



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA ZDRAV VESTN, LETNIK 63, FEBRUAR 1994, str. 57-124, ŠT. 2

VSEBINA

RAZISKOVALNI PRISPEVKI

- Reaktanti zgodnje faze vnetja v diferencialni diagnostiki med bakterijsko in virusno okužbo**, M. Rajter, M. Marolt-Gomišček, Ž. Jokovič 57

STROKOVNI PRISPEVKI

- Prenatalna diagnostika kromosomskih anomalij v Sloveniji, Analiza 1834 primerov**, M. Debevec, N. Canki-Klain 61

- Primarni sklerozirajoči holangitis**, V. Kristl 67

- Patronažno zdravstveno varstvo na ljubljanskem območju**, S. Hoyer 73

- Alergija na zdravila**, A. Skralovnik-Štern 81

PREGLEDNI PRISPEVKI

- Septični šok**, G. Voga 87

- Pretočna citometrija v onkologiji**, M. Us-Krašovec, M. Bračko, T. Čufer, J. Lamovec, A. Pogačnik 93

- Paracelsus - med nami pol tisočletja**, Z. Zupanič-Slavec 97

PISMA UREDNIŠTVU

- Rabdomioliza in akutna ledvična odpoved po teku na dolge proge**, A. Malej 101

- Kirurško zdravljenje ileusa po obsevanju**, M. Snoj 103

RAZGLEDI

- Osebne vesti** 105, 111
Strokovna srečanja 106
Zanimivo je vedeti 109
Podlistek 110
Zdravniški vestnik pred 60 leti 114
V tej številki so sodelovali 71
Navodila sodelavcem 124
Oglasi 72, 80, 86, 104, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123

Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, T. Žgur

Tehnični urednik/Technical Editor:

P. Dolenc

Uredniški svet/Editorial Council:

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

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. Jovanović

Lektor za slovenščino/Reader for Slovenian:

T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

J. Gubenšek

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

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

Tekoči račun pri/Current Account with

LB 50101-678-48620

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica,
BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino,
ki znaša 5.200,00 SIT, za študente 1.300,00 SIT, za ustanove 40.000,00 SIT,
za tujino 300 US \$, posamezna številka stane 1.000,00 SIT.

To številko sta financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo,

Ministrstvo za zdravstvo

- Tisk Tiskarna »Jože Moškrič«, Ljubljana - Naklada 4250 izvodov

The Journal appears regularly every month.

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

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

- Printed by Tiskarna »Jože Moškrič«, Ljubljana - Printed in 4250 copies

Research article/Raziskovalni prispevek

USE OF ACUTE-PHASE PROTEINS IN DIFFERENTIATING VIRAL FROM BACTERIAL INFECTIONS

REAKTANTI ZGODNJE FAZE VNETHJA V DIFERENCIALNI DIAGNOSTIKI MED BAKTERIJSKO IN VIRUSNO OKUŽBO

Mojca Rajter,¹ Marica Marolt-Gomišček,¹ Živa Jokovič²

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 61105 Ljubljana

² Inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Njegoševa 4, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-05-11, sprejeto 1993-10-19, ZDRAV VESTN 1994; 63: 57-60

Key words: acute-phase reactants; determination; viral and bacterial infections

Ključne besede: reaktanti zgodnje faze vnetja; določanje; virusne in bakterijske okužbe

Abstract – Background. *The aim of our study was to determine the role of acute-phase reactants in differentiating viral from bacterial infections. We wanted to find out which of six acute-phase reactants (orosomuroid, haptoglobin, alpha-1-antitrypsin, C-reactive protein, ceruloplasmin and fibrinogen) is most suitable for a routine clinical use.*

with viral infections and 30 patients with bacterial infections, on the first day, 7th day and between 14th and 21st day after the admittance to the hospital.

Methods. *The six acute-phase reactants were determined by fixed-immune-chemical precipitation nephelometry in 31 patients*

Results and conclusions. Fibrinogen and C-reactive protein proved to be the most sensitive indicators of bacterial infection. Since C-reactive protein has a shorter response time and its concentration in patients with bacterial infections is very high, it is probably more suitable for routine clinical use than the fibrinogen.

Introduction

In this study we wanted to establish which of the six acute-phase proteins (orosomuroid, haptoglobin, alpha-1-antitrypsin, C-reactive protein, ceruloplasmin, and fibrinogen) is the most sensitive in differentiating viral from bacterial infections, and is, therefore, the most suitable for a routine clinical use.

C-reactive protein (CRP) is a well-known acute-phase protein, and measuring its serum concentration is a clinical test which is often used in differentiating viral from bacterial infections. Today, it is possible to measure, quickly and accurately, serum concentrations of same other acute-phase proteins, which were not so much investigated. We wanted to compare six randomly selected acute-phase proteins: orosomuroid, haptoglobin, alpha-1-antitrypsin, CRP, ceruloplasmin and fibrinogen, measured at the same time in the same patient. These acute-phase proteins have different half-lives, different response times, and their serum concentrations rise from 50% to up to thousand times during bacterial infection. Comparing them, we wanted to find out which one is the most sensitive in differentiating viral from bacterial infections. Specificity of the test was not evaluated in this study.

Acute-phase response and its mediators have been intensively investigated during the last years. Many new facts are available about interleukins, especially interleukin 1, which seems to be crucial in acute-phase reaction (1-9).

The first known acute-phase protein was C-reactive protein, described by Tillet and Francis in 1930. Since then we have learned much more about it and it's become useful as a clinical tests (10-16). During the last years, a number of new acute-phase proteins

were described: orosomuroid (13-16), serum amyloid A (SAA) (15, 17), haptoglobin, alpha-1-antitrypsin, ceruloplasmin, fibrinogen and others (14-16). Studies have been done on acute-phase proteins during neonatal septicaemia (13, 18-21), viral and bacterial meningitis (22-28), different viral (29-31) and bacterial infections (32,33), polyarteritis (34) and after surgery (35). Most of the authors agree that determination of acute-phase proteins is a useful and reliable test, which can help differentiate viral from bacterial infections. During bacterial infections, their serum concentrations rise significantly, whereas during viral infections they are normal or only slightly elevated. Some authors, however, got different results – high serum concentrations of acute-phase proteins during viral infections, or low sensitivity of the test (13, 26, 30, 31). An important question, that is not yet solved, is which test to use in routine clinical practice. Some authors recommend CRP (36, 37), but some more recently discovered acute-phase proteins are not so well investigated yet, therefore, we decided to compare six acute-phase proteins in the same patient at the same time.

Patients and methods

Sixty-one patients were enrolled, 38 males and 23 females, aged from 15 to 82 years. Thirty-one of them had viral infections (viral meningitis, infectious mononucleosis, measles, and upper respiratory tract infection) and thirty had bacterial infections (bacterial pneumonia, bacterial meningitis, sepsis, infective endocarditis, cholecystitis and streptococcal tonsillitis). The patient data are presented in Tab. 1 and Tab. 2.



Tab. 1. Preliminary data on patients with bacterial infections.

Tab. 1. Podatki o bolnikih z bakterijskimi okužbami.

	Patient Bolnik	Age years Starost years	Sex Spol	Diagnosis Diagnoza	
1.	3792/90	BI	53	m	cholecystitis ac.
2.	2909/90	BM	46	f	bronchopneumonia
3.	amb 11436	BB	27	m	cholecystitis ac.
4.	4051/89	BS	39	m	meningitis purulenta
5.	2613/90	DM	35	m	tonsillitis ac.
6.	2225/90	EM	15	f	bronchopneumonia
7.	2576/90	GJ	58	m	bronchopneumonia
8.	3870/90	HB	16	m	bronchopneumonia
9.	3858/90	HI	72	f	bronchopneumonia
10.	1784/90	JM	22	m	sepsis, Hodgkin's lymphoma
11.	2095/90	JJ	61	m	cholecystitis ac.
12.	3806/90	JS	44	m	bronchopneumonia, Down's syndrome
13.	3811/90	JM	21	f	endocarditis ac.
14.	3891/90	KJ	75	m	cholecystitis ac.
15.	3890/90	KJ	78	f	erysipelas
16.	3926/90	KS	22	f	tonsillitis ac.
17.	4978/89	KF	59	m	bronchopneumonia
18.	4069/90	KS	27	f	bronchopneumonia
19.	2656/90	OA	56	m	meningitis purulenta
20.	3988/90	MS	59	m	meningitis purulenta
21.	2244/90	PS	18	m	tonsillitis ac.
22.	3420/90	PI	59	f	pleuropneumonia
23.	3446/90	PM	21	f	sepsis puerperalis
24.	4981/89	RG	67	m	bronchopneumonia
25.	3500/90	SI	28	m	tonsillitis ac.
26.	3442/90	SB	62	f	bronchopneumonia
27.	3817/90	TC	59	m	meningitis purulenta
28.	2081/90	VA	51	f	bronchopneumonia
29.	2658/90	ZA	51	m	sepsis, diabetes mellitus
30.	1454/90	ZA	31	m	abscessus musc. ileops.

Tab. 2. Preliminary data on patients with viral infections.

Tab. 2. Podatki za bolnike z virusnimi okužbami.

	Patient Bolnik	Age years Starost let	Sex Spol	Diagnosis Diagnoza	
1.	2622/90	AI	28	m	meningitis serosa
2.	2909/89	BJ	57	m	meningitis serosa
3.	2382/90	BC	40	m	meningitis serosa
4.	2235/90	ČJ	53	m	meningitis serosa
5.	2715/90	ČN	24	f	meningitis serosa
6.	3945/89	ČJ	27	m	meningitis serosa
7.	2531/90	ČJ	19	m	mononucleosis infectiosa
8.	amb 14068	DD	18	m	mononucleosis infectiosa
9.	3593/90	DK	17	f	upper respiratory tract infection
10.	2891/89	EF	52	m	meningitis serosa
11.	2896/90	HM	27	f	meningitis serosa
12.	3469/90	JM	28	f	meningitis serosa
13.	3929/89	KA	52	m	meningitis serosa
14.	2719/89	KJ	59	m	meningitis serosa
15.	3362/90	KM	36	m	meningitis serosa
16.	2663/90	KA	23	m	meningitis serosa
17.	3580/90	KB	15	f	upper respiratory tract infection
18.	amb 10182	KJ	32	f	measles
19.	2714/90	KM	52	f	meningitis serosa
20.	3830/90	LM	21	m	meningitis serosa
21.	1044/89	MS	39	m	meningitis serosa
22.	3813/90	MI	32	m	meningitis serosa
23.	2662/90	MA	23	m	meningitis serosa
24.	3812/90	MP	17	f	mononucleosis infectiosa
25.	2404/90	OA	30	m	meningitis serosa
26.	3739/89	RR	26	m	meningitis serosa
27.	2201/90	SA	35	f	meningitis serosa
28.	2965/90	SM	20	f	mononucleosis infectiosa
29.	3774/90	SB	46	f	meningoencephalitis ac.
30.	amb 14069	SI	22	f	mononucleosis infectiosa
31.	3868/90	ZA	82	m	upper respiratory tract infection

The diagnoses were clinical, all the patients had typical case histories. For each patient we tried to prove the etiology either by isolation of causative agents or by serological tests, but we only

succeeded in isolating the causative agents in six patients with bacterial infections. Serological tests were positive in 12 patients with viral infections.

Orosomucoid, haptoglobin, alpha-1-antitrypsin, C-reactive protein, ceruloplasmin and fibrinogen were measured in the patients on the first day, 7th day (± 2 days) and between the 14th and 21st day after admittance to the hospital by rate nephelometry (using Behring's Nephelometer 100 and Behring's specific antisera) (38–42). The assays were done at the Institute of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry of the Medical Centre Ljubljana.

Statistical analyses

Statistical analyses were done by BMDP computer programme, using Student's t test to determine the significance of differences in concentrations of acute-phase proteins in patients with viral and bacterial infections. The results were confirmed with more sensitive discriminant analysis and stepwise logistic regression.

Results and discussion

The results are presented in Tab. 3.

The data show that fibrinogen and CRP were proved to be the most sensitive indicators of bacterial infection. If we take a closer look at the values of fibrinogen and CRP (shown in Figs. 1–4), we see that the mean value of fibrinogen serum concentrations in patients with viral infections was 5.6 g/l (std. dev. – 1.49). Maximum value in this group was 8.49 g/l. In patients with bacterial infections, serum concentrations of fibrinogen were between 4.29 and 13.3 g/l, with mean value 8.87 g/l and standard deviation 2.58. In spite of few low serum concentrations of fibrinogen in patients with bacterial infections, and high serum concentrations in patients with viral infections, 81.8% of patients with bacterial infections had fibrinogen serum concentrations over 7 g/l.

CRP serum concentrations are very low in healthy individuals, in 95% they are below 5 mg/l. Our patients with viral infections had serum concentrations of CRP below 5 mg/l or slightly elevated, with mean value of 24 mg/l (std. dev. – 34.8). The highest value in this group, 174 mg/l, measured in an elderly patient with upper respiratory tract infection and with no evident bacterial infection, was outstandingly higher than the others. The great majority of

Fibrinogen (g/L)

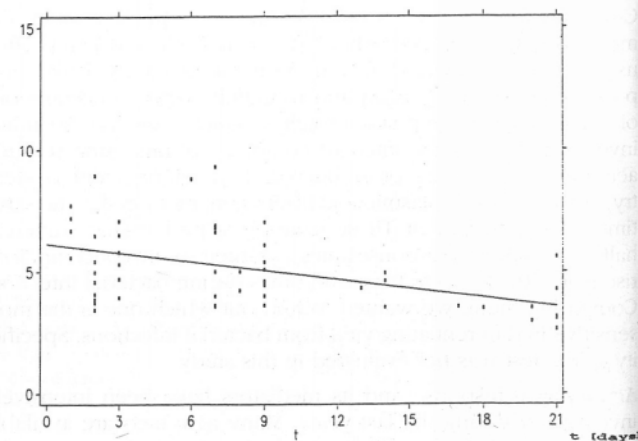


Fig. 1. Serum concentrations of fibrinogen in patients with viral infections in g/L. t – time elapsed from the admittance to the hospital (in days).

Sl. 1. Serumske koncentracije fibrinogena pri bolnikih z virusnimi okužbami v g/L. t – čas v dnevih od sprejema v bolnišnico.

Tab. 3. Serum concentrations of orosomucoid, haptoglobin, alpha-1-antitrypsin, CRP, ceruloplasmin and fibrinogen in samples obtained from patients with viral and bacterial infections.

Tab. 3. Serumske koncentracije orosomukoida, heptoglobina, alfa-1-antitripsina, CRP, ceruloplazmina in fibrinogena pri bolnikih z virusnimi in bakterijskimi okužbami.

	Patients with viral infection Bolniki z virusno okužbo	Patients with bacterial infection Bolniki z bakterijsko okužbo
orosomucoid		
mean (g/l)	1.46	1.83
std. dev.	0.50	0.44
median	1.42	1.73
No. of patients	31	30
min. value (g/l)	0.64	1.07
max. value (g/l)	2.92	2.63
p value for Student's t test:	0.0035	
alpha-1-antitrypsin		
mean (g/l)	3.25	4.77
std. dev.	0.76	1.85
median	3.43	4.55
No. of patients	31	30
min. value (g/l)	1.60	1.64
max. value (g/l)	5.23	9.24
p value for Student's t test:	0.0002	
haptoglobin		
mean (g/l)	4.40	5.68
std. dev.	2.06	2.75
median	4.42	5.97
No. of patients	31	30
min. value (g/l)	1.11	0.11
max. value (g/l)	9.46	12.00
p value for Student's t test:	0.45	
ceruloplasmin		
mean (mg/l)	341.5	364.4
std. dev.	74.5	107.2
median	330	340
No. of patients	31	30
min. value (mg/l)	216	225
max. value (mg/l)	531	803
p value for Student's t test:	0.034	
CRP		
mean (mg/l)	24.03	133.68
std. dev.	34.81	94.97
median	7.97	128.50
No. of patients	31	30
min. value (mg/l)	5.00	5.94
max. value (mg/l)	174	383
p value for Student's t test:	<0.0001	
fibrinogen		
mean (g/l)	5.62	8.88
std. dev.	1.49	2.59
median	5.43	8.40
No. of patients	21	22
min. value (g/l)	3.44	4.29
max. value (g/l)	8.94	13.30
p value for Student's t test:	<0.0001	

patients with viral infections had serum concentrations of CRP below 20 mg/l. On admittance, the patients with bacterial infections had serum concentrations of CRP between 5.9 and 383 mg/l (mean value 133.68 mg/l, std. dev. 128.5); 85.4% of patients with bacterial infections had serum concentration of CRP higher than 20 mg/l.

At the beginning of bacterial infection, the serum concentrations of CRP rise faster than serum concentrations of fibrinogen and the normalisation of the serum concentrations after successful treatment occurs much sooner, too. Of our patients, who were symptom-free at the time blood samples were obtained for the

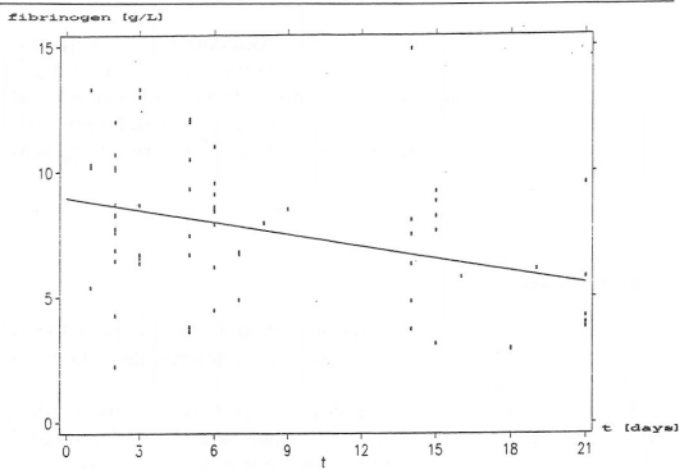


Fig. 2. Serum concentrations of fibrinogen in patients with bacterial infections in g/L. t – time elapsed from the admittance to the hospital (in days).

Sl. 2. Serumske koncentracije fibrinogena pri bolnikih z bakterijskimi okužbami v g/L. t – čas v dnevih od sprejema v bolnišnico.

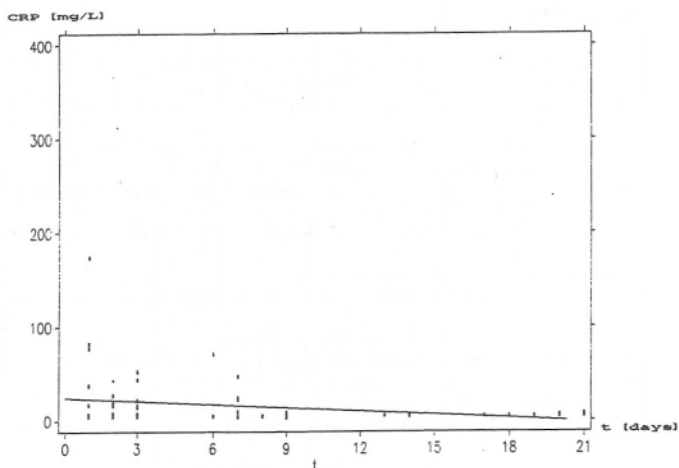


Fig. 3. Serum concentrations of CRP in patients with viral infections in mg/L. t – time elapsed from the admittance to the hospital (in days).

Sl. 3. Serumske koncentracije CRP pri bolnikih z virusnimi okužbami v mg/L. t – čas v dnevih od sprejema v bolnišnico.

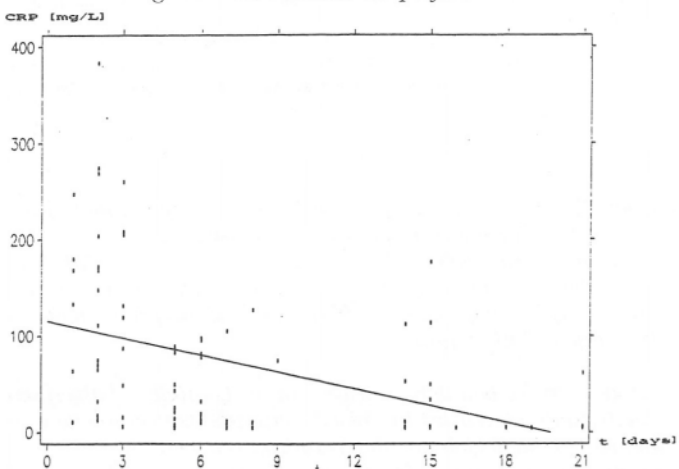


Fig. 4. Serum concentrations of CRP in patients with bacterial infections in mg/L. t – time elapsed from the admittance to the hospital (in days).

Sl. 4. Serumske koncentracije CRP pri bolnikih z bakterijskimi okužbami v mg/L. t – čas v dnevih od sprejema v bolnišnico.

third time, almost all had normal serum concentrations of CRP, but their serum concentrations of fibrinogen were still about 5 mg/l. The data show that CRP concentrations rise much more quickly at the beginning of bacterial infection. They usually reach very high values, too, so CRP is probably more suitable for a routine clinical use than fibrinogen.

Conclusions

1. Measuring serum concentrations of acute-phase proteins is useful and fairly reliable test that can help us differentiate viral from bacterial infections.
2. Among investigated acute-phase proteins in our study (CRP, fibrinogen, alpha-1-antitrypsin, ceruloplasmin, orosomucoid and haptoglobin), fibrinogen and CRP were the most sensitive.
3. Because of the short response time (4–8 hrs), short half-life (20–30 hrs) and high serum concentrations in patients with bacterial infections, CRP is probably more suitable for a routine clinical use.

Literature

1. Ramadori G, Meyer-Bueschenfelde KH. Die Akutphase-Reaktion und ihre Mediatoren. Teil 1: Interleukin 1. Z Gastroenterol 1989; 27: 746–50.
2. Neta R, Oppenheim JJ. Why should internist be interested in interleukin 1? Ann Int Med 1988; 109: 1–2.
3. Oppenheim JJ, Kovacs EJ, Matsushima K, Durum SK. There is more than one interleukin 1. Immunology Today 1986; 7: 45–56.
4. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. N Engl J Med 1984; 311: 1413–8.
5. Maury CPJ. Interleukin 1 and the pathogenesis of inflammatory diseases. Acta Med Scand 1986; 220: 219–4.
6. Dinarello CA. Interleukin-1. J Inf Dis 1984; 6: 51–95.
7. Di Giovine F, Duff GW. Interleukin 1: The first interleukin. Immunology Today 1990; 11: 13–20.
8. Mizel SB. The interleukins. FASEB 1989; 3: 2379–88.
9. Møvig J et al. Comparison of biological and immunological activities of human monocyte-derived interleukin 1 beta and human recombinant interleukin 1 beta. Scand J Immunol 1990; 31: 225–35.
10. Strle F, Marolt-Gomišček M. Beljakovinska krvna slika v luči vnetja. Med Razgl 1986; 25: Suppl 3: 7–16.
11. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. Lancet 1982; i: 653–7.
12. Friedman MJ. Control of malaria virulence by alpha 1 acid glycoprotein. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 5421–4.
13. Sann L, Bienvenu J, Burgeide J, Bienvenu F, Bethenod M. Evolution of serum prealbumin, C-reactive protein, and orosomucoid in neonates with bacterial infection. J Pediatr 1984; 105: 977–81.
14. Pepys MB, Baltz ML. Acute-phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol 1983; 34: 190–5.
15. Dowton SB, Colten HR. Acute phase reactants in inflammation and infection. Seminars in hematology 1988; 25: 84–90.
16. Magić Z, Pantelić D. Proteini akutne faze. Vojnosanitetski pregled 1987; 44: 448–55.

Izvešček – Izhodišča. *Naloga obravnava pomen reaktantov zgodnje faze vnetja pri ločevanju virusne od bakterijske okužbe. Zanimalo nas je tudi, kateri od preiskovanih reaktantov zgodnje faze vnetja (orosomukoid, haptoglobin, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin, C reaktivni protein in fibrinogen) je najprimernejši za določanje v klinični praksi.*

Metode. Pri 31 bolnikih z virusno in 30 bolnikih z bakterijsko okužbo smo odvzeli kri in določili serumske koncentracije orosomukoida, haptoglobina, alfa-1-antitripsina, ceruloplazmina, C reaktivnega proteina in fibrinogena ob sprejemu v bolnišnico, 7 dni po prvem odvzemu in med 14. in 21. dnevom po prvem odvzemu. Reaktante zgodnje faze vnetja smo določali v pro-

17. Mozes G, Friedman N, Shaikin-Kestenbaum R. Serum amyloid A: an extremely sensitive marker for intensity of tissue damage in trauma patients and indicator of acute response in various diseases. J Trauma 1989; 29: 71–4.
18. Hansel S, Tillous-Borde I, Fontaine JL. L'elevation de la C reactive proteine et des orosomucoides est-elle un bon critere d'infection neonatale? Arc Fr Pediatr 1986; 43: 67–70.
19. Willard D, Messer J, Gilles C, Metais P, Ferard G. Surveillance des marqueurs de l'inflammation et rationalisation de l'antibiotherapie chez l'enfant. Press Med 1985; 14: 1643–4.
20. Speer CH, Bruns A, Gahr M. Sequential determination of CRP, alpha antitrypsin and haptoglobin in neonatal septicaemia. Acta Paediatr Scand 1985; 72: 679–83.
21. Philips AGS. The protective effect of acute phase reactants in neonatal sepsis. Acta Paediatr Scand 1979; 68: 481–3.
22. Clarke D, Cos K. Use of serum C-reactive protein in differentiation of septic from aseptic meningitis in children. J Pediatr 1983; 102: 718–20.
23. Valmari P, Peltola H, Ruuskanen O. C-reactive protein as predictor of sequelae of meningitis. Lancet 1984; i: 741–2.
24. Borchenius F, Michaelson R, Kornstad L, Gedde-Dahl TW, Brunn JN, Djupseland G. C-reactive protein not a reliable predictor of sequelae to meningococcal disease. Lancet 1984; ii: 864–4.
25. Peltola H, Luhtala K, Valmari P. C-reactive protein as a detector of organic complications during recovery from childhood purulent meningitis. J Pediatr 1984; 104: 869–72.
26. Peltola HO. C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet 1982; i: 908–2.
27. Peltola H, Valmari P. C-reactive protein in meningitis. Lancet 1984; i: 721–1.
28. Zegher F, Gershoem EB, Briggeman-Mol GJJ. C-reactive protein in case of consecutive bacterial and viral meningitis. Lancet 1984; ii: 1465–6.
29. Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H, Meurman O, Irlala K. C-reactive protein in respiratory virus infections. J Pediatr 1985; 107: 97–100.
30. Salonen EM, Vaheri A. C-reactive protein in acute viral infections. J Med Virol 1981; 8: 161–7.
31. Griffin DE, Hirsch RL, Johnson RT, De Soriano IL, Roedenbeck S, Vaisberg A. Changes in serum C-reactive protein during complicated and uncomplicated measles virus infections. Infect Immun 1983; 41: 861–4.
32. McCarthy PL, Frank AL, Ablow RC, Masters SJ, Dolan TF. Value C-reactive protein test in differentiation of bacterial and viral pneumonia. J Pediatr 1978; 92: 454–6.
33. Kuenzig HJ, Schmidt-Rohde P, Kraemer M, Prinz H. Akute-Phase-Proteine (C-reaktives Protein, Orosomucoid, Haptoglobin). – Spezifische Marker bei der Diagnostik entzündlicher Adnexerkrankungen. Geburt u Frauenheilk 1985; 45: 881–6.
34. Hind CRK, Savage CO, Winearls CG, Pepys MB. Objective monitoring of disease activity in polyarteritis by measurement of serum C-reactive protein concentration. Br Med J 1984; 288: 1027–9.
35. Cooley CM, Fleck A, Goode AW, Muller BR, Myers MA. Early time course of the acute phase protein response in man. J Clin Pathol 1983; 36: 203–7.
36. International Committee for Standardisation in Haemathology. Guidelines on selection of laboratory test for monitoring acute phase response. J Clin Pathol 1988; 41: 1203–12.
37. Stuart J, Wicher JT. Tests for detecting and monitoring the acute phase response. Arch Dis Child 1988; 63: 111–7.
38. Olsen ED. Modern optical methods of analysis. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1975: 451–62.
39. Ewing GW. Instrumental methods of chemical analysis. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1985: 151–7.
40. Welcher FJ. Standard methods of chemical analysis. 6th ed, vol. 3A. New York: Van Nostrand, 1966: 277–82.
41. Skoog DA, West DM. Principles of instrumental analysis. Holt, Rinehart and Winston, 1971: 243–7.
42. Sternberg JC. Monitoring the precipitin reaction using rate nephelometry. ICPR 1984; 6: 16–23.

teinskem laboratoriju Inštituta za klinično kemijo in klinično biokemijo UKC (IKKKB). Določali smo jih nefelometrično s precipitinsko imunokemijsko reakcijo.

Rezultati. Ugotovili smo, da z določanjem serumskih koncentracij fibrinogena in C reaktivnega proteina najbolje ločimo med virusno in bakterijsko okužbo. Pri veliki večini bolnikov z bakterijsko okužbo smo izmerili serumske koncentracije fibrinogena nad 7 g/l in C reaktivnega proteina nad 20 mg/l. Serumske koncentracije C reaktivnega proteina se ob bakterijski okužbi povišajo hitreje, njihov porast pa je tudi večji, zato menimo, da je določanje serumske koncentracije C reaktivnega proteina pri usakdanjem kliničnem delu najbolj smotno.

Strokovni prispevek/Professional article

PRENATALNA DIAGNOSTIKA KROMOSOMSKIH ANOMALIJ V SLOVENIJI*

ANALIZA 1834 PRIMEROV

PRENATAL DIAGNOSIS OF CHROMOSOMAL ANOMALIES IN SLOVENIA
AN ANALYSIS OF 1834 CASES

Marija Debevec, Nina Canki-Klain

Služba za medicinsko genetiko, Ginekološka klinika, Klinični center, Šljajmerjeva 4, 61000 Ljubljana

Prispelo 1993-03-22, sprejeto 1993-10-25, ZDRAV VESTN 1994; 63: 61-6

Ključne besede: amniocenteza; biopsija horiona; placentocenteza; kordocenteza; kromosomi

Key words: amniocentesis; chorionic villi sampling; placentocentesis; cordocentesis; chromosomes

Izvleček – Izhodišča. Metode prenatalne diagnostike so v zadnjih petindvajsetih letih pokazale ogromen tehnološki napredek, ki je pripomogel k zanesljivejšemu in zgodnejšemu odkrivanju vse večjega števila okvarjenih otrok in s tem odprl možnost zmanjšanja njihovih rojstev.

Abstract – Background. In the last twenty-five years the methods of prenatal diagnosis have shown tremendous technological progress that has contributed to more reliable and earlier detection of even greater number of affected children thus reducing the possibility for these children to be born.

Metode. Za kromosomske analize plodov so se razvile štiri metode: a) kultiviranje celic plodovnice, ki jo odvzamejo s pomočjo amniocenteze; b) kultiviranje limfocitov iz vzorca krvi, ki ga dobimo s kordocentezo; c) direktna tehnika ali kratkotrajna kultura horionskih resic, odvzetih s transcervikalno ali transabdominalno biopsijo v zgodnji nosečnosti (med 9. in 12. tednom) in d) pozna biopsija horiona ali placentocenteza po 15. tednu amenoreje.

Methods. Four major methods of chromosomal analysis have been developed: a) cultivating amniotic fluid cells obtained by amniocentesis; b) cultivating lymphocytes from blood samples obtained by cordocentesis; c) direct technique or short-term culture of chorionic villi, taken by transcervical or transabdominal biopsy in early pregnancy (between 9 and 12 week), and d) advanced chorionic biopsy or placentocentesis after 15 weeks of amenorrhea.

Rezultati. Na skupno 1852 odvzemov (vključenih 18 ponovitev) smo odkrili 60/1852 (3,2%) kromosomskih anomalij; 2,6% (37/1442) v skupini nosečnic, starih 37 in več let; 0,7% (1/132) v skupini z že enim rojenim otrokom s kromosomsko anomalijo; 16% (9/56) v skupini staršev, nosilcev kromosomske anomalije; pri 19% (13/68) plodov, pri katerih so z UZ ugotovili anomalije, in nobene v skupini 90 nosečnic z emocionalnimi problemi. Rezultata nismo dobili v 11/1852 primerih (0,6%).

Results. Of total 1852 exams (18 repeated samplings were included) 60/1852 (3.2%) chromosomal anomalies were identified: 37/1442 (2.6%) in the group of advanced maternal age (≥ 37 years); 1/132 (0.7%) in the group of previous child with chromosomal anomaly; 9/56 (16%) in the group with parental chromosomal rearrangement; 13/68 (19%) within suspected fetuses detected by ultrasound. No anomaly was found in the group of 90 pregnant women with emotional problems. Failure of obtaining the final cytogenetic diagnosis was 0.6% (11/1852).

Od 23 plodov s 25% tveganjem za pojav cistične fibroze so bili odkriti trije bolni in je bila nosečnost prekinjena. V tej skupini se je rodil en bolan otrok, ki je imel lažno negativen izvid po merjenju encimov v amnijski tekočini. Neuspešno se je končalo 48/1834 (2,6%) nosečnosti: 26 (1,4%) je bilo spontanah splavov, 20 (1,1%) plodov je odmrlo in utero in 2 (0,1%) otroka sta bila mrtvorojena.

In the group of 23 pregnancies at 1:4 risk for cystic fibrosis, three affected fetuses were detected, and one affected baby was born because of a false negative result obtained by microvillar enzyme analysis. There were 48/1834 (2.6%) fetal losses, of which 26 (1.4%) spontaneous abortions, 20 (1.1%) fetal deaths in utero and 2 (0.1%) stillbirths.

Zaključek. Čeprav je današnji pomen prenatalne diagnostike na incidenco vseh genetskih bolezni in razvojnih anomalij v splošni populaciji skromen, ne bi smeli podcenjevati njegove koristi v prevenciji različnih genetskih napak v družinah, ki že imajo bolne otroke.

Conclusion. In spite of the fact that prenatal diagnosis has modest influence on incidence of all genetic disorders and developmental anomalies in general population, it should not be underestimated its benefit in prevention of various genetic disorders in families that already have such affected children.

* Prispevek je del raziskovalnih nalog v okviru URP 'Reprodukcija človeka' (C3-0561/310) z naslovi: Uporaba horionskih resic v prenatalni diagnostiki; Kromosomska analiza ploda v pozni nosečnosti in Preprečevanje cistične fibroze v Sloveniji.

Uvod

V službi za medicinsko genetiko GK smo pričeli s prenatalno diagnostiko (1, 2) s pomočjo amniocenteze v marcu 1981, v novembru 1987 s placentocentezo, julija 1988 s kordocentezo, marca 1989 s transcervikalno in maja 1990 s transabdominalno biopsijo horiona.

V članku prikazujemo rezultate 1852 prenatalnih preiskav, za katere smo dobili vzorce z omenjenimi metodami v obdobju od marca 1981 do decembra 1991.

Material in metode

Vzorci

V 1665 primerih je vzorec predstavljala amnijska tekočina, v 77 primerih placenta, 68-krat horionske resice in v 24 primerih plodova kri iz popkavnice.

Tab. 1. Število preiskav po indikacijah in metodah prenatalne diagnostike pri 1796 nosečnostih (1834 plodov).

Tab. 1. Number of samples by indications and used prenatal methods in 1796 pregnancies (1834 fetuses).

Indikacije Indications	Diagnostične metode Diagnostic methods				Primeri Skupno število Samples Total number
	AC	CVS	P	C	
1 Starost matere ≥ 37 Maternal age ≥ 37 Starost očeta ≥ 55 Paternal age ≥ 55	1353	46	38	5	1442 (78,6%)
2 Predhodni otrok s krom. anomalijo Previous child with chrom. anomaly	124	8			132 (7,2%)
3 Preureditev krom. pri starših Parental chr. rearrangement	56				56 (3,1%)
4 Z ultrazvokom ugotovljene anomalije ploda Ultrasound detection of fetal anomalies	11		38	19	68 (3,7%)
5 Emocionalni problemi Emotional problems	90				90 (4,9%)
6 Nosilci genopatij Carriers of Mendelian disorders					
- cistična fibroza - cystic fibrosis	14	8	1		23 (1,2%)
- Duchennova mišična distrof. - DMD	1	4			5 (0,2%)
- hemofilija A - hemophilia A	2	1			3 (0,2%)
- X-agamaglobulin - AGM	1		(1)*		1 (0,1%)
- anemija srpastih celic - sickle cell anemiy	1				1 (0,1%)
- Loweov sindrom - Lowe's syndrome		1			1 (0,1%)
7 Razvojna nepravilnost živčne cevi Nevral tube defects	12				12 (0,6%)
Skupno število Total number	1665	68	77	24	1834** (100%)
AC - amniocenteza - amniocentesis		C - kordocenteza - cordocentesis			
CVS - biopsija horiona - chorionic villus sampling		* - isti plod - the same fetus			
P - placentocenteza - placentocentesis		** - ni všteto 18 ponovitev - 18 repeated exams not included			

Analizirane vzorce, skupno 1852 (vključeno 18 ponovitev), smo dobili od 1796 nosečnic, od katerih je 36 imelo dvojčke in ena trojčke. Indikacije za prenatalno diagnostiko prikazujemo v tab. 1. Vse nosečnice so bile pred odločitvijo za poseg obveščene o diagnostičnih možnostih preiskave ter o zapletih, ki lahko nastanejo (3, 4).

Metode jemanja vzorca

Transabdominalna amniocenteza (5) je bila napravljena med 15. in 23. tednom amenoreje, zgodnja biopsija horionskih resic (6) med 9. in 12. tednom, placentocenteza ali pozna biopsija horionskih resic (7) v drugem in tretjem trimestru in kordocenteza (8) po 20. tednu amenoreje. Vsi posegi so bili napravljeni pod kontrolo ultrazvoka. Vsak vzorec smo po kordocentezi pregledali glede na navzočnost fetalnega hemoglobina s pomočjo Boehringer-Mannheimovega testa (Combination Fetal Hemoglobin). Rh negativne nosečnice so v 72 urah po odvzemu dobile 85–120 g anti-D globulina.

Če so po genetskem svetovanju (4) z UZ ugotovili dvojčke, je bila nosečnica ponovno povabljen v genetsko posvetovalnico in informirana o spremenjenem tveganju v novi situaciji.

Diagnostične metode

Citogenetska analiza je bila napravljena pri vseh 1852 vzorcih. Poleg tega pa so bile pri 34 primerih genopatij in 12 primerih, ko je bilo več možnosti, da se pojavijo razvojne nepravilnosti živčne cevi, uporabljene specifične laboratorijske metode.

Kromosomske preiskave

Celice amnijske tekočine smo gojili na dva načina, in sicer: in situ na steklih (ali na okroglih pokrovnih steklih v Petrijevih posodah premera 3 cm ali na predmetnih steklih v večjih pravokotnih posodah »Quadriperm Heraeus«) in Falconijevih steklenicah velikosti 50 ml, iz katerih smo dobili celice po tripsinizaciji (9).

Vzorci krvi smo obdelali po standardni metodi (10). Za tkivo, obdelano po biopsiji horiona in placentocentezi, smo uporabljali neposredno tehniko ali kratkotrajno kulturo (2–3 dni) (11).

Za kromosomsko analizo smo uporabljali naslednje tehnike: GTG (G-proge po obdelavi s tripsinom in barvanju z raztopino Giemse), RHG (R-proge po denaturaciji s toploto in barvanju z Giemsovo raztopino) in v določenih primerih še QFQ (fluorescenčne Q-proge obarvane s quinacrinom) ter CBG (C-proge po obdelavi z barijevim hidrokksidom in Giemsovo raztopino) (12). Iz vsakega vzorca smo analizirali 5–10 mitoz vsaj iz dveh stekel ali posod in sestavili štiri kariotipe.

V primeru suma, da gre za mozaik, smo analizirali od 30 do 60 mitoz iz različnih posod. Diagnozo mozaika smo postavili le, če smo vsaj na dveh različnih preparatih našli isto kromosomsko spremembo.

Če smo v vzorcu našli mešane celice XX in XY, smo napravili citogenetsko analizo še iz materine krvi in primerjali kromosome, obdelane z različnimi tehnikami (QFQ, CBG), ter ugotavljali polimorfizem kromosomov zaradi potrditve kontaminacije z materino krvjo. Poleg tega smo primerjali kromosomski izvid z UZ pregledom spola ploda v drugi polovici nosečnosti.

Pri prekinjeni nosečnosti zaradi ugotovljene kromosomske anomalije smo diagnozo potrdili še iz tkiva, ki je bilo pri določenem plodu najbolj primerno, in to iz krvi, mišic, kože, plodovih ovojčev ali placente.

Vse prekinitve nosečnosti zaradi ugotovljenih anomalij ploda so izzvali s prostaglandini.

Diagnostika cistične fibroze (CF)

V primeru CF smo odvisno od družinske situacije in diagnostičnih možnosti uporabljali amniocentezo v 18. tednu za določanje encimov ali horionske resice za molekularno diagnostiko.

Diagnostika anemije srpastih celic, Duchennove mišične distrofije (DMD) in X-vezane agamaglobulinemije

Prenatalno diagnostiko omenjenih genopatij so opravili v Parizu s pomočjo metod molekularne genetike v primeru srpastih celic in DMD ter s pomočjo hematoloških metod v primeru X-vezane agamaglobulinemije.

Diagnostika razvojnih nepravilnosti živčne cevi (RNŽC)

V družinah, kjer je nevarno, da se rodi otrok z RNŽC (13), je bila po natančnem ultrazvočnem pregledu v določenem številu primerov napravljena amniocenteza v 17. tednu zaradi določanja alfa fetoproteina (AFP).

Rezultati

Če vzorce analiziramo po indikacijskih skupinah (tab. 1), dobimo naslednje rezultate: v skupini starejših staršev (tab. 2) smo imeli med 1442 primeri 27-krat dvojčke (2%), od katerih je bil v treh primerih po eden nosilec kromosomske anomalije in je bila napravljena selektivna prekinitev nosečnosti (14). Pri enem izmed dvojčkov pa je šlo za moški psevdohermafroditizem. Novo nastale uravnovešene kromosomske preureditve so imeli štirje plodovi (0,3%), ki so se rodili, se normalno razvijajo in so sedaj stari dve, štiri, pet in devet let. Kromosomske anomalije smo našli pri 33 plodovih (2,3%). Ugotovili smo šest (0,4%) mozaikov. Od teh sta imela dva (0,13%) mozaik iz normalnega in nenormalnega klona: 46,XX/47,XXX in 46,XY/48,XY,+7,+18. Pri deklici s prenatalno ugotovljenim mozaikom 46,XX/47,XXX (iz vzorca plodovnice) je

kultura periferne krvi v starosti dveh let pokazala v vseh 50 analiziranih celicah 46,XX. Nosečnici, pri kateri smo dobili iz vzorca placente mozaik 46,XY/48,XY,+7,+18, smo napravili še amniocentezo. Analiza celic plodovnice je pokazala v 14 celicah normalni kariotip 46,XY. Rodil se je normalen otrok. Analiza placente po rojstvu ni bila napravljena zaradi nedostopnosti materiala. Pri štirih otrocih s kariotipom XY/XX je šlo za kontaminacijo z materino krvjo.

Od 33 nosečnic (2,3%) z aneuploidnimi plodovi se jih je 29 (2%) odločilo za prekinitev nosečnosti.

V štirih primerih z naslednjimi anomalijami: 47,XXY, 47,YYY, 47,XXX (dve deklici) sta se starša odločila za nadaljevanje nosečnosti. Vsi omenjeni otroci so bili ob rojstvu normalni. V naši genetski posvetovalnici nameravamo slediti njihov nadaljnji psihomotorni razvoj.

Izide 1834 nosečnosti po indikacijah za prenatalno diagnostiko prikazujemo v tab. 3.

Med živorojenimi otroki z normalnim kariotipom jih je imelo šest določene druge težje ali lažje anomalije.

V skupini 132 plodov, v kateri je poprej rojeni otrok imel kromosomsko anomalijo, se je trisomija 21 ponovila le pri eni materi (0,75%), stari 30 let.

V 90 primerih smo napravili prenatalno diagnostiko pri ženskah, mlajših od vključno 36 let, zaradi emocionalnih problemov. Vsi plodovi so imeli normalni kariotip. Do spontanega splava je po posegu prišlo pri dveh nosečnicah in pri eni do intrauterine smrti ploda (3,33%). Pet otrok (5,5%) še ni bilo rojenih, 82 (91,1%) pa je bilo klinično brez posebnosti ob rojstvu.

Indikacijo za prenatalno diagnozo je v 56 primerih predstavljala kromosomska sprememba enega od staršev (tab. 4). Normalni kariotip smo našli pri 24 plodovih (42,9%), enako preureditev, kot jo nosi eden od staršev, ima 20 otrok (35,7%) in pri enem (1,78%) smo našli mozaik 45,X,inv(4)(p152q12)/46,XX,inv(4)(p152q12). Devet plodov (16%) je bilo nenormalnih, dve kulturi celic plodovnice nista uspeli (3,67%), vendar so nam po rojstvu sporočili, da sta otroka zdrava.

Ultrazvočno ugotovljene anomalije so predstavljale indikacijo za prenatalno kromosomsko analizo le v 68 primerih (tab. 5). Pripominjamo, da so iz tega, relativno majhnega števila izvzeti plodovi s hudimi anomalijami, pri katerih je bila napravljena

Tab. 2. Rezultati kromosomskih preiskav v skupini starejših staršev.

Tab. 2. Chromosomal results in indication's group advanced parental age.

Diagnostične metode Diagnostic methods	Štev. primerov No. of cases	Normalen kariotip Normal karyotype	Ne normalen kariotip Abnormal karyotype	Uravnovešene kr. spremembe Balanced chr. rearrangements	Mozaik ali kontaminacija Mosaicism or mat. contamin.	Brez rezultata No result
Amniocenteza Amniocentesis	1353	1307 (96,6%)* (7)°	tri 21 – 16 ** tri 18 – 3 *** XXY – 4 **** XXX – 3 XYY del (11) (p 14)	t (13q 14q) de novo t (7; 21) (p13; q22) de novo inv (7) (p 151q 112) de novo inv (1Xp12q21) de novo	XX/XXX XY/XX – 4	9
Biopsija horionskih resic CVS						
Transcerv. Transabd.	20 26	13 24	tri 18 tri 21			(7)°
Placentocenteza Placentocentesis	38	34	tri 18 – 2 tri 21		46, XY/48, XY +7 +18	
Kordocenteza Cordocentesis	5	5 #				
Skupaj Total	1442	1390* (96,4%)	33 (2,3%)	4 (0,3%)	6 (0,4%) ⁹	(0,6%)

* – vštete moški psevdohermafrodit
– one male pseudohermaphrodite included
** – vštete dvakrat eden od dvojčkov tri 21
– included two times one of twins tri 21
*** – vštete enkrat eden od dvojčkov tri 18
– included once one of twins tri 18

**** – enkrat oba dvojčka bolna
– once both of twins affected
– trikrat vzorci materine krvi
– three times samples of maternal blood
° – ponovite vštete v AC
– repeated exams included in AC

CVS – biopsija horiona
– chorionic villus sampling

citogenetska preiskava ploda po prekinitvi nosečnosti, ali sploh ni bila napravljena, ker ni bila indicirana. Od omenjenih 68 plodov jih je imelo 13 (19%) nenormalni kariotip, če prištejemo še nenormalnega otroka ženskega spola z moškim kariotipom (Smith Lemly-Opitzov sindrom, tip II).

V skupini monogenetskih boleznih in razvojnih nepravilnosti živčne cevi (tab. 1) so imeli vsi fetusi normalni kariotip. Splav je bil napravljen na željo staršev pri treh plodovih s cistično fibrozo in plodu, ki je imel na kromosom X vezano agamaglobulinemijo. Dve materi z že enim rojenim otrokom z DMD sta se odločili za splav moškega ploda, ena mati je rodila bolnega otroka s CF kljub normalnemu izvidu in ena nosečnica je spontano splavila.

Razpravljanje

V članku bi radi opozorili na pomembnost prenatalne diagnostike kromosomskih anomalij pri preprečevanju rojstev nenormalnih otrok ter na etične dileme in probleme, ki jih te metode odpirajo. Prenatalno diagnostiko so pričeli uvajati pred približno petindvajsetimi leti. Njen namen je bil nuditi staršem, pri katerih je povečano tveganje za rojstvo otroka s kromosomsko napako, možnost izbire, da nosečnost s težko poškodovanim plodom prekinejo ali nadaljujejo. Danes je ta prvotni namen, tj. pomoč rizični skupini staršev, spremenjen v splošno iskanje kromosomske ali katerokoli druge anomalije.

Ugotovitev, da predstavljajo kromosomske anomalije enega od najpogostejših vzrokov v genetski patologiji novorojencev, in spoznanje, da uporaba le ene tehnike – citogenetske analize – lahko odkriva katerokoli strukturno ali numerično kromosomsko anomalijo ploda, dovoljuje sklep, da bi bila možna preprečitev skoraj vseh kromosomopatij ob splošni uporabi kromosomske preiskave pri vseh nosečnicah.

Ker je tako obsežen program iz več razlogov neizvedljiv, predstavlja osnovni problem izbor rizičnih skupin nosečnic, ki lahko uporabijo to diagnostiko.

Čeprav se v strokovnih krogih strinjajo s temi glavnimi indikacijami (eden ali oba starša nosilca uravnotežene kromosomske strukturne preureditve, poprej rojeni otrok s kromosomsko anomalijo in starost matere), je vsak program prenatalne diagnostike omejen z ene strani s tehničnimi in materialnimi možnostmi in z druge strani z oceno odnosa tveganja med pričakovanim pojavom kromosomske anomalije in tehnološkimi tveganji. To pomeni, da je preiskava upravičena le, če je tveganje za zdravlje matere in ploda, kot tudi možnost neuspeha in napake preiskave manjša od pričakovane incidence anomalije.

Največ polemik izziva indikacija starost matere, zato se bomo pri tem problemu zadržali nekoliko dlje.

Ta indikacija je nastala, ker so opazili, da se je rodilo večje število otrok s trisomijo 21 in kasneje še z drugimi trisomijami (posebno tri 13 in tri 18) pri materah, starih 40 let in več. Prva taka opažanja so najprej pokazale raziskave spontanah splavov (15) in potem v zadnjih dvajsetih letih v svetu napravljene analize plodov, ki so razen prve potrditve pokazale očiten padec pojavljanja anomalij pri ženskah, mlajših od 38 let (16). Tako kaže analiza 26.704 nosečnic v Franciji v času od 1980–85, da je incidenca kromosomske anomalije 1,40%. Od tega odpade 0,77% na tri 21 v skupini žensk, starih 38 let, kar se zviša na 2,38% (1,32% tri 21) pri 40 letih in doseže vrednosti 9,11% (6,07% tri 21) v skupini žensk, starih 45 let in več.

Če primerjamo pogostnost kromosomskih anomalij pri otrocih mater iste starostne skupine, opazimo več anomalij v času amniocenteze (v 17. tednu). To pojasnimo s tem, da odmrejo bolni plodovi v drugem in tretjem tromesečju. Povezavo med smrtjo ploda in kromosomskimi anomalijami bi lahko ocenili s kolaborativno ameriško študijo (17). V tej raziskavi omenjajo, da je določeno število mater, pri katerih so odkrili kromosomske anomalije ploda, odklonilo prekinitvev nosečnosti. Spremljanje in analize izidov teh nosečnosti so pokazale smrt ploda v 30% v

primerih tri 21, v 68% pri trisomiji 18, v 75% pri monosomiji X. Smrti plodov niso opazili v primerih 47,XXX, ali pa je bila zelo nizka pri ostalih anomalijah gonosomov: 8% pri 47,XXY in 3% pri 47,XYY. Posamezne dežele so mejno starost matere znižale na leta, pri katerih je tveganje za pojav trisomije 21 manjše od spontanega splava, do katerega lahko pride zaradi jemanja vzorca za preiskavo, tj. med 37. in 38. letom. Kljub temu nosečnice in zdravniki pritiskajo na genetsko službo, da se ta starostna meja zniža.

Med 30. in 35. letom ocenjujejo tveganje za tri 21 1/900. Če to tveganje primerjamo z 2% malformacij, ki se pojavljajo na splošno pri rojstvih, ter z 1/250 resnih nevroloških okvar, ki nastanejo zaradi težkih poškodb v perinatalnem obdobju (18), se omenjeno tveganje zdi majhno in se po pravici lahko vprašamo, ali naj to preiskavo predlagamo ženskam, mlajšim od 37 let.

Bolj kot znižanje starostne meje nosečnic se nam zdi upravičena prenatalna kromosomska analiza tudi pozno v tretjem tromesečju, če zanjo obstaja indikacija (19).

Analiza naših rezultatov kaže, da je pri nas, kot tudi v drugih rojstvenih centrih starost matere in izjemoma očeta glavna indikacija, na katero odpade 78,6% vseh preiskav.

Za razliko od ameriških in določenih evropskih študij je bila starost naših nosečnic pri porodu večinoma 37 let in več. Ta indikacija izziva največ problemov, zato bomo prikazali navade določenih centrov in njihove argumente.

Evans in sodelavci navajajo, da je navada enega od največjih prenatalnih diagnostičnih programov na ameriškem kontinentu v Division of Reproductive Genetics na Hutzel Hospital, Wayne State University, Detroit, Michigan v ZDA (20) ponuditi prenatalno diagnostiko nosečnicam od vključno 30 let dalje. To znižanje avtor razlaga z dosedanjim razvojem stroke. Ko se je pričelo opravljati amniocentezo v začetku sedemdesetih let, je bilo le majhno število zdravnikov, ki so mogli uspešno dobiti vzorec ploda za preiskavo in so bili redki laboratoriji sposobni za oddajanje rezultatov. Zato so preiskavo ponujali nosečnicam z najvišjim tveganjem in so za indikacijo starost matere svojevoljno določili 40 let pri porodu otroka. S povečanjem popularnosti amniocenteze ter s povečanim številom zdravnikov in laboratorijev se je indikacija starosti nosečnice že v sedemdesetih letih znižala na 38 in v zadnjem desetletju na 35 let. Evans zaključuje, da bi bilo gotovo najbolje omogočiti prenatalno kromosomsko diagnostiko ženski v njenih zgodnjih tridesetih letih, vendar je dobo težko določiti absolutno (20).

Pri odrejanju skupne strategije prenatalne diagnostike moramo misliti tudi na materialne možnosti družbe, ki omogoča obseg specializiranih laboratorijev in števila educiranega kadra za določeno število preiskav. Treba je upoštevati tudi demografski položaj in dinamiko preiskovane populacije. Demografskih trendov, ki vodijo k znižanju povprečne starosti nosečnic, nepričakovano ne spremlja znižanje števila Downovega sindroma, najpogostejše težke kromosomske anomalije pri novorojenčkih (21), in zdi se, kot da je znižanje materine povprečne starosti povezano z zvišano incidenco trisomije 21 med otroki mladih mater. Ta navidezni paradoks – večje število bolnih otrok pri mladih nosečnicah kot pri starejših – se pojavi zaradi večjega števila mlajših nosečnic, čeprav je njihovo tveganje manjše. Zato bo zniževanje starostne meje in usmerjanje programa prenatalne diagnostike na matere, stare 35 let in več, vplivalo na odkrivanje relativno majhnega števila nosečnic s plodovi z Downovim sindromom. Tako Mikkelsenova (21) na osnovi podatkov, ki jih je dobila s področja Köbenhavna v času od 1969–76, sklepa, da bi se z dobro strategijo pri materah, starih 35 let in več, odkrilo samo 20% primerov s tri 21. Ta odstotek je zato nižji od 34%, kolikor bi se jih lahko odkrilo, če bi bila prenatalna diagnostika dostopna za isto starostno skupino v obdobju od 1960–62. Podobne tendence opazimo tudi v ZDA (22).

Na osnovi opisanega lahko zaključimo, da ima antenatalna diagnostika, uporabljena pri »starejših« nosečnicah, omejene možnosti pri preprečevanju Downovega sindroma. Eliminacija te, kot tudi ostalih kromosomopatij bi morala biti možna, morda že v

bližnji bodočnosti, ko bo vsem nosečnicam dostopen izboljšani program presejavanja za kromosomske anomalije, ki se trenutno pripravljajo (23).

Zaključek

Čeprav je današnji pomen prenatalne diagnostike za frekvenco vseh genetskih bolezni in razvojnih anomalij v splošni populaciji skromen, ne bi smeli podcenjevati njegove koristi v prevenciji različnih genetskih napak v družinah, ki že imajo bolne otroke.

Zahvala

Zahvaljujemo se asist. dr. T. Blejčevi, prim. dr. V. Cerarju in mag. dr. I. Grošlju za jemanje vzorcev za preiskavo, prof. dr. A. Bouéju, dr. A. Durandyjevi, prof. dr. M. Goossensu, prof. dr. J. C. Kaplanu, dr. C. Ferecu za prenatalno diagnostiko določenih genopatij, dr. A. Brezigarjevi za klinično obdelavo posameznih primerov ter J. Gregoričevi, J. Božiču, A. Molkovi, M. Vardjanovi in M. Bekanovičevi, ki so s svojo vestnostjo pri tehnični obdelavi preparatov pripomogli k uresničitvi tega dela.

Literatura

1. Jakobson CB, Barter RH. Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 99: 795-807.
2. Milunsky A ed. Genetic disorders and the fetus: Diagnosis prevention and treatment. 2nd ed. New York: Plenum, 1986.
3. Canki N. Razvojne nepravilnosti živčane cijevi i genetsko savjetovanje. *Jugosl Ginekol Obstet* 1984; 24: 45-8.
4. Canki-Klain N. Principi genetskog savjetovanja s posebnim osvrtom na prenatalnu diagnostiku. III Jugoslovanski kongres prenatalne medicine. Zbornik radova I. Ljubljana, 1990: 372-7.
5. Elias S, Simpson JL. Amniocentesis. In: Milunsky A ed. Genetic disorders and the fetus. 2nd ed. New York: Plenum Press, 1986: 31-52.
6. Evans MI, Johnson MP. Chorionic villus sampling. In: Evans MI ed. Reproductive risks and prenatal diagnosis. Norwalk: Appleton and Lange, 1992: 175-84.
7. Holzgreve W, Tercani S, Evans MI, Miny E. Late chorionic villus sampling. In: Evans MI ed. Reproductive risks and prenatal diagnosis. Norwalk: Appleton and Lange, 1992: 185-9.
8. Hobbins JC, Mahoney MJ. In utero diagnosis of haemoglobinopathies. Technique for obtaining fetal blood. *New Engl J Med* 1974; 290: 1065-5.
9. Boué A, Nicolesco H, Ravise N, Boué J. La culture des cellules du liquide amniotique, experience de 750 cultures. In: Boué A ed. Diagnostic prenatal. Paris: INSERM, 1976: 69-79.
10. Dutrillaux B, Conturier J. Techniques d'analyses. Paris: Biologie Clinique, L'Expansion Scient Ed, 1972: 5-12.
11. Simoni G. Efficient direct chromosome analysis and enzyme determinations from chorionic villi samples in first trimester of pregnancy. *Hum Genet* 1983; 63: 349-57.
12. Paris Conference (1971), Supplement (1975), Standardisation in human cytogenetics. New York: Birth defects: Orig. Art. Ser. 11/9, The National Foundation, 1975: 1-23.
13. Canki N, Rainer S, Debevec M. Preprečevanje razvojnih nepravilnosti živčne cevi s pomočjo metod prenatalne diagnostike. *Zdrav Vestn* 1985; 54: 269-72.
14. Cerar V, Blejec T, debevec M, Završnik T. Selektivni feticid. *Zdrav Vestn* 1990; 59: 11-4.
15. Boué J, Boué A. Les avortements spontanés humains. Etudes cytogénétiques et épidémiologiques. *Rev Franc Gynec* 1973; 68: 625-43.
16. Boué A. Applications du diagnostic prenatal. In: Boué A ed. Médecine prenatale. Biologie clinique du fœtus. Paris: Médecine - Sciences Flammarion, 1983: 265-8.
17. Hook EB. Differences between rates of trisomy 21 (Down syndrome) and other chromosomal abnormalities diagnosed in livebirths and in cells cultured after second trimester amniocentesis-suggested explanation and implications for genetic counseling and program planning. *Birth Defects* 1978; 14: 249-9.
18. Nivelon A. Le trisomique 21 doit-il être la seule grande peur de la femme enceinte et des médecins? 7^{ème} séminaire de génétique clinique, 11-4-1991, Hop. Enfants Malades: 89-91.
19. Debevec M, Canki-Klain N, Brezigar A, Blejec T, Cerar V. Abnormal pregnancy sonogram and chromosomal anomalies. In: Macek M, Ferguson-Smith M, Špala M eds. Early fetal diagnosis: Recent progress and public health implications. Prague: Karolinum-Charles University Press, 1992: 555-62.
20. Evans MI, Drugan A, Kappitch FC, Zador IE et al. Genetic diagnosis in the first trimester: the norm for the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1332-9.
21. Mikkelsen M. Down's syndrome: current stage of cytogenetic research. *Humangenetik* 1971; 12: 1-28.
22. Holmes LB. Genetic counseling for the older pregnant woman: new data and question. *N Engl J Med* 1978; 298: 1419-21.
23. Muler F, Aegerter P, Boué A. Prospective maternal serum human chorionic gonadotropin screening for the risk of fetal chromosome. *Prenatal Diagnosis* 1993; 13: 29-43.

Strokovni prispevek/Professional article

PRIMARNI SKLEROZIRAJOČI HOLANGITIS

PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

Vinko Kristl

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

Prispelo 1992-12-11, sprejeto 1993-06-22, ZDRAV VESTN 1994; 63: 67-71

Ključne besede: primarni sklerozirajoči holangitis; klinična slika; etiologija; rentgenske, biokemične in histološke preiskave; zdravljenje

Izvleček – Izhodišča. Primarni sklerozirajoči holangitis (PSH) je počasno kronično fibrozirajoče vnetje žolčevodov neznane etiologije. Nedavna proučevanja so pokazala, da imajo genetični in imunološki dejavniki pomembno vlogo v patogenezi PSH. Diagnosticanje je posebno zahtevno.

Metode in rezultati. Članek prikazuje primer, klinično sliko, rezultate biokemičnih in histoloških testov ter rentgenskih preiskav za diagnozo PSH.

Zaključek. Diagnoza PSH sloni na holangiografskih slikah, podprtih z biokemičnimi in jetrnimi histološkimi izvidi. Diagnosticanje PSH je z uvedbo endoskopije in endoskopske retrogradne holangiografije uspešnejše.

Key words: primary sclerosing cholangitis; clinical features; etiology; radiological, biochemical and histological investigations; therapy

Abstract – Background. Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic disease of unknown etiology with inflammation and obliterative fibrosis of bile ducts system. Recent studies have suggested that genetic and immunologic factors are important in the pathogenesis of PSC. Diagnostic approach is particularly demanding.

Methods and results. In article a case history clinical picture, the results of biochemical, histological and rentgenological methods to diagnose a PSC are presented.

Conclusion. The diagnosis of PSC is made on cholangiographic appearances supported by biochemical and liver histologic findings. The diagnosis of PSC is more effective after inclusion of endoscopy and endoscopic retrograde cholangiography.

Uvod

Primarni sklerozirajoči holangitis (PSH) je sorazmerno redka bolezen z značilnim počasnim kroničnim fibrozirajočim vnetjem notranjih in zunanjih žolčevodov. Rezultat je zožitev in zaprtje žolčevodov, zastoj žolča ter posledična biliarna jetrna ciroza. Smrt nastopi zaradi portalne hipertenzije in odpovedi jeter. Do leta 1970 je bilo v literaturi opisanih le 100 primerov (1, 2). Pogostnost bolezni se je v zadnjih letih povečala, kar pogojujejo tudi boljše diagnostične metode, npr. endoskopska retrogradna holangiografija (ERCP) idr.

Etiologija

Etiologija PSH še ni razjasnjena. Med možne dejavnike prištevajo toksine, okužbe in spremembe imunosti. Okužba z virusom hepatitisa B je izključena, vendar so lahko povzročitelji drugi virusi. Retrovirus tip 3 povzroča pri poskusnih miših podobno bolezen, kot je PSH. V sorazmerno velikem številu je PSH navzoč pri bolnikih, zbolelih z virusom HIV (3). Poročila o abnormnostih žolčnih izvodil pri bolnikih z aidsom (acquired immunodeficiency syndrome) so pomanjkljiva (4). Ti bolniki imajo klinične težave, bolečine v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, vročino in zvišano vrednost alkalne fosfataze (4). Rentgenska ERCP slika je enaka kot pri PSH. Pri bolnikih z aidsom so pogoste

okužbe s citomegalovirusom, Chryptosporidiumom, Mycobacterium avium-intracellulare in drugimi v področju žolčnih izvodil in papile. Tudi pri teh bolnikih kot pri tistih s PSH se vrednost alkalne fosfataze ne zniža po kirurškem zdravljenju stenoz na žolčnih izvodilih. Kot možen vzrok PSH navajajo tudi hepatotoksične žolčne kisline, kemikalije ali zdravila, ni pa podatkov, ki bi to potrjevali. Določeno vlogo ima tudi baker v jetrnih celicah, ki pa je verjetno le posledica bolezni. PSH je najverjetneje avtoimuna bolezen, kar potrjuje večja količina cirkulirajočih imunskih kompleksov in motnje celularne imunosti. Upoštevati je treba tudi gensko predispozicijo in prirojene genske dejavnike, ki so vezani na kompleks HLA (HLA – human leucocyte antigen) (5). Pri bolnikih s PSH so navzoča cirkulirajoča avtoprotitelesa proti debelemu črevesu in proti žolčnim izvodilom ter zvečana pogostnost antigena HLA-B8 (6). Organ, na katerem se bo avtoimuna bolezen manifestirala, verjetno določajo še drugi geni (ne samo kompleks HLA) in vplivi okolja. DRw52a je antigen, ki je navzoč pri vseh bolnikih s PSH (3).

Klinična slika

PSH prizadene mlajšo, predvsem moško populacijo (7). Začetek bolezni težko ocenimo. 80% bolnikov ima nejasne težave že dve leti pred dokončno diagnozo. Povprečno preživetje po pojavu bolezenskih znakov in postavitvi diagnoze je 6 do 12 let (1, 8).

Bolezen zmanjša pričakovano življenjsko dobo za 30 let (9). Med bolezenskimi znaki je najpogostejša zlatenica s kroničnim srbenjem in utrujenostjo. Pri kliničnem pregledu najdemo povečana jetra in vranico. Pri 75% bolnikov v začetnem stadiju boleznj ne najdemo odstopanj od normale (7). PSH se pojavlja samostojno ali pa v kombinaciji z vnetnimi boleznimi črevesja. 70% bolnikov s PSH ima vnetno bolezen črevesja in od teh ima 60% ulcerozni kolitis in v 12% Crohnovo bolezen (1). Od vseh bolnikov z ulceroznim kolitisom jih ima 3% tudi PSH (6). Interval med ulceroznim kolitisom in izbruhom PSH je od 1 do 20 let. Operacija – kolektomija ne spremeni poteka PSH. Zdravljenje ulceroznega kolitisa s sulfasalazinom ni povezano z izbruhom PSH. Prav tako ni nikakršne povezave med težo ulceroznega kolitisa in potekom PSH (11). Znaki okužbe žolčnih izvodil pri bolniku s PSH, ki ni bil kirurško zdravljen, kažejo na zaplete, kot so konkrementi v žolčnih izvodilih ali maligna rača.

Diagnostika

Rentgenska preiskava žolčnih izvodil

Z razvojem endoskopije in možnim retrogradnim obarvanjem žolčnih in pankreatičnih izvodil se je povečalo število dokazanih bolnikov s PSH. Običajno so pri PSH prizadeti intrahepatalni žolčni vodi bolj kot ekstrahepatalni. Visoko specifični rentgenski znaki PSH so vidni kot difuzno razporejene stenoze, kratke zožitve in lokalne razširitve. Na večjih vodih se pogosto pojavijo tudi izbokline – psevdodivertikulozne tvorbe (12). Psevdodivertikli, gube na sluznici žolčevoda in posamezne zožitve so neznaki rentgenski znaki, ki jih lahko najdemo tudi pri drugih vnetjih in poškodbah stene žolčevodov, in ne samo pri PSH. Če so spremembe omejene le na intrahepatalne žolčne vode, je to intrahepatični sklerozirajoči holangitis. To je verjetno začetni stadij boleznj, ki se z napredovanjem razširi tudi na ekstrahepatalne žolčne vode. Intra- in ekstrahepatalna prizadetost žolčnih vodov je pogostejša pri bolnikih z vnetjem črevesja (13). Ponavljajoče slikanje žolčnih vodov ne da realnih rezultatov o napredovanju boleznj. Rentgenska slika je lahko nespremenjena leto ali dve, kljub temu pa je klinično opazno bistveno poslabšanje. Prizadetost intrahepatalnih žolčnih vodov je prognostično pomembnejša kot spremembe ekstrahepatalnih. Močne (75% ali več) in difuzne zožitve intrahepatalnih žolčnih vodov kažejo na zelo slabo prognozo PSH (14).

Vidne spremembe pri ERCP preiskavi PSH so prikazane v tabeli 1 (15). Pri prizadetosti intrahepatalnih žolčnih vodov tipa I je treba izključiti primarno biliarno jetno cirozo, tip II je značilen za PSH, tip III pa lahko vzbudi sum na difuzni sklerozirajoči karcinom žolčnih poti. Prizadetost ekstrahepatalnih žolčnih vodov tipa II in III težko ločimo od holangiokarcinoma, medtem ko je tip IV značilen za PSH.

Histološka slika jetrnega vzorca

Pri bolnikih s PSH da vsaka biopsija jeter patološki vzorec. V jetnem parenhimu najdemo povečanje vezivnega tkiva in edem, predvsem ob žolčevodih in periportalno. To je periduktalna fibroza z vnetjem in edemom. Navzoča je tudi proliferacija interlobularnih žolčevodov in centrilobularni zastoj žolča. Slika vnetja (holangitis ali portalni hepatitis) predstavlja stadij I in je omejena na portalna polja. Kasneje se vezivo razširi v periportalni jetni parenhim kot neostro omejeni trakovi z majhno celično vnetno infiltracijo. Navzoča je tudi limfocitna infiltracija biliarnega epitela (1). To je stadij II ali periportalna fibroza oz. periportalni hepatitis. Proces napreduje do oblikovanja vezivnih pregrad, trakov. To je septalna fibroza z okolno razporejenimi drobnimi žariščnimi nekrozami – stadij III. Sledi biliarna jetna ciroza z

Tab. 1. Razvrstitev bolangiografskih znakov primarnega sklerozirajočega holangitisa (14).

Tab. 1. Classification of cholangiographic findings in primary sclerosing cholangitis (14).

Oblike prizadetosti žolčnih vodov	Spremembe, vidne z ERCP*
intrahepatalnih	
I	številne zožitve, preostali vodi so normalno široki ali lahno razširjeni
II	številne zožitve, vrečaste razširitve, zmanjšano število stranskih vej žolčevodov
III	pri preiskavi se polnijo le centralni glavni vodi kljub primernemu polnitvenemu pritisku, izjemno okleščena slika žolčevodov
ekstrahepatalnih	
I	zelo majhne nepravilnosti v konturah žolčevodov, zožitev ni
II	zožitve na posameznih predelih žolčevoda
III	zožitev žolčevoda skoraj po celotni dolžini
IV	izjemno nepravilni robovi žolčevoda, s številnimi divertiklom podobnimi izboklinami

* ERCP – endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

regenerativnimi vozlički – stadij IV. Značilne so prve spremembe, ki kažejo na fibrozni obliterajoči holangitis. Ta privede do pre-razčanja posameznih intrahepatalnih žolčnih vodov z močnim vezivom in končno do izgube interlobularnih in sosednjih vmesnih vodov. V histoloških vzorcih jetrnega tkiva so našli tudi komplekse bakra s proteini (7). Histološki izvidi samih žolčevodov ne kažejo specifičnih sprememb.

Biokemični testi

Pri bolnikih s PSH kažejo biokemični testi seruma zastoj žolča (holestazo). Alkalna fosfataza je vedno zvišana (2-krat ali več), celo pri bolnikih, ki pri pregledu nimajo kliničnih težav (2, 10). 90% bolnikov ima tudi zmerno povišano serumsko aspartat transaminazo (7). Vrednosti bilirubina v serumu zelo nihajo – od normalnih do zelo visokih. Ostali serumski testi so različni. Testiranje na antimitohondrijska protitelesa, revmatoidni faktor, antinuklearna protitelesa je negativno v več kot 90% primerov (7). Tudi testiranje na hepatitis B površinski antigen ne daje pozitivnih rezultatov. Lahko pa dokažemo spremenjen metabolizem bakra. Količina bakra v jetrnih vzorcih in urinu je zvišana, serumska vrednost ceruloplazmina pa je znižana (7). Glede na te spremembe spominja PSH na Wilsonovo bolezen – hepatolentikularno degeneracijo. Serumski albumini, ki kažejo jetrno funkcijo, so normalni vse do terminalne faze boleznj. Prisotna je hipergamaglobulinemija v serumu z zvišanimi organspecifičnimi in organspecifičnimi protitelesi (1). Zvišana so tudi IgM protitelesa in aktivnost ALT – alaninaminotransferaza. Pri 72% bolnikov dokažejo protitelesa proti gladkim mišicam (10) in motnje v celularni imunosti. Kot odgovor na antigen žolčnih vodov je ovirano gibanje levkocitov. Povečan je metabolizem komponente komplekta C3 in količine cirkulirajočih imunskih kompleksov. Slednje ugotovitve dajo slutiti na avtoimuno etiologijo PSH boleznj.

Diagnoza

Diagnoza PSH sloni na klinični sliki, rezultatih rentgenskih, histoloških in biokemičnih preiskav jetrnih vzorcev. Na PSH je treba vedno pomisliti pri kroničnem zastoj žolča. Je prva delovna diagnoza pri moškem srednjih let s holestazo in z vnetjem v črevesju. V diferencialni diagnozi je treba upoštevati konkreme v žolčnih vodih (holedoholitiazio), anomalije in kongenitalne malformacije na žolčnih poteh (npr. cistična fibroza, Carollijeva bolezen idr.), postoperativne zožitve na žolčevodih, malignomi

žolčnih poti idr. Pri preiskavi ERCP dajo podobno sliko tudi difuzne jetrne bolezni, kot so policistična bolezen jeter, limfom, metastaze, difuzni adenokarcinom žolčevodov, napredovala jetrna ciroza. V diferencialni diagnozi PSH je treba vedno izključiti primarno biliarno cirozo (16). Ta prizadene v glavnem ženske srednjih let. Klinična slika, biokemični in histološki izvidi jeter so pri biliarni cirozi podobni PSH. Pri bolnicah z biliarno cirozo je pogost keratokonjunktivitis sicca (12). Pri obeh boleznih je zvišani baker v jetrnih celicah. Pri biliarni cirozi so vedno pozitivna antimito hondrijska protitelesa podtipa anti M2, kar pa ni značilno za PSH. Pri bolnikih z biliarno cirozo niso nikoli prizadeti ekstrahepatalni žolčni vodi po primarni bolezni. Preiskava na HLA-DRw52a antigen, ki je vedno pozitiven pri PSH, močno pomaga pri diferenciaciji s primarno biliarno cirozo (3). Ta preiskava ni v sklopu običajnih preiskav, ki se uporabljajo za postavitev diagnoze. Občasno je potrebna diagnostična laparotomija za diferenciranje PSH in adenokarcinoma žolčnih vodov. Lahko pa sta navzoči obe bolezni, kajti malignom žolčnih poti se pojavlja kot komplikacija PSH. Malignom žolčnih poti ali holidoholitično kažejo znaki holangitisa pri bolnikih s PSH. Malignom se pri teh bolnikih pojavlja v 5 do 10% (13).

Kriteriji za diagnozo PSH so torej naslednji (18):

- navzočnost značilnih, vendar ne povsem specifičnih sprememb pri preiskavi ERCP (žolčevodi so prizadeti v celoti ali le v posameznih predelih),
- primerni in ustrezni klinični, biokemični in jetrni histološki testi (tudi ti so običajno nespecifični);
- izključiti je treba naslednje bolezni:
 - navzočnost drobnih kamenčkov v žolčevodih,
 - predhodne operacije na žolčevodih (sem ne sodi običajna odstranitev žolčnika),
 - prirojene anomalije žolčnih vodov,
 - patologijo žolčevodov, povezano z aidsom,
 - zožitve žolčevodov zaradi slabe prekrvitve,
 - malignome žolčnih poti (razen, če je bil PSH že poprej potrjen),
 - izpostavo dražecim kemikalijam (npr. floxuridin, formalin),
 - obstoj drugih jetrnih bolezni (primarna biliarna ciroza ali aktivni hepatitis).

Zdravljenje PSH

Za PSH ne obstaja specifično zdravljenje. Internistično zdravljenje je usmerjeno predvsem na znake bolezni in na preprečevanje komplikacij. Pri zdravljenju PSH uporabljamo kortikosteroide, imunosupresive, holecistagoge in spojine, ki vežejo žolčne kisline. Spodbudnih rezultatov ni. Uporabljali so tudi D-penicilamin, ki veže baker in ima antifibrinogeno in imunosupresivno delovanje. Zaradi stranskih učinkov se ne uporablja več.

Zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili ne daje spodbudnih rezultatov (1). Ursodezoksiholna kislina ščiti jetra pred hepatotoksičnostjo žolčnih kislin pri zastoji v žolčevodih. Hepatotoksičnost je vezana na razmerje med hidrofilnostjo in hidrofobnostjo žolčnih kislin. Hidrofobnejše žolčne kisline se bolj vežejo na membrane hepatocitov in so zaradi tega bolj toksične. Ursodezoksiholna kislina inhibira sintezo žolčnih kislin in nadomešča hidrofobnejše žolčne kisline ter s tem zmanjšuje toksičnost žolča pri zastoji (2). Holestiramin uporabljajo pri trdovratnemu in močnemu srbenju kože. Ta veže žolčne kisline, ki se izločijo v črevo in tako prepreči njihovo absorpcijo. Zaradi zmanjšanja koncentracije žolčnih kislin v cirkulaciji začnejo jetra s spreminjanjem holesterola v žolčne kisline ter se zaradi tega zmanjša srbenje in hiperholesterolemija (16, 17).

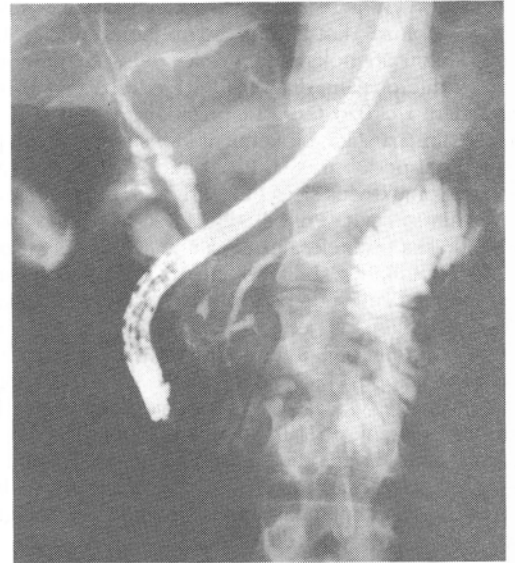
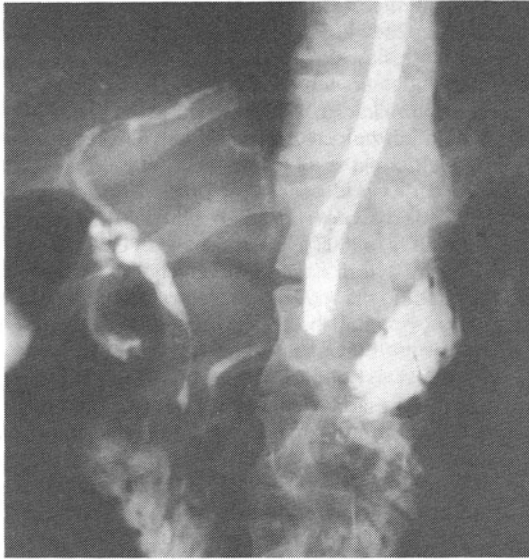
Kirurški pristop zdravljenja PSH je usmerjen predvsem v odstranjevanje kamnov v žolčevodih. Operativno povezovanje žolčnih vodov s črevesjem kot terapevtski pristop pri bolnikih s PSH ni umesten (7). Ta poseg izvajajo le pri posameznih bolnikih, ki

imajo močno zlatenico, močno srbenje kože ter prevladujočo ekstrahepatalno zožitve žolčnega voda. V teh primerih je najprej treba narediti endoskopsko ali perkutano balonsko dilatacijo zoženega žolčevoda. Po teh posegih se pogosto pojavi vnetni holangitis kot komplikacija, kar je prognozično slab znak. Kolektomija pri bolnikih z ulceroznim kolitisom nima vpliva na potek PSH. Proktokolektomija z običajno ali kontinentno ileostomo povzroči razvoj varic v področju stome pri ca. 25% bolnikov s PSH. To pa privede do krvavitev, ki lahko ogrožajo življenje (7). Za bolnike s kronično fazo PSH je presaditev jeter edina terapevtska alternativa. Različni avtorji navajajo preživetje po posegu različno (13, 14, 18). Rabinovitz navaja dveletno 100% preživetje po transplantaciji pri bolnikih brez prizadetega črevesja ter 84% pri bolnikih, ki imajo tudi kronično vnetje črevesja (13).

Marsh je obravnaval 55 bolnikov s PSH in pridruženimi boleznimi (18). Smrt po jetrni presaditvi je nastopila zaradi direktnih zapletov (tehnične napake), zaradi zmanjšane imunskega odziva (infekcije, akutne zavrnitvene reakcije), kasneje pa zaradi pojava malignoma na žolčnih poteh, glivičnih okužb, krvavitev v prebavni trakt, odpovedi jeter zaradi tromboze vene porte, kronične zavrnitvene reakcije idr. Le v enem primeru je opisana ponovitev PSH po presaditvi jeter. Vsi bolniki s PSH, ki imajo vnetje črevesja ali predhodno operacijo, npr. proktokolektomijo, holidohoenteroanastomozo, razbremenilne operacije zaradi portalne hipertenzije idr., teh je več kot 50%, imajo manjšo možnost za preživetje po presaditvi jeter. Po presaditvi jeter je nujno zaviranje imunskega odgovora, za kar uporabljajo Ciklosporin in Methotrexat. Oba sta hepatotoksična, Methotrexat sam lahko povzroči fibrozo jeter (1).

Opis primera

Bolnik Z. S., rojen 1958, je bil sprejet na kliniko v diagnostično obdelavo oktobra 1990. Imel je krčevite bolečine v zgornjem desnem delu trebuha in občutek slabosti. Kasneje se je pojavila zlatenica, srbenje kože, temno obarvanje urina in svetlo blato. Bolnik je imel občutek močne utrujenosti. Povišane temperature ni imel. V anamnezi ni bilo podatkov o bivanju v tujini, o alkoholizmu ali tabletomaniji, kot tudi o i. v. uporabi drog ali transfuziji krvi. V osebni anamnezi je bolnik navedel prebolevanje nespecifičnega hepatitisa leta 1985 z negativnimi testi na hepatitis. Izključeni so bili tudi hemokromatoza, Wilsonova bolezen in avtoimuni hepatitis. Biopični vzorec jeter je pokazal le nespecifični reaktivni hepatitis. Pri pregledu bolnika je izstopala rumenica kože in opraskanine. Jetra so bila zmerno povečana in gladkih robov. Drugih posebnosti ni bilo. Krvna slika in elektroliti v serumu so bili v mejah normale. Sedimentacija je bila le 8 mm/h. Izstopal je le bilirubin. Razmerje skupni/direktni bilirubin je bila 179/138 $\mu\text{mol/l}$ (normalno je 5 do 20/do 5 $\mu\text{mol/l}$). Ob odpustu bolnika je bila ta vrednost 49/35 $\mu\text{mol/l}$. Povišani so bili tudi jetrni encimi: LDH 260 U/l, AST(GOT) 211 U/l (normalno 11 do 40 U/l), ALT(GPT) 546 U/l (10 do 40 U/l), γGT 456 U/l (2 do 60 U/l) in alkalna fosfatasa 298 U/l (30 do 107 U/l). Amilaza, α -1-antitripsin in ceruloplazmin so bili v mejah normale. Testi na hepatitis A, B in C protitelesa, na citomegaloviruse in na virus Epstein-Barr so bili negativni. Elektroforeza serumskih beljakovin je pokazala izolirani dvig komplementa C3. IgE, IgG in IgM so bili v normalnih mejah. DNA in mitohondrijska protitelesa ter protitelesa proti gladkim mišicam so bila negativna. Antinuklearni dejavnik je bil pozitiven v titru 1:40. Pregled urina je pokazal le močno zvišani bilirubin. V blatu nismo dokazali patoloških klic. Rentgenske slike pljuč in srca so bile v mejah normale. UZ pregled jeter je pokazal normalno široke žolčne vode. Žolčnik je bil povečan (10x5 cm) z zmerno zadebeljeno steno. Jetra so bila povečana, vendar je bila struktura jetrnega parenhima normalna. CT je pokazala normalen jetrni parenhim brez razširjenih žolčevodov, pač pa enako kot UZ povečan žolčnik z zadebeljeno steno. Ostali organi v zgornjem delu trebuha so bili brez posebnosti. ERCP je prikazala tipično sliko PSH s prizadetostjo ekstra- in



Sl. 1. Endoskopski retrogradni holangiogram prikazuje značilne znake primarnega sklerozirajočega holangitisa:
a – prikazana je nekaj cm dolga zožitev ductusa choledocusa tik pred papilo duodeni. V tem delu so navzoče drobne pseudo-divertikulozne tvorbe, manjša zožitev je na levi veji ductusa hepaticusa, viden pa je tudi razširjeni ductus cysticus.
b – holangiogram kaže iste spremembe kot slika *a*, le tu je viden ductus pancreaticus v celoti. Ta je v mejah normale. Polkrožna okvara nad papilo duodeni, ki je vidna na obeh slikah, predstavlja zračni mehurček.

Fig. 1. Endoscopic retrograde cholangiogram showing typical features of primary sclerosing cholangitis:
a – it is showing a few cm long strictures of ductus choledocus close by papilla duodeni. In this part there are fine diverticuli. A little narrowing lies of the left branch of ductus hepaticus. Ductus cysticus is extended.
b – cholangiogram showing the same changes like fig. *a*. Here is showing ductus pancreaticus entirely. It is normal. Semicircular filling defect above the papilla duodeni is air bubble. It is obvious on both pictures.

intrahepatičnih žolčnih vodov (sl. 1). Biopsija jeter je pokazala zastoj žolča v manjših žolčevodih, nekaj razraslega veziva ob venulah in fibrozo v obliki krp centralno v jetrnih lobulih. Vidne so bile tudi številne zvezdaste celice, ki so vsebovale železo in baker. Kolonoskopija je izključila bolezen debelega črevesa. Izključena je bila tudi primarna biliarna ciroza. Na osnovi preiskave ERCP, klinične slike in biokemičnih testov je bila ugotovljena diagnoza PSH. Bolnik je bil zdravljen z žolčno dieto in ursodezoksiholno kislino v odmerku 10 mg/kg telesne teže (De Ursil R tablete po 450 mg, 2-krat na dan 1 tableto). Bolnik je bil predstavljen kirurškemu konziliju kot kandidat za presaditev jeter.

Razpravljanje

PSH je kronična počasi napredujoča bolezen hepatobiliarnega sistema. Večinoma prizadene moške, mlajše ali srednje generacije. Bolezen se kaže kot kronični zastoj žolča s pogosto pridruženim kroničnim vnetjem črevesja (Colitis ulcerosa, Chronova bolezen). Pri tej bolezni so navzoče spremembe v jetrnem parenhimu, dokazljive s histološko analizo tkiva po biopsiji, ter nenavzočnost seroloških znakov za hepatitis in druge jetrne bolezni. Zelo značilne so spremembe na žolčevodih, vidne pri preiskavi ERCP. Končno se razvije jetrna ciroza s portalno hipertenzijo. Možen je tudi nastanek malignoma na žolčnih vodih. Sama etiologija bolezni je še neznana, verjetno je vpletenih več dejavnikov. Dandanes je možno posumiti na PSH že v prediktirni fazi. ERCP in biopsija jeter sta najuspešnejši diagnostični metodi za PSH. Močno zvišane vrednosti alkalne fosfataze pri relativno mladem moškem, posebno če ima tudi kronični ulcerativni kolitis, kažejo na verjetnost PSH. Za to bolezen ni znano uspešno internistično zdravljenje, pač pa je za bolnike s kronično fazo primarnega sklerozirajočega holangitisa transplantacija jeter edina terapevtska alternativa.

Predhodne operacije na debelem črevesju ali žolčevodih poslabšajo uspešnost presaditve jeter.

Prikazan primer bolnika in testi za postavitev diagnoze PSH so prve izkušnje s tovrstno boleznijo. Bolniku je bila predstavljena možnost terapije s presaditvijo jeter. Glede na to, da je bil brez poprejšnjih operacij, obstaja praktično 100% verjetnost za uspešen kirurški poseg in zdravljenje.

Zahvala

Za strokovno razpravljanje se iskreno zahvaljujem specialistu dr. Srečku Štepcu iz Gastroenterološke klinike Kliničnega centra v Ljubljani.

Literatura

1. La Russo NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1984; 310: 899-903.
2. Guyader D, Deugnier Y, Brissot P. Cholangite sclerosante primitive. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 850-60.
3. Prochazka EJ, Terasaki PI, Park MS, Goldstein LI, Busuttill RW. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-DRw52a. *N Engl J Med* 1980; 322: 1842-4.
4. Cello PJ. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *A J Med* 1989; 86: 539-46.
5. Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, Patel G, Kokionon N, Sherlock S. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* 1983; 24: 38-41.
6. Chapman RW, Kelly PMA, Heryet A, Jewell DP, Fleming KA. Expression of HLA-DR antigens on bile duct epithelium in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1988; 29: 422-7.
7. Scully RE, Mark JE, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts general hospital. *N Engl J Med* 1991; 324: 180-8.
8. Wiesner HR, Grambsch MP, Dickson RE et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430-6.

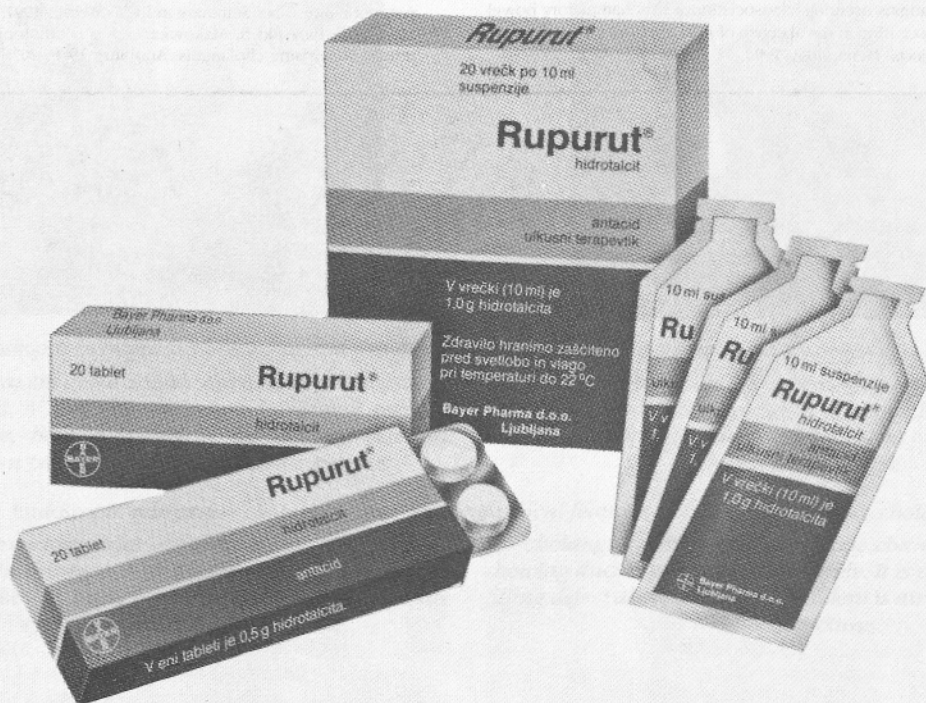
9. Aadland E, Schrumpf E, Fausa O et al. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 655-64.
10. Schrumpf E, Fausa O, Aadland E. Review of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 641-3.
11. Chapman RWG, Marborgh BA, Rhodes JM et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography and hepatic histology. *Gut* 1980; 21: 870-7.
12. Gulliver DJ, Baker ME, Putnam W, Baillie J, Rice R, Cotton PB. Bile duct diverticula and webs: nonspecific cholangiographic features of primary sclerosing cholangitis. *AJR* 1991; 157: 281-5.
13. Robinovitz M, Gavalier SJ, Schade RR, Dindzans VJ, Chien MC, Van Thiel HD. Does primary sclerosing cholangitis occurring in association with inflammatory bowel disease differ from that occurring in the absence of inflammatory bowel disease? A study of sixty-six subjects. *Hepatology* 1990; 11: 7-11.
14. Craig AD, MacCarty RL, Wiesner RH, Grambsch PM, La Russo NF. Primary sclerosing cholangitis: value of cholangiography in determining the prognosis. *AJR* 1991; 157: 959-64.
15. Majoie CBLM, Reeders JWAJ, Sanders JB, Huibregtse K, Jansen PLM. Primary sclerosing cholangitis: a modified classification of cholangiographic findings. *AJR* 1991; 157: 495-7.
16. Wiesner HR, La Russo FN, Ludwig J, Dickson ER. Comparison of the clinicopathologic features of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1985; 88: 108-14.
17. Harrison's. Principles of internal medicine. 12 ed. New York: McGraw-Hill, 1991: 1822-30.
18. Porayko MK, LaRusso NF, Wiesner RH. Primary sclerosing cholangitis: a progressive disease? *Seminars in liver disease*, 1991; 11: 18-25.
19. Marsh JW, Iwatsuki S, Makowka L et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1988; 207: 21-5.

V tej številki so sodelovali:

Matej Bračko, dr. med., specialist patolog, Onkološki inštitut Ljubljana
 prof. dr. Nina Canki, dr. med., specialistka medicinske genetike, Klinika za ginekologijo in porodništvo, KC Ljubljana
 mag. Tanja Čufer, dr. med., specialistka internistka-onkologinja, Onkološki inštitut Ljubljana
 mag. Marija Debevec, dipl. biol., Klinika za ginekologijo in porodništvo, KC Ljubljana
 Silva Hoyer, viš. med. sestra, profesorica pedagogike, Visoka šola za zdravstvo Ljubljana
 Živa Jokovič, dipl. ing. chem., specialistka medicinske biokemije, Inštitut za klinično kemijo in biokemijo, KC Ljubljana
 prof. dr. Aleksej Kansky, dr. med., specialist dermatovenerolog, Ljubljana
 prof. dr. Boris Klun, dr. med., specialist nevrokirurg, Ljubljana
 Vinko Kristl, dr. med., Inštitut za diagnostično in intervencijsko radiologijo, KC Ljubljana
 Jenz Lamovec, dr. med., specialist patolog, Onkološki inštitut Ljubljana
 Andrej Malej, dr. med., specialist internist, SB Izola

prof. dr. Marica Marolt-Gomišček, dr. med., specialistka internistka in specialistka internistka, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana
 asist. David Neubauer, dr. med., specialist pediater, Pediatrična klinika, KC Ljubljana
 dr. Ana Pogačnik, dr. med., specialistka citopatologinja, Onkološki inštitut Ljubljana
 doc. dr. Anton Prijatelj, dr. med., specialist medicine dela, prometa in športa, ZD Nova Gorica
 mag. Mojca Rajter, dr. med., specializantka infektologije, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KC Ljubljana
 dr. Aleksandra Skralovnik-Štern, dr. med., specialistka internistka, Inštitut za pljučne bolezni in TBC Golnik
 asist. dr. Marko Snoj, dr. med., specialist kirurg, Onkološki inštitut Ljubljana
 prof. dr. Marija Us-Krašovec, dr. med., specialistka citopatologinja, Onkološki inštitut Ljubljana
 mag. Gorazd Voga, dr. med., specialist internist, SB Celje
 prof. dr. Herbert Zaveršnik, dr. med., specialist internist, Celje
 mag. Zvonka Zupanič-Slavec, dr. med., Inštitut za zgodovino medicine, MF Ljubljana

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

Strokovni prispevek/Professional article

PATRONAŽNO ZDRAVSTVENO VARSTVO NA LJUBLJANSKEM OBMOČJU

COMMUNITY HEALTH CARE IN THE DISTRICT OF LJUBLJANA

Silva Hoyer

Univerza v Ljubljani, Visoka šola za zdravstvo, Poljanska c. 26a, 61000 Ljubljana

Prispelo 1993-01-28, sprejeto 1993-09-20, ZDRAV VESTN 1994; 63: 73-9

Ključne besede: osnovno zdravstveno varstvo; patronažna zdravstvena nega

Key words: primary health care; community nursing care

Izvleček – Izhodišča. Članek opisuje delovanje patronažnega zdravstvenega varstva na ljubljanskem območju. Ugotoviti smo želeli število prebivalcev na eno patronažno medicinsko sestro, kakšni profili medicinskih sester opravljajo patronažno dejavnost, ali je ta služba polivalentna, razmerje med storitvami zdravstvene nege in storitvami zdravstvene vzgoje ter uporabo procesa zdravstvene nege.

Abstract – Background. The article describes the functioning of the community health care in the district of Ljubljana. The objective of the study was to determine the number of community residents the district nurse is expected to attend, what profile of the nursing professional implements the community nursing care, whether this service is polyvalent in nature, what the time ratio is between the nursing care activities and the health education and to define the benefits of the nursing process in administering the health care.

Metode. Z intervjujem za vodilne medicinske sestre posameznih enot so bili dobljeni podatki o stopnji izobrazbe zaposlenih v patronažnem zdravstvenem varstvu, o številu prebivalcev na posamezno enoto in številu prebivalcev na eno sestro. S protokolom opazovanja je bilo en teden spremljano delo 18 višjih medicinskih sester (po dve v vsaki enoti), vsebine patronažnih obiskov in ugotovljena poraba časa za zdravstvenovzgojno delo in posege zdravstvene nege. Z intervjujem vključenih sester so bili dobljeni podatki o uporabi metode procesa zdravstvene nege.

Methods. The data on the educational level and the level of expertise of the staff working in the community health care and on the number of individuals the community nurse is expected to attend were obtained through the interviews with the head nurses of individual units. Following the protocol of research observation, the work load of 18 senior registered nurses was measured during the period of one week, the nature of home visits was registered and the time for health educational and nursing intervention was recorded. The interviews provided also the information on the use of the nursing process in community health care.

Rezultati in zaključki. V vseh enotah patronažnega zdravstvenega varstva je število prebivalcev na eno sestro nad številom 3000, ki pomeni krizni normativ. V vseh enotah je porabljeno več časa za zdravstvenovzgojno delo, kot je predvideno v zakonodaji. Sestre poznajo metodo procesa zdravstvene nege, uporabljajo pa samo nekatere elemente. Za dobro poznavanje dela v zdravstveni negi bo moralo biti narejenih več raziskav, kar bo vodilo do višje kakovosti dela.

Results and conclusions. In all the units of the community health care the number of residents the nurse is to attend to is over 3000, which is already a critical normative. In all the units more time is spent on health education than was envisaged by the legislation. The nurses are familiar with the method of the nursing process but often implement only certain phases. In order to improve the quality of the health care, more information is still needed of the nursing care currently in practice by examining the practical problems. Increased efforts should be made to promote nursing research and the findings of the studies should be introduced into the community nursing practice.

Uvod

Polivalentno patronažno zdravstveno varstvo je posebna oblika zdravstvenega varstva na varovančevem ali bolnikovem domu. Vključuje zdravstveno socialna prizadevanja in posege zdravstvene nege pri posameznikih in družinah na njihovih domovih oziroma v skupnostih za ohranjanje, krepitev in varstvo zdravja, nego bolnih in rehabilitacijo. Polivalentno patronažno zdravstveno varstvo je organizirano kot patronažna služba, ki je dejavnost osnovnega zdravstvenega varstva.

Dejavnost patronažne službe je zakonsko opredeljena v Zakonu o Zdravstvenem varstvu, ki velja od februarja 1992, in pravi med drugim, da patronažni obiski, zdravljenje in nega na domu ter v

socialnovarstvenih zavodih spadajo v obvezno zavarovanje in je njihovo plačilo v celoti zagotovljeno iz tega zavarovanja (1).

V Zakonu o zdravstveni dejavnosti, ki je tudi v veljavi od februarja 1992, piše v drugem členu, da se zdravstvena dejavnost opravlja na primarni, sekundarni in terciarni ravni (2). V tem kontekstu lahko razumemo tudi delovanje patronažnega varstva.

Sedmi člen opredeljuje obseg osnovne zdravstvene dejavnosti in med drugim našteva tudi:

- zdravstveno vzgojo ter svetovanje za ohranitev in krepitev zdravja;
- patronažne obiske, zdravstveno nego, zdravljenje in rehabilitacijo bolnikov na domu ter oskrbovancev v socialnovarstvenih in drugih zavodih (2).

V devetem členu pravi, da je zdravstveni dom zavod, ki ima organizirano najmanj preventivno zdravstveno varstvo vseh skupin prebivalcev, nujno medicinsko pomoč, zdravstveno varstvo žensk, otrok in mladine, patronažno varstvo ter laboratorijsko in drugo diagnostiko (2).

Delovno skupino zdravstvene nege in varstva na domu sestavljajo: – patronažna medicinska sestra (višja medicinska sestra) – medicinska sestra za izvajanje nekaterih posegov iz področja zdravstvene nege bolnika (zdravstveni tehnik) – bolniška strežnica (bolničar) – kadar je potrebno, se vključujejo v skupino še nekateri drugi sodelavci, kot so npr. socialni delavec, delovni terapevt, fizioterapevt, psiholog, pedagog, logoped in drugi (3).

Normativi

Po enotnem seznamu zdravstvenih storitev in sporazumu o njegovi uporabi je predvidena za zdravstveno oskrbo bolnika na domu višja medicinska sestra s 20 minutami za enega varovanca in srednja medicinska sestra ali zdravstveni tehnik s po 40 minutami za enega varovanca (4).

Zdravstvena oskrba bolnika na domu vključuje vsa opravila iz programa zdravstvene nege glede na specialnost bolnikovega stanja (intravenozni posegi in terapija, injekcije, oskrba ran, klizma, menjava katetra, odvzem materiala za laboratorijske preiskave, pomoč pri gibanju, osebni higieni, prehrani, izločanju, pasivno in aktivno razgibanje, skrb za vzdrževanje ustrezne mikroklimatike, pomoč pri razvedrilu ter zdravstvenovzgojno delo). Izključuje fizioterapevtske storitve (4).

Časovni normativ za patronažno zdravstveno socialno obravnavo varovanca oziroma družine je 60 minut za višjo medicinsko sestro. To zajema obravnavo posameznika in družine na domu, delovišču, oddelku bolnišnice ali drugje izven sedeža patronažne dejavnosti. Sestra opravlja splošne in specialne naloge medicinskega, socialnega in zdravstvenovzgojnega značaja. V odmaknjenih hribovskih krajih je predvideno 90 minut (4).

Patronažno babiško obravnavo na domu opravlja srednja medicinska sestra. Normativ je 60 minut. Zajema obravnavo nosečnice, obravnavo in izvajanje nege zdrave otročnice in novorojenčka ter zdravstvenovzgojno delo. V odmaknjenih krajih je normativ 90 minut (4).

Po Normativih v osnovnem zdravstvu, ki jih je predlagalo Ministrstvo za zdravstvo, družino in socialno varstvo leta 1991, je za varstvo družin predvidena višja medicinska sestra, usposobljena za terensko delo. Idealni normativ za eno višjo medicinsko sestro je 2000 prebivalcev ali 625 družin. Realni normativ je 2500 prebivalcev ali 780 družin, krizni normativ pa je 3000 prebivalcev ali 930 družin. Sestra naj bi dnevno opravila štiri obiske ali 1590 letno (5).

Po citiranem dokumentu bi naj bila patronažna služba polivalentna, kar pomeni, da naj ena medicinska sestra opravlja patronažno in babiško delo ter nego. Načelo in izhodišče je: v eno družino naj hodi ena medicinska sestra.

Pri nas imamo še od prej v nekaterih enotah patronažnega varstva več profilov medicinskih sester. Te si delo porazdelijo, kar pa je neracionalno, v družini dela zmedo, zmanjšuje zaupanje družine do patronažne službe, povzroča necelovito obravnavo družine in posameznika, draži službo ipd.

Po dejavnostih poznamo pri nas polivalentno patronažno službo, babiško oskrbo na domu, pomoč pri negi bolnika na domu in strežniško službo.

Po obliki pa poznamo pri nas združevanje vseh nalog patronažne zdravstvene nege zdravih in bolnih varovancev v družini po eni patronažni medicinski sestri in delitev dela v družini med člani delovne skupine.

Patronažne medicinske sestre morajo imeti pri nas končano šesto stopnjo izobraževanja in opravljen strokovni izpit.

Cilji raziskave in delovne hipoteze

V raziskavi so nas zanimali odgovori na naslednja vprašanja: Kakšen profil medicinskih sester opravlja patronažno zdravstveno nego?

Ali je ta služba polivalentna?

Koliko prebivalcev pokriva ena patronažna medicinska sestra – ali se to sklada z normativi?

Ali temelji delo na metodi procesa zdravstvene nege?

Ali so sestre samoiniciativne ali izvajajo samo dela po naročilu?

Kakšno je razmerje med storitvami zdravstvene nege v ožjem smislu in zdravstvene vzgoje pri delu višjih medicinskih sester?

Hipoteze so bile: patronažno varstvo je polivalentno, opravljajo ga višje medicinske sestre, število prebivalcev na eno patronažno medicinsko sestro je v okviru realnega normativa, to je 2500 prebivalcev, sestre uporabljajo metodo procesa zdravstvene nege in višje medicinske sestre opravijo več storitev s področja posegov v zdravstveni negi kot pa zdravstvene vzgoje in kot je to opredeljeno v normativih.

Material in metode

Odgovore na vsa raziskovalna vprašanja smo dobili z delom na terenu. Anketirali smo vodilne patronažne medicinske sestre v enotah patronažnega zdravstvenega varstva na ljubljanskem področju. Zajeli smo naslednje enote patronažnega varstva:

Bežigrad, Črnuče, Center, Šiška, Šentvid, Moste, Polje, Fužine, Vič-Rudnik. Vodilne medicinske sestre so odgovarjale predvsem na vprašanja o številu prebivalcev na območju določenega patronažnega zdravstvenega varstva ter o številu in izobrazbi zaposlenih sester v enoti.

V vsaki od naštetih enot smo en teden, to je pet delovnih dni, v začetku maja 1991 spremljali delo dveh višjih medicinskih sester, kar je skupno 18 sester. Pomagali smo si s protokolom opazovanja, spremljanja dela. Na ta način smo ugotavljali vsebino obiskov in razmerje med storitvami zdravstvene vzgoje in ožjim področjem zdravstvene nege.

Strokovnost dela višjih medicinskih sester smo ocenili posredno s pomočjo vprašalnika, na katerega so odgovarjale vse sestre, zajete v raziskavo. Strokovnost je ocenjevana po tem, ali v praksi uporabljajo metodo procesa zdravstvene nege ali pa izvajajo samo dela po naročilu in ali imajo dokumentirane vse faze procesa.

Rezultati

Tab. 1. *Profil medicinskih sester v patronažnem zdravstvenem varstvu na ljubljanskem področju in število prebivalcev na posamezno patronažno medicinsko sestro.*

Tab. 1. *Profile of nurses in community care in the district of Ljubljana and the number of clients one nurse visits.*

Enota Unit	Število zaposlenih Number of employees				Število prebivalcev Number of community residents			
	Višjih med. sester Registered nurse	Srednjih med. sester practical nursing nurse	Negovalk Unlicenc. aid	Skupaj Total number	Skupaj Total number	Na eno v. med. sestro Per one registered nurse	Na vse v. in s. med. s. and licenc. em- pract. n.	Na vse zaposl. Per all em- ployees
Bežigrad	13	9	2	24	64.400	4.954	2.927	2.683
Črnuče	3	1	–	4	14.000	4.666	3.500	3.500
Center	5	6	6	17	30.126	6.025	2.739	1.772
Šiška	11	5	5	21	51.000	4.636	3.187	2.428
Šentvid	6	–	–	6	30.000	5.000	5.000	5.000
Moste	4	3	1	8	24.930	6.232	3.561	3.116
Polje	5	2	2	9	16.000	3.200	2.286	1.778
Fužine	4	3	1	8	27.964	6.991	3.995	3.495
Vič-Rudnik	20	10	3	33	82.465	4.123	2.748	2.499
Skupaj Total	71	39	20	130	340.885	45.827	29.943	26.271

Iz tabele 1 vidimo profile medicinskih sester v patronažnem zdravstvenem varstvu na ljubljanskem območju in število prebivalcev na posamezno enoto oz. eno patronažno medicinsko sestro.

Tabela 2 nam podaja pregled aktivnosti v zdravstveni negi, opravljenih po metodi procesa zdravstvene nege.

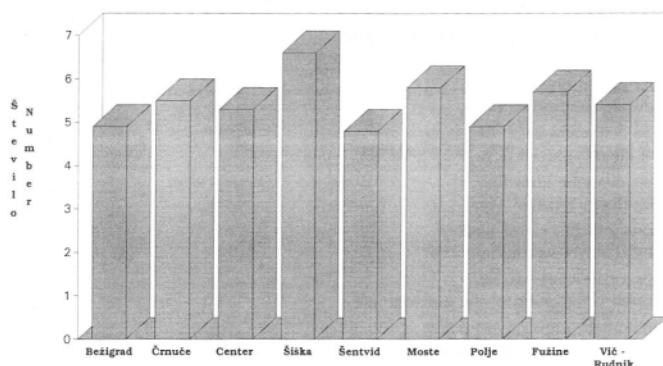
Tabela 3 nam prikazuje aktivnosti v zdravstveni vzgoji, opravljene po metodi procesa zdravstvene nege.

S potrebami varovanca po zdravstveni vzgoji se sestre seznanijo na več različnih načinov (po naročilu zdravnika, zdravstvene ustanove, raznih služb, na prvem obisku po opazovanju okolja in podobno). Vseh 18 sester načrtuje zdravstvenovzgojno delo. Postavljajo si cilje svojega dela in uporabljajo različne didaktične oblike in metode dela. Svoje delo tudi ovrednotijo.

Zadnje raziskovalno vprašanje je iskalo razmerje med storitvami zdravstvene nege v ožjem smislu in zdravstvene vzgoje v delu višjih medicinskih sester. V normativih je opredeljeno, da naj bo to razmerje 60:40 v korist zdravstvene vzgoje.

Iz tabele 4 vidimo povprečno število dnevniških obiskov za eno sestro, povprečno trajanje enega obiska, čas, porabljen za zdravstveno vzgojo, in čas, porabljen za zdravstveno nego v odstotkih z ozirom na čas, ki je bil porabljen za obiske. Prikazano je tudi povprečno število intervencij za obe sestri skupaj in čas, porabljen za delo v zdravstvenem domu.

Iz slike 1 vidimo povprečno število obiskov v opazovalnem obdobju, iz diagrama 2 pa deleže storitev zdravstvene vzgoje in posegov zdravstvene nege po posameznih enotah, izražene v odstotkih.



Sl. 1. Povprečno dnevno število patronažnih obiskov na sestro po enotah patronažnega varstva.

Fig. 1. The average number of home visits per one nurse, per community health care units.

Tab. 2. Pregled aktivnosti v zdravstveni negi, opravljenih po metodi procesa zdravstvene nege.

Tab. 2. Overview of health care activities performed by the method, «process of health care».

Aktivnosti Activities	Enote / Units									Skupaj Total number
	Bežigrad	Črnuče	Center	Šiška	Šentvid	Moste	Polje	Fužine	Vič-Rudnik	
Postavitev potrebe po zdravstveni negi: Establishing the need for health care:										
- po naročilu zdravnika - by doctor's order	2	2	2	2	2	2	2	2	2	18
- ob obisku - during the visit	2	1	2	-	-	-	-	1	1	7
- iz institucij (šola, vrtec) - by an institution (school, kindergarten)	2	-	-	1	-	2	2	2	-	9
Vir informacij: Source of information:										
- svojci - relatives	2	1	2	1	2	2	1	1	1	13
- varovanec - the client	2	1	2	-	2	2	-	2	2	13
- zd. dokumenti, zdravnik - documentation, background information; the doctor	2	2	2	2	-	1	2	2	2	15
- drugo (KS, služba, vrtec) - other (local community, workplace, kindergarten)	-	1	-	2	-	1	1	1	1	7
Postavljanje ciljev: Setting the goals:										
- pred odhodom na dom - before the visits	2	2	-	2	-	2	2	-	1	11
- po prvem obisku - after the first visit	2	2	2	2	2	-	-	2	2	14
- pisno - in writing	2	1	-	-	2	-	2	2	2	11
- miselno - mentally	2	2	2	2	-	2	2	2	2	16
Uporaba obrazca za proces zdravstvene nege: Use of the PHC form:										
- da - yes	2	1	-	-	2	2	2	2	2	13
- ne - no	-	1	2	2	-	-	-	-	-	5
Vrednotenje dela: Evaluation of work:										
- po postavljenih ciljih - according to the goals set	2	1	2	-	-	2	2	1	1	11
- po varovančevem stanju - according to the client's condition	2	2	2	2	2	1	2	2	2	17

Tab. 3. Pregled aktivnosti v zdravstveni vzgoji, opravljenih po metodi procesa zdravstvene nege.
 Tab. 3. Overview of health education activities performed by the method, "process of health care".

Aktivnosti Activities	Enote / Units									Skupaj Total number
	Bežigrad	Črnuče	Center	Šiška	Šentvid	Moste	Polje	Fužine	Vič-Rudnik	
Postavitev potrebe po zdravstveni vzgoji: Establishing the need for health education:										
- na prvem obisku - during the first visit	2	1	2	1	-	-	-	1	2	9
- po želji varovanca - at client's request	2	2	2	-	2	2	2	2	1	15
- po naročilu zdravnika - by doctor's order	2	2	1	1	2	2	2	2	2	16
- po obvestilu raznih služb - by order of various services	-	2	2	-	2	2	2	1	1	12
- po opazovanju okolja - upon observation of the environment	2	-	-	2	-	-	-	-	2	6
- planirano preventivno delo - planned preventative activity	-	-	-	-	-	2	1	1	1	5
Postavljanje ciljev: Setting the goals:										
- pred odhodom na dom - before the visit	2	2	2	-	-	2	2	2	1	13
- po prvem obisku - during the first visit	2	2	2	2	2	-	2	2	2	16
- pisno - in writing	2	1	-	-	2	-	1	1	1	8
- miselno - mentally	2	2	2	2	-	2	2	2	2	16
Oblike in metode zdravstvenovzgojnega dela: Forms and instructional methods of health education:										
- individualna - individual	2	2	2	2	2	2	2	2	2	18
- skupinska - group	-	-	-	-	1	-	-	2	-	3
- razgovor - discussion	2	2	2	2	2	2	2	2	2	18
- demonstracija - demonstration	-	1	-	-	-	2	2	1	-	6
- metoda dela s tekstom - working with texts and forms	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2
Uporaba propagandnega zdravstvenovzgojnega materiala: Use of health education printed materials:										
- da - yes	-	2	-	2	2	2	-	1	1	10
- ne - no	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2
- občasno - occasionally	2	-	2	-	-	2	-	1	1	8
Vrednotenje zdravstvenovzgojnega dela: Evaluation of health education:										
- po postavljenih ciljeh - according to goals set	-	-	2	1	-	-	-	-	1	4
- po varovančevem stanju - according to client's condition	2	2	2	-	2	2	2	2	1	15

Tabela 5 nam prikazuje vsebine obiskov, vključenih v raziskavo v opazovalnem obdobju.

Skupno število obravnavanih varovancev je bilo 556, število obiskanih družin pa 478. Torej je v nekaterih družinah več varovancev, ki potrebujejo ali so deležni patronažnega varstva. Največ obiskov je bilo opravljenih za varstvo otrok in kroničnih bolnikov.

Razpravljanje

Rezultati kažejo na dejstvo, da je v vseh enotah patronažnega zdravstvenega varstva na ljubljanskem področju delo organizirano

tako, da različni profili medicinskih sester opravljajo različne storitve. Torej ne moremo govoriti o polivalentni patronažni dejavnosti, kot je opredeljena v normativih iz leta 1991. V iste družine hodijo različne osebe, ena za zdravstveno vzgojo, druga za zdravstveno nego, tretja pa za pomoč v gospodinjstvu in laično nego. Edino v enoti Šentvid so zaposlene samo višje medicinske sestre, ena sestra skrbi za celo družino in opravlja celovito zdravstveno nego, torej zdravstveno vzgojo in posege v zdravstveni negi, vključno z babiško oskrbo otročnice in novorojenca. Vendar pa na polivalentno obliko patronažnega zdravstvenega varstva kaže primerjava med skupnim številom obiskanih družin (478) in številom obravnavanih varovancev (556). Števili se ne ujemata, saj je bilo pri posamezni družini zajetih več članov.

Po Normativih v osnovnem zdravstvu (5) in če upoštevamo samo višje medicinske sestre, ne pokrijemo niti kriznega normativa. V

Tab. 4. Poraba delovnega časa patronažnih medicinskih sester za dnevne obveznosti.

Tab. 4. Usage of time for daily responsibilities of community nurses.

Enote Units	Povprečno štev. obiskov Average no. of visits	Poraba časa za vsa dela Amount of time spent of all activities	Povprečno trajanje obiska Average duration of visits	Obveznosti / Obligations				Povprečno štev. intervencij Average number of interventions	Delo v zdrav. domu Work in the health centre
				Čas za zdravstveno vzgojo Amount of time spent on health education		Čas za zdravstveno nego Amount of time spent on health care			
				Absolutno Absolute numbers	Odstotki Percentages	Absolutno Absolute numbers	Odstotki Percentages		
Bežigrad	4,9	2205 min	45 min	1765 min	80	440 min	20	1,3	120 min
Črnuče	5,5	1770 min	32 min	1125 min	63	645 min	37	0,9	60 min
Center	4,8	2215 min	46 min	1895 min	86	320 min	14	2,2	80 min
Šiška	6	2900 min	48 min	2145 min	74	755 min	26	1,8	90 min
Šentvid	4,8	1880 min	39 min	1045 min	56	835 min	44	0,1	36 min
Moste	5,8	2895 min	50 min	1045 min	73	385 min	27	1,6	120 min
Polje	4,9	2695 min	55 min	1080 min	67	895 min	33	2,4	90 min
Fužine	5,7	2265 min	47 min	1735 min	65	930 min	35	1,2	120 min
Vič-Rudnik	5,4	2465 min	46 min	1335 min	54	1139 min	46	1,1	102 min

mnogih enotah je nad 5000 prebivalcev na eno sestro. Če pri izračunavanju upoštevamo tudi srednje medicinske sestre, torej oba profila medicinskih sester, se število prebivalcev na eno sestro ustrezno zniža in se giblje blizu kriznega normativa, razmerje pa je še ugodnejše, če bi pri izračunu upoštevali še negovalke. Strokovno je nedopustno izračunavati na vse profile, saj so po normativih samo višje medicinske sestre nosilke patronažne zdravstvene nege, zato imajo edine primerno izobrazbo, so usposobljene za opravljanje vseh opravil, ki se pojavijo na terenu in za samostojno delo in odločanje v okviru zdravstvene nege.

Odgovor na prvi del hipoteze se torej glasi:

Patronažno zdravstveno varstvo na ljubljanskem področju ni polivalentno (z vidika zaposlenih sester), razen v enoti Šentvid, kjer so samo višje medicinske sestre. V vseh drugih enotah so poleg višjih medicinskih sester zaposlene še srednje medicinske sestre in negovalke.

Število prebivalcev na eno patronažno medicinsko sestro ni v nobeni enoti v okviru realnega normativa, to je 2500 prebivalcev. Podatki nam povedo, da sestre poznajo metodo procesa zdravstvene nege. Pri zbiranju podatkov o varovancu, torej v prvi fazi procesa, ko gre v bistvu za spoznavanje varovanca, je morda moteče, ker je samo 13 sester povedalo, da dobijo podatke od varovanca. Pri kvalitetni individualizirani negi bi namreč pričakovali, da bo tako pri vseh sestrah, čeprav so potrebni tudi drugi viri. Moti tudi, da nobena sestra ni omenila rezultatov opazovanja in meritev kot pomembnih dejavnikov pri spoznavanju varovancev.

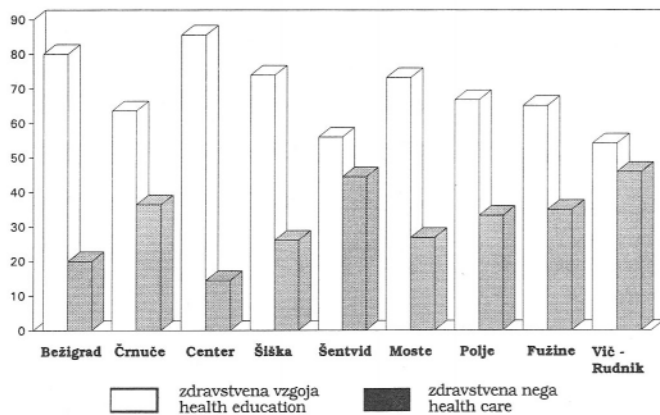
Sestre sicer uporabljajo dokumentacijo in beležijo podatke o varovancih, vendar tu ne gre za sistematično dokumentacijo, ki bi bila prilagojena metodi procesa zdravstvene nege, težko je uporabna tudi za raziskovalno delo na področju stroke, kar je za razvoj neugodno.

Tudi cilji zdravstvene nege bi morali biti napisani, da je možno dobro ovrednotenje (6). Seveda je pomembno tudi miselno zastavljanje ciljev, posebno ob prvem obisku, ko se prilagajamo danemu stanju, vendar to ne zadošča.

Trdimo lahko, da je uporaba metode procesa zdravstvene nege v enotah patronažnega zdravstvenega varstva ljubljanskega področja še v začetni fazi. Sestre je ne uporabljajo popolnoma, temveč samo nekatere prvine, kar pa ne zadošča za kakovostno, sodobno zdravstveno nego (6). Pričakujemo lahko, da bo z zaposlovanjem mlajših sester, ki so to metodo osvojile v času študija, prišlo do sprememb in uvajanja metode v prakso.

Na samoiniciativnost in zdravstvenovzgojnem delu kaže podatek, da sestre ugotavljajo potrebe po zdravstveni vzgoji na prvem obisku in da si potem tudi zastavijo cilje glede na ugotovljeno problematiko.

Sestre so pedagoško, didaktično dovolj usposobljene za zdravstvenovzgojno delo, saj uporabljajo različne oblike in metode dela.



Sl. 2. Deleži zdravstvene vzgoje in posegov zdravstvene nege v odstotkih po enotah patronažnega zdravstvenega varstva.

Fig. 2. The ratio between services in the area of health education and in the area of health care in percentages in the units of the community health care.

Individualna oblika dela se pojavi pri vseh sestrah, skupinska oblika pa je navzoča pri treh sestrah in pride v poštev pri nekaterih omejenih skupinah prebivalstva, npr. obravnava hipertnikov. Med metodami dela se najpogosteje pojavi razgovor, demonstracijo je omenilo pet sester in metodo dela z besedilom dve sestri. Menimo, da bi se morale uporabljati še nekatere druge metode, predvsem metoda laboratorijskih del, ki pomeni vajo pri varovancu, kadar mora določen postopek kakovostno osvojiti, npr. dajanje injekcij insulina sebi ali svojem.

Zdravstvena nega v ljubljanskih zdravstvenih domovih ne temelji na sodobni metodi procesa zdravstvene nege. Seveda za to stanje niso krive samo sestre, izvajalke, niti njihovi vodje, ampak predvsem prenapeti normativi in zaradi tega obilica dela. V takem stanju verjetno manjka motivacije za strokovno izpopolnjevanje in uvajanje novih metod, kar v začetni, zagonski fazi zahteva veliko vloženega dela.

Zadnje raziskovalno vprašanje je dalo odgovor na zadnji del hipoteze, ki je trdila, da patronažne medicinske sestre porabijo več časa za opravljanje posegov zdravstvene nege kot za zdravstveno vzgojo. Vemo, da je to dvojje težko ločevati, saj se obe aktivnosti med seboj prepletata, podatki pa so vendarle ovrgli postavljeno hipotezo. Sestre ne porabijo več časa, kot je predvideno v Normativih, 60%:40% v korist zdravstvene vzgoje (5), za opravljanje posegov iz zdravstvene nege kot za zdravstveno vzgojo.

V enoti Bežigrad je bilo npr. uporabljenega občutno več časa za zdravstveno vzgojo kot posege zdravstvene nege. To je možno razložiti s kadrovsko zasedbo, saj imajo 13 višjih medicinskih

Tab. 5. Vsebine obiskov pri sestrah, vključenih v raziskavo v opazovanem obdobju.

Tab. 5. Details of visits during one observation period by nurses.

Aktivnosti Activities	Enote / Units									Skupaj Total number
	Bežigrad	Črnuče	Center	Šiška	Šentvid	Moste	Polje	Fužine	Vič-Rudnik	
Žena Woman	–	2	–	–	–	6	–	–	1	9
Nosečnica Pregnant woman	1	2	–	–	–	1	–	2	–	6
Otročnica Mother in puerperium	17	7	1	8	2	12	10	10	16	83
Novorojenec Newborn	17	7	1	8	2	9	9	10	12	75
Dojenček Infant	2	6	6	8	–	10	12	20	6	70
Mali otrok Small child	1	2	8	3	1	1	4	1	2	23
Predšolski otrok Pre-school child	–	4	1	–	–	–	–	–	2	7
Šolar School child	–	–	–	2	–	–	–	–	1	3
Starostnik The elderly	–	3	9	–	4	6	4	2	2	30
Kronični bolnik Chronic patient	3	4	1	1	–	–	–	1	3	13
Hipertonik Hypertensive patient	2	5	2	5	20	–	2	1	4	41
Srčni bolnik Coronary patient	1	4	–	3	2	1	–	–	–	11
Invalid Invalid	–	2	1	4	3	1	–	1	1	13
Ca bolnik Cancer patient	3	2	10	3	3	2	4	–	1	28
Socialni problem Socially maladapted patient	–	–	–	1	–	–	–	–	–	1
Po možganski okvari Patient after cephalopathy	1	–	–	–	1	1	–	–	–	3
Nevrološki bolnik Neurologic patient	–	–	–	4	–	–	–	–	–	4
Diabetik Diabetic	1	3	–	4	4	–	–	2	–	14
Psihiatrični bolnik Psychiatric patient	–	2	2	3	–	–	–	3	3	13
Nepokretni bolnik Immobile patient	–	–	–	–	4	2	–	–	–	6
Alkoholik Alcoholic	–	–	1	–	1	–	–	2	–	4
Romi, varovani v KS Various clients in local community	–	–	18	18	–	–	–	45	–	81
Bolnik s kisikom na domu Patient with oxygen therapy at home	–	–	4	2	1	6	4	1	–	18
Skupaj Total number	49	55	65	77	48	58	49	101	54	556

sester, devet s srednješolsko izobrazbo in še dve negovalki. Zadnji dve skupini sta namenjeni izključno za opravljanje posegov iz zdravstvene nege, saj v njihovem delovnem območju ni zdravstvene vzgoje.

Podobno stanje je tudi v vseh drugih enotah, razen v Šentvidu in Vič-Rudniku, kjer se razmerje med obema dejavnostima približa normativu. Tudi to je možno razložiti s kadrovsko zasedbo, saj so tu samo višje medicinske sestre, ki opravljajo kompletno zdravstveno nego. Proces zdravstvene vzgoje bo dal boljše rezultate, če sestra uči in daje nasvete na neprisiljen in bolj spontan način med tem, kot oskrbuje varovanca.

Zaključki in predlogi

Na področju zdravstvene nege je narejenih pri nas zelo malo raziskav, zato tudi ni možno rezultatov primerjati. Za razvoj stroke in za kakovostno delo, predvsem pa v dobrobit varovancev mora priti tukaj do sprememb. Nekaj poti za izboljšanje stanja je nakazanih. Predvsem je treba tudi sestrsko delo dokumentirati in ga na ta način ovrednotiti z več vidikov. Iz dokumentiranega dela bo možno narediti tudi raziskave, ki bodo osvetlile problematiko dela v zdravstveni negi in prispevale k dvigu kakovosti dela in razvoju stroke. Drugi vidik je profesionalna identifikacija in delo

na področju lastne stroke, ne pa umik najsposobnejših in najboljših sester v druga strokovna področja.

V patronažnem varstvu bo v bodoče nujno zaposlovati samo višje medicinske sestre, ki morajo upoštevati sodobne metode dela, se strokovno izpopolnjevati in spremljati novosti na področju lastne in sorodnih strok. Velik korak pri dvigu kakovosti bo prispeval podiplomski študij patronažne zdravstvene nege, za katerega je program narejen in se je izobraževanje pričelo v študijskem letu 1992/93.

Zahvala

Članek je izvleček iz diplomske naloge podiplomskega študija socialne medicine Medicinske fakultete. Sodelovale so višje medicinske sestre v naštetih enotah patronažnega varstva, študentje Višje šole za zdravstvene delavce in mentor doc. dr. Božidar Voljč. Vsem se iskreno zahvaljujem.

Literatura

1. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju. Uradni list Republike Slovenije. Ljubljana 1992: 577-90.
2. Zakon o zdravstveni dejavnosti. Uradni list Republike Slovenije. Ljubljana 1992: 590-601.
3. Dovečar F, Skok A, Arzenšek O et al. Strokovna navodila za organiziranje in izvajanje zdravljenja in nege bolnika na domu. Zdrav Var 1982: Posebna publikacija.
4. Enotni seznam zdravstvenih storitev in samoupravni sporazum o njegovi uporabi v svobodni menjavi dela. Zdravstvena skupnost Slovenije. Ljubljana: Zavod SRS za zdravstveno varstvo 1982: 211-1.
5. Normativi v osnovnem zdravstvu. Republiški sekretariat za zdravstveno in socialno varstvo. Ljubljana 1991.
6. Vuga S. Proces zdravstvene nege v patronažnem varstvu. Zdrav Var 1988; 27: Suppl 3.

danes najuspešnejši kinolonski preparat

Cenin[®] / Ciprobay[®]

ciprofloksacin

širokospektralni kemoterapevtik

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

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



Bayer Pharma d.o.o.

Ljubljana

Strokovni prispevek/Professional article

ALERGIJA NA ZDRAVILA

DRUG ALLERGY

Aleksandra Skralovnik-Štern

Inštitut za pljučne bolezni Golnik, Klinični center, 64204 Golnik

Prispelo 1993-02-04, sprejeto 1993-07-01, ZDRAV VESTN 1994; 63: 81-5

Ključne besede: *intoleranca; penicilin; rentgenska kontrastna sredstva; lokalni anestetiki; aspirin*

Izvleček – Izhodišča. Od škodljivih reakcij na zdravila jih je le 5 do 10% dejansko alergijskih (v dogajanja so dokazano vpleteni imunski mehanizmi) in lahko potekajo po vseh štirih načinih imunskega odziva. Pseudoalergijske reakcije so po klinični sliki podobne, imunska dogajanja pa niso dokazana. Pri nekaterih zdravilih so celo znaki intolerance (znižani prag za normalne farmakološke učinke) podobni kot pri pravih alergijskih reakcijah. Vse te reakcije se pojavljajo samo pri nekaterih dovzetnih bolnikih in obravnavamo jih skupaj kot alergije na zdravila v kliničnem pomenu.

Zaključki. Prikazana je razdelitev najpogostejših alergijskih reakcij na zdravila na dejansko alergijske, verjetno alergijske, pseudoalergijske in intolerančne. V diagnostiki je posebej poudarjen pomen podrobne anamneze in zastopano stališče do kožnih, laboratorijskih in obremenilnih testov. Že pri sumu na alergijo je osnovni ukrep takojšnja prekinitve zdravljenja. Če zdravila ni možno zamenjati, je v nekaterih primerih možna tudi desenzibilizacija s postopno naraščajočimi odmerki.

Podrobneje so obravnavane reakcije na penicilin in druge beta-laktamske antibiotike, rentgenska kontrastna sredstva, lokalne anestetike in aspirin.

Key words: *intolerance; penicillin; contrast media; anaesthetics, local; aspirin*

Abstract – Background. Out of adverse reactions to drugs, only 5-10% of them are allergic (the immunologic mechanisms are evident) and all four types of immune response are involved. Pseudoallergic reactions have similar clinical picture while immunologic mechanisms haven't been proved. In several drugs even the signs of intolerance (lowered threshold to the normal pharmacologic action) are similar to the true allergic reactions. All these reactions occur only in certain susceptible patients and are presented as drug allergies in the clinical sense.

Conclusions. The most frequent allergic reactions to drugs are classified as true allergic, probably allergic and pseudoallergic reactions and drug intolerance. In the diagnostics a special attention is given to the detailed case history, skin tests, in vitro tests and incremental provocative challenge. On suspicion to allergy the principal measure is the prompt discontinuation of the therapy. If the drug cannot be replaced, in several cases the desensitization with progressively increased doses is possible. The reactions to penicilline and other beta-lactam antibiotics are discussed in detail together with the reactions to radiologic contrast media, local anesthetics and aspirin.

Uvod

Poimenovanje škodljivih reakcij na zdravila, ki jih je več vrst, ni povsem enotno (1, 2). Ločimo reakcije, ki se lahko pojavijo pri vseh, ki zdravila jemljejo, in reakcije, ki nastanejo samo pri nekaterih dovzetnih bolnikih.

Od škodljivih reakcij na zdravila se samo pri nekaterih bolnikih pojavljajo intolerance na zdravila (zmanjšani prag za normalne farmakološke učinke), alergije (v dogajanje so dokazano vpletene imunske reakcije), pseudoalergije (klinične manifestacije so podobne kot pri alergijskih reakcijah, vpletenost protiteles ali limfocitov T pa ni dokazana) in idiosinkrazije (nenormalna reakcija neodvisna od farmakološkega učinka, včasih po klinični sliki podobna alergiji; nastala naj bi predvsem zaradi genetsko pogojene metabolične ali encimske motnje, ki se pokaže le v določenih pogojih). Klinično prave alergijske reakcije težko ločimo od pseudoalergijskih in od idiosinkrazij. Tudi razmejitve med pseudoalergijami in idiosinkrazijami je nejasna in nekateri jih enačijo (2). Celo nekateri znaki intolerance (npr. na aspirin) so klinično

podobni pravih alergijskim reakcijam. Med alergijske reakcije v kliničnem pomenu zato štejemo vse reakcije, ki se pojavljajo samo pri nekaterih dovzetnih bolnikih (tudi pseudoalergije, idiosinkrazije in intoleranca npr. na aspirin), in obravnavamo jih skupaj kot alergije na zdravila.

Zdravila ali njihovi metaboliti lahko reagirajo z različnimi efektor-skimi celicami imunskega sistema. Te, večinoma majhne molekule se morajo kot hapteni povezati z nosilnimi beljakovinami, da spodbudijo imunski odziv. Po prvem stiku pride do tvorbe specifičnih protiteles, šele ob ponovni izpostavljenosti po latentnem obdobju pa do alergijske reakcije. Celični imunski odziv na zdravila je znatno redkejši.

Razdelitev alergijskih reakcij na zdravila

Le del alergijskih reakcij na zdravila lahko klasificiramo po Coombsu in Gellu (2). Vse več je dokazov, da gre pri nekaterih reakcijah za kombinacijo več imunskih mehanizmov, od katerih je eden samo prevladujoč ali bolje proučen. Neredko natančna

klasifikacija ni možna, ker je imunopatogeneza nejasna ali nedokazana. Poskus imunopatogenetske razdelitve alergijskih reakcij na zdravila, povzet po Andersonu in Adkinsonu (2), je prikazan na tabeli 1.

Le pri 5–10% škodljivih reakcij na zdravila je vpletenost imunskih dogajanj dokazana in reakcije so dejansko alergijske. Neimunске reakcije so praviloma klinično milejše, vendar prav tako lahko smrtne.

Dejansko alergijske reakcije

Simptomi takojšnje alergijske reakcije se pojavijo neposredno po parenteralni terapiji, pri peroralnem zdravljenju pa najkasneje po šestih urah. Najpogostejša anafilaktična reakcija na zdravila je reakcija na penicilin in druge betalaktamske antibiotike, seznam preostalih zdravil, ki redkeje povzročijo anafilaksijo, pa je zelo obširen. Do takojšnje alergijske reakcije lahko pride zlasti po vbrizganju protiserumov (tudi antilimfocitnih), gamaglobulinov, polipeptidnih hormonov, cepiv na jajčni podlagi in alergenskih ekstraktov (zelo redko v diagnostiki, občasno med hiposenzibilizacijo).

Protitelesa proti krvnim telescem, na katera so vezana zdravila, so lahko citotoksična. Imunsko hemolitično anemijo povzročijo zlasti penicilin, kininski preparati in fenacetin, trombocitopenijo pa poleg kininskih preparatov še sulfonamidi. Zdravila, ki najpogosteje povzročijo granulocitopenijo, so aminopirin, fenil-

butazon, fenotiazini, tiouracil, sulfonamidi in tolbutamid, vendar imunopatogenezo le domnevamo.

Nastajanje imunskih kompleksov povzroči zlasti serumsko bolezen. Bolniki imajo vročino in izpuščaje (purpuro ali urtikarijo), artralgie in povečane bezgavke pa se pojavijo po 2–4 tednih. Cirkulirajoči imunski kompleksi se ustavijo v žilah in aktivirajo komplement, urtikarija pa naj bi nastala zaradi sproščanja histamina po IgE mehanizmu. Poleg heterolognega protiseruma povzročajo serumsko bolezen še penicilini, sulfonamidi, tiouracil, hidantoini in streptomycin. Tudi z zdravili povzročeno sistemski lupus eritematosus poteka zelo verjetno po III. tipu imunskega odziva. Opisujejo ga po zdravljenju s hidralazinom, prokainamidom, fenitoinom, izoniazidom, propiltiouracilom in klorpromazinom. Pri idiopatski obliki so ledvice praviloma tudi prizadete, pri obliki, ki jo izzovejo zdravila, pa je pogostejša prizadetost plevre in perikarda.

V okviru pozne alergijske reakcije nedvomno nastane kontaktni dermatitis na neomicin in konzervanse parabene. Morda sodeluje celični imunski odziv tudi pri nastanku nekaterih pnevmonitisov (npr. po nitrofurantoinu, penicilinu in hidantoinu).

Verjetne alergijske reakcije

Verjetne alergijske reakcije so dokaj pogoste.

Najpogostejša škodljiva reakcija na zdravila so najrazličnejši kožni izpuščaji. Vendar celo akutna urtikarija, ki velja za prototip reakcije po IgE mehanizmu, lahko nastane tudi zaradi aktivacije kompleksa ali celo neimunsko zaradi sproščanja mediatorjev (npr. psevdialergijska reakcija po rentgenskih kontrastnih sredstvih). Dve tretjini bolnikov z mukokutanimi sindromi z vročino (Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom) sta jemali zdravila, ki bi lahko bila vpletena v patogenezo bolezni (penicilin, fenitoin, fenobarbiton, sulfonamidi in drugo). Imunskih reakcij niso dokazali, pri ponovni izpostavljenosti istemu zdravilu znova pride do podobne klinične slike. Pri teh bolnikih poskusi desenzibilizacije niso dopustni.

Z zdravili povzročena vročina je lahko edini simptom verjetne alergijske reakcije, lahko pa se sočasno pojavljajo kožne in druge sistemske reakcije. Običajno dobi bolnik vročino med sedmim in desetim dnevom zdravljenja, po ukinitvi zdravila vročina mine in se znova pojavi po ponovni uvedbi. Najpogosteje jo povzročajo najrazličnejši antibiotiki, kininski preparati, barbiturati, fenitoin in transfuzije krvi in krvnih produktov.

Spekter z zdravili povzročenih pljučnih bolezni je širok in sega vse od astme prek pnevmonitisov in fibroz do pljučnega edema (3, 4). V krvi in tkivih so včasih navzoči eozinofili, kar naj bi posredno govorilo za vpletenost imunskih reakcij. Obtožena zdravila so zlasti nitrofurantoin, sulfasalazin in amiodaron, pa tudi soli zlata, penicilamin, opiat.

Okvare jeter in ledvic zaradi zdravil so prav tako slabo imunopatogenetsko opredeljene in verjetno večkrat direktno toksične. Jetra okvarjajo izoniazid, eritromicin in mnoga druga zdravila. Po penicilinu v visokih odmerkih in metilicinu je opisan intersticijski nefritis z visoko koncentracijo IgE protiteles.

Psevdialergijske reakcije

Med psevdialergijske reakcije štejemo predvsem anafilaktoidno reakcijo na rentgenska kontrastna sredstva, opiate, nekatere intravenske anestetike in manjši del reakcij na lokalne anestetike, ki se kažejo kot urtikarija, angioedem ali celo anafilaktoidna reakcija. Psevdialergijske reakcije nastanejo zaradi direktnega nespecifičnega sproščanja mediatorjev. Simptomi in znaki so podobni kot pri pravi anafilaksiji, vendar bolj odvisni od odmerka (5).

Intoleranca

Do intolerance na aspirin in druge nesteroidne antirevmatike pride zaradi vplivov na metabolizem arahidonske kisline. Zanimiva je

Tab. 1. *Imunopatogenetska klasifikacija reakcij na zdravila (povzeto po [2]).*

Tab. 1. *Immunopathogenetic classification of reactions to drugs (according to [2]).*

Alergijske reakcije	
Drug allergy	
Tip I.	Takojšnja alergijska reakcija (npr. na penicilin, krvne produkte, polipeptidne hormone, alergene)
Type I.	Immediate hypersensitivity (e. g. penicillin, blood products, polypeptide hormones, allergen extracts)
Tip II.	Nastajanje citotoksičnih protiteles (npr. s penicilinom povzročena hemolitična anemija)
Type II.	Cytotoxic antibodies (e. g. penicillin induced hemolytic anemia)
Tip III.	Nastajanje imunskih kompleksov (npr. serumsko bolezen, z zdravili povzročena vročina in SLE)
Type III.	Immune complex reactions (e. g. serum sickness, drug induced fever or systemic lupus erythematosus)
Tip IV.	Pozna alergijska reakcija (npr. kontaktni dermatitis po neomicinu)
Type IV.	Delayed hypersensitivity (e. g. neomycin contact dermatitis).
Verjetne alergijske reakcije	
Presumed drug allergy	
	Kožni izpuščaji
	Skin eruptions
	Mukokutanai sindromi z vročino (Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom)
	Febrile mucocutaneous syndromes (Stevens-Johnson syndrome, Lyell's syndrome)
	Z zdravili povzročena vročina
	Drug induced fever
	Pnevmonitisi po zdravilih
	Drug induced pneumonitis
	Holestaza in hepatitisi po zdravilih
	Drug induced cholestasis and hepatitis
	Intersticijski nefritisi po zdravilih
	Drug induced interstitial nephritis
	Limfadenopatije po zdravilih
	Drug induced lymphadenopathy
Psevdialergijske reakcije	
Pseudoallergic drug reactions	
	Anafilaktoidne reakcije (npr. na rentgenska kontrastna sredstva)
	Anaphylactoid reactions (e. g. radiocontrast media)
Intoleranca (npr. na aspirin)	
Intolerance (e. g. aspirin)	

tudi patogeneza izpuščaja po kaptoprilu in drugih ACE inhibitorjih, ki naj bi nastal zaradi farmakološko povzročenih motenj v razgradnji kininov, morda pa so vpleteni tudi imunski mehanizmi (6).

Diagnostika in zdravljenje alergijskih reakcij na zdravila

Če domnevamo, da je kako zdravilo povzročilo alergijsko reakcijo, je treba ugotoviti dejanski vzrok za reakcijo, zlasti če je bilo klinično stanje resno, in glede na to uravnavati nadaljnje zdravljenje.

Anamneza

Bistveni so natančni podatki o sedanjih in prebolelih boleznih, o simptomih in znakih, in zlasti o prejšnjih alergijskih in drugih reakcijah na zdravila. Priporočljivo je zabeležiti natančno časovno sosledje jemanja zdravil (začetek in trajanje zdravljenja, odmerki) in opazovanih kliničnih manifestacij. Če je bolnik dobival več zdravil, je najbolj sumljivo tisto, ki največkrat povzroča alergijske reakcije. Zdravila, ki jih bolnik jemlje že dolgo, so znatno manj verjeten razlog za akutno alergijsko reakcijo kot na novo uvedena. Pomembni so tudi podatki o poprejšnji izpostavljenosti istemu ali podobnemu zdravilu in učinku ukinitve in ponovne izpostavljenosti istemu zdravilu. Atopiki alergijskim reakcijam na zdravila niso bolj podvrženi, če do anafilaksije pride, je ta večkrat težja ali celo smrtna (7). Predhodna alergijska reakcija na zdravila pomeni večjo nagnjenost k ponovnim alergijskim reakcijam celo na zdravila, ki po zgradbi niso sorodna.

Kožni testi

Le malo kožnih testov je standardiziranih in uveljavljenih, ker velikokrat ne poznamo tistih metabolitov zdravil, ki so dejanski razlog za senzibilizacijo. V splošni rabi so intradermalni kožni testi za potrjevanje alergije na penicilin, ki poteka po IgE mehanizmu (7). Uporabni so tudi kožni testi za ugotavljanje alergije na nekatera druga zdravila, npr. na zdravila, aplicirana v perioperativnem obdobju (mišični relaksansi, barbiturati, streptokinaza) (8). Iz varnostnih razlogov je treba pred intradermalnim testiranjem vedno narediti manj nevarni vbodni test. Če testne snovi niso dobro standardizirane, moramo pozitivni test potrditi s testiranjem zdravih kontrolnih oseb, da izključimo napačno pozitivne rezultate zaradi iritacije. Vedno istočasno testiramo s histaminom (pozitivna kontrola) in topilom za zdravilo (negativna kontrola). Preiskovanec ne sme jemati zdravil, ki vplivajo na kožne reakcije (antihistaminiki in simpatikomimetiki).

Laboratorijski testi

V diagnostiki alergij na zdravila je delno klinično uporabno le določanje specifičnih IgE (tehnika RAST ali ELISA). Določajo jih zlasti na večjo (major) determinanto penicilina, pa tudi na inzulin, kimopapain, mišične relaksanse, trimetoprim in protamin (cit. po 1). Te preiskave so praviloma manj občutljive od kožnih testov. Ker vpletenost IgE protiteles v reakcije na lokalne anestetike in rentgenska kontrastna sredstva ni dokazana, je določanje specifičnih IgE strokovno vprašljivo in klinično neupravičeno. Vsi drugi testi so ali raziskovalni – npr. degranulacija bazofilcev, sproščanje histamina in drugih mediatorjev iz bazofilcev, določanje mediatorjev v krvi, ali pa premalo specifični in občutljivi – npr. navzočnost imunskih kompleksov in poraba komplementa (9).

Obremenilni testi in desenzibilizacija

Obremenilni testi so opravičljivi le, kadar so nujno potrebni zaradi nadaljnega zdravljenja. Opravljamo jih v strogo nadzorovanem

okolju, kjer je možna takojšnja reanimacija. Nedvomna diagnoza intolerance na aspirin ali reakcij na rentgenska kontrastna sredstva je možna le z obremenitvijo, kar pa je le redko klinično upravičeno. Obremenilni test je edini način za diagnosticiranje reakcij na lokalne anestetike. S postopno obremenitvijo je možna tudi desenzibilizacija s postopno naraščajočimi odmerki zdravila v 15–30-minutnih presledkih peroralno ali parenteralno. Polni odmerki dosežemo šele po 4–8 urah. Izdelani so protokoli za desenzibilizacijo na penicilin, inzulin, sulfonamide, heterologne protiserume in aspirin (cit. po 1).

Zdravljenje in preprečevanje

Pri sumu na alergijo na zdravilo je osnovni ukrep takojšnja prekinitev zdravljenja. Anafilaksijo zdravimo po ustaljenih pravilih z adrenalinom, antihistaminiki, kortikosteroidi, in če je potrebno, tudi z nadomeščanjem tekočin in drugimi reanimacijskimi ukrepi vključno z intubacijo.

Reakcijam na zdravila se včasih lahko izognemo z varnejšimi zdravili ali diagnostičnimi sredstvi (npr. z nizko ozmolarnimi rentgenskimi kontrastnimi sredstvi). Premedikacija z kortikosteroidi in antihistaminiki je umestna le pri psevdoadergijskih reakcijah na rentgenska kontrastna sredstva, pri pravih alergijah pa je vprašljiva.

Reakcije na nekatera zdravila

Najbolje proučene so reakcije na penicilin, rentgenska kontrastna sredstva, lokalne anestetike in aspirin. Zelo nevarne so lahko reakcije v perioperativnem obdobju (na mišične relaksanse, barbiturate, opioide, halotan in drugo), ki jih v začetku velikokrat spregledajo in so klinično očitne šele v stanju kardiovaskularnega kolapsa (8). V porastu je i. v. dajanje protamina kot antidota heparina in streptokinaze in zato narašča tudi število reakcij na ta zdravila, ki so lahko tudi ogrožujoče (10, 11).

Penicilin in drugi betalaktamski antibiotiki

Največ reakcij povzročajo betalaktamski antibiotiki, prednjači penicilin (7). Možni so vsi tipi reakcij po Coombsu in Gellu, pa tudi psevdoadafilaktične reakcije. Do sistemskih reakcij po IgE mehanizmu pride pri okoli 2% bolnikov, ki dobivajo penicilin. Večina se kažejo le kot pruritis, urtikarija in angioedem. Pri parenteralnem zdravljenju je reakcij dvakrat več kot pri peroralnem. Le pri 10% od omenjenih 2% pride do resnih ogrožujočih reakcij – edema larinksa, bronhospazma ali hipotenzije. Zaradi fatalne anafilaktične reakcije umre le 2% od teh 10% bolnikov z resnimi ogrožujočimi simptomi. Ocenjujejo, da umre en bolnik na 50.000 do 100.000 zdravljenih s penicilinom. Do velike večine smrtnih reakcij pride v prvi uri po aplikaciji zdravila. Pri bolnikih z alergijsko reakcijo na penicilin v anamnezi je možnost ponovne reakcije 4 do 6-krat večja, vendar pa do večine težjih in smrtnih reakcij pride pri bolnikih, ki so pred tem penicilin dobro prenesli. Reakcije glede na čas nastanka delimo na takojšnje, pospešene in pozne (tab. 2).

Penicilin in drugi betalaktamski antibiotiki se v organizmu metabolizirajo predvsem tako, da se betalaktamski obroč odpre in nastane peniciloinna skupina. Večina (95%) penicilinskih molekul se v obliki peniciloinne skupine poveže s proteini in oblikuje večjo (major) determinanto, v majhnih količinah pa nastanejo drugi antigeni – manjše (minor) determinante. Pospešene reakcije zlasti pozno urtikarijo povzročajo reakcija na major determinanto, anafilaksijo pa praviloma reakcija na minor determinante (12). Obe determinanti uporabljamo za kožne teste.

Približno 10–20% hospitaliziranih bolnikov navaja alergijo na penicilin, vendar je pri nekaterih diagnoza nepravilna, drugi pa svoje alergijsko reagiranje izgubijo. V prvem letu po reakciji ima negativne kožne teste polovica bolnikov, po desetih letih pa je

Tab. 2. Klasifikacija alergijskih reakcij na penicilin glede na čas nastanka (povzeto po 7).

Tab. 2. Classification of allergic reactions to penicillin based on their time of onset (according to 7).

Reakcija Reaction type	Začetek Onset	Klinični znaki Clinical signs
Takojšnja Immediate	0-1 ura 0-1 hr	anafilaksija anaphylaxis hipotenzija hypotension edem larinksa laryngeal oedema urtikarija/angioedem urticaria/angioedema bronhospazem wheezing
Pospešena Accelerated	1-72 ur 1-72 hrs	urtikarija/angioedem urticaria/angioedema edem larinksa laryngeal oedema bronhospazem wheezing
Pozna Late	>72 ur >72 hrs	morbiliformni izpuščaj morbiliform rash intersticijski nefritis interstitial nephritis hemolitična anemija, nevtropenija, trombocitopenija hemolytic anemia, neutropenia, thrombocytopenia serumska bolezen serum sickness vročina fever Stevens-Johnsonov sindrom Stevens-Johnson syndrome Lyellov sindrom Lyell's syndrome

negativnih že več kot 80% bolnikov. S kožnimi testi pri bolnikih, ki navajajo alergijo na penicilin, odkrivamo dejansko ogroženost pacienta. Testiramo intradermalno s komercialnim PPL (peniciloil-polilizin) antigenom, namesto mešanice minor determinante (MMD), ki komercialno ni dostopna, pa uporabljamo le benzilpenicilin, razredčen na 10.000 U/ml, zato ostane pri 5-10% bolnikov test lažno negativen.

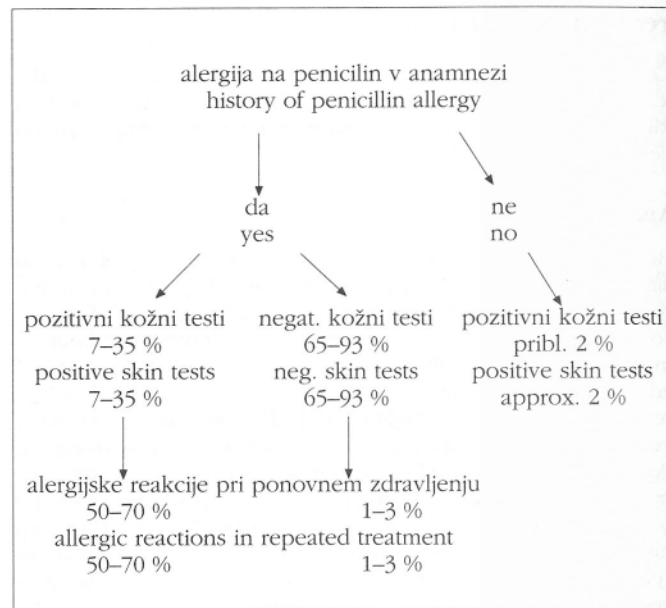
Na sliki 1 je prikazan odstotek alergijskih reakcij po ponovni uvedbi zdravljenja s penicilinom pri bolnikih s pozitivnimi in negativnimi kožnimi testi (1). Pri 1-3% bolnikov, ki imajo negativne kožne teste, do reakcij pride, vendar so praviloma mile, največkrat v obliki urtikarije. Mešanica minor determinant komercialno ni dostopna, večinoma testiramo le z benzilpenicilinom in zato pri 5-10% bolnikov ostane kožni test lažno negativen. Pri lažno negativnih bolnikih so možne tudi težje anafilaktične reakcije, zato je treba tudi bolnike z negativnimi kožnimi testi ob ponovni uvedbi nujnega zdravljenja skrbno nadzorovati. Testiranje mora biti narejeno neposredno (v 72 urah) pred ponovnim zdravljenjem s penicilinom. Testiranje pred prvo aplikacijo penicilina je nesmiselno, poleg tega pa obstaja nevarnost senzibilizacije (12).

Če zdravljenje z drugimi antibiotiki ni možno ali je manj učinkovito, je možna postopna desenzibilizacija po protokolu (tab. 3), predvsem manj nevarna peroralna, če to ni možno, pa parenteralna (7). Bolnika je treba nadzorovati v intenzivni enoti in brez prekinitev nadaljevati z zdravljenjem.

Če med desenzibilizacijo pride do lažjih reakcij (pruritus, prehodna urtikarija, rinosinusitis, piskanje brez dispneje), je treba odmerek, pri katerem je do reakcije prišlo, ponavljati, dokler ga bolnik ne prenese brez reakcije. Če pride do težjih sopojavov

Sl. 1. Prevalenca pozitivnih in negativnih kožnih testov in poznejša alergijska reakcija pri ponovnih zdravljenjih s penicilinom (povzeto po 1).

Fig. 1. Prevalence of positive and negative skin tests and subsequent allergic reaction in patients repeatedly treated with penicillin (according to 1).



Tab. 3. Protokol za peroralno desenzibilizacijo na penicilin (povzeto po 7). Presledki med dozami - 15 minut.

Tab. 3. Protocol for penicillin desensitization using oral route (adopted from 7). Intervals between steps - 15 minutes.

Št. odmerka Step	Fenoksimetilpenicilin Phenoxymethylpenicillin (U/ml)	Količina Amount (ml)	Odmerek Dose (U)	Kumulativni odmerek Cumulative dosage (U)
1	1000	0,1	100	100
2	1000	0,2	200	300
3	1000	0,4	400	700
4	1000	0,8	800	1500
5	1000	1,6	1600	3100
6	1000	3,2	3200	6300
7	1000	6,4	6400	12700
8	10000	1,2	12000	24700
9	10000	2,4	24000	48700
10	10000	4,8	48000	96700
11	80000	1,0	80000	176700
12	80000	2,0	160000	336700
13	80000	4,0	320000	656700
14	80000	8,0	640000	1.296700
Po 30 minutah opazovanja prehod na benzilpenicilin i. v. Observe patient for 30 minutes, then change to benzylpenicillin i. v.				
15	500000	0,25	125000	
16	500000	0,50	250000	
17	500000	1,00	500000	
18	500000	2,25	1.125000	

(hipotenzija, edem larinksa, astma), jih zdravimo in desenzibilizacijo prekinemo. Če je zdravljenje zelo nujno, z desenzibilizacijo nadaljujemo z desetkrat nižjim odmerkom, dokler stanje bolnika ni stabilno, in šele nato previdno zvišujemo odmerek (7).

Bolnike, ki so alergični na penicilin, štejemo za alergične tudi na vse polsintetične peniciline, dasi je verjetnost, da bo do reakcije prišlo, manjša. Obstaja tudi možnost križne reakcije med penicilinom in cefalosporinskimi antibiotiki in karbapenemi, ki je manjša, kot so spočetka domnevali, vendar še vedno upoštevanja vredna. Če je zdravljenje nujno, je ob uvedbi potrebno skrbno opazovanje, včasih celo modificirana desenzibilizacija. Pri monobaktamih

(aztreonam) je križna preobčutljivost zanemarljiva, in zdi se, da so edini, ki jih lahko varno dajemo bolnikom, alergičnim na ostale betalaktamske antibiotike (7).

Rentgenska kontrastna sredstva

Običajna hiperozmolarna rentgenska kontrastna sredstva povzročajo pri 5–10% preiskovancev vazomotorne reakcije (navzeo, bruhanje, občutek vročine), anafilaktoidne reakcije (urtikarijo, angioedem, bronhospazem, bradikardijo, hipotenzijo, smrt) pa pri 2–3% bolnikov. Zdi se, da je tveganje pri atopikih dvakrat večje. Pri ponovni preiskavi pride do reakcije pri 17–60% bolnikov. Do večine reakcij pride že 1–3 minute po intravaskularni aplikaciji. Dokazov za vpletenost IgE mehanizmov ni. Reakcija nastane zaradi neimunskega sproščanja histamina in drugih mediatorjev iz plazmatk in bazofilcev.

Reakcijam se delno izognemo z nizko ozmolarnimi rentgenskimi kontrastnimi sredstvi. Dodatno jih preprečuje premedikacija s kortikosteroidi in antihistaminiki (13) (tab. 4).

Tab. 4. Protokol za premedikacijo pri uporabi rentgenskih kontrastnih sredstev (povzeto po 13).

Tab. 4. Premedication protocol before the administration of radiocontrast media (adapted from 13).

Zdravilo Drug	Odmerek Dose	Navodila Administration
Diphenhydramin (Dimidril Pliva)	50 mg	per os 1 uro pred preiskavo
Diphenhydramin (Dimidril Pliva)		per os 1 hour before
Prednison	50 mg	per os 3 x zapored 13,7 in 1 uro pred preiskavo
Prednison		per os 3 times 13.7 and 1 hour before

Lokalni anestetiki

Alergijske reakcije na lokalne anestetike so izjemno redke, večinoma so reakcije vazovagalne (bradikardija, bledica, znojenje) in tudi toksične, morda zaradi prevelike absorpcije ali nehotne intravenske aplikacije zdravil (motena govornica, ekscitacija, dezorientacija, krči). Zelo redko so znaki podobni reakcijam po IgE mehanizmu in te psevdalergijske reakcije se klinično kažejo kot urtikarija, angioedem, bronhospazem ali celo anafilaktični šok (14). V diagnostiki si pomagamo z anamnezo in postopno obremenitvijo pod kontrolo (tab. 5).

Tab. 5. Protokol za obremenitev z lokalnim anestetikom (povzeto po [1]). Presledki med odmerki – 15 minut.

Tab. 5. Protocol for challenge with local anesthetic (adopted from [1]). Intervals between steps – 15 minutes.

Način aplikacije Route	Volumen v ml Volume (ml)	Razredčenje Dilution
1 vbod 1 puncture		1:1000
2 intradermalno 2 intradermal	0,02	1:1000
3 intradermalno 3 intradermal	0,02	1:100
4 intradermalno 4 intradermal	0,02	1:10
5 intradermalno 5 intradermal	0,02	nerazredčeno undiluted
6 subkutano 6 subcutaneous	0,3	nerazredčeno undiluted

Aspirin

Reakcije na aspirin so omejene na kožo (urtikarija in angioedem) in na dihala (rinitis, sinusitis, bronhospazem). Z aspirinom inducirani hronhospazem je pri bolnikih brez astme izredno redek.

Skoraj ena tretjina odraslih astmatikov z rinitisom, sinusitisom in nosno polipozo reagira na aspirin z bronhospazmom, ki ga je včasih težko zdraviti in je lahko tudi smrten (1). Ti bolniki večinoma niso atopiki, v krvi pa je večkrat najti eozinofilijo.

Reakcija na aspirin ne poteka po IgE mehanizmu. Aspirin in drugi nesteroidni antirevmatiki vplivajo na metabolizem arahidonske kisline tako, da inhibirajo ciklooksigenazo. Zmanjša se nastajanje bronhodilatatornih prostaglandinov, pod vplivom lipoksigenaze pa nastane več vazoaktivnih in bronhokonstriktornih levkotrienov. Do reakcije pride zaradi zmanjšane praga za farmakološke učinke in dejansko lahko govorimo o intoleranci za aspirin. Obstaja križna reakcija med aspirinom in nekaterimi drugimi nesteroidnimi antirevmatiki (ibuprofen, ketoprofen, fenilbutazon, indometacin in drugi). Večina bolnikov, intolerantnih na aspirin, dobro prenaša paracetamol v zmernih odmerkih.

Diagnozo postavimo le na podlagi anamneze. Če je diagnoza nejasna, lahko delamo obremenilni test. Bolnika opazujemo in spremljamo forsirani ekspiratorni volumen v 1. sekundi (FEV₁); padec za 20% in več govori v prid preobčutljivosti. Desenzibilizacija na aspirin in druge nesteroidne antirevmatike je možna, kadar je analgetična terapija s temi zdravili potrebna.

Druga zdravila so manj pogost razlog za alergijske, psevdalergijske in intolerančne reakcije. Sulfonamidi, zlasti kombinacija sulfametoksazola s trimetoprimom, radi povzročijo predvsem koprivnico po prvih dneh zdravljenja, kasneje pa morbiliformne izpuščaje. Izjemno redke (opisanih je le nekaj primerov), vendar pomembne so reakcije na glukokortikoide (celo anafilaktične), ki jih je zlasti težko prepoznati in ocenjevati med zdravljenjem anafilaksije iz drugih razlogov (15).

Bolniki, ki so že reagirali na več zdravil, pogosteje reagirajo tudi na dodatna povsem nesorodna zdravila. Pri atopikih so alergijske reakcije hujše, zelo verjetno pa niso pogostejše. Pogostnost in teža reakcij, zlasti na trimetoprim sulfametoksazol in antituberkulotike, sta večji tudi pri bolnikih, okuženih s HIV-om. Kožni izpuščaji so pogostejši pri ženskah, starost pa naj ne bi vplivala na pogostnost reakcij.

Alergijskih reakcij na zdravila je precej, vendar je težko ugotoviti njihovo dejansko pogostnost, resnost in vpliv na zdravje. S skrbnim opazovanjem bolnika, ki mu je treba verjeti, do mu zdravilo škodi, dokler dogajanja ne razjasnimo, bi lahko zmanjšali število in težo teh neprijetnih sopojevov zdravljenja.

Literatura

- Weiss ME. Drug allergy. *Med Clin N Am* 1992; 76: 857-82.
- Anderson JA, Adkinson NF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1987; 258: 2891-9.
- Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug induced pulmonary disease. Part 2: Nontoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 33: 485-505.
- Israel Biet D, Labrune S, Huchon GJ. Drug induced lung disease: 1990 review. *Eur Respir J* 1991; 4: 465-78.
- Ring J. Arzneimittelunverträglichkeit durch pseudo-allergische Reaktionen. *Wien Med Wschr* 1989; 139: 130-4.
- Coleman JW. Allergic reactions to drugs: current concepts and problems. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 79-85.
- Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18: 515-40.
- Weiss ME, Adkinson NF, Hirshman CA. Evaluation of allergic drug reactions in the perioperative period. *Anesthesiology* 1989; 71: 483-6.
- Council on Scientific Affairs. In vitro testing for allergy. *JAMA* 1987; 258: 1639-43.
- Weiler JM, Gellhaus MA, Carter JG et al. A prospective study of the risk of an immediate adverse reaction to protamine sulfate during cardiopulmonary bypass surgery. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 713-9.
- McGrath KG, Patterson R. Anaphylactic reactivity to streptokinase. *JAMA* 1984; 251: 1314-7.
- Saxon A, Beal GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med* 1987; 107: 204-15.
- Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high risk patients. *Clin Immunol* 1991; 87: 867-72.
- Assem ESK, Punnia Moorthy A. Allergy to local anaesthetics: an approach to definitive diagnosis. A review of an illustrative study. *Br Dent J* 1988; 164: 44-7.
- Fulcher DA, Kataris CH. Anaphylactoid reaction to intravenous hydrocortisone sodium succinate: a case report and literature review. *Med J Aust* 1991; 154: 21-4.

Adalat:

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



V pričakovanju kometa (fotograf M. Sennet)

Upanje

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

Zato si srce zasluži posebno pozornost in zaščito.

Zavarujmo ga. Z Adalatom.



Adalat vliva upanje srčnim bolnikom:

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

za naše manjše bolnike

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

Bayer 

Bayer Pharma d.o.o.
Ljubljana

Pregledni prispevek/Review article

SEPTIČNI ŠOK

SEPTIC SHOCK

Gorazd Voga

Oddelek za intenzivno interno medicino, Bolnišnica Celje, Oblakova 5, 63000 Celje

Prispelo 1992-10-16, sprejeto 1993-06-18, ZDRAV VESTN 1994; 63: 87-92

Ključne besede: *sepsa; šok; etiopatogeneza; diagnostika; zdravljenje*

Izvleček – Izhodišča. Septični šok in posledična večorganska odpoved postajata najpomembnejši vzrok smrti v intenzivnih enotah. Osnovni pogoj je navzočnost hude okužbe in vdor povzročiteljev v krvni obtok, čeprav je septični šok lahko tudi posledica mehanske ali hipoksične tkivne poškodbe. Nastane zaradi niza presnovnih in hemodinamskih sprememb, ki so deloma posledica učinkov povzročitelja, še bolj pa lastnih obrambnih mehanizmov proti okužbi. Aktivirani mediatorji septičnega odgovora povzročijo presnovne in mikrocirkulacijske spremembe ter oslabijo srčno funkcijo. Razvije se šok z nenormalno odvisnostjo med porabo in transportom kisika ter večorganska odpoved.

Zaključki. Bolezen moramo čimprej prepoznati in nemudoma začeti odločno zdraviti. Bolnike premestimo na intenzivni oddelek, saj moramo zdravljenje invazivno hemodinamsko nadzorovati. Pri zdravljenju najpogosteje uporabljamo nadomeščanje tekočine, umetno ventilacijo, inotropna in vazopresorna zdravila ter ustrezne antibiotike. Z zdravljenjem moramo doseči odstranitev ali omejitev žarišča okužbe, ustrezno tkivno oksigenacijo, prehranbeno in presnovno podporo in ustrezno nadomeščanje odpovedi posameznih organskih sistemov.

Opredelitev

Septična stanja so vse pogostejši in težje rešljiv problem sodobne medicine. Pri opredelitvah teh stanj naletimo na pojme, ki se medsebojno navzkrižno in pogosto nepravilno uporabljajo. Zato povzemam opredelitve, sprejete leta 1987 (1):

- bakteriemija pomeni navzočnost potencialno patogenih bakterij v organizmu brez znakov okužbe;
- endotoksemija je navzočnost merljivih količin endotoksina v krvnem obtoku;
- sepsa je okužba z različnimi mikroorganizmi ali njihovimi toksini s povišano telesno temperaturo in toksičnimi reakcijami;
- septikemija pomeni klinični sindrom, ki ga povzročijo Gram negativne ali Gram pozitivne bakterije z naslednjimi značilnostmi: hiper- ali hipodinamični šok, oligurija, trombocitopenija, laktatna acidoza, pljučni edem, intravaskularna koagulacija;
- septični šok je stanje zloma kardiovaskularnega sistema predvsem ali samo zaradi septikemije. Je končno stanje okužbe iz enega ali več žarišč, ki prizadene vse organske sisteme.

Septični šok je distributivni šok. Razvije se kot sistemski odgovor na hudo okužbo ali drugo tkivno poškodbo in pomeni hudo in neposredno življenjsko nevarnost. Zaradi zgodnjega spoznavanja ogroženih bolnikov so v zadnjih letih uvedli nov pojem – septični sindrom. Pomeni stanje s kliničnimi znaki okužbe, povišano (več

Key words: *sepsis; shock; etiopathogenesis; diagnosis; treatment*

Abstract – Background. Septic shock and multiorgan failure are becoming the most important cause of death in intensive care units. Basic prerequisite is presence of severe infection and invasion of microorganisms in the bloodstream, even though it could develop as a consequence of traumatic or hypoxic tissue damage. Septic shock results from a series of metabolic and circulatory events triggered partially by the invading microbe but more importantly by the body's defence against infection. Activated mediators of septic response are responsible for metabolic and microvascular changes and for myocardial depression. Circulatory shock with pathologic oxygen uptake/supply dependency and multiorgan failure develop.

Conclusions. Septic shock must be recognised as early as possible and proper treatment should be started immediately. Transfer to intensive care unit and invasive hemodynamic monitoring are mandatory for successful treatment. Aggressive volume replacement, mechanical ventilation, inotropic agents, vasopressors and antibiotics are commonly used. The most important therapeutic goals are eradication of septic focus, adequate tissue oxygenation, nutritional and metabolic support and support of individual failing organs.

kot 38°C) ali znižano (manj kot 36,5°C) rektalno telesno temperaturo, tahikardijo (več kot 90 utripov v minuti), tahipnejo (več kot 20 vdihov v minuti), z znaki nezadostnega delovanja vsaj enega organa (mentalne spremembe, hipoksemija, povečana vrednost serumskega laktata, oligurija) (2).

Incidenca

V ZDA ocenjujejo, da za sepsa zbolijo približno 400.000 bolnikov na leto, septični šok se razvije pri okoli 200.000 bolnikih na leto, 100.000 bolnikov pa zaradi tega umre (3). Povečano incidenco septičnega šoka pogojujejo z naslednjimi dejavniki: osnovna bolezen, pogosta uporaba invazivnih diagnostičnih in terapevtskih metod, povečana uporaba citostatičnih in imunosupresivnih zdravil, starost bolnikov, daljši čas hospitalizacije, večje število okužb z rezistentnimi mikroorganizmi in epidemiološki faktorji (2, 4). Septični šok je tako postal najpogostejši vzrok smrti na intenzivnih oddelkih v ZDA (5).

Etiologija

Hude okužbe v bolnišnicah najpogosteje prizadenejo bolnike, hospitalizirane na intenzivnih oddelkih. Mnogo jih je okuženih že ob sprejemu, preostali pa so že nekaj ur po sprejemu izpostavljeni

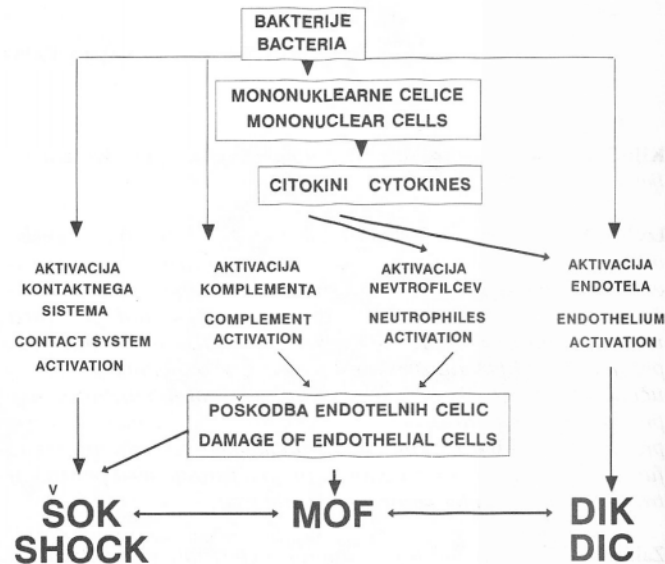
nozokomialnim klicam. Okužbo pogosto prenašajo oddeležni delavci neposredno s svojimi rokami, bolniki pa se lahko okužijo tudi posredno z okuženo hrano, zdravili in medicinsko opremo (6). Septikemijo običajno povzročijo po Gramu negativne bakterije iz sečil, posebej pri bolnikih z vstavljenimi stalnimi urinskimi katetri. Okužbe respiratornega trakta so pogosto pridobljene v bolnišnici in pomembno povečajo zboleznost in umrljivost (7). Vsaka rana, tudi zaradi vstavitve venskega katetra, pomeni pomembno nevarnost za okužbo. Posebno vlogo predstavlja prevelika in nepravilna uporaba antibiotikov, saj spremenijo normalno bakterijsko rast in omogočajo prekras neobčutljivih sevov (8).

Patogeneza

Septični šok je posledica niza metabolnih in hemodinamskih dogodkov, ki jih sprožijo bakterije ali človekov lastni obrambni sistem. Septični šok lahko povzročijo vse vrste mikroorganizmov, najpogosteje Gram negativne bakterije, lahko pa nastane tudi kot posledica mehanske ali hipoksične tkivne poškodbe. Šok se razvije pri 25 do 50% bolnikov z Gram negativno bakteriemijo (9). Eden najpomembnejših dejavnikov v patogenezi septičnega šoka je endotoksin, lipopolisaharid, ki ga tvori zunanja ovojnica po Gramu negativnih bakterij. Endotoksini lahko sam povzročijo za septični šok značilne motnje krvnega obtoka in simptome septikemije. Veže se na vse celice, aktivira pa le nekatere tako, da destabilizira membrano, poveča njeno prepustnost in se veže na nekatere znotrajcelične organe. Neposredno ali posredno poškoduje endotelne celice, ki tvorijo vazoaktivne snovi (prostaciklin PGI₂), interlevkin in faktor, ki pospešuje kolonizacijo granulocitov in monocitov (10). Gram negativne bakterije tvorijo poleg endotoksina tudi več encimov in toksinov, ki ravno tako vplivajo na nastanek septičnega šoka. Septični šok se razvije tudi pri okužbah s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Toksično delujejo nekatere celične sestavine teh bakterij in eksotoksini (5). Endotoksin in ostali bakterijski toksini spodbujajo obrambne celice, ki tvorijo več mediatorjev, ti pa vplivajo na vnetno metabolični odgovor.

Uspešna obramba pri bakterijskih okužbah je odvisna od zadostnega števila funkcijsko normalnih granulocitov. Na mikroorganizme delujejo s kemotakso, adherenco, fagocitozo in sprožanjem znotrajceličnih procesov. Aktivirani granulociti izločajo citokine, lizosomske encime in reaktivne kisikove presnovke, ki toksično delujejo na celice, spremenijo tkivno prekrvitev in povzročajo razgradnjo strukturnih tkivnih elementov (10). Vsi ti mehanizmi pripomorejo k uničenju povzročitelja okužbe, delujejo pa tudi škodljivo na okuženi organizem. Osrednja celica pri nastanku tkivne in organske poškodbe je makrofag. Makrofagi odstranjujejo ter uničujejo bakterije, poškodovane tkivne celice, neoplastične celice in velike molekule (kompleks antigen-protiteles) in limfocitom omogočajo sintezo ustreznih protiteles. Aktivirani granulociti in makrofagi izločajo citokine, majhne, hormonom podobne beljakovine s pomembnimi biološkimi vplivi, ki sodijo med najpomembnejše mediatorje tkivne in organske poškodbe (11). Po bakteriemiji ali endotoksemiji se v krvi najprej pojavi kahektin ali faktor tumorske nekroze (TNF), nato interlevkin 1 (IL-1), nazadnje interlevkin 6 (IL-6) (12). Vbrizganje TNF povzroči pri miših in podganah enake učinke kot endotoksin in spodbudi sproščanje IL-1, ki pospešuje sintezo ostalih citokinov (10, 13). IL-1 je nespecifični mediator akutnega vnetnega odgovora, nastaja v krvnih monocitih in makrofagih in podpira razraščanje B in T limfocitov in tako nastajanje protiteles in limfokinov. Za delovanje IL-1 so potrebni prostaglandini saj ibuprofen, ki je inhibitor ciklooksigenaze, zavira učinke IL-1 (14). Interlevkin 2 (IL-2), ki ga tvorijo T limfociti, povzroči za septični šok značilne hemodinamske spremembe in je najverjetneje eden od pomembnih endogenih mediatorjev pri nastanku septičnega šoka (5). Bolniki s sepsa imajo tudi povišano raven interlevkina 6 (IL-6). Ni tako toksičen kot ostali citokini in najverjetneje posredno odraža tvorbo TNF. Bakterije in njihovi toksini aktivirajo tudi sistem komple-

menta in tvorbo anafilatoksinov. Posledica je spodbujanje, degranulacija in agregacija granulocitov, nastajanje toksičnih kisikovih radikalov in povečana prepustnost membran endotelnih celic (12, 15). Sepsa povzroči tudi spremembe v strjevanju krvi zaradi interakcije citokinov z endotelnimi celicami in neposredne aktivacije kontaktnega sistema za strjevanje krvi z bakterijskimi produkti (12, 16). Poveča se tudi kapilarna prepustnost, zmanjša žilni tonus, pride do zlepljanja in degranulacije nevtrofilcev (12). V patogenezo septičnega šoka je torej vpletenih mnogo dejavnikov (sl. 1). Njihova medsebojna povezanost in vpliv posameznih dejavnikov na razvoj bolezni še nista povsem razjasnjena.



Sl. 1. Patogeneza septičnega šoka.

MOF – večorganska odpoved; DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija.

Fig. 1. Pathogenesis of septic shock.

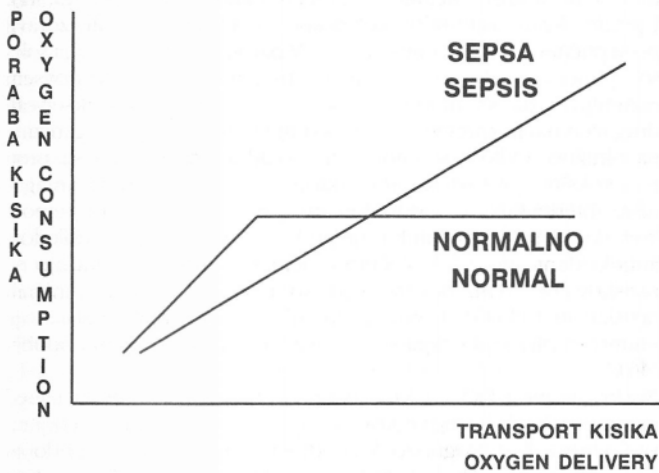
MOF – multiorgan failure; DIC – disseminated intravascular coagulation.

Ena izmed osnovnih posledic delovanja posrednikov septičnega odgovora je sprememba celične presnove. Zaradi povečanih celičnih potreb po kisiku se sprožijo anaerobni viri nastajanja adenozintrifosfata: glikoliza, kreatinkinazna in adenilatciklazna reakcija. V celicah kopičita adenzin in laktat. V mikrovaskularnem področju pride do splošne vazodilatacije, ki še poveča neujemanje kapilarnega pretoka in tkivnih potreb po kisiku. Končna posledica je popolna izguba mikrovaskularnega nadzora in vedno večje pomanjkanje kisika v celicah. Kopičijo se prosti kisikovi radikali, nadzora nad oksidativno fosforilacijo ni več, mitohondriji nabreknejo in pride do celične smrti (17). Sepsa močno spremeni tudi celotno presnovo. Obdobju »oseke«, v katerem ni večjih sprememb v presnovi, sledi po dveh do treh dneh obdobje »plime« ali hipermetabolno obdobje. V tem obdobju je povečana glukoneogeneza, pojavi se inzulinska rezistenca in hiperglikemija. Poveča se lipoliza, zmanjša pa lipogeneza in celotna sinteza proteinov. Aminske kisline vstopajo v glukoneogenezo, dušikova bilanca postane negativna (18).

Zaradi opisanih sprememb v celični presnovi in mikrocirkulaciji postane poraba kisika (VO₂) nenormalno odvisna od transporta kisika (DO₂) (sl. 2). Ob povečanem DO₂ se zaradi spremenjene celične presnove, preusmeritve krvnega pretoka iz presnovno aktivnih tkiv in motene difuzije kisika iz kapilar vzporedno povečuje tudi VO₂. Tudi visoke in celo zelo visoke vrednosti DO₂ ne zadoščajo za tkivne in celične potrebe, kar potrjuje tudi večinoma navzoča laktatna acidoza (19).

Presnovne spremembe in motena mikrocirkulacija prizadenejo delovanje vseh organov in organskih sistemov, v začetku pa

najpomembneje vplivajo na delovanje kardiovaskularnega sistema. Vazodilataciji se pridruži tudi oslABLJENA srčna funkcija. Že v prvih 46 urah septičnega šoka pride najverjetneje zaradi različnih mediatorjev do dilatacije in zmanjšane iztisne deleže obeh



Sl. 2. Nenormalna odvisnost med transportom in porabo kisika pri septičnem šoku.

Fig. 2. Pathologic oxygen uptake and supply dependency in septic shock.

prekatov, spremeni se razmerje med diastolnim tlakom in volumnom, utripni volumen ostane normalen. Krčljivost srčne mišice je zmanjšana (3, 5, 20, 21). Nezadostna koronarna prekrvitev je pomembna le pri starejših bolnikih s kliničnimi znaki koronarne bolezni (22–24). Pomemben vpliv na popuščanje predvsem desnega prekata ima tudi povečan pljučni žilni upor (21). Pomen popuščanja srca pri septičnem šoku ni povsem razjasnjen. V nekaterih raziskavah so ugotovili, da je bilo pri umrlih v primerjavi s preživeli popuščanje srca močnejše izraženo, v drugih pa takšnih razlik niso našli (25, 26). Parkerjeva in sodelavci so v svoji raziskavi celo ugotovili, da so imeli preživeli bolniki s septičnim šokom močnejše znižan iztisni delež levega prekata kot umrli (27). Zelo zgodaj v poteku septičnega šoka lahko pride tudi do akutne pljučne poškodbe, ki se kaže kot akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS). Povzročijo ga mediatorji septičnega odgovora. Poškodba alveolokapilarne membrane in moteno prehajanje plinov pomembno prispeva k nezadostni tkivni oksigenaciji (28). Zaradi nezadostnega in neenakomerno razporejenega področnega krvnega pretoka in zaradi delovanja mediatorjev septičnega odgovora lahko pride do odpovedi ledvic, jeter, možganov, črevesa in drugih organov. Posebej velja omeniti pomen nezadostnega pretoka v splahnličnem področju. Zaradi ishemične poškodbe črevesne sluznice pride do olajšanega prehajanja črevesnih bakterij in njihovih toksinov ter do pospeševanja nastajanja in aktivacije mediatorjev. Zaradi zmanjšane fagocitoze pri oslABLJENI jetni funkciji se endotoksin in mediatorji vnetnega odgovora še hitreje širijo po celem telesu (29).

Klinična slika

Septični šok se kaže z različnimi in v začetku pogosto neznačilnimi simptomi in znaki. Tradicionalna razdelitev šoka na »hladni« in »topli« šok je za klinično delo neuporabna. Klinična slika je odvisna od obdobja, v katerem šok poznamo, od simptomov in znakov žarišča okužbe, sistemskega odgovora organizma na okužbo ter stopnje odpovedi posameznih organov ali organskih sistemov. Ne glede na klinično različne pojavne oblike moramo septični šok spoznati in pričeti zdraviti čimprej, saj zaradi visoke umrljivosti predstavlja urgentno stanje. Zavedati se moramo, da je ogrožen

praktično vsak okuženi bolnik, še posebej, če se okužbi pridruži kakršnakoli oblika imunske nezadostnosti.

V začetnem obdobju razvoja septičnega šoka si lahko pomagamo s simptomi in znaki septičnega sindroma (2). Merila za njegovo opredelitev so razmeroma neznačilna in v novejši literaturi je septični sindrom doživel tudi neugodne kritike (30). Vseeno menim, da lahko s skrbnim kliničnim spremljanjem bolnika in upoštevanjem meril septičnega sindroma odkrijemo bolnike, pri katerih je verjetnost in nevarnost za razvoj manifestnega septičnega šoka še posebej velika (2).

V najbolj zgodnjem, predšokovnem obdobju sepse so poleg simptomov in znakov žarišča okužbe vsekakor v ospredju spremembe v delovanju kardiovaskularnega sistema. Izraženi so znaki hiperdinamičnega krvnega obtoka s toplo kožo, tahikardijo in znižanim ali normalnim arterijskim tlakom, vratne vene so običajno normalno polnjene ali prazne. Bolniki dihaajo pospešeno, lahko so zmedeni in/ali vznemirjeni. Rektalna telesna temperatura je lahko normalna, povišana ali znižana. Pogosto se na novo pojavi hiperdinamični srčni šum. Minutni volumen srca je normalen ali povečan, sistemski žilni upor zmanjšan. Že v zelo zgodnjem obdobju lahko postane bolnik zaradi ledvične odpovedi oligurčen ali anurčen. Izvidi laboratorijskih preiskav niso niti občutljivo niti značilno merilo v zgodnjem obdobju septičnega šoka. Lahko ugotovimo levkocitozo ali levkopenijo, blago proteinurijo in hiperglikemijo. Vrednosti hepatograma so lahko zmerno nenormalne, testi strjevanja krvi so običajno normalni. Laktatna acidoza je navzoča le izjemoma. Vrednosti plinske analize arterijske krvi pokažejo po navadi blago ali zmerno respiratorno alkalozo s hipoksemijo ali brez nje (30).

V zgodnjem obdobju že nastalega septičnega šoka so bolniki po navadi zmedeni, koža je lahko topla ali hladna. Arterijski krvni tlak je znižan, bolniki so tahikardni. Hemodinamsko ugotovimo značilno hiperdinamično obdobje šoka z močno znižanim sistemskim žilnim uporom in povečanim minutnim volumnom srca. Izvidi laboratorijskih preiskav niso značilni, v plinski analizi arterijske krvi pa je zaradi povišanih vrednosti serumskega laktata izražena mešana respiratorna alkalozna in metabolna acidoza. Lahko se pojavijo bolj ali manj izraženi simptomi ali znaki odpovedi posameznih organov (ARDS, akutna odpoved ledvic, diseminirana intravaskularna koagulacija, akutna jetrna odpoved, odpoved osrednjega živčevja, odpoved prebavnega trakta itd.).

V poznem obdobju septičnega šoka so bolniki običajno nezavestni, koža je hladna in cianotična. Arterijski krvni tlak je znižan, minutni volumen srca je normalen ali zmanjšan, sistemski žilni upor je normalen ali povečan. Ostali simptomi in znaki so odvisni od stopnje prizadetosti ali odpovedi posameznih organov.

Prepoznavanje in zdravljenje

Glede na to, da že vsak sum na septični šok pomeni urgentno stanje, morajo diagnostični in terapevtski ukrepi potekati vzporedno in usklajeno. Vsaka zakasnitev je za bolnika lahko usodna. Pri pravočasno odkritem in zdravljenem septičnem šoku je umrljivost 40–60%, pri prepozno odkritem pa 90–95% (31). Bolnik sodi na primerno opremljen in kadrovsko ustrežno zaseden intenzivni oddelek, kjer moramo nemudoma začeti z ustreznim in zadostnim nadomeščanjem tekočin in drugim podpornim zdravljenjem, vključno z umetno ventilacijo. S tremi raziskavami so v ZDA ugotovili pomembno zmanjšanje umrljivosti (od 92–80% na 45–61%), potem ko so bolnike s septičnim šokom pričeli zdraviti stalno zaposleni specialisti intenzivne medicine (31).

Istočasno z osnovnim podpornim zdravljenjem moramo poskusiti poiskati žarišče okužbe. Potrebni so natančni avto- in heteroanamnestični podatki, popoln klinični pregled in odvzem vseh, za diagnozo pomembnih vzorcev kužnin. Vsekakor moramo nemudoma odvzeti sputum, urin, kri in bris morebitnih ran za potrditev navzočnosti povzročiteljev okužbe. Če sumimo na okužbo osrednjega živčevja, odvzamemo in pregledamo tudi cerebrospinalno tekočino. Vir okužbe je lahko tudi katerikoli tujek, ki je pri bolniku

začasno ali trajno vstavljen (intravenski kateter, urinski kateter, umetna srčna zaklopka, spodbujevalec srčnega ritma itd.). Odvzeti moramo kri za določitev hemograma, elektrolitov, hepatograma, proteinograma, koagulograma, sečnine in kreatinina, plinske analize arterijske krvi, laktata ter krvne skupine. V osnovno in takojšnjo diagnostično obdelavo bolnika sodi tudi rentgenogram prsnih organov.

Bolnikovo stanje moramo čimprej začeti ustrezno nadzorovati. Poleg običajnega nadzora življenjskih funkcij (frekvenca pulza, frekvenca dihanja, kožna in rektalna temperatura, neinvazivno izmerjeni arterijski krvni tlak in centralni venski tlak) moramo bolnike s septičnim šokom na intenzivnem oddelku popolno hemodinamsko nadzirati. Neinvazivno merjenje arterijskega krvnega tlaka in klinične ocene pljučnih tlakov ter zadostnosti minutnega volumna srca so pri šokiranih bolnikih popolnoma nezanesljivi. Bolniku moramo zato vstaviti arterijski kateter za invazivno, neposredno merjenje arterijskega krvnega tlaka in termodilucijski Swan-Ganzov kateter v pljučno arterijo (31–33). Ti posegi nam omogočajo zanesljivo merjenje arterijskega krvnega tlaka, centralnega venskega tlaka, pljučnih tlakov, zagozditvenega pljučnega tlaka in minutnega volumna srca. Omogočajo nam tudi pogoste, za bolnika neboleče odvzeme arterijske in mešane venske krvi za določitev plinske analize. Iz dobljenih rezultatov lahko razmeroma preprosto izračunamo indeks utripnega dela levega in desnega prekata, sistemski in pljučni žilni upor, DO_2 , VO_2 in ekstrakcijo kisika. Zaporedno in načrtno spremljanje teh kazalcev ter vrednosti laktata v serumu nam omogoča diferencialno diagnozo posameznih vrst šoka in ugotavljanje zadostnosti tkivne oksigenacije, ki je najpomembnejše vodilo za odmerjanje posameznih vrst zdravil (34, 35). Z enostavnim dobutaminskim testom lahko potrdimo tudi za septični šok značilno, nenormalno odvisnost med DO_2 in VO_2 , ter tako odkrijemo nezadostno tkivno oksigenacijo. Po polurni infuziji dobutamina v odmerku 5 mikrogramov/kg/minuto so pri bolnikih z laktatno acidozo ugotovili vzporedno povečanje DO_2 in VO_2 . Pri bolnikih brez laktatne acidoze se je po infuziji dobutamina povečal samo DO_2 , VO_2 pa je ostala nespremenjena (36). Za ugotavljanje zadostnosti oksigenacije v splahnličnem področju v zadnjem času eksperimentalno uporabljamo merjenje sluzničnega pH v želodcu s posebnim želodčnim tonometrom (35, 37).

Po osnovni hemodinamski stabilizaciji bolnikovega stanja lahko opravimo druge, bolj zapletene preiskave. Pri sumu na abdominalno poreklo okužbe napravimo najprej ultrazvočno preiskavo trebuha. Računalniška tomografija nam pogosto odkrije žarišče okužbe v trebuhu, prsnem košu ali v glavi. Pri okultni sepsi lahko žarišča odkrijemo tudi s pomočjo kopičenja radioizotopsko označenih granulocitov (38). Zavedati se moramo, da lahko septični šok povzročijo tudi neobičajne okužbe, kot so sinusitis, predvsem pri intubiranih bolnikih, ali akalkulozni holecistitis (39). Pri nekaterih bolnikih z nejasnim septičnim žariščem je potrebna tudi eksplorativna laparotomija.

Zdravljenje septičnega šoka, ki mora potekati vzporedno z zgoraj navedenimi preiskavami, lahko razdelimo na štiri področja: zdravljenje osnovne okužbe, vzdrževanje zadostne tkivne oksigenacije, prehrabna in metabola podpora in podpora ali nadomeščanje delovanja posameznih organov (39).

Z zdravljenjem osnovne okužbe moramo začeti takoj, ko posumimo na septično stanje. Antibiotike moramo v začetku izbrati izkustveno, saj običajno ne moremo čakati natančnih izvidov bakterioloških preiskav. Večina avtorjev kot začetno antibiotično zdravljenje svetuje kombinacijo penicilinskega (npr. piperacilin) ali cefalosporinskega antibiotika tretje generacije s protipsevdomonoskim delovanjem (npr. ceftazidim) z aminoglikozidnim antibiotikom (npr. gentamicin). Pri sumu na okužbo z anaerobnimi klicami, posebej pri abdominalni okužbi, dodamo k zgoraj omenjeni kombinaciji še metronidazol ali klindamicin, pri sumu na okužbo s stafilokoki pa še vankomicin. Antibiotike apliciramo praviloma intravensko. Uporaba kombinacij posameznih antibiotikov nam omogoča širši spekter protimikrobnega delovanja,

sinergistično delovanje, boljši učinek pri mešanih okužbah in manj toksičnih stranskih učinkov. Vrsto antibiotika in njegove odmerke moramo kasneje seveda prilagoditi glede na izvide bakterioloških preiskav, glede na morebitne spremembe delovanja posameznih organskih sistemov (npr. akutna ledvična odpoved) in glede na morebitne stranske učinke posameznih antibiotikov (32, 40, 41). Uporaba kortikosteroidov kot nespecifičnih protivnetnih zdravil pri septičnem šoku ni umestna (39). V patogenezo septičnega šoka so vpleteni številni imunski in vnetni procesi. Zato je povsem razumljivo, da so mnogi raziskovalci poskušali na takšen ali drugačen način spremeniti imunski in vnetni odgovor organizma na okužbo. Odkrili so mono- in poliklonalna protitelesa proti endotoksinu, protitelesa proti faktorju tumorske nekroze, antagonist interlevkina 1, monoklonalna protitelesa proti proteinom kontaktnega sistema, inhibitorje proteaz, lovilce prostih radikalov, antioksidante itd. (42). Večino omenjenih snovi preizkušajo na raziskovalni ravni, nekatere pa so uporabili tudi v kliničnih raziskavah (43–45). Glede na rezultate dosedanjih raziskav je imunoterapija septičnega šoka za sedaj še v poskusnem obdobju (46).

Neskladje med DO_2 in VO_2 je pri septičnem šoku eden izmed najpomembnejših dejavnikov, ki opredeljujejo razvoj večorganske odpovedi in prognozo. V zgodnjem, predšokovnem obdobju imajo praktično vsi bolniki zaradi vazodilatacije in izgube tekočine skozi bolj prepustne kapilarne membrane zmanjšan intravaskularni volumen. Zato potrebujejo hitro in zadostno nadomeščanje tekočin, saj tako zelo preprosto in učinkovito izboljšamo DO_2 in tkivno oksigenacijo. Izbira tekočine (koloidi ali kristaloidi) je manj pomembna, pomembno je, da hitro nadomestimo zadostno količino tekočine (47). Pri anemičnih bolnikih je koristna transfuzija koncentriranih eritrocitov do vrednosti hemoglobina od 120 do 140 g/l (31). Osnovno merilo za količino potrebne tekočine so hemodinamski kazalniki. Tekočino nadomeščamo do vrednosti pljučnega zagozditvenega tlaka 12 do 18 mm Hg. Ob teh vrednostih pljučnega zagozditvenega tlaka po navadi dosežemo najvišji minutni volumen srca. Zaradi sprememb v popustljivosti levega prekata moramo seveda pogosto izmeriti minutni volumen srca in za vsakega bolnika posebej ugotoviti optimalen pljučni zagozditveni tlak (9, 31). V zgodnjem obdobju šoka je odziv na tekočinsko nadomeščanje običajno zelo ugoden, vendar le pri redkih bolnikih z njim dosežemo normalizacijo arterijskega krvnega tlaka in tkivne oksigenacije. Zato večina bolnikov potrebuje dodatno zdravljenje z vazoaktivnimi zdravili. Kot začetno inotropno sredstvo priporočajo uporabo dobutamina, s katerim lahko v začetku zdravljenja napravimo tudi zgoraj opisani dobutaminski test. Če potrebuje bolnik zaradi hipotenzije še dodatno vazopresorno zdravilo, uporabimo dopamin ali noradrenalin (48). Ugodne hemodinamske učinke so opazili tudi pri zdravljenju z adrenalinom (49). Izbira zdravila ni toliko pomembna, pomembno je, da dosežemo zadovoljiv učinek zdravljenja. Z vazoaktivnimi zdravili moramo povečati DO_2 nad kritični prag, ki opredeljuje medsebojno odvisnost med VO_2 in DO_2 . Pri bolnikih brez sepse so ugotovili, da je takšna kritična vrednost DO_2 330 ml/min/m² ali 8,2 ml/min/kg. Pod to vrednostjo so ugotovili odvisnost med VO_2 in DO_2 , ter povišane vrednosti laktata (50). Shoemaker in sodelavci so v pooperativnem obdobju pri kirurških bolnikih brez sepse ugotovili boljše preživetje pri tistih, ki so imeli povišane vrednosti srčnega indeksa in DO_2 . Zato so kot cilj zdravljenja pri takšnih bolnikih svetovali normalen arterijski krvni tlak, za 500 ml povečan volumen krvi ob pljučnem zagozditvenem tlaku manj kot 20 mm Hg, povečan srčni indeks na 4,5 l/min/m², DO_2 več kot 600 ml/min/m² in VO_2 več kot 170 ml/min/m² (51). Vrednotenje zadostnosti DO_2 pri septičnih bolnikih pa je zapleteno in razmeroma nezanesljivo. Pri 29 bolnikih s septičnim šokom so Edwards in sodelavci opisali zmanjšano umrljivost, potem ko so z visokimi odmerki dopamina, dobutamina in noradrenalina dosegli normalizacijo arterijskega krvnega tlaka, povečanje srčnega indeksa in visoke vrednosti DO_2 (843 ± 27 ml/min/m²) ter VO_2 (169 ± 6 ml/min/m²). Pri zdravljenju so praviloma uporabili dobutamin v odmerkih

od 22 do 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pri bolnikih, ki so po ustreznem tekočinskem nadomeščanju imeli srčni indeks manjši kot 3,5 l/min/m², noradrenalin pa v odmerkih od 0,02 do 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pri hipotenzivnih bolnikih, ki so imeli indeks systemskega žilnega upora manjši kot 1000 dyne.sec/cm⁵. m² (52). Odmerjanje vazomotoričnih zdravil pri zdravljenju septičnega šoka je torej odvisno od več kazalnikov. Vsekakor so kazalniki ugodnega učinka zdravljenja normalizacija arterijskega krvnega tlaka, normalna urna diureza, povišane vrednosti srčnega indeksa, DO₂ in VO₂. Ekstrakcija kisika je po navadi zmanjšana in vsaj v začetku zdravljenja ni mogoče pričakovati večjih sprememb. Zasičenost kisika v mešani venski krvi je zaradi zmanjšane ekstrakcije normalna ali povišana. Pri neprekinjenem nadzoru tega kazalnika moramo biti pozorni predvsem na morebitno nenadno znižanje, ki odraža znižanje DO₂ iz kateregakoli razloga. Eden izmed pomembnih kazalnikov šoka je vrednost laktata. Čeprav so ugotovili pomembno povezanost vrednosti serumskega laktata pri odvisnosti VO₂ in DO₂, moramo pri vrednotenju pomena laktata upoštevati, da izmerjena vrednost vedno odraža ravnotežje med nastajanjem in presnovo laktata (36). Zato moramo vrednost laktata določiti dovolj pogosto. Ne glede na te omejitve znižanje vrednosti laktata vsekakor pomeni ugoden vpliv zdravljenja. Sepsa povzroči povečano dihalno delo in tudi neposredno oslabi krčljivost in vzdržljivost prepone (53). Zato moramo bolnike s septičnim šokom pogosto umetno ventilirati, še posebej, če ugotovimo znake pridruženega ARDS. Z umetno ventilacijo zmanjšamo dihalno delo in pretok krvi v dihalne mišice ter tako izboljšamo področni krvni pretok v ostalih organih. Z boljšo oksigenacijo povečamo DO₂. Za začetek umetne ventilacije se je bolje odločiti nekoliko prezgodaj kot prepozno, vsekakor pa pri vrednostih kisika v arterijski krvi manj kot 6,6 kPa ali respiratorni acidozi z vrednostmi ogljikovega dioksida v arterijski krvi več kot 6,6 kPa. Bolnike običajno začnemo kontrolirano umetno ventilirati z dihalnim volumnom od 12 do 15 ml/kg in frekvenco vdihov od 8 do 12 v minuti. Inspiratorno koncentracijo kisika naravnamo tako, da dosežemo zasičenost kisika v arterijski krvi vsaj 90%. Pozitivni tlak ob koncu izdihavanja uporabimo tedaj, ko tudi z visokimi inspiratornimi koncentracijami ne dosežemo zadostne oksigenacije (54). Umetna ventilacija ima lahko neugodne učinke na minutni volumen srca in na DO₂. Po vsaki spremembi nastavitve ventilatornih kazalnikov na respiratorju moramo preveriti učinek na hemodinamske kazalnike, DO₂ in VO₂. Pri nadzoru takšnega bolnika nam koristi nepretrgano nadziranje saturacije mešane venske krvi s kisikom. Pozorni moramo biti tudi na morebitne druge zaplete, ki lahko nastanejo zaradi umetne ventilacije.

Ustrezno hranjenje je za preživetje bolnikov zelo pomembno. Bolnike z normalnim prebavnim traktom hranimo enteralno. Tako zmanjšamo holestazo, verjetnost krvavitev in ohranjamo boljše imunsko stanje črevesne sluznice. Bolnike z odpovedjo prebavnega trakta hranimo parenteralno. Dnevno naj dobijo 20 do 30 kcal/kg. Aminske kisline dajemo v odmerku 1,5 do 2 g/dan, preostale kalorije pa v enakem razmerju dajemo v obliki glukoze in maščob (17, 39).

Najbolj uspešno preprečevanje odpovedi posameznih organov in razvoja večorganske odpovedi je čimprejšnja vzpostavitev zadostne tkivne oksigenacije in odstranitve žarišča okužbe. Bolnike z že izraženo odpovedjo posameznih organov moramo zdraviti na specifičen način. Pri dihalni stiski moramo čimprej začeti z umetno ventilacijo, pri akutni odpovedi ledvic pa z eno izmed oblik izventelesnega nadomeščanja ledvične funkcije. Pri hemodinamsko stabilnih bolnikih običajno uporabimo intermitentno hemodializo, pri nestabilnih pa kontinuirano hemofiltracijo. Hemofiltracija ima tudi ugodne hemodinamske učinke, ki jih povezujejo z odstranjevanjem mediatorjev septičnega odgovora (55, 56). Krvavitve iz prebavnega trakta preprečujemo z vzdrževanjem vrednosti pH želodčnega soka okoli 4, predvsem s sukralfatom, po potrebi lahko dodamo zaviralce receptorjev H₂. Morebitno disseminirano intravaskularno koagulacijo zdravimo po splošnih načelih zdravljenja te bolezni (39).

Literatura

- McA Ledingham J, Messmer K, Thijs LG. Report on the European conference on septic shock of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Shock Society. *Intensive Care Med* 1987; 14: 181-4.
- Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP et al. The sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-93.
- Parillo JE, Parker MM, Natanson C et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-42.
- Van Deventer SJH, Stark A, Cate JW. Endotoxins and Gram-negative septicemia. In: Vincent JL ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1990: 69-75.
- Natanson C, Hoffman WD. Human and canine septic shock: Studies of cardiovascular abnormality, mediators, and therapies. In: Vincent JL ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer, 1990: 76-86.
- Emmerson AM. The epidemiology of infections in intensive care units. *Intensive Care Med* 1990; 16: Suppl 3: S197-200.
- Geddes DM. Infection v. colonisation. *Intensive Care Med* 1990; 16: Suppl 3: S201-5.
- Hamilton-Miller JMT. The emergence of antibiotic resistance: myths and facts in clinical practice. *Intensive Care Med* 1990; 16: Suppl 3: S206-11.
- Herkes RG, Bihari DJ. Management of shock. In: Tinker J, Zapol M eds. *Care of the critically ill patient*. London: Springer, 1989: 259-84.
- Jacobs RF, Tabor DR. Immune cellular interactions during sepsis and septic injury. *Crit Care Clin* 1989; 5: 9-26.
- Christou NV. Role of neutrophils and macrophages in multiple organ failure. In: Vincent JL ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1989: 15-23.
- Hack CE, Thijs LG. The orchestra of mediators in the pathogenesis of septic shock. In: Vincent JL ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1991: 232-46.
- Damas P, Franchimont P, Lamy M. TNF and septic shock. In: Vincent JL ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1989: 11-4.
- Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T et al. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits: Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988; 81: 1162-72.
- Lundberg C, Marcheau F, Hugli TE. C5a-induced hemodynamic and hematologic changes in the rabbit. *Am J Pathol* 1987; 128: 471-83.
- Van Hinsberg VWM, Kooistra T, van den Berg EA, Princen HMG, Fiers W, Emeis JJ. Tumor necrosis factor increases the production of plasminogen activator inhibitor in human endothelial cells in vitro and rats in vivo. *Blood* 1988; 72: 1467-73.
- Gutierrez G, Lund N, Bryan-Brown CW. Cellular oxygen utilisation during multiple organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5: 271-87.
- Cerra FB. Metabolic manifestations of multiple system organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5: 119-31.
- Dantzer D. Oxygen delivery and utilization in sepsis. *Crit Care Clin* 1989; 5: 81-98.
- Cunio RE, Parillo JE. Myocardial dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 1989; 5: 99-118.
- Silverman HJ. Myocardial dysfunction in sepsis. In: Vincent JL ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer, 1990: 87-99.
- Cunio RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73: 637-44.
- Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose and ketones in human septic shock. *Circulation* 1987; 75: 533-41.
- Raper RF, Sibbald WJ. The effects of coronary artery disease on cardiac function in nonhypotensive sepsis. *Chest* 1988; 94: 507-11.
- Artucio H, Digenio A, Pereyra M. Left ventricular function during sepsis. *Crit Care Med* 1989; 17: 323-7.
- Groeneveld ABJ, Bronsveld W, Thijs LG. Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery* 1986; 99: 140-52.
- Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-90.
- Bersten A, Sibbald WJ. Acute lung injury in septic shock. *Crit Care Clin* 1989; 5: 49-79.
- Hawker F. Liver dysfunction in critical illness. *Anaesth Intens Care* 1991; 19: 165-81.
- Sibbald WJ, Marshall J, Cristou N et al. 'Sepsis' - Clarity of existing terminology... or more confusion? *Crit Care Med* 1992; 19: 996-8.
- Iverson RL. Septic shock: a clinical perspective. *Crit Care Clin* 1988; 4: 215-28.
- Brown KA, Sheagren JN. Recognition and emergent treatment of septic shock/multiple organ system failure syndrome. *IM* 1990; 11: 3-11.
- Groeneveld ABJ, Thijs LG. Pulmonary artery catheterisation in septic shock. *Clin Int Care* 1990; 1: 111-5.
- Edwards JD. Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 658-63.
- Haglund U, Fiddian-Green RG. Assessment of adequate tissue oxygenation in shock and critical illness: oxygen transport in sepsis. *Intensive Care Med* 1989; 15: 457-7.
- Vincent JL, Roman A, De Backer D, Kahn RJ. Oxygen Uptake/supply dependency. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 2-7.

37. Fiddian-Green RG. The role of the gut in shock and resuscitation. *Clin Int Care* 1992; 3: Suppl 1: 5-10.
38. Kao CH, Wang SQ, Wang SJ. Tc-99m HMPAO labelled WBCs in the detection of occult sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1992; 18: 15-9.
39. Macho JR, Luce JM. Approach to the management of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5: 379-92.
40. Bush LM, Levison ME. Antibiotic selection and pharmacokinetics in the critically ill. *Crit Care Clin* 1988; 4: 299-324.
41. Smith CC. Treatment of sepsis in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1990; 16: Suppl 3: S234-47.
42. Dhainaut JF, Hamy I, Schremmer B. Manipulation of the immunoinflammatory cascade in sepsis: facts and perspectives. In: Vincent JL ed. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer, 1990: 100-8.
43. Greenberg RN, Wilson, Kunz KM et al. Observation using antiendotoxin antibody (E5) as adjuvant therapy in humans with suspected, serious, Gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 730-5.
44. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA et al. A controlled trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis. *JAMA* 1991; 226: 1097-102.
45. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL et al. Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 429-36.
46. Cunnion RE. Clinical trials of immunotherapy for sepsis. *Crit Care Med* 1992; 6: 721-3.
47. Fisher MM. The crystalloid versus colloid controversy. *Clin Int Care* 1990; 1: 52-6.
48. Dhainaut JF, Edwards JD, Grootendorst AF et al. Practical aspects of oxygen transport. *Intensive Care Med* 1990; 16: Suppl 2: S179-80.
49. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, Armstrong IR, Grant IS. Adrenaline treatment of septic shock: effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17: 36-9.
50. Shibutani K, Komatsu T, Kubal K, Canchala V, Kumar V, Bizzari DV. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* 1983; 11: 640-3.
51. Shoemaker WC, Bland RD, Appel PL. Therapy of critically ill postoperative patients based on outcome prediction and prospective clinical trials. *Surg Clin North Am* 1985; 65: 811-33.
52. Edwards JD, Ceri G, Brown S, Nightingale P, Slater RM, Faragher EB. Use of survivors cardiorespiratory values in septic shock. *Crit Care Med* 1989; 11: 1098-103.
53. Aubier M. Respiratory muscle dysfunction in cardiogenic and septic shock. *Clin Int Care* 1991; 2: 10-6.
54. Lee RM, Balk RA, Bone RC. Ventilatory support in the management of septic patients. *Crit Care Clin* 1989; 5: 157-75.
55. Stein B, Pfenninger E, Gruenert A, Schmitz JE, Hudde M. Influence of continuous haemofiltration on haemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med* 1990; 16: 494-9.
56. Groeneveld ABJ. Septic shock and multiple organ failure: treatment with haemofiltration? *Intensive Care Med* 1990; 16: 489-90.

Pregledni prispevek/Review article

PRETOČNA CITOMETRIJA V ONKOLOGIJI*

FLOW CYTOMETRY IN ONCOLOGY

Marija Us-Krašovec, Matej Bračko, Tanja Čufer, Janez Lamovec, Ana Pogačnik

Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Prispelo 1993-02-26, sprejeto 1993-06-24, ZDRAV VESTN 1994; 63: 93-6

Ključne besede: pretočna citometrija; maligni tumorji; DNK ploidijska; proliferativna aktivnost; prognostični pomen

Key words: flow cytometry; malignant neoplasms; DNA ploidy; proliferative activity; prognostic significance

Izveček – Izhodišča. Pretočna citometrija je novejša metoda, s katero kvantitativno analiziramo vrsto fizikalnih in kemičnih lastnosti posamezne celice. Hitra in natančna analiza 2-8 celičnih lastnosti hkrati omogoča poglobljene študije bioloških in patoloških procesov v celici.

Med sestavinami celic, ki jih s pretočno citometrijo analiziramo, je za klinično onkologijo zlasti pomembna analiza vrednosti DNK (DNK ploidijska) in celičnega ciklusa (proliferativna aktivnost).

Zaključki. Dosedanje raziskave so pri vrsti tumorjev ugotovile povezavo med konvencionalnimi kliničnopatološkimi prognostičnimi dejavniki in ploidijsko DNK ter proliferativno aktivnostjo. Morda bomo z novo metodo dobili objektivne prognostične parametre za zdravljenje rakave bolezni.

Abstract – Background. Flow cytometry is a recently developed method for quantitative analyses of several chemical and physical properties of individual cell. Rapid and accurate simultaneous analysis of 2-8 properties makes biologic and pathobiologic studies more extensive and objective.

Conclusions. In clinical oncology DNA ploidy and proliferative activity of a tumor are among the most important cell properties which can be analysed by flow cytometry. There is a growing evidence that this method might provide an objective prognostic information for treatment of solid tumors.

Uvod

Mikroskopska preiskava patološkega procesa je med diagnostičnimi metodami v medicini najbolj zanesljiva. Od začetka 19. stoletja temelji na analizi in interpretaciji sprememb na celicah in strukturi tkiv. Diagnostični kriteriji so opisni – subjektivni, kar lahko omejuje primerjalne kliničnopatološke študije ter zanesljivost ocene prognostičnih dejavnikov in analizo subtilnih sprememb pri temeljnih patobioloških raziskavah. Mikroskopska preiskava, podprta s citokemičnimi, imunocitokemičnimi in drugimi dopolnilnimi metodami, je dosegla svoj maksimum. Možnost za nadaljnji razvoj bazičnih in klinično aplikativnih raziskav so raziskovalci videli v metodah, ki bi omogočile kvantitativno diskriminacijo bioloških komponent celice in objektivno analizo morfoloških abnormnosti celic.

Potreba po objektivni metodi in napredek številnih ved – bioloških, tehničnih, fizikalnih, kemičnih, matematičnih, računalniških itd. – so botrovali razvoju dveh novih kvantitativnih metod: pretočne citometrije (flow cytometry) in analize posnetkov celic (cell image analysis).

Pretočni citometer

S pretočnim citometrom (PCM) analiziramo hitro in natančno vrsto fizikalnih in kemičnih lastnosti celic. Za preiskavo pripravimo s posebnim postopkom suspenzijo posameznih celic. Cevko, v kateri je suspenzija celic, obdaja v posebni komori laminarni tok izotonične raztopine. S hidrodinamičnim fokusiranjem dosežemo,

da se celice v nizu, druga za drugo, pretakajo mimo meritvene točke – vira svetlobe. Zato je naprava dobila ime pretočni citometer.

PCM je sestavljen iz izvora svetlobe, optičnega dela s komoro, iz elektronskega dela in računalnika. Vir svetlobe je laserski žarek (argon, kripton, helij-kadmij, helij-neon) ali obločnica, večinoma živosrebrna, redkeje ksenonska. Ob prehodu skozi snop žarkov odda celica svetlobni signal. Foto detektorji zberejo in transformirajo svetlobne signale v proporcionalne električne signale. Rezultati meritev so obdelani grafično in matematično. Grafično so prikazani večinoma kot eno- ali dvoparametrni frekvenčni histogrami. PCM lahko analizira več lastnosti celic hkrati s hitrostjo do 10.000 celic na sekundo.

Nekatere celične parametre, npr. velikost in obliko celic, preiskujemo brez dodatka reagentov, druge, prav tako neobarvane, na osnovi lastne fluorescence celic. Če je lastna fluorescenca preiskovanih parametrov prešibka ali če je celični detajl nima, uporabimo fluorokrom. Iz spektra fluorokromov so v rabi predvsem FITC (fluorescein-iso-thiocyanate), PI (propidium iodide), AO (acridine orange), EB (ethidium bromide), SR (sulforhodamide), DAPI (4, 6-diamidino-2-phenylindole). Pri vsakem fluorokromu uporabljamo ustrezne filtre (1, 2).

Lastnosti celic, ki jih s PCM analiziramo, delijo na strukturne in funkcijske (1). Strukturni parametri so velikost in oblika celic, granuliranost in prisotnost nekaterih pigmentov v citoplazmi, proteini, deoksiribonukleinska kislina (DNK), ribonukleinska kislina (RNK) in membranski antigeni. Od funkcijskih parametrov pa lahko preiskujemo površinsko napetost in propustnost celične

* Delo je financiralo Ministrstvo za znanost in tehnologijo, UPR 16/B

PCM – pretočni citometer; DNK – deoksiribonukleinska kislina; RNK – ribonukleinska kislina; NK – nukleinska kislina; S – faza sinteze

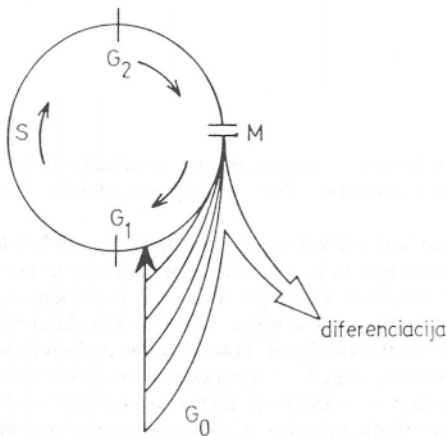
membrane, površinske hormonske receptorje, encimsko aktivnost, redoks sistem, intracelularni pH, Ca ione itd. Hkratna analiza 2–8 celičnih lastnosti omogoča študij različnih bioloških in patobioloških procesov v celici.

Zadnjih 5–10 let uporabljamo PCM pri kliničnih raziskavah predvsem na področju imunologije, hematoloških bolezni in neoplastičnih procesov. Za klinično onkologijo je zlasti pomembna analiza vrednosti DNK in celičnega ciklusa.

DNK in celični ciklus

Sodobne analize DNK, kakor tudi razvoj samega PCM, so omogočile predhodne bazične raziskave nukleinskih kislin (NK). Zlasti pomembne so bile ugotovitve o fluorescenci in kvantitaciji NK z UV absorpcijo ter ugotovitve o količini DNK in celičnem ciklusu normalne humane celice.

Somatska celica ima 23 parnih kromosomov, v katerih je vgrajen genetski program, ki ga celica potrebuje za rast, delitev in opravljanje specifičnih funkcij. Količina DNK v jedru normalne celice je približno proporcionalna diploidnemu, modalnemu številu kromosomov v somatski celici. To količino imenujemo normalna DNK, tudi diploidna ali evploidna, in jo označujemo z 2N. Količina DNK je v normalni, mirujoči celici konstantna. Med delitvijo celice, pri kateri ločimo štiri faze, se količina DNK spreminja. V fazi presinteze (G₁) ima celica normalno 2N vrednost DNK, v naslednji fazi sinteze (S) pa prične s sintezo DNK. Ob koncu te faze ima celica dvojno vrednost DNK – 4N. V fazi, ki sledi (G₂), je količina DNK še vedno dvojna, celica se pripravlja na delitev. V končni fazi mitoze (M) se celica deli, količina DNK se razdeli enakomerno na dve celici. Tako imata celici potomki zopet vsaka 2N, normalno vrednost DNK (sl. 1).



Sl. 1. Celični ciklus.

M – mitoza; G₁, S, G₂ – preostale faze ciklusa; G₀ – populacija mirujočih celic.

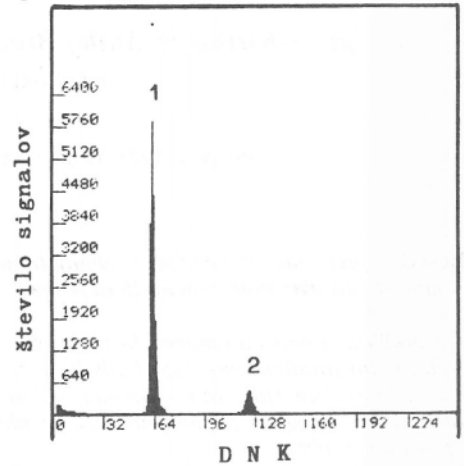
Fig. 1. Cell cycle.

M – mitosis; G₁, S, G₂ – different cell cycle phases; G₀ – resting population.

Ključna lastnost neoplastičnega tkiva so strukturne in numerične kromosomske aberacije, ki uneredijo genetski program. Celica se obnaša abnormalno ali propade. Kromosomske aberacije, predvsem numerične, zaznamo kot spremenjeno količino DNK. Praviloma vsebuje maligna celica več DNK kot normalna, redkeje ima normalno ali manjšo količino DNK od 2N. Vrednosti DNK, večje ali manjše od 2N, imenujemo abnormalne, nediploidne ali aneuploidne, hiper- ali hipodiploidne vrednosti. V malignem tumorju imajo vse celice enako vrednost DNK ali pa je tumor grajen iz celičnih populacij z različno vrednostjo DNK. Govorimo o poliploidiji ali mozaičnem vzorcu tumorja. Majhnih aberacij, ki so vezane na 1–2 kromosoma, in strukturnih sprememb na kromo-

somih s sodobnimi PCM ne moremo ugotoviti. Verjetno najdemo prav zaradi tega pri nekaterih malignih tumorjih diploidno vrednost DNK (sl. 2, 3).

S PCM analizirano vrednost DNK označimo z DNK indeksom (DI), ki izraža stopnjo odklona od normalne vrednosti 2N. Proliferativno aktivnost tumorja opredeljuje odstotek celic, ki so v S fazi, ali proliferativni indeks (PI), ki predstavlja odstotek celic v S, G₂ in M fazi celičnega ciklusa.

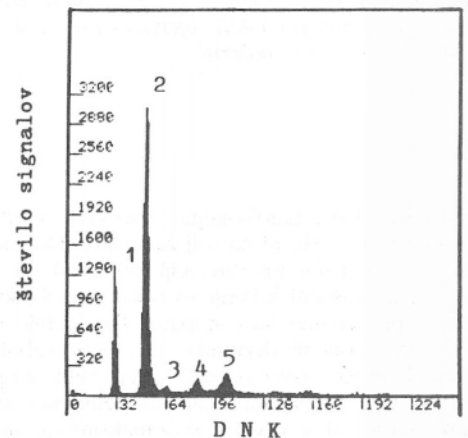


Sl. 2. Histogram vzorca aspiracijske biopsije raka dojke z diploidno tumorsko populacijo.

vrh 1 – celice v G₁ fazi; vrh 2 – celice v G₂ fazi.

Fig. 2. FNAB of breast cancer.

Diploid population: peak 1 – G₁; peak 2 – G₂.



Sl. 3. Histogram vzorca aspiracijske biopsije raka dojke z mozaično tumorsko populacijo: diploidne celice (vrh 1) in dve aneuploidni tumorski populaciji (vrha 2, 4). Vrha 3 predstavlja G₂ fazo diploidnih celic in vrha 5 G₂ fazo aneuploidne populacije.

Fig. 3. FNAB of breast cancer with mosaic DNA pattern; one diploid population (peak 1 – G₁, peak 3 – G₂) and two aneuploid populations (peak 2 and 4 – G₁, peak 5 – G₂).

DNK in proliferativna aktivnost tumorja kot prognostična dejavnika

Večina malignih tumorjev ima abnormalno, aneuploidno količino DNK, redki so tumorji, ki imajo normalno DNK ali DNK blizu normalne vrednosti, hipodiploidni tumorji pa so izjema. Iz praktičnih razlogov delimo maligne tumorje na diploidne in aneuploidne. Med aneuploidnimi tumorji je posebna skupina tumorjev z dvojno količino normalne DNK – 4N, tetraploidni tumorji. Z retrospektivnimi in prospektivnimi študijami so skušali ugotoviti soodvisnost med konvencionalnimi kliničnopatološkimi progno-

stičnimi dejavniki in biološkimi karakteristikami tumorja, kot sta DNK ploidijska in proliferativna aktivnost, in njihov neodvisni vpliv na prognozo bolezni. Dosedanje raziskave so ugotovile tri kategorije tumorjev glede na prognostični pomen ploidijske in proliferativne aktivnosti: tumorje s statistično značilno soodvisnostjo, tumorje brez sleherne soodvisnosti in tumorje, kjer se ta soodvisnost nakazuje. Med tumorje z jasno soodvisnostjo sodijo tumorji sečnega mehurja in ovarijski tumorji.

Raziskave *karcinomov sečnega mehurja* s PCM kažejo, da sta DNK vzorec in proliferativna aktivnost pomembna prognostična dejavnika. Za oba ugotavljajo, da sta povezana s histološko stopnjo malignosti in kliničnim stadijem bolezni.

Papilarni tumorji sečnega mehurja I. stopnje malignosti so večinoma diploidni. Papilarni tumorji III. stopnje malignosti, in situ karcinomi in invazivni nepapilarni karcinomi pa imajo praviloma aneuploidno vrednost DNK. Med papilarnimi tumorji II. stopnje malignosti je približno polovica aneuploidnih. Diploidni tumorji so biološko manj agresivni, se ponavljajo, vendar le redko progredirajo in metastazirajo, medtem ko je agresivni razvoj pri aneuploidnih tumorjih pravilo. Tumorji s tetraploidno vrednostjo DNK so vmesno maligni, pogosto recidvirajo, njihov invazivni potencial pa je zmeren. PCM obeta predvsem pri tumorjih II. stopnje malignosti, ki imajo nepredvidljiv potek bolezni, možnost za ustrežnejši izbor terapije.

Delež tumorskih celic, ki se delijo, je pri dobro diferenciranih karcinomi enak kot pri normalnem epiteliju sečnega mehurja. Z zmanjševanjem stopnje diferenciacije tumorja delež celic v fazi S proporcionalno narašča. Zato menijo, da sta aneuploidija, predvsem pa proliferativna sposobnost tumorja dobra parametra za subklasifikacijo, prognozo bolezni in izbor terapije.

PCM je pomemben tudi pri opredeljevanju učinka zdravljenja in kontroli bolnikov po zdravljenju, ker je metoda bolj občutljiva od konvencionalne citopatološke preiskave (3–6).

Pri *ovarijskih epitelijjskih neoplazmah* sta DNK ploidijska in proliferativni indeks pomembna prognostična dejavnika, vendar po mnenju nekaterih raziskovalcev samo pri I.–III. stadiju bolezni po FIGO klasifikaciji (7–10).

V zgodnjem stadiju bolezni je 20–40% tumorjev aneuploidnih, v napredovalem pa 80% in več. Pri aneuploidnih tumorjih je pogost mozaični vzorec. Bolnice z diploidnim vzorcem DNK imajo boljše preživetje. V primerjavi z njimi je verjetnost preživetja pri bolnicah z enostavno aneuploidijo dvakrat, pri bolnicah z mozaičnim vzorcem pa šestkrat manjša, ne glede na stadij bolezni (7, 11–14). Delež celic v fazi S je pomemben in neodvisen prognostični dejavnik pri diploidnih in nekoliko manj zanesljiv pri aneuploidnih tumorjih. Zlasti pomemben je v zgodnjem stadiju bolezni pri diploidnih tumorjih, pri napredovalih tumorjih pa je ta povezava manj jasna (11).

DNK ploidijska, tip ploidijske in odstotek celic v fazi S dajejo pomembno informacijo o agresivnosti ovarijskih tumorjev, ki jo je treba upoštevati pri oceni prognoze bolezni in načrtovanju zdravljenja (11, 13).

Malo je raziskav o DNK vrednosti benignih in mejno malignih epitelijjskih ovarijskih neoplazem. Po nekaterih študijah so ti tumorji izključno diploidni, drugi raziskovalci pa so ugotovili med mejno malignimi tumorji 73% aneuploidnih, med benignimi tumorji pa 19% (7, 8, 10, 15).

V skupini tumorjev, kjer se prognostični pomen PCM lastnosti tumorjev nakazuje, sta rak dojke in rak debelega črevesa.

Rak dojke je pogosta, kompleksna in heterogena bolezen. S klasičnimi, kliničnimi in patomorfološkimi prognostičnimi parametri ni mogoče vedno zanesljivo opredeliti agresivnosti tumorja, zato je razumljivo, da so v številnih, predvsem retrospektivnih PCM analizah skušali najti objektivne in s tem zanesljivejšee prognostične parametre.

Delež tumorjev z aneuploidno vrednostjo DNK je pri invazivnem duktnem karcinomu dojke zelo različen, med 48–92% (15–17). V večini raziskav niso ugotovili soodvisnosti med biološkimi karakteristikami tumorja in kliničnimi prognostičnimi parametri

(16, 18). Hormonsko odvisni, prognostično ugodnejši tumorji imajo večinoma diploidne ali blizu diploidne vrednosti DNK in nizek odstotek celic v fazi S. Večina študij ni pokazala povezave ploidijske in odstotka celic v fazi S z velikostjo tumorja, pač pa statistično značilno povezavo s histološko stopnjo malignosti. Tumorji s patomorfološko visoko stopnjo malignosti so večinoma aneuploidni z visokim odstotkom celic v fazi S (16, 18–22). Soodvisnost med najpomembnejšim klasičnim napovednim dejavnikom, prizadetostjo pazdušnih bezgavk in biološkimi karakteristikami tumorjev v večini študij niso našli. Le v posameznih študijah, ki pa so bile opravljene na velikem številu primerov, so ugotovili večji delež aneuploidije pri bolnikih s pozitivnimi bezgavkami (16, 18, 23, 24).

Ali lahko DNK ploidijska in proliferativna aktivnost tumorja napoveveta ponovitev bolezni in preživetje pri bolnicah z operabilnim rakom dojke, še ni jasno. Po nekaterih študijah imajo aneuploidni tumorji in tumorji z visokim odstotkom celic v fazi S slabšo prognozo kot diploidni tumorji. Večinoma imajo bolnice z DNK aneuploidnim tumorjem in velikim odstotkom celic v fazi S krajši interval brez bolezni in krajše preživetje. Vendar vse študije niso potrdile, da sta ti dve biološki značilnosti tumorja statistično značilna neodvisna napovedna dejavnika (11, 25).

Zanesljivi prognostični dejavniki, ki bi pomagali izločiti bolnice s slabšo prognozo, so zlasti pomembni pri bolnicah brez metastaz v pazdušnih bezgavkah. Nekateri raziskovalci ugotavljajo, da sta tako ploidijska kot odstotek celic v fazi S samostojna, neodvisna prognostična dejavnika prav pri teh bolnicah (26, 27).

Aneuploidija je pri *raku debelega črevesa* pogosta, najdemo jo v 60–80%. Tumorji v napredovalem stadiju Dukes C so večinoma aneuploidni (28, 29). Začetne raziskave so kazale na jasno povezavo med DNK ploidijsko in prognozo bolezni. Pri bolnikih z operabilnim tumorjem debelega črevesa je bila bolezen manj agresivna ne glede na stadij bolezni, če je bil tumor diploiden (30–32). Nekaterne kasnejše raziskave so te izsledke potrdile, v drugih pa je bila ta povezava šibka, omejena samo na bolnike s stadijem bolezni Dukes C ali pa je niso ugotovili (33–36). O pomenu faze S pri raku debelega črevesa imamo prav tako neskladne podatke. Po nekaterih študijah naj bi bila faza S pomembnejši in neodvisen prognostični parameter kot ploidijska DNK (34, 37).

Rak debelega črevesa je grajen iz populacij celic, ki imajo različne morfološke, imunološke, genske in tudi različne vrednosti DNK. Ta heterogena celična populacija je morda vzrok za neskladnost izsledkov PCM študij, ki so bile opravljene samo na enem vzorcu (38–40).

Zanimivo je, da so aneuploidne vrednosti DNK našli tudi pri adenomih, polipih in ulcerativnem kolitisu. Domnevajo, da preiskave PCM utegnejo pomagati pri odkritju premalignih stanj pri bolnikih z ulcerativnim kolitisom in adenomi (41–43).

Tumorji ščitnice sodijo v skupino tumorjev, pri katerih soodvisnosti med ploidijsko, proliferativno aktivnostjo in drugimi prognostičnimi kriteriji niso našli.

Znano je, da s konvencionalnimi morfološkimi kriteriji malignosti ne moremo zanesljivo ločiti dobro diferenciranega folikularnega karcinoma in karcinoma Hurthlovih celic od njune benigne inačice – adenoma. Pri razreševanju te dileme nam žal ne pomaga določevanje DNK vzorca, ker, kot kažejo raziskave, slednji ne more opredeliti biološkega potenciala teh neoplazem. Z retrospektivnimi analizami arhiviranega materiala so ugotovili, da ima 20–50% folikularnih adenomov in adenomov Hurthlovih celic aneuploidni vzorec DNK. Da gre kljub temu za benigne neoplazme, potrjuje 2–18-letno klinično opazovanje teh bolnikov, pri katerih niso ugotovili recidivov bolezni ali metastaz (44–46). Pri dobro diferenciranih karcinomi ščitnice je DNK vzorec bolj pogosto diploiden. Anaplastični karcinomi so praviloma aneuploidni, kažejo velike razlike v vrednosti DNK v aneuploidnem območju in imajo pogosto mozaični vzorec DNK. Aneuploidne vrednosti imajo tudi fokusi diferencirane komponente v anaplastičnem karcinomu. Zato aneuploidne vrednosti dobro diferencirajo

ranega karcinoma ščitnice morda napovedujejo njegovo potencialno transformacijo v anaplasično obliko (47-49).

O prognostični vrednosti DNK vzorca karcinomov ščitnice se mnenja raziskovalcev razhajajo. Nekateri menijo, da ni nikakršne povezave med plovidjo in preživetjem, po drugih se pri bolnikih z diploidnim, dobro diferenciranim karcinomom redko pojavijo oddaljene metastaze in imajo dobro prognozo. Nekoliko boljše prognozo naj bi imeli tudi anaplasični karcinomi z manjšo aneuploidijo (50, 51).

PCM je prav gotovo vnesla novo razsežnost v proučevanje neoplastičnih procesov. Dokončne ocene o uporabnosti plovidje DNK in proliferativne aktivnosti tumorja kot prognostičnih parametrov solidnih tumorjev še nimamo. Divergentni rezultati analiz tumorjev iste vrste s PCM, različni pomen aneuploidije DNK so mogoče posledice razlik v tehnologiji in metodologiji opravljenih preiskav, morda pa lastnost posameznega tumorja. Nadaljnje, predvsem prospektivne in kooperativne študije bodo pokazale, ali smo z novo metodo dobili objektivne prognostične parametre za zdravljenje rakave bolezni.

Literatura

- Shapiro HM. Multistation multiparameter flow cytometry: a critical review and rationale. *Cytometry* 1983; 8: 227-43.
- Coon JS, Landay LA, Weinstein RS. Biology of disease. *Advances in flow cytometry for diagnostic pathology*. Lab Invest 1987; 57: 453-79.
- Tribukait B, Gustafson H, Esposti PL. The significance of ploidy and proliferation in the clinical and biological evaluation of bladder tumors: a study of 100 untreated cases. *Br J Urol* 1982; 54: 130-5.
- Tribukait B. Flow cytometry in assessing the clinical aggressiveness of genitourinary neoplasms. *World J Urol* 1987; 5: 108-22.
- deVere White RW, Deitch AD, West B, Fitzpatrick JM. The predictive value of flow cytometric information in the clinical management of stage 0 (Ta) bladder cancer. *J Urol* 1988; 139: 279-82.
- Koss LG, Wersto RP, Simmons DA, Deitch D, Herz F, Freed SZ. Predictive value of DNA measurements in bladder washings: Comparison of flow cytometry, image cytophotometry, and cytology in patients with a past history of urothelial tumors. *Cancer* 1989; 64: 916-24.
- Friedlander ML, Hedley DW, Swanson C, Russell P for the Gynecologic Oncology Group of the Clinical Oncology Society of Australia. Prediction of long-term survival by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 282-90.
- Christov K, Vassilev N. Flow cytometric analysis of DNA and cell proliferation in ovarian tumors. *Cancer* 1987; 60: 121-5.
- Rodenburg CJ, Cornelisse CJ, Heintz PAM, Hermans J, Fleuren GJ. Tumor ploidy as a major prognostic factor in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1987; 59: 317-23.
- Lage JM, Weinberg DS, Huettner PC, Mark SD. Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in ovarian tumors. *Cancer* 1992; 69: 2668-75.
- Kallioniemi O-P, Punnonen R, Mattila J, Lehtinen M, Koivula T. Prognostic significance of DNA index, multiploidy, and S-phase fraction in ovarian cancer. *Cancer* 1988; 61: 334-9.
- Barnebei VM, Miller DS, Bauer KD, Murad TM. Flow cytometric evaluation of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1584-90.
- Brescia RJ, Barakat RA, Beller U et al. The prognostic significance of nuclear DNA content in malignant epithelial tumors of the ovary. *Cancer* 1990; 65: 141-7.
- Hamaguchi K, Nishimura H, Miyoshi T et al. Flow cytometric analysis of cellular DNA content in ovarian cancer. *Gynec Oncol* 1990; 37: 219-23.
- Padberg B-C, Arps H, Franke U et al. DNA cytophotometry and prognosis in ovarian tumors of borderline malignancy. *Cancer* 1992; 69: 2510-4.
- Dressler LG, Seamer LC, Owens MA, Clark GM, McGuire WL. DNA flow cytometry and prognostic factors in 1331 frozen breast cancer specimens. *Cancer* 1988; 61: 420-7.
- Olszewski W, Darzynkiewicz Z, Rosen P, Schwartz MK, Melamed MR. Flow cytometry of breast carcinoma: I. relation of DNA ploidy level to histology and estrogen receptor. *Cancer* 1981; 48: 980-4.
- Feichter GE, Mueller A, Kaufmann M et al. Correlation of DNA flow cytometric results and other prognostic factors in primary breast cancer. *Int J Cancer* 1988; 41: 823-8.
- Horsfall DJ, Tilley WD, Orell SR, Marshall VR, McK Cant EL. Relationship between ploidy and steroid hormone receptors in primary invasive breast cancer. *Br J Cancer* 1986; 53: 23-8.
- Meckenstock G, Bojar H, Hort W. Differentiated DNA analysis in relation to steroid receptor status, grading, and staging in human breast cancer. *Anticancer Res* 1987; 7: 749-54.
- Stal O, Wingren S, Carstensen J et al. Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in relation to estrogen receptor content and clinicopathological variables in primary breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 301-9.
- O'Reilly SM, Camplejohn RS, Barnes DM et al. DNA index, S-phase fraction, histological grade and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 671-4.
- Hedley DW, Rugg CA, Ng ABP. Influence of cellular DNA content on disease-free survival of stage II breast cancer patients. *Cancer Res* 1984; 44: 5398-408.
- Rosen von A, Rutqvist LE, Carstensen J, Fallenius A, Skoog L, Auer G. Prognostic value of nuclear DNA content in breast cancer in relation to tumor size, nodal status, and estrogen receptor content. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 23-32.
- Eskelinen MJ, Pajarinen P, Collan Y et al. Relationship between DNA ploidy and survival in patients with primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 830-4.
- Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldtaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 1989; 320: 627-33.
- Lewis WE. Prognostic significance of flow cytometric DNA analysis in node-negative breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 2315-20.
- Meling GI, Rognum TO, Clausen OPF. Association between DNA ploidy pattern and cellular atypia in colorectal carcinomas: a new clinical application of DNA flow cytometric study? *Cancer* 1991; 67: 1642-9.
- Giaretti W, Danova N, Geido E et al. Flow cytometric DNA index in the prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1991; 67: 1921-7.
- Wolley RC, Schreiber K, Koss LG, Karas M, Sherman A. DNA distribution in human colon carcinomas and its relationship to clinical behaviour. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69: 15-22.
- Armitage NC, Robins RA, Evans DF, Turner DR, Baldwin RW, Hardcastle JD. The influence of tumour cell DNA abnormalities on survival in colorectal cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 828-30.
- Jass JR, Mukawa K, Goh HS, Love SB, Capellaro D. Clinical importance of DNA content in rectal cancer measured by flow cytometry. *J Clin Pathol* 1989; 42: 254-9.
- Rognum TO, Thorud E, Lund E. Survival of large bowel carcinoma patients with different DNA ploidy. *Br J Cancer* 1987; 56: 633-6.
- Schutte B, Reynolds MJ, Wiggers T et al. Retrospective analysis of the prognostic significance of DNA content and proliferative activity in large bowel carcinoma. *Cancer Res* 1987; 47: 5494-6.
- Fisher ER, Siderits RH, Sass R, Fisher B. Value of assessment of ploidy in rectal cancers. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 525-8.
- Hood DL, Petras RE, Edinger M et al. Deoxyribonucleic acid ploidy and cell cycle analysis of colorectal carcinoma by flow cytometry: a prospective study of 137 cases using fresh whole cell suspension. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 615-20.
- Witzig TE, Loprinzi GL, Gonchoroff NJ et al. DNA ploidy and cell kinetic measurements as predictors of recurrence and survival in stages B2 and C colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1991; 68: 879-88.
- Hiddemann W, Bassewitz von DB, Kleinemeier H-J et al. DNA stemline heterogeneity in colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 258-63.
- Quirke P, Dyson JED, Dixon MF, Bird CC, Joslin CAF. Heterogeneity of colorectal adenocarcinomas evaluated by flow cytometry and histopathology. *Br J Cancer* 1985; 51: 99-106.
- Wersto RP, Liblit RL, Deitch D, Koss LG. Variability in DNA measurements in multiple tumor samples of human colonic carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 106-15.
- Hammarberg C, Slezak P, Tribukait B. Early detection of malignancy in ulcerative colitis: a flow-cytometric DNA study. *Cancer* 1984; 53: 291-5.
- Goh HS, Jass JR. DNA content and the adenoma-carcinoma sequence in the colorectum. *J Clin Pathol* 1986; 39: 387-92.
- Perin-Cottier M, Joufre C, Sabido O et al. Flow cytometric analysis of DNA content in colorectal polyps resected at endoscopy. *Anal Quant Cytol Histol* 1991; 13: 132-8.
- Joensuu H, Klemi P, Eerola E. DNA aneuploidy in follicular adenomas of the thyroid gland. *Am J Pathol* 1986; 124: 373-6.
- Ryan JJ, Hay ID, Grant CS, Rainwater LM, Farrow GM, Goellner JR. Flow cytometric DNA measurements in benign and malignant Hurthle cell tumors of the thyroid. *World J Surg* 1988; 12: 482-7.
- Bronner MP, Clevenger CV, Edmonds PR, Lowell DM, McFarland MM, Livolsi VA. Flow cytometric analysis of DNA content in Hurthle cell adenomas and carcinomas of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 764-9.
- Tallroth-Ekman E, Wallin G, Backdahl M, Lowhagen T, Auer G. Nuclear DNA content in anaplastic giant-cell thyroid carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 442-6.
- Klemi PJ, Joensuu H, Eerola E. DNA aneuploidy in anaplastic carcinoma of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 154-9.
- Wallin G, Backdahl M, Tallroth-Ekman E, Lundell G, Auer G, Lowhagen T. Co-existent anaplastic and well differentiated thyroid carcinomas: a nuclear DNA study. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 43-8.
- Cohn KH, Backdahl M, Forsslund G et al. Prognostic value of nuclear DNA content in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1984; 8: 474-80.
- Hamming JF, Schelfhout IJDM, Cornelisse CJ et al. Prognostic value of nuclear DNA content in papillary and follicular thyroid cancer. *World J Surg* 1988; 12: 503-8.

I

131. REDNO LETNO SREČANJE SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA

CELJE, 20.–21. maj 1994

Petek, 20. maj 1994

131. redna letna skupščina Slovenskega zdravniškega društva

Sobota, 21. maj 1994

Strokovni del: Zdravstvena vzgoja otrok in mladine
Moderator: U. Arko

Sodelavci:

- M. Premik:
Vloga zdravstvene vzgoje v promociji zdravja
- D. Komadina:
Nove usmeritve zdravstvene vzgoje
- D. Podkrajšek:
Vloga zdravnika v zdravstveni vzgoji
- A. Marušič:
Med navado in obredom – meje zdravstvene vzgoje
- M. Vodnjov:
Zdravstvena vzgoja na primarni ravni včeraj, danes, jutri
- E. Dovnik-Udovič, M. Flakus-Stanko:
Zdravstveno vzgojno delo pri otrocih in mladini s telesno in duševno manj razvitostjo
- M. Škapin-Križan, M. Rejc-Novak, T. Leskošek-Denišlič, J. Vrbošek:
Zobozdravstvena vzgoja kot pomemben del zdravstvene vzgoje otrok in mladine
- N. Bratanič:
Zdravstvena vzgoja otrok s kroničnimi boleznimi in njihovih staršev v bolnišnici

Klinika za maksilofacialno in oralno kirurgijo KC Ljubljana

organizira

VI. ČELEŠNIKOVE DNEVE

s tematiko iz oralne kirurgije

21. in 22. oktobra 1994 v predavalnici Medicinske fakultete, Ljubljana, Korytkova 2.

Strokovni sestanek je namenjen izpopolnjevanju zdravnikov splošne medicine in zobozdravnikov. Vsa predavanja bodo v slovenskem jeziku brez prevoda. Omejitev števila udeležencev ni.

Kotizacija znaša 200 DEM v tolarški protivrednosti.

Prijave najkasneje do 15. septembra 1994 na naslov: Klinični center, Klinika za maksilofacialno in oralno kirurgijo, direktor prof. dr. Zvone Žajdela, dr. stom., dr. med., Zaloška 2, 61105 Ljubljana, telefon in telefaks: 32 07 64.

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 velikosti 2,5 X 3,0 cm (prosimo, da na hrbtno stran zapišete ime in priimek) in izpolnjen vprašalnik, ki je objavljen v nadaljevanju na naslov:

Slovensko zdravniško društvo
Komenskega 4, 61001 Ljubljana

PODATKI O ČLANU

Ime in priimek _____

Nazivi (strokovni, znanstveni, akademski) _____

Datum in kraj rojstva _____

Leto včlanitve v SZD _____

Natančen naslov _____

KOLEDAR STROKOVNIH SREČANJ V LETU 1994

Srečanje	Kraj in datum	Vsebina srečanja	Organizator
IATROSSKI ALPE ADRIA	Kranjska gora 10.–11. 2. 1994	Posvetovanje športne medicine združeno s smučarskim tekmovanjem zdravnikov dežel Alpe Adria	Organizacijski odbor
Skupno srečanje italijanske in slovenske skupine	Ljubljana 11.–12. 2. 1994	Podiplomski tečaj in najnovejše raziskave s področja glavobolov	Nevrološka sekcija SZD in Nevrološka klinika – KC
Strokovni sestanek	18. 3. 1994	Neonatalne konvulzije	Sekcija za akupunkturo SZD
Tečaj A, B, C	Ljubljana marec 1994	Akupunktura	Sekcija za akupunkturo SZD
VIII. slovenski parodontološki dnevi	Bled 8.–9. 4. 1994	Epidemiologija, diagnostika in zdravljenje parodontalne bolezni	Sekcija za zobne bolezni, ustne bolezni in parodontologijo SZD
5. Onkološki vikend	Šmarješke Toplice 8.–9. 4. 1994	Ne-Hodgkinov limfom in Maligni tumorji testisa	Organizacijski odbor in Kancerološka sekcija SZD
Strokovni sestanek	15. 4. 1994	Volumsko prevajanje	Sekcija za klinično nevrofiziologijo SZD
Strokovni sestanek	Ljubljana 15. 4. 1994	Proste teme Autoimune bolezni v interni medicini	Internistična sekcija SZD
Srečanje ortodontskih delovnih timov	Topolšica 15.–15. 4. 1994		Ortodontska sekcija SZD
Strokovni sestanek	april 1994	Nevropsihološka rehabilitacija	Nevrološka sekcija SZD
Republiški seminar za medicinske sestre za zobozdravstvo	Ljubljana april 1994	Strokovno povezovanje in doktrinarne smernice v preventivni dejavnosti in zdravstveni vzgoji	Sekcija pedontologov SZD
131. redno letno srečanje slovenskih zdravnikov	Celje 20.–21. 5. 1994	Organizacijski in strokovni del »Zdravstvena vzgoja otrok in mladine«	Slovensko zdravniško društvo in Zdravniško društvo Celje
Akademsko strokovno srečanje	20. 5. 1994	Nevrofiziološke preiskave pri parestetični meralgiji	Sekcija za nevrofiziologijo SZD
Strokovni sestanek	maj 1994	Periferna okvara obraznega živca	Nevrološka sekcija SZD
Simpozij anesteziologov ALPE JADRAN	Lovran 20.–22. 5. 1994	– Anestezija za endoskopsko kirurgijo – Sadacija in analgezija v enotah intenzivne terapije – Regionalna anestezija	Združenje anesteziologa Hrvatske
Strokovni sestanek	Celje maj 1994	Celovit prikaz s področja športne medicine	Sekcija za športno medicino SZD
Spomladanski sestanek	Ljubljana maj 1994	Poklicna astma, bolezni plevre	Ftiziopnevmološka sekcija SZD
Zaključna prireditve sekcije za čiste zobe ob zdravi prehrani	Ljubljana maj 1994		Stomatološka sekcija SZD
VII. slovenski stomatološki dnevi in XI. srečanje stomatologov Alpe-Jadran	Portorož 2.–4. junij 1994		Stomatološka sekcija SZD
Mednarodni »Rogaški dnevi«	Rogaška Slatina 13.–14. 6. 1994	Požiralnik in želodec	Gastroenterološka sekcija SZD
Strokovni sestanek	junij 1994	Prikaz bolnika s paraneoplastičnim sindromom	Nevrološka sekcija SZD
Mednarodni simpozij in 10. memorialno predavanje dr. J. Faganela	Ljubljana 8.–9. 9. 1994	Ekstrapiramidne motnje	Sekcija za klinično nevrofiziologijo SZD in organizacijski odbor
Strokovni sestanek	Ljubljana september–oktober	Celovita obdelava športne panoge s stališča športne medicine	Sekcija za športno medicino SZD

Srečanje	Kraj in datum	Vsebina srečanja	Organizator
1. slovenski pediatrični kongres (mednarodni)	Bled 13.–15. 10. 1994	– Otrok, družina, pediater – Adolescenca – Pediatrična nefrologija	Pediatrična sekcija SZD
I. kongres preventivne medicine Slovenije	Bled 19.–22. 10. 1994		Sekcija za preventivno medicino SZD
Strokovni sestanek	21. 10. 1994	Analiza distrofina v skeletni mišici	Sekcija za klinično nefrofiziologijo SZD
6. Onkološki vikend	Šmarješke Toplice 21.–22. 10. 1994	Kolorektalni rak in spremljanje hudo bolnih in umirajočih	Organizacijski odbor in Kancerološka sekcija SZD
Jesenski sestanek	Topolšica oktober 1994	Izobraževanje in seznanjanje z novostmi na področju pnevmologije	Ftiziopnevmološka sekcija SZD
Intersekcijski sestanek	Bled oktober 1994	Timsko delo v zobozdravstvu	Stomatološka sekcija SZD
Tečaj A, B, C	Ljubljana oktober, november	Akupunktura	Sekcija za akupunkturo SZD
Strokovni sestanek	18. 11. 1994	Urodinamske preiskave v nevrologiji	Sekcija za klinično nefrofiziologijo SZD
Akademsko strokovno srečanje	16. 12. 1994	Hemifacialni spazem	Sekcija za klinično nefrofiziologijo SZD
Letna konferenca	(Bled) december 1994	Izobraževanje in seznanjanje z novostmi iz pnevmologije	Ftiziopnevmološka sekcija SZD

Koledar strokovnih srečanj 1994 ni popoln. Čimprej nam sporočite podatke za tista srečanja, pri katerih datumi še niso določeni.

Sekcija upokojenih zdravnikov SZD
v sodelovanju z
Inštitutom za zgodovino medicine pri Medicinski fakulteti
organizira

STROKOVNO ESKURZIJO V FREIBURG

– mesto, kjer je živel, delal in umrl naš rojak, znameniti zdravnik in univerzitetni profesor dr. Jurij Starovašnik, rojen v Kamniku na Malem Gradu leta 1748, končal medicino na Dunaju, umrl l. 1792 v Freiburgu. Bil je petkrat izvoljen za dekana Medicinske fakultete v Freiburgu in od 2. 7. 1778 do 30. 10. 1779 rektor te univerze.

PROGRAM

- 1. dan** Odhod iz Ljubljane zgodaj zjutraj in vožnja skozi predor Karavanke in dalje po turski avtocesti, mimo
17. 4. Münchna–Augsburga–Stuttgarta do Freiburga. Med potjo postanki. Prihod v Freiburg zvečer. Namestitev v hotelu, večerja in prenočišče.
- 2. dan** Zajtrk in obisk Univerze, Medicinske fakultete, Klinike, groba prof. Starovašnika. Popoldan ogled mestnih
18. 4. zanimivosti z lokalnim vodičem okrog 2 uri. Večerja in prenočišče.
- 3. dan** Zajtrk in vožnja v Tübingen, ogled mesta z lokalnim vodičem in vožnja skozi Ulm, mimo Münchna in
19. 4. Salzburga v Ljubljano. Prihod pozno zvečer.

Cena potovanja je 445 DEM, plačljivo v SIT po prodajnem tečaju LB – na dan plačila.

Vplačila izleta za udeležence izven Ljubljane: Potovalna agencija »JANEZ-NERED«, Bratov Martinec 18, Ljubljana. Žiro račun: 50100-620-133-05-1025112-17025 ali s pošno nakaznico.

Udeleženci iz Ljubljane in člani sekcije upokojenih zdravnikov pa na sedežu sekcije.

Strokovno vodstvo med vožnjo in v Freiburgu bo imel naš kolega dr. Niko Sadnikar, pobudnik in soorganizator ekskurzije.

Natančnejše informacije prejmete ob prijavi na tel. (061) 51-827 (Betka Vrančič).

SZD – SEKCIJA ZA KLINIČNO NEVROFIZIOLOGIJO

STROKOVNI SESTANKI V LETU 1994

marec

18. 3. ob 12^h **Dr. David Neubauer:** NEONATALNE KONVULZIJE
I. predavalnica

april

15. 4. ob 12^h **Zidar J, Rodi Z, Podnar S.:** VOLUMSKO PREVAJANJE
I. predavalnica

* maj

20. 5. ob 12^h **Dr. Milica Klopčič-Spevak:** NEVROFIZIOLOŠKE PREISKAVE PRI PARESTETIČNI MERALGIJI

junij

17. 6. ob 12^h **Dr. Milan Gregorič:** ELEKTROFIZIOLOŠKA KVANTIFIKACIJA HOJE
I. predavalnica

september

8.–9. SIMPOZIJ O EKSTRAPIRAMIDNIH MOTNJAH z 10. Memorialnim predavanjem – **dr. Janez Faganel**

oktober

21. 10. ob 12^h **Dr. M. Meznarič-Petruša:** ANALIZA DISTROFINA V SKELETNI MIŠICI

november

18. 11. ob 12^h **Mihelič, Vodusek DB, Rodi Z.:** URODINAMSKE PREISKAVE V NEVROLOGIJI

* december

16. 12. ob 12^h **Rodi Z, Zidar J.:** HEMIFACIALNI SPAZEM

* akademsko strokovno srečanje

PROGRAM 2. SREČANJA MLADIH ZOBOZDRAVNIKOV

4. marca ob 9. uri

v dvorani poslovne zgradbe LEK, Ljubljana, Verovškova 57

Uvodno predavanje pokrovitelja

- F. Farčnik:** Možnosti terapije s snemnimi in fiksni ortodontskimi aparati
U. Skalerič: Znaki okužbe z virusom HIV v ustni votlini
D. Šušteršič: Uporaba laserjev v stomatologiji
H. Grošelj: Stičišča parodontologije in protetike
S. Hieng: Cervikalna zapora
A. Kansky: Pogoji za uspešno vstavitve izbitih zob

Po strokovnem delu bo kosilo v restavraciji poslovne zgradbe LEK.

Kotizacija: 2000 SIT. Vplačate jo lahko na žiro račun št. 50101-678-56666 s pripisom Stomatološka sekcija, Za Odbor.

Ob prihodu je potrebno predložiti potrdilo o plačilu kotizacije.

Prijavnice pošljite na naslov: Slovensko zdravniško društvo
 stomatološka sekcija, za Odbor
 61000 Ljubljana, Komenskega 4

PRIJAVNICA ZA 2. SREČANJE MLADIH ZOBOZDRAVNIKOV

Ime in priimek _____

Naslov _____

SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO PRI SZD

Preliminarni program spomladanskega strokovnega srečanja v letu 1994

Dvodnevno srečanje bo v začetku maja 1994 na Bledu.

Obravnavana tematika bo razdeljena na mednarodni in slovenski del.

- Obravnavane teme bodo:**
- hipertenzija in srce,
 - hipertenzija in ledvice,
 - hipertenzija v otroštvu,
 - variabilnost krvnega tlaka,
 - epidemiologija arterijske hipertenzije,
 - diagnostika in zdravljenje hipertenzije.

- Udeleženci mednarodnega dela:** **John P. Chalmers** (Bedford Park, Avstralija; predsednik Mednarodnega združenja za hipertenzijo)
Stevio Julius (Ann Arbor, ZDA)
Giuseppe Mancia (Milano, Italija)
John Sleigh (Oxford, Anglija; predsednik Evropskega združenja za hipertenzijo)
Jan Staessen (Leuven, Belgija)

Podrobnejši podatki o strokovnem srečanju bodo predstavljeni v naslednjih številkah Zdravniškega vestnika in ISIS. Obvestila bodo razposlana tudi na naslove slovenskih zdravstvenih ustanov.

Sekcija za arterijsko hipertenzijo
 Klinika za hipertenzijo, Vodnikova 62
 tel. 061 / 15 93 233, tax 061 / 15 95 338

Predsednik
 asist. mag. dr. Rok Accetto

Tajnik
 mag. dr. Primož Dolenc

Druga centralna evropska konferenca

RAK PLJUČ – BIOLOGIJA IN KLINIČNI ASPEKTI

13.–16. april 1994, Cankarjev dom, Ljubljana

- Organizirajo:** *Združenje kirurgov*
Pnevmoftziološka sekcija
Kancerološka sekcija
Slovenskega zdravniškega društva
- Organizacijski odbor:** *J. Orel* (predsednik), *M. Bitenc* (tajnik), *M. Sok* (blagajnik), *B. Hrabar*, *V. Kovač*, *T. Rott*,
F. Šifrer, *S. Vidmar* (člani)
- Častni odbor:** *B. Voljč*, minister, Ministrstvo za zdravstvo
R. Bohinc, minister, Ministrstvo za znanost in tehnologijo
J. Strgar, predsednik skupščine mesta Ljubljana
M. Bartenjev, dekan, Medicinska fakulteta Ljubljana
A. Dolenc, predsednik, Slovensko zdravniško društvo
P. Rode, generalni direktor, Klinični center Ljubljana
M. Zwitter, direktor, Onkološki inštitut Ljubljana
- Pokrovitelj Konference:** *Milan Kučan*, predsednik Republike Slovenije
- Organizacijo konference sofinancira:** *Ministrstvo za znanost in tehnologijo Republike Slovenije*
- Člani mednarodnega znanstvenega odbora in vabljeni predavatelji:**

B. Corrin (Velika Britanija)	M. Mermolja (Slovenija)
A. Debeljak (Slovenija)	K. Moghissi (Velika Britanija)
M. Debevec (Slovenija)	U. Pastorino (Italija)
D. Ferluga (Slovenija)	M. I. Perelman (Rusija)
P. Goldstraw (Velika Britanija)	V. Pompe-Kirn (Slovenija)
H. H. Hansen (Danska)	P. Rocmans (Belgija)
K. Havemann (Nemčija)	J. B. Sqqrensen (Danska)
F. R. Hirsch (Danska)	J. Šorli (Slovenija)
K. Karrer (Avstrija)	J. Tobias (Velika Britanija)
K. Kolarić (Hrvaška)	G. Viale (Italija)
L. K. Lacquet (Nizozemska)	I. Vogt-Moykopf (Nemčija)
T. Lewinski (Poljska)	N. van Zandwijk (Nizozemska)
K. Mattson (Finska)	

Teme konference: Epidemiologija pljučnega raka, biološki aspekti, imunološki aspekti, raziskovanje, metode presejanja, razvrščanje v stadije, patologija in citologija, molekularna patologija in imunohistologija, zgodnja detekcija, diagnostične metode, diagnostični slikovni postopki, endoskopske tehnike, invazivne diagnostične metode, laserska endoskopija, minimalno invazivna kirurgija, evaluacija bolnikov za operacijo, kirurgija nemikrocelularnega raka pljuč, radioterapija in kemoterapija nemikrocelularnega raka pljuč, imunoterapija, brahiterapija, kemoterapija in radioterapija mikrocelularnega raka pljuč, indikacije za operacije pri mikrocelularnem raku pljuč, zapleti po operacijah raka pljuč, zdravljenje sekundarnega raka pljuč, kirurgija pljučnih metastaz, zdravljenje raka pljuč pri starejših bolnikih, kakovost življenja po zdravljenju, prognostični dejavniki, preprečevanje raka pljuč.

Jezik konference: angleščina.

Nadaljnje informacije: Druga centralno evropska konferenca
Pljučni rak
Sekretariat
Klinika za torakalno kirurgijo
Klinični center
Zaloška 7
61105 Ljubljana
Tel.: 061 317 582
Fax: 061 13 16 006

PRELIMINARNO OBVESTILO

Internistična sekcija Slovenskega zdravniškega društva

prireja

15. in 16. 4. 1994

dvodnevni strokovni sestanek v Veliki dvorani Poslovno informacijskega centra LEK Ljubljana, Verovškova 75.

PROGRAM

15. 4. 1994

1. Avtoimunske bolezni za interniste in zdravnike splošne medicine

Strokovni vodja: prof. dr. Blaž Rozman

- 9.30–13.00**
- B. Rozman: Uvodne misli
 - V. Kotnik: Temelji avtoimunosti
 - I. Krajnc, M. Čeh: Izkušnje o avtoimunskih boleznih v mariborski in novomeški splošni bolnišnici
 - S. Hojker: Avtoimunske bolezni ščitnice
 - S. Praprotnik: Organsko nespecifične avtoimunske bolezni
 - M. Tomšič: Mozaik avtoimunosti

13.00–14.30 Kosilo

- 14.30–16.30**
- T. Kveder: Detekcija avtoproteiteles
 - M. Kos-Golja: Druge diagnostične metode pri opredeljevanju avtoimunosti
 - D. Logar: Zdravljenje avtoimunskih bolezni
 - B. Rozman: Novi pristopi k zdravljenju avtoimunosti

16. 4. 1994

2. Proste teme

3. Društveni del

Predsednik Internistične sekcije:
prim. mag. Primož Vidali, dr. med.

IV. MEDNARODNO SREČANJE SODNIH MEDICINCEV ALPE-ADRIA-PANNONIA

Na pobudo Inštituta za sodno medicino v Gradcu (Graz) je bilo leta 1991 organizirano I. mednarodno srečanje sodnih medicincev Alpe-Adria-Pannonia. Temu je sledilo srečanje v Peczi na Madžarskem leta 1992 in srečanje v Portorožu leta 1993, ki ga je organiziral Inštitut za sodno medicino v Ljubljani.

Na lanskoletnem srečanju v Portorožu je organizacijo IV. mednarodnega srečanja Alpe-Adria-Pannonia prevzel Inštitut za sodno medicino v Trstu.

Srečanje bo potekalo 12., 13. in 14. maja 1994 v obmorskem mestecu pokrajine Furlanije Julijske krajine, GRADEŽ (Grado).

Glavna tema sestanka bo namenjena sodnomedicinskim vprašanjem OSEBNE IDENTIFIKACIJE (forenzična odontologija, ostanki skeletov, prstni odtisi, DNA, očetovstvo itd.), del srečanja pa bo namenjen tudi prostim temam.

Vse nadaljnje informacije v zvezi s IV. mednarodnim srečanjem Alpe-Adria-Pannonia v Italiji dobite na Inštitutu za sodno medicino, telefon (061) 443-903. Zanimane prosimo za prijave do 15. 3. 1994 na Inštitut za sodno medicino, Medicinske fakultete v Ljubljani, Korytkova 2, 61000 Ljubljana.

Pregledni prispevek/Review article

PARACELSUS – MED NAMI POL TISOČLETJA

Zvonka Zuřanič-Slavec

Inštitut za zgodovino medicine, Medicinska fakulteta, Zaloška 7 a, 61105 Ljubljana

Prispelo 1993-10-19, sprejeto 1994-01-05, ZDRAV VESTN 1994; 63: 97–100

*Der Grösste ist der, der die Natur und die
Wunder weiss, lernt und erfährt. Der nichts
kann, noch erfährt, noch weiss, ist tot.*

Paracelsus (1)

Izvleček – Izhodišča. Petstoletnica rojstva Paracelsusa je priložnost, da se ozremo v obdobje renesanse in humanizma, ko je čas prerasel okvire dogmatsko zasnovane medicine Galena in Avicenne. Paracelsus je prvi veliki reformator srednjeveške medicine in je vnesel največe novosti v splošno medicino. Zabteval je, da medicina temelji na racionalnosti in izkušnjah ter da se zdravnik drži Hipokratove etike. Opustil je galensko terapijo in v zdravljenje uvedel kemijske elemente. Temelje je postavil tudi kemiji, medicini dela in balneologiji.

Zaključki. Izjemna osebnost – čeprav velikokrat kontradiktorna – in prav tako izjemen čas, v katerem je živel, sta našla tudi obilen literarni odmev. Med drugim so poteze Paracelsusa služile Goetheju za oblikovanje lika Fausta.

Abstract – Background. Five hundred years' anniversary of Paracelsus's birth is a good opportunity to look back into the time of Renaissance and Humanism, when the time grew over the frames of dogmatically based medicine of Galen and Avicenna. Paracelsus is the first great reformator of mediaeval medicine, who brought high number of novelties into the medicine. He demanded that the medicine was based on the rationalism and experiences, and that Hippocrate's ethics should be respected. He gave up Galen's therapy and introduced chemical elements into the healing. He also put the basis of chemistry, medicine of work and balneology.

Conclusions. An extraordinary personality – although sometimes contradictory – and exceptional time of his living, echoed abundantly in the literature. Among others, the features of Paracelsus served to Goethe for forming the figure of Faust.

Uvod

Ni dano vsakomur pustiti za seboj sledi, ustvariti dela, ki jih pomnijo še generacije; nadvse redki pa so tisti, ki jih tudi petsto let po njihovem rojstvu cenimo. Ime nenavadnega nemškega zdravnika Philipusa Aureolusa Teophrastusa Bombastusa von Hohenheima, bolj znanega pod psevdonimom Paracelsus, rojenega v prelomnem času med poslavljanjem srednjega veka in porajanjem humanizma in renesanse moderne dobe ter velikih geografskih odkritij in novega heliocentričnega pojmovanja sveta, je ujetega v turbulenco preživetega in novonastajajočega. Nedvomno je bil ambivalentna osebnost in je tudi njegovo vsestransko delovanje prinašalo nasprotujoče si rezultate: pozitivne, ki so premaknili tok medicine iz srednjeveškega mraka in spiritualnosti v renesančno prekipovanje, in tudi negativne, ki ga kažejo še ujetega v miselne tokove tedanjega časa. Obdobje intelektualnega razcveta, v katerem je živel, je kar vpilo po spremembah in do teh bi tudi nujno prišlo, četudi ne bi bilo Paracelsusa in Vesala: kužne bolezni, ki so skozi stoletja desetkale prebivalstvo in pomorile cela mesta, so silile zdravnike k razmišljanju in v tem prebujenem času je Fracastoro kategorično zavračal galenistični nauk o mijazmah. Nadomestil ga je z mislijo, da nalezljive bolezni povzročajo čisto majhni delčki, klice, in jih imenoval »seminaria contagiosum« (2).

Pojav epidemije »francoske bolezni«, katere obseg je podoben današnjemu aidsu, je terjal nova in ustrežnejša zdravila, saj tisočletje uporabljane venesekcije, purgacije in dajanje organskih zdravil za odvajanje vode in bruhanje pri sifilisu niso pomagale. Izum strelnega orožja in vseh ran, ki jim brivci, padarji, ranocelniki in kirurgi niso bili več kos, so terjale reformo kirurgije. In kot Luther na verskem področju ter Leonardo, Michelangelo, Rafael, pa Dührer v upodabljaljajočih umetnostih, tako so tudi Kolumb, Cortez, Magellan in da Gamma v geografiji prinesli nove dimenzije v pojmovanje stvarstva. Kopernik, Galileo in Bruno v astronomiji so bili pripravljene zgoreti v plamenih za svoja spoznanja. Novodobni filozofi so kritizirali Aristotla, na področju medicine pa so se rodila nova velika imena: Vesal, Fracastoro, Paré, Paracelsus, Colombo, Serveto, Amatus Lusitanus in drugi. Tudi utemeljitelji znanstvene botanike in zoologije so bili zdravniki: Gesner, Fuchs, Mattioli... (3). Anatomi 16. stoletja so postavili temelje za nadaljnje spremembe v medicini, predvsem v fiziologiji. Ni naključje, da sta bili Vesalovo in Kopernikovo delo tiskani istega leta. To nam ilustrira povezanost napredka različnih znanosti. Istočasno se je spremenil tudi človekov pogled na makro- in mikrokozmos, to je na vesolje in človeka. Pomen Vesalove anatomije ni toliko v novih odkritjih, ampak predvsem v metodoloških spremembah: anatom mora direktno z avtopsijo preučevati strukturo telesa, zdravniki pa

morajo svoje fiziološke in patološke teorije graditi v skladu z anatomskimi dejstvi (3).

Paracelsus je bil rojen pred naštetimi medicinci, zato se je s svojimi deli oglašal med prvimi in ni čudno, da je marsikje naletel na nerazumevanje, preganjanje in bil ožigosan s šarlatanstvom. Tolikšna časovna odmaknjenost nam pomaga objektivno presoditi njegovo vlogo in poiskati temu velikemu reformatorju splošne medicine pravo mesto v razvoju medicine.

Paracelsusov življenjepis

O njem je bilo že veliko zapisanega, da skorajda ni več področja, kjer bi lahko povedali kaj zelo novega. Obširneje je o njem pisal v Zdravstvenem vestniku l. 1958 prof. dr. L. Glesinger, med Slovenci pa doc. dr. I. Pintar (4), oče slovenskih medikohistorikov, od smrti katerega ravno letos mineva trideset let. Zato bi izmed Paracelsusovih biografskih podatkov navedli le osnovne: rodil se je v Švici v Einsiedelnu leta 1493 ali morda 1494. Nekateri viri pravijo 10. novembra, drugi pa menijo, da najverjetneje temu ne bo tako, saj je to Luthrov rojstni datum. Bil je sin zdravnika, mati mu je zgodaj umrla in pri devetih letih (1502) sta se z očetom preselila v Beljak, kjer je oče opravljal delo mestnega zdravnika. Na Koroškem se je Paracelsus seznanil s temeljni mineralogije in botanike, ki sta mu v nadaljnjem življenju pomenili važno izhodišče za njegovo delo. Šolo je obiskoval v benediktinskem samostanu v Šentpavlu v Labodski dolini, okoli leta 1510 pa je odšel na vseučilišče. Njegovo bivanje na Koroškem je eden pomembnejših izsekov iz njegovega življenja: tukaj je vzljubil naravo in njena bogastva. Dogajanja v rudniku in talilnici svinca v Dobrči so mu približala razmišljanja o kemičnih procesih v svetu mineralogije in kasneje v človeškem telesu. Biokemični pogledi, ki jih je prvi vpeljal, in novi terapevtski pristopi so se prav tako porajali na Koroškem. Beljak in njegovo okolico je čutil kot svoj drugi dom in se je tja tudi skozi življenje večkrat vračal.



Sl. 1. Kip Paracelsusa v Salzburgu.

Opazoval je ljudsko medicino in številne njene elemente vnašal v svoja dela (5). Študiral je na italijanskih univerzah v Bologni, Padovi in Ferrari in na slednji 1517 tudi najverjetneje promoviral, čeprav je v Ferrari dokumentacija za to leto izgubljena. V tem univerzitetnem mestu je – kot je bila navada humanistov – latiniziral svoje ime in se je poimenoval Paracelsus (po rimskem zdravniku A. Corneliusu Celsusu, ki je živel v času Kristusa). Isto predpono je nato tudi uporabil pri dveh izmed svojih del: Paramirum in Paragranum (6). V študijskem obdobju je imel

priložnost spoznati vso praznino tedanjega sholastičnega in mističnega poučevanja. Nemirni duh in veliki popotnik se je takoj po zaključku študija (1517) odpravil na večletno potovanje in prepoštoval praktično ves takratni kulturni svet. Zadrževal se je med Italijani, Francozi, Španci, Portugalci, Nemci, Angleži, Poljaki, Madžari, Hrvati in tudi Slovenci. V Sloveniji je leta 1523 ali morda 1524 med drugim obiskal Idrijo in Ptuj, kjer bi naj ostal več mesecev (7). Na svojem dolgem potovanju se je zanimal za univerze in znane zdravnike, se potikal med preprostimi ljudmi in opazoval posebnosti ljudske medicine, obiskoval vrače in padarje, pastirje, stare ženske in celo cigane in povsod skušal zvedeti kaj novega (8).

Po zaključku svojega velikega potovanja leta 1524 se je ponovno vrnil v Beljak, vendar je bil zaradi simpatij do upornega kmečkega prebivalstva zaprt in je pobegnil. Spet je taval po južni Nemčiji, Alzaciji in Švici, dokler se ni končno naselil v Baslu kot mestni zdravnik in profesor na Medicinski fakulteti. Tradicija je terjala predavanja v latinskem jeziku, toda on je iz upora predaval v domačem nemškem jeziku in pritegnil številne študente. Z nenehnim kritiziranjem avtoritet, takratnega študijskega sistema in nekaterih profesorjev, kakor tudi s pogostimi prepiri z zdravniki in lekarnarji v Baslu, je javni sežig Avicennovih del (Ibn Sina) – v znak prezira do arabske medicine – napolnil mero in l. 1527 je moral zapustiti Basel (9).

Spet je vzel popotno palico v roke in ga srečujemo v krajih na jugu Nemčije, v Salzburgu, na Dunaju in Češkem. Šele leta 1538 se je ponovno vrnil na Koroško, v Šentvid in Celovec. V tem obdobju je njegovo ime postalo slavno. Vabili so ga na različne strani, vendar se je zaradi slabega zdravja ob koncu svojega življenja ustalil v Salzburgu, kjer je l. 1541 tudi umrl in so ga na njegovo željo pokopali na salzburškem pokopališču za reveže.

Paracelsusovo delo

Paracelsus je napisal številna medicinska, kemijska, astrološka in filozofska dela. Uporabljal je težko razumljiv jezik, poln novih besed, in ostro grajal druge zdravnike, o sebi pa se je izražal samohvalno.

Njegovi nauki so v nasprotju z do tedaj veljavno humoralno teorijo. Vse življenjske funkcije pripisuje kemičnim procesom, za človeški organizem pa meni, da je zgrajen iz žvepla, živega srebra in soli. Te snovi se izrabljajo in obnavljajo, za njihovo harmonično delovanje pa je odgovorna tajanstvena sila Archaeus. Paracelsus je iskal biološko razlago patoloških procesov in trdil, da so posledica kemijskih sprememb v telesu. Je predhodnik biokemije. Posledica takšnih pogledov je pojav »tartaričnih«
bolezni, kot so arterioskleroza, sklepne bolezni in razne vrste konkrementov, in pri tem je videl analogijo z nastajanjem vinskega kamna v sodih. Podobno je razlagal tudi nastanek drugih bolezni (9).

Čeprav je ravno Paracelsus eden prvih renesančnih zdravnikov, ki je poskušal gledati na stvari racionalno, je bil še vedno ujet v niti idealističnih načel. V delu Paramirum objavlja nauk o sferah ali »ensih«, ki vplivajo na človeka in povzročajo bolezni. Opisuje pet »ensov«: »ens astrale«
kot vpliv ozvezdja, »ens veneni«
– vpliv strupov, na tretje mesto postavlja »ens naturale«, ki predstavlja prirojene hibe, ne sprepleda pa tudi psihičnih in božjih vzrokov – »ens spirituale«
ter »ens deale«
(10).

V Paragranumu pa govori o štirih osnovah medicine: filozofiji, astronomiji, alkimiji in teologiji (11). Brez predhodnega poznavanja Paracelsusove teorije z mističnim Archaeusom so ti teksti težko razumljivi. Paracelsus je postal predhodnik vitalistično-animistične smeri v medicini.

Zasluge Paracelsusa za napredek v medicini so na več področjih nesporne. Prvi je uvedel v terapijo zdravila kemičnega izvora: živo srebro, baker, svinec, železo, srebro, zlato, antimon in žveplo. Vpeljal je ekstrakcijo in destilacijo ter iz zdravilnih zelišč pripravljaval ekstrakte, destilate, esence in dekokte. Prepričan je bil, da za vsako bolezen obstaja specifično zdravilo – imenoval jo je arcan. In tudi nasploh mu predstavlja terapija vrhovni cilj zdravljenja.

Napisal je prvo monografijo o poklicnih boleznih rudarjev »Von der Bergsucht und anderen Bergkrankheiten« in v nji navaja vrsto podatkov o delovanju strupov. Paracelsus našteva mnogo profesionalnih strupov in že jasno razlikuje zastupitve z inhalacijo od tistih s strupom v trdnem stanju. Hlapen strup ali dim imenuje »duh«, tistemu v trdnem stanju pa pravi »telo«. Paracelsus je posebej kakovostno in obširno opisal zastupitve z živim srebrom – kronični merkurializem. Pri tem je najverjetneje uporabil spoznanja iz idrijskega rudnika. Zanimivo je, da pri zdravljenju zastupitve z živim srebrom omenja tudi učinkovitost žvepla (12). Štejemo ga za očeta medicine dela.



Sl. 2. V alkimistični delavnici XVI. stoletja.

Tudi balneologi ga štejejo za svojega pionirja, saj se je ukvarjal s preučevanjem naravnih zdravilnih voda, kjer mu je poznavanje kemije in geologije veliko pomagalo. Pri opisu »nevidnih bolezni« (»Von der unsichtbaren Krankheiten«) zahaja pri svojih razlagah duševnih bolezni v religiozno filozofijo. V knjigi »Veliko ranocelništvo« (»Die grosse Wundarznei«) obravnava kirurgijo in se zavzema za konservativno zdravljenje vnetnih bolezni, v delu »De Morbo Galico« pa je podal enega prvih in zelo dobrih opisov sifilisa. Nasprotoval je zdravljenju sifilisa z gvajakom in drugimi vrstami lesa in se zavzemal za uporabo živega srebra. Obe deli je imel Valvasor v svoji bogenšperski knjižnici, ki se sedaj nahaja v Metropolitanski knjižnici v Zagrebu.

Ena izmed pomembnih povezav, ki jih je Paracelsus opazil, kaže na zvezo med endemsko golšo in določeno pitno vodo. Med ljudmi so bili celo znani tako imenovani vodnjaki »Kropfbrunnen«. Da pa je bilo to spoznanje med renesančnimi izobraženimi razširjeno, nam priča Michelangelov stavek, ki ga je zapisal na rob ene izmed fresk v Sikstinski kapeli: »Ein Kropf wuchs mir bei dieser Arbeit wie einer Katze nach dem Genuss vom lombardischen Wasser« (13). Je pa vseeno zanimivo, da je trditev o povezavi pitne vode in endemske golše prastara. O njej pišejo že starokitajski rokopisi 3000 let pred Kristusom. V najstarejših znanih evropskih medicinskih virih je prav tako zastopano isto mnenje. Tudi Hipokrat je bil seznanjen s »teorijo pitne vode« in so jo po njem povzeli tudi rimski naravoslovci (13). Ob tem primeru se nam porodi razmišljanje, kako sodobni znanstveniki, ki sledijo kakemu problemu s popolno objektivnostjo, niti ne pomislijo, da je nekdo moral prvi zaznati povezavo, jo poimenovati in utemeljiti. Paracelsus je bil eden tistih, ki so orali ledino na medicinskem področju. Njegovo mišljenje je zavračalo golo teorijo. Poudarjal je, da se mora zdravnik opirati na svoje izkušnje in razum – experientia et ratio. Povzdigoval je zdravniško etiko in propagiral ljubezen do bližnjega. Bil je tudi globoko veren. Paracelsus ni dočakal izida svojih knjig. V času življenja je doživel natis samo treh spisov, vse ostale dosegljive rokopise pa je zbral in uredil v 11 zvezkih J. Huser in so izšli v Baslu med leti 1589 in 1591 (14). Ob koncu prejšnjega stoletja je nemški medikohistorik

Karl Sudhoff (1853–1938) začel preučevati Paracelsusa na sodoben način, ga prenesel v današnji nemški jezik in med leti 1923 in 1933 uredil in izdal njegov kompleten opus. Isti avtor je tudi uredil obsežno bibliografijo njegovih del, ki je izšla v letih 1932–1933.

Paracelsusova literarna podoba

V severni Nemčiji – zibelki luteranstva – rojeni dr. Johann Faust (okrog 1480–1540), Paracelsusov manj znani sodobnik, je bil prav tako izjemna osebnost: zdravnik, astrolog, alkimist in morda še kaj. Najverjetneje je bil rojen v Knittlingenu in je skozi življenje bival v univerzitetnih mestih Wittenberg in Erfurt. Živel bi pa naj tudi v Krakowu, Ingolstadt in krajih južne Nemčije, kjer se je gibal tudi Paracelsus. Oba čudodelna zdravnika iz obdobja reformacije sta ovita v pajčolan skrivnosti in sta kot lika uporabljena v številnih literarnih predlogah. Ta plat Paracelsusa je v slovenskem kulturnem prostoru manj znana, je pa zelo zanimiva. Glavni atributi teh dveh protagonistov so čudežna ozdravljenja in nadnaravna moč. Oba sta v sporih z drugimi učenjaki in oba čaka temačen konec. Paracelsus je umrl na vrhuncu svojega ustvarjalnega življenja, za Faustom pa se je sled izgubila in je bil po legendi sežgan. Faust naj bi se v Krakowu ukvarjal z magijo, organiziral eksorcistične seanse in prerokoval. V Benetkah naj bi poskušal podobno kot Leonardo da Vinci leteti in končno ga je »odnesel hudič«, pravi dr. Frenze. Njegova življenjska zgodba čudno spominja na legendo o Paracelsusu. Tudi ta se pojavlja kot mag in dobitelj čudodelni zdravnik,



Sl. 3. Paracelsus s smaragdno palico in zakoni alkimije.

ki se ponosen in samozavesten loteva drznih zdravljenj. Vsemogočen je postal po zaužitju leskinega črva (Haselwurm) in je z zvijačo uspel zaslužniti vruga. Le-ta mu je dal neke vrste tinkturo, ki vse spreminja v zlato, kakor tudi eliksir, ki ga napravi nedovzetnega za vse bolezni in mu zagotavlja dolgo življenje. Nekateri menijo, da so ljubosumni vrgli Paracelsusa z visokih skal, drugi pa, da je bil zastrupljen (ta verzija se je pojavila že proti koncu leta 1600 v zbirki verzov zdravnika Stephana Grossa z naslovom »Spiegel Theophrasti Paracelsi«). Znameniti eliksir so mu ukradli, zato mu je strup škodoval. Pogosto se v legendah o Paracelsusu vmeša služabnik ali učenec – izdajalec (Juda Iškarriot). In Paracelsus se je res pogosto pritoževal nad nerazumevanjem in egoizmom svojih učencev. Sovražnost njegovega starega tajnika Oporina, humanista in izdajatelja Vesalove »Fabrice«, je samo en primer grenkega razočaranja.

Legenda o Faustu je bila zapisana 1587 v znamenitem delu »Historia von Dr. Johann Faust« v Frankfurtu. Bistvo zgodbe je v sporazumu s hudičem in posledično nesrečno smrtjo grešnika. Srednjeveški motiv pogajanja s hudičem je obnovljen v duhu humanizma in renesanse, ki preobrazi Fausta v prototip moderne človeka, ki zaradi pohlepa po znanju postane odpadnik. Nadaljnji razvoj fabule mu podeljuje veličino, ki je hkrati genialna in tragična. Končno je Faust postal simbol človeštva, ki brez prestanka išče, kako bi prodrl v skrivnost življenja in smrti.

Literarna slava šarlatana Fausta, kot tudi avtentičnega iskalca Paracelsusa je morala biti med stoletji prizadeta z dvomljivo slavo in obtožena, da se podreja magiji in šarlatanstvu. Oporin je Paracelsusa celo ozmerjal s pijancem. Tudi v delu J. C. Adelunga »Geschichte der menschlichen Narrheit oder Lebensbeschreibung berühmter Schwarzkünstler, Teufelsbanner... und anderer philosophischer Unholden« je Paracelsus opisan kot lažnivec, pijanec in širokoustnež. V nasprotju s tem pa so ga njegovi privrženci povelečevali in ga je npr. Paul Fleming, zdravnik in poet, v svojem delu »Encomium« (1639/40) imenoval »okras Evrope«. Med angleškimi literati ga je zelo cenil Shakespeare, pri nekaterih drugih pisateljih pa zasledimo paracelzijske teorije o elementarnih duhovih: duh zraka, vode in zemlje.

Tudi Goethe – Paracelsusov sorodni duh – je z naklonjenostjo sprejel njegov lik in junak Faust je postal žejen resnice Paracelsusovega tipa. Faustu je pripisal paracelzijske biografske poteze, npr. da izvira iz zdravniške družine, govori o pomladitvi, uporabi homunkulusa (»človečka«, ki naj bi ga napravili alkimisti po natančnem Paracelsusovem »receptu«) itd. (15).

Zaključek

Konec prejšnjega in v začetku tega stoletja je Paracelsus postal ponovno aktualen. Tako so predvsem v nemško govorečih deželah osnovali različne publikacije in združenja, poimenovane po velikem reformatorju. Leta 1930 je začela izhajati periodika »Acta Paracelsi«, dvanajst let za tem so v Švici ustanovili »Paracelsusovo združenje«, od leta 1950 pa obstaja tudi mednarodno društvo. V letu 1993 so potekale v srednjeevropskem prostoru razstave in razna strokovna srečanja o Paracelsusu, paracelzistih, alkimiji ter razburkanem času, v katerem je živel. Slovencem najbližja razstava je bila v Mestnem muzeju v Beljaku. Mariborska Medikohistorična sekcija SZD pa je pripravila 11. decembra 1993 simpozij o Paracelsusu in sovpadajočih temah. NUK v Ljubljani hrani izredno bogato zbirko knjig o alkimiji, ki so bile marsikje v srednjeevropskem prostoru v obdobju protireformacije sežgane in prof. Jaro Dolar pripravlja razstavo o alkimiji na Slovenskem. Vpliv Paracelsusa tudi na slovenski prostor je bil velik. Pred nami je naloga, ki jo je delno že začel prim. dr. D. Mušič, tj. raziskati problematiko alkimije, alkimistov in paracelzistov v drugi polovici 16., v 17. in začetku 18. stoletja na Slovenskem. Valvasorjevo ime, ki je tudi v letu 1993 praznoval okrogli jubilej – tristoletnico smrti avtorja – in njegova »Slava Vojvodine Kranjske« sta pravi naslov za raziskovanje zastavljenih tem.

Literatura

- Peternell P. Der König der Ärzte Paracelsus. Salzburg: Verlag »Das Bergland-Buch«, 1941: 5-5.
- Glesinger L. Povijest medicine. Zagreb: Školska knjiga, 1978: 127-38, 144.
- Grmek MD. Uvod u medicinu. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1971: 63-6.
- Pintar I. Kratka zgodovina medicine. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1950: 193-7.
- Glesinger L. Paracelsus in Slovenija. Zdrav Vestn 1958; 27: 440-5.
- Sigerist HE. Grosse Ärzte. München: J. F. Lehmanns Verlag, 1954: 86-6.
- Poznik A. Osnovne Paracelsusove teze in njegovo bivanje v Ptuj. Ljubljana: Slovenska matica, 1985: 115-25.
- Minařik F. Od staroslovanskega vraštva do sodobnega zdravila. Ljubljana: Slovensko farmakološko društvo, 1971: 135-43.
- Glesinger L. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod, 1970; 5: 168-70.
- Aschner B. Paracelsus Sämtliche Werke. Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1926: Volumen Paramirum; 1: 3-46.
- Idem: Volumen Paradignum; 1: 329-456.
- Beritić T. Toksikologija nekdanj in sedaj. Pro Medico 1967; 2: 4-7.
- Breitner B. Das Kropfproblem bei Paracelsus und heute. Ciba Symp 1956; 4: 128-32.
- Anon. Brockhaus Enzyklopädie. Wiesbaden: F. A. Brockhaus, 1972; 14: 216-7.
- Frenzel E. Paracelze dans la Litterature. Ciba Symp 1964; 12: 190-6.

Pismo uredništvu/Letter to the editor

RABDOMIOLIZA IN AKUTNA LEDVIČNA ODPOVED PO TEKU NA DOLGE PROGE

Andrej Malej

Prispelo 1993-04-19, sprejeto 1993-09-21, ZDRAV VESTN 1994; 63:101-2

Redna aerobna fizična aktivnost ščiti pred koronarno boleznijo prek mehanizma zvišanja holesterola HDL in zmanjšanja telesne teže (1). Ob takšnem spoznanju je razmah različnih športnih aktivnosti, ki so vse pogostejša zadnja leta po svetu, razumljiv in pričakovan. Ljudje različnih starosti, različnega zdravstvenega stanja in telesne pripravljenosti se ukvarjajo tudi z zelo napornimi aktivnostmi zaradi številnih motivov. Ob tem pa je njihovo znanje o vadbi in možnih zapletih praviloma šibko. Nevarnosti, ki jih lahko predstavlja fizična aktivnost, se zmanjšajo, če z obremenitvami začnemo postopno, se izogibamo vsakršnemu pretiravanju in poiščemo ustrezno pomoč ali nasvet ob pojavu težav. Najhujši zaplet je nenadna srčna smrt, ki pa se praviloma pojavi pri že napredovalih bolezenskih spremembah na koronarnih arterijah ali pri tistih s hipertrofično kardiomiopatijo, le redko pa brez patološko anatomske podlage (1). Poleg tega se lahko pri teku kot obliki fizične aktivnosti pojavlja še cela vrsta lažjih poškodb, toda tudi življenjsko nevarni zapleti (2).

Prikaz primera

35-letni tekač se je 25. 5. 1991 udeležil 100 km teka v Firencah. Tri mesece pred tem je tekel redno okoli 100 km tedensko, veliko je tudi plaval in kolesaril. V zadnjem letu je po spremembi načina prehrane, ko je opustil maščobe in omejil beljakovine živalskega izvora, shujšal za 10 kg. Ob pregledu v Internistični ambulanti mesec dni pred tekom ni bilo pri njem mogoče najti nobenih kliničnih ali drugih nepravilnosti.

Tek se je začel ob 16^h. Podatkov o temperaturi in vlažnosti zraka ni poznal, pred tekom in med njim pa je užival pogoste manjše količine vode, ker je bil seznanjen z možnostjo izsušitve. Tekel je s hitrostjo okoli 10 km na uro. Pri 60 km je začutil nemoč in slabost, bolela ga je glava, sililo ga je na bruhanje in krčevito ga je bolelo v trebuhu. Po nekaj minutah postanka so se težave pomirile, ponovno pa so se pojavile po nadaljnjih 10 do 15 km teka. Odvajal je tekoče blato. Še nekaj kilometrov je prehodil, pri 95 km pa so ga odpeljali v ambulanto na cilju. Niso mu izmerili telesne temperature, imel je nizek krvni tlak, sistolični 90 mm Hg. Vrtoglavica in slabost sta se mu pojavljali pri vstajanju še naslednji dve uri. Dali so mu intravensko injekcijo glukoze in zdravilo za dvig tlaka, po treh urah pa je s prijateljem zapustil ambulanto in odpotoval domov. Bolele so ga nožne mišice, imel je občutek teže v ledjih in ko je med potjo uriniral, je opazil temnorjavo barvo urina. Naslednji dan je bil urin že bister. 27. 5. so mu v splošni ambulanti ob najdbi proteinurije in hemoglobinurije predpisali cefalosporinski antibiotik, po ugotovitvi povečane konc. sečnine, kreatinina in urata v krvi pa so ga 29. 5. napotili na Interni oddelek bolnišnice v Izoli.

Ob sprejemu je bil 182 cm visok in 81,5 kg težak moški povsem neprizadet, primerno hidriran in prekrvljen, afebrilen, evpnoičen in kardialno kompenziran. Krvni tlak je bil 150/90 mm Hg. Izvidi biokemičnih in hematoloških preiskav po odvzemih v splošni ambulanti v času hospitalizacije in po njej so navedeni v tabeli 1.

EKG zapis in rentgenski posnetek srca in pljuč sem ocenil kot normalna. Ultrazvočno sta bili 30. 5. obe ledvici veliki vzdolžno 13 cm, hiperehogenega parenhima, ki se je težko ločil od normalno širokega votlega sistema, izrazite so bile tekočinske papile. Ostali trebušni organi so bili normalni, enako kot tudi ledvici ob kontrolni preiskavi čez en teden.

Menili smo, da je vzrok akutni ledvični odpovedi nejerjetneje netravmatska rabdomioliza zaradi dolgotrajnega mišičnega navora pri teku. Omejili smo mu vnos beljakovin v prehrani na 0,25 g/kg/dan, skrbeli smo za tekočinsko in elektrolitno ravnovesje. Poleg mešanice fiziološke raztopine in 5% glukoze, ki ju je prejel 3 l dnevno prvih 48 ur, je dobil še 600 mmol NaHCO₃, pri čemer plinska analiza arterijske krvi ni pokazala pomembne zakislitve (pH 7,32). Količina izločenega urina se je hitro povečala, normalizirali so se tudi prej patološki izvidi. Pri kontrolnih pregledih 14 dni in dober mesec po odpustu je bil brez subjektivnih težav, klinični status je bil normalen, povsem normalni pa so bili tudi rezultati prej patoloških laboratorijskih izvidov. Ob želji, da bi ponovno tekkel, sem mu svetoval krajše, manj intenzivne teke, ki naj bi jih ob dobri hidraciji opravljal v hladnejših obdobjih poletnih dni. 21 mesecev kasneje je bil brez subjektivnih težav, z normalnimi rezultati biokemičnih in hematoloških preiskav ter redno fizično aktiven (tab. 1).

Klinično razpravljanje

Rabdomioliza je sindrom, pri katerem številni in različni dejavniki, kot so obsežne zmečkanine mišic («crush» poškodbe), hud mišični napor, toplotni udar, alkoholizem, virusne okužbe, presnovne motnje, nekateri strupi in droge omogočijo sprostitve celične vsebine miocitov v plazmo (3, 4). Obsežna rabdomioliza lahko povzroči za življenje nevarno mioglobinurico ledvično odpoved, hiperkalemijo, diseminirano intravaskularno koagulacijo, akutno kardiomiopatijo in druge zaplete (5). Mioglobin je mogoče dokazati v serumu in po filtraciji v ledvicah tudi v urinu. Zaradi hitre razgradnje pa kot posreden dokaz rabdomiolize v praksi uporabljamo določanje aktivnosti serumske kreatinfosfokinaze (CPK), pri čemer je treba izključiti možgansko poškodbo in srčnomišično nekrozo. Razpolovni čas upadanja aktivnosti CPK iz mišičja je 48 ur, stalno visoka aktivnost praviloma pomeni nadaljevanje poškodbe.

Za nastanek rabdomiolize je ključnega pomena pomanjkanje visokoenergetskega adenozin trifosfata (ATP) v mišičnih celicah (6). Do kritičnega pomanjkanja ATP pride, če glavni in alternativni mehanizmi nastanka ATP ne zadoščajo več običajnim ali celo povečanim potrebam. Posledica tega so procesi, ki pripeljejo do kopičenja ionov Na in Ca v celicah. Izguba homeostaze ionov Ca sproži številne destruktivne procese v miocitih in verjetno predstavlja centralni mehanizem patološkega dogajanja. Visoka koncentracija ionov Ca v mitohondrijih moti celično dihanje in tvorbo ATP, omogoča aktivacijo fosfolipaze A, tvorbo lipofosfolipidov, levkotrienov in prostaglandinov. Vse to potencira celično po-

Tab. 1. Časovni potek rezultatov hematoloških in biokemičnih preiskav pri prizadetem tekaču.

Izvidi	16/4/91	28/5/91	29/5/91	31/5/91	5/6/91	20/6/91	18/7/91	10/3/93	Refer. vrednosti
Hemoglobin (g/L)	136		119		109	130		130	120-180
Eritrociti (10E12/L)	4,5		3,99		3,69	4,34		4,46	4,2-6,3
Hematokrit (%)	0,41		0,36		0,34	0,4		0,41	0,37-0,54
Protrombinski čas			normalen					normalen	0,7-1
Trombociti (10E9/L)	316		262		290	303		272	140-340
Natrij (mmol/L)	141		133	137	140	138	135	141	135-145
Kalij (mmol/L)	4		4,4	4,6	5,1	4,4	4,5	4,4	3,8-5,5
Klor (mmol/L)	107		101	106	101	104	100	108	95-105
Kalcij (mmol/L)	2,2		2,3	2,4					2,1-2,6
Fosfat (mmol/L)			1,96	1,5					0,8-1,4
Urat (mmol/L)	0,336	0,561	0,433	0,471				0,195	0,14-0,42
Kreatinin (μmol/L)	102	500	430	293	100	88	88	97	44-106
Urea (mmol/L)	4,2	25,6	25,7	18,4	4,1	2,5	3,6	6,2	2,8-6,7
Očistek kreatinina (ml/s)				0,8	1,2			1,45	1,58-2,67
AST (GOT) (μkat/L)			1,96	0,55	0,27	0,18		0,21	do 0,60
ALT (GPT) (μkat/L)			1,82	1,17	0,57	0,15		0,14	do 0,70
CPK (μkat/L)			18,8	5,9	0,62	0,88		1,22	do 2,08
LDH (μkat/L)			16,2	8,9	5,6			2,9	2,3-4,8

AST/GOT – aspartat aminotferaza; ALT/GPT – alanin aminotferaza; CPK – kreatin fosfokinaza; LDH – laktatna dehidrogenaza

škodbo z aktivacijo kalcij aktivirajočih proteaz in tvorbe prostih radikalov (3, 5).

Akutna ledvična odpoved (ALO) je motnja, zaradi katere ledvici ne moreta več vzdrževati ničelne bilance vode, elektrolitov in pri presnovi nastalih endogenih snovi, ki se izločajo pretežno skozi njiju. Glavno dogajanje pri ALO je hitro zmanjševanje glomerularne filtracije, ki se kaže v hitrem povečevanju koncentracije serumske sečnine in kreatinina. Običajno je diureza manjša od 400 ml dnevno (oligurična oblika), lahko pa tudi večja (neoligurična oblika). ALO je stanje, kjer v 6 do 8 tednih pride do povrnitve ledvične funkcije, ki je sicer nekoliko manjša od poprejšnje, vendar za nadaljnje življenje ob veliki funkcijski rezervi ledvic praviloma zadostna (7).

Rabdomioliza je s sproščanjem mioglobina v plazmo eden od številnih vzrokov ALO. Da sta hemoglobin in mioglobin s svojimi derivati nefrotoksična, izhaja iz kliničnih izkušenj o ALO pri obsežnih nekrozah skeletnega mišičja ali intravaskularni hemolizi (3, 8). V zadnjih 30 letih so eksperimentalno dokazali tudi pomembno vlogo ledvičnega tubularnega epitela in spremenjene ledvične hemodinamike v nastanku toksične ali ishemične ALO. Začepjen je ledvičnih tubulov z drobirjem in cilindri, katerih sestava je odvisna od narave poškodbe, pomeni izgubo funkcije prizadetega nefrona. Ledvično funkcijo dodatno poslabša povratno zatekanje glomerularnega filtrata, ki se javlja zlasti pri težji prizadetosti celic tubularnega epitela. V intersticij ledvic prehajajo predvsem molekule uree in kreatinina, kar onemogoča čiščenje uremičnih toksinov, vode in elektrolitov. Posledica ledvične lezije je tudi spremenjena znotrajledvična hemodinamika. Povečanje žilnega upora v ledvici je posledica aktiviranja in nastajanja sistemskih in intrarenalnih vazokonstriktornih snovi (angiotensin, vasopresin, tromboksan, adrenergični hormoni). Neposredna poškodba žilja v ledvicah zmanjša pretok, poškodba epitela proksimalnih tubulov in Henlejeve pentlje pa moti reabsorpcijo raztopljenih snovi in spreminja pretok mimo goste pege (macula densa) (5, 7, 8). Vsi ti mehanizmi so pri etiološko različnih oblikah ALO verjetno različno udeleženi, se med seboj prepletajo in s potekom v času spreminjajo, kar je pomembno predvsem zaradi zdravljenja.

Na potek ALO je mogoče vplivati prek različnih mehanizmov, kar je razvidno iz opisanih dogajanj (7, 9). V kratkotrajni začetni fazi je pomembno preprečevati tubulno nekrozo. Tam, kjer je tveganje za njen nastanek pričakovano veliko (pri operativnih posegih na odprtem srcu, trebušni aorti, pri presaditvi kadavrske ledvice, pri obsežni rabdomiolizi, hudi hiperurikemiji, dajanju nekaterih znanih nefrotoksičnih snovi), s pravočasno uporabo farmakoloških sredstev preprečimo razvoj ALO. V kliničnem delu predpisujemo predvsem i. v. hidracijo, diuretike z učinkom na Henlejevo pentljo in manitol, v eksperimentalnih pogojih pa še uporabljajo še atrijski natriuretiki hormon, blokatorji ionov Ca, prostanoidi in od-

stranjevalci kisikovih radikalov (5, 9). Različne dializne metode omogočijo bolnikom preživetje tako, da vzdržujejo normalno sestavo in volumen telesnih tekočin in so prehodno potrebne pri volumski obremenitvi, hudem elektrolitnem neravnovesju (hiperkaliemija) in drugih zapletih uremije (7). Zaenkrat ni dokazov, da bi zgodnja profilaktična dializa vplivala na boljši izhod ALO zaradi tubularne nekroze (9).

Rabdomioliza pri tekačih na dolge proge je v literaturi opisana (4, 10, 11). Ker pa z redno fizično aktivnostjo vsak posameznik zase lahko doseže optimalno zaščito pred koronarnimi boleznimi (1, 12), je to vsekakor zadosten razlog, da zlasti zdravniki spodbujamo ljudi k takim aktivnostim. Za doseganje koristnega učinka mora biti fizična ali športna aktivnost redna in dolgotrajna. 3- do 5-krat tedensko naj bi bili dejavni tako in v takšni meri, da bi porabili 500 do 2000 kcal/teden (13). To ustreza teku s hitrostjo približno 9 km/uro na razdaljah od 8 do 30 km. Z aerobnimi aktivnostmi podobne intenzitete in trajanja je seveda koristen učinek podoben. Intenzivnejša vadba, s katero sicer porabimo več kalorij, tveganja za razvoj koronarne bolezni dodatno ne zmanjša več (14), pač pa se poveča možnost nastanka tudi takih zapletov, kot sem ga predstavljal.

Literatura

1. Curfman GD. The health benefits of exercise – A critical reappraisal. *N Engl J Med* 1993; 328: 574-5.
2. Malej A. Toplotne poškodbe pri rekreativnih tekačih. *Zdrav Vestn* 1984; 53: 505-8.
3. Better OS, Stein JH. Early Management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 825-9.
4. Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Seminars in Nephrology* 1981; 1: 75-86.
5. Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1417-22.
6. Andreucci VE. Myoglobinuria and acute renal failure. In: Andreucci VE ed. *Acute renal failure. Pathophysiology, prevention, and treatment.* Boston: Martinus Nijhoff Publishing, 1984: 251-70.
7. Ponikvar R, Kandus A. Zdravljenje akutne odpovedi ledvic. *Med Razgl* 1988; 27: Suppl 1: 51-60.
8. Andreucci VE. Pathophysiology of ischemic/toxic acute renal failure. In: Andreucci VE ed. *Acute renal failure. Pathophysiology, prevention, and treatment.* Boston: Martinus Nijhoff Publishing, 1984: 1-50.
9. Liebenthal N, Levinsky NG. Treatment of acute tubular necrosis. *Seminars in Nephrology* 1990; 10: 571-83.
10. Goldsmith HJ. Acute renal failure after a marathon run. *Lancet* 1984; 1: 278-8.
11. Hart L, Eiger BP, Shimizu AG, Tandan PJ, Sutton JR. Exertional heat stroke: the runner's nemesis. *CMA Journal* 1980; 122: 1144-50.
12. Chandrashekar Y, Anand IS. Exercise as a coronary protective factor. *Am Heart J* 1991; 122: 1723-35.
13. Leon AS. Physical Activity Level and CHD. Analysis of epidemiologic and supporting studies. *Med Clin N Am* 1985; 69: 3-20.
14. Heitkamp HC, Rocker K, Horstmann T, Dickhuth HH. Sport und Prevention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Internist* 1992; 33: 130-5.

Pismo uredništvu/Letter to the editor

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ILEUSA PO OBSEVANJU

Marko Snoj

Prispelo in sprejeto 1993-06-09, ZDRAV VESTN 1994; 63: 103-3

Uvod

Incidenca rakavih bolezni narašča iz leta v leto (1). Tako narašča število bolnikov, ki so se ozdravili raka, čedalje več pa je takih, pri katerih se navkljub najmodernejšim pristopom pri zdravljenju razvijejo zapleti zdravljenja. Eden najpogostejših zapletov je nastanek ileusa po obsevanju. Ker gre za nujno kirurško stanje, ki ga je treba zdraviti po načelih, ki so nekoliko različna od tistih pri ostalih oblikah zapore črevesja, bom poskušal ta načela opisati in utemeljiti.

Za zdravljenje različnih oblik rakavih bolezni v področju medenice in trebuha uporabljamo tudi obsevanje. Najpogosteje uporabljamo zlasti elektrone in žarke gama, ki jih lahko uporabljamo za zdravljenje v neposredni bližini (brahiradioterapija) ali kot zdravljenje iz oddaljenega vira sevanja (teloradioterapija). Oba načina aplikacije imata poleg uničevalnega učinka na rakave celice tudi stranske neželene učinke na zdravo tkivo, v področju trebuha zlasti črevo. Posledice na tem organu se kažejo kot zgodnje in kasne. Akutni radiacijski enteritis je pri modernem obsevalnem zdravljenju blag in prehodni, bolj nadležen je kronični. Kronični radiacijski enteritis se pojavlja zlasti pri bolnicah srednjih let, zdravljenih z obsevanjem zaradi ginekološkega raka (2), redkeje pri starejših moških, zdravljenih zaradi raka prostate (3), in pri mlajših moških zaradi zdravljenja malignih tumorjev testisa (4), nanj pa je treba misliti tudi pri bolnikih, ki se obsevajo zaradi raka debelega črevesa in danke. Poškodba je lahko lokalizirana kot ileitis, jejunitis ali proktitis, večkrat pa je kombinacija le-teh. Patološko anatomsko se odraža kot poškodba sluznice (ulceracije in fisure), kot generalizirana poškodba črevesne stene s poudarkom na submukozi ter poškodba žil, ki spominja na tisto pri aterosklerozi. Tako črevo je funkcionalno seveda močno okrnjeno. Lahko nastane tudi stenoza ter zlepljenje sosednjih vijug črevesja. Klinično se kronični radiacijski enteritis kaže kot malabsorpcija, krvavitev na blato ali melena ter kot ileus.

Zadnji zaplet predstavlja nujno kirurško stanje. Ker se načela zdravljenja ileusa po obsevanju razlikujejo od tistih, ki jih uporabljamo pri zdravljenju drugih oblik ileusa, je prav, da jih poudarimo posebej.

Osnovna vodila kirurškega zdravljenja

Sepso, malnutricijo ali elektrolitne motnje je treba zdraviti pred operacijo, če je le mogoče.

Pri izbiri mesta za laparotomijo se je treba izogibati koži, ki je očitno prizadeta z obsevanjem, ker je zaraščanje v takem področju bistveno slabše.

Izogibati se je treba ekstenzivni adhezioziji. Adhezije med vijugami črevesja nastajajo zaradi ishemičnih predelov, ki so posledica obsevanja. S tem, da prerežemo adhezije med vijugami, preprečimo vaskularizacijo sosednje, tako da ti deli črevesa kasneje lahko nekrotizirajo in perforirajo (5).

Če je le mogoče, ekscidiramo vse prizadeto črevo. Če tega ne moremo izvesti, potem moramo ekscidirati črevo vsaj na eni strani v zdravo. Anastomoze na obsevanem črevesu puščajo v visokem odstotku (tudi do 50%), če pa je vsaj en del črevesa zdrav, je ta odstotek bistveno nižji (do 7%) (6). Pri slednjem je bolj priporočljivo uporabljati enoslojno prekinjeno šivalno tehniko, ki manj ishemižira anastomotsko področje kot dvoslojna.

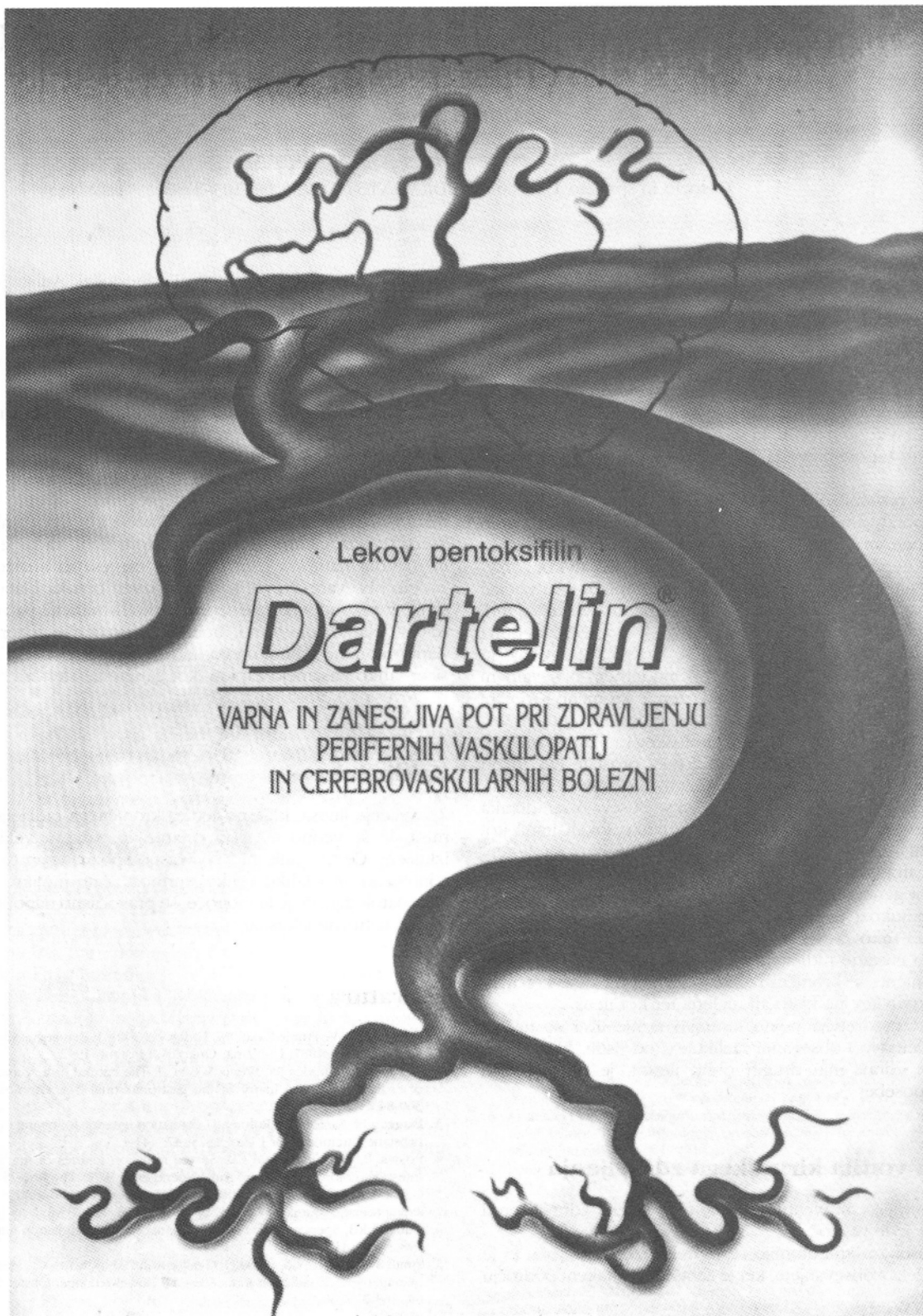
Treba se je izogibati obvodnim anastomozam, kadar je le mogoče, in narediti namesto tega resekcijo črevesa in anastomozo. Prizadeto obsevano črevo, ki ostane izven obtoka blata, lahko postane izvor pooperativne sepse, lahko fistulira ali pa zakrvavi (7). Kadar delamo kolostomo, mora biti mesto zanjo pozorno izbrano. Zanjo moramo izbrati črevo, ki je bilo izven obsevalnega polja, sicer lahko nastanejo zapleti, kot gangrena, stenoza ali krvavitev iz črevesa v kolostomi.

Zaključek

Zdravljenje ileusa, ki je posledica kroničnega radiacijskega enteritisa, je še vedno težavno dejanje, ki zahteva veliko osebnih izkušenj. Če to stanje ni pravočasno spoznano in tudi ustrezno zdravljeno, ima lahko veliko smrtnost. Zato menim, da je treba tako patologijo, če je le mogoče, še pravočasno napotiti h kirurgu, ki ima ustrezne izkušnje.

Literatura


1. Pompe-Kirn V, Primic-Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978-1987. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992.
2. De Cosse JJ, Rhodes RS, Wentz WB et al. The natural history and management of radiation induced injury of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1969; 170: 369-84.
3. Duggan FJ, Sanford EJ, Rohner TJ. Radiation enteritis following radiotherapy for prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1975; 47: 441-4.
4. Roswit B, Malsky JJ, Reid CB. Severe radiation injuries of the stomach, small intestine, colon and rectum. *Am J Roentgenol* 1972; 114: 460-75.
5. Galland RB, Spencer J. Spontaneous postoperative perforation of previously asymptomatic irradiated bowel. *Br J Surg* 1985; 72: 285-5.
6. Galland RB, Spencer J. The surgical management of radiation enteritis. *Surgery* 1986; 99: 133-8.
7. Smith ST, Seski JC, Copeland LJ, Gershenson DM, Edwards CL, Herson J. Surgical management of radiation-induced small bowel damage. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 563-7.



Lekov pentoksifilin

Dartelin[®]

VARNA IN ZANESLJIVA POT PRI ZDRAVLJENJU
PERIFERNIH VASKULOPATIJ
IN CEREBROVASKULARNIH BOLEZNI

 Lek tovarna farmacevtskih in
kemičnih izdelkov, d.d.
Ljubljana

Osebnosti

JUBILEJ

Letos se je upokojil prof. dr. Boris Klun, dolgoletni predstojnik Klinike za nevrokirurgijo. Ob slovesu s klinike je imel priložnostni govor, ki je – čeprav namenjen sodelavcem na kliniki – zbudil dovolj pozornosti. Mnogi so želeli povedano tudi prebrati, zato je uredništvo Zdravniškega vestnika želelo priložnostni govor ponatisniti in smo zato prosili prof. Kluna za rokopis, ki ga je ljubeznivo odstopil.

»Spoštovani gostje, drage kolegice in kolegi, dragi prijatelji! V svojih mladih letih si nisem nikoli predstavljal, da mi bo Usoda naklonila poklic, ki je tako vznemirljiv in poln izzivov. Možgani oz. živčni sistem, ta čudežni rezultat stvaritve in evolucije in največji, še neraziskan biološki projekt, predstavljajo najbolj zapleteno substanco, kar jih je v našem planetarnem sistemu. V sebi skrivajo človeški um, ki ga ni mogoče opredeliti in pojasniti ne z anatomijo ne z metabolizmom in ne z energijo. Človeški um, ki stoji izven prostora in časa, ki uporablja možgane in telo kot svoje orodje in nam omogoča, da se dvignemo nad samega sebe, da se zavedamo okolja, veselja in ne nazadnje tudi obstoja organa, iz katerega izhaja. Ta um je omogočil pred milijoni let, da je homo faber ali morda homo ludens odkril valj in kasneje kolo in to sprva počasno krivuljo človeškega uma in inovativnosti prignal v eksponentne razsežnosti.

Morda je tega samo kakšnih sto let, ko je zdravnik na obisku s svojo preprosto opremljeno torbico, toda opazovan in občudovan, lahko kaj malo pomagal bolniku samo z znanjem medicine. Kakšnih dvajset receptov, ki jih je prinesel s fakultete, je lahko uporabljal vse življenje in večina ni kaj prida pomagala. »Contra vim mortis non crescit herbula in hortis«, je bila priljubljena filozofija tistega časa. Morda pa so njegovi uspehi sloneli na tem, da je prinašal mnogo tolažbe in nekaj upanja.

Znani dunajski anatom Hyrtl – takrat med anatomijo in patologijo še ni bilo velikih razlik – je pred dobrimi sto leti svoja predavanja pogosto začel s stavkom »Die Herren Chirurgen und andere Laien glauben...«. To v tistih časih najbrž ni bila samo strupena šala, temveč nekaj, kar je bilo prav blizu resnici.

Takrat je medicina še premišljevala, ali je sploh mogoče, da se združita teoria in pragma. Slednja je bila umazano in zdravnika nevedno delo. In prav s to združljivostjo se je pričel tisti izjemni vzpon, ki ga z zadržanim dihom spremljamo danes.

Žal pa sta tako zdravnik kot bolnik v desetletjih tehničnih dosežkov prevečkrat ostrmela nad doseženim in tako pozabila drug na drugega. Pozornost zdravnika se je začela obračati od bolnika k boleznim ali pa samo k bolnemu organu.

Če sta se nekoč srečevala bolnik in zdravnik neposredno in iz oči v oči, prvi s svojim strahom pred boleznijo, bolečino in smrtjo ter svojim zaupanjem v zdravnika, drugi s svojim znanjem, pa tudi negotovostjo in strahom pred napako, na eni strani res homo patiens in na drugi medicus curans, je ta odnos postajal in ostal vedno manj osebni. Danes se vanj vrinja množica tujkov, od administrativnih do tehničnih, in žal smo se te brezosebne že navadili.

Danes ima zdravnik v svojih rokah strahovito mnogo orožij in samo od njegove moralne trdnosti bo odvisno, kako jih bo uporabil; za dobro ali zlo. Povzpel se je tako visoko, da skoraj lahko obuja mrtve, na drugi strani pa je iznašel številne načine, da uniči embrionalno življenje. Iznašel je cepivo in uspel iztrebiti nekatere ubijalske bolezni za vedno ter izumil strupe, s katerimi lahko uniči cela mesta. V epruveti ustvarja novo življenje in z genetskim inženiringom odloča, ali bo ustvaril angela ali bitje tipa Jekyll and Hyde.

Zavedajoč se, da kot Čarovnikov učenec »die ich rief die Geister« čedalje težje kroti duhove, kot skuša ustvariti okrog sebe ča-

rovniški ris, ki naj ga čuva pred tistim, kar je sicer sam ustvaril, kar pa čedalje težje obvladuje.

V prvi knjigi Geneze je napisano, »da je postavil Keruba z ognjenim mečem, da bi čuval pot k drevesu življenja«. Ali se nam ne kažeta prepovedani sad kot genetski inženiring, ognjeni meč pa kot zlorabljen moč atoma.

V razvoju odkritij, ki jih je sebi in prid in olajšanje dela ustvaril homo faber v svoji evoluciji, so se močno izravnale vse socialne razlike. Plodna tla za misionarje novih idej, ki so skušali omajati ali izničiti ustaljene vrednote, kot so marljivost, odgovornost, delo in etične norme. Delo naj bi bilo nekaj nepotrebne in morečega, zabava – čim bolj plehka – pa kot nekaj najpomembnejšega. Avtoriteto je bilo treba odpraviti na vseh ravneh. To miselnost vsrka otrok danes že v otroškem vrtcu, ko ga nihče ne ustavi, kadar ne uboga in razbija igrače. Še več, nihče mu niti ne pove, da je nepravilno, kar dela. Kasnejše nasilje sledi iz tega.

Ni dvoma, da je vsaka nova, mlada generacija začutila potrebo in željo, da spremeni svet, v katerem se je rodila. Ta želja je razumljiva, saj nihče od nas ne bi hotel živeti v stanovanju, v katerem ne bi smel prestaviti nobenega kosa pohištva ali obesiti slik po svoji želji. To preverjanje moči med sinovi in očeti, mladimi in oblastjo je psihološki fenomen, ki ga je treba razumeti in sprejeti. Družba, ki tega ne more, je zrela za reforme ali morda za revolucijo. Ta proces, ki je tekkel po nekaterih zakonih precej enakomerno skozi stoletja, pa je moderna tehnokracija, ki je človeka podredila stroju in ki lahko prek tako imenovanih javnih občil obvladuje in manipulira s človeškim mišljenjem do zastrašujočih oblik, poskuša (in to uspešno) ta pozitivni proces popolnoma spremeniti. Končni rezultat tega ne bodo zadovoljstvo, temveč frustracija, zdlgočasnost in brezperspektivnost. Spomnimo se na Bonjour tristesse, La Noia in Magic Afternoon.

Prvih 10 ali 15 let svojega dela v nevrokirurgiji bi lahko označil kot mehanistično ali morda tehnično obrtniško izpopolnjevanje. Tako sem razmeroma pozno ugotovil, da nevrokirurgija ni le poklic, temveč da je način življenja. Spoznal sem, da vsakdanje soočanje s skrajnimi možnostmi človeške eksistence, v boju med bolnikovim egom in silami, ki jih slabo poznamo, morda metafizičnimi, ob trdni odločenosti reševati življenja, v bitki, ki traja podnevi in ponoči in ne glede na materialno uspešnost, dela nevrokirurgijo kot poseben način življenja, kot nezno breme in kot trajno fascinacijo.

Takrat sem tudi pričel razmišljati o stvareh, ki jih do takrat nisem niti opazil niti me niso zanimale. Pri tem sem se veliko naučil od svojih bolnikov in samo žal mi je, da sem do nekaterih spoznanj prišel prekasno.

Najprej sem spoznal, da je bolnik več kot samo njegova bolezen. Dalje, da bolezen ne zajema samo nekega organa, več organov, ali celo ves organizem, temveč istočasno tudi dušo, in da ta dva nerazdružljiva dela človeškega individuuma v boleznih trpita skupaj.

Naučil sem se, da je bolnik, oblečen v bolniško raševino, večkrat povsem nebogljen in v povsem podrejenem položaju pred vzvišenim statusom zdravnika. Kako licemersko je vprašati bolnika, kako mu gre, ko stojiš, poln zmagooslavja po uspešno opravljeni operaciji, popolnoma zdrav, brez bolečin in v pokončnem položaju pred nekom, ki se je ravno prebudil iz anestezije, in ki leži pred teboj, navadno nag in ima nedvomno bolečine.

Kasno sem tudi spoznal, da ima tudi tisti najbednejši in najrevnejši nekoga, ki ga ima rad.

In prav nazadnje sem se naučil, da je treba vsakemu bolniku, pa naj ima še tako brezupno bolezen, pustiti neko upanje, četudi še tako majhno.

Veliko veselje sem imel s predavanji študentom medicine. V skoraj dveh desetletjih se je skozi predavalnice in seminarje ter vaje zvrstilo kar lepo število generacij. Prijetno zadoščenje pomeni, ko me kdo, o katerem se mi zdi, da ga nisem še nikoli videl, ustavi in reče, da se mojih predavanj še in rad spominja. Ankete študentov so vsako leto potrjevale, da so bila predavanja morda tudi koristna, vsekakor pa dovolj privlačna in duhovita. Žal pa je

bilo to tudi edino zadoščenje, kajti s strani Medicinske fakultete sem dobil samo enkrat, že pred davnimi leti, ciklostirani listek brez podpisa z zahvalo za seminarje in predavanja končanih semestrov. Rad obujam spomine na tiste čase, ko je na kliniki skoraj istočasno začela delati skupina mladih zdravnikov, ki jih je bilo veselje uvajati v skrivnosti nevrokirurgije. Takrat so bili prepričani, da je ni stvari, ki je ne znam, kasneje so mislili, da ne znam sploh ničesar in zadnja leta se čudijo, da sem se med tem kar precej naučil. Ko sem postal predstojnik klinike, smo delali silno skromno. Začeli smo skoraj na ničli. Vse, kar smo imeli, so bili sposobni in zagnani sodelavci. Preselili smo se v novo poslopje z za tedanje čase razkošno opremo in bili smo tako rekoč katapultirani iz 19. v 21. stoletje. Ogromno dela in velikansko navdušenje vseh je bilo potrebno, da smo v razmeroma kratkem času postavili kliniko na kar vidno mesto, pa naj gledamo nanjo s tega ali onega zornega kota.

Velikansko pomoč sem imel, ne samo takrat, ko sem bil odgovoren za delo na kliniki, temveč prej in kasneje s strani naših sester. Mislim, da so se na kliniki zbrale vedno res samo najboljše in občudoval sem jih, kako so sploh premagovale te neverjetne psihične in fizične obremenitve. Zdravnik se namreč vedno lahko umakne pred bolnikom, sestra pa je praktično ves čas ob njem. Zdravnika ni povsem enostavno poklicati vsak hip, sestro pa lahko vedno, ponoči in podnevi. Spraševal sem se, od kod jemljejo neizčrpen vir telesne in emocionalne energije, da se posvečajo bolnikom. In resnično hudo mi je bilo včasih za povsem mlade sestre, ki so se navadno v prvi službi srečale s tako resnim življenjem. Tiste, ki so odšle od nas, pa so se rade vračale in mislim, da z lepimi spomini.

Operacije v nevrokirurgiji so praviloma dolge, vedno naporene, ne samo psihično, temveč tudi fizično. Nikjer se napaka ne pokaže v tako katastrofalni obliki kot prav pri kirurgiji živčevja. In v nobeni drugi stroki ni zadoščanje tako veliko kot v tej. Zelo rad sem delal v operacijskih prostorih. Ozračje je naelektreno z neko pozitivno energijo. Opazno napetost pomirja monotono piskanje monitorjev in monologi anestezije. Za inštrumentarke sem vedno trdil, da so narejene iz najbolj odporne substance, kar jo pozna človeštvo. Strelodov, ki enako dobro odbija slabo ali dobro voljo kirurga, ki pač potrebuje nekoga, na katerega se lahko jezi. Vendar pa, kje so lepi časi mojih učiteljev, ko so inštrumentarke med operacijo še jokale. Težko je dovolj ceniti to naporno in natančno delo, ki pa ostane na koncu povsem anonimno, in ko zdrav bolnik zapušča kliniko, ne ve o tem ničesar.

In tako je minilo 40 let. Doba, ki je tako dolga, da nekateri v tem avditoriju še niso bili rojeni, ki pa je vendar minila zelo hitro. Mislim, da so bili včasih dolgi dnevi, leta pa so tekla naglo. Ne bi bilo resnično, če bi trdil, da mi je ob odhodu vseeno. Ni povsem lahko prekiniti z nečim, kar si počel skoraj vse življenje, zlasti če se nisi naučil ničesar drugega. Mislim, da mi bo omemba nevrokirurgije kot stroke v naslednjih letih še vedno povišala pulz.

Na koncu bi najbrž moral povedati mnogo besed zahvale vsem tistim, od učiteljev pa do zadnjega sodelavca, ki so mi omogočili, da sem postal uspešen v poklicu. Naj velja to nekako počez in za vse, čeprav zelo iskreno. Bojim se namreč, da bom na mnoge pozabil, če bom prišel z naštevanjem.

Prav na koncu bi rad povedal nekaj misli, ki so se nakopičile v zadnjih letih. Posebno o poslanstvu zdravnika, o kirurgiji in o etičnih problemih.

Povedal bom, kaj me veseli:

– Predvsem to, da ima bolnik z boleznijo živčevja, ki zahteva operativni poseg, neizmerno boljše možnosti, da ozdravi, in da zdravnik ni več tako strašno nemočen pred boleznijo, kot je bil nekoč.

– Da je nevrokirurgija, nekoč neke vrste medicinska Pepelka, naredila neslutni razvoj, ki se še nadaljuje, in ki mu v perspektivi ni videti konca.

– Da sem preživel leta svojega medicinskega dela v obdobju, ki po razvoju nima primere v zgodovini.

– Da smo mednarodno res dobro uveljavljeni.

– Da zaključujem svojo poklicno pot kot – upam – uspešen zdravnik.

Kaj me skrbi:

– Da se zmanjšuje vrednost etičnih in deontoloških vrednot obenem z delovnim elanom in disciplino.

– Da se izgublja »esprit de corps«, in da stopajo v ospredje osebne koristi.

– Da se zdravnik neredko odloča za posege, ki so dvomljivi, nepreizkušeni ali slabo indicirani, bodisi da se je premalo poglobil v bolnikovo bolezen, in celo zaradi lastne koristi. Grozljivo je, če bolnik gleda v zdravniku boga, on pa v njem morskega prašička.

– Da se zmanjšujejo tako finančne možnosti za raziskovalno delo kot tudi zanimanje zanj.

– Da postaja bolnik čedalje bolj privesek, včasih že nepotreben in moteč, naših nadvse imenitnih aparaturov.

Naj končam. Medicina je v službi človeka, pa naj zveni to še tako obrabljeno in patetično. Bodočnost je v razumevanju tega poslanstva, v toleranci, v neprestanem ocenjevanju in tehtanju samega sebe in v ponižnem strmenju pred lastno majhnostjo in mogočnostjo narave. To, kar je pred več kot 900 leti rekel znameniti židovsko-arabski zdravnik Mojzes Maimonides v svoji molitvi: »Ne daj, da bi mislil, da znam vse«, je danes enako aktualno kot takrat.«

Strokovna srečanja

POROČILO O 3. EVROPSKEM KONGRESU ZA PREUČEVANJE IN PREPREČEVANJE SMRTI DOJENČKOV (ESPID)

Oxford, Anglija, avgusta 1993

David Neubauer

3. Evropski kongres (po ustanovitvenem v Rouenu in 2. v Lübecku) je potekal v čudovitem študijskem ozračju Oxforda in v eni najstarejših zgradb (Examination Schools of University of Oxford), kjer v velikih dvoranah že stoletja diplomiranci oxfordske univerze opravljajo zaključne izpite. Človek se počuti kar nekam majhnega, ko vstopi v te velike dvorane, kjer krasijo stene portreti najpomembnejših mož različnih vej znanosti, ki so svojo znanstveno-raziskovalno pot začeli prav v Oxfordu. Majhna podstrešna sobica v Queens Collegeu, ki je postala moj dom za teh nekaj kongresnih dni, je prav gotovo čuvala v svoji notranjosti številne srečne in manj srečne dogodke tistih, ki so v njej prebivali pred mano.

Namen kongresa je vsakoletna predstavitev najnovejših spoznanj na področju Sindroma nenadne nepričakovane smrti dojenčka (NNSD), pa tudi preučevanje drugih vzrokov smrti v dojenčkovem obdobju. Tako se tu zberejo poleg pediatrov tudi strokovnjaki drugih vej, zlasti s področja fiziologije, epidemiologije, farmakologije, psihologije, infekcijskih bolezni, patologije in metabolizma. Glavne teme letošnjega srečanja pa so bile:

- novosti v obravnavanju nedonošenčkov,
- metabolizem ploda in delovanje posteljice,
- prihodnost monitoriranja,
- zdravstveno varstvo dojenčkov,
- razvoj možganov,
- ogrožajoči dejavniki,
- svetovanje ob izgubi sorojenca,
- okužbe v zgodnjem obdobju in
- novosti na področju sindroma NNSD.

Ob vabljenih predavateljih se je zvrstila še množica posterjev, ki jih je spremljala kratka ustna predstavitev z nekaj diapozitivi. Nedonošenček je še vedno subjekt številnih nevrofizioloških in kliničnih preučevanj.

Skupina iz Nemčije je preučevala EEG aktivnost pri hudo bolnih nedonošenčkih, ki so potrebovali dolgotrajno umetno ventilacijo, in ugotovila, da se diskontinuirana EEG aktivnost pojavlja v ne-REM spanju pri nizkih gestacijskih starostih, medtem ko je supresija EEG aktivnosti pri zrelem novorojenčku lahko odraz obrambnega mehanizma na račun zmanjšane porabe kisika v možganih. To je lahko prehodnega značaja in na račun nezrelosti v prvem dnevu življenja, hiperventilacije, nestabilnega krvnega tlaka, uporabe surfaktanta ali pomirjeval. Dolgotrajna supresija EEG aktivnosti pa je verjetno škodljiva in ima za razvoj možganov daljnosežne posledice.

Francoski raziskovalci so s sočasno uporabo poligrafije in pH metrije ugotovili, da tudi pri nedonošenčkih obstaja možnost gastroezofagealnega refluksa kot vzroka za apnoične atake.

Skupina iz Heidelberga je na primeru 25 anemičnih nedonošenčkov prikazala, kako lahko transfuzija krvi značilno zmanjša število apnej, bradikardij in tahikardij.

Belgijska raziskovalna skupina je dokazala, da tudi pri nedonošenčku obstaja že povsem zrel vagalni refleksi, ki je v primerih pretirane vagotonije lahko vzrok hudi bradikardiji in apneji, odpraviti pa ga je mogoče z uporabo atropinskih zdravil.

Največ razpravljalcev pa je svojo pozornost namenilo zahirančkom. Tako je prof. Barker iz Southamptona z retrogradnimi podatki celo iz leta 1910 na 8000 odraslih moških ugotovil, da tisti, ki se rodijo z nizko porodno težo, v starosti značilno pogosteje umrejo zaradi bolezni koronark, imajo zvišane ravni holesterola, zvišani krvni tlak in diabetes. Trdil je, da se že rodimo z zvišano ravno holesterola v krvi, nizka teža in velika posteljica pa sta odraz tega in pomenita pomanjkljivo prehrano v drugem trimesečju gestacije.

O metabolizmu ploda in vlogi posteljice je potem govorilo še mnogo strokovnjakov iz tega področja, najbolj pa mi je v spominu ostalo predavanje prof. Laurinija iz Luzerna, ki je dokazal, da asfiksija ploda vpliva na fetoplacentno cirkulacijo in se odraža s povečanjem posteljice na 750 g, na nerojenem plodu pa povzroča gliozo, levkomalacijo in nenormalnosti kortikacije možganov. Pogoste so zlasti napake v migraciji in mielinizaciji možganov, kar bi lahko bilo tudi vzrok za NNSD v dojenčkovem obdobju, predvsem pa za številne, na videz nepojasnjene oblike cerebralnih paraliz v otroštvu. Podhranjenost ploda pa lahko vpliva tudi na druge organe (npr. pljuča), predvsem pa na metabolizem, kar se odraža v zmanjšani vsebnosti krvnega sladkorja in zvečanih vrednostih laktata ter ureje pri novorojenčku. Temu razglabljanju se je pridružil tudi prof. Visser iz Utrechta, ki je poudaril, da pogostnost cerebralne paralize spet narašča, tokrat ne zavoljo zapletov ob porodu, temveč zaradi prenatalnih dejavnikov. Porodna asfiksija naj bi bila vzrok le 10% cerebralne paralize, ostalo pa gre na račun dolgotrajne asfiksije ploda, večje pogostnosti dvojčkov (matere, ki rodijo, so v povprečju danes starejše in velikokrat uporabljajo nove tehnike spočetja) in kroničnih bolezni nosečnic.

Uvodno predavanje o prihodnosti monitoriranja je imel prof. New iz ZDA. Govoril je predvsem o spremembah, ki so se zgodile v letu 1993 in s katerimi se bomo neizogibno srečevali tudi v prihodnosti. Prva težava je v tem, da klinična stroka danes sledi tehnologiji in ni več njeno vodilo, posledica tega pa je, da je tehnologija »nasilnež«, ki povečuje stroške, medtem ko so si vsi proizvajalci na tržišču podobni, odločilni pa nista njihova zmogljivost in kakovost, temveč cena. Naštel je še »najdražja stanja«, od katerih se nekatera da preprečiti, če jih pravočasno odkrijemo (postnatalno asfiksijo, fenilketonurijo in kongenitalno hipotireozo), nekatera zdraviti (okvare sluha, zlatenico nedonošenčkov), nekatera pa so ozdravljiva le pogojno (nektrotizirajoči enterokolitis). Najdražja od vseh pa je verjetno nega nedonošenčkov, saj en nedonošenček v ZDA stane kar 240.000 USD. Kaj pa nam prinaša prihodnost? Leta 2000

bodo v splošni uporabi monitorji za stalno spremljanje možganskih funkcij in metabolizma, monitorji pa bodo v primerjavi z dosedanjimi za pol manjši, imeli bodo dvakratno zmogljivost in stali le 1/3 sedanje cene. Nebolnišnični monitoring bo narasel za 10-krat, v uporabi pa bodo monitorji za enkratno uporabo (le za enega bolnika), ki bodo »pametni«, saj se bodo učili iz izkušenj, razumeli več jezikov in se odzivali lokalnim potrebam.

O zdravstvenem varstvu dojenčkov in svetovanju sorojencem ob smrti dojenčka v družini je govorila predsednica angleškega Združenja za študij dojenčkove smrti dr. Chantlerjeva, ki je pokazala kopico brošur, katerih namen je seznaniti širšo javnost s problemom NNSD, možnostmi za preprečevanje tega sindroma in informacije staršem, stari staršem, sorojencem, sorodnikom in družinskim zdravnikom ob smrti dojenčka zaradi NNSD.

Psihiatrinja Linda Downey iz Anglije pa je prikazala, kakšni so psihični vplivi na otroke, ki so izgubili sorojenca ali enega od staršev. Po smrti se na zunaj nič ne spremeni, »mali mož« v duševni notranjosti pa ostane in počasi privede do kronične načetosti duha. Ob smrti enega od staršev se pri otrocih najpogosteje pojavijo somatizacija, depresivne bolezni, bojazni, umik iz družbe, agresivnost in šolska neuspešnost. Ob smrti sorojenca (starši izgubijo otroka, otrok pa izgubi sorojenca in svoje starše, kakršne je poznal do sedaj) pa se najpogosteje pojavijo motnje spanja, nočne more, nočno mokrenje, bojazen pred osamljenostjo in zaprtost vase. Najpomembnejši napotek zdravnikom, ki zdravijo hudo bolne otroke, pa je, da sorojencev ne smemo izločiti iz obiskov njihovega hudo bolnega ali umirajočega brata ali sestre, ker ob spoznavanju ugašajočega življenja kasneje lažje prebrodijo psihološke stiske.

O razvoju možganov je predaval prof. Evrard iz Bruslja, možne kvarne vplive na razvoj možganov pa je razdelil v tri obdobja:

- v prvem trimesečju nosečnosti nastanejo predvsem motnje migracije in okvare ob robu glije;

- v drugem trimesečju se pojavlja okvara, ki je najpogostejši vzrok za kasnejšo cerebralno paralizo: laminalna nekroza zaradi hipoksije in/ali infekcije;

- v zadnjem trimesečju pa se najpogosteje pojavljajo okvare zaradi nepravilne sinaptične stabilizacije.

V ta sklop predavanj je sodilo tudi razglabljanje prof. Lagercrantz iz Stockholma o motnjah nevrotansmitterjev v perinatalnem obdobju. Najprej je zanikal dolgo veljavno, a povsem zgrešeno teorijo iz leta 1968, da novorojenčki dobro prenašajo bolečine in zato redko potrebujejo sredstva za lajšanje bolečin. Ugotovil je, da manj kot 1/4 novorojenčkov dobi ustrezno anestezijo pri operacijah ligacije odprtega Botallovega voda, čeprav je to operacija na odprtem prsnem košu. Zaznavanje bolečine je odvisno od nociceptorjev, descendente inhibicije in senzoričnih niti v zadnjih rogovih. 15-tedenski plod ima popolnoma razvite vse te tri sisteme. Ugotovil je tudi, da nedonošenčki na stres odgovorijo z glukoneogenezo, donošni novorojenčki pa z glikogenolizo. To traja vse do dopolnjenega 2. meseca življenja. Odgovor na stres pri 3–6-mesečnem dojenčku pa je enak kot pri odraslih, torej je povečan ob okužbah ali operacijah. Iz tega je možno hipotetično sklepati, da imajo morda dojenčki, ki umrejo zaradi NNSD, slabši odziv na majhen stres, kot je npr. lažja okužba zgornjih dihal, ki je velikokrat neposredno pred nastopom smrti.

Ogrožajoči dejavniki za nastanek NNSD so lega na trebuhu, zakajeni prostori, previsoka temperatura okolja in lažje okužbe zgornjih dihal. Prof. McKenna iz Kalifornije je pokazal video posnetek polisomnograma matere in otroka v isti postelji in meni, da je to najzanesljivejši način sožitja med materjo in otrokom, ki zanesljivo preprečuje NNSD. To, da bi mati globoko zaspala in poležala svojega otroka, je povsem pretiran strah, saj je materin spanec zelo plitev. Spanje v isti postelji omogoča nemoteno dojenje »po naročilu« (mami se včasih zjutraj niti ne zaveda, da je otrok ponoči pil pri njenih prsih) in pogosto zbujanje otroka. Kadar se mati za hip zbudi oz. se pojavi paradokson spanje, se zbudi tudi otrok in obratno. Tak način medsebojnega »zbujanja« pa

preprečuje NNSD, saj vemo, da bi bila lahko odsotnost normalnega refleksa zbujanja eden od vzrokov za smrt.

O okužbah v zgodnjem obdobju je govorila prof. Gilbertova iz Londona, ki je poudarila, da so antenatalne okužbe spet pogostejše. Prenos okužbe iz matere na plod je stoodstoten v prvih osmih tednih nosečnosti, v 24. tednu pade le na 25%, nato pa se spet dvigne na 100% do 40. tedna nosečnosti. Okužba ploda oz. novorojenca pa je odvisna od različnih dejavnikov:

- pregrade posteljice,
- materinega imunskega odziva,
- številčnosti mikroorganizmov,
- prenosa materinih IgG prek posteljice in
- otrokovega imunskega sistema.

Kakšna pa je možnost preprečevanja okužb? Primarno je treba preprečiti možnost nastanka okužbe pri materi, sekundarno poskušati preprečiti prenos in terciarno preprečiti učinke in znamenja bolezni. Na sekundarni ravni obstajajo številni presejalni testi, pri katerih pa moramo ob senzitivnosti in specifičnosti testov upoštevati še:

- incidenco in prevalenco bolezni,
- stopnjo ogroženosti prenosa,
- naravo bolezni,
- možnost učinkovitega zdravljenja in
- razmerje strošek-korist.

Zakaj naj bi bila kajenje matere in višja temperatura ogrožajoča dejavnika za NNSD? Aktivno kajenje matere povečuje možnost, da je mati nosilka potencialno patogenih bakterij, pasivno izpostavljanje cigaretne dimu pa pri otrocih povzroča, da so kronični nosilci bolezni. Monociti so tisti, ki prenesejo bakterije čez krvnomožgansko pregrado. Bakterije se vežejo s CR-3 receptorjem in preživijo na površini monocita, ne da bi jih ta lahko ubil. Temperatura je pomembna zato, ker se toksin pri nizkih temperaturah ne more aktivirati.

V sklopu predavanj o novostih na področju sindroma NNSD smo nastopili tudi mi (Neubauer, Paro, Prodan) s člankom o periodičnem dihanju pri dojenčkih. Kar vroča debata se je razvila ob trditvi, da verjetno obstajata dva mehanizma za nastanek periodičnega dihanja:

- prvi je tisti, ki deluje prek centralnih kemoreceptorjev in se nanj da vplivati s ksantinskimi zdravili,
- drugi pa deluje prek kemoreceptorjev na periferiji in je neodvisen od učinkovitosti teofilina.

V kratkih 5-minutnih poročilih pa so se problema NNSD lotili tudi znani strokovnjaki iz tega področja iz različnih držav. Sadaf Farooqi iz Anglije je opozorila, da za razlike v incidenci NNSD niso odgovorne razlike v rasi, temveč dejavniki družinskega okolja, ki se pri rasah močno razlikujejo. Azijske matere ne kadijo, otroke dajo spat na hrbet in otroci v glavnem spijo z materjo v isti postelji. Prof. Kahn iz Belgije je podal razloge za in proti monitoriranju dojenčkov v prvem letu starosti. Škoti so pokazali svoj preventivni program, ki je za polovico zmanjšal smrtnost zaradi NNSD. Nekaj podobnega so pokazali tudi avstrijski kolegi iz Gradca. Prof. Irgens z Norveške je trdil, da je najpomembnejši položaj v spanju, medtem ko je prof. Hunt iz ZDA trdil ravno nasprotno. Prof. Milerad iz Švice pa je dokazal, da imajo nedonošenčki, ki jih matere vsaj pol ure dnevno gole držijo na svoji koži, značilno večje vrednosti saturacije krvi s kisikom, manjši delni tlak ogljikovega dioksida in večjo bazalno temperaturo. Tudi taka »kengurujska nega« naj bi pripomogla k znižanju smrtnosti zaradi NNSD med nedonošenčki.

4. Kongres evropskega združenja za proučevanje in preprečevanje dojenčkove smrti bo potekal istočasno s 3. Mednarodno konferenco o NNSD v Stavangerju na Norveškem avgusta 1994.

Na koncu bi se rad zahvalil Uradu za žensko politiko pri Vladi Republike Slovenije, ki je v celoti kril stroške moje udeležbe na tem kongresu.

4. EVROPSKI SIMPOZIJ O PSORIAZI Trst, 16.–19. september 1993

Aleksej Kansky

Profesor C. Scarpa, predstojnik Dermatološke klinike Univerze v Trstu, je skupaj s sodelavci organiziral že 4. simpozij o psoriazi v Trstu. V strokovnem odboru (Scientific Board) je sodelovalo devet vplivnih evropskih dermatologov, ki so uspeli sestaviti zelo reprezentativen program. Pokroviteljstvo simpozija so prevzeli Italijansko društvo za dermatologijo in venerologijo (SIDEV), pokrajina Furlanija-Julijska Benečija ter Univerza v Trstu. Strokovni del simpozija se je odvijal v Kongresnem centru v pristanišču in je trajal v petek in soboto ves dan ter v nedeljo dopoldan. V takem kratkem poročilu ni mogoče zajeti vse tematike, ki je bila obravnavana, zato se bom omejil na predavanja, ki bi utegnili najbolj zanimati tako dermatologe kot tudi druge zdravnike.

V petek, 17. septembra, se mi je zdelo omembe vredno predvsem naslednje: Swanbeck in sod. so analizirali podatke o ožjih družinskih članih 10.000 psoriatikov. Našli so, da sta pri 2% le-teh imela psoriaro oba starša, v 34% le eden od staršev, medtem kotpri 64% ni bilo mogoče pri starših ugotoviti psoriarze. Avtorji so zaključili, da je pri psoriazi najverjetnejši recesivni način dedovanja in da je prevalenca psoriarze med ljudmi, starimi nad 50 let, v skandinavskih deželah nekako 5%. Več skupin avtorjev je govorilo o vlogi limfokinov pri nastanku psoriatičnih sprememb. Poročali so o zapažanju, da so supernatanti pripravljeni iz limfocitov, dobljenih v psoriatičnih eflorescencah, pospeševali ekspresijo molekul MHC II. razreda ter adhezijskih molekul. V ekstraktih psoriatičnega stratum corneum so dokazali aktivnost faktorja tumorske nekroze (TNF alfa) ter zvišano število receptorjev za ta faktor. Drugi, kot npr. Tigelonova in sod., v serumu bolnikov s psoriaro niso mogli dokazati pomembnega povišanja interferona in TNF alfa. Precej je bilo govora tudi o adhezijskih molekulah. Amelio in sod. so poročali, da število ICAM v serumu bolnikov s psoriaro korelira s težo klinične slike, Das in sod. pa so našli povišano število adhezijskih receptorjev na endotelnih celicah v spremenjeni in nespremenjeni psoriatični koži.

Uvodni referat o terapiji psoriarze je imel profesor L. Dubertret, predstojnik dermatološke klinike Hôpital Saint Louis iz Pariza; med drugim je opozoril, da so skoraj vse oblike systemskega zdravljenja psoriarze dolgoročno gledano za organizem škodljive, ugodneje je, če se aplicirajo občasno in izmenično. Podobno velja tudi za nekatere oblike lokalnega zdravljenja. Posebej je poudaril, da tako PUVA kot tudi SUP, ki sta metodi zdravljenja psoriarze z ultravijolično svetlobo, povečujeta verjetnost pojavljanja malignih tumorjev kože. Zdi se, da predstavlja napredek v lokalnem zdravljenju psoriarze uvedba mazil z 1,24 dihidroksi vitaminom D₃ z oznako calcipotriol (CPT, Daivonex, Psorcutan). Podatki kažejo, da se CPT po resorpciji skozi kožo veže na neki alfa 2 globulin, ki se nato spoji v celicah z receptorjem za vitamin D₃. Ugotovljeno je, da so taki receptorji v keratinocitih, monocitih, makrofagih ter aktiviranih limfocitih T. Tako nastali kompleks vpliva na določene odseke DNA tako, da se upočasni nastajanje m-RNA. Klinični poskusi so pri velikem številu preiskovancev pokazali, da ima mazilo calcipotriol enak ali boljši učinek kot mazila z betametazon valeratom, betametazon dipropionatom in salicilno kislino ozioroma mazila z ditranolom. Učinkovito je bilo tudi kombinirano zdravljenje s calcipotriol mazilom ter UV svetlobo bodisi po metodi PUVA ali SUP. Pri aplikaciji 50 µg/g CPT v skupni količini 100 g tedensko ni prišlo do pojavov hipervitaminoze D, za katero je značilna povečana resorpcija in izločanje kalcija v urin, pač pa so na mestih aplikacije včasih opazili iritacijo kože 2–4 tedne po začetku aplikacije.

V soboto, 18., so bila na sporedu predavanja o psihosomatskih in nevroloških vidikih psoriarze ter o artropatski psoriazi. Iz izvajanj več skupin avtorjev je bilo mogoče povzeti, da predstavlja ta oblika psoriarze v Italiji, pa tudi drugod precejšen problem. Tu velja

omeniti tudi poster kolegov iz Osijeka in Zagreba (nekdanjih sodelavcev podpisane), ki so ugotovili pri bolnikih s psorazio psoriatični artritis v Osijeku pri 9,8%, v Zagrebu pa pri 7,23%. Do različnih mnenj je prišlo pri oceni indikacij za zdravljenje s ciklosporinom A. Medtem ko nekateri menijo, da aplikacija v dnevni odmerku 2,5 mg ne bi bila škodljiva, pa drugi le opozarjajo na previdnost, saj tudi pri tako nizkih odmerkih pride čez čas lahko do zmanjšane glomerularne filtracije, do hipertenzije in pogostejših pojavov malignomov. Vsi so se strinjali, da je ciklosporin A indiciran pri težjih oblikah psoriatičnega artritisa. V nedeljo zjutraj je bila med drugim učna delavnica (workshop) namenjena problematiki retinoidov, precej pozornosti je bilo namenjeno aciteretinu (neotigasonu) ter primerjavi z etretinatom (Tigasonom). Etretinat je zaradi vgrajene kislinke skupine 50-krat bolj polaren kot etretinat, zato se hitreje izloča in se ne kumulira v podkožnem maščevju, manj vpliva na povišanje holesterola, povzroča pa več stranskih učinkov na kosteh. Po mnenju Dubberteta je pri enih bolnikih bolj učinkovit etretinat, pri drugih pa acitretin, kar je težko vnaprej predvideti. Isti avtor svetuje, da se prične zdraviti z nizkim odmerkom in da naj se odmerek retinoida pri zdravljenju psorizae nato polagoma stopnjuje. Drugi so priporočali zdravljenje s 35–50 mg acitretina dnevno, učinkovito je bilo tudi kombinirano zdravljenje z acitretinom in UV svetlobo. Omenjeno je bilo tudi neprijetno dejstvo, da so v plazmi ter tudi v podkožnem maščevju bolnikov, ki so jemali acitretin, dokazali manjše količine etretinata, kar opozarja na previdnost pri zdravljenju žensk v rodni obdobju zaradi možnega teratogenega učinka.

Skupno se je udeležilo simpozija okoli 230 strokovnjakov, največ seveda iz Italije, precej pa je bilo tudi uglednih francoskih, angleških, danskih in nizozemskih dermatologov, manj, kot bi pričakovali, jih je bilo iz Avstrije in Nemčije. Nekoliko nenavadno je bilo tudi, da razen dr. Voha in podpisanega kljub bližini in dobrim sosedskim odnosom ni bilo nikogar iz Slovenije. Od družabnih dogodkov bi omenil izlete v okolico Trsta in na Kras ter koncert solistov tržaške Glasbene akademije v mali starinski cerkvi svetega Silvestra.

Zanimivo je vedeti

NOVIMA KNJIGAMA PRIM. VULIKIČA NA POT

Zvonka Zupanič-Slavc

Vse dobre knjige so si podobne in so bolj resnične, kot če bi se stvari res zgodile.

E. Hemingway

Vsako novo delo, ki ugleda luč sveta, je kot zvezdni utrinek, ki razsvetli tudi jasno nebo, kot seme, ki vzklije in mu bo dano živeti, kot rojstvo, spremljano z rojenicami in sojenicami, ki bodo novorojenemu namenile, upajmo, predvsem dobro.

Tako smo se razveselili na dan pred godom sv. Martina – še med barvami in toni tople jeseni – predstavitev dveh leposlovnih del prim. dr. Velimirja Vulikiča, upokojenega zobozdravnika iz Domžal. Njegova dosedanja dela V zrcalu Račnega potoka, Pot njegove mladosti in V pajkovi mreži so avtorja že predstavile domačemu kulturnemu prostoru.

Prof. dr. Anton Dolenc je v svoji uvodni besedi ponovno – kot že tolikokrat doslej – na prepričljiv način združil poslanstvo zdravnika z njegovo močjo umetniškega izražanja in ujel aktualnost trenutka z mislijo, da se med galerijo zdravnikov nahajajo tudi Owni in Karadžići, ki so izdali zdravništvo.

Tudi drugi govornik, prim. dr. Mario Kocijančič, predsednik Znanstvenega društva za zgodovino zdravstvene kulture Slovenije, je v svojem nagovoru zbranim približal duha velikanov peresa doma in po svetu, ki so svoje zdravnike oblekli v odrešenike ali grobarje, jim začrtali pozitivne ali negativne značajске poteze.

Dramski igralec g. Aleksander Valič je ponesel v življenje obe novi deli s prebiranjem odlomkov; za dodatek pa je prav tako posegel po zdravniku literatu Magajni in v zabavljicah, obarvanih s kraškimi narečjem, napeljal navzoče, da so nasmejanih obrazov in veselih src dvignili kozarec rujnega na zdravje avtorju.

Senator s Sv. Trojice

Tokrat se nam primarij Vulikič predstavlja z dvema novima knjigama: Senator s Sv. Trojice in Beg iz pekla. Pisu so prišepnili, da je v Moravški dolini živel znameniti Slovenec dr. Valentin Rožič, politik, publicist in tudi sicer ugleden mož slovenske domovine, o katerem pa žal premalo vemo. S skrbnim zbiranjem podatkov med še živečimi potomci, dokumentov in gradiva, shranjenega v glavnem v NUK-u, se je prikopal do obsežnega gradiva. Z nadaljnjim študijem narodnega blaga, etnologije, preučevanjem lokalne tradicije in zagotovo tudi s prebiranjem slovenskih literarnih klasikov od Cankarja do Župančiča, Jurčiča, Kersnika itd. je fabulo postavil na avtentičen način v čas na prelomu tega stoletja in v njegova prva desetletja, ko je Ljubljana dobila univerzo, novo bolnišnico, elektriko, vodovod, hotel Union, ko so se na ulicah pojavili prvi avtomobili in tramvaj in ko je slovenščina začela spet pridobivati na svoji veljavi. Avtor je imenitno ujel duha tedanjega časa z vsemi pomembnimi, včasih že skoraj stereotipnimi momenti, kot je odločitev kmeta, da vpiše enega izmed otrok na študij bogoslovja, kjer je nesrečen, se proti volji staršev prepíše drugam, uspe in počasi leze po družbeni lestevici navzgor do privilegiranih slojev, kjer se počasi tudi konča njegova beda. Moment tragične izgube ljubljene in sledečega neplodnega zakona z drugo žensko prav tako sodi v kontekst cankarjanske patetike.

Vsesplošna revščina, predvsem kmetova, je v tedanjem času otroke tega stanu med nemškimi in nemškutarskimi sošolci pogosto postavljala v ponižujoče situacije. Vendar je hrepenenje po boljšem življenju dr. Rožiču pomagalo priti do diplome na graški Filozofski fakulteti in kasneje tudi do doktorata. Postal je tajnik Slovenske ljudske stranke, nato pa glavni urednik Mohorjeve družbe v Celovcu. Po koncu 1. svetovne vojne je s številnimi zavednimi izobraženci svojega rodu moral zapustiti Avstrijo in v Ljubljani postal predavatelj na Srednji tehniški šoli, kasneje pa občinski svetnik. Slaba sreča na državnih volitvah 1931 ga ni zlomila, leto za tem pa ga je kralj kot člana režimske Živkovičeve stranke, kjer je hotel koristiti slovenskemu narodu, imenoval za senatorja. Tragični in nepojasneni konec daje slutiti, da je imel dr. Rožič okrog sebe tudi veliko zavistnežev in nasprotnikov.

Akademski slikar Jože Tönig je knjigo opremil z dopadljivimi risbami. Lik dr. Valentina Rožiča je bil iztrgan pozabi. Pisec je slovenski kulturni prostor obogatil s predstavivjo domačega politika, ki je pomagal Slovincem utirati pot k njihovi neodvisnosti.

Beg iz pekla

Drugo delo nazorno in nevsiljivo opisuje medčloveške odnose v nekem vojaškem zdravstvenem zavodu odprtega tipa, odnose med zdravniškim osebjem, višjimi in nižjimi častniki, zdravniki in medicinskimi sestrami, med nadrejenimi in podrejenimi, med vojaškim osebjem in civilnimi bolniki. Za imenitno fasado stavbe vojaške ustanove poteka v zakulisju neusmiljen boj zdravnika dr. Boža Jukiča s togo vojaško birokracijo, ki jo predstavljajo nekateri visoki častniki in šefi v povezavi s partijsko organizacijo in obveščevalno službo nekdanje jugoslovanske armade. Omenjeni junak pripovedi, znanstveni raziskovalec in neutrujen delavec na svojem področju, strmeč po vrhunski strokovnosti, si prizadeva,

da bi njegovemu načinu dela sledil ves kolektiv, naleti pa na nepremostljive ovire. Nastavljajo mu jih stremuški, zahrbtni, neustvarjalni kolegi, ki mu zavidajo njegove uspehe na znanstvenem področju in v njegovih praktični dejavnosti. Sovražijo ga in si prizadevajo, da bi ga spodeneli pri njegovem strokovnem in poklicnem delu. V okoliščinah nekdanjih razmer v vojski, tudi v njenih zdravstvenih ustanovah, ki so med prebivalstvom po zaslugi prizadevnega in poštenega medicinskega osebja sicer sloveli po svoji strokovnosti in urejenosti, dr. Jukić ne more uspeti, po mnogih letih boja se mora umakniti iz poklica in ustanove, ki se je za njen sloves boril, z njo in za njo tudi živel, pravi v recenziji pisatelj Cveto Zagorski.

Beg iz pekla razkriva doslej neznano, pred javnostjo skrivano delovanje častniške mafije v neki zdravniški ustanovi, podrejeni »višjim interesom« avtokratske države, in v tem smislu prispeva v slovensko leposlovje novo tematiko. Pripoved poleg tega posega v zasebna življenja njenih junakov in nejunakov, ko nam slika njihovo intimo, njihova srečna in nesrečna družinska razmerja ter svetle plati njihovih življenj, njihove sanje, tveganja, zmage in poraze, skratka njihove usode, to pa brez moraliziranja nesentimentalno, ne črno-belo, marveč realistično, vendar prizadeto in prepričljivo.

Pisatelj Ivan Sivec meni, da se lik dr. Boža Jukića močno približuje avtobiografski podobi pisca.

Obe knjigi toplo priporočam v branje.

Podlistek

ČUDEŽI V MEDICINI

Herbert Zaveršnik

Kaj je pravzaprav čudež? Nekateri menijo, da so to nadnaravne sile, ki vodijo človeška bitja, drugi pa, da so to pojavi, ki jih ni mogoče razložiti z doslej znanimi spoznanji.

Ti čudeži so in bodo tudi v bodoče zelo redki, in ker sem nekatere v petdesetih letih svoje zdravniške prakse tudi doživel, bom štiri med njimi opisal.

Prvi tak čudež se mi je zgodil kmalu po l. 1955, ko sem se vrnil s študija v Angliji in uspel ustanoviti prvi gastroenterološki oddelek v Sloveniji. Ljubljana, Zagreb in Beograd so sicer imeli svoje gastroenterologe, vendar brez svojega oddelka. Naš oddelek je imel res samo 50 postelj, sprejemali pa smo samo bolnike, ki so res spadali v naš resor.

Nekega dopoldneva so z rešilcem pripeljali bolnika v globoki nezavesti, rjavorumenega, hropečega, bruhal je kri, tudi blato je bilo smolasto črno, koža pa posejana s podkožnimi krvavitvami. Od njegove žene smo izvedeli, da je zbolel iznenada, postal zmeden in dremav, temu pa se je hitro pridružila še zlatenica in nezavest. Kasneje smo zvedeli, da je bil to T. K. (imenovali ga bomo odslej »naš Tone«), težaški delavec, ki je dve leti partizanal v Zidanškovi brigadi. Vsi njegovi soborci so ga imeli radi, ker je bil šaljivec in se ga je zato prijelo ime »brigadni Švejk«. Po osvoboditvi ni za svoje sodelovanje prejel nikakršne pohvale ali priznanja. Nadaljeval je svoje prejšnje težaško delo v zadrugi, prinašal tovore, težke tudi po 50 kilogramov. Bile so to vreče, polne umetnih gnojil. Tu in tam je rad spil tudi kak kozarček. Kadar so s kombijem razvažali gnojila, je vse natovoril na avto, potem pa na ramenih znosil v prodajalno. Uslužbenke so mu bile hvaležne, da jim je olajšal težko delo in so se mu vedno oddolžile s kozarcem dobre slivovke.

Tako nezavestnega so torej pripeljali na naš oddelek. Laboratorijske preiskave so pokazale, da gre za hudo okvaro jeter. Take primere smo opazovali pri zastrupljenih z zeleno mušnico, kar je bilo navadno smrtno. Domnevali smo, da gre za zastrupitev s fosfornimi gnojili, ki jih je pri svojem poslu vdihaval in jih pridno

zalival s slivovko. Prepričani smo bili, da je bolnik izgubljen, nismo pa še obupali in smo ukrenili vse, da bi ga rešili.

Ker pa načel Tone tudi drugi in peti dan ni umrl, ampak se mu je stanje začelo počasi celo izboljševati, je hkrati s tem raslo upanje, da ga bomo rešili. Pričela se mu je vračati zavest, krvavitve so prenehale in šesti dan je bil že pri polni zavesti. To nas je spodbodlo, da smo nanj gledali še z večjo skrbjo. Kmalu je lahko vstal in po šestih mesecih že postal kar nekakšen inventar tega oddelka. Pomagal je našemu strežniku Mihcu, prinašal bolnike in bil skratka odlična pomoč strežnemu osebjem. Nekega dne je, stoječ na visoki lestvi, menjaval žarnico, pa pride mimo šef interne dr. Rojnik, se ustavi in zakliče: »Pojdite z lestve, saj vam bodo jetra dol padla.« Tone pa se gladko odreže: »Nič hudega, saj jih boste vi prestregli.«

Po šestih mesecih bivanja na našem oddelku nas je zapustil, trdno prepričan, da sem mu predvsem jaz rešil življenje.

Predstavljen invalidski komisiji, je bil trajno invalidsko upokojen in seveda v zadrugi ni več delal. Kmalu po upokojitvi se nenadoma pojavi pri meni na domu z željo, da nam pomaga. Bili smo kar številna družina, sam sem bil vsak tretji dan dežurni in prav nam je bilo, da se nam je ponudil v pomoč. Vozil se je vsak dan iz Arje vasi v Celje, bil ob devetih že pri nas in ostal do 15. ali celo 17. ure. Kmalu je postal tako rekoč naš pravi »butler«. Kadar smo šli na dopust ali potovanje, je skrbel za hišo, psa ali celo otroke. Nikdar ni hotel kake nagrade ali kaj posebnega, le južinal je z nami. Ta povezanost se je prelevila v pravo prijateljstvo. Postal je »naš nepogrešljivi Tone«.

Tretje leto je dobil močan žolčni napad z zlatenico. Preiskave so pokazale, da ima žolčnik poln kamenja in da se mu je eden od kamnov zagozdil v glavnem zolčnem izvodu v dvanajstnik. Operacija je bila neizbežna, hkrati pa tudi tvegana, ali bodo že tako načeta jetra prenesla še operativni poseg? Pogovoril sem se s prijateljem prof. Žakljem, da bi ga poslal v Ljubljano, kjer bi bilo vse pripravljeno za poseg, predvidevajoč morebitne zaplete. Tako smo tvegali operativni poseg. Seveda smo se bali nenadnega poslabšanja jetrnega stanja ali srčnih zapletov. Operacija se je začela. Vse je teklo po programu. Ko pa je kirurg odprl trebuh, smo bili vsi presenečeni, kajti pogled na žolčnik in jetra je bil res nenavaden. Ves žolčnik je bil poln pravih kamnov, jeter pa v pravem pomenu besede sploh ni bilo, pač pa kakih sedem krompirjev, ki so bili razmeščeni ob ožilju in žolčevodu kakor banane. Takim jetrom pravijo »Kartoffelleber« ali krompirjeva jetra. To je potrdilo, da je imel mož res močen razpad jeter. Ko smo si malo opomogli ob presenečenju, je potekala operacija po načrtu, hitro in brez zapletov. Tone se je zbudil, bil je popolnoma prisoben in postoperativni potek je bil normalen. Deset dni za tem je bil Tone spet doma in čez dva tedna se je spet redno javil k nam v »službo«. Pozneje je bil zdrav. In kar je podobno čudežu, vsi jetrni testi so bili kasneje popolnoma normalni.

Moram pa povedati, da Tone od tistih dni ni poskusil niti kapljice alkohola, le kadil je še vedno. Ponovno smo ga pregledali, a bilo ni nikakršnih krtic, ni se pojavila voda, pa tudi znaki popuščanja se niso pojavili. Jetra so delovala popolnoma v redu, kar je seveda res pravi čudež. Kako je kri prišla skozi taka jetra in okoli njih, ne vem. Ironija usode je bila, da je mož živel še 23 let brez najmanjših težav. Pred dobrima dvema letoma ga je prvič zadela lahna možganska kap, kasneje pa še trikrat, zadnji je podlegel.

Svojo taščo in tasta sem vzljubil, kot da sta moja prava starša. Sedaj pa k stvari. Ne vem več natanko, kdaj je bilo, zdi se mi pa, da je bilo leta 1960. Dedu je imel namreč občasne težave v zgornjem delu trebuha in rentgensko so bili ugotovljeni žolčni kamni. Nekaj časa so bili napadi samo občasni, nekega dne pa so me poklicali iz Celja, naj hitro pridem, ker je deda hudo bolan in ima vročino. Prispel sem, otipal sem mu povečani žolčnik, kar je pomenilo, da so se mu kamni verjetno zagozdili v istmični del žolčnika, čemur je sledilo gnojno vnetje. Z rešilcem sem ga odpeljal na kirurgijo v Celje. Naslednjega dne je bila že opravljena operacija, ki je v celoti uspela. Žolčnik je bil v celoti odstranjen in izvodila sproščena. Toda tu se sedaj prične zaplet. Dedu je štiri dni zatem dobil visoko

vročino, močno je začel kašljati, pojavila se je pljučnica spodnjega desnega režnja. Dobival je sicer antibiotike, toda zaradi silovitega kašlja so mu popokali šivi in počasi je skozi razpoko izstopilo celotno ozko črevo. Na nov operativni poseg, da bi črevo umaknili nazaj v trebušno votlino in jo zašili, ni bilo niti misliti, kajti deda je bil veliko preslab. Temu pa se je pridružila še nenadna krvavitev iz želodca. Okrog petih zjutraj me je poklical dežurni kirurg in mi sporočil, naj pridem po svojega tasta, ki da je močno bruhal kri in je v globoki nezavesti. Skratka, moj deda je umiral, in če ga hočem pripeljati še živega v Črno, naj takoj pridem ponj. Res sem takoj odšel v bolnišnico in videl, da deda v resnici umira. Pulza skoraj ni bilo, tlak je bil pod 80, bolnik nezavesten, vsa čreva zunaj, pokrita s sterilno gazo. Rešilec ga je že čakal in s krvno transfuzijo vred smo ga prenesli v rešilni avto. Že doma sem vzel – obetal se je zelo vroč dan – iz hladilnika ledenomrzlo steklenico laškega piva. Komaj je rešilni avto potegnil, sem ugotovil, da kri ne teče več, kajti rešilni avtomobili so bili takrat prenizki in tako se je transfuzija ustavila. Deda je bil nezavesten, neprestano si je oblizoval ustnice, najbrž ga je silovito žejalo. Tedaj sem izvlekel kratko cevko, ki služi za dovod zraka, odprl steklenico piva, vtaknil en del v steklenico, drugi konec pa dedu v usta, in glej, deda je začel sesati pivo. Do Slovenj Gradca je spil vso steklenico ledeno mrzlega piva in kazalo je, da se je krvavitev ustavila. Takrat sem prvič tudi že začutil utrip. Še živega smo pripeljali v Črno. Hudo naporen pa je bil transport navzgor po strmih stopnicah v prvo nadstropje. Položili smo ga v spalnico, v sosednji jedilnici pa je bila zanj že pripravljena krsta. Komaj sem objokani tašči dopovedal, kako in kaj, in naročil, naj poskrbi za ledeno mrzlo laško pivo, kajti deda bo tako in tako umrl. Toda ni umrl ne tisti dan in tudi ne nadaljnja dva tedna. Prišel je k zavesti in kar naprej je zahteval mrzlo pivo. Zanimivo je, da mu je nekega dne tašča dala namesto laškega unionsko pivo. Toda, kakorkoli je bil slab, je unionsko pivo odklonil, hotel je samo laško pivo. V dveh tednih ni pojedel niti žlice juhe, pil je samo pivo in menim, da mu je to rešilo življenje. Teh pet steklenic laškega piva je verjetno preprečilo vnetje trebušne mreže. Stanje se mu je vidno izboljševalo, krvavitev se je ustavila, blato je postalo svetlo rumeno in tretji teden sem poprosil primarija dr. S., naj gre z mano pogledat deda. Čreva so bila še vedno prosta, pokrita z gazo in vlažena. Tako je bilo tudi tisti dan, ko sva prišla k dedu. Nobenih znakov vnetja trebušne mreže, utrip normalen, tlak normalen, in ko si je moj prijatelj S. deda ogledal, je menil, da bi ga bilo vredno pripeljati nazaj v bolnišnico in zašiti ogromen razporek. Rečeno – storjeno. Operacija je povsem uspela, čez dva tedna se je ded vrnil v Črno ozdravljen. Le precej trd je bil v hrbtenici, ki mu je kasneje delala precejšnje težave. Toda preživel je svoj konec za sedem let in umrl zaradi popuščanja srca, ki je počasi odpovedalo. Zadnji dve leti je bil privezan na posteljo. Tudi taki čudeži se dogajajo. Dva nadaljnja čudeža.

Bilo je leta 1966. Takrat smo imeli v bolnišnici samo dva gastrokopa, se pravi instrumenta za gledanje v želodec, Hermon Taylor (dobil sem ga v dar, ko sem se učil te veščine v Londonu) in Wolf-Schindlerja, ki sem ju s pridom uporabljal. Bolnik S. F. je bil poslan zaradi hujšanja, spahovanja in bruhanja. Ker takrat slučajno nismo imeli rentgenologa, sem se odločil kar za gastroskopijo. Ves spodnji del želodca je bil posejan z gomoljastimi tvorbami, gotovo rakastim tkivom (biopsija takrat s temi endoskopi ni bila možna). Po dogovoru smo bolnika premestili na kirurški oddelek zaradi operacije. Pri vseh takih bolnikih, ki so bili poslani od nas na kirurgijo, sem tudi sam prišel k operaciji, da vidim, kako je bilo z našo diagnozo. Bolnik je imel v resnici precej povečana jetra. Toda takrat tudi ultrazvoka ni bilo in tako smo ga kratko malo predstavili za operativni poseg. Operacija je bila zelo kratka. Velika gomoljasta tvorba je zajela ves spodnji del želodca, vse bezgavke ob želodcu so bile rakave, poleg tega pa je bilo obilo zasevkov po jetrih. Vzeli so samo primerke za patomorfološko preiskavo, bolnika zašili in ga čez nekaj dni poslali domov. Od tistih časov je minilo pet let, ko sem na hodniku pred vhomom srečal človeka in ta me je ogovoril, mahajoč z neko kartico.

«Poslušajte, gospod primarij, zakaj me vsako leto dvakrat kličejo s temle kartonom, da se javim na ,okološkem oddelku.« Menil je seveda onkološkem oddelku. Pogledam v kartico, res je bil poziv, da se javi zaradi kontrolnega pregleda. Bolnik me je seveda poznal, jaz pa njega nikakor ne. Poslal sem sestro Pavlo v arhiv, da poišče njegov popis bolezni. Ko sem ga prebral, sem onemel. Inoperabilni adenokarcinom z metastazami po vsem trebuhu in jetrih. Bolnik je neverjetno dobro izgledal. Prebral sem ponovno, če se nisem zmotil. Dejal sem mu, naj mi pokaže, kje je bil operiran, in res je imel tudi postoperativno brazgotino. Vse se je ujemalo. Trajalo je pol ure, da sem ga pregovoril, naj si da ponovno pregledati želodec. Zjutraj je na srečo popil samo čaj. Ko sem prišel v želodec z aparatom, nisem mogel verjeti svojim očem. Želodec je bil povsem normalen, brez vsakih zasevkov, brez brazgotin. Čudež, ki ima lahko edino razlago, da se je bolnik popolnoma pozdravil.

Vendar ta čudež ni bil osamljen. Preden sem 1967 zapustil celjsko bolnišnico, smo tu imeli nekega električarja iz Bistrice ob Sotli. Primer je bil na las podoben prvemu. Pacient je bil gastrokopiran, poslan na kirurgijo, tam odprt, in ugotovljen je bil ravno tako inoperabilni rak želodca z zasevki. Zašili so ga in poslali domov. Čez nekaj let greva z ženo po Kocbekovi ulici v Celju, z druge strani pa mi pride nasproti precej zajeten možakar v spremstvu svoje žene, in kar čez cesto mi je zaklical: «Gospod primarij, a se me nič ne spominjate? Jaz sem ta in ta, ki ste ga poslali na operacijo in potem domov umret. Ha, ha, vidite, zredil sem se za dvajset kilogramov, zato me ne poznate (moral je imeti zelo dobro mnenje o mojem spominu za obraze). Vidite, kako ste se zmotili. Zdrav sem in prav nič mi ni.» Med tem najinim pogovorom kar čez cesto pa se je nabralo precej ljudi, ki so poslušali »znanstveno razlago« mojeg električarja. Žena me je vlekla stran, bilo ji je bolj nerodno kot meni.

Ta primer seveda ni bil nato kontroliran, dejstvo pa je, da je bolnik preživel in da se je sedaj odlično počutil – *duplicitas in medicinae*. Seveda je bilo takih čudežnih ozdravitev malo, v petdesetih letih svoje prakse vem samo za štiri, ravno toliko, da nam ob smrti zapisanemu bolniku rado uide: «Tega lahko reši samo čudež.»

Osebne vesti

NAGRADE REPUBLIKE SLOVENIJE ZA ZNANSTVENORAZISKOVALNO DELO

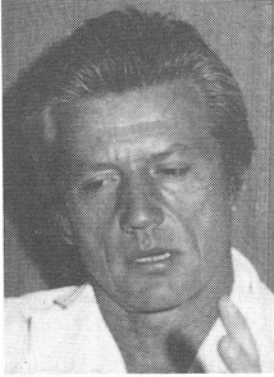
V decembru 1993 so bile podeljene nagrade Republike Slovenije za znanstvenoraziskovalno delo. Med drugimi so nagrade prejeli tudi štirje zdravniki.

Akademik profesor dr. Vinko Dolenc za vrbunske dosežke na področju nevrokirurgije.

Akademik profesor dr. Vinko Dolenc je predstojnik Univerzitetne klinike za nevrokirurgijo Kliničnega centra v Ljubljani, ki je zaradi njegovega izjemno kakovostnega, po obsegu in vsebini bogatega dela zaslovela v strokovnem in laičnem svetu daleč čez meje naše dežele. Zaradi tega je postala redno shajališče strokovnjakov-nevrokirurgov in učni temelj mladih zdravnikov, željnih izpolnjevanja v praksi in znanosti nevrokirurgije.

Profesor Dolenc je uspel odlično združiti v celoto dosežke raziskav nevroanatomije, nevrofiziologije in klinične nevrologije s kirurgijo, kar je rodilo trdno temeljene in v vrh svetovne medicine segajoče dosežke nevrokirurgije. Tako globoko razumevanje klinika-kirurgija korenin dobre kirurgije, to je anatomije, se je v najodličnejši obliki dokazalo v njegovem najboljšejnem znanstvenem delu o anatomiji in kirurgiji kavernoznega sinusa. Somrak

majhnega predela notranjosti človeške lobanjske votline, kamor so kirurgi vstopali s strahom in negotovostjo ali pa se ga raje izognili, je profesor Dolenc jasno osvetlil z davno veljavnimi, pa



danes pogosto pozabljenimi načeli klasične anatomije o nujnosti podrobnega pregledovanja, opazovanja in slikovnega prikazovanja najmanjših podrobnosti, spremenljivosti in medsebojnih odnosov vseh različnih tkivnih tvorb v tem območju. Le s takim vztrajnim preučevanjem se odstira luč, ki vodi kirurgove oči in roke v najbolj zapletene predele človekovega telesa. Ko je luč, je tudi pot in ko je pot, je tudi moč priti do cilja. In cilj zdravnika je nedvoumen: rešiti bolnika brez napake pri delu in brez nepotrebnih žrtev.

Knjiga profesorja Dolenca je v našem okolju edinstvena in prva tiskana objava na obsežnem polju kirurgije, ki je po vzoru klasikov medicinske vede jasno osvetlila, anatomsko utemeljila in tehnično omogočila varno poseganje v doslej še nepregleden, majhen, pa tem bolj pomemben predel telesa, kot je kavernozi sinus, ki ga obravnava nevrokirurgija. Narejena v Sloveniji, napisana za svet, izdana v odlični izvedbi, je že postala nepogrešljivo pomagalo in vodilo pri enem od najtežjih posegov, ko nevrokirurgu hitreje utripa srce, da bolniku ne bi zastalo.

Profesor dr. Saša Svetina in akademik profesor dr. Boštjan Žekš za vrbunske dosežke na področju biofizike.

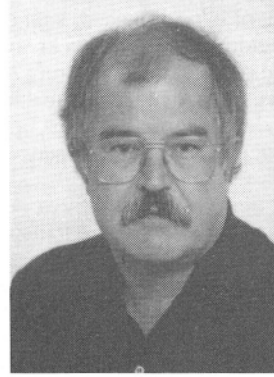
Profesor dr. Saša Svetina in akademik profesor dr. Boštjan Žekš sta v zadnjih petih letih objavila enajst odmevnih del v mednarodnih znanstvenih revijah, v katerih obravnavata mehanske lastnosti eritrocitov in fosfolipidnih vesiklov kot preprostega modela celic. V sedmih delih sta edina avtorja, v ostalih pa so soavtorji sodelavci raziskovalne skupine in nekateri tuji raziskovalci.

Ključen je članek iz leta 1989, objavljen v *European Biophysics Journal*, v katerem sta avtorja predstavila teoretično metodo za obravnavo oblik celic, določenih z njihovo upogibno energijo. Ugotovila sta, da je bistvena plastna struktura bioloških membran, pri čemer lahko plasti nemoteno drsijo ena ob drugi. Od tod sta izpeljala model sklopljenih plasti, ki je izhodišče nadaljnjih analiz. Z domiselnimi matematičnimi metodami sta zatem ugotovila, da glede na parametre membrane obstajajo razredi oblik različnih simetriji, med katerimi so tudi najbolj pogoste osnosimetrične oblike človeških eritrocitov.

Kasnejše eksperimentalne določitve oblik fosfolipidnih vesiklov so potrdile veljavnost njune teorije. Začetnemu uspehu so sledile posplošitve teorije in njena širša uporaba. Avtorja sta, deloma v sodelovanju, študirala nezvezne spremembe oblik, upoštevala raztegljivost posameznih plasti membran, obravnavala vesikulacijo eritrocita ter oblike zaključenih membran pod različnimi obremenitvami. Slednje raziskave, ki so rezultat sodelovanja s skupino v Rochesteru, predstavljajo prvo eksperimentalno določitev elastičnega modula za relativno raztegljivost fosfolipidnih membran.

Rezultati originalnega dela profesorjev Svetine in Žekša so v svetu vzbudili vrsto novih eksperimentalnih in teoretičnih raziskav. Na

to kažejo velika odmevnost objavljenih del pa tudi vabila na mednarodna znanstvena srečanja, kjer sta imela v zadnjih letih trinajst vabljenih predavanj z navedeno tematiko.



Nagrajenca sta v našem prostoru začetnika in gonilna sila teoretičnih raziskav fizike membran ter sta jih s svojimi deli dvignila v zelo uspešno znanstveno področje.

Docent dr. Rajko Kenda za izum naprave za sprejem urina in osamitev vzorca za preiskovalne potrebe.

Pri dojenčku in majhnem otroku temelji diagnoza okužbe sečil na mikrobiološki preiskavi urinskega vzorca. Prestrežanje ustreznega urinskega vzorca pa je zelo težavno, saj majhni otroci urinirajo nekontrolirano, odvzeti pa je treba t. i. vmesni curek. Posledice neustreznega prestreza urinskega vzorca so lažno pozitivni izvidi, posledica teh pa nepotrebno obremenjevanje otrok z invazivnimi diagnostičnimi in zdravilnimi postopki z vsemi predvidljivimi in nepredvidljivimi zapleti. Poleg vsega so omenjeni postopki še dragi in povsem po nepotrebnem obremenjujejo zdravstvu na-



menjena sredstva. V Sloveniji in tudi že ponekod drugod po svetu je bil pomemben korak naprej storjen že s t. i. »zbiralnikom« za prestrežanje vmesnega curka za dojenčke in majhne otroke, ki ga je dr. Rajko Kenda patentiral leta 1981. Sedanja priprava pa postopek odvzema ustreznega urinskega vzorca zelo poenostavlja. Zdravnik in izumitelj dr. Kenda je za sedanjo »napravo za sprejem urina in osamitev vzorca za preiskovalne potrebe« že pridobil patent v ZDA, postopka za pridobitev evropskega in slovenskega patenta pa tečeta. Gre za pripraven, enostaven, cenen in učinkovit pripomoček, ki ga na eni strani lahko brez pomoči strokovne osebe uporabljajo starši majhnega otroka doma, koristen pa je tudi v diagnostiki otrok v bolnišnici. Naprava je v Sloveniji v redni proizvodnji od začetka leta 1992. Proizvaja jo podjetje Plastor, trži pa Sanolabor, izdelke proizvajajo in prodajajo tudi v ZDA, od koder jih izvažajo v Evropo. Izum dr. Rajka Kende pomembno izboljšuje in poenostavlja diagnostiko okužbe sečil. Uspešno se že uporablja v vsakdanji praksi in daje tudi pozitivne gospodarske učinke.

Nagrajencem iskreno čestitamo!

DESIDERATA

From St. Paul Cathedral – Baltimore
A. d. 1692

Spokojen hodi skozi trušč in naglico sveta in se spominjaj miru, ki ga najdeš le v tišini.

Kolikor je mogoče, hodi v dobrih odnosih z vsemi ljudmi. Svojo resnico pripoveduj mirno in jasno in prisluhni drugim, tudi neumnim in nevednim, zakaj vsakdo ima svojo zgodbo.

Izogibaj se bučnih, napadalnih ljudi, ker so breme za dušo. Ne primerjaj se z drugimi, da ne postaneš zagrenjen ali ohol, kajti vedno bodo večji in manjši od tebe. Vesêli se svojih del, vesêli se svojih načrtov. Ohrani navdušenje za svoj poklic, naj je še tako skromen, saj je pravi zaklad v spremenljivih časih. Pri poslih bodi pazljiv, kajti svet je poln prevar. A zato nikar ne spreglej, da je tudi zvrhan kreposti. Mnogi hodijo za visokimi vzori in povsod je življenje polno junaških dejanj.

Bodi, kar si. Bodi svoj. In nikar ne igraj ljubezni. Pa tudi ne preziraj je, čeprav si razočaran in ogorčen, zakaj ljubezen je večna, kakor je večna

tudi trava. Spokojno sprejmi izkušnje let, drugo za drugo skladno odlagaj stvari iz mladosti. Neguj duhovno moč, da te bo obvarovala nenadne nesreče. In ne spravljaljaj v žalost samega sebe z izmišljotinami. Mnogi strahovi se rodijo iz utrujenosti in osamljenosti. Vzdržuj zdravo disciplino, a vedno bodi do sebe tudi blag.

Trok vesolja si, nič manj, kot so to drevesa in zvezde. Pravico imaš biti tu. In če to veš ali ne – vse v vesolju poteka natančno tako, kot je prav. Bodi torej v miru z Bogom, vseeno, kako si ga predstavljaš. In ne glede na to, kakšno je tvoje delo in kakšne težnje v bučnem vrvenju življenja, ohrani mir v duši. Kljub vsej nesnagi in žalosti, kljub vsem izničnim sanjam, je svet vendarle čudovit.

Bodi pozoren.

Bodi srečen.

Zdravniški vestnik pred 60 leti

Številka 2

Anton Prijatelj

Druga številka (leto 6) je izšla 28. februarja 1934.

Uvodni članek:

- Iz onkološkega laboratorija pri banovinski splošni bolnici v Brežicah (Predstojnik: primarij dr. Jos. Cholewa)
Bolezen – rak
Dr. Jos. Cholewa (Članek je izšel v španščini v »Accion medica«.
- Iz nemškega rokopisa ga je prevedel dr. M. Karlin)
- Iz internega oddelka občje državne bolnice v Ljubljani (Šef-primarij: dr. Ivan Jenko)
Dijetetično zdravljenje ledvičnih obolenj
Dr. Brandstätter, sekundarij
- Iz zdravilišča na Golniku (Primarij-upravnik dr. R. Neubauer)
Tujek v dušniku
Dr. R. Neubauer
- Moderno lečenje varicesa i ulcus cruris varicosum
Dr. Blagoje Kovačević – Novi Sad
- Pojem akutne in kronične adneksitide in moderna terapija s kalcijem
Dr. Ivo Rakuljič-Zelov, ginekolog, Ljubljana
- Za najnujnejše zdravstvene zavode
Prim. dr. Fran Göstl
- Človek in zdravnik
(spomini slovenskega kirurga)
Dr. Franc Derganc, šef-primarij kirurškega odd. v p.
(odgovornost za spis prevzema edino pisatelj)
- Razmišljanja o nadaljevalnih tečajih na Golniku
Dr. Vilko Marin, prakt. zdravnik v Mariboru
- Iz poljske medicinske literature
- Iz zdravniških društev
- Iz medicinskih časopisov
- Nove knjige
- Drobne novice
- Iz uredništva
- Okrogli kotiček

Človek in zdravnik

(spomini slovenskega kirurga)

Dr. Franc Derganc (šef-primarij kirurškega odd. v p.). Urednik je dodal pripombo, da odgovornost za spis prevzema edino pisatelj.

Slavni dunajski internist dr. H. Nothnagel (1841–1905) je nam, mladim medicincem ob vsaki priliki ponavljal svoje znano zdravniško geslo: le dober človek more biti dober zdravnik. Najprej je torej uvaževal človeka,

potem stoprav zdravnika. Po splošnem človeškem značaju je ocenjeval zdravnika. Pa tudi korektno je tudi, zdravnik prvič je del svojega narodnega občestva, drugič pa je tudi njegova poklicna funkcija le del v okviru njegove celotne socialne dejavnosti. Ex ungue leonem, totum ex parte, velja tudi narobe: ex toto partum, ex leone unguem! Samo iz celosti osebe moremo sklepati tudi na njegovo poklicno vrednost, samo iz celosti temperamenta in značaja si razlagamo reaktivnost osebe v gotovem položaju.

V sledečem nameravam objavljati svoje spomine prigodno v neprisiljeni vrsti, nanizane okrog važnejših dogodkov splošnega, strokovnega ali pa samo individualnega doživljanja. Nobena druga stroka ni tako zanimiva kakor medicina, tako zanimiva in dragocena za človeštvo. Saj ima za predmet najdražje in najskrivnostnejše, kar premore človek, njegovo dušo in telo. Zanimivost predmeta pa povečuje njegov živi, še nedovršen razvoj, uspešno in vsak dan globlje segajoče prodiranje v biološke in psihološke skrivnosti. V spominih starejšega izkušenega zdravnika se zrcali in ponavlja vse razvojno valovanje zdravniškega življenja, pljuskajočega iz preteklosti v bodočnost. Mehanični spomin mlajšega tovariša se samozavestno prebudi, v luči razuma oživijo genetične in logične zveze naučenih pojmov in misli, intuitivnih slutnjah se mu odpre prognoza bodočih možnosti.

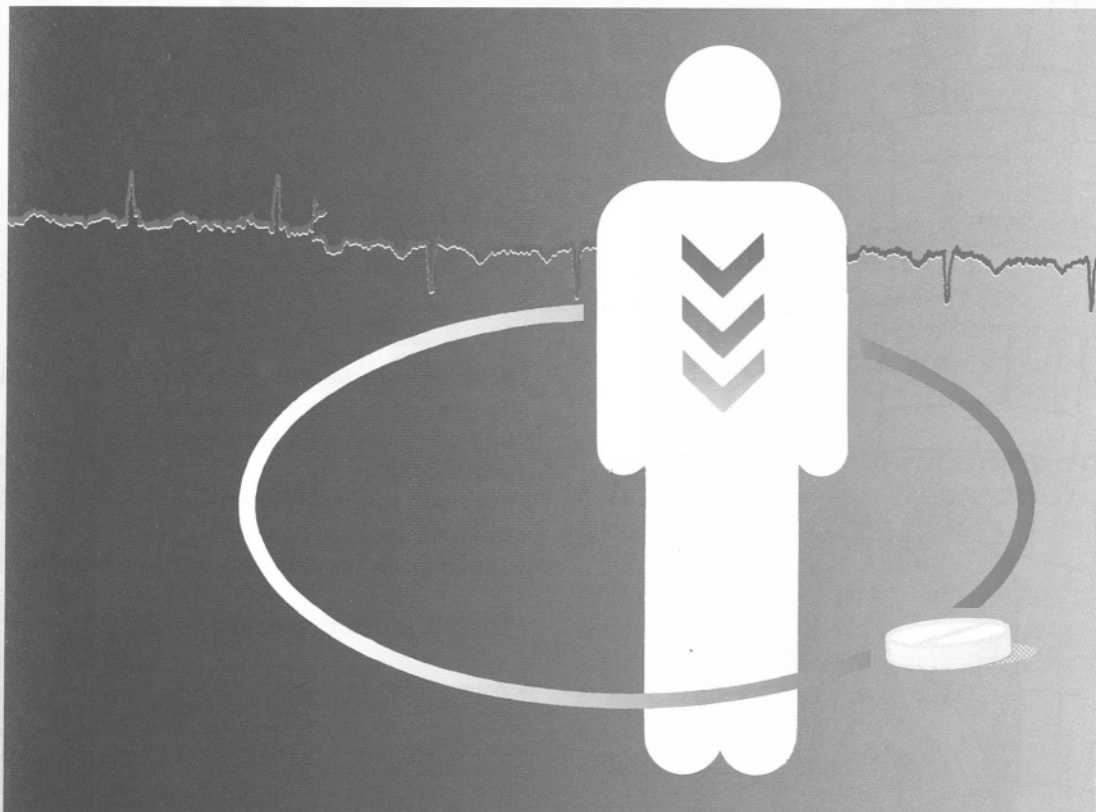
Mladi zdravnik pozna medicino samo v teoriji. Kako pa izgleda medicina tam zunaj v istini, v vsakdanjem življenju, od katerih posebnosti v bolnikovi ali lastni osebi, od katerih reakcij, tekmujočih tovarišev pa so odvisni zdravilni uspehi o vsem tem ne šrkne niti knjiga, niti klinika. Kar najbolj zanima vedoželjnost mladega zdravnika, kar mu je za uspešno izvrševanje poklica najpotrebnejše, to mora sam šele kot samouk, prepuščen sam sebi in svojim naravnim instinktom?, preizkušati do smrti, preizkušati v neprestanem nihanju med osrečujočimi uspehi in uničujočimi porazi. Do smrti ga tepe bridko izkustvo, da ne zadošča za življenje še tako odlična in temeljita izobrazba, še tako plemenit značaj, da praksi mnogokrat odločajo iracionalni činitelji praktične psi-hologije, o katerih mrzlo molči vsa šolska modrost. Samo zaupni migljaji in pisani spomini starejših, blagohotnih tovarišev utegnejo vsaj deloma izpolniti to občutljivo vrzel in prihraniti marsikako razočaranje mlademu zdravniku.

Svoje spomine hočem začeti z opisom individualnega doživljanja s tipičnim pomenom, z opisom neke latentne opasnosti, ki leži in preži kakor prikrita past na svobodni poti vsakega mladega in ambicioznega zdravnika. Tipično se namreč ponavlja v borbi življenja zavratna metoda, s katero se hoče zasače-n napadalec oprati pred javnostjo in nedolžnemu napadencu podvaliti svojo krivdo. Posegam naprej in že zdaj priporočam svojim mladim tovarišem in prijateljem svojo preizkušeno, za vse mogoče nevšečnosti učinkovito sredstvo obrambe –: provokantno poštenost in neutrudljivo potrpežljivost!

Priznam, nisem vedel, da je bil dr. Franc Derganc pisatelj ali točneje literat, kot se sam imenuje. Kakor tudi nisem vedel, da se je tako ukvarjal s politiko, kot se je. Vredno bo preštudirati njegove tako literarne kot politične spise.

Razmišljanja, ki bi jih toplo priporočil v branje vsem mladim in najmlajšim zdravnikom, da se bodo obvarovali vseh nevarnih zmot našega poklica, še posebej tistim, ki prisegajo samo na znanje in še enkrat na znanje. Pozabljajo pa, da so izkušnje tudi znanje, pogosto večje kot teorija.

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



Amlopin[®]

amlodipin

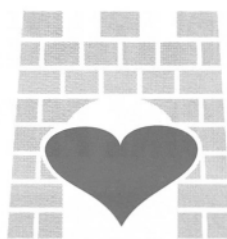
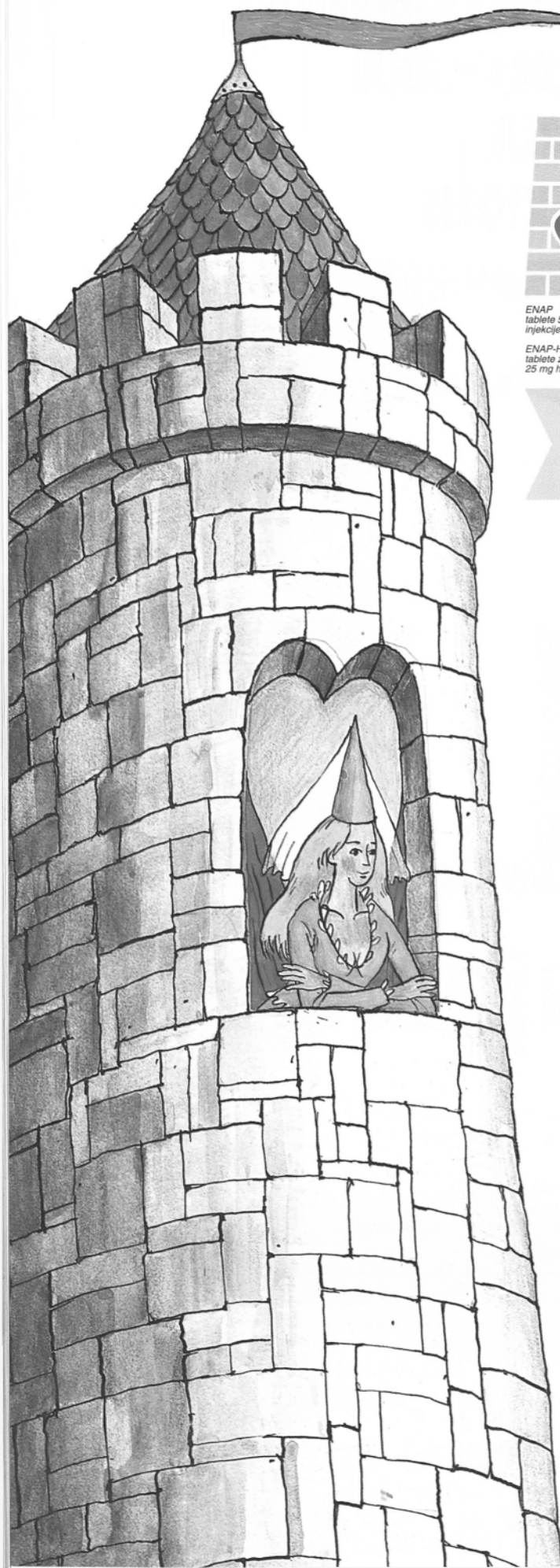
V primerjavi z drugimi kalcijevimi antagonisti deluje Amlopin kot dobro znani dihidropiridini, hkrati pa omogoča še:

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

Natančnejše navodilo o zdravilu lahko dobite pri proizvajalcu.



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



Enap[®]

enalapril

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

ENAP-H
tablete z 10 mg enalapril maleata in
25 mg hidroklorotiazida

ZANESLJIVO VARUJE KRVNE ŽILE, SRCE IN LEDVICE

- ◆ učinkovito in zmerno znižuje krvni tlak z enkratno dnevno dozo pri večini bolnikov
- ◆ podaljšuje življenje bolnikov s kongestivnim srčnim popuščanjem
- ◆ povzroča regresijo hipertrofije levega ventrikla in zadebeljene žilne stene
- ◆ upočasnjuje napredovanje kroničnih bolezni ledvic
- ◆ **Enap-H** je smotrna kombinacija s tiazidnim diuretikom

Doziranje in način dajanja: **Tablete Enap:** Esencialna hipertenzija: Začetna doza znaša 10 mg na dan; običajna vzdrževalna doza je 20 mg na dan v enem ali razdeljeno na dva odmerka. Renovaskularna hipertenzija: Zdravljenje začnemo z dozami po 2,5 do 5 mg na dan in bolnika skrbno opazujemo. Ledvična insuficienca: (serumski kreatinin prek 350 µmol/L) priporočene so začetne doze 2,5 do 5 mg; podaljšati je potrebno presledek med posameznimi vzdrževalnimi dozami in/ali dozo znižati. Kongestivna srčna odpoved: Začetna doza znaša 2,5 do 5 mg; običajna vzdrževalna doza je 10 do 20 mg na dan v dveh odmerkih. Progressivna kronična ledvična bolezen: Bolnika z ledvično insuficienco v zgodnjem stadiju (serumski kreatinin = 200 µmol/L) zdravimo z dozami po 2,5 do 5 mg na dan, če sočasno nima hipertenzije. Pred zdravljenjem z Enapom priporočajo znižanje doze diuretikov in uravnavo hipovolemije in hiponatremije. **Tablete Enap-H:** 1 do 2 tableti enkrat na dan. **Injekcije Enap:** Uporabljamo za bolnišnično zdravljenje hude hipertenzije. Zdravljenje z enalaprilatom traja običajno do 48 ur. Enalaprilat dajemo intravensko pet minut v dozi 1,25 mg na 6 ur. Pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki in tistih, pri katerih je očistek kreatinina manjši od 30 ml/min (serumski kreatinin večji od 265 µmol/L), znaša začetna doza enalaprilata 0,625 mg (0,5 ml); dodatne doze po 1,25 mg (1 ml) dajemo nato na 6 ur. Pri prehodu z intravenskega na oralno zdravljenje je priporočena začetna doza 2,5 mg do 5 mg enalaprilata enkrat na dan, nato jo po potrebi povečamo. **Stranski učinki:** hipotenzija, glavobol, omotica, utrujenost, slabost, kašelj, izpuščaji, mišični krči. Enap redko povzroči zvišanje uree in kreatinina v serumu. Po prekinitvi zdravljenja se vrednosti normalizirajo. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za zdravilo, nosečnost, dojenje, poznan angionevrotični edem; pri **tabletah Enap-H** pa še anurija in hudo odpovedovanje ledvične funkcije (serumski kreatinin večji od 265 µmol/L). Uporaba Enapa-H pri otrocih še ni raziskana. **Interakcije:** Ob sočasnem jemanju Enapa in diuretikov, ki zadržujejo kalij, se lahko pojavi povečanje serumske koncentracije kalija. Pri sočasnem jemanju barbituratov, tricikličnih antidepressivov in fenotiazinov se lahko poveča diuretični, natriuretični in antihipertenzivni učinek hidroklorotiazidne sestavine Enapa-H, pri sočasnem jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) pa se lahko ta učinek zmanjša. **Oprema:** 20 tablet Enap po 5, 10 in 20 mg; 20 tablet Enap-H; 5 ampul Enap po 1 ml.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

NOLICIN[®]

tablete po 400 mg

norfloksacin



VEČ KOT SAMO NAJMOČNEJŠI UROANTISEPTIK

**Danes najučinkovitejši
uroantiseptik - učinkovit za
večino povzročiteljev infekcij
sečil.**

**Dosega visoke koncentracije
v ledvicah, seču, prostati in
prebavilih.**

**Ob dobrem prenašanju in le
dvakrat dnevnem jemanju
zdravi in preprečuje infekcije
v sečilih in prebavilih.**

Antimikrobni spekter: Najpogostnejši povzročitelji infekcij sečil. **Po Gramu negativne bakterije:** *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia* in druge enterobakterije, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Neisseria gonorrhoeae*. **Indikacije:** Zdravljenje infekcij sečil (akutnih in kroničnih), kroničnega bakterijskega prostatitisa, gonoreje, bakterijskih infekcij prebavil, preprečevanje potovalne driske in infekcij pri bolnikih z zmanjšano sposobnostjo imunskega sistema. **Stranski učinki:** Prebavne motnje, blage motnje CŽS-a. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za kinolonska zdravila, jetrna okvara, nosečnost, dojenje. **Opozorilo:** Ker še ni dovolj preskušen pri otrocih, ga v obdobju do pubertete ne priporočamo. **Doziranje: Zdravljenje:** Običajna doza je 2-krat 400 mg na dan, maksimalna dnevna doza pa 1600 mg. Trajanje zdravljenja: Akutne infekcije sečil 7 do 10 dni, kronične infekcije sečil do 12 tednov, kronični prostatitis 4 do 6 tednov, bakterijski gastroenteritis do 5 dni. Zdravljenje akutne gonoreje: Enkratna doza 800 do 1200 mg ali 2-krat 400 mg dnevno 3 do 7 dni. Pri hudi ledvični odpovedi (kreatininski očistek manj kot 20 ml/min ali serumska koncentracija kreatinina večja od 442 µmol/l) in bolnikom na hemodializi je potrebno zmanjšati dozo ali podaljšati presledek med normalnimi dozami. **Preprečevanje:** Pri bolnikih z zmanjšano sposobnostjo imunskega sistema: 2-krat 400 mg dnevno do 8 tednov. Pri potovalni driski: 1-krat 400 mg na dan 24 ur pred odhodom, ves čas potovanja in 48 ur po odhodu z inficiranega območja (ne več kot 21 dni). **Oprema:** 20 tablet po 400 mg.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

v DANES
v
NAJUČINKOVITEJŠE
PROTIULKUSNO ZDRAVILO



Ortanol[®]
omeprazol

zaviralec protonske črpalke v parietalni celici

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

hitro olajša bolečino in izboljša kvaliteto življenja

Natančnejše navodilo o zdravilu lahko dobite pri proizvajalcu.



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

MIACALCIC®

synthetic salmon calcitonin



MIACALCIC® prava poteza pri dokazani osteoporozi

MIACALCIC® ampule in pršilo za nos.

Obe obliki sta učinkoviti za zdravljenje osteoporoze, imata pa tudi močno analgetično delovanje

MIACALCIC®: sintetični lososov kalcitonin; ampule (1 ml) 100 I.E. / 1 ml; pršilo za nos 14 odmerkov po 50 ali 100 I.E. v 1 steklenički. **Indikacije:** osteoporoza, hiperkalcemija ali hiperkalcemična kriza, bolečine v kosteh zaradi osteolize in / ali osteopenije; Pagetova kostna bolezen, nevrodistrofične motnje (Sudeckova bolezen); akutni pankreatitis.

Doziranje: odvisno od indikacije in načina uporabe. **Stranski učinki:** slabost in včasih bruhanje, občutek vročine v glavi z rahlo rdečico na licu; poliurija. Preobčutljivostne reakcije so redke. Opisanih je nekaj primerov anafilaktične reakcije (tahikardija, hipotenzija, kolaps). Stranski učinki so redkejši pri uporabi pršila za nos. Za popolno informacijo zahtevajte navodilo o uporabi ali pokličite SANDOZ PHARMA SERVICES Predstavništvo v Ljubljani, Dunajska 107/XI, 61113 Ljubljana; Tel: (061) 168 14 22; Fax: (061) 34 00 96.

 **SANDOZ**

Da ne bi bolelo...

TADOL[®]

kapsule, kapljice, svečke, injekcije

tramadol

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

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

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

Evropska akademija za imunologijo in klinično alergologijo v svojih navodilih za zdravljenje sistemskih alergijskih reakcij takojšnjega tipa priporoča uporabo intravenskega antihistaminika **TAVEGYL®** (Allergy, Supl. No. 14, Vol. 48, 1993, App. 8a, 8b).

Zato se na predlog strokovnega kolegija pediatrične klinike v Ljubljani uvršča v prodajo :

Tavegyl®

(Clemastine fumarate)

aktivna substanca : klemastin ,
v obliki hidrogen fumarata
oblika : ampule 2 ml (1 mg / ml)
pakiranje : škatlica s 5 ampulami

Lastnosti in delovanje

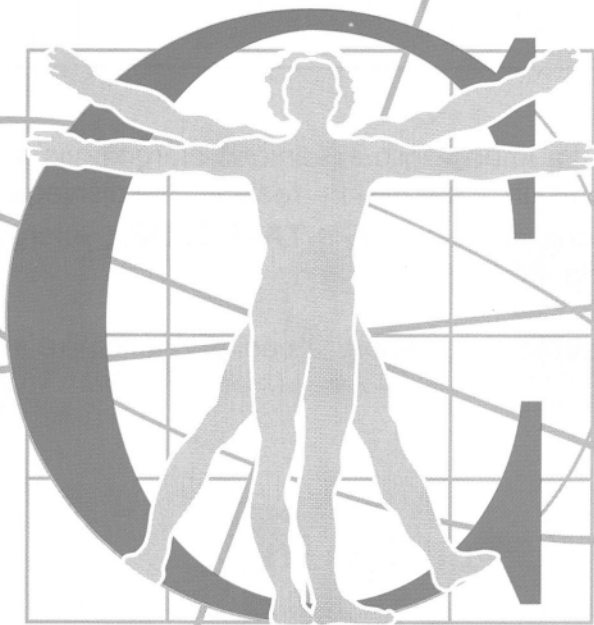
Tavegyl® je benzhidrilni antagonist histaminskih receptorjev H₁. Ima antihistaminski, antipruritični učinek in zmanjšuje kapilarno prepustnost. Največji učinek nastopi po 2 do 4 urah in traja do 12 ur.

Indikacije

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

Izdeluje SANDOZ PHARMA LTD Basel, Švica
Popolne informacije in literatura so na voljo na SANDOZ PHARMA SERVICES AG,
Predstavništvo v Ljubljani, Dunajska 107 / XI, 61 113 Ljubljana; Tel: (061) 168 14 22;
Fax: (061) 34 00 96.

 **SANDOZ**



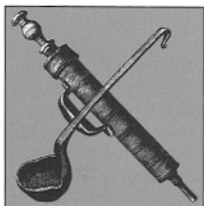
Ciprinol[®]

ciprofloksacin

Antimikrobni spekter: rodovi po Gramu negativnih aerobov: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Aeromonas*, *Pasteurella*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Providencia*, *Serratia*, *Morganella*, *Legionella*. Po Gramu pozitivni aerobi: stafilokoki; različno so občuljivi streptokoki. **Indikacije:** infekcije sečil, dihal, ušesa, nosu in grla, prebavil in trebušne votline, jeter in žolča, kosti in sklepov ter kože; infekcije v ginekologiji ter septikemija; zdravljenje in preprečevanje infekcij pri bolnikih z oslabiljeno imunostjo. **Stranski učinki:** prebavne motnje, vrtoglavica, glavobol, utrujenost, senzorične motnje, vznemirjenost, občutek tesnobe, redkokdaj motnje vida in konvulzije, alergične reakcije, padeč krvnega tlaka, paroksizmalna tahikardija, bolečine v sklepih, redko fotosenzibilnost, prehodne spremembe nekaterih laboratorijskih vrednosti. Nevarnost kristalurije pri premajhnem uživanju tekočine. **Interakcije:** antacidi z aluminijevimi in magnezijevimi hidroksoidi, teofilin, barbituratni anestetiki. **Opozorila:** previdnost pri starejših bolnikih in okvarah ČŽS-a; zdravilo zmanjša sposobnost reagiranja (sinergizem z alkoholom). **Kontraindikacije:** preobčutljivost za kemoterapevtske kinolonskega tipa; pri otrocih v obdobju rasti; nosečnost, dojenje. **Doziranje na dan:** infekcije spodnjih dihal (bolnišnične) 2-krat 500 do 750 mg oralno, 2-krat 200 do 400 mg iv.; infekcije spodnjih sečil 2-krat 250 do 500 mg oralno; nezapletene infekcije zgornjih sečil 2-krat 250 do 500 mg oralno, 2-krat 100 do 200 mg iv.; zapletene infekcije zgornjih sečil, bakteriemija, septikemija 2-krat 500 do 750 mg oralno, 2-krat 200 do 400 mg iv.; osteomielitis 2-krat 750 mg oralno, 2-krat 200 do 400 mg iv.; druge infekcije 2-krat 500 do 750 mg oralno, 2-krat 200 do 400 mg iv.; kronično klicenoštevno salmonel 4-krat 250 mg oralno; akutna gonoreja - enkratna doza 500 mg oralno; pri zelo hudih infekcijah lahko oralno dozo povečamo na 3-krat 750 mg in intravensko na 3-krat 400 mg dnevno; dozo zmanjšamo pri starejših bolnikih in hudih okvarah ledvične funkcije. **Trajanje zdravljenja:** pielonefritis vsaj 10 dni, peritonitis (v kombinaciji z metronidazolom) vsaj 14 dni, osteomielitis vsaj 6 tednov, druge infekcije še vsaj 3 dni po prenehanju kliničnih znakov. **Oprema:** 10 tablet po 250 mg ali 500 mg; 5 ampul po 100 mg / 10 ml. Podrobneje informacije so na voljo pri proizvajalcu.



**za ambulantne bolnike
in zdravljenje tudi
najhujših infekcij
v bolnišnicah**



**sistemske protimikrobno
zdravilo hkrati v oralni in
parenteralni obliki**



**dosega visoke koncentracije
v telesnih tekočinah, tkivih
in znotraj celic**

Lamisil®

Terbinafin

Tablete, krema

NOV PRISTOP K ZDRAVLJENJU GLIVIČNIH OBOLENJ NOHTOV IN KOŽE

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

Lamisil, antimikotik za oralno in lokalno uporabo

Indikacije:

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

Doziranje:

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

* Otroci - glej celotno navodilo!



Lamisil®
terbinafine

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).

Spremní dopis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabele

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

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

Slike

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

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

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

Literatura

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

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

Primeri citiranja

– primer za knjigo:

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

– primer za poglavje iz knjige:

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

– primer za članek v reviji:

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

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

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

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

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

– primer za članek iz suplementa revije:

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

– primer za članek iz zbornika referatov:

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

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

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

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

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

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

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

Navodila za delo recenzentov

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

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

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

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

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

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

Recenzij ne plačujemo.



Zdravniški vestnik

JOURNAL OF SLOVENE MEDICAL SOCIETY, ZDRAV VESTN, YEAR 63, FEBRUARY 1994, Page 57-124, Number 2

CONTENTS

RESEARCH ARTICLES

Use of acute-phase proteins in differentiating viral from bacterial infections,
M. Rajter, M. Marolt-Gomišček, Ž. Jokovič 57

PROFESSIONAL ARTICLES

**Prenatal diagnosis of chromosomal anomalies in Slovenia,
An analysis of 1834 cases,** M. Debevec, N. Canki-Klain 61

Primary sclerosing cholangitis, V. Kristl 67

Community health care in the district of Ljubljana, S. Hoyer 73

Drug allergy, A. Skralovnik-Štern 81

REVIEW ARTICLES

Septic shock, G. Voga 87

Flow cytometry in oncology, M. Us-Krašovec, M. Bračko, T. Čufer, J. Lamovec, A. Pogačnik 93

Paracelsus - five hundred years among us, Z. Zupanič-Slavec 97

LETTERS TO THE EDITOR

NEWS AND VIEWS