic, je ta način presajevanja opuščen (12, 13).

2. Ločena presaditev posameznega pljučnega krila je problem celjenja anastomoze odpravila, odkar uporabljamo teleskopski način šivanja bronhijalne anastomoze (7, 12). Od tedaj naprej le redki ovijejo anastomozo s pečico, režnjem osrčnika ali medrebrnih mišic.

Pri načrtovani obojestranski presaditvi priporočajo najprej poseg na desni strani (13). Nato zatisnejo levi pljučni hilus, da ocenijo funkcijo presadka. Če je ta dobra, naredijo presaditev še na levi strani. Kolikor za funkcijo desnega pljučnega krila ne zadostuje, nadaljujejo operacijo v srčno-pljučnem obvozu skozi desni predvor in ascendentno aorto (13).

Pri septičnih pljučnih boleznih, kot sta cistična fibroza in bronhiektazije, je vedno treba narediti obojestransko odstranitev pljuč zaradi nevarnosti okužbe presadka. Obenem moramo napraviti presaditev obeh pljučnih kril, ker sicer ostaja nevarnost empiema v prazni prsni votlini (13).

Možna je tudi istočasna presaditev srca in pljuč.

Zapleti

Medtem ko so bile motnje celjenja bronhialne anastomoze v začetku najpogostejše (7), sta sedaj glavni problem okužba in zavrnitev presadka. Zavrnitev je lahko akutna ali kronična. Akutno zavrnitev zdravimo z visokimi odmerki kortikosteroidov (Methylprednisolom 500–1000 mg i.v.) nekaj dni, antilimfocitnim globulinom in višjimi odmerki ciklosporina in azathioprina. Klinični znaki take zavrnitve so: težko dihanje, utrujenost, hipoksemija. Na rentgenski sliki pljuč so spremembe. Diagnozo naredimo s histološkim pregledom transbronhijalno odvzetih vzorcev. Kronična zavrnitev se kaže kot obliterativni bronhiolit. Kljub agresivnemu imunosupresivnemu zdravljenju, dajanju kortikosteroidov in antilimfocitnega seruma je prognoza slaba. Če to zdravljenje ni uspešno, je indicirana ponovna presaditev (7). Smrtnost po taki operaciji je visoka (4).

Vnetni zapleti so lahko bakterijski, virusni ali glivični. Vnetja s sepo so najpogostejši vzroki smrti (1, 3, 4, 9). Med bakterijskimi povzročitelji je posebej nevaren *Pseudomonas cepacia*, ki je bil pri de Hoyosovi (7) skupini operirancev povzročitelj smrti pri štirih od petih bolnikov.

Citomegalovirus je vodilni med povzročitelji vnetij (3, 4). Ugotovljeno je, da vnetnih zapletov s tem virusom ni, če sta dajalec in prejemnik serološko negativna (3). Dobre uspehe zdravljenja so dosegli z Ganciclovirjem (6), poleg tega pa nekateri dajejo še citomegalovirus hiperimuni globulin (7).

Glive rodu *Candida* in *Aspergillus* so najpogostejše povzročiteljice pri glivičnih okužbah. Za zdravljenje uporabljamo Itraconazole in Amphotericin B. (7).

Motnje celjenja bronhialne anastomoze so v zgodnjem obdobju delno ali popolno odmrte bronhialne stene, kasne motnje pa so brazgotinaste zožitve. Pri akutnem odmrtnju je včasih edina rešitev

zamenjava presadka, zožitve bronhijev pa zdravimo z laserjem ali vstavitvijo stenta (12). Ovijanje anastomoze z različnimi tkivnimi režnji so v glavnem opustili (10, 12), odkar delajo teleskopsko anastomozo, ki ima bistveno manj zapletov (10, 12). Zapleti pri žilnih anastomozah so redki, največkrat so posledica slabe tehnike šivanja, ali pa da je žila predolga oziroma prekratka (12).

Preživetje

Zgodnja pooperativna smrtnost je med 13% (7) pri enostranski do 21% pri dvostranski presaditvi (7). Pri drugih avtorjih je podobno, odstotek pa je tudi višji (4) celo do 30 (9). Razlike nastanejo tudi zato, ker nekateri avtorji štejejo za zgodnje obdobje do 90 dni po presaditvi (7).

Prvih dvajset let so bili rezultati slabi (1). Nova zdravila, boljša obdelava in priprava dajalcev ter prejemnikov ter izboljšava operacijskih tehnik pa prinašajo iz leta v leto boljše uspehe. Enoletno preživetje je sedaj od 60–70% (1, 4, 7, 9, 13), dvoletno pa od 50–60% (1), nekoliko manjše pri obojestranski presaditvi (1).

V pregledani literaturi sem zasledil le enega bolnika, ki živi dalj kot šest let po presaditvi. Bistveno slabše preživetje imajo bolniki s ponovno presaditvijo (9).

Zaključek

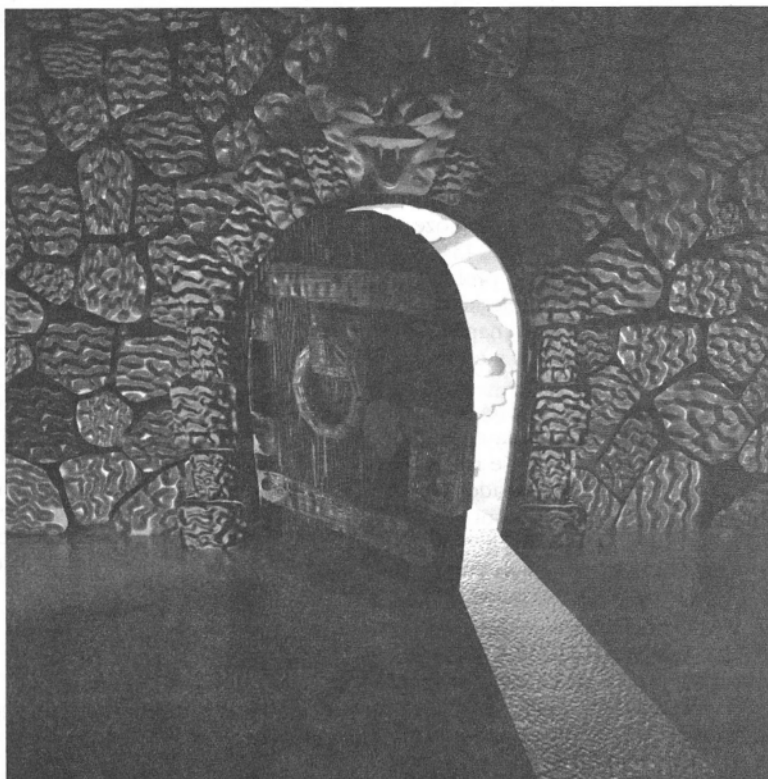
Presaditev pljuč je izbirni način zdravljenja pri bolnikih s končnim stanjem nekaterih pljučnih bolezni. Pravilna izbira dajalca in prejemnika, neoporečna operacijska tehnika, skrben nadzor in vodenje po operaciji in fizikalno zdravljenje so odločilnega pomena za uspeh.

Pri nas smo nekako na pol poti do prve pljučne presaditve. Največji problem so pomanjkanje osebja v enotah intenzivne terapije, pomanjkanje dajalcev in premajhno zaledje kandidatov, zaradi česar bi bili omenjeni posegi le sporadični.

Literatura

1. Blumenstock DA, Lewis C. The first transplantation of the lung in a human revisited. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1423–5.
2. Veith FJ. Lung transplantation. *Surg Clin N Am* 1978; 58: 357–64.
3. Calhoun JH, Nichols LR, Davis R et al. Single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 21–6.
4. Spray TL, Mallory GB, Canter CB et al. Pediatric lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 990–1000.
5. Bisson A, Bonnette P, El Kadi NB et al. Bilateral pulmonary lobe transplantation; left lower and right middle and lower lobes. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 219–21.
6. Egan TM, Westerman JH, Lambert CJ et al. Isolated lung transplantation for end-stage lung disease: a viable therapy. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 590–6.
7. de Hoyos AL, Patterson GA, Maurer JR et al. Pulmonary transplantation: early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 295–306.
8. Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M, Patterson GA, Cooper JD. Donor lung procurement: assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1409–13.
9. Novick RJ, Andréassian B, Schäfers HJ et al. Pulmonary retransplantation for obliterative bronchitis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 755–63.
10. Colquhoun IW, Gascoigne AD, AU J et al. Airway complications after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 141–5.
11. Brunsting LA, Lupineti FM, Cascade PN et al. Pulmonary function in single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1337–45.
12. Griffith BP, Magee MJ, Gonzales IF et al. Anastomotic pitfalls in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 743–54.
13. Shennib H, Noirclerc M, Ernst P et al. Double-lung transplantation for cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 27–32.

Izhod iz depresije...



Portal[®]
fluoksetin

***primeren za zdravljenje depresij vseh vrst
in obsesivno kompulzivnih motenj***

*selektiven in močan zaviralec privzema serotonina v presinaptičnih nevronih
brez antiholinergičnih in kardiotoksičnih stranskih pojavov
varen pri predoziranju*



lek

Natančno navodilo o zdravilu lahko dobite pri proizvajalcu

Pregledni prispevek/Review article

PRESADITEV TREBUŠNE SLINAVKE

PANCREAS TRANSPLANTATION

Alojz Pleskovič

Kirurška gastroenterološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-04-09, sprejeto 1996-04-14; ZDRAV VESTN 1996; 65: 261-3

Ključne besede: trebušna slinavka; ipresaditev; munosupresija; pooperativne komplikacije

Key words: pancreas; transplantation; immunosuppression; postoperative complications

Izvleček – Cilj presaditve trebušne slinavke je normalizirati metabolizem glukoze. Namenjena je bolnikom s sladkorno boleznijo tipa I. Izkazalo se je, da dosežemo najboljši rezultat z istočasno presaditvijo ledvice in trebušne slinavke. Presaditev Langerhansovih otočkov trebušne slinavke se pri človeku ni izkazala za uspešno metodo zdravljenja sladkorne bolezni. Najprimernejši način derivate soka trebušne slinavke je v sečni mehur. Imunosupresivno zdravljenje naj bo štirinotno. Med vzroki za neuspešnost presaditve trebušne slinavke so najpogostejši: zavrnitvene reakcije, kirurški zapleti in okužbeni zapleti. Vpliv presaditve trebušne slinavke na procese zapletov sladkorne bolezni še ni povsem razjasnjen.

Abstract – The main aim of pancreas transplantation is to restore normal glucose metabolism. Patients with type I diabetes are the most appropriate candidates for pancreas transplantation. The best results are obtained with pancreas transplants performed simultaneously with kidney transplantation. Transplantation of pancreatic Langerhans' cells has not proved effective in the treatment of diabetes in man. Bladder drainage is the therapy of choice for managing exocrine secretions. Quadruple immunosuppressive therapy is recommended. Failure of pancreas transplant is generally due to rejection, surgical complications and infection. The influence of pancreas transplant on complications of diabetes still remains to be clarified.

Uvod

Prvo klinično presaditev trebušne slinavke sta opravila Kelly in Lillehei leta 1966 v Minnesoti – ZDA, vendar pa so bili rezultati v tistem času še zelo slabi. Napredek v preživetju presadka in prejemnika so dosegli šele po letu 1980. Omogočili so ga naslednji dejavniki: 1. izpopolnitev kirurške tehnike, 2. izdelava UW raztopine (University of Wisconsin) za ohranjanje organov, 3. boljša imunosupresivna zdravila in protokoli, 4. zgodnejše odkrivanje in uspešnejše zdravljenje akutne zavrnitve. Pomembno oviro pri presaditvi trebušne slinavke je predstavljala oskrba zunanjega izločanja eksokrine sekrecije žleze. Razvili so več načinov njene oskrbe: drenaža v sečni mehur, drenaža v črevo in okluzija glavnega voda trebušne slinavke. Analiza rezultatov je pokazala najmanjši odstotek zapletov pri drenaži v sečni mehur (14%) v primerjavi z okluzijo voda (23%) in drenažo v črevo (25%).

Prva poročila o presaditvi Langerhansovih otočkov trebušne slinavke so se pojavila leta 1977. Večino eksperimentalnega dela so opravili na glodalcih, kjer so rešili problem zadostnega števila otočkov z uporabo številnih isolognih dajalcev za enega prejemnika. Otočke trebušne slinavke so izolirali na več načinov: z izolacijo iz odraslih trebušnih slinavk, z disperzijo tkiva odraslih trebušnih slinavk, s preparacijo razkrojene trebušne slinavke novorojenčkov in s preparacijo trebušne slinavke zarodka. Poskusi presaditve otočkov trebušne slinavke pri človeku so pokazali, da s to metodo ni mogoče odpraviti sladkorne bolezni pri bolnikih, odvisnih od insulina.

Indikacije za presaditev trebušne slinavke

Za uspešen rezultat presaditve trebušne slinavke je izredno pomemben ustrezen izbor bolnikov. Vsaka presaditev trebuš-

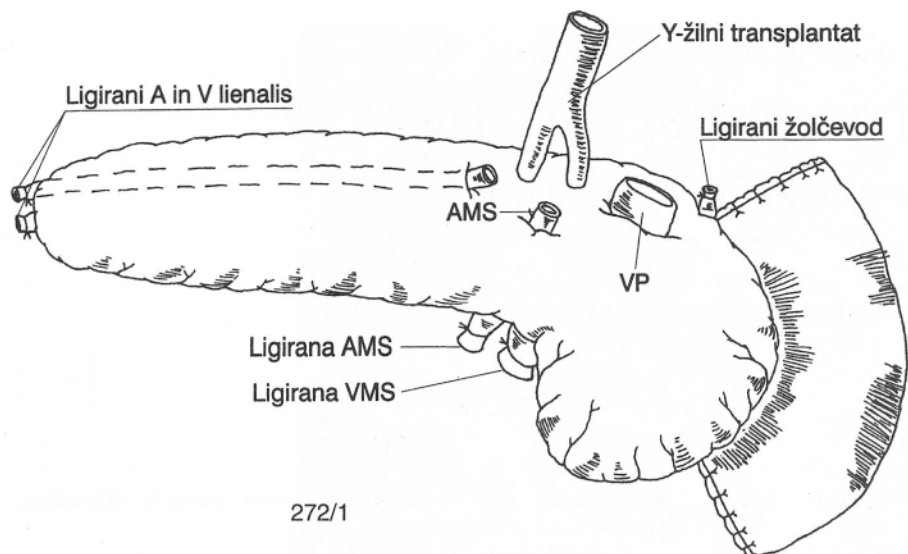
ne slinavke zahteva uvedbo dolgotrajnega imunosupresivnega zdravljenja, ki ima lahko tudi številne nevarne stranske učinke. Pri izolirani presaditvi trebušne slinavke neuremičnemu bolniku s sladkorno boleznijo moramo skrbno pretehtati tveganje kroničnega imunosupresivnega zdravljenja v primerjavi z odvisnostjo od insulina. Večino presaditev trebušne slinavke opravijo istočasno s presaditvijo ledvice. Le bolniki s sladkorno boleznijo, ki so uremični in so kandidati za presaditev ledvice, so tudi dobri kandidati za presaditev trebušne slinavke. Seveda pa niso vsi sladkorni bolniki z odpovedjo ledvic primerni kandidati za ta poseg. Številni imajo že tudi zaplete sladkorne bolezni, ki samo presaditev trebušne slinavke lahko ogrozijo. Mnogi od teh zapletov so ireverzibilni in ob tem je treba skrbno pretehtati tveganje kirurgije in imunosupresije proti pričakovanim izboljšanjem bolezni.

Najpogostejša vzroka perioperativne smrtnosti pri teh bolnikih sta miokardni infarkt in možganska kap. Zato je treba pri bolnikih, starejših od 25 let, opraviti skrben kardiološki pregled. Priporočljiva je stresna scintigrafija srca in pri sumljivih izvidih tudi koronarografija. Absolutni kontraindikaciji za presaditev trebušne slinavke pa sta prisotnost malignoma in aktivnega infarkta. Relativne kontraindikacije pa so: napredovala nerekularizirajoča kardiovaskularna bolezen, večje amputacije, slepota in odklonitev posega.

Kirurška tehnika

Preskrba organov

Zaradi anatomske lege in žilne anatomije je odvzem trebušne slinavke najtežji. Standardni način odvzema je multiorganski z odvzemom ledvic. V večini primerov ostaneta lienalna in zgornja



Sl. 1. Odvzeta trebušna slinavka z delom dvanajstnika. AMS – arteria mesenterica superior; VMS – vena mesenterica inferior; VP – vena porte.

Fig. 1. Taked away pancreas with part of duodenum. AMS – arteria mesenterica superior; VMS – vena mesenterica inferior; VP – vena porte.

mezenterialna arterija na odvzeti trebušni slinavki, jetrna in celiakalna arterija pa na odvzetih jetrih. S celotno trebušno slinavko se običajno odvzame tudi 10 do 12 cm dolg segment dvanajstnika (sl. 1). Uporaba UW raztopine je zelo podaljšala čas ohranitve trebušne slinavke za presaditev in tudi zelo zmanjšala odstotek žilnih tromboz, pankreatitisa in primarne odpovedi funkcije presadka.

Operacija prejemnika

Presadek trebušne slinavke namestimo intraperitonealno v predel iliakalnih žil, s katerima spojimo žili presadka. Običajno namestimo presadek trebušne slinavke na desno stran, presajeno ledvico pa na levo stran ob iliakalne žile. Portalno veno presadka spojimo z iliakalno veno, med lienalno in zgornjo mezenterialno arterijo ter iliakalno arterijo pa interponiramo ustrezno dolg žilni presadek, ki omogoči povezavo žil brez napetosti. Krn dvanajstnika, ki je na obeh koncih slepo zaprt, pa spojimo s sečnim mehurjem in na ta način dreniramo sokove trebušne slinavke (sl. 2).

Pooperativni potek

Imunosupresija

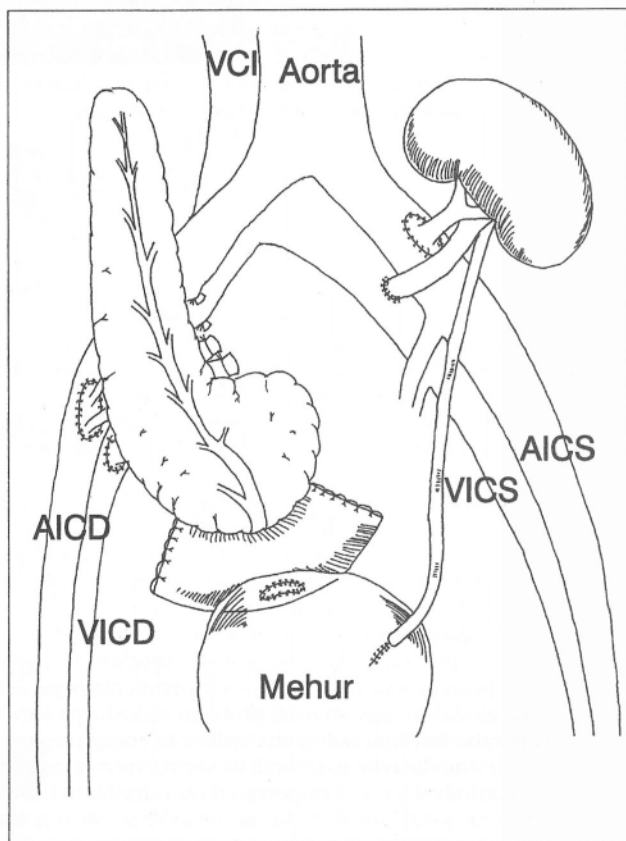
Najpogosteje se uporablja štiristerna imunosupresivna terapija: OKT3 monoklonalna protitelesa, metil-prednisolon (Solu-Medrol), ciklosporin in azathioprine. Akutne zavrnitvene reakcije so pogoste po istočasni presaditvi ledvice in trebušne slinavke in se pojavljajo pri približno 80% bolnikov. Blažje zavrnitvene reakcije zdravimo z oralnimi ali intravenoznimi bolusi steroidov, hujše reakcije pa z OKT3. Pri sumu na humoralno zavrnitev je indicirana plazmafereza, pri zelo hudih celičnih zavrnitvah pa je na mestu obsevanje presadka. Pravočasna prepoznava zavrnitvenih reakcij je še vedno težavna. Diagnostika temelji predvsem na dvigu vrednosti serumskega kreatinina in dodatni biopsiji ledvice. Pri približno 90% zavrnitvenih reakcij se te klinično odražajo najprej z disfunkcijo ledvice. Izolirana zavrnitev trebušne slinavke je neobičajna in se pojavlja le pri približno 10% bolnikov. Zelo težko jo klinično prepoznamo, potrdimo jo z ugotovitvijo padanja aktivnosti amilaze v urinu in naraščanja tripsinogena. Le izjemoma je treba narediti perkutano igelno biopsijo presadka trebušne slinavke.

Kirurški zapleti

Kirurški zapleti so tisti, ki zahtevajo bodisi ponovni kirurški ali pa radiološki poseg. Krvavitev iz drobnih arterij v predelu glave in procesus uncinatusa trebušne slinavke je pogost zaplet. Pri ukitvi profilaktične heparinske zaščite in antikoagulantne terapije z dextranom se je pogostnost tega zapleta zmanjšala. Obstrukcija ozkega črevesa je pogost zaplet, ki se pojavlja tudi po drugih operacijah v trebuhu. Pogosti so tudi urološki zapleti, ki lahko povečajo morbiditeto teh bolnikov. Najpogostejši urološki zapleti so: dehiscenca anastomoze med krnom dvanajstnika in sečnim mehurjem, ponavljajoče se hematurije, uretritis in striktura uretre. Nekatere od teh je treba zdraviti operativno, večino pa lahko odpravimo s konzervativno terapijo.

Okužbeni zapleti

Približno 80% bolnikov po istočasni presaditvi ledvice in trebušne slinavke doživi vsaj eno okužbo. Zgodnje pooperativne okužbe so večinoma posledica samega



Sl. 2. Presajena ledvica in trebušna slinavka. VCI – vena cava inferior; AICS – arteria iliaca communis sin.; AICD – arteria iliaca communis dex.; VICS – vena iliaca communis sin.; VICD – vena iliaca communis dex.

Fig. 2. Transplanted kidney and pancreas. VCI – vena cava inferior; AICS – arteria iliaca communis sin.; AICD – arteria iliaca communis dex.; VICS – vena iliaca communis sin.; VICD – vena iliaca communis dex.

operativnega posega, pozne okužbe pa so rezultat imunosuprimiranega splošnega stanja bolnikov. Na predispozicijo za okužbe vplivajo številni dejavniki: večje število zavrnitvenih reakcij, sladkorna bolezen in njeni sekundarni zapleti in tehnični zapleti, povezani s segmentom dvanajstnika in anastomozo s sečnim mehurjem.

Vpliv istočasne presaditve ledvice in trebušne slinavke na zaplete sladkorne bolezni

Cilji presaditve trebušne slinavke so: normalizirati metabolizem glukoze, izboljšati kakovost življenja in poboljšati zaplete sladkorne bolezni, kot so nefropatija presajene ledvice, periferna in avtonomna nevropatija, mikrovaskularna bolezen in retinopatija. Še vedno je predmet razprave, ali funkcionalni presadek trebušne slinavke in normaliziranje metabolizma glukoze lahko upočasni ali celo zaustavi procese zapletov sladkorne bolezni. Povsem jasno je, da hudih poškodb ni mogoče odpraviti. Torej lahko pričakujemo uspehe le pri prejemnikih, pri katerih so prisotni še zmerni znaki zapletov sladkorne bolezni.

Ponovna nefropatija presajene ledvice bolnika s sladkorno boleznijo predstavlja resen problem. Funkcionalni presadek trebušne slinavke pa lahko takšno diabetično nefropatijo v presajeni ledvici prepreči. Histološke raziskave so pokazale, da se v presajeni ledvici sladkornega bolnika že zelo kmalu pojavijo značilne diabetične spremembe, medtem, ko se pri bolnikih, ki so jim istočasno presadili tudi trebušno slinavko, takšne spremembe ne pojavijo vsaj nekaj let po presaditvi.

Bolniki po presaditvi trebušne slinavke navajajo tudi subjektivno izboljšanje periferne nevropatije. Seveda je pri tem zelo težko razlikovati med izboljšanjem zaradi poprave uremičnega stanja in izboljšanjem zaradi normalizacije metabolizma glukoze. Raziskave motorične in senzorične hitrosti prevodnosti živcev so pokazale bistveno izboljšanje po presaditvi trebušne slinavke. Ugotovili so tudi subjektivno izboljšanje avtonomne nevropatije in klinične gastropareze po presaditvi trebušne slinavke.

Vpliv presajene trebušne slinavke na mikrocirkulacijo je zelo težko oceniti. Nekatere preiskave so potrdile pozitiven učinek, seveda pa ni mogoče dokazati, da je pojavnost diabetičnih ulkusov ali amputacij spodnjih okončin bistveno manjša.

Tudi vpliv presajene trebušne slinavke na diabetično retinopatijo je še vedno vprašljiv. Začetne raziskave Univerze v Minnesoti so pokazale nadaljevanje diabetične retinopatije po presaditvi trebušne slinavke. Novejše študije številnih drugih centrov pa so potrdile izboljšanje številnih parametrov diabetične retinopatije pri bolnikih, ki so jim istočasno presadili ledvico in trebušno slinavko.

Razpravljanje

Odkar je metoda drenaže pankreasnih sokov v sečni mehur postala splošno sprejet način derivacije se rezultati preživetja bolnikov in presadkov neprestano izboljšujejo (tab. 1). Izkazalo se je, da je preživetje presadkov trebušne slinavke, ki so presajeni istočasno kot ledvica in katerih sokovi so speljani v sečni mehur, bistveno boljše, kot pa presadkov, ki so vsajeni bodisi brez ledvice ali pa

kasneje po že opravljeni presaditvi ledvice. Presaditev trebušne slinavke lahko povsem normalizira metabolizem glukoze in pri številnih boleznih presadek dobro funkcionira tudi več kot 10 let.

Tab. 1. *Enoletno preživetje presadkov in bolnikov v različnih obdobjih presajanja trebušne slinavke.*

Obdobje	Število presaditev	1-letno preživetje presadkov (%)	1-letno preživetje bolnikov (%)
1966–1977	64	5	44
1978–1983	336	26	73
1984–1985	387	40	81
1986–1988	988	54	87
1987–1993	3001	74	91

Uporaba UW raztopine je tudi bistveno podaljšala čas hladne ohranitve, vendar so ugotovili, da je preživetje presadkov, ki so bili podhlajeni manj kot šest ur, bistveno večje kot pa presadkov, ki so bili več kot šest ur v fazi hladne ohranitve.

Zavrnitvene reakcije predstavljajo še vedno najpogostejši vzrok odpovedi presadka. Za preprečevanje zavrnitvenih reakcij se je najbolj izkazala štirirtna imunosupresivna terapija: ciklosporin, azathioprin, kortikosteroidi in OKT3.

Izbor bolnikov za presaditev trebušne slinavke je še vedno zelo odgovorno delo. Pri tem je treba skrbno pretehtati razloge za presaditev, na drugi strani pa vse možne zaplete same presaditve in tudi možne stranske učinke imunosupresivne terapije.

Rezultati presaditve Langerhansovih otočkov trebušne slinavke so mnogo obetali pri poskusih na živalih. Pri človeku pa so se izkazali za neuspešne. Izoliranje otočkov trebušne slinavke in njihova presaditev je zahteven postopek za celotno presajevalno skupino, predvsem pa je nemogoče izolirati dovolj vitalnih otočkov trebušne slinavke iz enega samega človeškega dajalca.

Še vedno pa ostaja odprto vprašanje vpliva presadka trebušne slinavke na vse sekundarne zaplete sladkorne bolezni.

Za zaključek lahko rečemo, da presaditev trebušne slinavke istočasno s presaditvijo ledvice lahko pri človeku uspešno ozdravi sladkorno bolezen tipa I. Presaditev Langerhansovih otočkov trebušne slinavke se je izkazala za uspešno pri poskusih na živalih, vendar kot neuspešna metoda pri človeku. Z izboljšanjem imunosupresivne terapije pa bo morda primernejše presaditi trebušno slinavko in ledvico večjemu številu bolnikov v zgodnejši fazi bolezni, ko še ne bodo razvite diabetična nefropatija in drugi zapleti sladkorne bolezni.

Literatura

1. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER et al. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 80–5.
2. Gaber AO, Hathaway D, Cardoso S et al. Improvement in autonomic and gastric function in pancreas-kidney versus kidney alone transplantation and the impact on quality of life. *Transplantation* 1994; 57: 816–22.
3. Moudry Munns KC, Gruessner A, Sutherland DER. Analysis of United States pancreas transplant registry data. *J Transplant Coord* 4: 18–22.
4. Sollinger HW, Messing EM, Eckhoff DE et al. Urological complications in 210 consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Ann Surg* 1993; 218: 561–70.
5. Sollinger HW, Ploeg RJ, Eckhoff DE et al. Two hundred consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Surgery* 1993; 114: 736–44.
6. Squifflet JP. *Pancreas transplantation: experimental and clinical studies*. Basel: Karger, 1990.

Ponovno registriran v Sloveniji:

GEONISTIN[®]

nistatin + oksitettraciklin
vaginalete



- učinkovit pri zdravljenju in preventivi vaginitisa, ki ga povzročajo **Candida albicans** in nespecifični povzročitelji
- bolnice ga zelo dobro prenašajo
- uporaba je varna tudi med nosečnostjo

Sestava: 1 vaginaleta vsebuje 100 mg oksitettraciklina v obliki hidroklorida in 100.000 i.e. nistatina. **Oprema:** 6 vaginalet. **Spekter delovanja:** oksitettraciklin je bakteriostatični antibiotik, ki deluje na številne po Gramu pozitivne in negativne bakterije, na spirohete, klamidije, rikecije, ureaplazmo, mikoplazme, nekatere protozoje (*trichomonas vaginalis*) in micete. *Nistatin* je polienski antibiotik s specifičnim protimikotičnim učinkom. Deluje fungistatično in fungicidno. Nistatin učinkuje na saprofitske in parazitske kvasovke, predvsem na *Candida* spp., zanj pa so občutljivi tudi *Aspergillus* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* in *Blastomyces dermatidis*. **Uporaba:** GEONISTIN[®] se v klinični praksi uporablja že več kot 20 let za preventivo in zdravljenje vulvovaginitisa, ki ga povzroča mešana glivično-bakterijska flora. GEONISTIN[®] učinkuje hitro, simptomi izginejo že po 24 do 72 urah. Lokalna uporaba tega zdravila odvrta možnost nastanka sistemskih stranskih učinkov. V prid klinično varne uporabe GEONISTINA[®] govori tudi uspešna profilaktična uporaba pri nosečnicah, pri katerih je potreben vaginalni poseg (cervikalna cerklaza, konizacija, kaverizacija kondiloma, biopsija cerviksa). Preventivno ga uporabljamo tudi pri ginekoloških bolnicah po operativnem posegu.

Pregledni prispevek/Review article

INTENZIVNA TERAPIJA PO PRESADITVI ORGANOV

INTENSIVE THERAPY AFTER TRANSPLANTATION OF ORGANS

Ana Špec-Marn, Boriana Kremžar

Inštitut za anesteziologijo, OE Kirurške službe, Klinični center, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-29; sprejeto 1996-04-27; ZDRAV VESTN 1996; 65: 265–6

Ključne besede: *presaditve; intenzivna terapija*

Key words: *transplantation; intensive therapy*

Izvleček – Podani so splošni vidiki intenzivnega zdravljenja bolnika po presaditvi organa. Poudarek je na nadzoru življenjsko pomembnih funkcij, imunosupresivnem zdravljenju in preprečevanju okužb ter odkrivanju možnih zapletov po presaditvi.

Abstracts – Principles of intensive care therapy after organ transplantation are presented. Attention is paid to monitoring of vital functions, immunosuppressive therapy and prevention of infections and detection of possible complications after organ transplantation.

Uvod

Po presaditvi organa so bolniki sprejeti na oddelek intenzivnega zdravljenja zaradi nadaljevanja zdravljenja, ki obsega natančen nadzor življenjsko pomembnih funkcij in njih podpora v primeru popuščanja, zatem imunosupresivno zdravljenje in odkrivanje zavrnitvene reakcije ter preprečevanje okužb.

Zavrnitveni odziv

Lahko trdimo, da je po presaditvi organa osrednji bolnikov in seveda zdravnikov problem nezaželeni zavrnitveni odziv. Zavrnitveni odziv je redno izražen, kadar dajalec in prejemnik pripadata isti vrsti, vendar pa se glede na genotip bolj ali manj razlikujeta. Zavrnitveni odziv je hujši, čim večje so razlike v antigenski sestavi tkiv med dajalcem in prejemnikom presadka (1).

Imunski odziv prejemnika proti neskladnim antigenom HLA presadka vodijo limfociti T, ki so nosilci celične imunosti. Imunski odziv, ki ni zavrt, pripelje do zavrnitvenega odziva. Zavrnitveni odziv delimo v 1) perakuten (hiperakuten), ki nastopi lahko že neposredno po obnovitvi krvnega obtoka v presadku na operacijski mizi, ali v nekaj minutah do urah po presaditvi. Končni rezultat dogajanj je tromboza presadka. 2) pospešeni zavrnitveni odziv je podoben perakutnemu, nastopi pa v prvih nekaj dnevih. 3) akutni zavrnitveni odziv najpogosteje nastopi v 4 do 100 dneh po presaditvi in se izraža v slabenju funkcije presadka. Dokončna diagnoza se postavi na osnovi biopsije presadka. 4) kronični zavrnitveni odziv se pojavi po več mesecih ali celo letih po presaditvi in vodi do postopne izgube funkcije presadka (2, 3).

Imunosupresivna zdravila

Preprečevanje zavrnitve presadka in s tem v zvezi odpovedi njegovega delovanja omogočijo imunosupresivna zdravila (IZ), ki delujejo zaviralno na različnih stopnjah imunskega odziva. Bolniki pričnejo dobivati nekatera teh zdravil tik pred presaditvijo organa. Z zdravljenjem se nadaljuje med posegom in po posegu. Sprva so odmerki teh zdravil večji, se pogosto kombinirajo med seboj, kasneje pa se odmerki teh zdravil postopoma zmanjšujejo (redno

določanje serumske koncentracije). Predpisane odmerke izbranih IZ se predpiše vsak dan po možnosti ob istem času, vse dokler presadek funkcionira, to je lahko doživljenjsko. IZ, ki jih rutinsko uporabljamo sedaj, so bolj ali manj nespecifična. Povzročajo večjo ali manjšo splošno zavoro imunskega sistema, zato je pri teh bolnikih večja možnost okužb. Poleg tega imajo IZ tudi stranske učinke. Pri nas se najpogosteje uporabljajo naslednja IZ: glukokortikoidi, azatioprin, ciklosporin, antilimfocitni globulin, antitimocitni globulin in monoklonalna protitelesa. Veliko pozornost se posveča tudi poročilom o uporabi preparatov: FK-506, rapamicin, mikofenolna kislina, mizoribin, 15-deoksispergualin (3, 4).

Akutni celični zavrnitveni odziv običajno zdravimo s kratkotrajnimi visokimi odmerki glukokortikoidov ali antilimfocitnim globulinom ali z obojem (4) ali z monoklonalnimi protitelesi (2). Pri bolnikih po presaditvi organa, kljub skrbno načrtovanim profilaktičnim ukrepom, ni mogoče preprečiti vseh okužb (5).

Okužbe

Bolnikov organizem je zaradi imunosupresivne terapije bolj dovzeten za okužbe. Okužbe po presaditvi organov običajno obravnavamo glede na časovno obdobje, v katerem se navadno pojavljajo, zatem po prizadetih organskih sistemih in pa glede na izoliranega povzročitelja (5).

Pomembno je povdariti, da bolniki lahko tik pred samo presaditvijo ali med in pa nekaj dni po presaditvi dobivajo profilaktično antibiotiko. Pri tem se moramo zavedati nevarnosti takega zdravljenja (pojav rezistentnih bakterij, driske). Če ima bolnik okužbo, ki mu neposredno ogroža življenje, se rešuje življenje in ne presadek (3).

Bakterijske okužbe: okužbe ran so redke (prevladujejo sicer vrste iz rodu *Staphylococcus*). Okužbe sečil so relativno pogoste, povzročajo jih gramnegativne bakterije, pa tudi grampozitivne bakterije. Pogoste so tudi bakterijske okužbe dihal (grampozitivne in gramnegativne bakterije, okužbe z mikobakterijami so redke vendar življenjsko nevarne, neredke so tudi okužbe z *Legionello pneumonice*).

Virusne okužbe: Imunski odziv na virusno okužbo spominja na akutni celični odziv po presaditvi organa, oba odziva sta odvisna od citotoksičnih T celic.

CMV je najpomembnejši virusni povzročitelj pri bolnikih po presaditvi organov, še posebno pri tistih, ki so bili zdravljeni z OTK₃ ali ALG. Možno so še okužbe z drugimi herpes virusi, kot sta herpes simpleks virus in varicella zoster virus.

Okužbe s paraziti: najpogostejša parazitna okužba pri bolnikih po presaditvi organov je okužba s *Pneumocystis carinii*.

Okužbe z glivami: pri imunokompromitiranih bolnikih lahko tudi saprofitne glive povzročajo okužbe. Med njimi je najpogostejša *Candida*. Virusne, parazitne in glivične okužbe ne nastanejo neposredno po presaditvi organa (3, 5).

Zapleti po presaditvah organov

Najpogostejši zapleti, ki jih lahko pričakujemo po presaditvi organov so (3, 6): srčni zapleti (odpovedovanje srca, za razjasnitev vzroka je nujna vstavitev pljučnega arterijskega katetra), arterijska hipertenzija (prekomerna hidracija), pljučni zapleti (ARDS je redek, pogostejše so atelektaze, manjši izlivi, jatrogeni pljučni edem zaradi prekomerne hidracije), ledvična odpoved (možni vzroki so podaljšana ishemija, hipovolemija, tromboza žilja, nefrotoksična zdravila – tudi nekatera IZ, zavrnitveni odziv, če je šlo za presaditev ledvice), motnje elektrolitov, gastrointestinalni zapleti (refluksni ezofagitis, ulkusne težave, krvavitve, perforacije), pankreatitis, hiperbilirubinemija, koagulopatije, nevrološki zaplet (encefalopatije, krvavitve, krči), tehnični zapleti v zvezi z operacijo, okužbe in zavrnitveni odziv.

Nadzor bolnika po presaditvi

Ko je bolnik sprejet na intenzivni oddelek, je kar največja skrb posvečena natančnemu vodenju tekočinske bilance, elektrolitnemu ravnovesju, nadzoru cirkulacije, jetni in ledvični funkciji ter respiracijski funkciji. Monitorira se arterijski krvni tlak, centralni venski tlak in tlake v pljučni cirkulaciji, srčni minutni volumen in frekvenco, urno diurezo in izločanje po drenih. V rednih časovnih intervalih se kontrolira predpisane laboratorijske preiskave.

Poleg vsega že omenjenega se posveča posebna pozornost protibolečinski terapiji, preprečitvi trombotičnih zapletov, ustreznih prehrani bolnika in čimboljshi ter čimhitrejši rehabilitaciji bolnika po presaditvi organa.

Literatura

1. Ferluga D. Patomorfologija in patogeneza zavrnitve ledvičnega alografta. Med Razgl 1988; 27: 167–243.
2. Špec-Marn A. Imunosupresivno zdravljenje po presaditvi organov. In: Smrkolj V ed. Zbornik predavanj XXXI podiplomskega tečaja kirurgije za zdravnike splošne medicine. Ljubljana: Kirurške klinike, UKC Ljubljana, katedra za kirurgijo, MF, Univerza v Ljubljani, 1995: 148–51.
3. Chelluri L, Shapiro R, McCauley J. Critical care of kidney transplant recipients. In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR eds. Textbook of critical care. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 1632–8.
4. Rosenbloom AJ, Fung JJ. Principles of immunosuppression. In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR eds. Textbook of critical care. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 1625–32.
5. Stropnik Z. Okužbe po presaditvi ledvic. Med Razgl 1988; 27: 499–504.
6. Kramer DJ, Selby R, Fung JJ. Intensive care of liver transplant recipients. In: Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook PR eds. Textbook of critical care. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 1638–48.

Pregledni prispevek/Review article

PRESAJANJE KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC

HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Jože Pretnar

Hematološka klinika, Interne klinike Zaloška, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-16, sprejeto 1996-04-11; ZDRAV VESTN 1996; 65:267-8

Ključne besede: krvotvorne matične celice; presaditev – avtologna – alogenična; klinične izkušnje

Key words: haematopoietic stem cell; transplantation – allogeneic – autologous; clinical experience

Izvleček – Izhodišča. Presajanje krvotvornih matičnih celic, zbranih iz kostnega mozga ali periferne krvi, se je uveljavilo pri zdravljenju cele vrste bolezni krvotvornih organov in nekaterih drugih bolezni. V prispevku avtor prikazuje indikacije za zdravljenje s presaditvijo in stanje v evropskih državah. Prikazuje tudi lastne izkušnje in rezultate 39 presaditev kostnega mozga od leta 1989 do 1995. Stanje v Sloveniji primerja z razmerami v Evropi, še posebej v državah bivšega vzhodnega bloka.

Abstract – Background. Transplantation of haematopoietic stem cells, collected from bone marrow or peripheral blood is successful and safe treatment modality for haematopoietic stem cell disorders. Author presents indications for haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and its state in European countries. He is presenting his own experiences with 39 HSCT from 1989 till 1995 and compares them with HSCT activities in Eastern European countries.

Zaključki. Presaditev krvotvornih matičnih celic je učinkovit način zdravljenja, ki ga uspešno izvajamo tudi v naši državi. Zaradi prostorskih in kadrovskih omejitev na tem področju zaostajamo tudi že za številnimi vzhodnoevropskimi državami.

Conclusions. Haematopoietic stem cell transplantation is effective and safe way of treatment that is successfully performed for seven years in Slovenia. However HSCT activity in Slovenia is declining comparing with many Eastern European countries due to staff and space limitations.

Uvod

Presajanje kostnega mozga se je v zadnjih desetletjih uveljavilo kot najuspešnejše zdravljenje poprej večinoma neozdravljivih bolezni krvotvornih organov, pa tudi nekaterih drugih bolezni, predvsem rakavih. O tem smo že veliko napisali v slovenski medicinski literaturi (1, 2, 3). Z uporabo dejavnikov, ki pospešujejo nastanek in dozorevanje krvotvornih celic, lahko s pomočjo celičnih ločevalcev zberemo zadostno količino krvotvornih matičnih celic tudi iz periferne venske krvi. Ta postopek lahko uporabimo pri alogenični, še bolj pa se je uveljavil pri avtologni presaditvi kostnega mozga. Zaradi tega danes raje govorimo o presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) in ne več o presaditvi kostnega mozga. Poznamo dva načina PKMC. Pri alogenični PKMC je dajalec oseba, ki je z bolnikom skladna v antigenih sistema HLA. Največkrat so to najožji sorodniki (sestre, bratje). Če bolnik nima sorodnega HLA skladnega dajalca, pride v poštev tudi presaditev skladnega nesorodnega dajalca, ki ga poiščemo v mednarodnih registrih prostovoljnih dajalcev kostnega mozga. Drugi način je avtologna PKMC, pri kateri presadimo v določenem obdobju zdravljenja bolnikove krvotvorne matične celice, ki smo jih zbrali in zatem shranili zmrznjene v tekočem dušiku. Z uporabo novih antibiotikov, načinov imunosupresivnega zdravljenja, uporabo dejavnikov, ki pospešujejo nastanek in dozorevanje krvotvornih celic, se PKMC uporablja pri zdravljenju vse več bolezni. Prav tako se zvišuje starostna doba bolnikov, pri katerih pride PKMC v poštev. Zato število centrov in število bolnikov, ki jih zdravimo na ta način, skokovito narašča. Tako je leta 1973 v Evropi osem skupin opravilo 16 alogeničnih PKMC, leta 1983 je 97 skupin opravilo 1353 presaditev, leta 1993 je 260 skupin opravilo 7737 presaditev, leta 1994 pa je 306 skupin iz 30 držav opravilo 10.066 presaditev. Med temi je približno tretjina alogeničnih PKMC, dve tretjini pa

avtolognih. Kar pri 72% avtolognih PKMC so bile krvotvorne matične celice zbrane samo ali tudi iz periferne krvi (4, 5).

Indikacije za zdravljenje s PKMC

Zaradi hitrega napredka in kratkega obdobja opazovanja pri nekaterih načinih PKMC se indikacije za ta način zdravljenja hitro spreminjajo (6).

Alogenična sorodna PKMC prihaja v poštev pri bolnikih do starosti 55 let in je zdravljenje izbora pri akutnih levkemijah, kronični mieloični levkemiji, diseminiranem plazmocitomu, mielodisplastičnih sindromih in hudi aplastični anemiji.

Alogenična nesorodna PKMC prihaja v poštev le pri bolnikih, ki so mlajši od 45 let in se zdravijo zaradi kronične mieloične levkemije ali mielodisplastičnih sindromov. Njena morebitna koristnost pri zdravljenju drugih bolezni, predvsem akutnih levkemij, še ni dokončno ovrednotena.

Avtologna PKMC prihaja v poštev v starosti do 60 let pri bolnikih z akutnimi levkemijami, diseminiranim plazmocitomom, Hodgkinovimi in ne-Hodgkinovimi limfomi. Njena koristnost pri zdravljenju kronične mieloične levkemije in predvsem solidnih malignih novotvorbah (rak dojke, nevroblastom, germinalni tumorji itd.) še ni dokončno ovrednotena.

PKMC v Sloveniji

Na ozemlju bivše SFRJ so s PKMC pričeli že leta 1983 v Zagrebu. Ker je bilo že takrat očitno, da en sam center za celotno državo ne bo zadoščal, smo v naslednjih letih pričeli s pripravami na

presaditve tudi v Ljubljani. Skupino so sestavljali strokovnjaki Kliničnega centra, Onkološkega inštituta in Zavoda za transfuzijo krvi. Prvo avtologno PKMC smo izvedli v januarju 1989. Že v istem letu smo pričeli opravljati tudi alogenične PKMC, sprva pri odraslih bolnikih, v naslednjih letih pa v sodelovanju s Hemato-onkološko kliniko Pediatrične klinike tudi avtologne in alogenične PKMC pri otrocih. S presaditveno dejavnostjo smo pričeli v improviziranih prostorih in brez kakršnekoli kadrovske okrepitve. Zato je razumljivo, da število PKMC ni naraščalo tako kot drugod po svetu, ampak vsa leta ostaja nespremenjeno. Zato je še vedno treba pošiljati nekatere, predvsem pediatrične in onkološke bolnike na PKMC v tujino. Prav tako v Ljubljani ne opravljamo PKMC nesorodnih skladnih dajalcev in zato te bolnike prav tako pošiljamo v tujino.

Ljubljanska skupina za PKMC je od leta 1991 član European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) in redno aktivno sodelujemo na letnih srečanjih skupine. Center za tipizacijo tkiv pri Zavodu Republike Slovenije za transfuzijo krvi vodi register slovenskih prostovoljnih nesorodnih dajalcev kostnega mozga Slovenija donor, ki je povezan z vsemi svetovnimi registri. Prek teh registrov iščemo nesorodne dajalce kostnega mozga za slovenske bolnike. Leta 1995 smo opravili tudi prvi odvzem kostnega mozga slovenskega nesorodnega dajalca za bolnika v ZDA.

V letu 1996 smo s pomočjo Carerrasove fundacije in Kliničnega centra pričeli z prilagoditvenimi deli, s katerimi bomo pridobili tri nova mesta za PKMC. Na ta način bomo lahko v prihodnosti ob ustreznih kadrovskih okrepitvah razširili program naše dejavnosti.

Od januarja 1989 do konca decembra 1995 smo opravili 39 PKMC, od tega šest pri otrocih in 33 pri odraslih bolnikih. Avtologno PKMC smo opravili pri devetih bolnikih, od tega pri štirih bolnikih z napredovalo Hodgkinovo boleznijo ali rezistentno na zdravljenje, pri treh bolnikih z akutno levkemijo in pri dveh bolnikih z nevroblastomom. Dolgo preživeti brez znakov bolezni smo dosegli le pri enem bolniku (11%) s Hodgkinovo boleznijo, pri vseh drugih pa je prišlo do poslabšanja osnovne bolezni s smrtnim izhodom, kljub temu da je pri vseh bolnikih presadek deloval. Alogenično PKMC smo opravili pri 29 bolnikih. Pri enem bolniku smo opravili zaradi poslabšanja bolezni drugo PKMC, pri kateri smo dobili krvotvorne matične celice iz periferne krvi, tako da smo skupno opravili 30 takih PKMC. Pri vseh bolnikih se je presadek prijel. Od 29 bolnikov jih je pet umrlo zaradi zgodnjih zapletov (predvsem okužb) v prvih treh mesecih po PKM, trije bolniki so umrli zaradi relapsa krvne bolezni. Dva pediatrična bolnika sta po osamosvojitvi odšla iz Slovenije in o njiju nimamo podatkov. Devetnajst bolnikov (65%) je v času opazovanja od 4 do 70 mesecev živih in zdravih, z normalnim delovanjem presadka in brez znakov ponovitve bolezni.

Razpravljanje

Alogenična in avtologna PKMC je uveljavljen način zdravljenja predvsem bolezni krvi oziroma krvotvornih organov. Število opravljenih presaditev v Evropi in tudi izvenevropskih državah

strmo narašča, prav tako pa število centrov, kjer ta program opravljajo. Še zlasti to velja za države bivšega vzhodnega bloka. V Sloveniji zaradi pomanjkanja postelj in ustrezno usposobljenih zdravnikov in sester število PKMC v zadnjih letih stagnira in opravimo od 6 do 8 presaditev na leto, oziroma okrog 3 do 4 na milijon prebivalcev. V državah bivšega vzhodnega bloka, v katerih pred letom 1990 praktično programa PKMC niso izvajali, so leta 1994 opravili bistveno več PKMC kot v Sloveniji, npr. v Estoniji (5 na milijon prebivalcev), na Slovaškem (8 na milijon prebivalcev) in na Češkem (14 na milijon prebivalcev). Manj kot v Sloveniji so jih opravili v Rusiji (0,4 na milijon prebivalcev), Poljski in Madžarski (3 na milijon prebivalcev) ter Turčiji (1,3 na milijon prebivalcev). V državah zahodne Evrope pa so v letu 1994 opravili od 16 (Nemčija) do 35 (Švedska) PKMC na milijon prebivalcev (4, 5). Po najnovejših priporočilih EBMT bi moral imeti vsak center, ki opravlja PKMC, vsaj dve postelji in dnevni hospital za ambulantno oskrbo bolnikov pred PKMC in po njej. Center mora imeti tudi ustrezno kadrovske zasedbo – dva zdravnika specialista in tri mlajše zdravnike. Poleg tega mora imeti svojo nadzorno medicinsko sestro in ustrezno število višjih in srednjih medicinskih sester glede na število transplantacijskih postelj za stalno 24-urno nego po normativih, ki ustrezajo oddelkom za intenzivno terapijo (7). Kljub izrazito slabšim pogojem v Sloveniji še izvajamo predvsem alogenične PKMC. Uspehi zdravljenja so primerljivi s tistimi, ki jih navajajo drugi. Slabši so uspehi avtologne PKMC, kar pripisujem predvsem selekciji bolnikov oziroma indikacijam.

Zaključek

Program alogenične in v manjši meri avtologne PKMC izvajamo v Sloveniji od leta 1989. Številni centri v državah bivšega vzhodnega bloka so nas v tem času dohiteli in večinoma tudi prehiteli. Upati je, da bomo z razširitvijo Enot za PKMC na Hematološki kliniki Kliničnega centra ob sočasni kadrovske okrepitvi lahko nadaljevali in tudi razširili našo dejavnost ob izpolnitvi vseh zahtev EBMT.

Literatura

1. Pretnar J. Presaditev kostnega mozga v klinični hematologiji. Med Razgl 1986; 25, Suppl 2: 85–91.
2. Pretnar J, Bohinjec M, Čemelč P, Lukić L, Zwitter M. Presaditev kostnega mozga pri zdravljenju levkemij – naše prve izkušnje. Zdrav Vestn 1990; 59: 265–7.
3. Pretnar J. Presaditev kostnega mozga. In: Kocijančič A, Mrevlje F eds. Interna medicina. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1993: 1028–9.
4. Gratwohl A, Hermans J. Indications and donor source of haematopoietic stem cell transplants in Europe 1993: Report from EBMT. Clin Transplantation 1995; 9: 355–63.
5. Gratwohl A, Hermans J, Baldomero H. Haematopoietic precursor cell transplants in Europe: activity in 1994. Report from EBMT. Bone Marrow Transplant 1996; 17: 137–48.
6. Goldman J, Schmitz N, Gratwohl A. Guidelines for haematopoietic stem cell transplants – 1995. EBMT News 1995; 5: 6–7.
7. Link H, Schmitz N, Gratwohl A, Goldman J. Standard for specialist units undertaking blood and marrow stem cell transplants – recommendations from EBMT. Bone Marrow Transplant 1995; 16: 733–6.

Pregledni prispevek/Review article

ZDRAVLJENJE OBSEŽNIH OPEKLIN IN NEKATERIH DRUGIH KOŽNIH BOLEZNI S KERATINOCITI VZGOJENIMI »IN VITRO«

TREATMENT OF SEVERE BURNS AND SOME OTHER SKIN DISEASES WITH KERATINOCYTES CULTURED »IN VITRO«

Franci Planinšek, Zoran M. Arnez

Klinika za plastično kirurgijo in opeklino, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-15, sprejeto 1996-04-30; ZDRAV VESTN 1996; 65: 269-72

Ključne besede: zdravljenje obsežnih opeklin; epidermis; vloga dermisa; morfološke in metabolične lastnosti keratinocita

Izvleček – Izhodišča. Zmanjšanje umrljivosti bolnikov z obsežnimi opeklinami omogoča hitra zagotovitev trajnega kožnega pokrova. V idealnem primeru naj bi takoj po opeklini izrezali vso mrtvino in nastalo rano sočasno prekrili z lastnimi kožnimi presadki, ki bi se v celoti prijeti in zagotovili trajen kožni pokrov.

Metode. Kljub pomembni vlogi epidermisa pri vzdrževanju stabilnosti notranjega okolja predstavlja ploščatocelični epitelij enega najpreprostejših organov človeškega telesa. Epidermis, ki je med ploščatoceličnimi epiteliji najbolj zapleten, je zgrajen pretežno iz ene same vrste celic – keratinocitov. Poleg keratinocitov najdemo v epidermisu še: melanocite, Langerhansove celice in Merkelove celice, ki imajo pomembno funkcijo, niso pa pomembne za organizacijo in izgradnjo epidermisa. Epidermis se prehranjuje »in vivo« z difuzijo hraniv iz dermalnega žilnega pleteža. Vse te lastnosti omogočajo gojitev epidermisa tudi »in vitro«.

Keratinociti tvorijo v gojišču kolonije, ki nastanejo s proliferacijo ene same celice. Epidermis sestavljajo celice z različnim ravnstnim potencialom. Staranje povzroči zmanjšanje števila holoklonskih keratinocitov, narašča pa število paro- in meroklonskih. S starostjo se spremenijo tudi vzorec zastopanosti posameznih klonskih tipov keratinocitov v epidermisu. Pride tudi do metaboličnih in morfoloških sprememb, ki nastanejo zaradi načrtovanih sprememb endogenih regulacijskih mehanizmov. Vloga dermisa pri ekspresiji epiteljskih genov je permissivna in ne induktivna.

Zaključki. Bolniki z zelo obsežnimi opeklinami nimajo dovolj neopečene kože za odvzem potrebne količine lastnih kožnih presadkov. Laboratorijska gojitev kože je tehnično zapletena in draga. »Prijetje« tako vzgojene kože še vedno ne dosega uspešnosti prijetja lastnih presadkov delne debeline kože (avtotransplantatov). Kljub temu je uvedba novega načina zdravljenja omogočila preživetje tudi kritično opečenim bolnikom.

Key words: treatment of severe burns; epidermis; role of dermis; morphologic and metabolic properties of keratinocyte

Abstract – Background. Early excision of full-thickness burns and grafting with autologous skin has decreased the mortality rate of patients suffering from large burn wounds. However, burns covering more than 60% of the total body surface area have a very high mortality rate which is directly related to the limited availability of donor sites for autologous split-thickness grafts.

Methods. The key to survival for today's burn patients depends on expedient closure of the wound after excision of the burned tissue. The immediate attainability of unlimited amounts of vital skin transplants with complete graft »take« and durable skin which would allow us to cover the wound in one single operation, would be the ideal.

Despite the crucial role of epithelium in maintaining the stability of the interior milieu, stratified epithelia represents one of the simplest organs of the human body. In the case of the epidermis, which is probably the most complex stratified epithelium, it is mainly composed of a single cell type – the keratinocyte. Other cells like melanocytes, Langerhans cells and Merkel cells, which all have very important functions, inhabit the epidermis and do not directly participate in the organisation of this tissue. Moreover, the epidermis is not directly vascularized but receives nutrients from the blood vessels of the dermis. These properties allowed the possibility of the reconstruction »in vitro« of a human organ.

Keratinocytes in culture form colonies which are the progeny of a single cell. The epidermis is composed of cells with a different growth potential. The ratio of holoclonic- and paracronic cells is decreased in senium. Also metabolic and morphologic changes are expected. All this is more or less the result of the programmed changes of endogenous regulatory mechanisms. Dermis and sub-epithelial connective tissue have a permissive and not an inductive role in epithelial gene expression.

Conclusions. »In vitro« cultivating of keratinocytes is a technically difficult and expensive method. The clinically estimated »take« of such a graft when compared with the split skin graft is still lower. As the »take« of »in vitro« cultivated keratinocytes is still low, we are estimating that this method of treatment for severely burnt patients is only economical in childhood, adolescence and middle age, but not in senium.

Uvod

Na začetku tega stoletja je vsaka opekline večja od tretjine telesne površine ogrožala življenje ne glede na način zdravljenja. Tako je ostalo do 60. let, ko se je v zdravljenju globokih opeklin uveljavilo operativno zdravljenje z metodo zgodnje tangencialne ekscizije mrtvega tkiva (1).

Po operativni odstranitvi mrtvin se soočimo z odprto, dobro prekrvljeno in po možnosti sterilno rano, ki jo moramo čimprej pokriti. Zaradi močne imunogenosti kože, predvsem njene epidermalne plasti, lahko nastalo rano dokončno zapremo le z bolnikovim lastnim tkivom – lastni presadki kože, odvzete z neopečenih predelov. Kadar je opekline obsežna, opekline rane ne moremo dokončno prekriti izključno z bolnikovo lastno kožo. V takih primerih uporabimo začasne nadomestke kože: homotransplantate, redkeje ksenotransplantate ali alotransplantate.

Boljše razumevanje patofizioloških dogajanj, učinkovitejše intenzivno zdravljenje in podpora organizmu po opeklini so izboljšali preživetje opečenih bolnikov v zgodnjem poopeklinskem obdobju. Omejitveni dejavnik za zmanjšanje celokupne smrtnosti je postalo pomanjkanje neopečenih površin kože, primernih za odvzem lastnih kožnih presadkov in kritje opekline rane po odstranitvi mrtvin.

Zmanjšanje umrljivosti bolnikov z obsežnimi opeklinami je torej mogoče le s prijeto vseh opeklinek ran s telesu lastnimi presadki.

Keratinociti, vzgojeni »in vitro«, kot kožni nadomestek

Idealen kožni pokrov naj bi imel naslednje lastnosti: biokompatibilnost, bakterijska neprepustnost, rast s prejemnim organizmom in nizko ceno.

Dostopnost homo- in ksenotransplantatov omejuje zapleten postopek hranjenja v »kožni banki«, ter nevarnost za prenos nalezljivih bolezni (HIV, hepatitis B, CMV). Sintetični kožni nadomestki so dragi. Oboji so le začasni kožni nadomestek, ki ga je treba čez čas nadomestiti z lastnimi kožnimi presadki.

Pri bolnikih z obsežnimi opeklinami, brez dajalskih mest za lastne kožne presadke, lahko za kritje uporabimo laboratorijsko »in vitro« vzgojene avtologne keratinocite. To metodo so prvič uporabili sredi prejšnjega desetletja. V večjih opeklinek centrih se je metoda ustalila ob prelomu desetletja. Na Kliniki za plastično kirurgijo in opeklino v Ljubljani jo uporabljamo od leta 1993.

»In vitro« vzgojeni keratinociti tvorijo večplastni poroženevajoči epitelij (epidermis), ki ga lahko uporabimo na več načinov: samostojno, na alogenem dermalnem presadku, vgrajenega v mrežo kolagena in hondroitin-6-sulfata – »umetna koža« ali kot »sestavljani kožni presadek«, pri katerem je prisotna tudi dermalna komponenta (avtologni ali homologni fibroblasti).

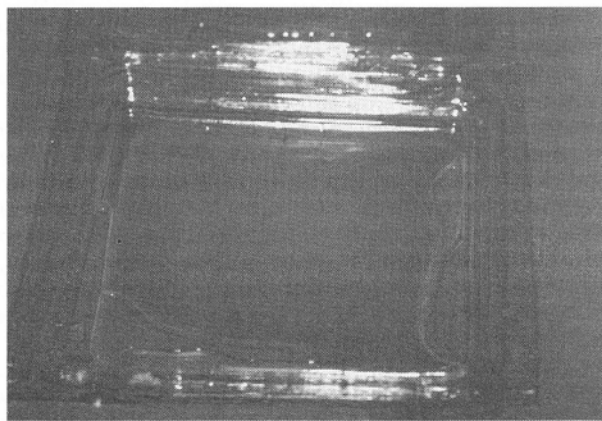
Prvi opis načina gojitve keratinocitov »in vitro« izvira iz leta 1975 (2). Keratinociti, ki rastejo na podlagi letalno obsevanih 3T3 mišjih fibroblastov z dodatkom hormonov, rastnih dejavnikov in kolera toksina, se razvrstijo v plasti in tvorijo roževinasto plast. Takšna zgradba je podobna Ollier-Tierschovemu presadku, ki se v kirurgiji rutinsko uporablja za kritje kožnih vrzeli. Po odvzetju takšnega presadka dobimo na dajalskem mestu svežo rano, ki sega v dermis, ki krvavi, boli, se okuži in poglobi ter sproži brazgotinjenje. Namesto opisanega presadka sta Gallico in O'Connor v letih 1981–1984 uporabila za kritje opekline rane po eksciziji plast avtolognih keratinocitov vzgojenih v kulturi tkiva. Metoda zahteva le majhno dajalsko mesto (1 cm²), omogoči pa do 10.000-kratno povečanje te površine; vendar so bili rezultati v primerjavi s Tierschevim transplantatom slabši (kontraktura, nestabilne brazgotine s spontano epidermolizo, velika občutljivost na okužbo). Vzgojanje keratinocitnih plasti traja tri tedne. V tem času je treba rano prekriti z začasnim nadomestkom kože. Zaradi medsebojne odvisnosti dermalne in epidermalne plasti kože je uspešnost

kasnejšega prenosa keratinocitov večja, če jih položimo na dermalno osnovo. Dermalna plast kože je v primerjavi z epidermalno le malo imunogena. To lastnost kože izrabljamo pri subdermalnih opeklinah, ko je uničena tudi dermalna plast. Bolnikov avtologni dermis lahko nadomestimo z dermisom homolognih presadkov. Sterilno in dobro prekrvljeno rano po tangencialni eksciziji mrtvin prekrivamo s homotransplantati kože.

V času tritedenske kulture keratinocitov v laboratoriju, vrastejo v dermalno plast homolognih presadkov kapilare, močno imunogeni epidermis pa se odluči. Preostali epidermis odstranimo z brušenjem (dermoabrazija) neposredno pred polaganjem keratinocitov. Kolonije keratinocitov se v gojišču zlijejo; tvorijo strnjeno polo debeline treh do šestih celic z odsotnim, ali pa šibkim poroženevanjem povrhnje plasti. Keratinocitne pole prenesemo iz gojišča pritrjene na vazelinski gazi ali na plasti fibrinskega lepila.



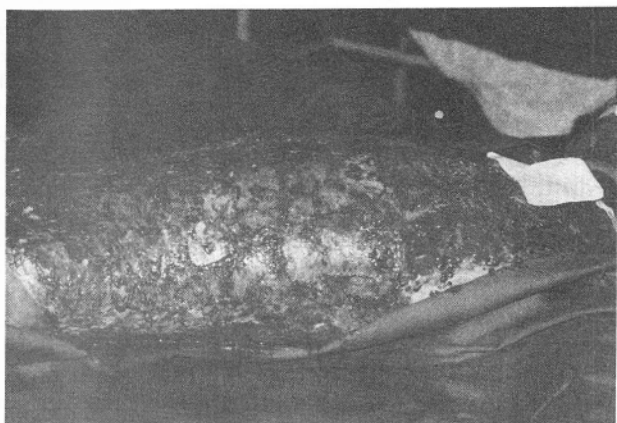
Sl. 1. Prekrivanje opečene površine s keratinocitnimi polami vključenimi v fibrinsko lepilo. (Bolnik M. D., 16 let, 60% opekline. Posneto med operativnim posegom na Kliniki za plastično kirurgijo in opeklino, junij 1995.)



Sl. 2. Keratinocitna pola vključena v plast fibrinskega lepila in varno shranjena v plastiki za celične kulture ter hranilnem gojišču.

Vlogo gojišča prevzame sedaj sprejemno mesto na bolniku. Izmenjava snovi poteka z difuzijo, zato je treba zagotoviti neposreden stik med keratinociti in sprejemno podlago. Fibrinsko lepilo pritrdi keratinocitne pole na podlago.

Lepilo v nekaj dneh encimi organizma razgradijo in metabolizirajo. Rano, prekrito s keratinociti vzgojenimi »in vitro«, zaščitimo z vazelinskimi gazami in suhim zavojem, pred okužbo iz sosednjih neoperiranih predelov pa z jednim zavojem na robu rane. Preprečiti je treba premikanje keratinocitnih pol. Lokalnih protimikrobnih sredstev ne uporabljamo, ker zavirajo rast in razmnoževanje



Sl. 3. Videz površine presajene kože na trebuhu ob prvi prevezi (7. dan po prenosu). (Bolnik M. D., star 16 let. 60% opekline, zdravljena s keratinociti vzgojenimi »in vitro«, v laboratoriju prof. De Luce v Genovi.)



Sl. 4. Videz površine presajene kože na trebuhu mesec dni po kritju s keratinocitnimi polami. Vidni so še manjši neepitelizirani predeli v osrednjem delu trebuba. Prevzem transplantatov je znašal 92%. (Bolnik M. D., star 16 let. 60% opekline zdravljena s keratinociti vzgojenimi »in vitro«, v laboratoriju prof. De Luce v Genovi.)

keratinocitov. Ves čas se borimo proti lokalni bakterijski okužbi in razvoju vnetja. Vnetni eksudat namreč dvigne keratinocitne plasti od podlage, bakterijski toksini pa jih lizirajo.

Bolnika prvič previjemo peti do sedmi dan po presaditvi.

Ob prvi prevezi še ne moremo oceniti uspešnosti prenosa. Dokončna uspešnost prenosa keratinocitov bo znana šele čez mesec dni, ko se keratinociti čvrsteje zasidrajo v prejemno podlago, postanejo manj občutljivi na strižne sile na kožni površini in toksične učinke bakterijskih izločkov.

Uspešnost prenosa izrazimo z odstotkom uspešno prekrite površine z »in vitro« vzgojenimi keratinociti, mesec dni po presaditvi.

Prijetje keratinocitnega presadka je odvisno od prekrvljenosti sprejemnega mesta. Presadek, ki ga položimo na mišico, fascijo in mlado granulacijsko tkivo, se prime uspešneje kot tisti, ki ga položimo na zastarane granulacije. Celotna uspešnost prevzema znaša 15–47% celotne presajene površine. Presadek se slabše prime na maščevju, kadar pa ga položimo na dermis, je prijete zanesljivo. Odstotek prijete avtolognega presadka delne debeline kože je 67–92% (3).

Poročila o vplivu starosti na prijete keratinocitov, vzgojenih »in vitro«, si nasprotujejo. V multicentrični študiji, ki je zajela 104 bolnike, odnos med prijete presadka, starostjo, spolom, raso, opečeno površino in globino opekline ni potrjen (4). De Luca s



Sl. 5. Presajena površina kože na trebuhu tri mesece po operativnem posegu.

sodelavci in večina ostalih raziskovalcev poročajo o obratno sorazmernem odnosu med uspešnostjo prijete in starostjo bolnika. Tudi položaj sprejemnega mesta na telesu vpliva na uspešnost prijete. Prijete je slabše na hrbtu in zadnji strani stegen, kjer so strižne sile in možnost okužbe večje (5).

Pomanjkanje dajalskih mest pri obsežnih opeklinah in možnost hitrega množenja keratinocitov v tkivnih kulturah je vzpodbudilo številne opeklinke centre k uporabi avtolognih presadkov epidermisa, vzgojenega »in vitro«, in nadaljnjim raziskavam tega področja.

Keratinocite, vzgojene »in vitro«, vse pogosteje uporabljajo tudi pri zdravljenju drugih patoloških procesov: trofične razjede goleni, (odstotek prijete presadkov znaša okoli 30%); rane po eksciziji orjaškega pigmentnega znamenja (odstotek prijema znaša 20–90%); epidermolisis bulosa in nekatere druge prirojene kožne bolezni s primarno motnjo v genomu keratinocita.

Z modifikacijami gojitve (sestavine medija, dermalni nadomestki, sestavljeni presadki), prenosa, sistemske in lokalne uporabe antibiotikov in s pravilno izbiro bolnikov, se uspešnost presaditve in prijete izboljšuje.

Značilnosti keratinocitov »in vitro« in »in vivo«

Gojitev keratinocitov, še posebej pa humanih, je zahtevno. Celice kažejo specifične nutritivne zahteve, ki se včasih razlikujejo le kvantitativno. Njihovo rast lahko zavre razrast drugih celic (npr. fibroblastov).

Za gojitev keratocitov »in vitro« uporabljamo dve različni metodi. Starejša metoda, ki sta jo razvila Rheinwald in Green, uporablja medij, ki vsebuje serum in hranilno podlago mišjih 3T3 fibroblastov (2).

Kasneje so razvili metodo, kjer obe sestavini nista več nujno potrebni. Po uspešnosti se metodi ne razlikujeta.

V gojišču z idealnimi pogoji tvorijo keratinociti kolonije. Kolonija se razvije s proliferacijo enega samega keratinocita. Majhne, še ne-terminalno diferencirane bazalne celice imajo visok klonogeni potencial; medtem ko večje, bolj diferencirane celice, redkeje sprožijo razvoj kolonije (6). Kadar pa ga sprožijo, vidimo kolonije drobnih bazalnih celic (izognitev termalni diferenciaciji v zadnjem



Sl. 6. Gojitev keratinocitov v steklenicah za celične kulture.

hipu), ki rastejo z enako hitrostjo kot kolonije, ki so jih sprožile drobne bazalne celice same. Rastni potencial kolonije torej ni določen z velikostjo primarne celice (6). Klonogeni potencial keratinocitov je določen z velikostjo celice, rastni potencial pa s klonskim tipom. Iz kolonije, ki izvira iz enega samega keratinocita, po cepljenju vzbrsti določeno število terminalnih kolonij. Glede na ta kriterij razlikujemo med seboj tri klonске tipe keratinocitov: – holoklonski keratinociti z velikim rastnim potencialom (matična celica – stem cell);

– paraklonski keratinociti s šibkim rastnim potencialom; – meroklonski keratinociti. Rastni potencial je nekje vmes med holo- in paraklonskimi keratinociti (7).

Številni prenosi »in vitro« in naravno staranje »in vivo«; sprožijo zmanjšanje števila holoklonskih in naraščanje mero- in paraklonskih keratinocitov (8).

V ugodnih pogojih »in vitro« se klonske celice sprimejo s podlago in polarizirajo. Polarizacijski čas je odvisen od izločanja membranskih integrinov. To so transmembranski proteini, odgovorni za stik med celico in substratom ter stik med celicami (9, 10). Integrini $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$ in $\alpha_6\beta_4$ se izločijo na lateralni in bazalni površini keratinocitov v šestih do dvanajstih urah (11, 12). Sprva se celice v koloniji množijo eksponentno. Po oblikovanju kolonije se periferno ležeče celice pod vplivom epidermalnega ravnega dejavnika pomikajo le še navzven. Kolonija se širi v radialni smeri s hitrostjo 2 mm/dan (7). Diferenciacija in stratifikacija se prične v centru rastoče kolonije. Le ob fizioloških koncentracijah Ca^{2+} ionov, preide del keratinocitov v fazo terminalne diferenciacije. Tak keratinocit zapusti bazalno plast, se poveča, s pomikanjem v višje plasti večplastne vrhnjice se pomnoži tudi število desmosomov in tonofilamentov (13, 14). Protein involukrin, ki je značilen za diferenciacijo, tvorijo le celice, ki bodo prešle v fazo terminalne diferenciacije (15). Med terminalno diferenciacijo pride zaradi spremembe ekspresije gena za keratin do sprememb tudi v zgradbi citoskeleta. Med napredovanjem diferenciacije se pojavljajo keratini vse večje molekularne teže (16). V tkivni kulturi se ne pojavijo keratini zelo velike molekularne teže (> 67 Kd) in brezjedni stratum corneum. Oba znaka keratinizacije se pojavita »in vitro« le ob pomanjkanju vitamina A, ali kadar keratinocite gojimo na »plavajočem dermalnem nadomestku« (17). Genom keratinocita vsebuje program diferenciacije, značilen za dajalsko mesto. Keratinociti dlani in podplatov tvorijo keratine, ki jih drugod ne

najdemo. Po gojitvi v kulturi in prenosu na drugi predel telesa ohranijo svoje lastnosti. Vloga dermisa oz. subepitelne veziva pri ekspresiji epitelnih genov je permisivna in ne induktivna (18). Epidermis je verjetno sposoben samostojnega strukturnega oblikovanja. Vsak keratinocit ima vse potrebne informacije za organizacijo epidermisa. Keratinocit posreduje navodilo za ponovno naselitev (Langerhansove celice) ali pomnožitev (melanociti) ostalih celic (19, 20). Epidermis bo normalno oblikovan in organiziran, tudi če izvira iz enega samega keratinocita. Struktura epidermisa torej ni odvisna od odnosa med posameznimi podtipi keratinocitov (21). Teden dni po presajanju kulture keratinocitov, vzgojene »in vitro«, se pojavijo zametki bazalne membrane. Bazalna membrana se v celoti in jasno izoblikuje med 3. in 4. tednom. Sidrišne fibrile, ki zagotavljajo čvrsto povezavo med vrhnjico in usnjico, se pojavijo šele po 4 mesecih in pol (22). Čas, potreben za pojav testne epidermolize s podtlakom, je zato kratek. Epidermis se odlušči v ravni laminae densae še enajsti teden po prenosu. Normalna koža se lušči v ravni laminae lucide, ki je njena najšibkejša plast (23). Število sidrišnih fibril se približa normalnemu po 1–2 letih. Leto dni po presaditvi se pojavijo prvi znaki papilame zgradbe dermisa. Po 1–5 letih postane zgradba usnjice na moč podobna normalnemu dermisu.

Literatura

- Janžekovič Z. A new concept in the excision and immediate grafting of burns. *J Trauma* 1970; 10: 1103–8.
- Rheinwald JG, Green H. Formation of a keratinizing epithelium in culture by a cloned cell line derived from a teratoma. *Cell* 1975; 6: 317.
- De Luca M, Albanese E, Bondanza S et al. Multicentre experience in the treatment of burns with autologous and allogenic cultured epithelium fresh or preserved in a frozen state. *Burns* 1989; 15: 303.
- Odessey R. Addendum: multicentre experience with cultured epidermal autograft for treatment of burns. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* 1992; 13: 174.
- Weekley R, Klein R. Clinical nursing experience with cultured epidermal autografts. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* 1992; 13: 138.
- Barrandon Y, Green H. Cell size as a determinant of the close-forming ability of human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5390.
- Barrandon Y, Green H. Three clonal types of keratinocytes with different capacities for multiplication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2302.
- Barrandon Y, Green H. Cell migration is essential for sustained growth of keratinocyte colonies: the roles of transforming, growth factor- α and epidermal growth factor. *Cell* 1987; 50: 1131.
- Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987; 48: 549.
- Roushlati E, Pierschbaker MD. New perspective in cell adhesion: RGD and integrins. *Science* 1987; 238: 491.
- Kajiji S, Tamura RN, Quaranta V. A novel integrin $\alpha_5\beta_1$ from human epithelial cells suggests a fourth family of integrin adhesion receptors. *Embo J* 1989; 8: 673.
- De Luca M, Tamura RN, Kajiji S et al. Polarized integrin mediates human keratinocyte adhesion to basal lamina. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6888.
- Watt FM. Selective migration of terminally differentiating cells from the basal layer. *J Cell Biol* 1984; 98:16.
- Watt FM. Terminal differentiation of epidermal keratinocytes. *Curr Opin Cell Biol* 1989; 61: 1107.
- Rice RH, Green H. The cornified envelope of terminally differentiated human epidermal keratinocytes consists of cross-linked protein. *Cell* 1977; 11: 417.
- Kopan R, Fuchs E. A new look into an old problem: keratins as tools to investigate determination, morphogenesis, and differentiation in skin. *Genes* 1989; 3: 1.
- Fuchs E, Green H. Regulation of terminal differentiation of cultured human keratinocytes by Vitamin A. *Cell* 1981; 25: 617.
- Boukamp P, Breitkreutz D, Stark HJ, Fusenig NE. Mesenchyme-mediated and endogenous regulation of growth and differentiation of human skin keratinocytes derived from different body sites. *Differentiation*. *J Biol Chem* 1990; 44: 150–61.
- De Luca M, Franzi AT, D'Anna F et al. Coculture of human keratinocytes and melanocytes: differentiated melanocytes are physiologically organized in the basal layer of the cultured epithelium. *Eur J Cell Biol* 1988; 46: 176.
- De Luca M, D'Anna F, Bondanza S et al. Human epithelial cells induce human melanocyte growth in vitro but only skin keratinocytes regulate its proper differentiation in the absence of dermis. *J Cell Biol* 1988; 107: 1919.
- Green H, Barrandon Y. Cultured epidermal cells and their use in the generation of the epidermis. *NIPS* 1988; 3: 53.
- Woodley DT, Peterson HD, Herzog SR, Stricklin GP, Burgeson RE, Briggaman RA, Cronce DJ, O'Keefe EJ. Burn wounds resurfaced by cultured epidermal autografts show abnormal reconstitution of anchoring fibrils. *Journal of the American Medical Association* 1988; 259: 2566.
- Desai MH, Mlakar JM, McCauley RL, Abdullah KM, Rutan RL, Wymack JP, Robson MC, Hemdon DN. Lack of long-term durability of cultured keratinocyte burn-wound coverage: a case report. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* 1992; 12: 540.

Pregledni prispevek/Review article

PRESADITEV KOSTI

TRANSPLANTATION OF BONE

Srečko Herman

Ortopedska klinika, Klinični center, Zaloška c. 9, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-03-25, sprejeto 1996-04-16; ZDRAV VESTN 1996; 65: 273–5

Ključne besede: odvzem presadkov; zmrzovanje presadkov; uporaba kostnih presadkov

Izveleček – Izhodišča. Avtor na kratko opiše zgodovino kostne banke v svetu in na Slovenskem ter današnje stanje shranjevanja kostnih presadkov. Presaditev kosti je ena od najpogostejših presaditev v medicini.

V članku so opisani načini, kako se kost odvzame, oblike kostnih presadkov, indikacije, kjer se presadki uporabljajo, ter mesto, kjer se kostni presadki navadno odvezajo.

V članku so opisani tudi pogoji, pod katerimi se kostni presadki odvezajo, shranijo in katere preiskave so potrebne, da se izognemo infekcijam z bakterijami in virusi.

Zaključki. Predlaga ustanovitev večje tkivne banke, kjer bi poleg zmrznjenih kostnih presadkov pripravljali tudi liofilizirane kostne presadke ter shranjevali tudi druga tkiva (kite, brustanec, cele sklepe idr.), kar bi še povečalo uporabnost kostnih presaditev.

Uvod

Presaditev kosti je poleg transfuzije najpogostejša presaditev v medicini.

Prvi poizkusi presaditve kosti segajo že v 17. stoletje. Šele z razvojem operativnih posegov na kosteh v 19. stoletju pa se je pogostost presajanja kostnega tkiva povečala (1). Leta 1867 je Ollier objavil rezultate svojih poizkusov z avtolognimi in homolognimi kostnimi presadki. Prvo uspešno presaditev homologne kosti pa je opravil McEwen leta 1879.

Orell je leta 1937 objavil rezultate z uporabo kosti, očiščene vseh organskih sestavin. Njegovi rezultati so bili zelo ohrabrujoči. Že leta 1942 je Incland priporočal konzerviranje kostnih presadkov z zmrzovanjem na –30 stopinj Celzija. Leta 1947 pa so Busch, Gaber in Wilson organizirali prvo kostno banko z globokim zmrzovanjem.

Leta 1951 sta Reynold in Oliver objavila rezultate s presadki, konzerviranimi z natrijevo soljo etil-merkuri-tiosalicilna kislina (Mertiolat).

Na ljubljanski Ortopedski kliniki smo ustanovili prvo kostno banko že leta 1952 na pobudo prof. B. Breclja (2).

Shranjevanje in sterilizacija je bila najprej kemična z 1‰ mertiolatom. Kasneje, ko so se pojavili prvi globoki zamrzovalniki, pa smo prešli na globoko zamrzovanje kosti –30°C.

Danes si določenih operativnih posegov tako v travmatologiji kot v ortopediji brez kostnih presadkov ne moremo več predstavljati. Tipi presaditev: avtologni in homologni (sl. 1).

Kjer se le da, uporabljamo avtologne kostne presadke. Avtolognih kostnih presadkov ne moremo uporabljati pri majhnih otrocih, pri težko poškodovanih bolnikih, kjer bi odvzem kosti sprožil dodatno (krvavitev) izgubo krvi in dodatno travmo.

Key words: removal of transplants; freezing of transplants; application of bone transplants

Abstract – Background. Bone grafting is one of the most common forms of tissue transplantation in medicine. The paper gives a brief outline of the history and present situation of bone banking in Slovenia and elsewhere in the world. The principal donor sites, types of grafts, methods of their removal and indications for their use are presented. The conditions required for graft removal and conservation, and the tests performed to avoid bacterial or viral infection are described.

Conclusions. The author proposes the formation of a larger tissue bank that would provide a supply of lyophilized bone grafts and other tissues (tendons, cartilage, whole joints etc.) in addition to frozen bone, which would increase the applicability of bone transplant procedures.

Prednost avtolognih kostnih presadkov je, da ni nobene avtoimune reakcije. Presajena kost je živa, vaskularizacija je takojšnja.

Najugodnejša mesta za odvzem avtolognih presadkov so: medenica, veliki trohanter, femur, redkeje tibialna kondila.

Z razvojem mikrokirurških tehnik so se pričeli uporabljati tudi kostni presadki s pripadajočo krvno žilo – kostno-žilni presadki. Ti so zlasti priporočljivi pri velikih defekti ter aseptičnih nekrozah kosti.

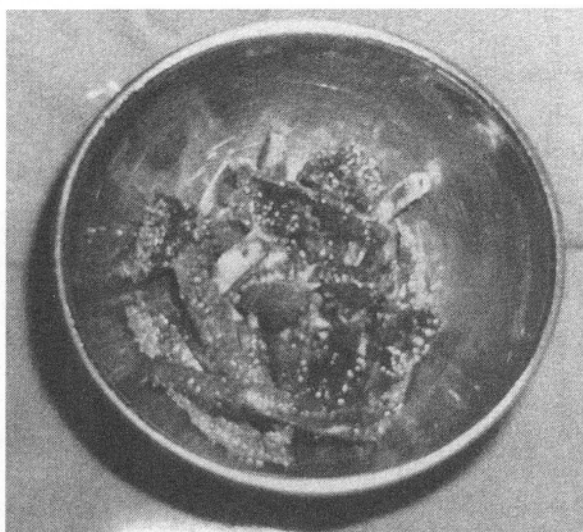
Indikacije za presaditev kosti

Kostne presadke danes največkrat uporabljamo pri rekonstrukciji acetabula, pri spondilodezah tako v lumbalnem, torakalnem kot cervikalnem predelu. Pri operativnem zdravljenju psevdartroz in kostnih defektov (sl. 2), pri aplikacijah endoprotez, kolikor to zahtevajo anatomske prilike, pri revizijskih posegih po odstranitvi endoprotez, pri korektivnih osteotomijah, pri velikih resekcijah zaradi kostnih tumorjev, pri razvojnih anomalijah, aseptičnih nekrozah in drugod.

Oblike kostnih presadkov

Uporabljamo koščke kostne spongioze različne velikosti. Spongiozne bloke, kortikospungiozne zatiče ali paličice. Različne trikotne kostne zatiče, sferične dele glavice femurja itn. (sl. 3, 4, 5).

Iz večjega kosa kosti lahko med samo operacijo po potrebi oblikujemo presadek po obliki in velikosti, ki nam v danem primeru najbolj ustreza. Seveda pa pri posegih, zlasti pri velikih resekcijah tumorjev, lahko uporabljamo proksimalno ali distalno polovico femurja, proksimalno tretjino tibije (sl. 6). Presadimo pa lahko kako kost v celoti.



Sl. 1. Autologni sveži presadki.

Fig. 1. Autologous fresh grafts.



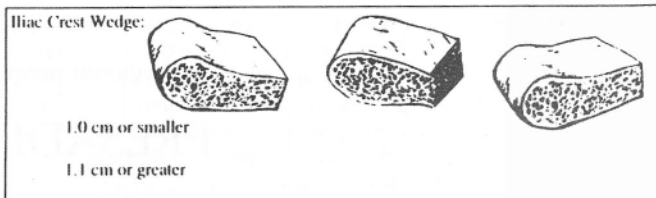
Sl. 2. S kostnimi presadki polnjena tibialna cista.

Fig. 2. Bone grafts in tibial cyst.

Odvzem kosti za presaditev

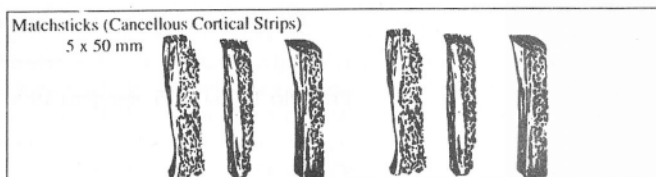
Poleg avtotransplantatov, ki jih lahko odvajamo bolnikom med samo operacijo, se poslužujemo homotransplantatov. Kot dajalci za kostne presadke pridejo v poštev ljudje, stari od 15 do 45 let. Morajo biti zdravi in umreti nenadne smrti. Koža na mestih odvzema mora biti nepoškodovana. Kost odvajamo najkasneje do 6 ur po smrti. Preden odvajamo kostne presadke, morajo biti dajalci pregledani na HIV, hepatitis, sifilis in morajo biti anamnestično izključene razne dedne bolezni ter malignomi in TBC. Kostne presadke odvajamo tudi pri multiorganskem darovalcu. V zadnjih letih shranimo tudi glavice femurjev, reseciranih pri implantacijah endoprotez kolka.

Odvzem kosti je strogo aseptičen, navadno to opravimo v operacijski dvorani. Odvzemna mesta so običajno medenica, proksimalni del femurja, proksimalni deli tibije, distalni deli femurja (sl. 7).



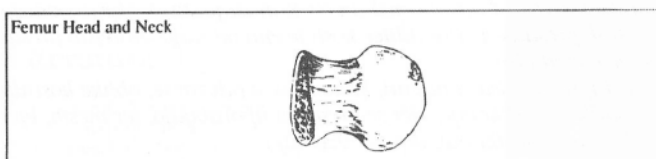
Sl. 3. Kostni presadki iz medenice.

Fig. 3. Iliac crest wedge.



Sl. 4. Kortikalno spongiozni presadek.

Fig. 4. Cancellous cortical strips.



Femur Neck Segment



Sl. 5. Glavica femurja in femoralni kolobar.

Fig. 5. Femur head, femur ring.

Po odvzemu kost očistimo vseh mehkih delov (periost, hrustanec, mišice, kite).

Presadke si lahko pripravimo po velikosti in obliki, ki jih bomo kasneje največkrat uporabljali.

Shranjevanje

Glede na način konzerviranja in shranjevanja ločimo:

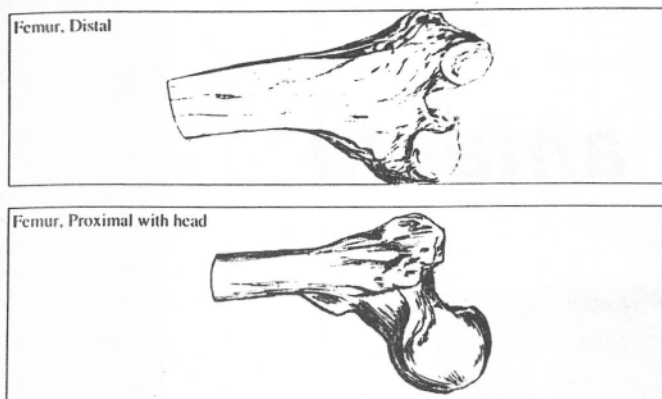
sveže presadke,

zamrznjene,

sušene po posebnem postopku in

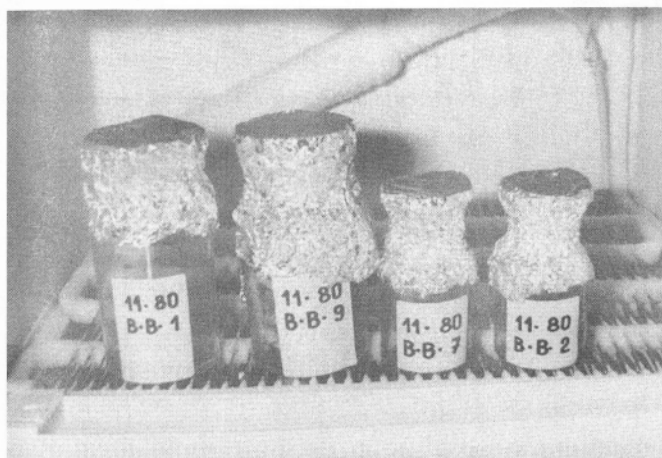
demineralizirane presadke.

Pripravljene presadke za zmrzovanje vložimo v sterilne steklene kozarce s pokrovom, ki jih prekrijemo še s sterilno alu folijo in nato globoko zamrznemo (do -30°C). Kozarce opremimo z datumom odvzema in vpišemo, kakšni presadki so v njem (sl. 8). V razmaku 14 dni od vzorcev jemljemo koščke kosti za bakteriološke preiskave. Kostni presadek je uporaben, ko so izvidi dvakrat negativni in ko je bila kost vsaj mesec dni globoko zamrznjena. Trajnost tako zamrznjenih in pripravljenih kostnih presadkov je eno leto, šteto od časa odvzema. Pred uporabo vzamemo presadke iz kozarcev in jih izpiramo z vročo sterilno fiziološko raztopino ali Ringerjem. Očistiti se mora preostala kri in maščobne kapljice. Ko so presadki povsem pripravljeni, jim dodamo antibiotik – Garamicin ali Bacitracin (2).



Sl. 6. Distalni del femurja, proksimalni del femurja z glavo.

Fig. 6. Distal and proksimal part of femur.

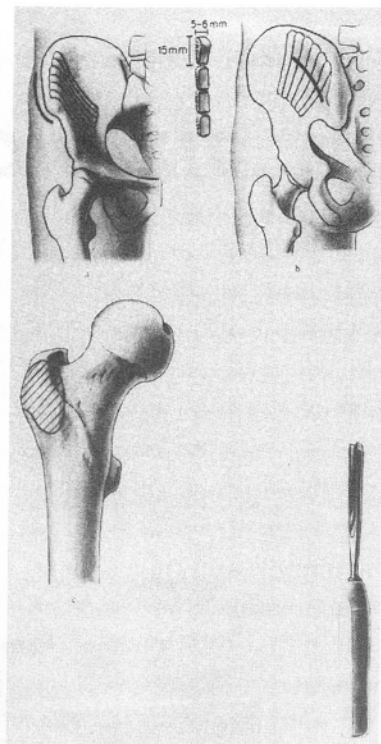


Sl. 8. Shranjevanje zmrznjenih presadkov.

Fig. 8. Storing frozen transplants.

Zaključek

Zamrzovanje presadkov je najenostavnejše, vendar zaradi transporta na daljše razdalje ni primerno. Zato bi morali v Sloveniji imeti centralno kostno banko oziroma tkivno banko, ki bi pripravljala kostne presadke, tudi liofilizirane. Na ta način bi bila transport in shranjevanje enostavnejša, ker bi jih lahko shranjevali pri sobni temperaturi. Takšnih presadkov bi se lahko posluževali tudi v



Sl. 7. Odvzemna mesta na medenici in velikem trohantru femurja.

Fig. 7. Removing places on pelvis and femur.

manjših bolnišnicah, kjer nimajo lastne kostne banke. Zlasti travmatologi bi tega uporabljali veliko več, če bi jim bilo to bolj dostopno, kot je to danes.

Samo v Sloveniji presadimo kosti pri več kot tisoč pacientih letno. Naj poudarimo, da do sedaj, v vseh 45 letih, nismo imeli neobene okužbe ali zavrnitvene reakcije.

Slovenija bi potrebovala centralno tkivno banko, kjer bi poleg kosti shranjevali še kite, meniskuse, cele sklepe, hrustanec in drugo.

Literatura

1. Ruszkowski I et al. Ortopedija. Zagreb: Jugoslovanska medicinska naklada, 1979.
2. Srakar F, Herman S. Transplantacija kostnega tkiva. XVIII. Zbornik kirurških dnevnov. Ljubljana: Katedra za kirurgijo, 1982: 126-9.
3. Tissue International: Guide to international tissue services. Revised 12. 1. 95.

fiziološki antacid



prijetnega okusa in dobro prenosljiv
učinkuje hitro in za daljši čas odstrani pekočo bolečino, žgoč občutek in
pritisk v želodcu
monosubstanca; v naravi kot mineral
najnižja vsebnost aluminija glede na ostale sodobne antacide

Pri gastritisu



in ulkusu

Rupurut[®]

hidrotalcit

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



Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

KT

Pregledni prispevek/Review article

PERFORATIVNA KERATOPLASTIKA

PENETRATING KERATOPLASTY

Vladimir Pfeifer, Marija-Ana Schwarzbartl-Grošelj

Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 1996-04-05; sprejeto 1996-04-25; Zdrav Vestn 1996; 65: 277-80

Ključne besede: perforativna keratoplastika; roženica; presaditev**Key words:** penetrating keratoplasty; cornea; transplantation

Izvleček – Izhodišča. Perforativna keratoplastika (PK) je danes najpogostejši in najuspešnejši presajevalni postopek. To omogočajo dobro izdelani kriteriji o primernosti dajalčeve roženice za presaditev v avaskularnost roženice, nove možnosti pri sbranjevanju presadka, izpopolnjena kirurška tehnika in uspešno preprečevanje in zdravljenje pooperativnih zapletov in zavrnitvene reakcije. Mnoge bolezni roženice, ki so bile včasih štele za neprimerne za presaditev, se danes uspešno zdravijo prav s PK. Indikacije za perforativno keratoplastiko se v zadnjih letih spreminjajo.

Zaključki. PK predstavlja eno najzahtevnejših očesnih operacij. S pomočjo al travmatske mikrokirurgije, spekularne mikroskopije in izdelane pooperativne terapije je uspešnost zdravljenja nad 90%.

Abstract – Background. Penetrating keratoplasty (PK) is the most frequent and successful of all transplantation procedures. This is possible because of exact criteria for donor tissue, avascularity of cornea, improvement in tissue preservation, improved surgical procedure and preventing and treatment of postoperative complications and graft rejection. Many eyes with corneal disorders previously not considered for transplantation are now successfully grafted. The indications for PK have changed over past several years.

Conclusions. PK is one of the most difficult eye surgery procedures. With al travmatic microsurgery, specular microscopy and postoperative treatment the succes rate of PK is greater than 90%.

Uvod

Pri perforativni keratoplastiki (PK) odstranimo celotno debelino zbolele roženice in jo zamenjamo s primerno dajalčevo roženico. Primarno se PK opravlja iz optičnih razlogov oziroma zaradi izboljšanja vidne ostrine. Lahko pa tudi iz terapevtskih razlogov pri nekrozi roženice in zato grozeči ali že prisotni perforaciji (1). Roženica je eno od prvih tkiv, ki je bilo uspešno presajeno pri človeku. Prvi žal neuspešni poskus presaditve človeške rožeice je 1818. leta opravil Reisinger. Leta 1906 pa je E. Zirm objavil vest o prvi popolnoma uspešni presaditvi roženice pri človeku (2). Danes je z uporabo kirurških mikroskopov, atravmatskih kirurških materialov, izpopolnjene mikrokirurške tehnike in z boljšimi načini shranjevanja tkiv postala PK najpogostejši in najuspešnejši presajevalni postopek.

Indikacije in prognoza

Indikacija za PK se postavlja individualno z upoštevanjem pozitivnih in negativnih dejavnikov operacije. Izboljšanje vidne ostrine je seveda osnovni namen. Poleg vidne ostrine pa je treba upoštevati tudi vid drugega očesa, poklic in aktivnost pacienta, starost pacienta ter vidni potencial makule in retine.

Preden se odločimo za PK, je treba izčrpati vse druge terapevtske možnosti zdravljenja (antibiotiki in antinflamatorna zdravila, hipertonični agensi, uporaba kontaktnih leč za izboljšanje vida). Glavne indikacije za PK so (3):

- Bulozna keratopatija
- Keratokonus
- Fuchs-ova endotelialna distrofija
- Druge distrofije

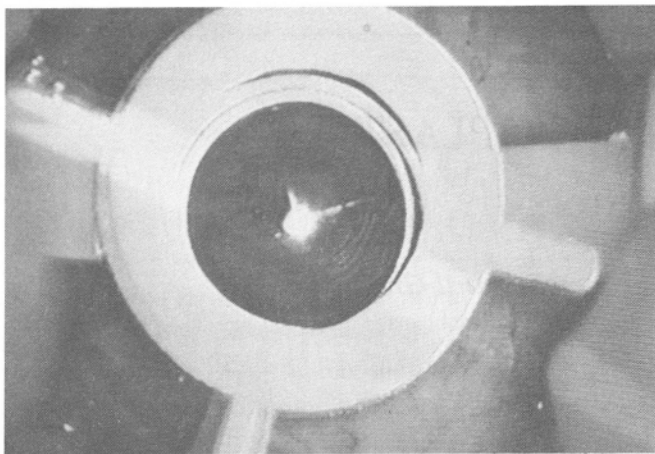
- Centralni levkom roženice
- Travma (poškodba)
- Kemične opekline
- Degeneracije
- Akutni ali kronični ulkusi
- Kongenitalne motnjave
- Ponovitev neuspešne keratoplastike
- Posledice virusnega keratitisa
- Intersticijski keratitis
- Dekompenzacija roženičnega endotela po predhodnih operacijah

Ugodni prognoistični dejavniki so odsotnost vaskularizacije roženice, odsotnost roženičnega in intraokularnega vnetja, normalni intraokularni tlak (IOP), enakomerna debelina roženice, poprejšnja presaditev brez imunološke zavrnitvene reakcije in normalna anatomija zunanjih delov (veke, veznica, očesna špranja, solzni film). V teh primerih je PK uspešna v več kot 90% (3). Naboljše uspehe dosegamo pri keratokonusu, lokaliziranih brazgotinah roženice in stromalnih distrofijah.

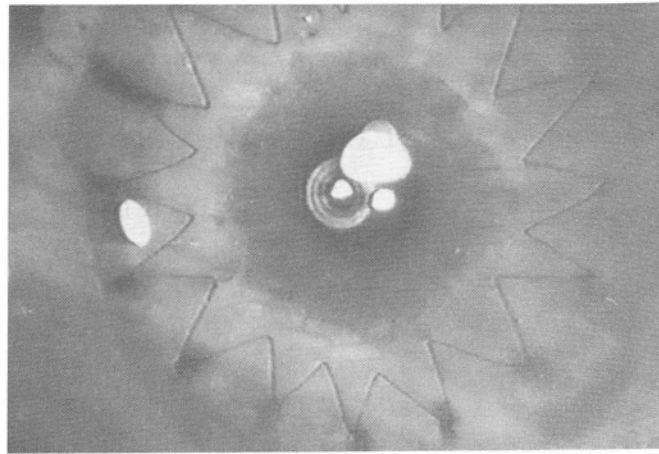
Neugodni prognoistični dejavniki, ki predstavljajo relativno kontraindikacijo za PK, pa so: več kot en kvadrant stromalne vaskularizacije, predhodne zavrnitvene reakcije, majhni otroci, nekontrolirani glavkom, aktivni keratitis, uveitis, nenormalnosti trepalnic, disfunkcije solznega filma, rekurentne oblike konjunktivalnih vnetij (rosacea, vernalni konjunktivitis), nevrotrofična keratopatija (4).

Donorski material in očesna banka

PK ni mogoče opraviti brez ustreznega donorskega materiala, ki ga običajno priskrbi očesna banka. Obstajajo najrazličnejše metode shranjevanja roženic. Najenostavnejši in najcenejši način je shra-



Sl. 1. Trepanacija roženice prejemnika z vakuumskim trepanom.



Sl. 2. Presadek, prišit s tekočim šivom na koncu operacije.

njevanje celotnega zrkla v vlažni komori pri 4°C do maksimalno 48 ur. Najpogostejše shranjujemo roženico s skleralnim robom v medijih tkivne kulture pri 4°C največ do 15 dni. Redkeje pa se uporablja shranjevanje v organskih kulturah pri 37°C do 35 dni ter krioperservacije do enega leta (5).

Na naši kliniki uporabljamo za shranjevanje roženic tkivne kulture (Optisol), roženice pa presajamo čimprej po odvzemu, najpozneje v petih dneh. Pred presaditvijo roženico donorja natančno pregledamo pod biomikroskopom v opazovalni komori.

Odvzem roženice naj bi opravili čim hitreje po smrti dajalca (idealno 6 ur po smrti). S polaganjem vrečk z ledom čez dajalčeve trepalnice nekoliko podaljšamo čas, primeren za odvzem roženic. Dajalčeva starost ni absolutno omejena, čeprav večinoma ne uporabljamo roženic dajalcev, starejših od 65 let (6, 1, 3). Z leti se namreč povečuje število nenormalnih endotelnih celic, gostota endotelnih celic pa se s starostjo zmanjšuje. Roženice dajalcev, mlajših od dveh let, so tanjše, bolj ukrivljene, manjšega premera, težko se šivajo, imajo pa veliko gostoto endotelnih celic in so zato primerne za PK v posebnih primerih. Roženic dajalcev, mlajših od treh mesecev, na naši kliniki ne uporabljamo. Najpomembnejši kriterij pri odvzemu roženice je stanje endotelnih celic. S pomočjo spekularnega mikroskopa lahko ugotovimo gostoto in morfologijo endotelnih celic in tako primernost roženice za presaditev. Pri pregledu pod biomikroskopom pa izključimo brazgotine na presadku, aktivni keratitis in grobo spremenjeno epitelno ter endotelno strukturo.

Ameriško združenje očnih bank je predpisalo kriterije primernosti oz. neprimernosti dajalskih roženic za presaditev. Po teh kriterijih roženice ne odvajamo pri (1, 3):

- smrt iz neznanih razlogov
- smrt zaradi bolezni ČŽS neznane etiologije
- Creutzfeldt-Jakobova bolezen
- subakutni sklerozantni panencefalitis
- kongenitalna rubela
- progresivna multifokalna levkoencefalopatija
- Reyev sindrom
- subakutni encefalitis (CMV)
- septikemija
- hepatitis
- steklina
- očne bolezni
- balastična oblika levkemije
- Hodgkinova bolezen
- limfosarkom
- aids
- visoko tveganje za aids.

Previdnost pri uporabi je potrebna pri boleznih, kot so:

- multipla skleroza

- Parkinsonova bolezen
- amiotrofična lateralna skleroza
- ikterus
- kronična limfocitna levkemija
- diabetes
- sifilis
- kronična imunosupresija
- umetna ventilacija
- poprej operirane oči.

Zaradi imunološke zavrnitvene reakcije, ki se pogosteje pojavlja pri vaskulariziranih roženicah, se dajalska roženica izbira na osnovi primerljivosti tkivnih antigenov. Humani limfocitni antigeni (HLA) so glavi histokompatibilni sistem pri človeku. Dajalska roženica se šteje za ustrezno, če je primerljivost HLA A/B lokusa 50% ali večja ne glede na HLA DR neustreznost (5). HLA tipiziranje je zelo drago in praktično možno le pri multiorganskih odvzemih takoj po smrti, ko je v vranici in krvi še dovolj vitalnih limfocitov. Uvaja se tudi nova metoda HLA tipizacije iz celic pigmentnega sloja retine dajalca. Zato se ugotavljanje HLA primerljivosti zahteva le v redkih rizičnih primerih (20%) (5).

V očesni banki se shranjujejo dajalske roženice, odvzete po poprej omenjenih kriterijih. V ZDA pred odvzemom roženic o dajalcu opravijo intervju s svojcem. Vprašanja se nanašajo na razvade umrlega in njegove aktivnosti pred smrtjo. Primernost roženic se ocenjuje tudi s pregledom pod biomikroskopom in spekularnim mikroskopom. Po potrebi se opravi HLA tipizacija tkiva. Roženice shranijo v medijih tkivnih kultur. Medij enkrat tedensko obnavljajo. Roženice pa hranijo do 15 dni. Pred presaditvijo endotel še enkrat ocenijo, medij in ostanek roženice pa pregledajo na mikrobo.

Kirurška tehnika

Osnovni koraki pri PK so:

1. Priprava dajalske roženice brez poškodbe endotela.
 2. Izrezanje centralne zbolele roženice pacienta brez poškodbe intraokularnih struktur.
 3. Fiksacija presadka z vodotesnimi šivi.
 4. Vzpostavljjanje sprednjega prekata.
 5. Vzdrževanje primerne pretoka prekatne vodke iz zadnjega v sprednji prekat (3).
- Velikost presadka se določi na začetku operacije. Običajna velikost je od 8,0 do 8,5 mm. Pri presadku, večjem od 8,5 mm, je večja verjetnost pooperativnih zapletov, kot so vaskularizacija sprednje sinehije ter povišani IOP. Pri presadku, manjšem od 7,25 mm, pogosto prihaja do večjega astigmatizma, šivi pa so tako blizu optične osi, da povzročajo simptome (4).
- Korneoskleralni dajalski transplantat postavimo z epitelom navzdol v posodico, kjer ga s pomočjo vakuumu fiksiramo. Nato ga

trepaniramo z endotelne strani. Trepan, ki ga uporabljamo za presadek, ima 0,2 do 0,25 mm večji premer kot trepan, s katerim trepaniramo pacientovo roženico. Zaradi tega je rana bolj zatesnjena. Vakuumski trepan natančno centriramo na pacientovo roženico in izrežemo $3/4$ debeline roženice. Rez dokončamo z diamantnim nožem. Včasih je treba narediti še iridektomijo. Presadek pravilno namestimo, naredimo štiri situacijske šive in rano zašijemo z zatesnjenim šivom. Da bi zmanjšali postoperativni astigmatizem in omogočili hitro vidno rehabilitacijo, so se razvile različne tehnike šivanja. Šivamo z 10–0 najlonskim monofilamentnim šivom, in sicer s posameznimi šivi, enojnim tekočim šivom, dvojnimi tekočimi šivi ali kombinacijo tekočih in posameznih šivov. Ko rano zašijemo, mora biti sprednji prekat globok, lepo formiran in rana zatesnjena.

Skupaj s presaditvijo roženice lahko opravimo še ekstrakcijo sive mrene in vsadimo intraokularno lečo (IOL). To operacijo imenujemo trojna operacija (7). Pri aphakih očeh je večkrat zaradi prisotnosti steklovine v sprednjem prekatu potrebna še vitrektomija. Steklovina namreč poškoduje endotel, povišuje IOP in pogosto povzroči edem presadka ali sekundarni glavkom z zaprtjem zakotja.

Zapleti

Intraoperativni zapleti

Intraoperativni zapleti so večinoma tehničnega značaja. S pomočjo izjemne natančnosti se izognemo poškodbam leče ali šarenice pri delu s trepanom in kasneje nožem. V pomoč nam je tudi viskoelastična substanca, ki jo injiciramo v sprednji prekat, ter ozka zenica za zaščito leče. Pri intraokularni krvavitvi iz robov rane ali šarenice uporabljamo endokoagulacijo.

Če rana ni tesno zašita, se spredni prekat ne vzpostavi. Zaradi nepravilno izrezane roženice ali neenakomernega postavljanja in zategovanja šivov pa lahko pride do visokega pooperativnega astigmatizma, ki je najpogostejši zaplet. Povprečni pooperativni astigmatizem znaša 4,0 D cilindra. Povišani tlak za lečo zaradi zraka v zadnjem prekatu, pupilarnega bloka ali tlaka od zunaj (slaba akineza) tudi otežuje oblikovanje sprednjega prekata (1, 3).

Zgodnji pooperativni zapleti

Netesnenje rane, pupilarni blok, tvorba sinehij, ulceracija rane in motnje reepitelizacije so najpogostejši zgodnji pooperativni zapleti. Če rana ne tesni, je sprednji prekat plitek ali celo ukinjen, IOP pa nizek (1, 3, 6). V terapiji včasih pomaga že tesna obveza ali uporaba kontaktne leče. V primeru dehiscence rane prolapsa iris ali netesnenja rane več kot dva dni je potrebna reoperacija. Pri pupilarnem bloku je IOP lahko normalen ali celo visok, prekat pa se včasih lepo vzpostavi že po dotalaciji zenice. Pri hipotoniji zrkla je treba izključiti odstop choroideae. Majhne sinehije so pogoste in nenevarne, večje pa lahko povzročijo glavkom. Ulceracije rane so redke, izognemo pa se jim z dobro zaščito rane, lokalno uporabo kortikosteroidov in hitro reepitelizacijo (3). Reepitelizacija je hitrejša, če na dajalčevi roženici pustimo epitel, ter pri nožni mehkih kontaktnih leč, ki preprečijo travmatsko izgubo epitelnih celic.

Pozni pooperativni zapleti

Zapleti, ki se pojavijo nekaj tednov ali več po operaciji, so povezani s slabim celjenjem rane. Prezgodnja odstranitev šivov ali izguba šiva povzroči razprtje rane. Pogosto je potrebna reoperacija. Pri avaskularnih presadkih se rana celi leto ali več (3). Šivov za to ne odstranimo prej, razen če vidimo, da je brazgotina močna ali če se žile že vraščajo čez rob rane. Pri otrocih se rana celi hitreje, zato šive odstranjujemo že po šestih tednih do dveh mesecih (1, 3). Če pa šivov ne odstranimo, tudi ko je rana že povsem zaceljena, lahko pride do okužbe. Pri pacientih s herpetično okužbo lahko pride do recidiva, ki pa ga težko ločimo od zavrnitvene reakcije. Najpogostejši pooperativni zaplet pa je astigmatizem, ki ga poskušamo korigirati z očali, s kontaktnimi lečami ali kirurško.

Zavrnitev presadka

Neimunska zavrnitvena reakcija (graft failure)

Zavrnitev presadka z edemom roženice v zgodnji pooperativni fazi je posledica disfunkcije endotelnih celic in kirurške poškodbe in ni nikoli posledica imunološke zavrnitvene reakcije. Če se presadek ne zbistri v nekaj tednih, se šteje, da je ireverzibilno okvarjen. Z lokalno terapijo 0,1% deksametazona enkrat na uro več dni ter nato v manjših odmerkih več tednov zmanjšujemo lokalno vnetje. Sistemska terapija ali subkonjunktivalna steroidna terapija ni indicirana, saj ne gre za imunološko reakcijo (1, 3).

Adherenca steklovine na endotel pri afakih očeh tudi povzroči zamotnitev presadka. V primeru, da lokalna terapija ne zadošča, je potrebna vitrektomija. Povišani IOP je treba zniževati kot običajno pri glavkomu, saj vpliva na funkcijo endotelnih celic.

Kljub vsej terapiji in dobri kirurški tehniki je včasih potrebna ponovna presaditev. Kdaj opraviti ponovno presaditev, se odloči kirurg sam.

Imunološka zavrnitvena reakcija (graft rejection)

Zavrtnitvena reakcija je izraz, ki ga uporabljamo za specifični proces, pri katerem presadek, ki je bil bister nekaj tednov (običajno še dlje), nenadoma postane edematozen s prisotnostjo znakov vnetja. Zavrnitvena reakcija je posledica hipersenzitivne reakcije tipa IV (zpoznala hipersenzitivna reakcija). Roženica zaradi avaskularnosti velja za transplantacijsko zelo ugoden material, čeprav se zavrnitvena reakcija lahko pojavi zaradi celičnega materiala in topnih antigenov, ki inducirajo senzibilizacijo gostitelja. Limfociti periferne krvi lahko postanejo citotoksični proti določenim HLA antigenom na celicah, kar vodi v destrukcijo dajalskega endotela in edema presadka. Kljub HLA neprimerljivosti večina presadkov »preživi«. Pri močni vaskularizaciji ali že poprejšnji zavrnitveni reakciji pa je zavrnitev možna tudi v do 60% primerih (3).

Zavrnitev epitela se klinično kaže na dva načina. Pri prvem se pojavi iregularna dvignjena linija epitela, ki se hitro premika čez roženico in v nekaj dneh izgine. Lahko pa se linija pojavi v obliki obroča, koncentrično z limbusom, ki se počasi oži. Pri drugem tipu zavrnitve epitela pa se pojavijo okrogli subepitelni depoziti, podobni tistim, ki jih vidimo pri epidemičnem keratokonjunktivitisu. Depoziti spreminjajo svojo lego in izginejo v nekaj tednih. Zavrnitev epitela se zdravi spontano ali s steroidi lokalno.

Klasična zavrnitvena reakcija endotela lahko nastopi nenadoma s prizadetostjo centralnega dela roženice, keratitičnimi precipitati in vnetnimi celicami v sprednjem prekatu ali pa na robovih presadka, s prodorom krvnih žil blizu edematoznega področja, drobnimi keratitičnimi precipitati in vnetimi celicami v sprednjem prekatu. Keratitični precipitati lahko oblikujejo črto (Khodadoustovo linijo) (3). Te znake zavrnitvene reakcije spremljajo simptomi bolečine, rdečine, solzenja, nelagodja in nenadnega meglenega vida.

Če se simptomi prepoznajo hitro, je prognoza dobra. Terapija je takojšnja lokalna uporaba 0,1% deksametazona ali 1% prednisona acetata vsako uro dva dni (1, 3). Nato odmerek počasi zmanjšujemo glede na uspeh terapije. Tudi če z lokalno terapijo ne dosežemo izboljšanja, vztrajamo vsaj tri tedne, preden govorimo o ireverzibilnih spremembah presadka. Lahko uporabljamo kombinacijo lokalnih in sistemskih steroidov oz. subkonjunktivalne terapije.

Zaključek

Roženica velja zaradi svoje avaskularnosti za presajevalno privilegirano tkivo. Zaradi uspešnosti presaditve roženice (nad 90%) se ta v svetu opravlja najpogostejše izmed vseh presajevalnih postopkov.

Pridobitev dajalskih roženic je v večini evropskih držav preprosta, saj so sprejele stališče Evropskega sveta iz leta 1978 »opting out« (pristanek se predpostavlja ob odsotnosti izrecne prepovedi) (5).

V Sloveniji zakon žal ni tako ugoden, kadidatov za PK je iz leta v leto več, primernih dajalcev pa še vedno premalo.

Literatura

1. Thoft R A, Boruchof S A. Keratoplasty. In: Smolin G Thoft R A eds. The cornea 2th ed. Boston/Toronto: Little, Brown and company, 1987: 543–59.
2. Čupak K et al. History of keratoplasty. In: Henč-Petrinović L, Gabrič N, Čupak K eds. Corneal disease, keratoplasty and eye banking techniques. Umag: Proceedings, 1994: 2–17.
3. American academy of Ophthalmology. Penetrating Keratoplasty. External Disease and Cornea. San Francisco: 1992–1993: 237–59.
4. Waltman R S. Penetrating keratoplasty. In: Waltman R S Keates R H eds. Surgery of the New York: Churchill Livingstone, 1988: 193–216.
5. Baumgartner I. Eye Banking. In: Henč-Petrinović L, Gabrič N, Čupak K eds. Corneal disease, keratoplasty and eye banking techniques. Umag: Proceedings, 1994: 18–32.
6. Gabrič N et al. When and how to start corneal transplantatnion – challenges and problems. In: Henč-Petrinović L, Gabrič N, Čupak K eds. Corneal disease, keratoplasty and eve banking techniques. Umag: Proceedings, 1994: 106–40.
7. Pfeifer V. Triple procedure. In: Henč-Petrinović L, Gabrič N, Čupak K eds. Corneal disease, keratoplasty and eye banking techniques. Umag: Proceedings, 1994: 226–31.

Stanovska tribuna

AKTUALNOSTI ZDRAVNIŠTVA IN ZDRAVSTVA V SLOVENIJI

Izjava Slovenskega zdravniškega društva, sprejeta na javni razpravi dne 11. aprila 1996

Slovenski zdravniki smo presenečeni in zgroženi ob dejstvu, kako malo posluha ima država, ki smo jo vsi skupaj ustvarili, da bi služila blagru svojih državljanov, za nas in za celotne razmere v zdravstvu. Dobro plačana politična »elita« skuša v javnosti ustvariti vtis, da gre ob sedanji stavki zgolj za materialne zahteve nekega ceha, ne pa za resno opozorilo na nevzdržne razmere, v katerih delamo na zelo odgovornem in občutljivem človeškem in družbenem področju. Namesto pripravljenosti na dialog in razreševanje tega ključnega vozlišča se soočamo z demagogijo in političnim mešetarnjenjem, in kar je še huje, z rušenjem zaupanja v naše delo. Ozračje, ki je zaradi takšnega nerazumevanja nastalo, nas sili, da v nedogled branimo in pojasnjujemo najosnovnejše postulate humanitarnega poslanstva, za katerega smo se odločili, namesto da bi se v urejenih razmerah posvetili skrbi za bolnike. Namesto da bi uporabljali znanje, ki smo si ga pridobili s študijem in specializacijami, se moramo ukvarjati z najosnovnejšimi problemi, ki bi morali biti v evropski slovenski družbi že davno urejeni. Vzdušje, ki so ga ustvarili ob stavki Fidesa, je za nas človeško ponižujoče, nevredno demokratične družbe in škodljivo za stroko. Prepričani smo, da smo si z reševanjem življenj in skrbjo za ljudi zaslužili vse kaj drugega kot nezaupanje, dvome in celo žalitve. Povsem neverjetno in boleče je, da nas, prav nas, ki se sleherni dan, včasih tudi sleherni uro svojega dela ukvarjamo z najbolj temeljnimi etičnimi vprašanji, poučujejo o zdravniški etiki. Etika je vgrajena v naše delo in naša življenja.

Slovenski zdravniki že dolga leta opozarjamo na neurejen položaj zdravstva v naši družbi. Slovensko zdravniško društvo in posamezniki iz naših vrst so s strokovno utemeljenimi predlogi posegli in z razlagami neštetokrat zahtevali, da se v dobro vseh razmere uredijo. Zahtevali smo in še zahtevamo prevrednotenje položaja zdravnikov v družbi. Dokazovali smo in še dokazujemo, da to ne bo vplivalo na poslabšanje položaja v drugih poklicih. Ne zahtevamo nobenih privilegijev. Predlagamo in zahtevamo kriterije pameti, znanja, stroke in človeške odgovornosti. Preprosto zahtevamo evropske, že davnaj premišljene in dosežene norme. To so norme zdravja, znanja, humanizma in solidarnosti. Stanje zdravstva v neki družbi, in znotraj tega tudi položaj zdravnika v njej, govori navsezadnje tudi o tem, kako zdrava je ta družba.

Kakor mi samoumevno ponujamo svoje znanje v službo bolnikov, kakor mi v tej službi zahtevamo največjo odgovornost od sebe in v prid vsakemu človeku posebej, tako pričakujemo, da bodo ljudje politike zgolj v službi posameznika in družbe v celoti. Tega dejstva se ti ljudje očitno ne zavedajo. Upamo, da nam ni treba spet in spet dokazovati, da smo storili vse, da bi bila v teh težkih dneh, ki so težki za bolnike in za nas, zavarovana človeška življenja in zdravje pacientov. Brez grenkobe, ki se je ob ravnanju politikov in manjšega dela nerazumevajoče javnosti ni mogoče izogniti, zahtevamo nič več in nič manj kot posluh, razumevanje, dialog in položaj, ki si ga vsakdo zasluži. Tudi zdravniki!

Zato Slovensko zdravniško društvo pričakuje, da bo stavka, ki je vznemirila slovensko javnost in povzročila tako kontroverzne odmeve, ne glede na njen izid, končno pripeljala do resnega, strokovno argumentiranega, človeško in družbeno odprtega dialoga in da bo uredila položaj slovenskih zdravnikov.

Slovensko zdravniško društvo

V Ljubljani, 11. aprila 1996

Nekrologi

PRIM. DR. HERIBERTU STROKOLU V SPOMIN

Aleš Demšar

V petek, 26. januarja, je v neenakem boju, ki ga je že nekaj časa bojeval z zahrbtno boleznijo, podlegel prim. Heribert Strokol, dr. med., specialist splošne, plastične in rekonstruktivne kirurgije, ustanovitelj in dolgoletni predstojnik oddelka za kirurgijo roke, plastično in rekonstruktivno kirurgijo ter opekline, večletni predstojnik skupnih kirurških služb in nosilec zlatega grba celjske občine.

Z njim je kirurška stroka izgubila izjemnega strokovnjaka, celjska bolnišnica in ves zdravniški stan pa zdravnika, kolego, učitelja, velikega človeka in prijatelja, ki je bil svojim bolnikom vedno na razpolago, umirjen in uglajen, vendar odločen, do sodelavcev vedno ljubezniv, do mladih skrben učitelj in do podrejenih brezhibno korekten predstojnik.

Rodil se je 27. 12. 1924 v Budimpešti, osnovno šolo in gimnazijo je obiskoval v Celju, na medicinski fakulteti v Zagrebu je promoviral leta 1953, po opravljenem stažu se je zaposlil v Splošni bolnišnici v Celju, kjer se je posvetil kirurgiji. Specialistični izpit iz kirurgije in travmatologije je opravil v Ljubljani leta 1960. Po usposabljanju iz kirurgije roke v Nemčiji je v celjski bolnišnici ustanovil, razvil in vodil oddelek za plastično kirurgijo in kirurgijo roke in leta 1965 dobil naziv primarij. Nenehna želja po znanju in izpopolnjevanju ga je gnala dalje in leta 1974 je uspešno zaključil še eno specializacijo in si pridobil naziv specialista iz plastične in rekonstruktivne kirurgije.

Pri svojem delu je uvedel številne nove metode v zdravljenju poškodovane roke, posebej pomemben je njegov prispevek pri uvedbi mikrokirurgije v redni operativni program celjske bolnišnice, po njegovi zaslugi je celjska bolnišnica med prvimi dobila sodoben operacijski mikroskop, ki je omogočil mikrokirurško oskrbo poškodovanih živcev, mikrožilno kirurgijo in tehniko mikrovaskularnih režnjev. Med prvimi v Jugoslaviji je uvedel zgodnjo operativno oskrbo opeklin z odstranitvijo uničenega tkiva in takojšnjim prekrivanjem nastalih okvar s prostimi kožnimi transplantati. Svoje delo je zaokrožil z ustanovitvijo enote za delovno in okupacijsko terapijo, s čimer je poskrbel za še uspešnejšo rehabilitacijo bolnikov s poškodbami rok.

Prim. Heribert Strokol je bil strokovnjak, katerega sloves je presegal domače okvire in zaradi njegovega dela je celjska bolnišnica in z njo Celje na tem področju postala znana številnim strokovnjakom doma in na tujem. Zato mu je celjska občinska skupščina za življenjsko delo leta 1993 podelila eno najvišjih občinskih priznanj – zlati celjski grb.

Kljub laskavim ponudbam od drugod je ostal celjski bolnišnici zvest vse do upokojitve, pa še potem je bil vedno pripravljen pomagati z nasveti iz svoje neizmerno bogate zakladnice strokovnega znanja in človeške modrosti.

S kolegom prim. H. Strokolom smo mnogo prezgodaj izgubili nenadomestljivega strokovnjaka, preciznega in izjemno spretnega kirurga, potrpežljivega in darežljivega učitelja, odličnega kolego in velikega prijatelja.

Njegovo ime bo z zlatimi črkami zapisano v zgodovini celjske bolnišnice.

V SPOMIN DOC. DR. MILENI KOCIJANČIČ

Tomaž Lunder

Izgubili smo ugledno predstojnico katedre za dermatovenerologijo, specialistko dermatovenerologinjo doc. dr. Mileno Kocijančič, dr. med., ki nas je zaradi neozdravljive bolezni zapustila le nekaj dni po dopolnjenem 48. letu starosti.

Doc. dr. Milena Kocijančič se je rodila 13. 2. 1948 v Celju. Po končanem študiju na Medicinski fakulteti v Ljubljani leta 1973 in pripravništvu je pričela specializacijo iz dermatovenerologije na Dermatološki kliniki v Ljubljani, kjer je leta 1980 opravila specialistični izpit in se tam tudi zaposlila kot specialist dermatovenerolog. Leta 1988 je bila izvoljena v naziv asistenta za dermatovenerologijo in bila sprejeta na delovno mesto asistentke na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Istega leta je magistrirala z delom s področja etiopatogeneze in zdravljenja aken. Znanstvenoraziskovalno delo je nadaljevala med doktorskim študijem na Medicinski fakulteti v Ljubljani in ga leta 1992 zaključila z zagovorom disertacije »Vpliv 13-cis retinoične kisline na skelet«. Leta 1994 je bila izvoljena v naziv docenta in bila imenovana za predstojnico Katedre za dermatovenerologijo, ki jo je vodila do sedaj. Svoje široko strokovno znanje je razdajala pri predavanjih študentom medicine ter specializantom splošne medicine, z njim je bila vselej pripravljena pomagati kolegom na kliniki. Za nas, svoje mlajše sodelavce, je vedno našla toplo besedo in nam pravilno svetovala pri težjih strokovnih odločitvah.



Strokovna in raziskovalna dejavnost pokojne doc. dr. Milene Kocijančič je obsegala številna področja dermatovenerologije, posebej pa etiopatogenezo in zdravljenje aken, psoriaze, proučevanje delovanja retinoidov, dermatoonkološko problematiko in fizikalno zdravljenje. Plod njenega dela so številni članki, objavljeni v strokovnih revijah doma in v tujini.

Kot aktivna udeleženka na kongresih, simpozijih in strokovnih sestankih je bila vedno deležna pozornosti in pohvale. Na dermatološki kliniki je po predhodnem izpopolnjevanju v tujini uvedla sistemsko in lokalno fotokoterapijo kot novi metodi zdravljenja nekaterih kožnih bolezni ter dermatokirurške posege v okviru diagnostike in zdravljenja. Kot specialist, od leta 1985 pa kot konzultant, je delala s kožnimi bolniki na oddelku, v specialistični ambulanti in dermatokirurški enoti. Vrsto let je vodila oddelek za fizikalno terapijo. K njej so se po pomoč in nasvet zatekali številni bolniki, ki so jo cenili zaradi širokega strokovnega znanja in jo imeli radi zaradi humanosti in topline.

Bila je aktivna članica Slovenskega zdravniškega društva, njegove dermatološke sekcije, kot tudi združenja International Society of Dermatology. Kot članica je zavzeto sodelovala v delu Razširjenega strokovnega kolegija za dermatovenerologijo Slovenije. Zelo je bila dejavna tudi v Društvu psoriatikov. Pri mlajših kolegih je bila priljubljena in spoštovana kot mentorica številnim pripravnikom, sekundarijem in specializantom dermatovenerologije.

Pokojna predstojnica doc. dr. Kocijančičeva je bila izredno delavna, zelo redna in vestna, sodelavci smo jo spoštovali zaradi njene odkritosrčnosti. Imela je zelo veliko življenjske energije, izreden pogum in trdno voljo, s katero nam je tudi v času neozdravljive bolezni do zadnjega nesebično pomagala s svojimi izkušnjami in znanjem.

Ugledno in spoštovano predstojnico bomo ohranili v trajnem spominu.

Medikohistorična rubrika

DR. FRAN GÖSTL, PSIHIATER IN KULTURNIK VELIKE ŠIRINE

Ob 130. obletnici rojstva

Zvonka Zupanič-Slavec

Redko se utegnemo ozreti nazaj, obuditi spomine, primerjati življenje, znanje, stroko nekdaj in danes. Naloga zgodovinarjev je, da sledimo stvarjem, dogodkom, osebnostim, beležimo nova spoznanja, jih arhiviramo in z zgodovinsko metodologijo ter časovno distanco interpretiramo. Jubileji nas zavezujejo, da analiziramo obdobja, mejnike v življenju kake osebnosti, njihovo vlogo in pomen v določenem prostoru in času.



Sl. 1. Portret dr. Frana Göstla
(ljubeznivo posodil sin, arhitekt Pavel Göstl).

Vesela sem spoznanja, da se v medicinskih krogih prebujata zavest o pomenu lastne preteklosti, da se vse bolj zavedamo dejstva, da je veda brez zgodovine kot človek brez spomina, če parafraziram Vladimira Pavšiča. Mnogi posamezniki iz naših vrst so vredni pozornosti spričo njihove dediščine, vredni truda, namenjenega spoznavanju njihovega življenja in dela. Najboljše priložnosti so gotovo jubileji.

Imena dr. Frana Göstla, zdravnika-psihiatra, publicista, pisatelja in kulturnika v najširšem pomenu besede, zdravniki ne poznamo prav dobro. 130 let nas loči od njegovega rojstva. Doc. I. Prijatelj skrbno zbira imena slovenskih zdravnikov, ki so se borili proti alkoholizmu. Pri svojem delu je večkrat naletel na ime Frana Göstla in postal pozoren. Na Prvih Pintarjevih dnevih v letu 1994 (srečanje zgodovinarjev medicine Alpe-Jadran) ga je predstavil v glavnem z biografskimi potezami in po zdravniški plati. Sin dr. Frana Göstla,



Sl. 2. Literarni klub na Dunaju v letih 1896/97. Od leve proti desni stoje: Fran Govekar, Anton Majaron, Oton Župančič, Ivan Škerjanec, Ivan Cankar; sede od leve proti desni: Fran Vidic, Fran Göstl, Ferdo Jančar, Fran Eller.

Pavel Göstl, pa nas je opozoril na bogato kulturno delovanje svojega očeta. Njemu se moram zahvaliti za pobudo, da slavljenju 130 let po rojstvu namenjam naslednje vrstice.

Če hočemo Frana Göstla postaviti v prostor in čas, ga osvetlimo z osnovnimi podatki iz njegovega življenja. Navajata jih Primorski Slovenski biografski leksikon in Enciklopedija Slovenije; v slednji je letnica rojstva žal napak zapisana – namesto 1864 piše 1865. Rodil se je v Gradcu poštnemu uradniku Franu Göstlu, mati pa je bila hči imenitnega ljubljanskega trgovca Franca Ksaverja Souvana. Franov ded je večinoma živel na Dunaju in bil poročen z Antonijo Fellner, sestro soproge dr. Janeza Bleiweisa. Franc Ksaver Souvan star. je bil zaveden Slovenec. Na Šelenburgovi ulici (današnji Slovenski cesti) v Ljubljani je zgradil dvorano za prireditve slovenske čitalnice. V njej se je v drugi polovici 19. st. zbiralo napredno slovensko meščanstvo. V isti hiši je tudi živel po službeni premestitvi iz Gradca Franov oče z družino. Tako je dr. Göstl rasel v pristnem slovenskem okolju.

Na dunajsko medicinsko fakulteto se je vpisal leta 1883. S prihodom na Dunaj se je včlanil v Dijaško društvo Slovenija. Društvo je predstavljalo središče takratnih slovenskih študentov na Dunaju, družili pa so se tudi z drugimi slovanskimi društvi. V Göstlovem dunajskem obdobju je društvu predsedoval Matija Murko, poznejši priznani slavist. Strokovnemu delu srečanj je vedno sledil družabni; to je Slovence, daleč od domačega ognjišča, trdno povezovalo. V takratnih dunajskih kulturnih krogih se niso shajali le neznani ljudje. Göstla srečujemo z Ivanom Cankarjem, Franom Govekarjem, Otonom Župančičem in Franom Ellerjem. Bogato kulturno življenje prestolnice ob Donavi je Göstlu ponujalo obilo priložnosti, da se je seznanjal z gledališčem in glasbo. Redno je spremljal vse predstave. Da pa bi kanček te kulture posređoval Slovincem, je redno pisal v takratne časopise Slovenski narod, Vesno, Slovenijo, tržaško Edinost in Ljubljanski zvon. Tolikšna publicistična dejavnost je bogatila domači narod, Göstlu pa seveda jemala precej časa; zato ni čudno, da ga med promoviranci najdemo šele leta 1893. Tudi specializacijo je opravljal v središču avstro-ogrske monarhije.

Izbral je psihiatrijo na kliniki prof. Wagnerja von Jauregga. Nekaj časa je bil tudi njegov asistent, nato je služboval v privatnem sanatoriju dr. Pokornyja v dunajskem predmestju Leinzu.

Na Dunaju je Fran Göstl ostal polnih 23 let. Ni torej čudno, da je o tistem času spisal toliko zanimivega. V svojih spominih piše, da je imelo društvo Slovenija prostore nad kavarno Karlove Vary blizu rotovža. Kavarnar je naročal slovenske časopise, v takratno kavarniško življenje pa so obvezno spadali še biljard, šah, domino in karte. Med zanimivimi srečanji omenja Göstl praznovanje 70-letnice Frana Miklošiča in vsakoletne koncerte. Društvo je bilo prijateljsko povezano s hrvaškim akademskim društvom Zvonimir in srbskim Zora. Prirejali so literarne večere in leta 1884 ustanovili literarni odsek. Na bralnih večerih so kritično ocenjevali strokovne prispevke, iz visokošolskega študija in literarne prve. Najprej je kritik podal pisno oceno, nato se je razvila debata.

MISTERIJ DUŠE

Poljudni pregled psihiatrije

Spisal

Dr. Fran Göstl

primarij - vodja

zavoda za umobolne v Ljubljani

Sentjakobska knjižnica v Ljubljani



V LJUBLJANI 1924

NATISNILA IN ZALOŽILA
ZVEZNA TISKARNA IN KNJIGARNA

Sl. 3. Naslovnica knjige *Misterij duše*.

Po odhodu z Dunaja in nadaljevanju psihiatričnega dela v Deželni blaznici kranjski na Studencu Göstl ni imel več toliko časa za objavljane člankov s kulturnega področja. Mesto predstojnika umobolnice (prevzel ga je 10. 1. 1907) in vse delo, povezano z njim, ga je popolnoma zaposlilo. Že po treh letih je ugledni psihiater odšel na drugo delovno mesto. Novo zgrajena umobolnica v Šempetru pri Novi Gorici (1910) je potrebovala predstojnika – primarija. Odločil se je za ponujeno mu službo. V tem obdobju je pri Göstlu prevladoval zdravnik nad publicistom. V Gorici se je strokovno zelo angažiral. Leta 1923 je organiziral kongres avstrijskih psihiatrov, oglašal pa se tudi s članki, večinoma iz psihiatrije in alkoholizma. Objavil je okoli 150 člankov, deset v Zdravniškem vestniku, pet v Liječniškem vjesniku, najverjetneje pa tudi v tedniku Wiener medizinische Wochenschrift. Skratka, dr. Fran Göstl je bil med slovenskimi zdravniki eden tistih, ki so veliko naredili za zdravstveno opismenjevanje in prosvetljevanje slovenskega naroda. Leta 1924 je v knjižni obliki izdal poljuden pregled psihiatrije. Naslovil ga je *Misterij duše*. V njem je na zelo nazoren in razumljiv način razložil različna bolezenska stanja duha. Tudi v tem delu čutimo bogato izrazno moč peresa Frana Göstla, izredno sposobnost metaforičnega izražanja in vnašanja svojega širokega

znanja v psihiatrijo. Tako Misterij duše uvaža z zgledi duševne abnormnosti iz mitološkega sveta in pravi:

Občo pozornost in sočutje so zbuvali vedno oni nesrečniki, katere je zadela najhujša bolezen, da se jim je omračilo spoznanje in otemnila razsodba. Saj je razum najvažnejši in najiminentnejši pojav človeškega bistva, ono kar ga razločuje in povzdiguje nad živali. Pesniki in zgodovinopisci starega veka pripovedujejo nam o različnih blaznikih. – Ko je pred Trojo padel slavljani junak Abilej, tedaj sta se vrta poveljnika Odisej in Ajant, Telemonov sin, pogajala za njegovo krasno bojno opravo. Ko jo je priznala razsodba vodji Odiseju, vplivali sta jeza in sram tako na ponosnega Ajanta, da je zblaznel. Zasljepljen od boginje Atene je dujal po noči v svoji besnosti v čredi ovac, misleč, da mori vojake svojega tekmeca, a streznuvši se, usmrtil je osramočen samega sebe. – Oresta, ki je boteč maščevati uboj svojega očeta, umoril lastno mater prešestnico, preganjale so Erinije, dokler se ga ne usmili Apolon in ga ne pošlje v Tavrido, da se očisti pregrebe in ozdravi. – Akadski kralj Likaon domneval si je, da je izpremenjen v volkodlaka. – Biblija nam pripoveduje, kako se je polastila otožnost kralja Savla, da ga je le igra Davidova zopet razvedrila; pripoveduje nam o babilonskem kralju Nebukadnezarju, kako si je domišljeval, da je izpremenjen v žival ter jedel travo in se vedel po živalski.



Sl. 4. Ob posvetitvi kapele doma za ostarele (Jožefišče) na Taboru v Ljubljani. Na sliki so z leve proti desni v prvi vrsti 3. dr. Vinko Gregorič, 4. dr. Alfred Šerko, 5. ljubljanski škof Gregorij Rožman, 7. dr. Fran Göstl (ljubeznivo poklonil arhitekt Pavel Göstl).

Kakor blaznost, tako je bila tudi simulacija blaznosti znana že v starem veku. Da bi se izognil trojanski vojni, za katero sta ga hotela pridobiti Diomed in Palamed, blinil se je Odisej umobolnega, upregel konja in vola v drevo in oral ž njima po pečinah. Palamed pa je spoznal njegovo lokavost ter položil pred uprego malega Telemaka. Da ne bi rnil sina, izognil se je oču, s tem pa se je izdal ter se je moral udeležiti vojne...

Zaradi soške fronte in prve svetovne vojne so goriško umobolnico preselili v Kromčrži na Moravsko. Z njimi je kot begunec moral tudi dr. Fran Göstl. Spremenjena meja med Italijo in Slovenijo je nekdanjo domačo umobolnico naredila za italijansko. Začasna selitev zavoda iz Kromčrži je predvidevala pot v Sieno, tja pa zavedni Slovenec dr. Göstl ni hotel iti. Vrnil se je v Ljubljano, preboleval travmo begunstva, izgubo vsega imetja in službe. Leta 1919 je dobil mesto šefa-primarija v Bolnišnici za duševne bolezni na Poljanskem nasipu in tam dočakal leta 1934 zaslužni pokoj. Beograjska kontrola mu ni priznala več kot 35-letne delovne dobe, službovanja v privatnih sanatorijih v Klosterneuburgu in Leinzu pri Dunaju. Da bi si delno izboljšal skromne dohodke, je spet pogosteje objavljajl svoje prispevke, spomine, najpogosteje v Kroniki slovenskih mest. Lotil se je tudi obširne avtobiografije, ki pa ni nikoli v celoti izšla. Rokopis zajema sedem zvezkov. Prvega je

naslovlil Srečna mlada leta; v njem opisuje svoje otroštvo v hiši deda Franca Ksaverja Souvana in šolanje v gimnaziji. Dva zvezka je posvetil življenju na Dunaju, dobi študija in prve službe. Četrti obravnava nastop službe na Studencu; dobil jo je zaradi spora med psihiatri na začetku stoletja, namesto izpraznjenega mesta dr. Robide. V naslednjih dveh opisuje službo v goriški umobolnici do začetka vojne z Italijo ter begunski čas na Moravskem. Zadnji opisuje leta službovanja v Ljubljani, v bolnišnici za duševno bolne, nekdanji prisilni delavnici, obširneje pa tudi prikazuje leto ravnateljstva v Splošni bolnišnici in dogajanja v zdravstvu v takratni Jugoslaviji. Žal po njegovi smrti 28. januarja leta 1945 čas ni bil naklonjen objavi takšnega dela. V izvlečkih pa je že »očče sam marsikaj objavil«, razmišlja njegov sin Pavle.

Literatura

1. Prijatelj A. Fran Göstl in Franc Derganc star., zdravnika in pisatelja. In: Zupanič-Slavec Z. Med medicino in literaturo. Zbornik 1. Pintarjevih dnevov. Ljubljana: Inštitut za zgodovino medicine Medicinske fakultete, 1994: 171–9.
2. Poslanstvo slovenskega zdravnika. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 1965: 167–9.
3. Prijatelj A. Dr. Fran Göstl. Primorski Slovenski biografski leksikon. Gorica: Mohorjeva družba, 1993: 603–3.
4. Göstl F. Misterij duše. Poljudni pregled psihiatrije. Ljubljana: Zvezna tiskarna in knjigarna, 1924: 5–6.

Mednarodno sodelovanje

ZASEDANJE ODBORA ZA BIOETIKO (CDBI) SVETA EVROPE Strasbourg, 26. 2.–1. 3. 1996

Vojko Flis

Zasedanje je kot običajno potekalo v palači Sveta Evrope v Strasbourgu od 26. 2.–1. 3. 1996. Toda tokratno srečanje Odbora za bioetiko Sveta Evrope (CDBI) se je pričelo neobičajno, s pozdravnimi govori nekaterih visokih uradnikov Sveta Evrope. Govorniki so poudarili pomembnost nastajajoče Evropske listine o človekovih pravicah na področju biologije in medicine, hkrati pa so tudi opozorili, da Svet Evrope pričakuje, da bo končna inačica listine naposled izglasovana prav na pričujočem zasedanju. V opozorilu je bilo čutili kar veliko mero pritiska, ki ni bil čisto neupravičen, saj listina nastaja že nekaj let in včasih se brezplodne razprave o eni sami besedi, vezniku ali celotnem členu vlečejo čez nekaj dni (mesecev, let). Na drugi strani je bilo v opozorilu čutili tudi veliko mero zaskrbljenosti, ali bo listina z nekaterimi kočljivimi členi sploh sprejemljiva za poslance evropskega parlamenta in ali bo ob morebitnem nadaljnjem zavlačevanju sploh sprejeta. Nesprejete listine bi imele hude posledice. Gre namreč za prvo mednarodno konvencijo takšne vrste, ki jo vsi nestrpnost pričakujejo (tudi Svetovna zdravstvena organizacija še nima podobnega dokumenta) in ki naj bi bila za države podpisnice zavezujoča, pri čemer pa še vedno obstajajo med poslanci evropskega parlamenta in člani CDBI nekatera huda neresena nasprotja. Dodatno jabolko spora je bilo tudi nenehno širjenje listine, ki se je samo med dvema sestankoma razširila iz 32 na 36 členov (brez preambule), ob tem da obstajajo jasna nagnjenja k še dodatnim širitvam.

Eno zelo vročih področij predstavljajo poskusi za zarodkih. Razprave o tej temi so vzele polne tri dneve zasedanja in po nekaj krepkih ur preostalih dveh dnevov. Omenjeno področje obravnava novi 17. člen konvencije (žal celotnega osnutka besedila konvencije še ni mogoče predstaviti, ker je listina trenutno označena z oznako »raba omejena«, kar pomeni prepoved javnega objavljanja besedila kot celote). Pri obravnavanju te vroče teme ni prišlo do nasprotij zgolj med CDBI in poslanci Evropskega parla-

menta, temveč smo se na dva tabora razdelili tudi člani CDBI. En del je zagovarjal popolno prepoved raziskav na zarodkih, druga polovica pa je izhajala iz naslednjega načelnega etičnega stališča: če so dovoljene tehnike zunajtelesne oploditve, potem mora biti poskrbljeno, da ne bo prišlo do vnosa in vgnezdjenja zarodka, ki bi imel kakršnekoli hibe. Takšnega jamstva pa brez raziskav ni mogoče dati. Raziskavam na zarodkih se torej ni mogoče popolnoma izogniti. Tudi novi osnutek slovenskega Zakona o oploditvi z zdravstveno pomočjo ne predvideva popolne prepovedi vseh raziskav. Pri razpravah o ustreznih členih Evropske listine o človekovih pravicah na področju biologije in medicine je bilo dodatno najprej treba ločiti med raziskavami »in vitro« in »in vivo«. Večina članov CDBI je bila načelno proti vsem raziskavam »in vivo«, saj to namreč pomeni raziskovati zarodek v noseči materi. Besedo »in vivo« smo tako že na samem začetku izločili.

V tekstu so tako ostale samo raziskave »in vitro«. Nekateri so želeli popolno prepoved tudi na tem področju, a v podporo svoji zamisli pri glasovanju niso dobili potrebne večine. Tako so nekatere udeleženke predlagale salomonsko rešitev: dovoljene naj bi bile zgolj raziskave na že obstoječih zamrznjenih zarodkih, ki jih je na svetu izredno veliko (natančna številka ni znana). Na na novo nastalih zarodkih naj bi bile vse raziskave prepovedane. Slednje stališče je izredno radikalno, saj preprečuje raziskovanje številnih genetskih bolezni. Poleg tega je takšno stališče protislovno, kajti preprečuje raziskave v najbolj začetnem obdobju nastajanja človeškega bitja, ko bi morebiti številne prirojene bolezni lahko popolnoma ozdravili, medtem ko so podobne raziskave potencialno dovoljene takoj, ko je otrok rojen. Poglejmo si to na primeru juvenilnega diabetesa. Na zarodkih ne bi smeli raziskovati, ali je mogoče stanje (bolezen) popraviti, hkrati pa je dovoljeno genetsko vplivanje (z namenom, da bi diabetes ozdravili) na otroke z juvenilnim diabetesom. Podobnih primerov bi našli še več.

Med razpravo so se v nasprotju s proceduralnim dogovorom dodatno vnašali tudi vedno novi in novi predlogi, kar je močno oviralo delo. Nemška delegacija je tako zahtevala, da naj se za IVF (zunajtelesno oploditev) vedno uporabi samo tisto število oplojenih jajčec, ki je za zanositev nujno potrebno, četudi je bilo vsem razloženo, da je težko določiti zelo natančno število nujno potrebnih oplojenih jajčec, ki bodo zadostovala za zanositev (tudi osnutek slovenskega Zakona o oploditvi z zdravstveno pomočjo predvideva, da se lahko v telo ženske v enem postopku vnesejo največ trije zgodnji zarodki). Pojavilo se je tudi vprašanje, ali je torej dovoljeno shranjevanje zarodke za morebitno kasnejšo nosečnost. Pa vprašanje, ali je treba ločevati med zarodkom, ki še ni star 14 dni, in zarodkom po tem obdobju. Po 14 dnevih je zarodek namreč že sposoben za vgnezdjenje v maternico (po osnutku slovenskega Zakona o oploditvi z zdravstveno pomočjo ni mogoče zunajtelesno razvijanje zarodka, starejšega od 14 dni). Dodatno se je postavilo vprašanje, kaj storiti z zamrznjenimi zarodki, ki se jim genetski starši odpovedo: so na njih raziskave dovoljene? In naprej: je dovoljeno sprožiti nosečnost z zarodkom, ki je bil pred tem izpostavljen raziskavam? Takšnih vprašanj je moč postaviti brez števila. Gre namreč za področje, kjer se prepletajo številni psihološki, socialni, etični, religiozni in znanstveni problemi. Dovolj zgovoren je podatek, da je po celodnevni razpravi o že pripravljenem predlogu besedila (samo o njem naj bi se glasovalo) nastalo šest novih, zelo različnih predlogov. Glasovanje je bilo tako prestavljeno na naslednji dan.

Preostali, krajši del prvega dneva je bil namenjen razpravam o novem 16. členu. Omenjeni člen govori o pristanku tistih oseb na medicinske raziskave, ki običajno niso pravno poslovno sposobne. Gre za duševno bolne in mladoletnike. Predlog besedila omenjenega člena je bil dobro pripravljen in v primerjavi s prejšnjo različico istega člena močno razširjen. Ob manjših, a zato nič manj časovno zahtevnih razpravah okoli formulacije posameznih besed, sintakse in besednega vrstnega reda se je razprava sukala predvsem okoli vprašanja, ali lahko oseba, ki ima določenega skrbnika, mimo njegove volje in mimo volje vseh ostalih vpletenih strani odkloni sodelovanje v raziskavi. Po dolgih razpravah je bilo

sprejeto mnenje, da je takšna odklonitev vedno zavezujoča za skrbnika in za raziskovalca. Člen ta dan ni bil dan na glasovanje. Drugi dan zasedanja smo nadaljevali z razpravami o 16. členu. Člen ni doživel bistvenih vsebinskih sprememb in je bil končno z dvetretjinsko večino izglasovan. Po glasovanju se je pričela razprava o novem 18. členu, ki obravnava darovanje oziroma odvzem organov živih dajalcev. Člen je med razpravo doživil in tudi doživel številne spremembe. Težišče razprav se je sprva vrtelo okoli definicije organa in tkiva. Do enoumne razmejitve med obema pojmom nismo prišli. V besedilu člena ostaja tako zgolj beseda organ (zaenkrat), ki v omenjeni konvenciji zajema tudi vsa tkiva, razen krvi, jajčec, semenčic in spolnih organov. Pravnoposlovno nesposobnost za časa življenja načelno nikoli ne bi smeli odvzeti organov. Pojavilo se je vprašanje, kako ravnati v primeru odvzema kostnega mozga in kako v primeru, ko naj bi šlo za medicinsko nujnost znotraj družine?

Kljub različnim pomislekom je obveljalo mnenje, da naj ta majhna skupina ljudi za časa življenja ne bi bila vključena med potencialne darovalce organov. Posebna pozornost naj bi bila v konvenciji posvečena tudi varnosti ostalih dajalcev. Dokončne rešitve in glasovanje pa so bili znova preloženi na enega naslednjih dnevo. Preostali del dneva je bil posvečen ponovni razpravi o 17. členu (poskusi na zarodkih). Ni bilo videti, da bo dosežen konsenz. Večkrat se je glasovalo o različnih inačicah omenjenega člena, a nobena ni dobila potrebne dvetretjinske večine (glasovalna procedura je bila razložena šele pozno zvečer na ta dan, in ne pred glasovanjem!). Končno je bila v poznih večernih urah (zasedanja so trajala od devete ure zjutraj do sedme zvečer) z dvomljivo večino izglasovana (17 glasov za, 11 proti, 4 vzdržani) ne najbolj posrečena inačica. Le-ta namreč vse dovoljuje in vse prepoveduje. Novi 17. člen naj bi se glasil takole:

«Kjer zakon dopušča raziskave na zarodkih, mora biti zagotovljena njihova zadostna zaščita.

Tvorba človeških zarodkov za raziskave je prepovedana.»

Tretji delovni dan se je pričel z živahno razpravo o tem, ali je bil 17. člen resnično sprejet z dvetretjinsko večino. Če štejemo tudi vzdržane glasove, je šlo zgolj za navadno večino. A četudi vzdržanih glasov ne štejemo (torej 17 proti 11), je do dvetretjinske večine manjkalo en glas. Nekateri so sodili, da ta glas ni pomemben, in da naj se glasovanje šteje kot izglasovano s (skorajda) dvetretjinsko večino. Drugi so sodili, da problema ni mogoče kar tako pomesti pod preprogo. Kaj če bi bil položaj obrnjen? Ali bi se sedanjí preglasovalci v vlogi preglasovanih dali odpraviti s preprosto trditvijo, da gre le za en malenkosten glas? Ker predsedujoča nastale zadrege ni znala sama rešiti, so na pomoč poklicali visoko uradnico Sveta Evrope gospo Kellaby. Le-ta je na začetku svojega tokratnega govora znova povedala, da gre za zelo pomembno listino, na kateri bodo sloneli številni bodoči medicinski in raziskovalni protokoli. Nepodpisane listine ne bodo mogle sodelovati v projektih Evropske skupnosti. Zato je svetovala, da naj se v primerih, ko ni soglasja članic o vsebini kakšnega člena, ta iz konvencije raje izbriše. Sporno področje naj se prepusti razlagi v posebnih protokolih ali zakonodaji posameznih držav. Takšna procedura je bila predlagana zaradi tega, ker čaka konvencijo še dolga pot. Ko bo delovna verzija končana, jo čaka pretes v evropskem parlamentu. Če bo tam izglasovana, jo morajo države članice še podpisati in nato še ratificirati. Zaradi takšne procedure ni zaželeno, da konvencija morebiti vsebuje določena, za nekatere povsem nesprejemljiva (vsebinsko) osnovna načela.

V zvezi z glasovanjem pa tudi dodatna pojasnila visoke uradnice Sveta Evrope zagate niso rešila. Dokončna odločitev je bila preložena, 17. člen pa se zaradi premajhne večine ni štel kot izglasovan. Nato bi se bila morala nadaljevati razprava o 18. členu, vendar je bila znova preložena, kajti francoska delegacija je predložila poponoma novo inačico. Ker ni bilo hkratnega angleškega prevoda, tudi razprave ni bilo.

Tako se je pričela razprava o celotnem IV. poglavju listine. Poglavje govori o človeškem genomu in obsega člene od 12.–14. Razprava o 12. členu je bila v primerjavi s tistim, kar je sledilo,

precej nezahtevna. Dvanajsti člen govori o tem, da je mogoče genetske teste, ki služijo napovedovanju bolezni ali odkrivanju nosilcev genov, odgovornih za nastanek bolezni, opravljati le v medicinske namene. V ozadju je namreč bojazen, da bi lahko na osnovi genetskih testov prišlo do različnih zlorab (izbor delovnega mesta, odklanjanje zavarovanj ipd.). Člen je zato dobil dodatek, ki govori, da je pred vsakim genetskim testiranjem potrebno genetsko svetovanje. 12. člen je bil potlej izglasovan.

Švicarska delegacija je dodatno predlagala, da naj na začetku celotnega četrtega poglavja stoji poseben člen, ki naj govori o tem, da tako ali drugače ugotovljene genetske razlike ne smejo biti osnova za kakršnokoli razlikovanje ali diskriminacijo (v tem kontekstu genetsko). Po dolgih razpravah, ki so bile predvsem formalne narave (razpravljalo se je o tem, kje je mesto takšni splošni formulaciji – namreč v preambuli ali na začetku četrtega poglavja), je bil švicarski predlog praktično soglasno sprejet. Besedilo bo izoblikovano kasneje.

Pri trinajstem členu so se vse razprave ustavile ob enem najtrših orehov zasedanja. Člen naj bi namreč preprečeval neupravičeno rabo in širjenje podatkov, zbranih z genetskim testiranjem, hkrati pa naj bi v izjemnih primerih (določanje očetovstva, kazenski pregon) dovoljeval vpogled vanje. Razprave so bile neskončne in so se brez zaključka vlekale daleč v večer. Nekateri so se spraševali, v čem so genetske preiskave drugačne od ostalih medicinskih preiskav in zakaj naj bi zanje veljal poseben režim. Drugi so posebnost genetskih preiskav zagovarjali s posebnostjo genoma in genom primerjali z računalniškimi programi. Nekateri so zaradi številnih nasprotij med delegacijami glede omenjenega vprašanja celo predlagali izbris 13. člena v celoti. Prevladalo je mnenje, da listina mora dajati splošna obvezujoča navodila in da je potreben člen, v katerem bo izrecno predpisana zelo restriktivna raba podatkov genetskih testov. Takšen člen naj bi predvsem preprečil izsiljeno posredovanje podatkov zavarovalnicam in genetsko testiranje zaradi izsiljevanja morebitnega delodajalca. Trinajsti člen bo torej ostal, oblikovanje besedila pa je bilo prepuščeno preostalima dvema dnevoma. V kratkem premoru je bil sprejet tudi predlog latvijske delegacije, da naj se četrtemu poglavju doda člen, ki prepoveduje izbor spola z namensko selekcijo (takšno določilo pozna tudi osnutek slovenskega Zakona o oploditvi z zdravstveno pomočjo).

Dan se je končal z razpravo o 14. členu. Razprave o tem členu so se ozko navezovale na tiste, ki so tekale okoli 17. člena. Štirinajsti člen naj bi namreč prepovedoval spreminjanje genoma na spolnih celicah v zdravstvene namene, dovoljeval pa bi raziskave na istih celicah. Toda to bi pomenilo, da dovoljuje tudi tvorbo zarodkov za raziskave. Če namreč v raziskovalne namene spremenimo genom semenčici (ali jajčecu), lahko kratko- in dolgoročni vpliv sprememb opazujemo samo na zarodku. Ker pa zarodek, kjer je bil genom spremenjen v raziskovalne namene, ne more (ne sme) biti uporabljen za nidacijo v maternico, gre za očitno tvorbo zarodkov v raziskovalne namene.

Četrti delovni dan se je jutranji del zasedanja pričel s ponovnimi razpravami o 14. členu. Razprave so trajale ves dopoldan. Bistvenega napredka ni bilo. Vrteli smo se v začaranem krogu, iz katerega ni bilo videti izhoda. Razpravljalci so razpravljali znova in znova o stvareh, ki smo jih že zdavnaj dorekli in o katerih smo celo že glasovali. Malo pred poldnevom sta ostala na mizi dva predloga: španski in francoski. Španski je bil dejansko kombinacija finskega, španskega in še nekaterih drugih predlogov. Sestavljen je bil iz treh odstavkov. Prvi odstavek je govoril o tem, da so spremembe genoma spolnih celic dovoljene le v preventivne, diagnostične in terapevtske namene. Drugi del je prepovedoval spremembe genoma, kjer bi lahko prišlo do prenosa lastnosti na potomce. Tretji pa je dovoljeval zdravljenje (na primer kemoterapija), kjer se morebiti (nenamenoma) lahko spremeni tudi genom spolnih celic. Francozi so formulirali podoben predlog, ki pa je nekoliko restriktivnejši glede raziskav in glede posegov v dednino. Nemška delegacija, ki je pri razpravah o 14. členu delovala zelo zaviralno, se je v odmoru pogodila s Španci. Španci naj bi umaknili svoj predlog, Nemci bi

bili nato pripravljeni glasovati za francoskega. Španci so svoj predlog resnično umaknili, Nemci pa so bili nato pri glasovanju (vse ostale delegacije so glasovale za preostali francoski predlog) edini proti. Še več, zahtevali so, da se člen kljub močni večinski podpori (30 glasov za, eden vzdržan, eden proti) ne sprejme, ker se morajo posvetovati s svojo vlado. Praktično so zahtevali pravico veta.

Takšno ravnanje je sprožilo val hudih uradnih protestov. Švicarska delegacija je uradno zagrozila celo z odhodom, saj je menila, da delegacije ob takšnem načinu dela v Strasbourgu zgolj zapravljajo čas in denar. Enakega mnenja so bile tudi številne druge delegacije. A predsedujoča je kljub temu popustila. Svojo odločitev je utemeljila z dejstvom, da imajo v Nemčiji izjemno strogo zakonodajo, urejajočo raziskave na zarodkih. Nemška listina o zaščiti zarodkov predvideva namreč zaporno kazen do petih let za vse, ki bi umetno spreminjali dedno zasnovo človeških spolnih celic (ali zarodkov). Sprejem zelo liberalne formulacije 14. člena bi zagotovo pomenil odhod nemške delegacije in ogrozil nastajanje konvencije (osnutek slovenskega Zakona o oploditvi z zdravstveno pomočjo v določenih primerih dovoljuje namenske spremembe genoma spolnih celic!). Tako omenjeni člen ni bil sprejet in se bo o njem ponovno razpravljalo na junijskem sestanku.

Predsedujoča je nato razpravo preusmerila na navidežno lažjo tematiko. Razpravljali naj bi bili o novem 11. b členu, členu, ki naj bi govoril o preprečitvi izbiranja spola. Toda ta člen se je izkazal za enako spornega kot 14. člen. Delegati se niso mogli zediniti niti o tem, ali naj prepoved izbire spola velja za vse znane metode ali samo za medicinske. Znotraj medicinskih pa ni bilo moč najti enotnosti, ali naj prepoved velja samo za metode in vitro, znotraj metod in vitro pa za vse postopke ali zgolj za genetske postopke. Mnogi delegati so opozarjali, da naj se prepoved omeji zgolj na metode in vitro, sicer bo člen skozi stranska vrata pripeljal v konvencijo razprave o abortusu, kar bi dejansko pomenilo pokop konvencije (že ob samem začetku nastajanja listine je bilo namreč sklenjeno, da v listini ne bo določil o abortusu in evtanaziji). Ker so se razprave tudi tukaj znašle v slepi ulici, smo prešli na razprave o dodatku k 12. členu (dodatek je v bistvu smo dodatni odstavek). Dodatek k 12. členu bi naj zamenjal trinajsti člen. Ta dodatek bi naj omejil razpolaganje z rezultati genetskih testov. Znova smo se znašli v viharju številnih dodatnih amandmajev in neskončnih razprav. Nekateri so želeli razpolaganje s podatki razčleniti na pridobivanje podatkov, posredovanje podatkov in rabo podatkov. Lastniku podatkov (preiskovancu) naj bi dodatek k 12. členu omejil pravice na vseh treh področjih. To so opravičevali z dejstvom, da zavarovalnice in delodajalci preiskovanca pogosto-krat prisilijo v privolitev testiranja. Toda hkrati so pozabili, da takšna zahteva grobo krši avtonomijo posameznika in številne druge konvencije, kjer je jasno zapisano, kdo je lastnik takšnih podatkov in kdo lahko z njimi brez omejitev razpolaga. To je lahko samo preiskovanec. Toda tudi tukaj se je ponovila zgodba iz prejšnjih dni: razprave so obtičale v slepi ulici.

Vmes smo izvedeli, da bo ponovno zasedanje CDBI od 4.–6. VI. 1996 v Strasbourgu. Hkrati so visoki uradniki Sveta Evrope povedali, da bo v primeru, če konvencija (le-ta nastaja že pet let in pol) do konca leta ne bo sprejeta, prišlo do velikega medijskega pritiska na Svet Evrope in CDBI. Povedali so tudi, da gre za eno zadnjih temeljnih listin Sveta Evrope, ki še ni izoblikovana. Ob tem podatku, verjetno pa tudi zaradi stalnih nerazumljivih obstrukcij nekaterih članic, še posebej na tokratnem zasedanju, je dr. Michael Abrahms, član ožjega odbora CDBI, napovedal svoj odstop in upokojitev v drugi polovici leta 1996. Dan se je znova zavlekel v pozni večer in na koncu smo izvedeli, da bo na posebnem simpoziju o problematiki zarodkov (od 18.–19. XII. 1996 v Strasbourgu) Svet Evrope načeloma kril stroške nacionalnim članom CDBI (za vsako državo enemu).

Zadnji delovni dan (1. 3. 1996) je zaradi nujne odsotnosti predsedujoča J. Nieuwenkamp prepustila vodenje zasedanja J. Michaudu. Dogovorili smo se, da bomo zamujeno skušali popraviti z razpravljanjem o samo tistih členih, kjer ni bistvenih ugovorov

nobene izmed delegacij. Tako so bili ta dan izglasovani členi od 20.–36. z izjemo 24. in 34. člena. Trideseti člen, ki govori o splošnih določbah, pa je bil sprejet le načelno, saj je angleška delegacija (ob široki podpori ostalih delegacij) zahtevala, da se v ta člen vnese tudi določilo, da naj se bodoča konvencija samodejno revidira vsakih pet let. Zahtevo so upravičeno utemeljevali z dejstvom, da znanost napreduje tako hitro, da je čisto možno, da pravna določila na tako občutljivem področju zaradi tega hitro zastarevajo. Ker je nekaj delegacij že zapustilo zasedanje, je bilo glasovanje o angleškem predlogu preloženo na junijski sestanek. S tem pa je bilo tokratno zasedanje CDBI tudi zaključeno.

POVZETEK POROČILA IN PRIPOROČILA

evropskega posvetovanja o etičnih merilih skrbi
za duševno zdravje azilantov, beguncev in
razseljencev

Zeist, Nizozemska, 12.–14. oktober 1995

Anica Mikuš-Kos

Sodelovala sem na sestanku Evropske posvetovalne skupine Svetovne zdravstvene organizacije, ki je razpravljala o etičnih standardih skrbi za duševno zdravje iskalcev azila, beguncev in razseljenih oseb. Sestanek je bil oktobra 1995 na Nizozemskem v okviru nizozemske organizacije Pharos, ki je bila v istem letu imenovana za Kolaborativni center Svetovne zdravstvene organizacije za varovanje zdravja beguncev in etničnih manjšin.

Med sklepe sestanka sodi tudi dogovor, da se bodo Poročilo in priporočila, katerega smo izdelali na posvetu, posredovali nacionalnim vladnim telesom, medicinskim učnim ustanovam, zdravstvenim zavodom, pomembnim za varovanje zdravja beguncev, in drugim relevantnim institucijam. V skladu s tem dogovorom vam pošiljam kopijo dokumenta in vas prosim, da ga posredujete tistim, za katere je pomemben.

Uvod

Na zadnjem evropskem posvetovanju svetovne skupine za zdravstveni položaj beguncev in žrtev organiziranega nasilja leta 1993 v Londonu v Veliki Britaniji (ki je obravnavalo zdravstvene posledice organiziranega nasilja pri otrocih) kakor tudi na drugih evropskih in mednarodnih srečanjih zdravstvenega osebja, ki skrbi za žrtve organiziranega nasilja, so prišli v ospredje medicinsko-etični vidiki v zvezi z oskrbo azilantov, beguncev in razseljencev. Etična vprašanja so se pojavila glede raziskav, nujenja in razporeditve zdravstvene pomoči ter drugih tem.

Da bi našla odgovore na ta vprašanja, je svetovalna skupina za zdravstveni položaj beguncev in žrtev organiziranega nasilja, ki jo je ustanovil Urad za Evropo SZO leta 1989, pripravila evropsko posvetovanje o etičnih merilih skrbi za duševno zdravje azilantov, beguncev in razseljencev. Posvetovanje je bilo od 12. do 14. oktobra 1995 v Zeistu na Nizozemskem.

Ena od pokroviteljic posvetovanja je bila SZO/Euro, gostiteljica pa je bila Fundacija za varovanje zdravja beguncev Pharos.

Namen posvetovanja je bil – v skladu z 38. ciljem (zdravje in etika) politike SZO »Zdravje za vse« – da bi izoblikovali priporočila tistim, ki sodelujejo pri načrtovanju politike, ter za raziskovalce in zdravstvene delavce, ki imajo na skrbi duševno zdravje beguncev, azilantov in razseljencev. Ta priporočila zadevajo etična merila tako za raziskave z azilanti, begunci in razseljenci, kot tudi za skrb za njihovo duševno zdravje, temeljijo pa na razpravi za okroglo

mizo, ki je obravnavala literaturo na to temo ter izkušnje pri oskrbi teh ljudi in pri raziskavah.

Na posvetovanju je bil narejen prvi korak k izoblikovanju priporočil za etična načela skrbi za duševno zdravje azilantov, beguncev in razseljencev. Treba je poudariti, da so ta priporočila dodatek k načelom v zvezi z zdravjem, ki so zapisana v splošni Deklaraciji človekovih pravic, Konvenciji ZN o človekovih pravicah, poročilih komisije ZN za človekove pravice, priporočilih Evropskega sveta in resoluciji, ki jo je sprejela generalna skupščina ZN ter obravnava zaščito duševno bolnih in večjo skrb za duševno zdravje.

Zapisnik s posvetovanja bosta objavila organizacija Pharos in *Kraljevi tropski inštitut* (Royal Tropical Institute) na Nizozemskem in jih razposlala po vsem svetu.

Skrb za duševno zdravje azilantov, beguncev in razseljencev in etika

Osnovna etična načela so štiri: dolžnost delati dobro, ne škodovati, spoštovati neodvisnosti in pravičnosti. Pri uporabi teh načel pri skrbi za duševno zdravje in raziskavah na azilantih, beguncih in razseljencih – vsi štejejo za žrtve organiziranega nasilja – se je treba zavedati, da so ti ljudje že po definiciji rizična skupina. Njihovo zaupanje v sočloveka, tudi v zdravstveno osebje, je bilo pogosto izdano. Povrh vsega pa se begunci in razseljenci večinoma znajdejo v položaju, ko so odvisni od drugih, zlasti v begunskih taboriščih in sprejemnih centrih takoj po prihodu v novo okolje. Na splošno pripadajo zelo ranljivi socialni skupini ali pa so iz drugačnega družbeno-kulturnega okolja kot ljudje, ki skrbijo zanje in delajo raziskave. Ranljivost, odvisnost in etnične razlike zahtevajo spoštovanje do njihove kulture in položaja in tem bolj se je treba držati načel zdravstvene etike glede zdravstvene oskrbe in raziskav.

Nudenje pomoči

Nudenje pomoči v vseh oblikah si mora prizadevati za obnovo zaupanja in neodvisnosti azilantov, beguncev in razseljencev. Različni specialisti in zdravstveno osebje, med drugim psihiatri, psihologi, socialni delavci, bolniške sestre in splošni zdravniki, pa tudi laiki, sodelujejo pri skrbi za duševno zdravje azilantov, beguncev in razseljencev.

Ugotovljeno je, da je večina t. i. duševnih težav azilantov, beguncev in razseljencev psihosocialne narave in da je povezana s kršitvami človekovih pravic, izkoreninjenostjo, akulturacijo in socialno marginalizacijo. Veliko posegov, ki so namenjeni reševanju in preprečevanju teh problemov, se zato imenuje psihosocialni projekti. S poudarjanjem psihosocialnih vidikov skrbi za duševno zdravje poleg drugih zdravstvenih vidikov priznavamo, da mnogih problemov teh skupin ni mogoče rešiti samo z zdravniškimi posegi. Zato je potreben interdisciplinarni pristop.

Posebna skrb velja dostopnosti zdravstvene oskrbe za vse obravnavane skupine. Eno od priporočil delovne skupine za zdravstvene posledice organiziranega nasilja, ki se je sestala leta 1986 v Veldhovenu na Nizozemskem, in ki ga je sprejela tudi SZO, je bilo, da naj bi se preučilo izvajanje zakonov, ki zagotavljajo nepristranskost glede dostopnosti zdravniških storitev za žrtve organiziranega nasilja. Vseeno je bilo opaziti prav nasprotna gibanja v politiki različnih držav, zlasti kar zadeva azilante in razseljence.

Splošna dostopnost zdravstvene oskrbe je ena od temeljnih človekovih pravic po vsem svetu. Zato bi bilo treba, naj bodo okoliščine takšne ali drugačne, zagotoviti pogoje, ki so potrebni, da bodo obravnavane skupine dobile primerno psihosocialno in zdravstveno pomoč. Neenaka porazdelitev skrbi za duševno zdravje azilantov, beguncev in razseljencev v različnih delih sveta je pomemben etični problem.

Neodvisnost, osveščeni pristanek ter druga etična načela

Osveščeni pristanek je splošno etično načelo, ki temelji na spoštovanju človekove neodvisnosti. Vendar ko gre za azilante, begunce in razseljence, zahteva dolgotrajni proces pridobivanja pristanka v nekaterih okoliščinah posebne napore. Treba je pretehtati naslednje:

– V nekaterih okoliščinah, še zlasti v državah, kjer divja vojna, in v begunskih taboriščih, je včasih izredno težko dobiti pristanek za kakršenkoli poseg. V takih okoliščinah je včasih pridobivanje pristanka proces, pri katerem prizadeti dobijo informacije, ko so pripravljeni zaupati svoje težave zdravstvenemu osebju in so sposobni informacije tudi »predelati«. Zelo pomembno je, da je v tem procesu vedno zagotovljena zaupnost podatkov in varnost ljudi, ki jih to zadeva.

– Da bi komu omogočili, da se bo odločil v svojo korist, morajo informacije, ki mu jih posredujemo z namenom, da bi dobili pristanek za poseg, upoštevati, iz kakšnega kulturnega okolja ta oseba prihaja.

– Po drugi strani pa bi zahteva po pristanku, zlasti v pisni obliki, lahko škodila verodostojnosti zdravstvenega osebjia v primerih, ko to osebe deluje kot predstavnik oblasti.

Zdravstvene pomoči azilantom, beguncem in razseljencem ne nudi samo član zdravstvenega osebjia kot posameznik, temveč tudi večje skupine ljudi, npr. v oblikah pomoči, ki temeljijo na skupinskem delu. Ko oblikujemo etična merila, moramo upoštevati tudi to.

Včasih so velike razlike med tem, kar je najboljši za tiste, ki potrebujejo pomoč, in pomočjo, ki jo nudijo vlade in dobrodelne ustanove. Večkrat so odločitve o pomoči in njeni porazdelitvi bolj odvisne od javnega mnenja in volilnih interesov kot od dejanskih potreb ciljnih skupin.

V mnogih kriznih situacijah, s katerimi se sooča zdravstveno osebje, težave ne nastajajo, ker se ne bi zavedali etičnih meril, temveč je ta merila včasih težko upoštevati. Položaj se lahko hudo poslabša v primerih poklicne ali socialne izoliranosti. V takih primerih je zdravstveno osebje včasih hudo preobremenjeno, kar skupaj z vojno in krizo lahko povzroči popolno izčrpanost. To pa seveda lahko negativno vpliva na nudenje pomoči.

Etika in raziskave

Pri določanju prednosti glede razdelitve sredstev za učinkovito zdravstveno oskrbo se vlade držav, mednarodne organizacije in nevladne organizacije velikokrat opirajo na rezultate raziskav s tega področja. Zato so raziskovalci še posebej odgovorni, da priskrbijo tem organizacijam ustrezne podatke, ki temeljijo na znanstveno in etično neoporečnih raziskavah.

V razvitih območjih in državah sveta opravljajo določeno funkcijo pri nadzorovanju raziskovalnih projektov etične komisije. Toda te se včasih ne zavedajo specifičnih problemov azilantov, beguncev in razseljencev ter etičnih dilem, ki se s tem v zvezi pojavljajo. V drugih območjih in državah, kjer potekajo politični ali vojni spopadi ali kjer infrastruktura še ni popolnoma razvita, pogosto ni mehanizmov, ki bi varovali pred zlorabo raziskovalnih dejavnosti. V teh območjih in državah lahko raziskovalci opravljajo svoje delo, ne da bi jim bilo treba predložiti prošnjo komisiji, kot jo morajo doma.

Priporočila

Glede na to, da azilanti, begunci in razseljenci, ki so žrtve organiziranega nasilja, potrebujejo posebno skrb in da so potrebni posebni naporji za uporabo etičnih načel pri skrbi za duševno zdravje, so udeleženci evropskega posvetovanja priporočili uradu za Evropo SZO, članicam SZO, raziskovalcem in osebju, ki skrbijo za duševno zdravje, naslednje:

1. Priporočila o etičnih načelih je treba razposlati vsem vladnim in nevladnim telesom, organizacijam in poklicnim zvezam, institucijam za usposabljanje in šolanje kadrov ter terenskim delavcem.
2. Vladne in nevladne dobrodelne agencije v državah bi morale zagotoviti pravičnost pri razporejanju in razdeljevanju sredstev, namenjenih skrbi za duševno zdravje azilantov, beguncev in razseljencev v različnih delih sveta.
3. Upoštevati je treba pravice in interese beguncev pred in med vsakim projektom, ki je namenjen pomoči ali raziskavam, prikazovanju oseb v javnih občilih in pri drugih ukrepih.

4. Zaradi psihosocialne narave mnogih duševnih težav azilantov, beguncev in razseljencev bi bilo treba pri zdravljenju in raziskavah uporabljati interdisciplinarni pristop.

5. S šolanjem in usposabljanjem bi bilo treba osvęščati zdravstvene delavce o etičnih merilih glede skrbi za duševno zdravje azilantov, beguncev in razseljencev.

6. Da bi begunci, azilanti in razseljenci lahko dali pristanek, jim mora osebje, ki skrbi za njihovo duševno zdravje, razložiti njihovo diagnozo, namen, metodo, predvideno trajanje in koristi predlaganega posega, jim povedati za alternative, sploh tiste manj neprijetne, za morebitne bolečine in nevšečnosti, tveganja in stranske učinke predlaganega posega in možnosti za nego po posegu. Razumljivo obveščanje pomeni, da bodo podatki dani na podlagi zaupanja med dajalcem pomoči in bolnikom ali klientom, razumevanje njegovega sociokulturnega okolja in njegovih dejanskih življenjskih razmer.

7. Pri pomoči azilantom, beguncem in razseljencem je treba določiti prednosti na podlagi ocene potreb. Posvetovati se je treba z domačimi strokovnjaki in vodjami skupnosti.

8. V kriznih in zlasti v vojnih razmerah je nujno, da poskrbimo ne samo za dobro počutje tistih, ki pomoč prejemajo, temveč tudi tistih, ki jo nudijo. To pomeni, da je treba, če hočemo preprečiti stres in izčrpanost osebja, poskrbeti za sistem pomoči na individualni, skupinski in organizacijski ravni.

9. Zdravstveno osebje, ki pomaga azilantom, beguncem in razseljencem v območjih oboroženih spopadov in v državah, kjer se dogajajo hude kršitve človekovih pravic, pogosto tudi samo veliko tvega. Včasih ga sodno preganjajo, ker izrazi svoje mnenje glede zdravstva in etike, medtem ko opravlja svoje delo. Zato je treba dati spodbudo državnim in mednarodnim vladnim telesom, npr. agencijam ZN za človekove pravice in SZO, nevladnim organizacijam in zdravniškim združenjem, da bodo podprle in razvile mehanizme za zaščito zdravstvenega osebja, ki je v nevarnosti zaradi svojega poklicnega udejstvovanja.

10. Da bi bila etično upravičena, mora raziskava med begunci, azilanti in razseljenci izpolnjevati normalne pogoje za vsak raziskovalni projekt s poskusi na ljudeh. Toda ker so te skupine odvisne in rizične z mnogo vidikov, morajo raziskovalci upoštevati naslednje:

- Zagotoviti je treba, da bo ciljna skupina v končni fazi imela korist od rezultatov raziskave, zato je treba oceniti potrebe, preden se oblikuje protokol za raziskavo.

- Raziskovalne postopke in rezultate je treba oceniti na koncu vsake faze raziskovalnega procesa.

- Pri oblikovanju raziskave morajo raziskovalci upoštevati tveganje, da pride do ponovne travmatizacije.

- Da bi zmanjšali tveganje, da bo prišlo do ponovne travmatizacije, je potrebna možnost za hitro pomoč in nego po posegu v primeru, da bi imeli raziskovalni postopki škodljive učinke na bolnikovo zdravje.

- Raziskovalna telesa bi morala razmisliti o podpori nadaljnjim znanstvenim študijam o splošni uporabnosti načel zdravniške etike, zlasti glede pristanka, in o možnih nasprotjih med načeli različnih kultur.

11. V državah, kjer telesa za etično presojo že obstajajo, jim je treba naročiti, naj se posvetujejo z ustreznimi strokovnjaki, ko gre za raziskave, v katerih bi sodelovali azilanti, begunci in razseljenci.

12. SZO bi morala podpirati razvoj etičnih komisij za raziskave v državah, kjer takih teles še ni.

13. Ustanoviti bi bilo treba komisijo v okviru SZO (lahko bi tudi SZO ustanovila samostojno komisijo), ki bi opazovala kršenja etičnih meril pri raziskovalnih dejavnostih v območjih sveta, kjer etičnih komisij ni ali pa ne morejo učinkovito delovati. Ta komisija bi sprejemala pritožbe glede kršitev meril zdravniške etike pri raziskovalnih dejavnostih, v katerih sodelujejo azilanti, begunci in razseljenci, te kršitve oceniti, dokumentirati in objaviti.

Strokovno izpopolnjevanje

SEMINAR O PROSTOVOLJNEM DELU V BOLNIŠNICAH IN SOCIALNIH ZAVODIH

Ljubljana, 2.–3. februar 1996

Marija Vegelj-Pirc

Organizatorji seminarja: Združenje Slovenska fundacija, Urad WHO pri Ministrstvu za zdravstvo in Inštitut RS za rehabilitacijo so želeli predstaviti osnovna znanja o organizaciji prostovoljnega dela v bolnišnicah in socialnih zavodih, omogočiti razpravo o možnostih razvijanja tega dela pri nas in podati nekatere izkušnje z delom prostovoljcev.

Namen seminarja je bil v celoti dosežen, saj je 70 udeležencev različnih zdravstvenih poklicev zavzeto sodelovalo in po razpravah v skupinah sprejelo pobudo za pospešeno uvajanje prostovoljnega dela.

Direktorica urada WHO dr. Nina Mazi je pobudo toplo pozdravila in poudarila, da je treba prostovoljno delo institucionalizirati. Tudi pri Svetovni zdravstveni organizaciji je ustanovljen prostovoljni fond za materialno in humano pomoč.

V uvodnem predavanju je predsednica Združenja Slovenska fundacija prim. dr. Anica Mikuš-Kos predstavila možnosti sodelovanja prostovoljcev v zavodih. Osnovna načela prostovoljstva je dopolnila s prikazom delovanja prostovoljcev v Univerzitetni kliniki v Bruslju in z opisom pravilnikov delovanja in vedenja prostovoljcev.

Velike bolnišnice v evropskih državah vključujejo prostovoljce kot pomočnike. Njihova prisotnost izboljšuje delovanje ustanove in kakovost življenja bolnikov. Prostovoljci izvajajo drobne storitve in »mehke« dejavnosti, za katere bolnišnični sistemi nimajo dovolj posluha, časa, denarja. Pogoj za delovanje je udeležba na predpisanih izobraževalnih tečajih. Izbrani prostovoljci so nekaj tednov na poskusnem delu, nato pa sklene bolnišnica z njimi dogovor. Prostovoljec je torej oseba, ki prostovoljno ponudi svoje storitve, delo in čas bolnišnici. Opravlja različne naloge pod vodstvom in nadzorom bolniškega osebja. Pripravljen je za izvajanje posredne in neposredne pomoči bolnikom, ki je dopolnilo strokovnim storitvam in ni medicinskega značaja v ožjem pomenu besede. Prostovoljec mora biti čustveno trden in telesno sposoben za opravljanje zaupanih nalog, mora imeti željo pomagati, mora sprejeti etiko in disciplino bolnišnice, mora biti povezan z ljudmi v bolnišnici, mora biti čist, pošten in ponosen na svoje delo.

Predavateljica je opozorila, da je uvajanje prostovoljnega dela v zdravstvene ustanove občutljiv proces, v katerem so možni številni zapleti. Zaradi tega je potrebna dobra organizacija in sprotno reševanje problemov.

Majda Šlajmer-Japelj, višja medicinska sestra in sociologinja, je v predavanju Zdravstvena nega in prostovoljci opozorila na pomembnost celovite in humane oskrbe, pri čemer lahko prostovoljci koristno sodelujejo.

Dr. Mateja Kožuh-Novak je govorila o vlogi nevladnih organizacij in prostovoljcev pri promociji zdravja. Poudarila je pomembnost sodelovanja in nekatere dejavnosti podrobneje opisala, kot npr. promocijo zdravja na podeželju in gibanje za sprejem ljudem prijaznega tobačnega zakona, kjer poleg institucij sodelujejo tudi prostovoljci in društva.

Posebej zanimive so bile predstavitve nekaterih modelov vključevanja prostovoljcev v zdravstvene in socialne zavode.

Prim. dr. Iztok Jakša je pod naslovom Laična psihoterapevtska pomoč kronično bolnemu otroku opisal delo prostovoljcev na Pediatrični kliniki, ki je bilo organizirano že leta 1974. Kot prostovoljci so sodelovali študentje medicine, psihologije in Višje šole za socialno delo. Poudaril je Hipokratovo misel: »Pomembno je vedeti, kdo je bolan, ne pa kakšno bolezen ima.«

Prostovoljka Vida Zabrc je predstavila prostovoljno delo na Onkološkem inštitutu za bolnice z rakom dojke. Izvajajo ga ženske, ki so tudi same že prestale zdravljenje te bolezni, so dobro rehabilitirane in za delo pod nadzorstvom posebej usposobljene. Delo poteka redno že od leta 1984 in se je razširilo tudi v druge bolnišnice, kjer izvajajo operacije dojke. Prostovoljke so v okviru Društva onkoloških bolnikov Slovenije združene v svojo sekcijo Pot k okrevalju in vključene tudi v mednarodno organizacijo Reach to Recovery pri UICC s sedežem v Ženevi. Prostovoljka nudi praktične nasvete, knjižico in začasno protezo. Prostovoljka je bila prepričljiva v svoji zavzetosti in odprtosti do sočloveka, ko je med drugim povedala: »To delamo zato, da lahko s svojo prisotnostjo pokažemo bolnici, da je življenje z rakom še možno, da je lahko tudi produktivno in lepo. Zato smo v večini dežel po vsem svetu lepo sprejete tudi pri zdravstvenih delavcih. Prepričali so se, da nikoli ne govorimo o medicinskih vprašanjih in se nikoli ne vmešavamo v odnos med zdravnikom in bolnico.«

Danica Matjanec, dipl. soc. del., je opisala prostovoljno delo v Domu upokoencev »Danice Vogrinec« v Mariboru, kjer so prostovoljnemu delu na široko odprli vrata in svojim varovancem polepšali bivanje. Uspešno delujejo tedenske skupine starih za samopomoč v tesni povezanosti s srednjo in mlado generacijo. Že od leta 1988 se v prostovoljno delo uspešno vključujejo tudi dijaki srednjih šol. Prostovoljce v domu dobivajo tudi prek sodelovanja z mariborsko Karitas.

Oba dneva seminarja je poleg predavanj potekalo tudi delo v manjših skupinah. Udeleženci so razpravljali o številnih vprašanjih, kot so: pridobivanje in izbiranje prostovoljcev, opis in nadzor njihovih del, priprava in izobraževanje prostovoljcev za delo, njihove obveznosti in pravice, kot tudi zavodove. Delo so zaključili z razpravo o pripravi projekta za vključevanje prostovoljcev v naše bolnišnice in zavode.

Udeleženci seminarja so si bili v zaključkih enotni, da je treba prostovoljno delo ustrezno promovirati, da bi pridobilo »ceno« in ugled, ter si prizadevati z ustreznimi programi za postopno uvajanje v bolnišnice in zavode. Treba bo oblikovati zloženko, ki bo predstavila in opredelila prostovoljno delo ter vlogo prostovoljca v bolnišnicah.

Zdravniki bi morali pri tem dejavno sodelovati, zato naj velja za vse kot vabilo in spodbuda moto Slovenske fundacije:

»Dobro je biti pomemben,
pomembnejše je biti – dober!«

SEMINAR O ZDRAVLJENJU KARDIOVASKULARNIH BOLEZNI Z ZDRAVILI (European Heart House, Sophia Antipolis, Francija; 23.–25. 11. 1995)

Nina Vene-Klun

V novembru 1995 sem obiskala tridnevni seminar o novostih v zdravljenju kardiovaskularnih bolezni z zdravili. Seminar je organiziralo Evropsko kardiološko združenje v okviru tekočega strokovnega izpopolnjevanja. Predavanja so potekala v novi, sodobno opremljeni stavbi združenja nedaleč od Azurne obale. Število udeležencev je bilo za sproščeno razpravo ravno pravi in so prihajali iz domala vseh evropskih držav. Seminar so vodili priznani strokovnjaki z raziskovalnega področja in klinične uporabe zdravil, ki jih je izbralo združenje. V predavanjih smo obravnavali šest največjih skupin zdravil:

Prva tema je bila posvečena diuretikom, ki v klinični praksi ostajajo zdravilo izbora za zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja,

nja, kljub pomanjkanju raziskav o njihovem vplivu na umrljivost. Predavatelji so poudarili pomen sočasne uporabe zaviralcev konvertaze angiotenzina, s katerimi zmanjšamo neugodno aktivacijo renin-angiotenzinskega sistema, ki jo povzroča diuretična terapija. Na ta način lahko preprečujemo tudi škodljivo hipokaliemijo. Sicer so nam za preprečevanje hipokaliemije ob diuretični terapiji priporočili predvsem sočasno uporabo diuretikov, ki shranjujejo kalij. Koristnost takšne kombinacije naj bi bila tudi v istočasnem shranjevanju magnezija in s tem zmanjšanjem možnosti nastanka nevarnih aritmij. Po novejših spoznanjih tudi kombinacija zaviralcev konvertaze in spironolaktone ni več kontraindicirana. Dolgotrajna uporaba zaviralcev angiotenzina zaradi fenomena pobega namreč ne zavre povsem nastajanja aldosterona, zato bi z neposrednimi zaviralci aldosterona morda lahko dosegli dodaten ugodni učinek. Na pojav pobega moramo pomisliti predvsem takrat, ko kljub sočasni uporabi zaviralcev konvertaze in diuretikov nastopi hipokaliemija. Pri teh bolnikih je dovoljena uporaba majhnih odmerkov spironolaktone ob skrbnem nadzorovanju kalija v krvi. Ponovno so priporočili uporabo kombinacije diuretikov predvsem za rezistentno srčno popuščanje, saj je prijemališče zdravil na različnih mestih nefrona in s kombinacijo dosežemo zaporedno inhibicijo nefrona. Uporabo diuretikov za zdravljenje arterijske hipertenzije priporočajo predvsem za starostnike, vendar pa zaradi zmanjšanja škodljivih metaboličnih učinkov v mnogo manjših odmerkih kot doslej.

Digitalis je po mnenju večine predavateljev koristen pri zmernem in hujšem srčnem popuščanju tudi ob sinusnem ritmu, če ob zdravljenju z diuretikom in zaviralcem angiotenzina ne pride do zadostnega zmanjšanja simptomov. Dokazana je njegova hemodinamska učinkovitost in zmanjšanje kliničnih simptomov, določeno nezaupanje pa vliva zaenkrat še neznan vpliv digitalisa na umrljivost. Nova so spoznanja, da je digitalis verjetno učinkovit predvsem zaradi zmanjšanja škodljive simpatične stimulacije, manj pomembno je njegovo pozitivno inotropno delovanje. Intravenska inotropna sredstva (adrenergične amine in fosfodiesterazne inhibitorje) so nesporno priporočili le pri akutnem in reverzibilnem srčnem popuščanju. Čeprav je pri kroničnem srčnem popuščanju njihova uporaba zaradi tahifilaksije in morda tudi povečane umrljivosti vprašljiva, je bila večina mnenja, da se njihovi uporabi, ker zmanjšuje simptome pri napredovalem srčnem popuščanju, ne bo mogoče izogniti.

Največ novosti je prav gotovo na področju zaviralcev konvertaze. Ta zdravila so trenutno indicirana pri vseh oblikah srčnega popuščanja, saj zmanjšujejo simptome, izboljšujejo telesno zmogljivost in zmanjšujejo umrljivost. Upočasnijo napredovanje srčnega popuščanja proti končni odpovedi srca, zmanjšujejo pogostost nenadne srčne smrti, verjetno pa tudi pogostost reinfarkta. Pri asimptomatski sistolični disfunkciji levega prekata odložijo nastanek srčnega popuščanja. Učinkoviti so tudi v zgodnjem obdobju po srčnem infarktu, saj preprečujejo napredujočo dilatacijo in disfunkcijo levega prekata. Kljub ugodnim kliničnim rezultatom mehanizem delovanja zaviralcev konvertaze na srce še ni popolnoma jasn. Ne delujejo kot klasični vazodilatatorji, poleg inhibicije angiotenzina II povzročajo tudi ugoden porast bradikinina in prostaglandinov.

Predavatelji so se dotaknili tudi vprašanja o aspirinu, ki se pogosto uporablja pri koronarnih bolnikih, vendar pa bi bil lahko zaradi zaviranja nastanka prostaglandinov v kombinaciji z ACE inhibitorjem nezaželen. Trenutno potekajo raziskave o delovanju zaviralcev konvertaze na miokard in žilno steno, s katerimi skušajo ugotoviti, ali bi z njihovo uporabo lahko vplivali na naravni potek koronarne bolezni. Istočasno razvijajo zaviralcem konvertaze podobna zdravila – zaviralce receptorjev angiotenzina II. Ta zdravila niso mišljena le kot nadomestilo za uporabo zaviralcev konvertaze, ampak tudi za morebitno uporabo v kombinaciji.

Novost na področju beta adrenergičnih blokatorjev, ki so že našli trdno mesto pri zdravljenju akutnega miokardnega infarkta in ne le po njem, je uporaba teh zdravil pri srčnem popuščanju. Ta (še pred kratkim nesprejemljiva in za enkrat še neuveljavljena indikacija)

temelji na manjšem številu raziskav, ki so jasno pokazale učinkovitost beta blokatorjev pri dilatativni kardiomiopatiji in deloma tudi pri ishemični bolezni srca. Uporabljati je treba zelo nizke odmerke. Prihodnost pri zdravljenju srčnega popuščanja pa bodo verjetno imeli novejši beta blokatorji z dodatnimi vazodilatatornimi lastnostmi.

V predavanjih o kalcijevih antagonistih so predavatelji nekaj več časa posvetili novejšim podatkom o neugodnem delovanju kratko delujočih dihidropiridinov, predvsem nifedipina. S hitro vazodilatacijo lahko namreč nifedipin sproži nezaželeno aktivacijo adrenergičnega sistema s tahikardijo in aktivacijo sistema renin-angiotenzin. Škodljivo delovanje nifedipina je dokazano pri nestabilni angini pectoris in v akutnem obdobju miokardnega infarkta. Predavatelji so kritično ocenili novejšo meta analizo, ki je pripisala nifedipinu in drugim kalcijevim antagonistom povečano umrljivost pri koronarni bolezni na splošno, saj ta po njihovem mnenju ni dosegla zadostne statistične veljave in je vključevala različne skupine bolnikov. Svetovali so uporabo predvsem dolgo delujočih kalcijevih antagonistov.

Glede uporabe nitratov ni mnogo novosti. Še vedno je njihova slabost, ki močno omejuje klinično uporabo, razvoj tolerance, katere mehanizem še ni jasn. Podobno kot doslej priporočajo, da skušamo nastanek tolerance zmanjšati z uporabo prostega intervala med odmerki.

Ob koncu predavanj smo imeli vsak dan, torej trikrat, organizirane tudi delavne skupine, na katerih smo obravnavali angino pectoris, arterijsko hipertenzijo in srčno popuščanje. Na teh pogovorih smo dobili tudi največ praktičnih nasvetov in številne odgovore na vprašanja ob obravnavanju primerov bolnikov iz vsakodnevne klinične prakse. Zanimivo je, da predavatelji mnogokrat niso bili enotnega mnenja, tako da se je razvila živahna razprava. Pri angini pectoris smo najdlj razpravljali o nestabilni obliki, katere zdravljenje je še nedorečeno. V diskusiji je večina zagovarjala uporabo kombinirane antitrombotične terapije (heparin in aspirin). Predavatelji so odsvetovali uporabo nifedipina kot monoterapije (brez beta blokatorjev), saj povečujejo umrljivost. Pri zdravljenju stabilne angine pectoris so nas posebej opozorili na pomen zmanjšanja dejavnikov tveganja, tako s spremenjenim načinom življenja kot z zdravili. Tudi ko se odločamo za zdravljenje arterijske hipertenzije, se moramo zavedati, da je povišani krvni tlak le eden od dejavnikov tveganja za razvoj koronarne bolezni in možganske kapi. Na odločitev o zdravljenju mora vplivati tudi prisotnost drugih dejavnikov tveganja. Pomembno je, da z zdravljenjem enega dejavnika tveganja ne poslabšamo drugih. Zato danes vse več uporabljamo novejša zdravila (kalcijeve antagoniste, zaviralce konvertaze in alfa adrenergične blokatorje), ki naj ne bi imela stranskih škodljivih metaboličnih učinkov, čeprav o njihovi učinkovitosti še nimamo dolgoročnih študij. Pri srčnem popuščanju je največ razprave teklo o že omenjeni uporabi beta adrenergičnih blokatorjev, ki so sicer obetajoča, vendar še ne splošno priporočena terapija. Predavatelji so posebej poudarili, da je umrljivost pri srčnem popuščanju še vedno visoka in je tudi z uporabo novejših zdravil nismo uspeli bistveno zmanjšati.

V množici raziskav o učinkovitosti različnih zdravil pri kardiovaskularni bolezni mi je kratek, a intenziven seminar omogočil dober vpogled v sodobne usmeritve in dileme pri tovrstnem zdravljenju. Obisk seminarja mi je omogočilo Društvo za zdravje srca in ožilja.

Delo SZD

MEDICINA IN PRAVO III – POJASNILNA DOLŽNOST

(Poročilo s predstavitve knjige)

Danica Rotar-Pavlič

Sodelovanje med Zdravniškim društvom Maribor in Pravniškim društvom Maribor je postalo že tradicionalno. Prav tako tudi Zborniki, ki izidejo kot zaključek simpozijev. Udeleženci srečanj (ta bi lahko opredelili kot »mariborske razgovore«) obravnavajo vprašanja v zvezi z delom zdravnika, ki imajo lahko tudi pravne posledice. Tokrat so se osredotočili na zdravnikovo pojasnilno dolžnost.

Predstavitve se je začela s pesmimi Kajetana Koviča in Toneta Kuntnerja, ki jih je recital dramski igralec Peter Trnovšek. Urednika zbornika *Medicina in pravo III – pojasnilna dolžnost*, prim. dr. Jelka Gorišek in dr. Vojko Flis, sta v uvodnem razmišljanju poudarila, da mora zdravnik na prvo mesto vedno postaviti stisko svojega varovanja. »Zdravnik sicer lahko podari veliko svoje energije drugim, ni pa vedno v njegovi moči, da bi bolniku mimo mnenja odločujočega birokratskega aparata omogočil vse sodobne in predvsem uspešne načine zdravljenja. Med najtežjimi so gotovo trenutki, ko mora svojemu bolniku povedati, da sicer obstajajo dobre metode zdravljenja, ki pa jih ni moč uporabiti, ker jih nihče noče plačati. Velikokrat mu mora razložiti, da se v njun odnos in proces zdravljenja vpletajo dejavniki, na katere zdravnik ne more vplivati.«

Po besedah prim. dr. Jelke Gorišek se moramo predvsem znati pogovarjati. Zato je kot moto k svojemu prispevku zapisala besede A. Camusa: »Vedno znova iščemo pogovore z našimi bližnjimi, kajti pogovor je edini most med ljudmi.« Njegovo plemenito misel prevzemajo tisti zdravniki, ki si ne želijo »most kot kamen, kost«, ampak tistega nevidnega, ki je zgrajen iz spoštovanja, znanja, človečnosti in etike, s katerimi mora zdravnik upravičiti bolnikovo zaupanje. Razumeti in biti razumljen, to je postalo po mnenju dr. Goriškove temeljno vodilo medčloveških odnosov tudi v medicini. Sourednika zbornika, mag. Viktor Planinšec, sodnik Vrhovnega sodišča RS, in prof. dr. Šime Ivanjko z mariborske Pravne fakultete, sta o pojasnilni dolžnosti spregovorila s pravne plati. S pravno ureditvijo razmerij med ljudmi v procesu zdravljenja, ki je v knjigi razložena v več poglavjih, se bodo morali dobera seznaniti tudi zdravniki. »Razgledanost in spoštovanje med zdravnikom in bolnikom bosta največ prispevala k izhodu brez tožbarjenja in vzgajanja rentne psihoze, kar se pri nas k sreči še ni preveč razraslo, čeprav se tako radi amerikaniziramo.« Sourednika sta opravičila zadržanost rektorja mariborske univerze, prof. dr. Toplaka, in univerze v Ljubljani, prof. dr. Kralja. Namesto ministrice za pravosodje pa je avtorjem in urednikom ob izidu zbornika čestital mag. Jože Šantavec.

Čestitkam se je pridružil tudi prim. dr. Kurt Kancler, predsednik Zdravniške zbornice Slovenije. »Val tožb, ki jih doživljamo v svetu in pri nas, je zdravnike prisilil k defenzivni medicini (v tujini se izraz že uporablja v primeru, ko zdravnik opravi posamezne medicinske ukrepe le zaradi možnih pravnih posledic). Tudi na mednarodnih srečanjih zdravniki ugotavljajo, da so prisiljeni sprejeti takšen način dela, ki medicinsko dejavnost zelo podraži, po drugi strani pa vodi v absurd, saj se tako rojeva medicina, v kateri se zdravnik najprej zavaruje in se proces dejanskega zdravljenja podreja pravnim normativom.«

Direktor mariborske bolnišnice, dr. Franci Pivec, se je z govorniki strinjal in poudaril, da zdravniki vendarle nikoli ne bodo pozabili na Hipokratovo prisego; res pa je, da se bremena, ki jih nosijo zaradi svoje trojne odgovornosti (moralna, civilnopravna in kazenska), stopnjujejo.

Predstavitve knjige so uredniki in avtorji izkoristili tudi za najavo teme letošnjega simpozija: Zdravnikova odgovornost za uporabo

farmacevtskega produkta. Najprej smo prislunili besedam prof. dr. Antona Dolenca, predsednika Slovenskega zdravniškega društva: »Iz Hipokratove prislege izhaja, da je interes zdravnika izključno v dobro in prid pacientov, saj je prepovedano vsako škodljivo in nevarno početje. V ožjem smislu velja to tudi za predpisovanje zdravil, ki je ena temeljnih pravic zdravnika. Ta na podlagi anamneze, kliničnega pregleda in preiskav ugotovi nprav bolezni (diagnozo) in s farmakodinamičnimi sredstvi poskuša ugodno vplivati na izid bolezni, kar je v dobro pacientu, zdravniku pa v njegov osebni uspeh. Kot posebno poglavje je treba izpostaviti iatrogeno aktivnost, tudi zaradi tega, ker je pacient pogosto (zaradi svojih ali zdravnikovih posebnosti) polipragmatsko usmerjen in obravnavan. Druga nevarnost sodobne civilizacije je t.i. fast food medicina, saj so le redki pacienti, ki pustijo zdravniku in bolezni čas, da bi se ta temeljito pozdravila s čim manjšimi kvarnimi posledicami, kot so kronični potek ter funkcionalna prizadetost organov in tkiv.«

V razpravi (v polni dvorani Slovenskega narodnega gledališča Maribor se je razvila v sproščen pogovor z avtorji) je občinstvo predlagalo nove vsebine, ki bi se jih v prihodnje lahko lotili zdravniki in pravniki. Med številnimi predlogi sta izstopala naslednja: pravni vidiki odnosa »ekonomija – zdravnikova strokovna odločitev« in »medicina – mediji – pravo«.

Kot se za srečanja ob slovenskem kulturnem prazniku spodobi, se je tudi tokratno, ki so ga izvrstno pripravili prizadevni organizatorji iz mariborskega zdravniškega in pravnškega društva, zaključilo s ščepcem kulture in kozarcem rujnega.

Zanimivo je vedeti

KAJ NE SODI K PSIHIATROM?

Jurij Zalokar

Psihiatru se zgodi vse mogoče. Tudi to, da ga oblegajo ljudje, ki sploh niso bolni. Gorje, če jim ne ustreže.

Pride mlad mož, ki noče k vojakom. Želi potrdilo, da je bolan. Kaj pa vam je, se pozanima psihiater. Ne maram imeti opravka s puško, odgovori oni. Toda to ni bolezen, pravi psihiater. Oni pa že vidi, da mu ne kaže dobro in se razjezi: Če mi ne daste potrdila, bom šel na prvi zvonik in z brzostrelko postreljal vse, kar gomazi po cestah!

V knjigi o psihiatriji in psihiatrih piše: ko je bila vietnamska vojna, so nekateri psihiatri izdajali potrdila o nesposobnosti za vojsko za drago plačilo, ne da bi prosilca sploh videli. Ni poročil, da bi bil kak psihiater ali prosilec zaradi tega kaznovan. Država je najbolj srečna s korumpiranci: ti imajo za vedno zavezan jezik in ne bodo nič storili proti njej. Sicer pa so to ljudje uglajenega izraza in lepega nasmeha.

Nekoč je prišel k psihiatru hipi in tožil o tem in onem. Čez dve desetletji je psihiater spet slišal o njem. Bil je višji uradnik, ki so ga predpostavljeni izredno cenili. Do pike natančno je storil vse, kar so zaukazali. Kot hipi je ure dolgo teptal nove kavbojke, da bi postale hipijejske. Kot visok uradnik je hlače vsako jutro sam skrbno zlikal.

Pride gospa in toži, da ima strahotne duševne bolečine. To pa od takrat, ko se je X zaletel v njen avto. Rabi potrdilo za sodišče. Psihiater zve, da hoče tri milijarde odškodnine. Vsa besna odhaja iz ordinacije, ko potrdila ne dobi. O psihiatru potem pripoveduje, da je imel leden pogled.

Pa še drugačen primer. Materi v prometni nesreči umre sin. Vsa potrta gre k mlademu psihiatru. Ta pa, vaje preje opisane gospode, neprevidno vpraša, ali želi kakšno potrdilo za sodišče. Mati ga začuden pogleda in vpraša: Čemu? Kaj mislite, da bom umazala spomin na sina s tem, da se vlačim po sodiščih? Užalil jo je v njeni

tihi bolečini. Prezrl je, da ni ena tistih, ki tržijo denar z izgubo svojcev in nakladajo kamne na njihov grob.

Delavca v usnjarni lug poškropi po obrazu. Zboji se za oči. Naenkrat se mu zdi, da nič več ne vidi. Okulist ne najde nič. Pošljejo ga k psihiatru. Pri njem najde razumevanje za njegovo socialno stisko, ne pa za simulacijo. Simulira naprej. Na poti od psihiatra počasi drsa kot slepec s palico v roki. V tem pripelje tramvaj. Hitro se požene in komaj ga še ujame. Agent zavarovalnice pa vse skupaj snema, skrit izza drevesa.

Mladenčič sedi v zaporu »na smrt bolan«. Zdravniško potrdilo mu odpre vrata na svobodo. Ves srečen plane v sredo napetega in napornega dela.

Nekje živi mož, ki v mladih letih ni hotel na vojsko. Kako je uspel, da je ostal doma, ni znano. V zrelih moških letih pritisne na gumb in po (zanj) »culokafrih« dežujejo bombe in rakete. Spet pritisne na gumb in novo plemo (zanj) »culokafrov in tunguzijcev« popada po tleh. Ni še znano, ali bo kandidat za Nobelovo nagrado za mir. Samo mir je hotel, nič drugega...

Zdravniki v prostem času

18. IATROSSKI

Franci Koglot

Zgodil se nam je tradicionalni 18. IATROSSKI – Posvetovanje športne medicine, združeno s smučarskim tekmovanjem zdravnikov dežel Alpe-Jadran. Prireditve se je udeležilo rekordno število – 190 zdravnikov in stomatologov.

Otvoritveni koktail v diskoteki hotela Špik bodo obžalovali vsi tisti, ki niso prišli.

Kranjska Gora nas je sprejela v čudovitem sončnem vremenu, smučišče na FIS progi v Podkorenu pa nam je pokazalo zobe s poledenelo progo; nekaterim kar usodno.

Smučarski klub Kranjska Gora je postavil zanimivo in dolgo veleslalomsko progo, a pozabil ob startu z vratic sneti opozorilne trakove, tako, da jo je na ta račun drago skupila kolegica Mara Gostinčar, ki pa je kljub poškodovanemu zapestju po drugem startu zasedla odlično 2. mesto.

Med žrtvami poledenele proge je bilo tudi nekaj favoritov – te so na cilju zaman čakali s kuhanim vinom in njim tudi temperamentno spodbujanje simpatične napovedovalke Eve Longyke ni pomagalo.

Ob koktajlu v hotelu Lek so se ob posnetkih tekmovanja razvili živahni strokovni, pa tudi pikri komentarji. Na posvetovanju športne medicine so predavali: asist. mag. dr. Ladko Korošec (Medicinska fakulteta) – Zlo(upo)raba zdravil v športu – doping. Ker so nekateri mogoče iz predavanja izluščili tudi kaj »zase«, je v diskusiji padel predlog, da se drugo leto tudi na IATROSSKI-ju uvede doping kontrola.

Prim. dr. Vanja Vuga, vodja Centra za medicino športa, je predaval o »Patoloških stanjih lokomotorne sistema pri rekreativnih športnikih«. Ženski in moški rekreativci si najpogosteje poškodujejo kolena, odstotkovno pa se je največ pregledanih ukvarjalo s tenisom.

Poškodbe pri deskanju na snegu je obdelal kirurg dr. Matej Andoljšek.

Ugotovitve, da si deskarji, katerih je na vseh smučiščih sveta iz leta v leto več, najpogosteje poškodujejo podlaht oziroma zgornje ude, ne presenečajo. Na drugem mestu pa so poškodbe gležnja. Poškodbe kolenskih vezi pa so v primerjavi z ostalimi smučarji redkeje in lažje.

Zaključek tradicionalne strokovne in rekreativne prireditve je popestril ansambel 12. nasprotje, kurenti in plesalci Kazine.

Nagrade in medalje sta podelila podpredsednik SZD, prim. dr. Kolenc, in pomočnik direktorja generalnega pokrovitelja IATROSSKI – tovarne Lek – g. Šime Oblak.

Posebno priznanje sta dobila najmlajša udeleženka IATROSSKI – Uršula Reš in najstarejši udeleženec – Ladislav Pirc.

Za absolutno najboljši čas pa je poseben memorialni Veselyjev pokal, darilo steklarne iz Rogaške, prejel Rok Čelesnik.

Najboljše iz posameznih kategorij bo organizator prijavil na svetovno prvenstvo zdravnikov, ki bo v Madonni di Campiglio v Italiji. Ob zaključku prireditve je organizacijski odbor IATROSSKI sprejel sklep, da bo tekmovanje drugo leto potekalo na dveh popolnoma ločenih progah.

REZULTATI:

Ženske

Ekipa D

1. Gostinčar Mara	ZD Ljubljana	1:18.82
2. Lušinc Milka	ZD Ljubljana	1:23.36
3. Klinar Majda	ZD Bežigrad	1:34.44

Ekipa C

1. Tekstor Anka	zasebniki	1:17.55
2. Čuk-Rupnik Jasna	ZD Logatec	1:22.97
3. Pavlovčič Staša	INT	1:25.86

Ekipa B

1. Pintar-Hafner Romana	Gorenjska	1:02.74
2. Turk Katarina	ZD Logatec	1:06.65
3. Pintar Tatjana	KRG	1:11.54

Ekipa A

1. Tušar-Rakovec Sandra	Gorenjska	1:05.70
2. Ditner Barbara	Maribor	1:07.37
3. Čelesnik Nina	zasebniki	1:10.10

Moški

Ekipa E

1. Pleško Ciril	Gorenjska	1:15.17
2. Martinčič Tone	ZD Tržič	1:27.42
3. Srakar Franc	ORT	1:34.64

Ekipa D

1. Jereb Matija	zasebniki	1:08.03
2. Pavlovčič Vinko	ORT	1:10.05
3. Markoli Dušan	zasebniki	1:12.69

Ekipa C

1. Zore Janez	ŽZD Ljubljana	1:07.81
2. Gaber Brane	KRG	1:09.57
3. Pirc Igor	ZD Celje	1:09.90

Ekipa B

1. Čelesnik Rok	zasebniki	1:02.11
2. Noč Marko	INT	1:03.48
3. Stritar Albin	KRG	1:05.21

Ekipa A

1. Benedik Janez	KRG	1:02.15
2. Škorjanc Gregor	ZD Kamnik	1:02.23
3. Podnar Simon	IKN	1:03.26

Rezultati – ekipno

rang	ekipa	točke
1.	KRG	130
2.	Gorenjska	128
3.	zasebniki	107
4.	INT	105
5.	Maribor	84
6.	Gorica	75
7.	INF	71
8.	OKUL	61
9.	ONKO	58

Zdravniški vestnik pred 60 leti

ŠTEVILKA 4/1936

Anton Prijatelj

Četrta številka Zdravniškega vestnika – strokovnega glasila zdravništva v Dravski banovini, je izšla 30. aprila 1936. Uredništvo in administracija: dr. R. Neubauer – Golnik.

- Ruptura uteri
dr. Alojz Zalokar
- O radikalni operaciji sinus Highmori kompliciranega z antro-oralno alveolarno fistulo
prim. dr. J. Dermovšek – Maribor
- Vloga holesterina v človeški presnovi in pri holesterinovi pleuritidi
doc. dr. Ivan Matko, dr. Božena Merljak
- Etiologija tuberkuloze
dr. Čičin – Maribor
- Prilog imunobiološkom problemu skrofuloze
dr. Rudolf Čeleda – Djakovo
- Ljubljanska bolnica
Temeljne opazke k prizadevanjem za novo ljubljansko bolnico, staro in novo
dr. Mirko Černič

Ruptura uteri

Pretrganje maternice je ena najtežjih porodnih komplikacij, pri kateri navadno umreta oba, mati in otrok, ali kakor je zapisal dr. Alojz Zalokar, vsak otrok in polovica mater. Je pa tudi kazalec, ki kaže, na kakšni višini se nahaja porodna pomoč v posameznih deželah. Dr. Zalokar je zapisal: *„Dober, temeljito izobražen in pod strogim nadzorstvom stoječ kader babic, zadostno število v porodništvu izobraženih zdravnikov, hitra prometna sredstva in gosto posejane moderne bolnišnice morejo omejiti slučaje pretrganja maternice na prav izredno redkost, ker se da v večini primerov že profilaktično ukreniti vse potrebno, da ne pride do pretrganja maternice. Kjer so porodnice prepuščene samim sebi ali neukim mazačkam, se uporabi strokovna pomoč šele tedaj, ko je že nastopila katastrofa, ko se je maternica že pretrgala. V porodniško visoko kulturnih krajih je ruptura uteri redkost, v porodniško zanemarjenih pokrajinah pa razmeroma pogosta. Trditev, da je pretrganje maternice merilo za stanje porodne pomoči je utoliko pravilna; razven tega pa moramo upoštevati, da je ženstvo nekaterih dežel ali pokrajin več ali manj patološko z ozirom na njegovo sposobnost za porode. Kajti pri onem ženstvu, ki je manj vredno v porodniškem pogledu, se da sicer s pravočasno diagnozo in terapijo običajno preprečiti pretrganje maternice, vendar so težkoče večje.“*

Nato avtor razčlenjuje številke oziroma statistične podatke iz nekaj bolnišnic, tako Ljubljane, Celja, Zagreba in Beograda. Z začudenjem ugotavlja, da je v tistih letih prišlo v Beogradu na 1000 porodov ena pretrgana maternica, v Celju pa na 100 porodov, v Ljubljani pa ena pretrgana maternica na 581, v Zagrebu pa na 344 porodov. Pri tem avtor primerja Ljubljano, Celje in Zagreb s približno enako kulturo. Ugotavlja tudi, da ženske navadno prihajajo v bolnišnico šele tedaj, ko se je maternica že pretrgala.

Temu primerni so tudi rezultati zdravljenja, saj je možnost samo operacija ali šivanje raztrgane maternice ali ekstirpacija. Mortaliteta je bila zelo visoka, saj Zalokar navaja, da je v trinajstih letih umrlo po ekstirpaciji maternice 58% žensk, po šivanju pa 20%. V tistih časih je večina vzrok smrti v primeru pretrganja maternice bil peritonitis. Avtor nekajkrat ponavlja, da je najboljše rešitev pravzaprav preprečevanje s tem, da imajo na terenu dobro izučen babiški naraščaj in temeljito izvežbane mlade zdravnice.

In danes nimamo več babic, malo mladih zdravnikov zna voditi porod. Na srečo pa imamo gosto mrežo porodnišnic. Po mnenju nekaterih celo pregosto. In če se bodo komplikacije porodov povečale? Le kdo bo takrat odgovoren za to?

Nove knjige

PRIKAZ

Zgodovina medicine

Velimir Vulikić: *Oče slovenskega zobozdravstva dr. Jože Rant*. Ljubljana: samozaložba, 1995.

Pričujočo knjigo, ki obsega 317 strani in ima 50 fotografij, je ob 100-letnici jubilejantovega rojstva, 1896, napisal in v samozaložbi izdal leta 1995 prim. dr. Velimir Vulikić, dr. stom., ki je po svoji usmerjenosti in zanimanju znan pisec zgodovine zobozdravstva v Sloveniji. K pisanju sta ga spodbujala asist. mag. Zvonka Zupanič-Slavec, dr. med., vodja Inštituta MF za zgodovino medicine, in prim. Franc Štolfa, dr. stom., iz Celja.

Avtor se v uvodni besedi zahvaljuje vsem za ponudene podatke in slike, predvsem pa poznavalcu življenjske poti svojega očeta Andreju Rantu, dr. stom. in pesniku. Pri pisanju knjige je Vulikić uporabljal med drugim tudi svoj zasebni arhiv, Zgodovinski arhiv Ljubljana, Kroniko Stomatološke klinike, ki jo je spisal prof. dr. Valter Krušič itd. Cena knjige je 4000,00 SIT.

Knjiga je razdeljena v več poglavij:

V svoji Besedi je avtor zapisal: »Delo in življenje profesorja Jožeta Ranta je ena sama zgodovina slovenskega zdravnika; kar ga je naredilo za največjega med velikimi zobozdravniki, pa je njegovo oranje ledine na področju naše sodobne stomatologije».

Prvi del: V tem poglavju avtor opisuje življenjsko pot mladega Jožeta iz Godešiča pri Škofji Loki in poudarja, da je že v rani mladosti spoznal socialne krivice in boj za vsakdanji kruh. Po ljudski šoli je obiskoval gimnazijo v Kranju in Novem mestu, kjer je maturiral. Med šolanjem so ga podpirali starši, sam pa si je pomagal z inštrukcijami in priložnostnimi deli.

Drugi del: Spomladi 1915 je avstro-ogrska oblast dvajsetletne fante poklicala k vojakom. Tako rekoč iz šolskih klopi in jih nagnala na fronto, od koder se več kot tretjina sošolcev ni vrnila. Abiturient Rant je zapisal: »Dobili smo maturitetna spričevala, da smo »reif« za »kanonenfuter« za fronto. »Poslan je bil na soško fronto, kjer je bil leto pozneje ranjen (s šestimi streli in dvakrat prestreljenimi pljuči) in je tako v svojem 20. letu postal vojni invalid.

Tretji del: Po končani vojni se je odločil za študij medicine. Vpisal se je na medicinsko fakulteto v Gradcu, pozneje nadaljeval študij v Zagrebu in na Dunaju, kjer je oktobra leta 1923 promoviral za dr. med. univ. »Ko ne bi bil vojak v prvi vojni, kjer sem bil priča trpljenju ranjencev in bolnikov, ne bi nikoli študiral medicine,« je večkrat dejal dr. Jože. Sicer pa se moramo zavedati, da zdravstveni delavec ni težko postati, težko pa je ostati zdravstveni delavec z vsemi človeškimi vrlinami, ki zahtevajo napore in odrekovanja. Dr. Jože Rant je deloval kot splošni zdravnik v Škofji Loki približno 10 let v veliko zadovoljstvo tamkajšnjih prebivalcev.

Četrti del: V letu 1933 se je preselil iz Škofje Loke v Ljubljano in v nebotičniku z dvema kolegoma zobozdravnikoma odprl zasebno zobno ordinacijo. Zaživel je novo življenje, saj mu je Ljubljana nudila možnost mnogo širše dejavnosti na področju stomatologije. Nezadržna sla ga je gnala pri delu za strokovno izpopolnjevanje in za uvajanje novih metod. Vsak novi koncept na poti razvoja mladega zobozdravstva velja toliko, kolikor pomeni iskanje boljše rešitve za določeni družbeni sistem, pri čemer tveganja (preventivni ukrepi v medicini in stomatologiji) niso nikoli toliko nevarna kot strah pred njimi. Cilj in zadoščenje je dr. Rant videl v svojem delu, dejal je: »Nikdar si nisem želel pri delu bogastva. Mene je zadovoljeval zadovoljni in hvaležni bolnik. To je bilo zame največje bogastvo, pohvala in odlikovanje.»

Peti del: Pod naslovom Nevarna leta Vulikić opisuje bližajočo se drugo svetovno vojno, ki se je že razplamtevala po Evropi in trkala na naše meje. V tem delu knjige je avtor na široko opisal življenje med okupacijo. Zaradi beguncev z Gorenjske in Štajerske se je nenadoma povečalo število brezposelnih zdravnikov. Dr. Rant je poznal velike potrebe po novih zobozdravnikih v Sloveniji. Zato je

organiziral ilegalni zobozdravniški tečaj v Ljubljani. Teoretična predavanja so potekala v Ženski bolnici, praktične vaje pa na Šolski polikliniki v Ljubljani. To delo je za dr. Ranta in sodelavce pomenilo nekako pripravo za bodočo Stomatološko kliniko. Rantovih stališč do OF med okupacijo tudi zapor ni mogel spremeniti. Že med okupacijo pa je večkrat na sestankih OF ponavljal zahtevo, da bi v novi državi morali ustanoviti v ljubljanski bolnišnici stomatološki oddelek.

Šesti del: Pod naslovom Časi velikih dejanj se avtor spominja pionirskih časov po letu 1945. Za naše generacije iz prvih desetletij tega stoletja so slike v knjigi-romanu še toliko več vredne, ker v njih srečujemo znanke in prijatelje med vojno in po njej, in na mične improvizacije ter romantične podvige – prostovoljne preventivne zobozdravstvene akcije, ki jih je vodil profesor Rant – ob rojevanju in rasti sodobnega zobozdravstva v Sloveniji. Prof. dr. Jože Rant je kot ustanovitelj, graditelj Stomatološke klinike ter organizator študija stomatologije pravilno uporabil izjemne priložnosti leta 1945.

Ob svoji vsestranski angažiranosti se ni spuščal v obsežnejše empirične raziskave kot nosilec raziskav, vključeval pa se je kot spodbujevalec in mentor, pozneje pa je prepustil iniciativo mlajšim kolegom in posameznim oddelkom univerzitetne stomatološke klinike. Kot neposredni predstojnik je bil pošten, imel je močno voljo in gorenjsko trmo, ki mu je pomagala pri izvrševanju ciljev. Ob zanimivem branju biografskega romana živo doživljamo rast in oblikovanje profesorjevega značaja zlasti tisti, ki smo z njim sodelovali.

Knjiga Velimirja Vulikića je dragocen prispevek k zgodovini slovenskega zdravstva. Knjiga ima značaj biografskega romana, ki sloni na dogodkih iz prehojene življenjske poti profesorja dr. Jožeta Ranta in zgodovinskih dejstev, ki so odsev takratnih razmer v avstro-ogrski monarhiji, v stari Jugoslaviji, med vojnami in po njej v novi Jugoslaviji. Romanu je v prid, da ga je napisal sam avtor, kar omogoča enoten pristop do vseh poglavij in enak kriterij obdelave posameznih obravnavanih dogodkov ter izstopanje tvornega delovanja profesorja Ranta ob ustanovitvi Stomatološke klinike in Stomatološke fakultete, pozneje pa odseka za stomatologijo Medicinske fakultete v Ljubljani ter v njenem okviru prizadevanje za poenotenje študija stomatologije in nazivov v Sloveniji.

Ivo Antolič

PRIKAZ

Gastroenterologija

F. B. Vicari, Foliguët, M. C. Conroy, A. Lozniewski, J. J. Denis, L. Marchal, M. Jaubert-Collin, S. Forestier, M. Weber: *Comparative in vitro activity of 8 metal salts, lansoprazole and cefotiam against clinical isolates of Helicobacter pylori*. Acta Endoscopica 1995; 25: 275–7.

Avtorji so izhajali iz znanega dejstva, da je medicina od nekdaj za zdravljenje gastritisa uporabljala soli bizmuta, srebra, aluminija in zlata. Kovine imajo tudi znani bakteriostatični učinek, kar velja zlasti za Cu in Ag. Antisekretorna zdravila so ta tradicionalna zdravljenja odrinila in celotno zdravljenje neulkusne dispepsije in ulkusne bolezni se je preusmerilo proti želodčni kislini. Zdravljenje s helikobakterjem pilorusom (Hp) povzročenega gastritisa pa se je usmerilo v večtrno zdravljenje z inhibitorji protonске črpalke + amoksisilin + claritromicin. Toliko avtorji na kratko v uvodu. Primerjalno raziskavo inhibitornega delovanja kovinskih soli, lansoprazola in cefotiam na Hp so opravili po metodi dilucije v agarju ob uporabi 12 kliničnih izolatov Hp.

Rezultati: Minimalne inhibitorne koncentracije, izražene v mg/l, so znašale: Soli bizmuta (citrat) 2–64, bakrov sulfat 4–64, srebrove soli

(nitrati in koloidalno srebro) 0,5–16 (!), aluminijev hidroksid >256, zlati klorid 1–32, amoksicilin 0,5–8 in lansoprazol 0,25–32 mg/l. Ti rezultati prav posebno opozarjajo na soli srebra (najbolj kot nitrati in nekaj manj v koloidalni obliki), ki v delovanju na Hp tekmujejo z lansoprazolom in samo amoksicilin po 6-urnem delovanju prekaša zavorno aktivnost srebrovega nitrata, medtem ko je delovanje koloidalnega pripravka Ag (sestava ni opredeljena) nekaj slabše, pa še vedno močnejše kot enourno delovanje amoksicilina. Zelo pomembna je ugotovitev, da delovanje bizmutovega citrata in aluminijevega hidroksida komaj odstopa od kontrol. Ta »in vitro« rezultat je za Bi-citrat vsekakor presenetljiv, saj je ta substanca doslej štela med tiste, ki pomembno zdravijo po Hp povzročeni gastritis in tudi duodenalni ulkus.

Avtorji dodajajo, da so zavorno oziroma škodljivo učinkovanje posameznih snovi na Hp vrednotili po elektronsko-mikroskopskih spremembah na preiskovanih sevih Hp. Zaključno komentirajo, da postaja ob teh rezultatih morda vprašljiva uporaba dragih večtinčnih shem za zdravljenje okužbe s Hp.

Komentar. Bizmutove soli je posebno francoska medicina od nekdaj uporabljala za zdravljenje gastritisa (karkoli so si pod tem pojmom predstavljali!), pa tudi kot sestavino v raznih antacidnih magistralnih receptih pri zdravljenju ulkusne bolezni ali neulkusne dispepsije, kar smo počeli tudi pri nas (Bi-subnitrati ali subkarbonati). Ker je nevtralizacijska kapaciteta teh bizmutovih soli nična in ker – kot kažejo rezultati zgoraj prikazane raziskave – tudi nimajo pomembnega zavornega delovanja proti Hp, si je treba empirično potrjene dobre učinke bizmuta razlagati z nekimi drugimi farmakološkimi delovanji. Tudi Bi-citrat, ki ga v novejšem času uporabljajo pri kombiniranem zdravljenju Hp gastritisa in njegovih posledic – v prikazani raziskavi kaže enake rezultate kot kontrole (oz. placebo).

Bi-citrat pa je v pogojih kliničnega preizkusa (»in vivo«) v nekaterih resnih raziskavah pokazal enako učinkovitost z endoskopsko kontroliranim zaceljenjem duodenalnega ulkusa po štirih in osmih tednih kot 2×150 mg Ranitidina (nasproti 4 tbl preparata Bi-citrata) – po osmih in dvanajstih mesecih pa celo pomembno manjše število recidivov (1). Toliko o bizmutu.

Na drugi strani pa uporablja medicina nemško govorečega področja srebrne soli (Arg. proteinicum, Targesin) za zdravljenje »gastritisa« oziroma dispepsij kot t.i. »rol-kure« (Rollkur): po pitju določene količine 2% Targesina (koloidalna srebrna spojina) sledi obračanje telesa leže, da se doseže kar najpopolnejše oblitje želodčne sluznice. Moderni skeptiki so to zavračali kot neučinkovito »placebo« zdravljenje. Vendar je nasprotno temu L. Demling opozoril na omejeno raziskavo W. Röscha (2), ki je ugotovila izginotje Hp po teh rol-kurah s Targesinom, niso pa dokazovali prave eradikacije. To poročilo potrjuje in vitro rezultate učinka koloidalnih pripravkov srebrnih soli, ki so jih objavili Vicari in sodelavci, čeprav moramo tudi upoštevati, da gre za raziskavo »in vitro«. Vprašljiva pa je uporabnost bizmutovih soli za eradikacijo Hp, za kar govorijo tudi skromni rezultati Jelke Gorišek in sodelavcev (3).

Problem dolgotrajne eradikacije Hp pa še bolj zapletajo nove objave, da Hp živi in se razmnožuje tudi v zobni oblogi (dental plaque) in je tu očitno odporen proti večtinčnemu sistemskemu zdravljenju (4), kar je nov izziv za raziskovalce in farmacevtsko industrijo. Hp v zobni oblogi je očitno trajen rezervoar za »avtore-infekcijo« po uspešni eradikaciji v želodcu s sistemskim zdravljenjem. Potrebna je tudi revizija glede poti širjenja Hp med ljudmi, ker je zelo pomembna tudi oralno-oralna pot prenosa (poljub, osebni dotiki, higienski pribori itn.). V primerjavi z aktualnim znanjem o Hp, ki je bilo zgoščeno podano na Bledu leta 1994 (5), vemo sedaj več, večja pa je tudi skepsa sodobne medicine.

Literatura

1. Lee FI, Samloff IM, Hardman H. Comparison of tri-potassium di-citrate bismuthate tablets with ranitidine in healing and relapse of duodenal ulcers. *Lancet* 1985; 1299–302.
2. Demling L, Rösch W. Rollkur zur Behandlung von Magenulzera. Hat sie den Helicobacter abgetötet? *Medical Tribune* 1994, No. 27.

3. Gorišek J, Pintar Ž, Pocajt M, Kavalar R, Novak D. Vpliv koloidalnega bizmutovega subcitrate in ranitidina na eradikacijo helicobacter pylori pri bolnikih z gastritisom in ulkusno boleznijo. *Zdrav Vestn* 1994; 63: 377–9.
4. Shankaran K, Desai HG. Helicobacter pylori in dental plaque. Editorial. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 82–4.
5. Zbornik o ulkusni bolezni. Bled 1994. Krka Med Farm 1994; 15: Suppl 1.

Ivan Matko

PRIKAZ

Farmakologija

A. J. Reyes: *Diuretics: Clinical Pharmacology and uses in cardiovascular medicine, nephrology and hepatology*. Progress in Pharmacology, Vol. 9, Jena: Gustav Fischer, 1992, 650 strani.

Predstavljena knjiga je plod posebnega simpozija na Svetovnem kongresu za klinično farmakologijo terapevtikov v Mexico Cityju. Gre za poglobljen, sodoben, pretežno klinično usmerjeni pregled diuretikov na kar 650 straneh. Knjiga je razdeljena na naslednja poglavja: Kemija in kemijska klasifikacija diuretikov, Delovanje diuretikov na celični ravni, Bazična farmakologija in farmakološka klasifikacija, Mesto in mehanizem delovanja diuretikov pri človeku, Klinična farmakološka definicija in moč diuretikov, farmakokinetika furosemda pri zdravem človeku, Matematično moduliranje diuretičnega delovanja, Izločanje toplencev skozi ledvice in enkratni in multipli dozi diuretikov, Učinki diuretikov na izločanje fosfatov, magnezija in kalcija skozi ledvice, individualno doziranje diuretikov in diuretično zdravljenje v starosti, Interakcije med diuretiki in drugimi zdravili, Klinična farmakokinetika in farmakologija diuretikov pri akutni in kronični odpovedi srca ter njihovi sopojava, Izkušnje z diuretiki pri evropski delovni skupini za preučevanje hipertenzije v starosti, klinični pristop z diuretiki pri antihipertenzivnem zdravljenju v starosti, Mehanizem antihipertenzivnega delovanja diuretikov, Uporaba diuretikov pri kronični odpovedi ledvic, jetrni odpovedi in ascitesu ter Zgodovinski prikaz diuretikov v preteklosti, sedanjosti in prihodnosti.

Diuretiki so ključno zdravilo pri vodenju bolnikov s kongestivno odpovedjo srca in hipertenzijo. Za srčno popuščanje so celo skupina zdravil številka 1, pri hipertenziji so nedvomno učinkoviti, predvsem za starejše bolnike, tiste z latentno ali hkratno manifestno dekompenzacijo, za kadičle in bronhitike. Nevarnost diuretikov pri hipertenziji se javlja zaradi hipokaliemije in posledičnih motenj srčnega ritma. Poleg blokatorjev beta receptorjev imamo edino za diuretične epidemiološke dokaze z 20 in več leti trajajočimi študijami, da takšno zdravljenje podaljšuje preživetje in zmanjšuje pogostost nesmrtnih incidentov, kot so možganska kap in miokardni infarkt. Kakovost življenja omejuje njihovo rabo na račun konvertaznih inhibitorjev in zaviralcev kalcijevih kanalov. Prvotne indikacije za uporabo diuretikov, kot so odstranjevanje viška vode in soli, so vse redkeje. Relativno redko uporabljamo danes diuretične pri nefrotičnem sindromu, pri edemih v sklopu renalne in hepatalne insuficience. Daleč največ uporabljamo danes diuretične kot antihipertenzive, na drugem mestu kot zdravilo v sklopu popuščanja srca za dosego rekompenzacije.

V bistveno bolj omejeni meri kot tiazidne diuretične, ki jih uporabljamo v navedenih indikacijah, uporabljamo danes diuretične z učinkom na Henlejevo pentljo in še manj diuretične, ki zavirajo izločanje kalija. Le-te uporabljamo skoraj izključno v kombinaciji z diazidnimi diuretiki, da preprečimo hipokaliemijo.

Diuretiki niso modna skupina zdravil. So dobro preučeni, o njih imamo kakovostno literaturo, so poceni. Njihova racionalna uporaba je lahko v veliko korist bolnikom in zadovoljstvo zdravnikom. Za boljše znanje o še vedno zelo pomembni skupini zdravil je na voljo prikazana knjiga.

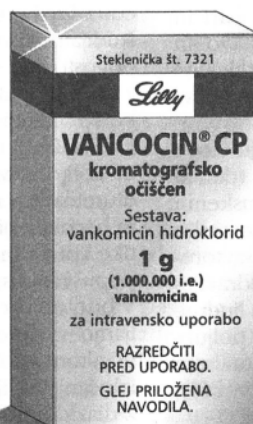
Jože Drinovec

37 let izkušenj

je dalo našemu
Vancomycinu belino
kromatografsko
očiščenega
VANCOCIN-a CP,
antibiotika, izredno
učinkovitega pri
zdravljenju hudih,
življenjsko nevarnih
stafilokoknih okužb
današnjega dne.

Peroralno zdravljenje

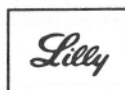
- 20 kapsul po 125 mg
- 20 kapsul po 250 mg



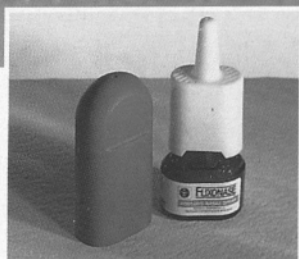
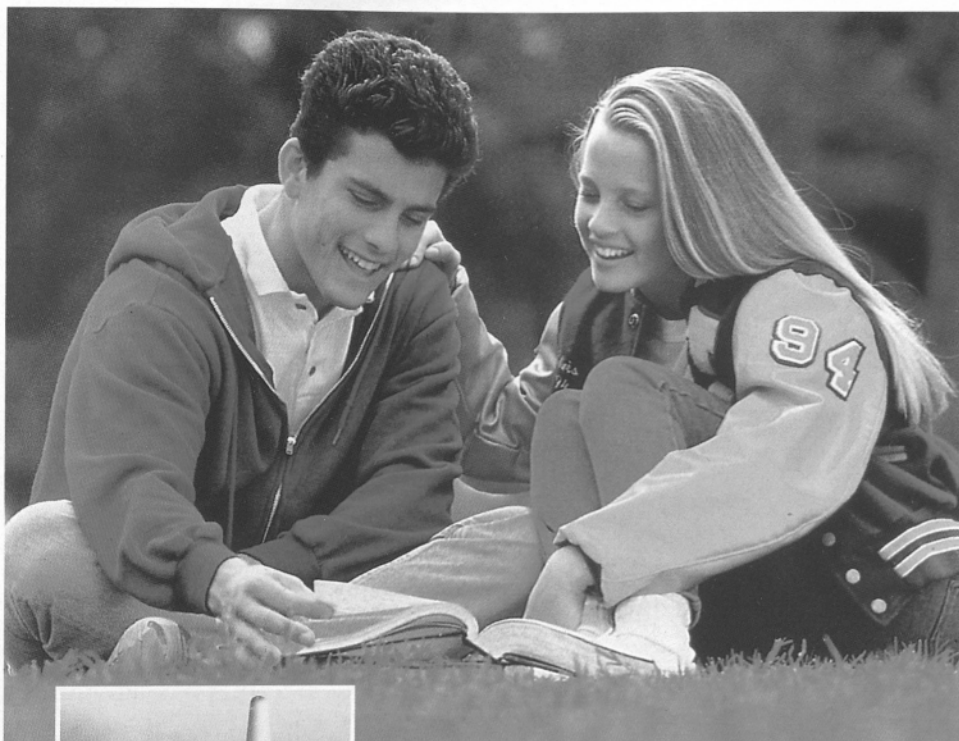
Parenteralno zdravljenje

lioofilizat za pripravo
injekcije/infuzije:

- steklenička 1 x 500 mg
- steklenička 1 x 1 g



ELI LILLY
(Suisse) S.A.
Podružnica v Ljubljani



**Olajšanje
za bolnike z
alergičnim rinitisom**

FLIXONASE®

flutikazon propionat

- Ima lokalno protivnetno delovanje na nosno sluznico
- Preprečuje kihanje, srbenje v nosu in curljanje iz nosu ter znatno zmanjša zamašenost nosa
- Običajno se daje samo enkrat, pri hujših simptomih pa dvakrat dnevno
- Primeren za odrasle in otroke, starejše od 4 let

GlaxoWellcome

Glaxo Wellcome Export Ltd., Podružnica Ljubljana, Cesta v Mestni log 55, 1001 Ljubljana

® Estraderm TTS

estradiol 17 β

NAJBOLJE NADOMEŠČA FIZIOLOŠKO IZLOČANJE
ESTRADIOLA



Estraderm TTS 25
Estraderm TTS 50
Estraderm TTS 100



CIBA-GEIGY AG
Zastopnik za Hrvaško
Makedonijo in Slovenijo

PLIVA d.d. ZAGREB



NOV PRISTOP K ZDRAVLJENJU GLIVIČNIH INFEKCIJ

LAMISIL® - antimikotik za oralno in lokalno uporabo. **Sestava:** Tablete vsebujejo 125 mg in 250 mg terbinafina v obliki hidroklorida. 1 g 1% kreme vsebuje 10 mg terbinafin HCl. **Indikacije:** Tablete: glivične infekcije kože, nohtov in lasišča. Krema: glivične infekcije kože. Glej celotno navodilo. **Doziranje:** Otroci (do 40 kg telesne teže): 62,5 do 125 mg 1-krat dnevno; odrasli: 250 mg 1-krat dnevno. Kremo nanesemo na obolelo mesto in okolico zjutraj ali zvečer. Zdravljenje traja glede na indikacijo in resnost infekcije. Glej celotno navodilo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za terbinafin ali katerokoli sestavino kreme. **Previdnostni ukrepi:** Tablete: nosečnice in doječe matere, stabilno kronično moteno delovanje jeter, oslabiljeno delovanje ledvic. Glej celotno navodilo. Krema: samo za zunanjo uporabo. Ne sme priti v stik z očmi. **Interakcije:** Tablete: zdravila, ki inducirajo encime (rifampicin), inhibitorji citokroma P450 (cimetidin). **Stranski učinki:** Tablete: prebavne motnje, kožne reakcije, motnje okusa. Glej celotno navodilo. Krema: na namazanem mestu se lahko pojavi rdečica, občutek skelenja ali srbenja. **Oprema:** Tablete 14 tablet po 125 mg ali 250 mg; 28 tablet po 125 mg ali 250 mg. 15 g kreme.

Informacije in literatura so na voljo pri Sandoz Pharma Services Ltd. Basel,
Predstavništvo v Sloveniji, Dunajska 107, 1000 Ljubljana, tel. 061/168 14 22, faks 061/34 00 96.



Cordipin[®]XL

- preizkušeno zdravilo
v novi obliki, ki omogoča
počasno sproščanje
učinkovine
- zanesljivo uravnava
krvni tlak
vseh 24 ur

Skratšano navodilo

Indikacije: Vse vrste hipertenzije, vazospastična in kronična stabilna angina pectoris.

Doziranje: 1 do 2 tableti enkrat na dan.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za zdravilo, kardiogeni šok, huda aortna stenoza, porfirija, nosečnost in dojenje.

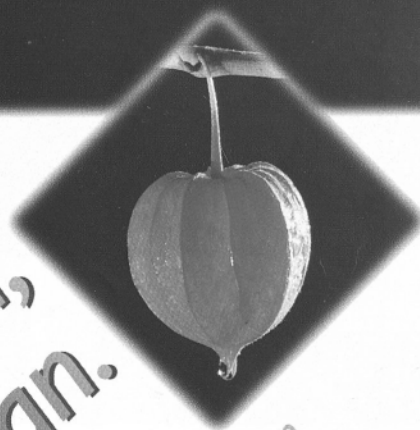
Previdnostni ukrepi: Zlasti na začetku zdravljenja in ob sočasnem jemanju blokatorjev beta se lahko pojavi hipotenzija, ki jo nekateri bolniki težko prenašajo. Pri bolnikih, ki jemljejo blokatorje beta, se lahko po začetku zdravljenja z nifedipinom pojavi srčno popuščanje. Bolnike s hipertrofično kardiomiopatijo, nestabilno angino pectoris, diabetesom, hudimi jetrnimi obolenji in hudo pljučno hipertenzijo ter starejše bolnike je treba med uvajanjem zdravljenja z nifedipinom skrbno nadzorovati.

Stranski učinki: So prehodni in blagi in zaradi njih ni potrebno prekinjati zdravljenja. Lahko se pojavijo glavobol, pordela lica, edemi okrog gležnjev, redko ortostatična hipotenzija, vrtoglavica, kožni izpuščaji, slabost, utrujenost, tahikardija, palpitacije, zgago, hiperplazija dlesni.

Oprema: Škatlica z 20 tabletami Cordipin XL po 40 mg.

En sam,
vsak dan.

antihipertenzivno zdravilo,
ki ga vzamemo enkrat na dan



Cordipin[®]XL

tablete po 40 mg nifedipina

 **KRKA**
SLOVENIJA

Novo zdravilo za zdravljenje blago in zmerno zvišanega krvnega pritiska

Cynt

moksonidin
selektivni agonist
imidazolinskih
receptorjev

CYNT® 0,2/0,3/0,4. Učinkovina: moksonidin

Sestava: Filmska tableta vsebuje 0,2, 0,3 ali 0,4 mg moksonidina – aktivne učinkovine. Ostale sestavine: laktoza, polividon, krosipovidon, magnezijev stearat, metilhidroksipropilceluloza, etilceluloza, makrogol, talk, rdeči železov oksid, titanov dioksid.

Klinična farmakologija: Vezava moksonidina na 11-imidazolinske receptorje zavre aktivnost simpatičnega živčnega sistema. Zmanjšana simpatična aktivnost ima za posledico zmanjšanje perifernega žilnega upora. Zaradi tega se zniža krvni tlak. Moksonidin se razlikuje od drugih centralno delujočih antihipertenzivnih zdravil po manjši afiniteti do centralnih alfa-2 receptorjev in po visoki selektivnosti za 11-imidazolinske receptorje. Zato so neželeni učinki, kot sta med drugimi tudi utrujenost in suha usta, ki jih pripisujejo interakciji z alfa-2 receptorji, pri moksonidinu manj izraženi.

Indikacije: Esencialna arterijska hipertenzija.

Odmerjanje: Odmerjanje je individualno. Zdravljenje začnemo z 0,2 mg moksonidina dnevno, terapevtski odmerek pa največkrat znaša od 0,2 do 0,4 mg moksonidina dnevno. Cynt 0,2: če ni drugače predpisano, začnemo zdravljenje z najnižjim odmerkom moksonidina, in sicer z 0,2 mg moksonidina dnevno oz. 1 tableto Cynta 0,2 zjutraj. Če učinek ni zadovoljiv, lahko šele po treh tednih zvečamo odmerek na 0,4 mg moksonidina dnevno oz. na 2 tableti Cynta 0,2 zjutraj ali dvakrat po eno tableto dnevno (zjutraj in zvečer po eno tableto). Cynt 0,3: zdravljenje pričnemo z 0,3 mg moksonidina dnevno oz. 1 tableto Cynta 0,3 zjutraj. Če učinek ni zadovoljiv, lahko šele po treh tednih zvečamo odmerek na 0,6 mg moksonidina dnevno oz. na dvakrat po eno tableto dnevno (zjutraj in zvečer po eno tableto). Cynt 0,4: zdravljenje pričnemo z 0,4 mg moksonidina dnevno oz. 1 tableto Cynta 0,4 zjutraj. Ne priporočamo prekoračitev enkratnega odmerka 0,4 mg moksonidina in dnevnega odmerka 0,6 mg moksonidina. Pri bolnikih z zmerno prizadetim ledvičnim delovanjem (GFR nad 30 ml/min in pod 60 ml/min) ne bi smeli prekoračiti enkratnega odmerka 0,2 mg moksonidina in dnevnega odmerka 0,4 mg moksonidina.

Kontraindikacije: bolezen sinusnega vozla; sinoatrialne prevodne motnje in AV-blok II. in III. stopnje; bradikardija v mirovanju s frekvenco pod 50 na minuto; maligne aritmije; hudo srčno popuščanje (NYHA IV); akutni miokardni infarkt in nestabilna angina pectoris; huda jetna obolenja; zmanjšanje

ledvičnega delovanja v razvitem štadiju (GFR pod 30 ml/min, koncentracija kreatinina v serumu višja od 159,1 $\mu\text{mol/l}$); angioedem. Cynta zaradi pomanjkljivih terapevtskih izkušenj ne priporočamo pri intermitentni klavdikaciji, Raynaudovi bolezni, Parkinsonovi bolezni, epilepsiji, glavkumu, duševni depresiji, nosečnicam, doječim materam, otrokom, mlajšim od 16 let.

Interakcije z drugimi zdravili: Sočasna uporaba drugih zdravil za zniževanje krvnega tlaka krepi delovanje Cynta. Če pri kombiniranem zdravljenju s Cyntom in blokatorji beta najprej prenehamo dajati Cynt, lahko pride do protiregulacije krvnega tlaka (rebound). Cynt okrepi delovanje alkohola, pomirjeval in uspaval.

Stranski učinki: Na začetku zdravljenja se pogosteje pojavljajo suha usta, utrujenost in glavobol, občasno pa omotice, motnje spanja ter občutek šibkih nog. Največkrat ti pojavi prenehajo že v prvem tednu zdravljenja. Redkokdaj prihaja do želodčnih in črevesnih motenj. Pri posameznikih so se pojavile kožne alergične reakcije. **Opozorilo:** Bolnikom z zmerno zmanjšanim ledvičnim delovanjem (GFR nad 30 ml/min in pod 60 ml/min, koncentracija kreatinina v serumu nad 106,1 $\mu\text{mol/l}$ in pod 159,1 $\mu\text{mol/l}$) je treba zlasti na začetku zdravljenja pogosto kontrolirati krvni tlak. **Opozorila za udeležence v prometu:** Med zdravljenjem visokega krvnega tlaka z zdravilom Cynt je potrebna redna zdravniška kontrola. Zaradi različnih reakcij pri posameznikih lahko zdravilo vpliva na sposobnost aktivne udeležbe v cestnem prometu ali pri delu na strojih. To zlasti velja za začetek zdravljenja in za prehod na zdravljenje z drugim zdravilom ter v kombinaciji z alkoholom.

Način in trajanje zdravljenja: Priporočamo jemanje zdravila med obrokom ali po jedi z malo tekočino. Če se med kombiniranim zdravljenjem z blokatorjem beta pokaže potreba po prekinitvi jemanja, najprej prenehamo jemati blokator beta in šele nekaj dni kasneje Cynt. Čeprav doslej niso opazili prekomernega zviševanja krvnega tlaka po prekinitvi zdravljenja s Cyntom, ne priporočamo nagle prekinitve zdravljenja. Trajanje zdravljenja določa zdravnik.

Oblika in pakiranje: 30 filmskih tablet po 0,2 mg moksonidina; 30 filmskih tablet po 0,3 mg moksonidina; 30 filmskih tablet po 0,4 mg moksonidina.

Način izdajanja: Samo na zdravniški recept.

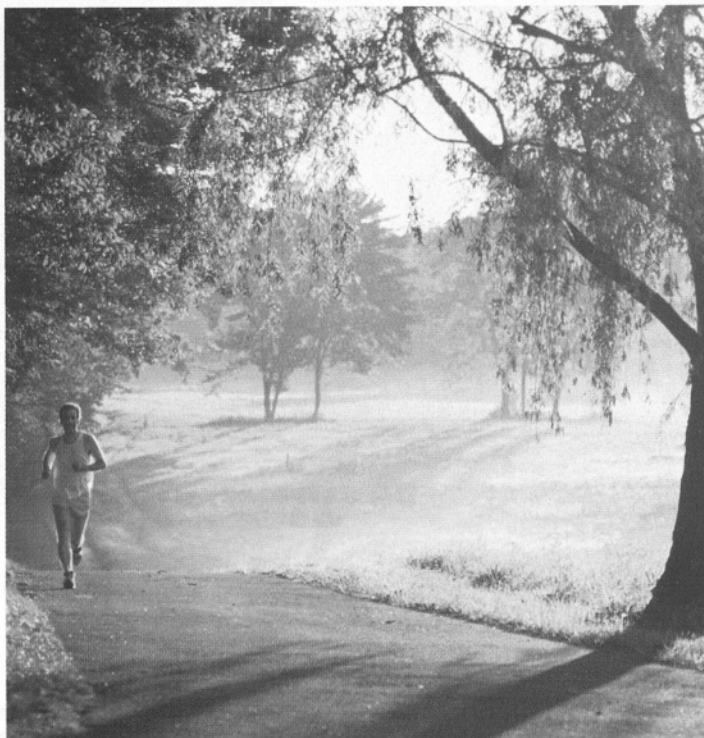
Izdajatelj: Beiersdorf-Lilly GmbH, 20253 Hamburg.



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

Sandimmun Neoral®

(ciklosporin)



**SANDIMMUN NEORAL – dolgoročno zdravljenje
po transplantaciji organov**

**Ron Robinson
junija 1987 so mu presadili ledvico**

Med tekom Ron premišljuje. Pred transplantacijo ni mogel niti na jogging. Sedaj se je udeležil že dveh maratonov v New Yorku, njegova želja je še izboljšati čas naslednjega. Premišljuje o prihodnosti – o tem kako je lahko vse, tako kot sam želi.

 **SANDOZ**

Informacije in literatura so na voljo pri SANDOZ PHARMA SERVICES Ltd., Basel, Predstavništvo v Sloveniji,
Dunajska 107, 1000 Ljubljana, telefon 061/ 168 14 22, faks 061/ 34 00 96.



NADZOROVANO URAVNAVANJE HOLESTEROLA

Lescol®, sintetični inhibitor reduktaze HMG-CoA **Sestava:** 1 kapsula vsebuje 21,06 mg ali 42,12 mg fluvastatin natrija, kar ustreza 20 mg oziroma 40 mg fluvastatina kot proste kisline. **Indikacije:** Primarna hiperholesterolemija pri bolnikih, kjer dieta ni dovolj učinkovita.

Doziranje: Pred začetkom zdravljenja z Lescolom mora bolnik prejemati standardno dieto, ki znižuje nivo holesterola. Dieta se mora nadaljevati tudi med jemanjem zdravila. Priporočen dnevni odmerek je 20 do 40 mg 1x dnevno, med večernim obrokom. Če so vrednosti holesterola zelo visoke, lahko odmerek povečamo na 40 mg 2-krat dnevno. Glej celotno navodilo. **Kontraindikacije:** Znana preobčutljivost za fluvastatin ali katerokoli sestavino Lescola; bolniki z aktivnimi jetrnimi boleznimi, kjer vzrok povišanih serumskih transaminaz ni pojasnjen; nosečnost, dojenje, ženske v rodni dobi, ki ne prejemajo kontracepcijske zaščite. Glej celotno navodilo.

Previdnostni ukrepi: Previdnost je potrebna pri dajanju Lescola bolnikom z anamnezo o jetrni bolezni, hudim alkoholikom; pri bolnikih z nepojasnenimi bolečinami v mišicah, šibkostjo in občutljivostjo mišic z znatnim povišanjem kreatinin fosfokinaze; pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco. Glej celotno navodilo. **Interakcije:** Izmenjevalci žolčnih kislin; cimetidin; ranitidin; omeprazol; rifampicin. Glej celotno navodilo. **Stranski učinki:** Dispepsija, slabost, nespečnost, bolečine v trebuhu, glavobol, blažji prebavni simptomi. Povečane vrednosti transaminaz. Glej celotno navodilo. **Oprema:** 28 kapsul po 20mg, 28 kapsul po 40mg.

Informacije in literatura so na voljo pri Sandoz Pharma Services Ltd. Basel,
Predstavništvo v Sloveniji, Dunajska 107, 1000 Ljubljana, tel. 061/168 14 22, faks 061/34 00 96.

LESCOL®
FLUVASTATIN

 **SANDOZ**

NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

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

Splošna načela

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spremnii dopis

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

Tipkopis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabele

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

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

Slike

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

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

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

Literatura

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

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

Primeri citiranja

— primer za knjigo:

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

— primer za poglavje iz knjige:

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

— primer za članek v reviji:

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

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

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

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

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

— primer za članek iz suplementa revije:

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

— primer za članek iz zbornika referatov:

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

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

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

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

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

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

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

Navodila za delo recenzentov

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

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

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

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

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

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

Recenzij ne plačujemo.



TRANSPLANTATION

Professional part of 9th Congress of Slovene Medical Association
as part of

Annual Meeting of Young Medical Doctors Section at the Slovene Medical Association

Ljubljana, May 24 and 25, 1996

THEMES

- I. Brain death organ donors
Moderators: J. Trontelj, Z. Fras, J. Vončina, M. Cevc, T. Albreht, B. Kremžar
- II. Organs and tissues transplantation - general and organisation aspects
Moderators: A. Dolenc, D. Kuhelj, N. Požar-Lukanovič
- III. Organs and tissues transplantation
Moderators: S. Rakovec, T. Gabrijelčič, A. Drozg., D. Zorman, E. Breclj, M. Malovrh