

2. Scott Clayton's Electrotherapy and Actinotherapy Williams — Wilkins, 4th Ed. 1962
3. Kovacs R., Electrotherapy and Light Therapy, London 1949, 6th Ed.
4. Recent Advances in Physical Medicine Ed. F. B. Phyladelphia.

KLINIČNA BOLNICA ZA OTROŠKE BOLEZNI LJUBLJANA
Predstojnik: Prof. dr. Leo Matajč

Koagulacije krvi in hemostaza

Hab. doc. dr. Majda Benedik

Z razvojem kirurgije se je nujno poglobljalo razumevanje procesa hemostaze. V večini primerov zadošča sicer precizna tehnika, vendar je treba poznati fiziologijo procesa hemostaze, da v nekaterih primerih ne nastanejo težke krvavitve. Prve ugotovitve v hemostazi so se opirale na funkcijo krvne žile, nato na koagulacijo plazme, vlogo trombocitov, na poznavanje zaviralnih mehanizmov in končno še na spoznanje procesa fibrinolize.

1. Vaskularna komponenta — Petit je že leta 1731 ugotovil, da se kri v žili strdi, vendar si je ta pojav razlagal mehanično kot reakcijo na zvišan pritisk okolnega tkiva na poškodovano žilo. Leta 1736 je Morand ugotovil, da se žila krči in da na ta način prepreči krvavitev. To ugotovitev je že uporabil kirurg Lister okrog leta 1860 in uvedel v hemostazo podvezovanje žile. V začetku XX. stoletja je Magnus ponovno opozoril na zmožnost kontrakcije ožilja in Morawitz je v tem času združil spoznanje o koagulaciji krvi v svojo znano teoretsko formulo normalne koagulacije.

2. Plazemska komponenta — vloga tekočega dela krvi v procesu hemostaze je že zgodaj zanimala raziskovalce. Prvi je Malpighi (okrog leta 1660) ugotovil, da ostanejo v koagulirani krvi fibrinska vlakna. Čez ca. 100 let je Hewsonu uspelo obdržati kri tekočo zunaj krvnega obtoka in domneval je, da morajo obstajati v krvni plazmi faktorji koagulacije. Pozneje je Buhanan (1835) že ugotovil, da v svežem serumu obstaja neka snov, neki ferment, ki pospešuje koagulacijo krvi, vendar je to odkritje prišlo v pozabo, dokler ga ni oživil Schmidt, ki je ta ferment imenoval trombin in ugotovil tudi predstopnjo — inaktivni trombin, imenovan protrombin. Isti avtor je tudi ugotovil funkcijo možganskega ekstrakta pri strjevanju krvi, imenoval ga je »zymoplastin«, danes poznan pod imenom »tkivni tromboplastin« oziroma »trombokinaza«. Leta 1890 je Pagès ugotovil vlogo kalcija v procesu koagulacije, vsa ta spoznanja pa je združil Morawitz v svojo klasično teorijo koagulacije:

1. protrombin + Ca + trombokinaza = trombin
2. fibrinogen + trombin = fibrin

Njegova teorija je zbudila mnogo pozornosti, pa tudi več zmotnih mnenj. Iz tega obdobja je znan Howel s svojim mnenjem o obstoju antikoagulacijske substance — heparina, tega je pozneje (leta 1916) odkril Mc Lean. Morawitzova

teorija je ostala neizpremenjena približno 30 let, po letu 1930 pa se prične renesansa v študiju koagulacije krvi. Predvsem so važna Quickova odkritja v izdelavi testov za ugotavljanje protrombina, ki so ga dotlej slutili samo teoretično. Whipple je npr. že okrog leta 1912 ugotovil, da pri meleni novorojenčka obstaja pomanjkanje protrombina, vendar tega ni znal dokazati. Z določanjem protrombina se ujema tudi Almquistovo odkritje vitamina K.

Morawitzova klasična teorija je ugotovila osnove koagulacije, vendar je imela več pomanjkljivosti. Predvsem ni upoštevala vloge trombocitov v koagulaciji in ni poznala krvnega tromboplastina, protrombin še ni bil razčlenjen v svoje kofaktorje V. in VII., ni še znala razložiti avtokatalitičnega procesa koagulacije in ni umela uskladiti procesa koagulacije s celotnim procesom hemostaze.

3. Trombocite so odkrili dokaj pozno. Leta 1842 je Doune ugotovil, da obstajajo v krvi poleg belih in rdečih elementov še drugi, ki jih je nazval globule. To spoznanje pa ni obveljalo in je celo Hayem (okrog leta 1865) menil, da so ti elementi verjetno predhodniki eritrocitov. Bizzozero je leta 1882 ponovno opozoril na obstoj trombocitov, vendar je šele spoznanje Bürkerja, ki je trombocite opazoval pod mikroskopom, dokončno določilo trombocitom njihovo specifično vlogo v procesu hemostaze.

Današnja spoznanja procesa koagulacije krvi so plod intenzivnih raziskovanj v zadnjih 20 letih. Koagulacija krvi ima tri faze, ob koncu vsake faze nastane aktiven encim oziroma končni produkt: v prvi fazi *aktivator protrombina*, v drugi fazi *trombin* in v tretji fazi *fibrin*. V procesu koagulacije so na eni strani nujni faktorji, ki jih sproščajo trombociti, na drugi pa beljakovinske substance v krvni plazmi. Vsi ti faktorji imajo pestro vlogo v procesu koagulacije, nekateri jo zavirajo, drugi jo pospešujejo. Za boljšo orientacijo, predvsem zaradi precejšnje raznoličnosti v njihovi nomenklaturi, je nujno naštetih vse te substance glede na danes znane oznake in njihovo funkcijo.

Faktorji, ki sodelujejo v procesu koagulacije, mesto nastanka in nomenklatura:

Trombociti

- | | |
|-----------------------|--------------------------------------|
| 1. trombocitni f. 2 — | 3. trombocitni f. 4 — |
| 2. trombocitni f. 3 — | antiheparinski f. |
| tromboplastinski f. | 4. ostali faktorji trombocitov in še |
| | plazmatični faktorji, ki so absorbi- |
| | rani na trombocitih |

Plazma

- | | |
|---|---|
| A) Substance, ki pospešujejo koagulacijo | 6. Antihemofilni globulin — AHG — VIII. |
| 1. Hageman faktor (HF) — XII. | 7. Carr faktor |
| 2. Predhodnik plazma-tromboplastika IX. — Rosenthal | 8. Calcium — IV. |
| 3. Akcelerator predfaze — PPA | 9. Labilni faktor — Owren — V. |
| 4. Kontaktni faktor | 10. Stuart — Prower f. — X. |
| 5. Komponenta plazme tromboplastina — PTC — IX. — Christmas | 11. Stabilni faktor — Köller — VII. |
| | 12. Protrombin — II. |
| | 13. Fibrinogen — I. |
| | 14. Faktor stabilizacije fibrina |

- | | |
|---|--|
| B) Faktorji, ki zavirajo koagulacijo
oziroma razgradijo krvni koagulum | 18. Naravni aktivator profibrinolizina |
| 15. Antitromboplastin | 19. Profibrinolizin |
| 16. Antitrombin | 20. Antifibrinolizin |
| 17. Proaktivator | 21. Antifibrinolizokinaza |

V nadaljevanju bomo uporabljali rimske številke.

Danes znane beljakovinske substance trombocitov in plazme, potrebne za koagulacijo in fibrinolizo, se medsebojno prepletajo.

I. oziroma predhodna faza: v prvo skupino snovi za normalno koagulacijo spadajo faktorji, ki so potrebni za nastanek kompleksa, kot je t. i. intermediarni produkt I., ki nastane najprej ob sproženju mehanizma koagulacije. Danes je dokazano, da se ob poškodbi žilnega endotela (bodisi mehanično ali vnetno) aktivira proaktivator, ki sproži funkcijo Hagemanovega faktorja XII. Za aktivizacijo tega kalcij še ni potreben, medtem ko stopi z aktivizacijo f. XII. v akcijo tudi kalcij, aktivira se nadalje f. XI., nato f. VIII. in IX. (na sledi so menda še novemu Carrovemu faktorju), slednjič nastane *intermediarni produkt I.* Šele ta beljakovinska substanca aktivira trombocite, ki viskozno metamorfozirajo ter sprostijo v tej fazi nujno potrebni faktor III. Intermediarni produkt I. + trombocitni faktor 3. sestavljata intermediarni produkt II. Ta vmesni produkt sproži funkcijo faktorja V. in X., nastane vaskularna protrombinaza, ki je nujna za aktivizacijo protrombina. Sočasno se v prizadetem tkivu sprošča *tkivni tromboplastin*, ki s sodelovanjem kalcija aktivira faktor VII. in oblikuje kompleks I. ter nato z aktivizacijo faktorja V. in X. ustvarja *tkivno protrombinazo*. Obe protrombinazi skupaj končno aktivirata protrombin. Prva faza koagulacije je počasna, medtem ko sta obe nadaljnji fazi hitri.

Faza II. — prek aktivacije protrombina nastaja trombin.

V malih količinah sicer nastaja trombin že v I. fazi koagulacije, ker je nujno potreben za aktivacijo trombocitov, ki sproščajo v II. in III. fazi potrebne trombocitne faktorje. Trombin aktivira faktor VII. in faktor V., ki zdaj pospešujeta proces koagulacije.

Količine trombina so v II. fazi koagulacije vedno izdatnejše in proces prehaja v

III. fazo — preobrazba fibrinogena v fibrin. V tej fazi so glavni faktorji kalcij, trombocitni faktor II. in danes še nedoločen faktor, za katerega je znano samo, da je v albumenski frakciji seruma. Prav ta faktor je verjetno znižan pri raznih boleznih, npr. pri levkemijah, limfomih, pri ledvičnih boleznih, nekaterih infektih, včasih tudi v nosečnosti.

Končni rezultat procesa koagulacije je hemostaza, kompleksni proces z aglomeracijo trombocitov, prehodno kontrakcijo oškodovane žile in koagulacijo plazme. Nastane fibrin, fina mreža polimerov, v kateri so nakopičeni trombociti in ki pričvrsti trombus na žilno steno.

Poleg beljakovinskih snovi, ki so nujne za normalni proces koagulacije, so v plazmi stalno prisotne tudi *zaviralne substance*, ki posebno v bolezni organizem varujejo preizdatne koagulabilnosti krvi. Analogno koagulaciji krvi teče tudi proces *fibrinolize*. Ta važen biološki proces še vedno ni znan v celoti, vendar so danes že znana dejstva, ki so pomembna za kliničnega zdravnika. Fibrinoliza ponovno normalizira ravnotežje v krvni plazmi. Proces teče v dveh fazah, enako kot strjevanje krvi. V I. fazi fibrinolize se sprostijo aktivatorji plazminogena, t. j. globulinske substance, ki je prisotna v telesnih sekretih. Aktivatorji učinkujejo na

plazminogen, ki je prisoten v plazmi in v tkivih. Predvsem so znani aktivatorji iz uterusu, iz epitela uropoetskega trakta in nekateri bakterijski encimi, kot streptokinaza in streptodornaza. Plazminogen aktivira proteinazo plazmin, ki ima izrazito afiniteto na fibrin. Končni produkt fibrinove proteolize so *fibrinopeptidi*.

SHEMA KOAGULACIJE IN FIBRINOLIZE PO DANAŠNJEM POJMOVANJU:

I. POČASNA FAZA

A. Vaskularna koagulacija

Aktivizacija F XII

F XI F VIII F IX F X + Ca = vmesni produkt I
+ trombocitni f³ = vmesni produkt II
+ F V in F X = *PROTROMBINAZA*

B. Tkivna koagulacija = tkivna protrombinaza

II. HITRA FAZA

Vaskularna + Tkivna protrombinaza + protrombin = *TROMBIN*

III. *TROMBIN + FIBRINOGEN = FIBRIN*

Poklicne bolezni kože

Prof. dr. Janez Fettich

Med pomembnejše medicinske probleme sedanje dobe sodi tudi naraščanje poklicnih obolenj, med katerimi zavzemajo važno mesto poklicne bolezni kože. V sodobni industrializaciji moramo s to posebno vrsto bolezenske patologije računati tudi v bodočnosti.

Primeri poklicnih bolezni kože po številu iz leta v leto naraščajo. Vzrok tiči v sodobnih tehnoloških procesih in uporabi novih, do sedaj mnogokrat nepoznanih obratov, s katerimi prihaja delavčeva koža v dotiko. Pomemben činitelj pa je nepripravljenost in nepoučenost delavca o nevarnosti in škodljivih lastnostih snovi, s katerimi ima opravka na delovnem mestu. Poklicne bolezni kože so važne zaradi svoje medicinske pomembnosti, prav tako pa tudi s socialno medicinskih vidikov. Tovrstne bolezni prizadenejo predvsem delavca, ki oboli, zaradi izostankov od dela in zmanjšane produktivnosti pa oškodujejo tudi gospodarstvo in slednjič družbo v celoti.

Natančnih podatkov o pogostnosti poklicnih bolezni kože pri nas nimamo, čeprav je njih prijava obvezna. Poročila iz ZDA navajajo, da pride na poklicne bolezni kože kar 60—70 % vseh poklicnih obolenj. Po podatkih Zavoda SRS Slovenije za zdravstveno in tehnično varnost — sektor za medicino dela — je bilo v Sloveniji v letu 1966 med poklicnimi obolenji 22 % poklicnih bolezni kože. V posameznih panogah industrije ta odstotek zelo niha in doseže v elektroindustriji celo 61 %. V letu 1966 je bilo v Sloveniji prijavljenih 260 poklicnih obolenj kože. Nikakor pa število prijavljenih primerov ne kaže dejanskega stanja. Prijavljanje in registriranje poklicnih bolezni kože ni popolno, in to zaradi številnih vzrokov, med katerimi ni najmanj pomembno dejstvo tudi neskladnost med uradno in medicinsko definicijo poklicnih bolezni kože. Tako prišteva 46. člen zakona o inva-