



EESTI ARST

Nr 1

Jaanuar 2000



DAIVONEX®**Salv/Kreem/Peanahalalus.INN:***Calcipotriolum. Kaltsipotriool.***Farmakoterapeutiline grupp:**
psoriaasi ravim.**Ravimvorm ja toimeaine sisaldus.**

1g salvi/1g kreemi/1ml peanahalalust sisaldab 0,05mg kaltsipotriooli, abiainetena salv ja kreem naatriumeditaati, naatriumvesinikfosfaati, vedelat parafini vett, vaseliini, salv lisaks tokoferooli, propüleenglükooli, kreem lisaks glütserooli, ketomakrogoali, tsetüülsteaüülalkoholi, peanahalalust hüdroksüpropüülselluloosi, isopropaanooli, levomentooli, naatriumstiraati, propüleenglükooli ja destilleeritud vett.

Näidustused. Salv ja kreem: Psoriaas.

Peanahalalust: Peanaha psoriaas.

Omadused. Kaltsipotriool normaliseerib naharakkude kasvu psoriaasikolletes.

Ravim blokeerib D-vitamiini retseptoreid ning takistab naharakkude liigset jagunemist ja stimuleerib nende diferentseerumist. Terapeutilistes annustes ei mõjуста ravim kaltsiumi ainevahetust. Lahus on lõhnatu. Ei määri ega värv juukseid, nahka ega kasutaja riietusesemeid.

Vastunäidustused. Ülitundlikkus ravimi koostisainete suhtes.

Kaltsiumisisalduse suurenemine veres, või kui samaaegselt manustatakse vere kaltsiumisisaldust suurendavaid ravimeid,

eisoovitata kasutada. **Ettevaatust.** Salvi

näole mitte määrida, võib põhjustada lokaalset ärritust. Peale kasutamist on soovitat käsi hoolikalt pesta. Peanahalalust ei tohi kasutada üle 60 ml

nädalas, et vältida hüperkalseemia teket. Tuleb vältida lahuse valgumist

näole või silma. Lahust ei tohi kasutada lahtise tule lähedal, kuna lahus on tuleohtlik ning võib süttida. Välti lahuse

sattumist prillidele või teistele plastikust esemetele. **Rasedus ja imetamine.**

Raseduse ja imetamise ajal ei soovitata kasutada. **Kõrvaltoimed.** Mõnikord

esineb mööduv nahaärritus. Suured annused (üle 100 g/nädalas) võivad põhjustada hüperkalseemiat. Seerumi

kaltsiumisisaldus normaliseerub kiiresti ravi lõpetamisel. **Koostoimed.** Ei ole

teada. **Annustamine.** Salvi ja kreemi määratakse õhukese kihina hommikuti ja

õhtuti psoriaasikolletele. Nädalas kasutatud salvi kogus ei tohi ületada 50g. Peanahalalust nädala jooksul

kasutatav annus ei tohi ületada 60 ml ning lisaks 30 g DAIVONEX -kreemi või -salvi. Samuti on lubatud vajadusel

nädala jooksul kasutada 30 ml DAIVONEX'i peanahalalust ning lisaks

60 g DAIVONEX-kreemi või -salvi. **Üleannustamine.** Võib põhjustada kaltsiumisisalduse tõusu seerumis.

Säilitamine. Säilitada temperatuuril kuni 25°C. Lahust ei tohi säilitada lahtise tule lähedal tema tuleohtlike omaduste tõttu. Pärast pakendile märgitud kõlblikkusaia lõppu mitte kasutada. **Pakend.** Salv, kreem 30g tuubis; peanahalalust 60 ml

plastikpudelil Soodusretseptiravim. Hoida lastele kättesaamatus kohas.

Tootja: Leo Pharmaceuticals Products, Taani

**Daivonex® raviga oled
meeleldi tähelepanu
keskpunktis**



Müügiloo hoidja Eestis:
MediNet International Ltd
Tallinnas tel 6275 191/fax 6443575



Daivonex®
calcipotriol

Nähtavalt efektiivne psoriaasi ravi



EESTI ARST

ILMUB ALATES 1922. AASTAST

SISUKORD

Tartu Ülikooli Raamatukogu

SAATEKS

- Eesti Arst uuel sajandil *V. Sinisalu* 4
 Eesti arstkond postmodernse ajastu künnisel *A. Leht mets* 5

TEORIA JA PRAKTIKA

- Mittenakkuslike haiguste riskitegurite avastamine koolis *L. Suurorg* 6
 Autoantikehade esinemissagedus ja tähendus põletikulise
 soolehaiguse korral *K. Kull, R. Salupere, K. Metsküla, R. Uibo* 12

 Malaaria Eestis *J. Martin* 17

 Eesti noorarstid ülemineku perioodil *A. Sepp, A. Saava* 21

ÜLEVAATED

- Statiinravi ägedate koronaarsündroomide puhul *R. Teesalu* 25
 Transkraniaalne Doppleri ultraheli *T. Rätsep, L. Kõiv, T. Asser* 28

 Valgu p53 kasutusvõimalused molekularse markerina
 erinevate kasvaja puhul *T. Maimets* 34

 Blastotsüstide kasvatamine : uus abistava reproduktsiooni
 meetod *A. Salumets, I. Saarma* 43

MITMESUGUST

- Achilleuse projekt: dermatoloogiliste labajalahaiguste
 epidemioloogiline uuring Euroopas *S. Kaur* 48

KOGEMUSTE VAHETAMINE JA KASUISTIKA

- Varajane rinnavähi avastamine ja prognoos *E. Hint, A. Lilleorg* 50

KAADRI ETTEVALMISTAMINE

- Meditsiinidoktor *Siiri Kõljalg* 54

INTERVJUU

- Polikliiniline arstiabi: poolt ja vastu *N. Saarma* 57

IN MEMORIAM

- Lehte Rebane 59

KROONIKA

- Eesti õhuväe meedikud rahvusvahelisel õppusel *Jüri Verrev* 60

amoxicillinum+ac.clavulanicum

AUGMENTIN



ESIMENE kui on infektsioon

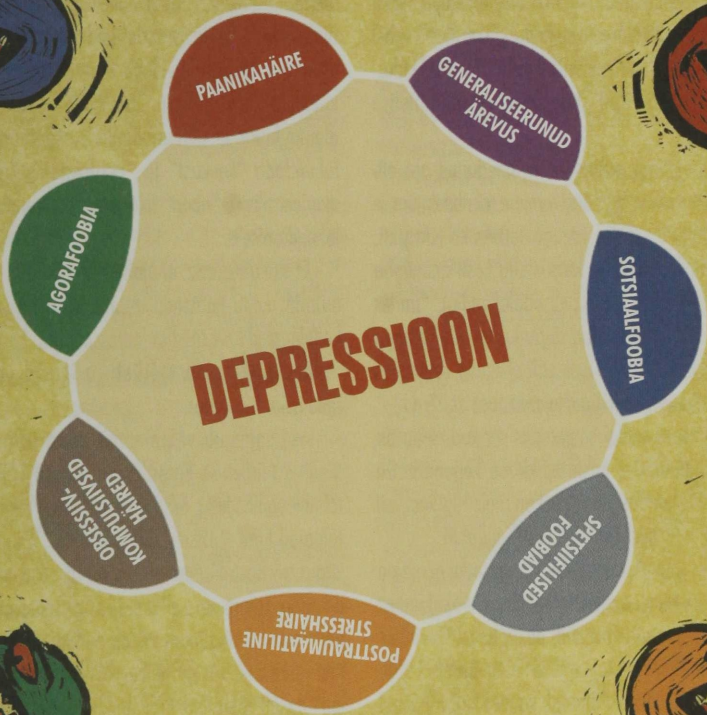
SB
SmithKline Beecham

Peamised näidustused: otitiit, sinusiit, pneumoonia.

Lisainformatsioon: Rävala 2 / Kivisilla 8, 10145 Tallinn, tel. 2 6676 900, faks 2 6676 901.
Augmentin on retseptiravim.

EFEKTIIVNE JA OHUTU LAHENDUS

DEPRESSIOON ESINEB HARVA ÜKSINDA



DEPRESSIOON

PAANIKAHÄIRE

GENERALISEERUNUD
ÄREVUS

SOTSIAALFOOBIA

SPETSIFIILSED
FOOBIAID

POSTTRAUMATILINE
STRESSHÄIRE

OBSESSIV-
KOMPULSIIVSED
HÄIRE

AGORAFOOBIA



Seroxat[®]

paroxetine

Seroxat on retseptiravim

Peamised näidustused: depressioon, ärevus ja paanikahäired

Lisainformatsioon:

SB

SmithKline Beecham

Rävala pst. 2 / Kivisilla 8, 10145 Tallinn
tel. 6676 900, faks 6676 901

Väino Sinisalu — peatoimetaja

"Arstline tegevus jaguneb kahte üksteisest erinevasse liiki: teadusline ja praktiline, ja siiski ei ole ühelgi elukutsel need kaks osa nii ligilähedalt seotud üksteisega, kui arsti omal. Et seista omas praktilises tegevuses ajakõrgusel, peab arst erksalt jälgima teaduse arenemist omal erialal, teiselt poolt aga peab puht-teaduslik töö kõigil aladel tihedalt pidama kontakti tegeliku elu tarvetega. Seda kõigile pooletele viljakat kontakti teoreetilise ja praktilise alade vahel arstlises tegevuses võimaldab ametivennalik koostöö arstiseltsides, teiselt poolt mõttevahetus trükitud sõna läbi, arstiteaduslike ajakirjanduse kaudu" (1)

Kuigi arstiteadus ja praktiline meditsiin on möödunud aastate jooksul tormiliselt edasi arenenud, on Eesti Arsti esimese numbri ilmumise puhul kirjutatu tänapäevalgi aktuaalne ja jääb selleks ka edaspidi. Eestikeelse meditsiiniteadusliku ajakirja kutsus ellu Eesti arstkonna möödapääsmatu vajadus omada teaduslikku häälekandjat, "milles igaühele meie ametivendadest oleks antud võimalus jagada teistega omi kogemusi ja teoseid nii praktilisel kui teoreetilisel aladel, selgitades ja täiendades neid vastastikkuse, kollegiaalse arvustuse abil" (1)

See vajadus on praeguseks veelgi selgemaks saanud, seda on kinnitanud Eesti Arsti väljaandmise aastatepikkune kogemus. On meil ju eestikeelne meditsiiniharidus, eesti keel on meie riigikeel, nii peab meil loomulikult olema ka eestikeelne meditsiinajakiri.

Meie arstkonna tõsiseks saavutuseks tuleb pidada seda, et ajaloo tormituulte ja uperpallide kiuste on eestikeelset meditsiinaajakirjandust välja antud praktiliselt katkematult. Tõsi küll, aastatel 1941–1957 ei ilmunud eestikeelsed meditsiinitööde kogumikud korrapäraselt. 1958. aastast alates on Eesti Arst regulaarselt ilmunud, kandes küll vahepeal nime Nõukogude Eesti Tervishoid, kuid säilitades need põhimõtted ja traditsioonid, millele pandi alus Eesti Arsti esimese aastakäiguga.

Praeguseni on ajakirja Eesti Arst välja andnud aktsiaselts Perioodika. Tänapäeval on meie riigi poliitiline ja majanduslik areng jõudnud selleni, et arengu loogilise jätkuna peab ajakirja väljaandmise oma ülesandeks võtma eesti arstkond.

Loodud on Eesti Arsti Osühing, mille osanikeks on Eesti Arstide Liit (2/3 osakutest) ja Perioodika AS (1/3 osakutest). Osühing hakkab ajakirja välja andma kord kuus. Trükiarv on 3000. Arstide Liidu liikmetele on ajakiri garanteeritud liikmemaksu eest.

Toimetust jätkab ajakirja seniseid traditsioone — olla multidistsiplinaarne teaduslik meditsiinajakiri. Ajakiri avaldab originaalsete teaduslike uurimistööde tulemusi, ülevaateartikleid mitmesuguste diagnostika- ja raviprobleemide kaasaegsetest käsitlustest, referatiivseid ülevaateid erinevatest erialaajakirjadest, kasuistiliste ja laiemat huvi

pakkuvate haigusjuhtude kirjeldusi. Kindlasti edastab ajakiri arstidele vajalikku informatsiooni tervishoiukorralduse probleemide ja regulatiivide, samuti Eesti Arstide Liidu tegevuse kohta, aga ka kroonikat ja muud arstidele vajalikku ning huvipakkuvat. Ajakirja eesmärk on aidata kaasa arstide kvalifikatsiooni tõstmisele ja silmaringi avardamisele, kirjeldada kaasaegseid ja teaduslikult põhjendatud diagnostika- ja ravistandardeid, tutvustada ja arutada arstide töö ja muude eluliste huvidega seotud probleeme. Oluline ülesanne on kindlasti eesti meditsiinilise keele ja terminoloogia viljelemine — alalhoidmine ja selle arengule kaasaaitamine. Ajakiri peab aitama lähendada "keskust" ja "perifeeriat", "akadeemilist" ja "mitte-akadeemilist", "noort" ja "vana" arstkonda meie ühiste eesmärkide lahendamiseks.

Ei saa unustada, et ajakirja ei loo mitte niivõrd toimetust, kuivõrd autorid, kelle kaastööd määravad ajakirja kvaliteedi, ja lugejad, kellele need kaastööd on adresseeritud. Eesti Arsti puhul on võimatu vedada eraldusjoont autori ja lugeja vahele — iga lugeja on potentsiaalne autor.

Aeg sammub vääramatult edasi ja paratamatu on seegi, et ajakirja toimetuse koosseis muutub nagu ka ajakirja väljaandmise tehnoloogiline külg. Eesti Arsti toimetuse pikaajase staažiga teenekad töötajad Elna Martson, Maie Keerma, Anna Tallo ja Mare Liivak on viimastel aastakümnetel loonud ajakirja teo ja näo. Peatoimetaja dr. Oku Tamm on sel ametikohal töötanud 1965. aastast. Tänu neile on ajakiri edukalt üle elanud ka need raskused, mis kaasnesid meie uue ärkamisaja ja Eesti Vabariigi taassünniga. Eesti Arsti on igakülgselt toetanud Perioodika AS juhtkond ja selle direktor Uno Sillajõe. Usun, et minuga ühineb kogu Eesti arstkond, kui avaldame neile tunnustust ja südamlikku tänu nende tänuväärse tegevuse eest.

Toimetust loodab, et Eestimaa arstkond võtab aktiivselt osa ajakirja loomisest nii autori kui ka lugejana. Ootame häid kaastöid ja ettepanekuid ajakirja sisu kohta.

Meeldivat koostööd !

Kirjandus: 1. Eesti Arst, 1922, 1, 1.

Andres Lehtmets – EAL president

Aastavahetus, mis tõi kaasa seekord kõigi nelja numbri muutumise, on õnnelikult seljatakse jäänud. Sümbolne sajandivahetus — ehk oleks õigem siiski öelda aasta, mis toob kaasa sajandi vahetumise — on alanud. Müstilisena tunduv arvude maagia sunnib pilgu pöörama ettepoole ja mõtisklema tuleviku üle: on hea põhjus vedada mõtteline joon kahe aastatuhande piirile. Möödunud sajand oli tehnika ja intellektuaalse arengu võidukaigu tunnistajaks. Meditsiin käis jõudsalt sammu koos teiste valdkondadega, tõtates neist kohati ettegi, märksõnadeks teadus, tehnoloogia ja ratsionaalsus. Ent sajandist, mis tõi inimkonnale kaasa võidu mitmete fataalsete tõbede üle, jättes mulje inimese kõrvõmsusest, jäi mälestuseks ka lahendamata probleeme ja mitmeid küsimärke meie suundumuste õigsuse, otstarbekuse ja mõttekuse kohta.

Postmodernne ajastu — see vedab epiteerivalt kõlav moeväljend — on üpriski täpne kirjeldama meie ümber toimuvat kogu selles kvalitatiivses teisenemises, mille tehnoloogia ja majanduse areng on kaasa toonud inimõtleamise tasandil, sotsiaalses ja kultuurilises olemises. Asjade materiaalne külg hakkab üha rohkem asenduma inimlikkuse väärtustamisega, loovuse, paindlikkuse, mitmekülguse ja autonoomia soodustamisega. Eesti Inimarengu Aruanne 1999 toob selgelt välja mitmeid uusi tendentse, mille ignoreerimine oleks ilmne hooletus ka arstikonnale, kes paratamatult astub uude aastatuhandesse senisest lootusrikkamana, kuid kindlasti ka teatud määral skeptilisemana ja ettevaatliku ärevusega. Mida on uuel sajandil pakkuda selle iidse ja auväärse ameti kandjatele?

Viimaste aastakümnete areng on oma globaliseerimises, unifitseerimises ja ratsionaliseerimises lähtunud pragmaatilisest loogikast; paratamatult on vastureaktsioonid seotud emotsioonide ja identiteedi küsimustega. Enam ei tundu lõputuna ei meditsiini võimalused ega ravikindlustuse rahakott, valikute loogika on jäänud seni rohkem tunnete kui argumenteeritud otsuste tasemele. Arsti ja patsiendi suhetes omandavad üha enam tähtsust teenindaja ja kliendi rollid, mis paraku mõlemale poolele segadust tekitavad — valikuvabadus kui vastutamiskohustus ei tundugi pikemal kaalumisel nii ahvatlevana, kui esmapilgul näib. Aastakümneid teada olevad töed ja arusaamad võidakse pea peale pöörata ja seniõpitu suhtes külvatakse kahtlusi, millega toimetulekuks ei piisa ainult uute teadmiste omandamisest, järjest tähtsamaks muutub oskus iseseisvalt üldistada ja kinnitusi leida.

Miski siin maailmas pole igavene — peale bürokraatia, mille enes säilitusinstinkt ületab kohati ka resistentsimate sööbikute elujõu. Algav aastasadu toob meile õige pea kaasa uut ka reeglite seadmisel. Ühinemislootus Euroopa Liiduga tähendab arstikonnale uut keskonda mitmes mõttes. Jättes julgelt siinjuures kõrvale kõik tehnilised, tuleb tunnistada, et avanev turg toob meile kaasa nii uusi võimalusi kui ka järjest suurenevat survet kvaliteedi ja tegevusnõuete osas. Meil oleks kavalam siinjuures mitte käituda solvunud jalgutrampiva koolipoisina ja pidada võitlust eurobürokraatia tuuleveskitega, vaid pigem otsida soodsaid arengutuli, kasutades võimalusi oma identiteedi säilitamiseks

ja tugevdamiseks. Iseolemine ja hakkama saamine sõltuvad valdavalt siiski meie tublidusest ja ajaga kaasaskäimise oskusest. Vaevalt, et Eesti arstikonnal tuleb tulevikus suuri lahinguid lüüa meie tööjõuturule tungivate konkurentidega — pigem tuleb peljata just patsientide äraoolu, kui me oma arengus ei suuda jätkuvalt tõestada suutlikkust pakkuda head ja kvaliteetset arstiabi. Tänapäevaste valikuvõimaluste juures on üks ühiskonna turvalisuse kriteeriume, mille alusel endale elupaik valitakse, ka kvalifitseeritud ja kättesaadav meditsiin.

Muutumas on kindlasti ka arsti kui töövõtja positsioon. Infotehnoloogia areng ja majanduskeskkonna muutumine loob üha rohkem võimalusi tegutsemiseks ettevõtjana — käivitumas perearstisüsteem on siin heaks näiteks. Kindlasti jääb arvestatav osa arstikonnast ka edaspidi palgatöölise staatusesse, kuid paratamatu on ka siin üha suurenev autonoomia nii töösuhetes kui erinevate rollide täitmisel. Eluterve konkurents tööjõuturul ja tähtajalised töölepingud võiksid olla julgustavaks keskkonnaks neile, kes väärtustavad jätkukoolitust ja pidevat enesearendust.

Traditsiooniliste sotsiaalsete ja vaimsete struktuuride lagunemine toob selgelt välja ka Arstide Liidu identiteedi küsimuse. Mul on heameel tõdeda, et viimaste aastatega on meie võimalik liikumine kas tsunfiliku kaja või palgatöölise ametiühingu suunas olnud jätkuvalt päevakorral. On siiski ka kolmas tee — omades teatud funktsioone mõlemast suunast, hoida senist kurssi ja püüda kogu arstkonda esindava organisatsioonina kaasa rääkida tervishoiupoliitika olulisemates küsimustes ning kaitsta oma liikmete huve osalusdemokraatia erinevate võimaluste kaudu. Peale võitluse konkreetsete hüvede ja seisukohtade eest peab Arstide Liit suutma säilitada arstikonnale olulisi väärtusi. Lisandub ka kohustus esindada meid mitmetes Euroopa arstkonna organisatsioonides, mis eeldab märgatavalt paremat koostööd erialaseltsidega. Arstkonna edu ja mõju tervishoiupoliitikale sõltub paljuski sellest, kui ühtsed on meie read. Demokraatia häid tavasid järgides saab ühtsus alguse erinevate seisukohtade dialoogist organisatsiooni sees, liikmeskonna aktiivsusest ja tahtest kasutada võimalusi, mida meie organisatsioon selleks pakub. Loodan, et nii Eesti Arst kui ka äsja avatud Arstide Liidu kodulehekülg internetis saavad selles protsessis olulisteks infokanaliteks.

Uude aastatuhandesse liikudes on Eesti Arstide Liidul võimalus käia erinevaid radu. Usun, et algav aastatuhat on pigem koostöö kui konfliktide ajastu, et meil õnnestub igapäevaelu pragmatismi ühendada traditsioonide ja püsiväärtuste hoidmisega ja et integratsioon ei hävita meie identiteeti ühiskonna silmis. Pakkudes kvaliteetset ja inimesekeskset arstiabi, ootame samas oma kutseõiguste väärtustamist professionaalse autonoomia tugevnemise kaudu. Seda saab aga teha tugeva, enesekriitilise ja arenemisvõimelise organisatsiooni abil. Meeldivat koostööd ja sisukaid mõttevahetusi Eesti Arsti veergudel!

Mittenakkuslike haiguste riskitegurite avastamine koolis

Eesti Arst 2000 1 6–9, 11

Lagle Suurorg – Nõmme Haigla, Kardioloogia Instituut

kooliõpilased, toitumine, liikumine, suitsetamine, alkoholi ja uimastite kasutamine

Laste tervise ja elukvaliteedi muutmine on vajalik homsete täiskasvanute ning kogu rahva tervise parandamiseks. Siiani on informatsiooni riikliku statistika alusel saadud küll teadaolevate haiguste kohta, kuid ei ole teada nende laste arv, kellele esineb mittenakkuslike haiguste riskitegureid (suitsetamine, alkoholi ja uimastite tarbimine, väheliikuv eluviis, toitumishäired) või bioloogilisi riskitegureid ehk prekliinilisi sümptomeid (kõrgeenenud vererõhk ja ülekaalulisus/adipoosus) (10). Seega ei teata ka tervete laste arvu. Informatsiooni vähesus ei võimalda planeerida koolis vajadustele vastavat tervisedendusliku aktiivsuse sisu ega mahtu. Noortele suunatud tervisedenduse strateegiatena on kirjeldatud riskikäitumise minimeerimist, riski isolatsiooni ja riskikäitumise alguse edasilükkamist vanemasse ikka, milleks tuleb riskilapsed identifitseerida arsti igapäevases tegevuses.

Kooliõpilaste riskitegureid on arenenud riikides hinnatud juba üle 25 aasta (1, 20). Eestis on kooliõpilaste käitumise probleeme uuritud anonüümse küsitluse teel aastail 1994–1998 (1) ja Maailma Tervishoiuorganisatsiooni multitsentriliste uuringute kaudu laste CINDI-programmi raames aastail 1988–1996 (16), millest viimane annab ainsana võimaluse lapse individuaalse riski üle otsustamiseks. Riskitegurite monitooring tõi esile negatiivse suundumuse 14–15-aastaste õpilaste tervisekäitumises.

Töö eesmärgiks oli mittenakkuslike haiguste riskitegurite identifitseerimine ja riskilaste esinemis-sageduse määramine lapse rutiinsel läbivaatusel kooliarstide ja -õdede poolt.

Uurimismaterjal ja -meetod

1997/1998. õppeaasta jooksul rutiinsele läbivaatusele kuuluvatel IV, VI ja IX klasside õpilastel (14) hindasid kooliarstid bioloogilistest riskiteguritest/prekliinilistest sümptomitest ülekaalulisust ja kõrgeenenud vererõhku, samuti tervisekäitumist: toitumisharjumusi sagedusmeetodil (11), kehalist aktiivsust, lapse enda ja tema sõprade

ning pereliikmete suitsetamist, alkoholi ja uimastite kasutamist. Riskitegurite määramine ja hinnang toimusid vastavalt kooliarstijuhendis toodud kriteeriumidele (17).

Ankeete võeti analüüsi juhul, kui olid täidetud kõik nõuded: oli saadud informatsiooni tervisekäitumise kohta ja olid andmed lapse soo, vanuse, vererõhu, kehakaalu ja pikkuse kohta. Statistilisel töötlusel kasutati SPSS-Windowsi paketti, muutuste kirjeldamiseks keskmist ja standardhälvet (SD). Näitajate erinevus selgitati χ^2 -testi abil ning statistiliselt oluliseks peeti erinevust $P < 0,05$ (7).

Uurimistulemused

Eesti Vabariigi koolide vahel jaotati 43170 ankeeti, millest tagastati 23732 (54,9%), mitmesugustel põhjustel jäi saamata 19438 ankeeti (45,1%). Analüüsiti 22271 ankeeti, mis moodustas 93,8% tagastatuist. Uuritud õpilaste jaotumus soo, klassi ja õppekeele järgi on toodud tabelis 1. Soo ja klassi järgi oli laste jaotumus enam-vähem võrdne. Eesti õppekeelega koolidest oli uuritud 78,5% ja vene õppekeelega koolidest 21,5%.

Laste antropomeetrilised andmed on esitatud tabelis 2. IX klasside poeglaste kehakaal ja pikkus olid oluliselt erinevad tütarlaste kehakaalust ja pikkusest, kuid kehakaaluindeksi järgi erinevust ei ilmnenu.

Sagedusmeetodil uuritud toitumisharjumuste tulemused on esitatud tabelis 3.

Toiduainete tarbimise võrdlemisel leiti tõenäoline sooline ja vanuseline erinevus kohvi, mahla, *Coca-Cola* joomises, puuvilja, juurvilja, pähklite, kartulikrõpsude, hamburgeri, täisteraleiva, kala, margariini, või ja piima tarbimises. Enamiku toiduainete osas, välja arvatud kala ja piim, ilmes, et tütarlaste toiduainete valik on tervislikum. IX klassi õpilased jõid võrreldes IV klassi õpilastega sagedamini kohvi ja *Coca-Colat*, harvemini aga piima ning harvem määrisid nad leivale võid. Seevastu puuvilja ja mahla, maiustusi, juurvilja, kartulikrõpse, friikartuleid, hamburgereid,

täisteraleiba, kala, võid ja piima tarbisid IV klassi õpilased IX klassi õpilastest sagedamini. Kõikide küsitletud toiduainete osas ilmnes tõenäoline erinevus äärmuslikes vastustes (mitu korda päevas, mitte kunagi) ka õppekeele järgi. Tasakaalustatud toitumise üks eeldusi on söömine vähemalt neli korda päevas. Kooliõpilaste toidukordade sagedus on esitatud tabelis 4.

Koolis ei ole mitte kunagi söönud 23,1% poeg- ja 20,4% tütarlastest. Söömine koolis on vanemate klasside õpilaste hulgas järjest vähenenud: IV klassi õpilastest sööb koolis iga päev 74,2%, VI klassis 63,1% ja IX klassis 46,3%. Mitte kunagi ei ole koolis aga söönud 14,8% noorematest lastest, 20,3% keskastme klasside ja 30,5% põhikooli lõpuklassi õpilastest. Toidukordade analüüsil leiti tõenäoline sooline, vanuseline ja rahvuslik erinevus. Tütarlapsed sõid harvem hommikusööki, kodus lõunat ja õhtusööki ning sagedamini koolilõunat kui poeglapsed. Nooremad lapsed sõid regulaarsemalt neli korda päevas võrreldes vanemate lastega. Vene õppekeelega koolides õppivad lapsed sõid sagedamini hommikul, kodust lõunat ja õhtusööki ning harvem koolilõunat võrreldes eesti õppekeelega koolide lastega.

Toitumisharjumuste kujundamisel ning südame- ja veresoonkonna haiguste profülaktikas on üks võtmeküsimusi toidule soola lisamine. Peaaegu alati lisab toidule soola 12,0% ja mõnikord 70,6% õpilastest. IX klassi õpilased lisavad alati toidule soola kaks korda sagedamini kui seda teevad IV klassi õpilased ning poeglapsed tõenäoliselt sagedamini kui tütarlapsed, kusjuures rahvuslikku erinevust soola lisamise osas ei leitud ($P=0,82$).

Kehalisest aktiivsusest ülevaate saamiseks esitati õpilastele küsimusi nii koolivõimlemisest osavõtu, spordikoolis/tantsuringis käimise kui ka vabal ajal iseharjutamise ≥ 4 korra kohta nädalas. Koolis võimleb 94,4% lastest; 2,7% ei osale võimlemistundides haiguse tõttu ja 2,9% muudel põhjustel. Organiseeritud sporditegevusega on hõlmatud 45,8% Eesti õpilastest, neli või rohkem korda nädalas harjutas ise 30,1% IV–IX klasside õpilastest ning tõenäoliselt aktiivsemad on selles poeglapsed ja nooremate klasside õpilased võrreldes tütarlaste ja vanemate klasside õpilastega.

Kahjulikest harjumustest esitati õpilastele

küsimusi suitsetamise, alkoholitarbimise ning suhte kohta illegaalsete uimastitega. Huvi uimastavate ainete vastu väljendub nende proovimises, millele järgneb ainete ebaregulaarne ja seejärel regulaarne tarbimine. Suitsetamise ja alkoholitarbimise kohta käivate küsimuste vastused on toodud tabelis 5.

Suitsu oli proovinud iga viies õpilane IV klassis, ligikaudu pooled VI klassides ja üle 2/3 IX klassides. IV klassis oli regulaarselt suitsetajaid 2,9%, VI klassis 7,8% ja IX klassis 25,8% lastest. Regulaarselt suitsetajate poolt suitsetatud sigarettide arv nädalas oli 16-st (IV klassis) 35-ni (IX klassis). Õpilase enda suitsetamisele lisaks suurendab riski sõprade suitsetamine (keskmiselt 21,5%-l juhtudest), samuti suitsetamine kodudes (64,6%). Kui suitsetavate sõprade arv laste vanemaks saamisel tõenäoliselt suurenes (6,9%-lt IV klassis 43,7%-ni IX klassis), siis sage suitsetamine kodudes oli kõikide vanuserühmade laste seas ühtlane. Regulaarselt suitsetajatel oli suitsetavaid sõpru 4–6 korda sagedamini kui mitesuitsetajatel.

Alkoholi on proovinud enamik ning teatud regulaarsusega tarbib alkohoolseid jooke 42,0% õpilastest. Alkoholi tarbimise korral on oluliseks näitajaks purjujoomise sagedus. Neli kuni kümme korda ja sagedamini on purjus olnud 11,7% poeg- ja 5,3% tütarlastest ning purjusolek sageneb vanusega: 1%-lt IV klassides 19,2%-le IX klassis. Alkohoolseid jooke tarbivad nooremad lapsed sagedamini vanemate juuresolekul (kuni 85,1%) ja vanemad õpilased koos sõpradega (75,6%). Keskmiselt 4,2% lastest tarbib alkohoolseid jooke üksi olles.

Illegaalsete uimastite osas oli esitatud küsimusi nendest teadlikkuse kohta (vastuse variandid "jah" ja "ei"). Oodatult oli vanemate klasside õpilaste hulgas rohkem neid, kes olid uimastitest teadlikud (90,1%) võrreldes IV klassi lastega (54,6%). Uimasteid oli proovinud 0,6% IV klassi, 1% VI klassi ja 8,5% IX klassi õpilastest. Poeglaste huvi uimastite proovimise vastu oli ligikaudu kaks korda suurem kui tütarlastel (4,6% *versus* 2,4%). Keskmiselt 5,7%-l lastest olid uimasteid kasutavad sõbrad ning vanusega see arv suurenes (1,5% IV klassis, 2,4% VI klassis ja 13,3% IX klassis).

Uimastit oli noorukile pakutud 48,3%-l juhtudest ja 51,7% oli seda proovinud omaalgatuslikult. Oluline erinevus leiti aga uimastite pakkumisel

õpilastele õppekeele järgi: eesti õppekeelega koolide õpilastele oli uimasteid pakutud 78,1%-l ja vene õppekeelega koolides vaid 6,5%-l juhtudest. Enamik vene õppekeelega õpilasi proovis uimastit omaalgatuslikult (93,5%) võrreldes 21,9% eesti õppekeelega õpilastega ($P < 0,05$). Kõige sagedamini oli uimastit pakutud IX klassi noorukile ning kõige sagedamini proovis uimastit omaalgatuslikult VI klassi nooruk.

Bioloogilistest riskiteguritest olid vaatluse all ülekaalusisus ja kõrgenenud süstoolne ja diastoolne vererõhk. Ülekaalusisus leiti 4,9%-l poeg- ja 5,8%-l tütarlastest ning selle esinemissagedus suurenes vastavalt lapse vanusele (4,1%-l IV klassis 5,8%-le IX klassis) ilma soolise ja rahvusliku erinevusest. Vererõhk oli kõrgenenud 10,6%-l uurituist. Ealissoolisest kriteeriumist kõrgemat süstoolse vererõhu tõusu esines 4,4%-l lastest ning diastoolse vererõhu tõusu 6,2%-l lastest. Vähemalt kas süstoolse või diastoolse vererõhu tõusu täheldati 9,0%-l ja mõlema tõusu 1,6%-l uurituist.

Arvesse võtmata kõrvalekaldeid toitumises, leiti käitumuslikke ja bioloogilisi riskitegureid 43,2%-l põhikooli õpilastest ning 8,9%-l juhtudest oli tegemist mittenakkuslike haiguste riskitegurite kuhjumisega.

Arutelu

1997/1998. õppeaastal korraldati rutiinse pediatrilise läbivaatuse käigus esmakordselt sihipärane mittenakkuslike haiguste riskitegurite identifitseerimine 22271 IV, VI ja IX klassi õpilasel vanuses 10–15 aastat. Ankeetide tagasilaekumist (54,9 %) ning korrektselt täidetud ankeetide arvu (93,8%) võis pidada rahuldavaks tulemuseks. Ankeetküsitluse kaudu on võimalik koguda sellist informatsiooni, mida teiste meetodite abil saada on raske. Oluliseks tingimuseks olid lapse usaldus meditsiinitöötajate vastu ning lubadus säilitada lapse privaatsus. Lisaks on ankeetküsitlus suhteliselt odav ning võimaldab uurida palju inimesi (5).

Toiduainete tarbimise uuringul, milleks kasutati sagedusmeetodit, selgusid balansseerimata toitumise tunnused enamikul lastel. Soovitatud viiet või enamast korrast päevas (9) saadi harvem puuvilja ja mahla ning juurvilja, söödi harvem täisteraleiba, üle poole uurituist tarbis mainitud kordadest harvem võid ja täispiima ning 1/5 uurituist maiustusi ja magusaid karastusjooke. Sellist

toitumist on peetud ateroskleroosi tekitavaks ja hambakaariest soodustavaks (20). Piima (vähe-se rasvasisaldusega või täispiima) ei joo 1/5 uurituist üldse, mis on oluline osteoporoosi arenemise seisukohalt (2). Soola lisab valmistoidule > 80% lastest. Kõikidest küsitletuist ei ole koolis mitte kunagi söönud 21,7%. Koolitoidul on aga leitud olevat seos lapse parema õppe edukuse ja psühhosotsiaalsete probleemide vähenemisega (8).

Balansseerimata toitumist on seostatud lapsega ülekaalusisusega (6). Selles uuringus leiti ülekaalusisust 5,4%-l lastest. Adipoossuse hindamine lihtsate antropomeetriliste mõõtmiste kaudu on usaldusväärne, kehakaaluindeksi arvutamine indiviidil lubab kvantitatiivselt hinnata ülekaalusisust ning vaadelda selle korrelatsioone teiste näitajatega: toitumine, liikumisaktiivsus, kooli ja kodu toitumistavad (13).

Bioloogilistest riskiteguritest üks olulisemaid on kõrgenenud vererõhk. Seda leiti 10,6%-l lastest ning kõige sagedamini 12-aastastel – 11,0%. Enamikul juhtudel (9,0%) oli tegemist isoleeritud süstoolse vererõhu tõusuga.

Eakohane kehaline aktiivsus võib vähendada liigset kehakaalu ja alandada kõrgenenud vererõhku lastel ning võib olla tähtsaks teguriks täiskasvanute südamehaiguste ärahoidmisel (3, 15). Väheliikuvat eluviisi – aktiivset kehalist tegevust ≤ 2 tundi nädalas – leiti selle uuringu andmeil 27,3%-l õpilastest, kusjuures ilmnisid paikkondlikud erinevused organiseeritud sporditegemises.

Suitsetamissagedus on kindlalt seotud suitsetamisalase poliitikaga (12), mis Eestis koolides puudub. Kooliõpilaste seas oli regulaarselt suitsetajaid 15,8%. Igal viiendal lapsel oli suitsetav sõber ja 2/3-l suitsetavaid pereliikmeid kodus. Leiti tõenäoline seos lapse suitsetamise ja sõprade ning pereliikmete suitsetamise vahel.

Alkohoolseid jooke proovitakse juba varajases eas ja nende tarbimist jätkab 42,0% lastest. Nooremad õpilased saavad alkohoolseid jooke peamiselt vanematelt, IX klassis on alkoholi tarbimine sotsiaalse suhtlemise vahend. Purjus on olnud 4–10 või rohkem korda 11,7% poeg- ja 5,3% tütarlastest.

Uimastite tarbimine on viimasel aastakümnel noorte seas saagenud. Teadlikkus uimastite toimest

süveneb lapse vanusega. Uimasteid oli proovinud 3,5% uurituist: poeglapsed ligikaudu kaks korda sagedamini kui tütarlapsed (4,6% *versus* 2,4%) ja vanemate klasside õpilased ligikaudu 14 korda sagedamini kui IV klassi õpilased (8,5% *versus* 0,6%). Uimasteid oli pakutud rohkem kui 3/4-le eestikeelsete ja 6,5%-le venekeelsete koolide õpilastest. Vene õppekeelega koolide laste hulgas oli uimasteid kasutavaid sõpru üle kahe korra rohkem kui eesti koolide õpilaste hulgas (10,4% *versus* 4,4%) ($P < 0,05$).

Tabel 1. Õpilaste jaotumus soo, klassi ja õppekeele järgi

Näitaja	Laste arv	Protsent (n = 22271)
Sugu		
poeglaps	10972	49,2
tütarlaps	11299	50,8
Klass		
IV	7536	33,8
VI	7608	34,2
IX	7127	32,0
Õppekeel		
eesti	17486	78,5
vene	4785	21,5

Kokkuvõte

Kooliarstid avastasid 1997/1998. õppeaastal: 1) ebaõiget toitumist 2/3-l põhikooli õpilastest; 2) bioloogilisi riskitegureid 16,0%-l õpilastest; 3) legaalsete ja illegaalsete uimastite teatud regulaarsusega kasutamist 2/3-l õpilastest. Laialdasemat teavet kooliõpilase tervise kohta on soovitatav koguda regulaarselt, mis muudab profülaktilise läbivaatuse kvaliteeti ning on eelduseks sihipärase tervisedenduse arendamisele koolides.

Tabel 2. Laste keskmine vanus, kehakaal, pikkus ja kehakaaluindeks

Klass, näitaja	Poeglapsed M (SD)	Tütarlapsed M (SD)
IV klass		
vanus (aasta)	10 (1)	10 (1)
kehakaal (kg)	36 (6)	35 (7)
pikkus (cm)	144 (7)	144 (7)
KKI (kg/m ²)	17,1 (2,3)	16,8 (2,5)
VI klass		
vanus (aasta)	12 (1)	12 (1)
kehakaal (kg)	44 (9)	44 (9)
pikkus (cm)	155 (8)	156 (8)
KKI (kg/m ²)	18,1 (2,6)	17,9 (2,7)
IX klass		
vanus (aasta)	15 (1)	15 (1)
kehakaal (kg)	60 (10)*	51 (8)*
pikkus (cm)	173 (8)*	166 (8)*
KKI (kg/m ²)	19,8 (2,6)	19,8 (2,8)

Märkus: M – näitaja keskmine väärtus, SD – standardhälve, * $P < 0,05$.

Tabel 3. Mõne toiduaine söömise sagedus uuritud lastel (protsentides)

Toiduaine	Mitu korda päevas	Kord päevas	Mõned korrad nädalas	Mõned korrad kuus	Harva	Mitte kunagi
Kohv	6,5	15,8	13,0	7,0	31,6	26,1
Puuvili, mahl	28,1	23,1	33,1	7,8	7,3	0,5
Coca-Cola	7,0	12,4	40,7	19,4	19,1	1,4
Kommid, koogid	13,4	28,1	41,6	8,9	7,6	0,3
Juurvili	10,0	21,7	37,9	13,5	13,8	3,1
Pähklid	2,2	3,4	18,1	27,0	44,5	4,8
Kartulikrõpsud	3,0	6,8	36,0	24,8	26,8	2,6
Friikartulid	3,8	10,9	39,4	22,4	20,5	3,0
Hamburger	1,0	2,1	12,4	24,9	48,4	11,2
Täisteraleib	33,6	25,4	16,3	6,9	12,2	5,6
Kala	1,4	3,3	23,5	31,7	31,5	8,6
Margariin	27,3	19,6	13,0	6,7	18,9	14,6
Või	33,1	23,3	11,3	5,5	17,9	9,0
Pakipiim	19,0	19,6	19,0	6,0	16,7	19,7
Täispiim	18,0	14,4	16,0	9,3	23,0	19,4

Tabel 4. Toidukordade sagedus päeva jooksul (protsentides)

Toidukord	Iga päev	3-4 korda nädalas	1-2 korda nädalas	Mitte kunagi
Hommikusöök	82,2	9,5	5,4	2,9
Lõuna koolis	61,5	10,5	6,3	21,7
Lõuna kodus	66,7	15,0	13,2	5,1
Õhtusöök	91,1	6,0	2,1	0,7

Soija Tutteli[®]

**Spetsiaalne rinnapiimaasendaja
lehmapiimaallergiat ja laktoosi-
intolerantsust põdevatele imikutele**



SoijaTutteli on kõrgekvaliteetne rinnapiimaasendaja lehmapiimaallergiat ja laktoosi-intolerantsust põdevatele lastele. SoijaTutteli valguallikas on sojavalg. Toodet võib kasutada sündimisest alates.

Uuritud ja turvaline SoijaTutteli

- tagab imiku normaalse kasvu ja arengu
- ei sisalda piima, laktoosi ja gluteeni
- hea maitsega
- lihtne valmistada
- pakendis 400 g pulbrit, millest saab u. 3,1 liitrit valmistoitu
- kompenseeritakse lehmapiimaallergiliste väikelaste puhul
- müügil ainult apteegis
- saadaval ka infobuklett retseptidega

Lisainfo:
Valio Eesti AS
Karu 11, 10120 Tallinn
Tel. (2) 6313 275

Hulgimüüja
Tamro Eesti AS
Pärnu mnt. 232, 11314 Tallinn
Tel. (2) 6503 600


VALIO

Tabel 5. **Suitsetamine ja alkohoolsete jookide tarbimine õpilaste seas (protsentides vastanuist)**

Näitaja	Poeglapsed	Tütarlapsed
Proovinud suitsu	56,5	32,0
Proovinud alkoholi	80,6	72,8
Proovinud uimastit	4,6	2,4
Suitsetab ebaregulaarselt	10,5	8,8
Suitsetab regulaarselt	17,0	14,6
Kasutab alkohoolseid jooke harva (kord kuus või harvemini)	20,5	17,9
Kasutab alkohoolseid jooke regulaarselt (kord nädalas/iga päev)	2,5	1,1

Kirjandus

1. Aaro, L. E., Wold, B. Health behaviour in school-aged children. A WHO cross-national survey. Research protocol for the 1989–90 study. Bergen, 1989.

2. Albertson, A. M., Tobelmann, L. C., Marquart, L. J. Adolesc. Health, 1997, 20, 20–26.

3. Blair, S. N., Kohl, H. W., Gordon, N. F. a.o. Rev. Publ. Health, 1992, 13, 99–126.

4. Healthy Child in Healthy Family CINDI Children Programme protocol, Copenhagen 1996, 101.

5. Lepnurm, R., Mitt, K., Pälluste, K. Tervishoiusüsteemi strateegiline juhtimine. Tartu Ülikool, Saskatchewan Ülikool 1997, Tartu, 1997, 178.

6. Leung, S. S. F., Lau, Ng. M. Y., Tse, L. Y. Chin. J. Prev. Med., 1995, 29, 1–3.

7. Matthews, D.E., Farewell, V.T. In: Using and Understanding Medical Statistics. 2nd, revised edition. Karger, 1988, 39–66.

8. Murphy, J., Pagano, M. E., Nachmani, J. a.o. Arc. Pediatr. Adolesc. Med., 1998, 152, Sept. 899–907.

9. Neumark-Sztainer, D., Story, M., Resnick, M.D. a.o. Prev. Med., 1996, 25, 497–505.

10. Prevention in primary care. Recommendations for promoting good practice. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 1994, 3.

11. Preparation and use of food-based dietary guidelines. Report of a Joint FAO / WHO Consultation. WHO Technical Report Series 880. Geneva, 1998, 15–27.

12. Promoting Health Through Schools. Report of a WHO Expert Committee on Comprehensive School Health Education and Promotion. WHO, Geneva, 1997, 18.

13. Rimpelä, A., Rimpelä, M., Vikat, A. Suomen Lääkärilehti, 1997, 52, 2705–2712.

14. Sotsiaalministeeriumi määrus nr. 56. Kooliteravishoiu korraldus (24.08.1995).

15. Stergioulas, A., Tripolitsioti, A., Messinis, D. a.o.

Acta Paediatr., 1998, 87, 401–404.

16. Suurorg, L., Tur, I., Luiga, E. Eesti Arst, 1994, 2, 111–114.

17. Suurorg, L., Tur, I., Luiga, E. Kooliarsti juhised mittenakkuslike haiguste riskifaktorite avastamiseks. Tallinn, 1996.

18. Terho, P., Perheentupa, J. Duodecim, Helsinki, 1998, 587–596.

19. Toimenpideohjelma suomalaisten sydän- ja verisuoniterveyden edistämiseksi. Sotsiaali- ja terveystoiministeriö Julkaisu, 1997, 27, 42–47.

20. Vikat, A., Rimpelä, M., Rimpelä, A. a.o. Suomen Lääkärilehti, 1998, 53, 20–21, 2269–2279.

Summary

Identification of noncommunicable disease risk factors in schoolchildren

Objective – to identify the noncommunicable disease risk factors (NCD RF) in schoolchildren in routine health examination and health behaviour interview based on guideline “School-based noncommunicable disease prevention”, developed on the strength of WHO CINDI Children Program in Estonia. The total of 23732 adolescents in Grades 4, 6, 9 was drawn from a national school survey of 43170 adolescents. The final sample of adolescents was 22271.

The high frequency of NCD RF was identified by practitioners: 5.4% of adolescents had overweight, 9% – hypertension, 2/3 of adolescents had unbalanced diet, 26% – lack of physical activity, 61.7% of adolescents had some relationship to legal and illegal drugs. The data include the means of developing school health programmes and should be widely used.

Autoantikehade esinemissagedus ja tähendus põletikulise soolehaiguse korral

Eesti Arst 2000 1 12 – 14, 16

Karin Kull, Riina Salupere – Tartu Ülikooli Sisekliinik

Kaja Metsküla, Raivo Uibo – Tartu Ülikooli immunoloogia õppetool

autoantikehad, autoimmuunsus, Crohni tõbi, haavandiline koliit

Rohketele uuringutele vaatamata on põletikulise soolehaiguse (haavandilise koliidi ja Crohni tõve) etioloogia ja patogenees siiani lõplikult välja selgitamata. Siiski arvatakse, et immuunsüsteemil on põletikulise soolehaiguse patogeneesis keskne osa (1). Lisaks häiretele rakuliste immuunmehhanismide osas esinevad muutused ka humoraalsetes kaitsemehhanismides (4, 12) ning seetõttu on viimastel aastatel hakatud suurt tähelepanu pöörama autoantikehade uurimisele.

Neutrofiilide tsütoplasma antikehad (ANCA), mis on tähtsal kohal süsteemsete vaskuliitide ja glomerulonefriidi teatud vormide diagnoosimisel ja jälgimisel (6, 10), on tähtsad ka põletikulise soolehaiguse korral. Kaudse immunofluorestsentsmeetodi alusel eristatakse kahte tüüpi antikehi: p-ANCA, mille puhul reaktsioon lokaliseerub neutrofiilide tuumade ümber, ja c-ANCA, mille puhul helendus esineb neutrofiilide tsütoplasmas. Neid antikehi leitakse 50–80%-l haavandilist koliiti ja 10–30%-l Crohni tõbe põdeja vereseerumis (9). ANCA tähendus põletikulise soolehaiguse patogeneesis ei ole teada. Arvatakse, et tegemist on markeriga, mis väljendab häireid immuunsüsteemi regulatsioonimehhanismides.

Töö eesmärk on uurida haavandilist koliiti ja Crohni tõbe põdejail erinevate autoantikehade esinemissagedust ja kliinilist väärtust.

Uurimismaterjal ja -metoodika

Uurimisrühma kuulus 77 haavandilist koliiti (40 meest ja 37 naist, keskmine vanus 43 aastat, vahemik 14–75 aastat) ning 31 Crohni tõbe põdejat (23 meest ja 8 naist, keskmine vanus 36 aastat, vahemik 15–77 aastat). Haavandilise koliidi diagnoosimisel arvestati üldtunnustatud diagnostilisi kriteeriume: anamneesis veriroe, tüüpiline koloskoopialeid ja morfoloogilised muutused biopsiapreparaadis. 31 haavandilist koliiti põdejal oli proktiit (põletikulised muutused ainult rektumis), 23-l vasakpoolne koliit (muutused

ulatusid kuni *colon transversum* keskosani) ja 23-l pankoliit (protsess ulatus kaugemale *colon transversum* keskosast). Kolektoomia oli eelnevalt tehtud 6 patsiendil. Crohni tõve diagnoosimisel kasutati Lennard-Jonesi kriteeriume (8) ning haiguse ulatuse määramiseks rakendati röntgenoloogilisi meetodeid ja koloskoopiat. Ileit (muutused ainult peensooles) esines 7 Crohni tõve haigel, 9 patsiendil oli koliit (muutused koolonis *caecum* 1 ja rektumi vahel ilma peensoole või seedetrakti ülaosa haaratuseta) ning 15-l oli ileokoliit (muutused terminaalileumis ja koolonis ükskõik kus *caecum* 1 ja rektumi vahel). Ühel ileokoliidiga patsiendil esinesid perianaalne lesioon ja fistul. Kuuel haigel oli eelnevalt tehtud ileotsekaalpiirkonna reseksioon, kahel hemikolektoomia, ühel kolektoomia koos ileostoomi rajamisega.

Kontrollrühma moodustasid 32 soole ärritussündroomiga patsienti (16 meest ja 16 naist, keskmine vanus 38 aastat, vahemik 16–70 aastat) ja 76 tervet isikut (30 meest ja 46 naist, keskmine vanus 40 aastat, vahemik 17–79 aastat).

Seerumid säilitati temperatuuril –20°C. IgG-tüüpi tuumavastased (ANA), mitokondritevastased (AMA), silelihaskoevastased (SMA), retikuliinivastased (ARA), maksa-neeru mikrosoomidevastased (LKMA), parietaalrakkudevastased (PCA) ja kilpnäärme mikrosoomidevastased (TMA) antikehad määrati kaudsel immunofluorestsentsmeetodil (IIF) (13), kasutades antigeense substraadina erinevate kudede krüostaatlõike. Seerumid lahjendati (lahjendus 1:10 ja 1:100) fosfaatpuhverlahuses (PBS), sekundaarse antikehana kasutati fluorestsainiga konjugeeritud inimese IgG-vastast antiseerumit (Dako, Kopenhaagen, Taani). Kõik ANA-d sisaldavad seerumid testiti etanoolis fikseeritud HEP-2-rakkudel (Immuno Concepts, Sacramento, USA) lahjenduses 1:40 PBS-is ning immunoensüümimeetodil (ELISA) kuuel enam levinud ekstraheeritavate tuuma-

antigeenide vastaste (Sm, RNP, SS-A (Ro), SS-B (La), Scl-70, Jo-1) antikehade suhtes, kasutades *Immuno Concepts* RELISA ENA multiparametrilist testsüsteemi (*Immuno Concepts*, Sacramento, USA).

IgG ANCA määrati samuti IIF-meetodil (16), kasutades antigeenina etanoolis fikseeritud neutrofiile. Seerumid lahjendati (1:20) PBS-is, sekundaarse antikehana kasutati fluorestsainiga konjugeeritud inimese IgG-vastast antiseerumit. Kõiki tulemusi hinnati fluorestsentsmikroskoobi (*Jenalumar*) abil.

Tulemuste statistilise usaldusväärsuse hindamiseks kasutati χ^2 -testi koos Yatesi korrigeerimisega. Erinevust rühmade vahel peeti statistiliselt oluliseks, kui $P < 0,05$.

Töö on heaks kiitnud Tartu Ülikooli Inimuurigute Etika Komisjon.

Tulemused

IgG-tüüpi ANA, SMA, TMA ja/või PCA leiti 19-l 77 haavandilist koliiti põdejast (25%). Kaheksal 31 (26%) Crohni tõbe põdejast esines ANA või SMA. Kontrollrühmas oli ANA, SMA, TMA ja/või PCA 13 isikul 108-st (12%) – tunduvalt harvemini kui haavandilist koliiti põdejail ($P < 0,05$). Antikehade esinemissagedus kontrollrühmas ja Crohni tõbe põdejail ei olnud statistiliselt erinev ($P = 0,1$). Enamikul haavandilist koliiti ja Crohni tõbe põdejail esinesid need antikehad lahjenduses 1:10. Ainult neljal haavandilise koliidi haigel (1 mees ja 1 naine samaaegse autoimmuunse hepatiidiga, 2 naist kaasnevate haigusteta) ja ühel Crohni tõvega meeshaigel (kaasnevate haigusteta) esines ANA tiitris 1:100, ühel haavandilise koliidiga naishaigel esinesid TMA ja PCA tiitris 1:100. Kontrollrühmas oli ühel naisel TMA ja ühel mehel PCA tiitris 1:100. AMA-d, ARA-d ega LKMA-d ei leitud ühestki 216 uuritud seerumist. Andmed autoantikehade esinemise kohta on toodud tabelis 1.

12 ANA-positiivset seerumist, mida uuriti edasi etanoolis fikseeritud HEP-2-rakkudel, reageerisid kolm seerumit positiivselt (homogeenne muster). Kaks seerumit pärines haavandilise koliidiga naishaigeilt (üks autoimmuunse hepatiidiga ja üks kaasnevate haigusteta) ning üks Crohni tõvega meeshaigelt (kaasnevate haigusteta).

11 ANA-positiivset seerumit (ühe terve isiku seerum ei olnud enam kättesaadav) uuriti edasi ELISA abil Sm, RNP, SS-A, SS-B, Scl-70 ja Jo-1

antikehade suhtes. Üks seerum reageeris Scl-70 antigeeni suhtes positiivselt. Tegemist oli 23-aastase pankoliiti põdeva naispatsiendiga, kellel kaasneva haigusena oli ka autoimmuunne hepatiit.

IgG-tüüpi ANCA leiti 45-l 77 (58%) haavandilist koliiti ja kuuel 31 (19%) Crohni tõbe põdejast ($P < 0,001$). Kontrollrühmas esines ANCA kahel isikul 108-st (2%): ühel soole ärritussündroomiga patsiendil ja ühel tervel isikul ($P < 0,001$ haavandiline koliit võrreldes kontrollrühmaga, $P < 0,01$ Crohni tõbi võrreldes kontrollrühmaga). Ülekaalus oli p-ANCA, ainult viiel haavandilist koliiti ja ühel Crohni tõbe põdejal oli c-ANCA. Ühel haavandilise koliidiga patsiendil esinesid mõlemat tüüpi antikehad (vt. tabel 2). Kaheksal 45-st p-ANCA-positiivsest haavandilist koliiti põdeva haige seerumist oli immunofluorestsentsreaktsioon ka lümfotsüütide tuumade osas, mis näitas ANA samaaegset olemasolu (kõikidel juhtudel kinnitati ANA olemasolu ka antigeensel krüostaatlõigul). Ühe Crohni tõve haige seerumis oli vaid nukleaarne helendus nii neutrofiilide kui ka lümfotsüütide osas ning krüostaatlõigul kinnitus ANA olemasolu.

Nii haavandilise koliidi kui ka Crohni tõve korral puudus seos haiguse ulatuse ja ANCA esinemise vahel (vt. tabel 3).

Arutelu

ANA, SMA, TMA ja PCA esinesid põletikulise soolehaigusega haigetel üldiselt harva ja madalas tiitris. Kuigi 25%-l haavandilist koliiti ja 26%-l Crohni tõbe põdejaist ning 12%-l kontrollrühma isikuist leiti eespool nimetatud antikehi, olid ainult 8%-l haavandilist koliiti, 3%-l Crohni tõbe põdejaist ja 2%-l kontrollrühma kuulujaist need tiitris 1:100. G. N. Dalekos ja kaasautorid (2) on aga vastupidiselt leidnud ANA 41-l 80 (51%-l) haavandilise koliidi haigest, kasutades ANA esmaseks määramiseks HEP-2 rakuliini (positiivne ANA tiiter ≥ 80). Nii suuri erinevusi ei saa seletada üksnes meetodiliste iseärasustega, seda enam, et kahel viiest meie uuritud ANA 1:100 positiivse haavandilise koliidiga patsiendist oli kaasnevana autoimmuunne hepatiit. Seega võib arvata, et ANA-d (lahjenduses 1:100) tuleb põletikulise soolehaigusega patsientidel ette harva. Võimalik, et erinev geneetiline taust ja keskkonnatingimused tingivad ANA madalama esinemissageduse Eesti patsientide hulgas. Meie tulemusi toetab ka R. Uibo ja kaasautorite töö (14),

milles on võrreldud erinevate antikehade esinemissagedust eestlaste ja rootslaste hulgas ning on leitud, et ANA esines eestlastel statistiliselt oluliselt harvem kui rootslastel (7% versus 12%).

Üllatuslikult leiti Scl-70 antikehad kaua kestnud pankoliidi ja kaasneva autoimmuunse hepatiidiga patsiendil. Antikehad topoisomeraas I vastu, tuntud ka Scl-70-na, on üldiselt seotud difuusse sklerodermiaga (5) ning võivad tekkida isegi kuid ja aastaid enne haiguse kliinilist avaldumist (7). Põletikulise soolehaiguse ja/või autoimmuunse hepatiidi korral neid varem kirjeldatud ei ole.

Haavandilist koliiti põdevatel haigetel leiti ANCA-d statistiliselt oluliselt sagedamini kui Crohni tõbe põdejatel (58% versus 19%). Enamikul juhtudel oli tegemist p-ANCA-ga. Puudus korrelatsioon haiguse ulatuse ja ANCA esinemise vahel. Kirjanduses on viiteid (3), et ANCA võib aidata eristada haavandilist koliiti Crohni tõvest, sest neid antikehi esineb vähestel Crohni tõbe põdejail.

Käesolevas töös leiti ANCA 19%-l Crohni tõbe põdejaist ning seega võib järeldada, et ANCA kasutamine haavandilise koliidi ersitamisel Crohni tõvest on piiratud. Samas aga võib ANCA kombinatsioonis geneetiliste markeritega osutada

subkliiniliseks haavandilise koliidiga seotud markeriks, sest on kirjeldatud positiivset seost HLA-DRB1*15 ja ANCA vahel (17). Crohni tõve juhtudel esines ANCA vaid jämesoole haaratusega patsientide hulgas. See tulemus viitab jämesoole osatähtsusele ANCA tekkes ning toetab E. A. Vasiliausase ja kaasautorite (15) arvamust, et ANCA-positiivsed haiged võivad esindada teatud kindlat alarühma Crohni tõbe põdejate hulgas. Edasised uuringud ANCA antigeeni molekulaarse struktuuri ja funktsioonide osas on äärmiselt vajalikud selgitamaks nende antikehade patogeneetilist osatähtsust põletikulise soolehaiguse korral.

On arvatud, et autoimmuunmehhanismidel on olulisem osatähtsus haavandilise koliidi kui Crohni tõbe patogeneesis (11). Kaasnevate autoimmuunhaiguste ja erinevate antikehade sagedam esinemine haavandilise koliidi haigeil toetavad seda ideed. See töö kinnitab, et ANCA esineb statistiliselt oluliselt sagedamini haavandilist koliiti kui Crohni tõbe põdejail. Kuigi Crohni tõve patogeneesis arvatakse olevat peamiseks häired T-raku aktivatsioonimehhanismide osas, on siiski võimalik, et teatud osal haigeist on haaratud ka antikehade vahendatud immuunmehhanismid.

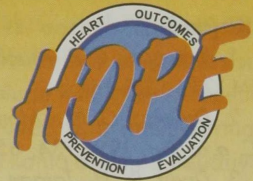
Tabel 1. ANA, SMA, TMA ja PCA esinemissagedus haavandilist koliiti (HK) ja Crohni tõbe (CT) põdejate ning kontrollrühma isikute vereseerumis

Antikehade tiiter		ANA-, SMA-, TMA- või PCA-positiivsete patsientide arv		
		HK (n=77)	CT (n=31)	kontrollrühm (n=108)
ANA	1:10	5	1	1
	1:100	4	1	-
SMA	1:10	5	6	8
	1:100	-	-	-
TMA	1:10	1	-	-
	1:100	1	-	1
PCA	1:10	2	-	2
	1:100	1	-	1
Total	1:10	13 (17%)	7 (23%)	11 (10%)
	1:100	6 (8%)	1 (3%)	2 (2%)

Tabel 2. Neutrofiilide tsütoplasma antikehade (ANCA) esinemissagedus haavandilist koliiti (HK) ja Crohni tõbe (CT) põdejate ning kontrollrühma isikute hulgas

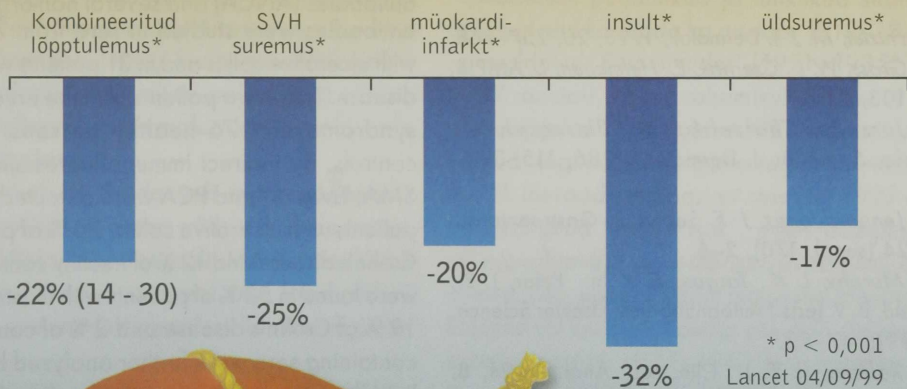
Patsient	Arv	IIF ANCA+ n (%)	Immunofluorestsentsmuster		
			p-ANCA	c-ANCA	p+c-ANCA
Haavandiline koliit	77	45 (58)	39	5	1
Crohni tõbi	31	6 (19)	5	1	0
Kontrollrühm	108	2 (2)	2	0	0

Ramipriil vähendab kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidel südame-veresoonkonna haigustest tingitud suremust.



Ramipriil versus platseebo

Primaarse lõpptulemuse riski vähenemine HOPE uuringus



Olevimägi 16
10123 Tallinn
Telefon: 6 273 488
Faks: 6 273 481

Tabel 3. Seosed haavandilise koliidi ja Crohni tõve ulatuse ja ANCA esinemise vahel

Haigus	ANCA-positiivsed patsiendid/patsientide üldarv	
	haavandiline koliit (n = 45/77)	Crohni tõbi (n = 6/31)
Haiguse ulatus		
proktiit	17/31	
vasakpoolne koliit	12/23	
pankoliit	16/23	
Haiguse lokalisatsioon		
ileiit		0/7
koliit		1/9
ileokoliit		5/15

Kirjandus:

1. Braegger, C. P., MacDonald, T. T. Ann. Allergy, 1994, 72, 135–141.
2. Dalekos, G. N., Manoussakis, M.N., Goussia, A.C. a.o. Gut, 1993, 34, 658–664.
3. Duerr, R. H., Targan, S. R., Landers, C. J. a.o. Gastroenterology, 1991, 100, 1590–1596.
4. Fiocchi, C. Gastroenterology, 1998, 115, 182–205.
5. Fritzler, M. J. J. Dermatol., 1993, 20, 257–268.
6. Gross, W. L., Csernok, E., Helmchen, U. AMPIS, 1995, 103, 81–97.
7. Jarzabek-Chorzelska, M., Blaszczyk, M., Jablonska, S. a.o. Br. J. Dermatol., 1986, 115, 393–401.
8. Lennard-Jones, J. E. Scand. J. Gastroenterol., 1989, 24 (suppl. 170), 2–6.
9. Murphy, L. K., Targan, S. R. In: Peter, J. B., Shoenfeld, B. V. (eds.) Autoantibodies. Elsevier Science, B.V., 1996, 47–52.
10. Roberts, D. E. J. Clin. Lab. Anal., 1994, 8, 342–346.
11. Snook, J. Gut, 1990, 31, 961–963.
12. Snook, J. A., de Silva, H. J., Jewell, D. P. Q. J. Med., 1989, 72, 835–840.
13. Uibo, R., Krohn, K., Villako, K., Tammur, R., Tamm, A. Scand. J. Gastroenterol., 1984, 19, 1075–1080.
14. Uibo, R., Talja, I., Jõgi, R. a.o. Int. Arch. Allergy. Immunol., 1998, 117, 126–130.
15. Vasiliasukas, E. A., Plevy, S. E., Ferguson, D. M. a.o. Gastroenterology, 1995, 108, 935.
16. Wiik, A., Rasmussen, N., Wieslander, J. In: Van Venrooij, W. J., Maini, R. N. (eds.) Manual of biological markers of disease. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1993, 1–14.
17. Yang, H., Rotter, J. I., Toyoda, H. a.o. J. Clin. Invest., 1993, 92, 1080–1084.

Summary

Autoantibody Profile of Inflammatory Bowel Disease

To study an association between inflammatory bowel disease and autoimmunity the frequency and clinical value of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and several non-organ-specific antibodies were studied in sera from 77 patients with ulcerative colitis and in 31 patients with Crohn's disease. Thirty-two patients with the irritable bowel syndrome and 76 healthy persons served as controls. By indirect immunofluorescence - ANA, SMA, TMA or/and PCA were detected in 25 % of patients with ulcerative colitis, 26 % of patients with Crohn's disease and 12 % of healthy controls. ANCA were found in 58 % of patients with ulcerative colitis, 19 % of Crohn's disease and 2 % of controls. ANA containing sera were further analysed by enzyme-linked immunosorbent assay for Sm, RNP, SS-A, SS-B, Scl-70 and Jo-1 antibodies. One sera reacted positively to the Scl-70 antigen. Our results support the idea that autoimmune mechanisms are more likely to be involved in the pathogenesis of ulcerative colitis than Crohn's disease.

Uurimistööd on toetanud Eesti Teadusfond (grandid nr. 1925 ja nr. 3045) ja Liisa Kolumbuse Mälestusfond, Stockholm, Rootsi

Jaan Märtin – Tervisekaitseinspeksioon

malaaria, haigestumine, kontingendid, kohalik ja sissetoodud malaaria

Töös on esitatud ülevaade malaariasse haigestumisest Eestis. Malaaria on maailma troopilises ja subtroopilises kliimavööndis üks laialdasemalt levinud nakkushaigusi. Maailma Tervishoiuorganisatsiooni andmeil nakatub igal aastal maailmas 300–500 miljonit inimest.

Viimase 10–15 aasta jooksul on malaariasse nakatumise epidemioloogiline olukord muutunud vähe, sest tegu on looduskoldelise haigusega (8). Baltimaades oli malaaria arvatavasti tuntud juba aastasadu tagasi. XVIII sajandil viitavad tema sagedasele esinemisele siin paljud kirjalikud allikad. Malaaria oli endeemiliselt levinud peamiselt niisketel aladel ja piirkondades, mis kannatasid üleujutuste all (7). Nakkusallikaks on malaariahaige inimene, kellelt haigusetkitajad kantakse edasi verd imeva hallasääse (*Anopheles maculipennis*'i) vahendusel. Sellisel viisil nakatunud sääse hammustuse korral satub malaariatekitajaid uude inimese organismi.

Tänapäeval on teada neli inimpatogeenset plasmoodiumiliiki. Inimene võib nakatuda mitme malaariatekitajaga üheaegselt. Malaarianakkuse levikul etendavad otsustavat osa looduslikud tingimused, sest nendest oleneb hallasääse sigimise võimalus.

Malaariasääse levikuala ulatub 65° põhjalaiusest kuni 40° lõunalaiuseni ja plasmoodiumi ootsüst valmib sääse soole seinas juhul, kui välisõhu temperatuur ei lange kahe nädala jooksul alla 15° C (3).

Maailmas on üle 80 malaariasirutajast hallasääse liigi muutunud pestitsiidide suhtes resistentseks (8).

Eestis registreeriti viimased kohalikud malaariajuhud 1952. aastal. Alates sellest ajast on meil tegemist olnud ainult sissetoodud malaariajuhtudega (10).

Eestis on malaariatekitajat võimeline siirutama ainult *Anopheles maculipennis*. Seega oli ja on Eestil reaalne haiguse sissetoomise oht.

Uurimismaterjal ja -metoodika

Ülevaate koostamisel on kasutatud Tervisekaitseinspeksioonis säilitatavaid retrospektiivse analüüsi aastaaruandeid ja Tervisekaitseinspeksiooni poolt välja antud "Nakkus- ja parasiithaigused Eestis (statistikaandmed)" neljandat osa ja Eesti Riigiarhiivi statistilisi andmeid.

Malaaria leviku aluseks aastail 1727–1850 on võetud andmed luteriusu kirikute meetrikaraamatutesse kantud surmajuhtude kohta (6, 7). Eespool toodud andmed kajastavad aga ainult surmaga lõppenud juhte; haigete kohta andmed puuduvad. Andmed puuduvad nii haigestumuse kui ka suremuse kohta ka ajavahemikul 1850–1919.

Äärmiselt puudulikud ja lünklikud statistilised andmed olid kasutada ka aastaist 1919–1944. Nii on avaldatud "Eesti arvudes" (1921–1935) Tallinn, 1937. aastal), et ajavahemikul 1926–1935 oli malaariajuhte 14, kusjuures 1925. aastani (*incl.*) ei nõutud isegi nakkushaiguste registreerimist. Teine lünklik ülevaade malaariast aastatel 1927–1939 on avaldatud "Eesti Arstis", milles märgitakse, et sel ajavahemikul on malaariasse haigestunud 27 inimest. See, kas neil hiljem diagnoosi muudeti, pole kajastamist leidnud. Kolmas puudulik ülevaade on esitatud aastate 1927–1940 Eesti statistika kohta, ära on toodud 53 malaariajuhtu (9).

Malaariasse haigestumise tõepärasemad andmed pärinevad 1945. aastast, kui Eestis kehtestati kohustuslik nakkushaiguste registreerimine.

Ajavahemiku 1945–1961 kohta on säilinud ainult haigestumine aasta piires. Kahjuks pole täpsemad statistilised andmed säilinud.

Uurimistulemused ja arutelu

Kuigi kaks esimest surmajuhtu on kantud luteriusu kiriku meetrikaraamatusse 1736. aastal, esines malaaria Eesti aladel tõenäoliselt juba varem. Nii on meetrikaraamatute andmeil malaariasse surnud ajavahemikul 1736–1850 6123 inimest (1), seega keskmiselt 53 surmajuhtu aastas. Samas on aastail 1919–1944 registreeritud 77 haigusjuhtu ehk

keskmiselt 3 haigusjuhtu aastas. Olukord hakkas märgatavalt ebasoodsamaks muutuma alates 1945. aastast, kui järsult suurenes haigete ja kohaliku malaaria juhtude arv. Seda põhjustas laiaulatuslik elanikkonna migratsioon NSV Liidu piires (10).

Aastail 1945–1952 on Eestis registreeritud 3613 malaariajuhtu, sellest moodustas 214 juhtu kohalik malaaria. Küllalt suurt juhtude arvu arvestades avati 1945. aasta mais Tartus Vabariiklik Malaariajaam. 1948. aastal viidi see üle Tallinna. 1954. aastal liideti Vabariiklik Malaariajaam Vabariikliku Sanitaar- ja Epidemioloogiajaamaga (10). Peale Vabariikliku Malaariajaama töötasid samal ajavahemikul malaariapunktid Tallinnas, Rakveres, Kohtla-Järvel ja Narvas. Malaariapunktid likvideeriti Malaariajaamaga samal aastal, need liideti ja nende baasil moodustati vastavate sanitaar- ja epidemioloogiajaamade parasitoloogiaosakonnad (10).

Märkimist väärib, et kohalikuks malaariaks peeti haigusjuhtu, kui haigestunu ei olnud viimase kahe aasta jooksul viibinud väljaspool Eesti NSV piire (9). 1962. aastal avati Eesti merelaevadele ja

kalalaevadele Aafrika läänerranniku, Vahemere-maade, Kesk- ja Lõuna-Ameerika sadamad ning seega toodi malaariat sisse esmajoones Aafrika mandrilt (2). Malaariajuhtude arv aga ei suurenenud, tõenäoliselt oli selle põhjuseks kohustuslik kemoprofülaktika malaaria endemilisi piirkondi külastavatele meremeestele (4, 5).

Malaariasse haigestumise pärast Teist maailmasõda võib tinglikult jaotada viide perioodi:

I periood (1945–1952) – haigestumise kõrgperiood, esinevad kohaliku päritoluga malaariajuhud;

II periood (1953–1958) – haigestumise madalseisu periood;

III periood (1959–1961) – haigestumise puudumine;

IV periood (1962–1990) – esmajoones Aafrikast sissetoodavad malaariajuhud;

V periood (1991–1998) – haigestumuse mõningane tõus, mis on iseloomulik Eesti taasiseseisvumise algperioodile ja mis järsult vähenes 1996. aastal pärast Eesti Riikliku Kalalaevanduse likvideerimist.

Tabel 1. **Malaariasse haigestumine Eestis aastail 1945–1961 kuude lõikes (registreerimise järgi)**

Aasta	Jaanu	Veebru	Märts	Aprill	Mai	Juuni	Juuli	August	September	Oktoober	November	Detsember	Kokku
1945	4	6	2	33	5	121	101	81	52	38	17	7	523
1946	12	12	14	30	93	103	98	55	51	32	14	8	522
1947	11	19	38	57	165	245	234	110	77	51	45	52	1104
1948	36	47	51	60	200	167	141	90	83	38	21	12	946
1949	26	21	14	22	29	31	38	37	18	15	7	2	260
1950	19	13	11	14	30	31	17	13	10	4	4	2	168
1951	6	4	1	4	4	9	4	3	5	8	2	5	55
1952	-	1	-	1	8	9	10	1	1	4	-	-	35
1953	2	-	2	2	1	-	6	1	-	2	-	1	17
1954	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	3
1955	-	-	1	-	1	1	-	1	-	1	-	-	5
1956	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
1957	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	2
1958	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2
1959	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1960	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1961	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Alates 1962. aastast on andmed malaariasse haigestumise kohta detailsemad. Aastail 1962–1979 on kõik malaariasse haigestunud seotud olnud Aafrika mandriga, välja arvatud 1971. aasta, kui kaks inimest nakatus Araabia Ühendemiraatides. Nendel aastatel oli Aafrikas malaariasse haigestunud 85 meremeest. Kõigil haigeil oli diagnoosiks troopiline malaaria. Ka järgmisel kümnendil prevaleeris nakatumiskohana Aafrika

manner. Alates 1980. aastast lisandus malaariasse haigestumine Eestist Afganistani saadetud sõjaväelaste hulgas. Tervisekaitseinspeksiooni andmeil haigestus aastail 1980–1989 19 sõdurit kolmandapäevitisse malaariasse. 1985. aastal lisandusid malaariasse nakatumise kohtadena India (1985. aastal üks India kodanik ja 1987. aastal samuti üks India kodanik), Vietnam, Jeemen ja Kolumbia.

Tabel 2. **Malaariasse haigestumine Eestis aastail 1962–1992 kuude lõikes**

Aasta	Jaanu	Veebru	Märts	Aprill	Mai	Juuni	Juuli	August	September	Oktoober	November	Detsember	Kokku
1962	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2
1963	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1964	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	5
1965	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	3
1966	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2
1967	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
1968	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2
1969	-	-	1	2	-	-	1	-	1	-	-	-	5
1970	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
1971	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3
1972	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	3
1973	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	3	5
1974	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1975	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12
1976	-	-	-	-	1	1	1	1	2	1	-	-	7
1977	-	-	1	3	1	2	-	1	2	1	2	-	13
1978	-	-	2	2	5	2	3	2	1	3	3	1	24
1979	1	-	-	-	9	-	-	-	-	2	2	2	16
1980	4	1	1	-	-	2	-	-	1	1	1	1	12
1981	-	-	-	1	-	1	-	1	5	1	-	-	9
1982	1	-	-	1	-	2	1	-	2	2	1	-	10
1983	-	4	1	-	1	-	-	2	6	-	-	2	16
1984	2	1	3	1	2	1	1	1	2	2	2	3	21
1985	-	-	-	1	1	5	-	-	2	-	-	-	9
1986	1	-	-	2	2	-	1	-	-	1	-	-	7
1987	1	-	-	-	-	1	2	1	1	1	-	-	7
1988	-	-	-	-	1	-	1	-	1	2	1	-	6
1989	1	-	-	2	1	1	5	-	2	-	2	-	14
1990	-	-	1	-	1	1	1	-	-	-	-	1	5
1991	1	2	-	-	-	-	2	1	-	1	1	-	8
1992	-	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	3

Pärast Eesti taasiseseisumist vähenes malaariavastane profülaktiline töö meremeeste hulgas märgatavalt ja sellest johtuvalt suurenes ka malaariasse haigestunute arv. Sel perioodil oli vähem tähelepanu pööratud nakatumiskohtade selgitamisele ja laboratoorsele haigusetekiataja kinnitamisele. Nii on aastail 1991–1996 teadmata malaariasse nakatumise koht ja laboratoorne tõestus puudub 35 haigusjuhust 10-l. Viimase kolme aasta jooksul ei ole haigestunud ühtegi meremeest, sest Eesti kalalaevad Aafrika riike ei külasta.

Aastail 1962–1998 on troopilisse malaariasse (*Pl. falciparum*) haigestunud 174 inimest Eestist (65,9%), kolmandapäevitisse malaariasse (*Pl. vivax*) 59 inimest (22,3%), kliiniliselt täpsustamata jäi 19 juhtu (7,2%), neljandapäevitisse malaariasse (*Pl. mal.*) 6 inimest (2,3%), segavormi 4 inimest (1,5%) – 1976., 1981. ja 1990. aastal esines segavormina *Pl. falciparum* + *Pl. vivax* ja 1977. aastal *Pl. falciparum* + *Pl. ovale* – ja kolmandapäevitisse malaariasse (*Pl. ovale*) 2 inimest (0,8%).

Tabelis 2 on toodud malaariasse haigestumine ajavahemikul 1962–1992. Andmed kinnitavad, et sel perioodil on haigestumist registreeritud kõikidel kuudel. Kuigi haigestumus mais ja septembris on mõnevõrra kõrgem võrreldes näitajatega teistel kuudel, ei ole see tõenäosus oluline.

Ajavahemikul 1994–1995 haigestus 37 inimest. Seda võib seletada malaaria profülaktika meetmete unarusse jätmisega ja veel kalastamisega Aafrika mandri piirkonnas ning laevade sissesõiduga malaariasse haigestumise suhtes ebasoodsatesse riikidesse.

Aastail 1962–1998 oli Eestis malaariasse haigestunud 276, neist meremehi 224, autojuhte 2, sõjaväelasi 19, turiste 11, komanderingus olnuid 4, perekonnaliikmeid 2 ning kontingent teadmata 14 juhul.

Kirjandus

1. Jõgiste, A., Pool, V., Rootsmäe, L., Tarum, S., Trei, T., Varjas, J. Nakkus- ja parasiithaigused Eestis (statistikaandmed). 4. osa, Tallinn, 1998.

2. Kudinova, L., Kolupajeva, R., Kazina, S. Analiz zaboлеваemosti mal'jarijei rabotnikov vodnogo transporta Estonskoi SSR za period s 1962 po 1986 gg. V sjezd epidemiologov, mikrobiologov, infektsionistov i gigenistov Estonskoi SSR, Tallinn, 1987, 66–68.

3. Maimets, M. Eesti Arst, 1996, 2, 162–163.

4. Prikaz nr 600 ot 9. okjabra 1965 goda Ministerstvo Zdravoohranenija SSSR. Ob ussilenii meroprijatii po profilaktike zavoza mal'jarii i drugih

parazitarnõh zabolevanii v SSSR.

5. Prikaz nr 171 ot 27 aprelja 1990 goda Ministerstvo Zdravoohranenija SSSR. Ob epidemiologitšeskom nadzora za mal'jarijei.

6. Rootsmäe, L. Nõukogude Eesti Tervishoid, 1975, 4, 337–338.

7. Rootsmäe, L. Nakkushaigused surma põhjustena Eestis 1711–1850. Tallinn, 1987.

8. Serija tehnišeskih dokladov VOZ. Rezistentnost perenošitšikov boleznei k pestitsidam. Zeneva, 1995.

9. Tamm, O., Jänes, H., Pihl, H. Rmt.: Sanitaaria Eesti NSV-s. Tallinn, 1974, 130–132.

10. Tamm, O., Pihl, H. Nõukogude Eesti Tervishoid, 1968, 2, 134–136.

Summary

Malaria in Estonia

First cases of death from malaria were registered in Estonia in a Lutheran church metric book in 1736. mandatory registration of infectious diseases started in Estonia in 1945. In the yearst 1945–1952 214 local malaria cases were registered in Estonia. Falling ill with malaria after World War II might be divided into 5 periods. I period 1945–1952 – high morbidity and occurrence of local malaria. II period 1953–1958 – low period of morbidity. III period 1959–1961 – absence of morbidity. IV period 1962–1992 – cases of malaria imported first of all from Africa and Afghanistan. V period 1991–1998 – the initial period of independence of Estonia is characterized by some malaria morbidity rise which sharply lessened in 1996 as a result of the liquidation of Estonian state fishing fleet. In 1992 West Coast of Africa, Mediterranean, Central and South American ports were opened for cargo and fishing vessels. Since then imported cases of malaria have been discovered annually. In the years 1962–1979 all malaria cases have had African continent connection. Beginning from the year 1980 additional cases of malaria among the military contingent sent from Estonia to Afghanistan, have been. In the years 1962–1998 174 (65.9%) people have fallen ill with tropic malaria, 59 (22.3%) people with the tertian malaria, 19 (7.2%) people with clinic malaria, 4 (1.5%) people with mixed malaria. In 1976, 1981 and 1990 with *Pl. falciparum* + *Plasmodium vivax* and in 1977 with *Plasmodium falciparum* + *Plasmodium ovale* and 2 people (0.8%) with tertian malaria (*Pl. ovale*). Table 1 shows malaria morbidity in 1945–1961 by months. Table 2 shows malaria morbidity in 1962–1992 by months.

Alar Sepp, Astrid Saava – Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut

noorarstid, postiküsitlus, eluolu, töökohad, läbilõikeline sotsioloogiline uuring

Viimasel ajal on Eesti tervishoiusüsteem läbi elanud suuri muutusi, mis on oluliselt mõjutanud noorte arstide tööd ja sotsiaalmajanduslikke tingimusi. Ka arstide töökeskkond on märgatavalt muutunud. Palju uut sisaldub üldarsti töös ja arstiametis üldse. Arstiteaduse kiirest arengust tingituna on esile kerkinud ka uusi eetilisi probleeme.

Arstide rahulolu töö ja ametiga, seda mõjutavaid tegureid on uuritud mitmel pool maailmas (1, 9, 14, 15). Soomes on taolisi uuringuid noorte arstide kohta tehtud korduvalt (6, 8). Iisraeli teadlased J. T. Shuval ja teised on oma uuringutes keskendunud immigratsiooniprobleemidele: endisest Nõukogude Liidust saabunud arstide eluolu, litsentseerimine, arstkonna femineerumine ja ümberõppega seondud (13, 16, 17). Need tööd on näidanud, et ankeetuuring on hea meetod taoliste andmete saamiseks arstide karjääriplaanide ja tööga rahulolu kohta.

1970. aastal selgitati Eestis ankeetuuringu teel sanitaararstide, epidemioloogide ja laborites töötavate arstide rahulolu diplomieelse koolitusega. Küsitluse tulemusena selgus, et 38,4% vastanuid ei olnud diplomieelsel koolitusel omandatud teadmistega rahul. Rahulolematuid oli tunduvalt rohkem Tartu Ülikooli lõpetanute kui Nõukogude Liidu sanitaar-hügieeniinstituutide või muude õppeasutuste lõpetanute hulgas (18, 19).

1991. aastal korraldas Eesti arstide (1000 arsti) ankeetuuringu ja kirjutas selle põhjal väitekirja USA teadlane D. A. Barr (juhendaja prof. M. Titma). Ta on hiljem avaldanud mitmeid artikleid (3, 5), milles esinevatele vigadele on tähelepanu juhtinud M. Lember (10, 11). Eesti arstide kohta leidub andmeid ka T. Vihalemma artiklites, mis käsitlevad arstide keelekasutust Eesti tervishoiuasutustes (21, 22).

Arstide rahulolu tegeliku tööga aga ei ole Eestis uuritud, samuti ei ole selgitatud noorte arstide tulevikuplaane. Ei ole selgitatud ka seda, mis mõjutab arstide siirdumist valitud erialale, nende eluviisi ja tööga toimetulekut.

Käesoleva töö eesmärgiks oli anda ülevaade aktiivseimas tööeas olevate Eesti arstide kohta, analüüsides, kuidas personaalsed, professionaalsed ning organisatsioonilised tegurid kujundavad nende olukorda ja tööga rahulolu.

Uurimismaterjal ja -metoodika

Uurisime Eestis või mujal endises Nõukogude Liidus aastail 1982–1991 diplomeeritud Eestis töötavaid arste, kelle puhul eeldasime, et nad on aktiivseimas tööeas ja et neil on arstitöö kogemusi juba piisavalt. Uuritavate arstide nimistu koostamisel olid aluseks Tartu Ülikooli diplomite väljakirjutamise raamatud ja Eesti Vabariigi Sotsiaalministeeriumi arstideregistrid. Andmeid täpsustasime aadresside osas aadressbüroode andmete alusel.

Koostatud arstidenimistusse, s.o. põhirühma, kuulus kokku 1802 arsti. Valimisse võtsime paaritutel kuupäevadel sündinud arstid ($n=911$). Eestist lahkunud, ilma aadressandmeteta isikud ($n=157$) langesid valimist välja. Seega jäi lõplikuks valimi suuruseks 754 arsti.

Uurimismeetodiks valisime ankeetküsitluse, mida taoliste uuringute korral on laialdaselt kasutatud (2, 4, 20). Kohandasime Soome uurimisrühma "Lääkäri '93" kasutatud ankeeti (23) meie oludele vastavaks ning tõlkisime selle eesti ja vene keelde. Kodeeritud ankeedi kasutamisega tagasime uuritavate anonüümsuse ja vältisime isikuandmete kasutamist. Ankeedis oli 63 küsimust või küsimusterühma, millest moodustus 258 muutujat. Enamik küsimusi oli struktureeritud ja vastused tuli anda viiepallisisüsteemis. Kahe avatud küsimuse varal selgitasime välja arstide arvamuse diplomieelse ja -järgse koolituse kohta.

Uuring toimus postiküsitlusena 1995. aasta sügisel. Välja saatsime 641 eesti- ja 113 venekeelset ankeeti. Tagasi saime (pärast kaht meeldetuletust) kokku 483 ankeeti (64%). Vastanud esindasid põhirühma ja valimit ea, soo ja diplomeeriva asutuse järgi.

Andmed sisestasime *Excel*-failidena ja töötlesime SAS- ja SPSS-programmiga. Näitajate erinevust hindasime χ^2 -kriteeriumi alusel.

Uurimistulemused ja arutelu

Meie uuringus "Noor arst '95" osalenud arstid olid diplomeeritud aastail 1982–1991. Enamik oli õpinguid alustanud 1970-ndate aastate teisel ja 1980-ndate aastate esimesel poolel, mil Eestis koolitati keskmiselt 150–160 arsti aastas. Sel ajal püsis poliitiliselt ja majanduslikult stabiilne süsteem ning igal aastal saabus Eestisse keskmiselt 15 arsti mujalt Nõukogude Liidust. Noori arste ootasid diplomi saamisel ees tööle suunamine ja kindel töökoht.

Tartu Ülikooli oli lõpetanud 94% ja mõne endise Nõukogude Liidu meditsiiniõppeasutuse 6% vastanuist. Suurima earühma moodustasid 30–34-aastased, sellesse kuulus 48% arstidest. Vastanute keskmine vanus oli 35,1 aastat (variatsioonilulates 27–54 aastat), enamik ankeedile vastajatest (80%) olid naised. Naiste osatähtsus on meil suurenenud ja teiste Euroopa riikidega võrreldes on see kõrgem (näiteks Soomes 46% (12)).

Üle poole arstidest (54%) töötas haiglas, ligikaudu üks kolmandik (30%) polikliinikus-ambulatoriumis. Ülejäänuid töötas TÜ-s ja teadusasutustes 5%; eraarstina 3% ja mujal 8%. Ajutiselt oli arstitööst eemal 17% arstidest (lapsehoolduspuhkus, õpingud, kusjuures oma vastuste alusel oli 2% töötuid).

Suurem osa arstidest töötas linnades, sealhulgas Tallinnas 33% ja Tartus 22%. Välismaal töötas 9 arsti (2%). Kui võrrelda noorarstide tegelikku ja soovitud töötamise asukohta, siis selgub, et Tallinnas, Pärnumaal ja Tartumaal, ka välismaal sooviks töötada rohkem arste, kui neid seal tegelikult praegu on. Vastupidi, Ida-Virumaal, Tartus ja Harjumaal sooviks töökohta tegelikust arvust vähem noorarste.

Oma tööga oli väga või üsna rahul 77% haigla-, 62% polikliiniku- ja ambulatoriimarstidest ning 73% muudes ülesannetes olevatest arstidest. Tööraahulolu põhjustavatest teguritest nimetati sagedamini huvi tehtava töö vastu, nähtavaid töötulemusi ja head töökollektiivi (vt. tabel 1). Rahulolematuse põhjustena rõhutati ressursside nappust, kõrget vaimset pinget ja ülemuste ükskõiksust (vt. tabel 2).

Karjääriplaanides oli muutuse teinud 27% vastanuist ja seda oli tegemas või kavatses teha 22% vastanuist. Sagedamini seostus karjääriplaanide muutus polikliinikust haiglatööle või perearstiks minekuga ja riiklikust süsteemist eraarstiks hakkamisega. Viimase põhjustena toodi esile perekonda, riikliku süsteemi jäikust, bürokraatiat ja valveid. Erameditsiinis loodeti rohkem iseseisvat tööd. Mehed muutsid karjääriplaan sagedamini kui naised. Muutuste põhjustena nimetati tavaliselt töö sisu, karjääri, teadmiste ja oskuste arendamist ning spetsialiseerumist.

Abielus oli 69% ja vabaabielus 8% arstidest, lahutatud oli või perekonnast eraldi elas 6% ja leski oli 1% vastanuist. Vallalisi oli 16%. Kõige sagedamini oli arstide peres 2 last (51%). Lapsi ei olnud või nende arvu ei avaldanud 15% vastanuist. Arstidest 10%-l oli isa ja 16%-l ema arst. Abielus või vabaabielus olevatest arstidest oli neljandikul abikaasagi arst või muu meditsiinilise haridusega.

Arstiameti valikut olid üsna või väga palju mõjutanud huvi inimese vastu (79%), kutsumus (53%), mitmekülgsed töövõimalused (44%) ja hinnatud amet (43%). Lisaks arvas 35% vastanuist, et nende valikut mõjutasid üsna või väga palju hea keskkooli lõputunnistus ja kutsesobivus, 27% vastanuist, et perekonnas või suguvõsas olev arst. Huvitav on see, et märksa väiksemat osa arstikutse valikul etendasid niisugused tegurid nagu enda või lähisugulase haigus (14%) ja heapalgaline amet (2%). Arstide sotsiaalsel päritolu kajastab tabel 3. Veidi ootamatu tulemus oli see, et 39% vastanuist ei sooviks uuesti arstiks õppida. Seda tulemust võib seletada arstiameti madala staatuse ja palgaga üleminekuperioodi Eestis.

Vastanuist 57% olid juba spetsialiseerunud arstid. Ülejäänud olid kas spetsialiseerumas või teinud taolise otsuse. Soosituim erialakompleks oli kirurgia – 17% (anestesioloogia, kirurgia, silmahaigused), teiseks olid sisemeditsiini erialad – 14% (sisehaigused, neuroloogia, radioloogia), järgnesid pediaatria – 7%, günekoloogia – 6%, psühhiaatria – 4%. Spetsialiseerumata oli või jättis küsimusele vastamata 43% arstidest.

Üldiselt osalevad seltside tegevuses teistest aktiivsemalt kõrgharidusega inimesed (7). Sealhulgas ka noorarstide sotsiaalne aktiivsus on

Tabel 1. Kui palju järgmised asjad realiseeruvad teie töö kaudu? Vastuste jaotumus (%)

Küsimus	Väga palju	Üsna palju	Raske öelda	Üsna vähe	Väga vähe
Huvi tehtava töö vastu	40	50	8	2	0
Nähtavad töötulemused	11	56	20	9	4
Hea töökollektiiv	20	47	18	10	6
Arenguvõimalused üldiselt	16	43	20	15	6
Arenguvõimalused ametis	12	40	25	17	6
Võimalus teostada töös oma ideesid	18	38	19	19	6
Täienduskoolituse võimalused	14	43	17	20	6
Tunnustused tehtud töö eest	2	25	34	28	11
Iseseisev, mitte allutatud positsioon	13	38	18	19	12
Hinnatud positsioon	3	24	34	21	18
Spetsialiseerumise võimalused	13	25	23	20	19
Ei ole tööd väljaspool tööaega	8	21	16	20	35
Teadusliku uurimistöö võimalus	7	14	19	20	40
Öövalved talutava sagedusega	10	23	13	13	41
Majanduslikult kindlustatud elu	4	14	8	33	41
Hea sissetulek võrreldes töö hulgaga	2	4	14	27	53
Juhtiv positsioon	1	9	13	17	60

Tabel 2. Kui tihti tunnete, et järgmised tööga seotud tegurid on teie praeguses töös ebameeldivad? Vastuste jaotumus (%)

Küsimus	Mitte kunagi	Harva	Mõnikord	Üsna sageli	Pidevalt
Liiga palju öövalveid	61	20	10	6	3
Juhataja liigne töösse sekkumine	47	34	15	3	1
Töö mõttetus	44	28	24	4	0
Halvad juht-ailuv suhted	37	38	17	6	2
Turvalisuse puudumine töökohal	33	33	20	10	4
Ülemuse ükskõiksus	33	29	19	15	4
Tööaegade sobimatus	32	39	22	7	0
Töö üksluisus	27	30	34	8	1
Töö sundrütm	26	34	28	11	1
Pingeline õhkkond töökohal	21	35	29	12	3
Patsiendid ei pea kinni ravikuurist	18	30	39	12	1
Vaimset pingeline töö	11	21	36	26	6
Hirm ebaõnnestumiste või vigade tegemise ees	8	33	45	13	1
Ressursside nappus	3	9	22	37	29

Tabel 3. Arstide jaotumus vanemate elukutse järgi (sulgudes protsent)

Vanemate elukutse	Isa (n=476)	Ema (n=482)
Kõrgharidusega juht	84 (18)	27 (6)
Kõrgharidusega töötaja	129 (27)	171 (35)
Teenistuja	111 (23)	197 (42)
Põlluharija	36 (8)	21 (4)
Tööline	101 (21)	44 (9)
Muu	15 (3)	22 (4)

olnud küllalt suur. Kõige aktiivsemalt osaletakse meil teaduslike erialaseltside, ametiühingu ja Eesti Arstide Liidu ning Eesti Nooremarside Ühenduse tegevuses. Neljandik vastanuist osales heategevuslike organisatsioonide ja spordi- ning jahiseltside töös (vt. joonis).

Kokkuvõte

See uuring annab ülevaate üleminekuperioodi Eesti noorarstidest, nende sotsiaalsest päritolust, perekondlikust taustast, rahulolust tööga ja karjääriplaanidest.

Joonis. Arstide sotsiaalne aktiivsus ja tegutsemine organisatsioonides.

	tegutseb	ei tegutse
Teaduslik organisatsioon	33	67
Muu tegevus (sealhulgas Arstide Liit)	30	70
Ametiühing	19	81
Heategevuslik organisatsioon	11	89
Spordi- ja jahiselts	11	89
Kogudus või muu usuline ühendus	10	90
Poliitiline organisatsioon	3	97
Üliõpilasorganisatsiooni vilistlaskogus	3	97

Kirjandus

- Allen, I. In: Doctors and their careers. London, 1988, 1–14.
- Allen, I. Doctors and their careers: a new generation. London, 1994.
- Barr, A. D. Am. J. Public Health, 1995, 85, 373–378.
- Barr, A. D. J. Med. Ethics, 1996, 22, 33–40.
- Barr, A. D., Schmid, R. Acad. Med., 1996, 71, 141–145.
- Hyppölä, H., Kumpusalo, E., Neittaanmäki, L. a.o. Med. Educ., 1996, 30, 31–37.
- Kotler, P., Andreasen, A. R. Strategic marketing for nonprofit organizations. 5th ed. New Jersey, 1996.
- Kumpusalo, E., Neittaanmäki, L., Mattila, K. a.o. Med. Antropol. Quarterly, 1994, 8, 69–77.
- Larsen, Q., Olsen, O. B. (eds.). The Shaping of a Profession. Physicians in Norway, Past and Present. Science History Publications/USA, 1996.
- Lember, M. Acad. Med., 1996, 71, 815.
- Lember, M. Implementing modern general practice in Estonia. Academic Dissertation. Tampere, 1998.
- Lääkärikysely 1996. Tilastoja. Tutkimusjaos 13.12.1996. Suomen Lääkäriliitto. Helsinki, 1996.
- Notzer, N., Brown, S. Med. Educ., 1995, 29, 377–381.
- Pathman, E. D. Acad. Med., 1996, 71, 963–968.
- Redman, S., Saltman, D., Straton, J. a.o. Med. Educ., 1994, 28, 361–371.
- Shuval, J. T. Israel J. Psychiatry Rel. Sci., 1996, 33, 1, 2–4.
- Shuval, J. T., Bernstein, J. Soc. Sci. Med., 1996, 42, 7, 965–974.
- Tamm, O., Jänes, H. Nõukogude Eesti Tervishoid, 1970, 6, 436–439.
- Tamm, O., Jänes, H. Nõukogude Eesti Tervishoid, 1971, 1, 39–42.
- Tekkel, M. Eesti Arst, 1997, 2, 181–184.
- Vihalemm, T. Eesti Arst, 1992, 5, 343–349.
- Vihalemm, T. Eesti Arst, 1992, 6, 419–423.

23. Virjo, I., Mattila, K., Neittaanmäki, L. a.o. Physician 93. Report on physicians registered in Finland in 1982–1991. Comparison with the situation five years earlier. Publications 4/1995. Ministry of Social Affairs and Health. Helsinki, 1995.

Summary

Estonian junior physicians in the period of transition

The goal of this study was to ascertain the current life situation of junior physicians, their future plans with regard to professional and career development and specialization, values, opinions concerning professional and job satisfaction in the period of transition. The analyses are based on a self-completed questionnaire survey among medical doctors graduated in 1982–1991 and registered in Estonia in 1995 (n=1802), with a half of this number being randomly received. The respondents (n=483) proved to be quite representative of the sample and population in terms of the most important background variables. Among the respondents 20% were men and 80% women. The mean age was 35.1 years (range 27–54 years). More than half of the respondents (54%) worked in hospitals while about one third (30%) worked in primary health care institutions (in polyclinics or offices). The rest worked in the university (5%), in private sector (3%) and elsewhere (8%). 22% of respondents were currently planning or implementing significant career changes. The strongest trend in this respect was from polyclinic/ambulatory to hospital work or family medicine. Another clear trend was from public posts to private practice. The majority of junior physicians were rather or very satisfied with their current work. The best-fulfilled job satisfaction items were "interesting tasks", "visible results of work" and "opportunities for career advancement". Most often reported dissatisfaction items were "scarcity of resources", "fear of failure or mistakes" and "mental strain in work".

Rein Teesalu – Tartu Ülikooli Kardioloogiakliinik

statiinravi, ägedad koronaarsündroomid, sekundaarne preventatsioon

Praeguseks on põhjalike uurimiste varal veenvalt näidatud, et statiinravi on efektiivne nii primaarses kui ka sekundaarses preventatsioonis nii väikese kui ka suure riskiga (sealhulgas suhkurtõvega) haigetel (10, 11, 16, 23, 24, 26, 28). AVERT-i (*Atorvastatin Versus Revascularization Treatment*) uurimusest ilmneb, et agressiivne lipiidide taset alandav ravi (80 mg atorvastatiini päevas) on stabiilse pingutusstenokardiaga haigeil (vähemalt teataval kontingendil) niisama efektiivne kui müokardi revaskulariseerimine perkutaanse transluminaalse koronaarangioplastikaga (6). Statiine on ka hüpertooniatõbe põdejail kasutama hakatud seoses soodsa toimega endoteeli funktsiooni taastumisesse ja siiratud elunditega haigetel seoses soodsa toimega immunoloogilistesse mehhanismidesse ning seoses silelihasrakkude proliferatsiooni pärssimisega. Samuti on algust tehtud statiinide kasutamise ägedate koronaarsündmuste korral (9).

Ägedate koronaarsündmuste tekkimises ja arenemises on võtmeroll vulneraablil naastul. Vulneraablile naastule on iseloomulik suur lipiidne südamik, õhuke fibroosne kübar väheste hulga silelihasrakkude ja kollageenkiududega ning niisuguste põletikurakkude nagu makrofaagid ja T-lümfotsüüdid arvukuse suurenemisega. Makrofaagid vabastavad proteolüütilisi ensüüme, mis nõrgestavad aterosklerootilise naastu fibrooset kübarat ja kiirendavad kollageeni degradatsiooni. T-lümfotsüüdid vabastavad gamma-interferooni (INF- γ) naastu pinna rebendite kohtades. INF- γ pärssib silelihasrakkudes interstitsiaalse kollageeni geeni ekspressiooni ja takistab kollageeni sünteesi ning silelihasrakkude proliferatsiooni. Lisaks struktuursete proteiinide sünteesi häirimisele lõhustavad metalloproteasid ekstratsellulaarset maatriksit ja nõrgestavad fibrooset kübarat. Need maatriksit lõhustavad proteasid pärinevad anumrakkudest ja silelihasrakkudest, millesse on toimunud põletikulised tsütokiinid interleukiin 1mm

ja tuumori nekroosi faktor (17).

Vulneraablile naastu ruptuur käivitab sündmusteahela, mis oma raskemas variandis viib koronaarse äkksurma või transmuraalse müokardinfarkti tekkimiseni. Ägedate koronaarsündroomide järgselt on korduvate isheemiliste sündmuste esinemissagedus suhteliselt suur, mille põhjuseks on eeldatavasti naastu jätkuv ebastabiilsus. Ravimeetodid, mis kiirendavad naastu stabiliseerumist, vähendavad suure tõenäosusega korduvaid isheemilisi sündmusi. Üks võimalikke viise naastu stabiliseerida on statiinravi. Statiinid ei vähenda kardiovaskulaarset riski mitte ainult arteriseina mõjutamisega (endoteeli düsfunktsioon, aterogeensus, naastu stabiilsus), vaid ka oma toimega trombogeneesis ja vere reoloogilistesse omadustesse (22).

Statiinravi toime on mitmetahuline.

1. Endoteeli funktsiooni parandamine

Kõrge LDL-i toimele häirub endoteelist sõltuv vasodilatatsioon. LDL-i alandamine statiinravi toimele suurendab endoteelist sõltuvat vasodilatatsiooni nelja nädalaga (21), kusjuures LDL-i akuutne alandamine afereesiga parandab endoteeli funktsiooni juba tundide jooksul (27). Statiinid parandavad endoteeli funktsiooni ilmselt ka otseselt, sõltumata nende toimest lipiididesse. Endoteelirakkude kultuuri ekspositsioon statiinide füsioloogilisele kontsentratsioonile vaid 24 tunniks vähendab endoteeli mRNA ekspressiooni ja väldib lämmastikoksiidsüntaasi (*nitric oxide synthase* – NOS) mRNA ja aktiivsuse allaregulatsiooni oksüdeeritud LDL-i poolt (12). Endoteeli NOS-i aktiveerimine pravastatiini poolt ei sõltu lipiidide taset alandavast toimest (14).

2. Trombotsüütide adhesiooni ja agregatsiooni vähendamine

Hüperlipideemilistel haigetel on trombotsüütide adhesioon ja agregatsioon suurenenud. Statiinraviga normaliseerub trombotsüütide funktsioon nelja nädalaga (3, 15). Veelgi kiiremini, juba ühe

nädalaga väheneb hüperlipideemilistel haigetel statiinide toimet trombotsaani produtseerimine trombotsüütides (20).

3. Vaskulaarne põletikuvastane toime

Oksüdeeritud LDL-i toimet toimub makrofaagide, T-lümfotsüütide ja nuumrakkude aktiveerumine, põletikku soodustavate tsütokiinide ja maatriksi metalloproteasid sekretsioon, mis võib nõrgestada naastu fibrooset kübarat ja põhjustada naastu ebastabiilsust (30). Katseloomadel tehtud katsetes väheneb veresoone seina põletik nelja nädalaga, kui tsirkuleeriva LDL-i ja oksüdeeritud LDL-i taset vähendada kas lipiidide taset langetava dieedi (1) või statiinidega (7). Statiinidel on ka otsene põletikuvastane toime: aktiveeritud makrofaagide eksponeerimine statiinidele ühe ööpäeva jooksul *in vitro* vähendab maatriksi metalloproteasid sekretsiooni (4).

Niisiis on põhjust arvata, et akuutsete koronaarsündroomidega haigetel on võimalik statiinraviga suhteliselt kiiresti taastada naastu stabiilsust. Käimasolev MIRACL-i (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) uurimus peab näitama, kas statiinraviga on edaspidi oluline koht intensiivravipalatis (25).

Samal ajal kui statiinide lipiidide taset langetav toime on enam-vähem ühesugune, tunduvad nende mitmed mitteliipidsed toimed seniste uurimuste alusel olevat erinevad. Fibrinogeeni kontsentratsiooni ja plasma viskoossuse tõus on ebasoodne. Uurimused on näidanud, et simvastatiin ei mõjuta ja pravastatiin kas alandab või ei mõjuta fibrinogeeni taset (22). Ühes uurimuses 22 haigel, kui atorvastatiini manustati kaks korda päevas ja kasutati suurt annust, 80 mg päevas, esines märkimisväärne, 46%-line fibrinogeeni kontsentratsiooni tõus (18). Teises uurimuses 789 inimesel, kellel kasutati 10 mg atorvastatiini päevas, oli aga fibrinogeeni kontsentratsiooni tõus vaid 4% (8). Seega tundub, et tavapärasest annusest ükski neist kolmest statiinist fibrinogeeni taset oluliselt ei mõjuta. See asjaolu, et pravastatiin oluliselt ei pärssi silelihasrakkude proliferatsiooni, võib haavandunud naastu korral olla soodne (29).

Statiinid avaldavad fibrinolüüsisse toimet plasminogeeni aktivaatori inhibiitori (PAI-1) ja Lp(a) mõjutamise kaudu. Müokardiinfarkti põdenud suurendab PAI-1 taseme tõus isheemiliste sündmuste

riski (13). Pravastatiin alandab (2), simvastatiin ja atorvastatiin (8) aga tõstavad PAI-1 taset. Randomiseeritud kliinilised uurimused peavad näitama, kuidas need erinevused mõjutavad erinevate statiinide kliinilist efektiivsust erinevatel haigekontingentidel. Ei ole teada, kas pravastatiini metaboliseerimise sõltumatus tsütokroom P450-st (mis osaleb paljude ravimite metaboliseerimises) ja teiste statiinidega võrreldes tunduvalt väiksem sidumine plasmavalkudega (5) tagavad talle väiksema interaktsiooni teiste ravimitega ja suurema efektiivsuse ning ohutuse, kuigi ägedate koronaarsündroomide puhul (mil ravimikoormus on suur) seda eeldada võiks.

Statiinravi tõhusust südame sekundaarses preventtsioonis veenvalt tõestanud esimese suure uurimuse (4S ehk *Scandinavian Simvastatin Survival Study*) tulemused publitseeriti 1994. aastal, kusjuures statiinravi efektiivsus muutus statistiliselt oluliseks selle uurimuse alusel alles pärast simvastatiini kasutamist ühe aasta jooksul (24).

Sellest ajast alates on statiinravi kasutuselevõtmine ja läbiuurimine arenenud tormiliselt, aga seoses lünkliku informatsiooniga statiinravi mitme aspekti kohta kuni viimase ajani võib esile tuua statiinravi vältimise järgmisi põhjusi ägedate koronaarsündroomide puhul.

1. Ägedate koronaarsündroomide puhul on ravimite koormus niigi suur ja olukorras, kus statiinide puhul oli eelkõige teada lipiidide taseme langetamise kaudu saadav ja aeglaselt ilmnev toime, tundus nende varajane kasutamine mitteotstarbekas olevat.

2. Info puudumine statiinravi kasulikkuse kohta ka suhteliselt normaalsete kolesterooliväärtuste puhul.

3. Info puudumine statiinide teiste toimete kohta lisaks lipiidide taseme langetamisele, kusjuures need teised toimed võivad müokardiinfarkti ägedas järgus olla kasulikud kui toime lipiididesse.

4. Et ägeda müokardiinfarktiga haigetel kolesterooli tase langeb, siis sel perioodil alustamise puhul puudub võimalus näidata statiini soodsat toimet lipiidide tasemesse konkreetsel patsiendil.

5. Kartus, et statiinravi varajase alustamise korral ei võta patsiendid arvesse dieedialast nõustamist ega hakka pidama dieeti.

Präeguseks on need probleemid kas suuremal

või vähemal määral lakanud olemast, sest on selgunud, et 1) statiinravi toimib kiiremini, kui esialgu arvati; 2) statiinravi toimib soodsalt ka suhteliselt normaalse kolesterooliväärtuse puhul; 3) kinnitust on leidnud statiinide teiste soodsate toimete olemasolu lisaks lipiidide taseme langetamisele; 4) seoses statiinide mitteliipiidsete toimete ja tõhususega ka suhteliselt normaalsete vereliipiidide puhul on nende kasutamisest kasu loota ka juhul, kui kolesteroolisisaldus konkreetsel haigel on normilähedane; 5) statiinravi ei suurenda dieeti puudutavate nõuannete ignoreerimist (10, 11, 13, 14, 15, 21, 26, 28).

Statiinraviga alustamisel ägedate koronaarsündroomide puhul on vähemalt kaks kasulikku aspekti.

1. Mida varem statiinraviga alustada, seda varem saabub efekt.

2. Haiglas statiinravi alustanud inimesed jätkavad seda suure tõenäosusega ka hiljem.

Et statiinid on ägedate koronaarsündroomide ravis alles juurutamisesjärgus, on arusaadavalt palju lahtisi küsimusi. Nii ei ole ikkagi selge, kas statiinravi varajase alustamise ainuke kasu on see, et siis on suurem statiinide sekundaarses preventsionis kasutamise tõenäosus või on lisaks olemas vahetu kliiniline kasu, mis tuleneb naastu kiiremast stabiliseerumisest statiinide lipiidide taset langetava ja muude toimete mõjul. Väljaselgitamist ootab statiinide mitteliipiidse toime erinevuste kliiniline tähendus, nagu ka statiinide metaboliiseerimise teede erinevuse osa teiste samaaegselt kasutatavate ravimite toime mõjutamises ägedate koronaarsündroomide puhul. Statiinid on olnud efektiivsed ja ohutud kroonilistes situatsioonides. Olemasolevate teadmiste alusel on põhjust uskuda, et see on nii ka nende kasutamisel ägedate koronaarsündroomidega haigetel, suurte uurimuste tulemused peavad aga näitama, kas see ka tegelikult nii on.

TÜ Kardioloogiakliiniku erakorralise kardioloogia osakonnas alustasime ägeda müokardiinfarktiga haigete statiinravi (simvastatiin, pravastatiin ja atorvastatiin, hiljem lisandus veel fluvastatiin) 1999. aasta veebruaris. Seejärel võtsime statiinravi kasutusele ka ebastabiilse stenokardiaga haigetel ja haigetel pärast perkutaanset transluminaalset koronaarangioplastikat

ning stentimist. Haigete arv on veel väike ja tulemused analüüsimata, aga tulevikus loodame statiinravi korraldamisel ägedate koronaarsündroomide puhul toetuda lisaks rahvusvahelisele kogemusele ka oma tulemustele.

Kirjandus

1. Aikawa, M., Rabkin, E., Okada, Y. a.o. *Circulation*, 1998, 97, 2433–2444.
2. Avellone, G., DiCarbo, V., Cordova, R. a.o. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 1994, 55, 1335–1344.
3. Aviram, M., Hussein, O., Rosenblatt, M. a.o. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1998, 31, 39–45.
4. Bellosa, S., Via, D., Canavesi, M. a.o. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, 1671–1678.
5. Blum, C. B. *Am. J. Cardiol.*, 1994, 73, 3D–11D.
6. Brown, W. V. The benefit of aggressive lipid lowering. Abstract. Are guidelines achievable today and in the future? An official satellite symposium at the 71st European Atherosclerosis Society Congress. 28 May 1999, 10–11.
7. Bustos, C., Hernandez-Presa, A., Ortego, M. a.o. *JACC*, 1998, 32, 2057–2064.
8. Davidson, M., McKenney, J., Stein, E. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 79, 1475–1481.
9. den Hartog, F. R., Verheugt, F. W. A. *Eur. Heart J.*, 1998, 19, 492.
10. Esper, R. J. *Drugs*, 1998, 56 (suppl. 1), 1–7.
11. Goldberg, R. B., Mellies, M. J., Sacks, F. M. a.o. *Circulation*, 1998, 98, 2513–2519.
12. Hernandez-Perera, O., Perez-Sala, D., Navarro-Antolin, J. a.o. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 2711–2719.
13. Juhan-Vague, I., Pyke, S. D. M., Alessi, M. C. a.o. *Circulation*, 1996, 94, 2057–2063.
14. Kasemeyer, W. H., Caldwell, R. B., Taylor, T. A. a.o. Pravastatin activates endothelial nitric oxide synthase independent of its lipid lowering actions. Abstract, 47th Annual Scientific Session of the ACC, March 29–April 1, 1998, Atlanta, Georgia.
15. Lacoste, L., Lam, J. Y. T., Hung, J. a.o. *Circulation*, 1995, 92, 3172–3177.
16. Lewis, S. J., Sacks, F. M., Mitchell, J. S. a.o. *JACC*, 1998, 32, 140–146.
17. Libby, P., Aikawa, M. *Drugs*, 1998, 56 (suppl. 1), 9–13.
18. Marais, A. D., Firth, J. C., Bateman, M. E. a.o. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17, 1527–1531.
19. Neuvonen, P. J., Kantola, T., Kivistö, K. T. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1998, 63, 332–341.
20. Notarbartolo, A., Davi, G., Aversa, M. a.o. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15, 247–251.
21. O'Driscoll, G., Green, D., Taylor, R. R. *Circulation*,

1997, 95, 1126–1131.

22. Rosenson, R. S., Tangney, C. C. JAMA, 1998, 279, 1643–1650.

23. Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A. a.o. New Engl. J. Med., 1996, 335, 1001–1009.

24. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet, 1994, 344, 1383–1389.

25. Schwartz, G. G., Oliver, M. F., Ezekowitz, M. D. a.o. Am. J. Cardiol., 1998, 81, 578–581.

26. Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I. a.o. New Engl. J. Med., 1996, 335, 1001–1009.

27. Tamai, O., Matsuoka, H., Itabe, H. a.o. Circulation, 1997, 95, 76–82.

28. The Long-term Intervention with Pravastatin in

Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. New Engl. J. Med., 1998, 339, 1349–1357.

29. Weissberg, P. L., Clesham, G. J., Bennett, M. R. Lancet, 1996, 347, 305–307.

30. Xu, X. P., Meisel, S. R., Ong, J. M. a.o. Circulation, 1999, 99, 993–998.

Summary

Treatment with statins in patients with acute coronary syndromes

An overview.

Transkraniaalne Doppleri ultraheli

Eesti Arst 2000 1 28–34

Tõnu Rätsep, Leho Kõiv, Toomas Asser - Tartu Ülikooli Närvikliinik

transkraniaalne dopplerograafia, ultraheli, aju verevoolu joonkiirus, ajarterite vasospasm, peaja verevarustuse häired

Neurokirurgiliste ja neuroloogiliste haiguste diagnoosimisel on kasutusel nii invasiivsed kui ka mitteinvasiivsed meetodid. Mitteinvasiivsete meetodite kasutuselevõtt ei ole tähendanud mitte ainult diagnoosimisvõimaluste avardumist, vaid ka invasiivsete meetodite kasutuse vähenemist. Viimase paarikümne aasta kestel peaja hemodünaamika jälgimisel rakendatud mitteinvasiivsetest uuringumeetoditest on transkraniaalne Doppleri ultraheli (*Transcranial Doppler ultra-sound*) üks olulisemaid.

Põhiprintsiip

Transkraniaalne Doppleri ultraheli (TKD) võimaldab hinnata hemodünaamika muutusi suuremates peaja varustavates arterites. Nagu teisedki dopplerograafilised uuringud, nii põhineb ka TKD seaduspärasusel, mille järgi heli- või elektromagnetlainete mõõdetav sagedus muutub sõltuvalt laineallika ja -vastuvõtja liikumise kiirusest ning suunast teineteise suhtes. Seda Doppleri efekti nime all tuntud seaduspärasust on kirjeldanud austria füüsik Christian Andreas Doppler oma 1843. aastal avaldatud artiklis *Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des*

Himmels. Seost Doppleri efekti (F_D) ja verevoolu lineaar- ehk joonkiiruse (V) vahel kirjeldab võrrand

$$F_D = \frac{2F_E V(\cos \alpha)}{C},$$

kus F_E on väljastatud ultrahelisignaali sagedus megahertsides; C on helikiirus, mis pehmekudedes on ligikaudu 1540 m/s; α tähistab nurka helikiire ja verevoolu kiirusvektori vahel. TKD kasutab pulseeriv-lainelist (*pulsed wave*) ultraheli lainesagedusega 2 MHz, mis võimaldab aju magistraalarterite uurimiseks vajalikku sügavat koopenetratsiooni ja uuritava piirkonna ruumala ning sügavuse fokuseerimist.

Ajalugu

Doppleri efektil põhineva ultraheli kasutamise meditsiinis algatas professor S. Satomura Osaka Ülikoolist, kes esimesena 1955. aastal südame ja veresoonte sonograafiliste uuringute käigus registreeris otseselt verevoolust tulenevaid kõrgsagedusega helisignaale (24). Intrakraniaalsete veresoonte uurimist peeti neil aastail võimatuks ning

seepärast keskenduti ajuvereringehäirete dopplerograafilisel analüüsil verevoolu jälgimisele ekstrakraniaalsetes peajaaju varustavates arterites. Intrakraniaalsete arterite vahetu uurimine sai alguse 1979. aastal, mil H. Nornes katsetas dopplerograafia kasutamist aju hemodünaamika hindamiseks operatsioonivälja kaudu arteriovenoossete malformatsioonide ja ajuarterite aneurüsmide kirurgilise ravi ajal (20, 21). 1979. aastast on verevoolu kiirust väikelaste ajuarterites registreeritud läbi avatud koljulõgemete (4). Lootust ajuarterite mitteinvasiivse jälgimise võimalikkusesse läbi intakte kolju andis L. Lekselli 1956. aastal tutvustatud madalsagedusliku (1 MHz) ultraheli kasutamine ehhoentsefalograafilisel uuringul (15). Norra füsioloog ja küberneetik Rune Aaslid konstrueeris madalsageduslikul pulseeriv-lainelisel ultrahelil põhineva TKD-aparaadi 1981. aastal, esmakordselt tutvustati selle kasutamise tehnikat 1982. aastal (3). Juba 1984. aastal rakendati TKD-d subarahnoidaalse hemorraagiaga haigete hemodünaamika hindamisel (1). Paradoksaalselt selgus, et ettekujutus intaktest koljust kui ületamatust luutakistusest ultraheli kasutamisele oli pigem psühholoogiline kui reaalne füüsikaline probleem. Tegelikult oleks mitmete, juba 1970-ndate aastate alguses kardiovaskulaarsete uuringute tarvis toodetud dopplersonograafidega olnud võimalik teha ka transkraniaalseid uuringuid, ja ühega neist R. Aaslid esimese transkraniaalse salvestuse 1981. aastal ka tegi.

Teoreetilised põhimõtted

TKD uuringul registreeritakse verevoolu sagedusspektri kujutis, mis moodustub kõikide uuritava arteri segmendis liikuvate vererakkude poolt reflekteeritud ultrahelilainete sagedustest (vt. joonis 1). Verevool on kiireim veresoone keskel, enamik vererakke voolab tavaliselt sagedusspektri kiiremas pooles ja registreeritud signaali tugevus igal spektrisagedusel peaks olema võrdeline kõikide sellel kiirusel liikuvate rakkude arvuga. Seega peaks olema võimalik määrata kõikide vererakkude ja kogu verevoolu absoluutkiiruse väärtus arterivalendikus.

Verevoolu spektraalanalüüs on aga väga info- mahukas ning kiiruse absoluutväärtuse määramiseks peaksid täidetud olema järgmised eeltingimused.

1. Puuduvad vaskulaarsed kõrvalmürad ja veresoone seina liikumine.

2. Signaali tugevus on palju suurem müra tugevusest.

3. Uuritav arterisegment on sirge.

4. Uuringul ei visualiseeru verevool uuritava arteri lähedal asetsevates teistes arteriharudes või kõrvalolevates väikestes veresoontes.

5. Ultrahelivälja tundlikkus uuritava arteri valendikus ei erine.

Paraku on Willis'i ringi moodustavate arterite asetus sageli vägagi keerukas. Ultrahelivälja tundlikkus ei ole pärast kolju läbimist tavaliselt homogeenne, verevoolu kirjeldava signaali tugevus on lisanduvast mürast häiritud ja TKD-aparaatuur filtreerib koos müraga välja ka osa vere vormelementidelt tagasireflekteeritud madalsageduslikke ultrahelisignaale. Seega pole eespool loetletud eeltingimusi kliinilistes oludes võimalik järgida ja kogu arterivalendikku läbiva vere hulga uurimise asemel on keskendutud verevoolu kiiruse maksimaalväärtuste analüüsimisele. Verevoolu kiiruse maksimaalväärtuste all mõistetakse dopplerograafilise verevooluspektri ülapiiri, mis on kergelt eristatav ja mis tavaliselt vastab voolukiirusele arterivalendiku keskel. Verevoolu valdavalt laminaarne iseloom ajuarterites tagab konstantse vahekorra voolukiiruse maksimaalväärtuse ja keskmise voolukiiruse vahel. Lähtudes süstoolsete ja lõppdiastoolsete verevoolu kiiruste maksimaalväärtustest kindla hulga südamsüklite vältel, arvutatakse välja ajuverevoolu kirjeldamiseks kasutatavad indeksid, millest tähtsaim on keskmine verevoolu kiirus ehk vere voolu joonkiiruse mediaanväärtus (vt. joonis 1).

Vere joon- ehk lineaarkiiruse analüüsi ajuarteris tuleb eristada ajuverevoolu mahtkiiruse määramisest, mis iseloomustab verevoolu mahtu ajukoos. Verevoolu joonkiirus kirjeldaks muutusi voolu mahtkiiruses vaid siis, kui veresoone diameeter jäaks muutumatuks ja verevarustuse territoorium ühesuuruseks. Paraku ei ole neid kahte muutujat võimalik piisava täpsusega määrata. Verevoolu mahtkiirus on mõjutatav sellistest teguritest nagu vanus, sugu, vere viskoossus, vere süsinikdioksiidi- ja hapnikusisaldus, arteriaalse rõhu ja aju perfusioonirõhu väärtused, kollateraaltereringe

seisund ja farmakonide toime. Kõik need tegurid mõjutavad ka dopplerograafiliste uuringute tulemusi. Iseloomulikud muutused tekivad nii verevoolu joon- kui mahtkiiruses erinevate haiguslike seisundite puhul. Siiski on sõltuvus verevoolu joon- ja mahtkiiruse relatiivsete muutuste vahel vähemalt keskmise ajuarteri verevarustusel, kui vasospasm puudub, leitud peaaegu lineaarne olevat, samas kui kiiruste absoluutväärtuste vaheline kindel seos normväärtuste varieerumise tõttu puudub (5). Alati on võimalik verevoolu joonkiiruse muutusi keskmises ajuarteris kasutada voolu mahtkiiruse muutuste ekvivalendina lühiaegsete uuringute, näiteks provokatsioonitestide tegemisel, kui magistraalarterite diameetri muutused on vähetöenäolised või vähemalt minimaalsed ning verevarustuse muutused esinevad peamiselt perifeersete veresoonte vasomotoorse aktiivsuse tõttu.

Uuringu tehnika

Intrakraniaalsete veresoonte uuringul asetatakse ultraheliandur nn. akustiliste luuakende piirkonda, kus on võimalik ultrahelilainete penetatsioon läbi kolju ja tagasipeegelduva signaali registreerimine. Selleks kasutatakse nii suhteliselt õhema luukattega koljupiirkondi kui ka loomulikke koljuavasid; tuntuimad on transtemporaalne, transorbitaalne ja subokspitaalne e. transforaminaalne luuaken. Transtemporaalset luuakent kasutatakse keskmise ajuarteri, eesmise ajuarteri, eesmise ühendusarteri, tagumise ajuarteri ja sisemise unearteri jälgimiseks. Transorbitaalset luuakent vajatakse sisemise unearteri sifooni ja *a. ophthalmica*, subokspitaalset luuakent vertebraal- ja basilaararterite uurimiseks. Intrakraniaalsed veresooned identifitseeritakse lähtudes kasutatavast luuaknast, anduri asendist, uuritava piirkonna sügavusest, verevoolu suunast ja suhtelisest voolukiirusest võrreldes teiste arteritega; vajaduse korral kasutatakse täpselt orienteerumiseks ka ekstrakraniaalsete veresoonte kompressiooni. Et registreeritud verevoolu kiirus sõltub ultrahelikiire ja tegeliku verevoolu suuna vahelisest nurgast, on dopplerograafiliselt mõõdetud voolukiirus alati kas võrdne või väiksem tegelikust kiirusest. Insonatsiooninurka täpselt määrata ei ole tegelikult võimalik, aga erinevaid luuaknaid kasutades on suuremad intrakraniaalsed arterid tavaliselt uuritavad vähem kui 30°-se nurga

alt ja sellest põhjustatud maksimaalne viga ei ületa 13,5% tegeliku voolukiiruse väärtustest. Kasutusel on nii käsitsi manipuleeritavad kui ka haige pea külge fikseeritavad ultraheliandurid. Üksiku 2 MHz-se anduriga uuritakse kõiki veresooni ükshaaval ja keskendutakse enamasti kiireima voolukiiruse registreerimisele. Fikseeritavate ultrahelianduritega on võimalik mitmeid artereid uurida üheaegselt ning tagada stabiilne, hea kvaliteediga signaal suhteliselt pikaks ajaperioodiks. Seetõttu on fikseeritud andurite kasutamine kohane relatiivsete verevoolu muutuste jälgimiseks pikema aja vältel, näiteks erinevate provokatsioonitestide tegemisel.

Vasospasm

Ajuarterite spasmiks nimetatakse Willisi ringi moodustavate arterite koldelist või difuusset ahenemist, mis võib viia isheemilise ajukahjustuse tekkele. Ajuarterite spasm on ohtlik peamiselt aneurüsmaatilise subarahnoidaalse hemorraagia (SAH) (13), vähem raske peaju-trauma järgselt (14). Subarahnoidaalse hemorraagiaga haigel haarab vasospasm enamasti ajupõhimiku artereid, olles dopplero-graafiliselt hästi visualiseeritav (vt. joonis 2). Vasospasmi uurimine subarahnoidaalse hemorraagia järgselt oli TKD esmane rakendus (1), TKD võimalusi vasospasmi diagnoosimisel on kinnitanud mitmed uuringud, mille puhul dopplerograafiliselt registreeritud verevoolu kiirenemine on pärast hemorraagiat leitud seostunud olevat angiograafiliselt sedastatava arterite ahenemisega (1, 17, 27). Vasospasmi hindamisel on verevoolu kiiruse absoluutväärtuste jälgimise kõrval tähelepanu pööratud ka suhtelisele voolu kiirenemisele haigusperioodi vältel ning voolukiiruse suurenemise tempole (9). Et eristada spasmist tingitud verevoolu kiirenemist hüpereemilisest reaktsioonist, on oluline, eriti pärast ajutraumat, registreerida verevoolu kiirus ka sisemise unearteri ekstrakraniaalses segmendis. Vasospasmi korral on verevoolu kiirus ekstrakraniaalsetes veresoontes normaalne või isegi aeglustunud, mis lisab spasmi diagnoosimisele usaldatavust (16). TKD eeliseks angiograafia ees on vasospasmi hindamise mitteinvasiivsus, mis võimaldab korduvate uuringute abil haiget oluliselt koormamata jälgida spasmi ajalist dünaamikat, hinnata isheemilise ajukahjustuse tekke riski ja ette võtta adekvaatne ravi (29).

Intrakraniaalne rõhk

Intrakraniaalse rõhu (IKR) tõus on sage nähtus eriti pärast peaajutraumat (12), aga ka ajuinsuldi ja sealhulgas subarahnoidaalse hemorraagia korral (18). Ka mõõdukas intra-kraniaalse rõhu tõus vajab ravi, sest võib põhjustada sekundaarset ajukahjustust (12). TKD uuringul ilmnevad väljendunud rõhu tõusu korral iseloomulikud muutused (11) (vt. joonis 2).

1. Säilinud ajuvereringe autoregulatsiooniga haigetel põhjustab intrakraniaalse rõhu tõus dopplerograafiliste tserebrovaskulaarse resistentuse indeksite suurenemist; verevoolu kiirus enamasti ei muutu.

2. Kahjustatud autoregulatsiooniga haigetel viib intrakraniaalse rõhu tõus verevoolu kiiruse langusele. Kui see rõhk muutub võrdseks diastoolse arteriaalse rõhuga, langeb diastoolne verevoolu kiirus nullini ning tekivad süstoolsed piigikujulised lained.

3. Intrakraniaalse rõhu tõus süstoolse vererõhu väärtusteni lõpeb alati ajuveevoolu lakkamisega. Verevool peatub algselt mikrotsirkulatoorsel tasandil ja suuremad ajuarterid jäävad intaktseks. Tänu veresoone seina elastsusele arterid süstolis laienevad, verevoolu suund diastolis muutub negatiivseks ning dopplerograafiliselt on aju magistraalarteris registreeritav vere edasi-tagasi võnkumine. Sellist leidu on nimetatud ka reverbereerivaks verevooluks ehk reverberatsiooni fenomeniks.

4. Bifaasilisest ostsilleerivast verevoolulainest edasi progresseerub dopplerograafiline leid väikeste teravate süstoolsete spaiklainete tekkeni, mis demonstreerivad lühiaegset voolutõuget arterite laienemisega süstolis. Madala heli-sagedusega ja aeganõudev diastoolne retrograadne vool enam nähtav ei ole.

5. Järgnev intrakraniaalse rõhu tõus viib üha proksimaalsete veresoonte täieliku sulguseni ja vere liikumise fikseerimine arterites ei ole enam võimalik. Et signaali puudumine võib tingitud olla näiteks ka luuakende ebaadekvaatsest penetrantsusest konkreetsel patsiendil, ei ole verevoolu lakkamist selles staadiumis võimalik konstateerida.

Dopplerograafilised tserebrovaskulaarse resistentuse indeksid on mittespetsiifilised muutujad ja neid ei saa otseselt kasutada intrakraniaalse rõhu

hindamiseks (6). Näiteks võib pulsatiilsusindeks olla tõusnud tingituna vasokonstriktiooni põhjus-tatud vaskulaarse toonuse tõusust ajuveresoontes, mistõttu nii hüperventilatsioon kui ka barbituraatide manustamine tõstavad pulsatiilsusindeksit, samas aga langetavad intrakraniaalset rõhku.

Ajusurm

Ajusurmaks nimetatakse ajutegevuse täielikku ja taaspöördumatut lakkamist. Ajusurma diagnoosimisel on primaarne kliinilise seisundi hindamine, ajuveevoolu uuringuid kasutatakse diagnoosi kinnitamiseks. Ajuveevoolu peatumine on viimane ajusurmale eelnev muutus, bifaasiliste verevoolulainete või spaiklainete dopplerograafiline registreerimine bilateraalset keskmises ajuarteris on samastatav supratentoriaalse ajuveevoolu lakkamisega ning on vastavuses ajuveresoonte angiograafial ja ajuveevoolu radioisotoopdiagnostikal ilmneva verevoolu puudumisega (22, 30). TKD on eriti sobiv kinnitamaks ajusurma diagnoosi siis, kui haige seisundi ja elektroentsefalograafilise leiu hindamine on raskendatud ravimite toime tõttu, näiteks pärast barbituraatide manustamist. Vahel võib verevoolu lakkamisele viitav dopplerograafiline leid tekkida ka enne kõikide ajutüreflekside kadumist ja seega eelnevana kliiniliselt diagnoositavale ajusurmale (26). Harva võib reverbereeriv verevool esineda ka lühiaegse ja pöörduva ilminguna, näiteks üksiku ajuarteri tromboosi korral või ajuarteri aneurüsmi ruptuuril tekkiva äärmise intrakraniaalse rõhu tõusu ajal (10). Ei ole aga kirjeldatud ühtegi juhtumit, kui patsient oleks ellu jäänud pärast ostsilleerivate verevoolulainete või spaiklainete demonstreerimist bilateraalset vähemalt poole tunni kestel. Angiograafiliselt registreeritud ajuveevoolu lakkamise suhtes on kirjeldatud kolme dopplerograafiliselt valepositiivset juhtumit, mil angiograafias on ilmnunud vähene säilinud verevool vähemalt ühes ajuarteris (30). Kõik need patsiendid olid aga kliiniliselt ajusurmas, mistõttu tegemist oli pigem valenegatiivse angiograafilise leiuga ajusurma suhtes. Vastavalt 1998. aastal avaldatud Maailma Neuroloogide Föderatsiooni Neurosonoloogia Urimisgrupi konsensusarvamusele on TKD piisav, et usaldusväärset kinnitada ajuveevoolu peatumist ja olla ajufunktsioonide lakkamise pöördumatusse kinnituseks (7).

Vasoreaktiivsus

Ajuveresoonte võimet vasokonstriksiooniks või vasodilatatsiooniks erinevate tegurite toimel nimetatakse vasoreaktiivsuseks. Vasomotoorse toonuse muutused toimuvad peamiselt arterioolide tasemel ja suuremate arterite läbimõõt tavaliselt ei muutu, seega võimaldab vähemalt keskmist ajuarterit läbiva verevoolu kiiruses tekkivate muutuste analüüsimine TKD abil hinnata vasoreaktiivsuse olemasolu. Vere süsinikdioksiidi sisalduse muutused viivad vasodilatatsioonile hüperkaptia ja vasokonstriksioonile hüpokaptia tingimustes (CO_2 reaktiivsus; ingl. k. CO_2 reactivity), CO_2 -sisalduse varieerimisel sissehingatavas õhus on ajuvevoolu muutused dopplerograafiliselt kergesti hinnatavad (2). Aju perfusioonirõhu kõikumistest hoolimata vastab verevool tänu ajuveresoonte autoregulatsioonile (*cerebral autoregulation*) võimele tavaliselt aju metaboolsetele vajadustele. Autoregulatsiooni olemasolu hinnatakse dopplerograafiliselt nii spontaansete kui ka indutseeritud arteriaalse rõhu kõikumiste ajal (2). Raske peaaugukahjustuse olemasolul võib ajuveresoonte reaktiivsus olla kahjustatud, ja et mitme ravimeetodi eelduseks on intaktse vasoreaktiivsuse olemasolu (23), võimaldab TKD täpsemalt hinnata erinevate raviskeemide rakendatavust intensiivravi vajavatel patsientidel.

Arteriovenoossed malformatsioonid

Aju arteriovenoosseid malformatsioone varustavates arterites on verevoolule iseloomulikud suur voolu kiirus ja madalad resistentsusindeksid, nende arterite diameeter on laienenud ja vasoreaktiivsus häirunud. TKD abil saab määrata arteriovenoosseid malformatsioone verrega varustavaid artereid ja hinnata ebanormaalse verevarustuse jääkleidu ning verevooludünaamikat pärast kirurgilist, endovaskulaarset või kiiritusravi.

TKD võimet jälgida reaalajas vahetult ja pidevalt intrakraniaalset hemodünaamikat kasutatakse veel mitmetel näidustustel. TKD on sobiv anesteetikumide poolt peaaugu verevarustuses indutseeritud muutuste jälgimiseks anesteesia ja kirurgiliste protseduuride ajal (25). Intraoperatiivne dopplermonitooring on võimalus sedastada perioperatiivse hüpoperfusiooni, mikroemboolia ning ajuisheemia esinemist unearterite endarterektoomia ja südameveresoonte operatsioonide korral (28). TKD abil uuritakse kollateraalvereringe adekvaatsust

intra- või ekstrakraniaalsete arterite stenoseerumisel (19). Mikroemboolite registreerimise võimalus leiab rakendust trombootilise ja emboolilise põhjusega ajuisheemia eristamisel, võimaliku embooliaallika kindlakstegemisel täiendab TKD südame ja unearterite uuringute käigus saadavaid andmeid (8). TKD kasutatavust on katsetatud veel migreeni, transitoorsete peaaugu verevarustushäirete, dementsuse ning muude, mitte ainult kesknärvisüsteemi kahjustavate haiguste uurimisel.

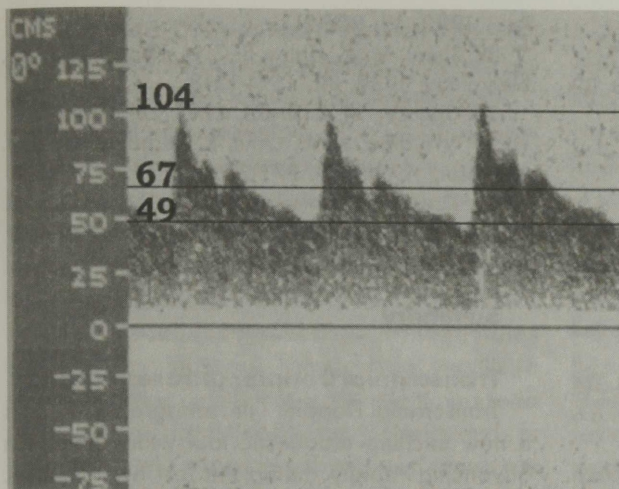
Eelised ja puudujäägid

TKD on suhteliselt vähe aega ja raha nõudev ning haiget minimaalselt koormav mitteinvasiivne meetod. TKD puuduseks on tehniline komplitseeritus. Uuringu tulemuste adekvaatsus ja reprodutseeritavus sõltuvad paratamatult uurija teadmistest, kogemustest ja oskustest. Kindlasti on TKD veel arenev meetod ning paljud selle kliinilise rakenduse valdkonnad on senini olnud kas intensiivsete uuringute objektiks või veel hüpoteetilised.

Tartu Ülikooli Närvikliinikus on TKD protseduure kasutatud alates 1995. aastast peamiselt arteriaalse vasospasmi ning ajusurma diagnoosimiseks. On jälgitud hemodünaamikahäireid ka peaaugu arteriovenoossete malformatsioonidega haigetel ning hinnatud ajuvereringe autoregulatsioonivõime ja kollateraalverevarustuse olemasolu. Saadud kogemus on võimaldanud täpsemalt hinnata kliinilise seisundi muutusi ning paremini juhtida ravi eeskätt subarahnoidaalse hemorraagia ja raske peaaugutraumaga haigetel.

Kirjandus

1. Aaslid, R., Huber, P., Nornes, H. J. *Neurosurg.*, 1984, 60, 37-41.
2. Aaslid, R., Lindegaard, K. F., Sorteberg, W., Nornes, H. *Stroke*, 1989, 20, 45-52.
3. Aaslid, R., Markwalder, T. M., Nornes, H. J. *Neurosurg.*, 1982, 57, 769-774.
4. Bada, H. S., Hajjar, W., Chua, C. a.o. *J. Pediatr.*, 1979, 95, 775-779.
5. Bishop, C. C., Powell, S., Rutt, D. a.o. *Stroke*, 1986, 17, 913-915.
6. Czosnyka, M., Richards, H. K., Whitehouse, H. E. a.o. *J. Neurosurg.*, 1996, 84, 79-84.
7. Ducrocq, X., Hassler, W., Moritake, K. a.o. *J. Neurol. Sci.*, 1998, 159, 145-159.
8. Georgiadis, D., Lindner, A., Manz, M. *Stroke*, 1997, 28, 1203-1207.



Süstoolne verevoolu kiirus - SVK

Keskmine verevoolu kiirus -

$$KVK = \frac{1}{3} SVK + \frac{2}{3} DVK$$

Diastoolne verevoolu kiirus - DVK

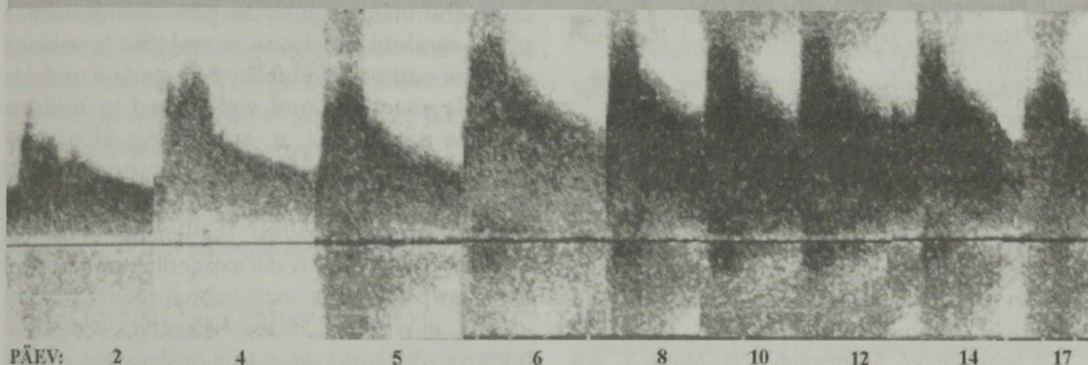
Gosilingi Pulsatiilsusindeks -

$$PI = \frac{SVK - DVK}{KVK}$$

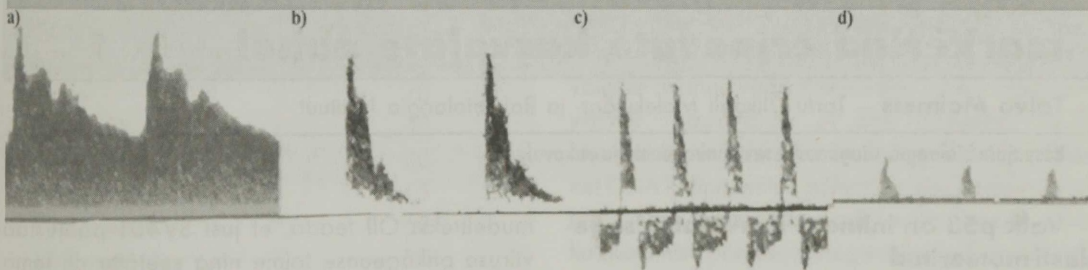
Pourcelot's Resistentsusindeks -

$$RI = \frac{SVK - DVK}{SVK}$$

Joonis 1. Normaalne dopplerograafiline verevooluspekter keskmises ajuarteris ja peamised arteriaalse verevoolu kiirust iseloomustavad muutujad. Joonisel on tähistatud süstoolse, keskmise ja diastoolse verevoolu lineaarkiiruse väärtused (cm/s).



Joonis 2 A. Transkraniaalsel dopplermonitooringul registreeritud verevoolu kiirenemise ajaline dünaamika ajuarteri aneurüsmi ruptuuri järgsetel päevadel spontaanse subarahnoidaalse hemorraagiaga patsiendil.



Joonis 2 B. Dopplerograafiliselt registreeritud muutused keskmise ajuarteri verevoolus suureneva intrakraniaalse rõhu tingimustes: a) - normaalne verevoolulaine; b) - aju perfusioonirõhu langusel suureneb pulsatiilsus ja langeb diastoolne verevoolu kiirus. Ajuverevoolu lakkamist iseloomustavad c) bifaasiline diastoolse tagasivooluga voolulaine ning d) süstoolsed spaiklained.

9. Grosset, D. G., Straiton, J., McDonald, I. J. *Neurosurg.*, 1993, 78, 183-187.
10. Grote, E., Hassler, W. *Neurosurgery*, 1988, 22, 654-661.
11. Hassler, W., Steinmetz, H., Gawlowski, J. J. *Neurosurg.*, 1988, 68, 745-751.
12. Jones, P. A., Andrews, P. J., Midgley, S. J. *Neurosurg. Anesthesiol.*, 1994, 6, 4-14.
13. Kassell, N. F., Torner, J. C., Haley, E. C. Jr. *J. Neurosurg.*, 1990, 73, 18-36.
14. Lee, J. H., Martin, N. A., Alsina, G. a.o. *J. Neurosurg.*, 1997, 87, 221-233.
15. Leksell, L. *Acta Chir. Scand.*, 1956, 110, 301-315.
16. Lindegaard, K. F., Nornes, H., Bakke, S. J. a.o. *Acta Neurochir.*, suppl., 1988, 42, 81-84.
17. Lindegaard, K. F., Nornes, H., Bakke, S. J. a.o. *Acta Neurochir.*, 1989, 100, 12-24.
18. McKhann, G. M., 2nd, Le Roux, P. D. *Neurosurg. Clin. North Am.*, 1998, 9, 595-613.
19. Muller, M., Hermes, M., Bruckmann, H. a.o. *Am. J. Neuroradiol.*, 1995, 16, 195-202.
20. Nornes, H., Grip, A., Wikeby, P. J. *Neurosurg.*, 1979, 50, 145-151.
21. Nornes, H., Grip, A., Wikeby, P. J. *Neurosurg.*, 1979, 50, 570-577.
22. Powers, A. D., Graeber, M. C., Smith, P. R. *Neurosurgery*, 1989, 24, 884-889.
23. Rosner, M. J., Rosner, S. D., Johnson, A. H. J. *Neurosurg.*, 1995, 83, 949-962.
24. Satomura, S., Matsubara, S., Yoshioka, M. In: *Memoirs of the Institution of Scientific Industrian Research of Osaka University*, 1956, 13, 125-133.
25. Schregel, W., Schafermeyer, H., Muller, C. a.o. *Anaesthesist*, 1992, 41, 21-26.
26. Shiogai, T., Sato, E., Tokitsu, M. a.o. *Neurol.*

Res., 1990, 12, 205-213.

27. Sloan, M. A., Haley, E. C. Jr., Kassell, N. F. a.o. *Neurology*, 1989, 39, 1514-1518.

28. Spencer, M. P. *Stroke*, 1997, 28, 685-691.

29. Wardlaw, J. M., Offin, R., Teasdale, G. M. J. *Neurosurg.*, 1998, 88, 272-276.

30. Zurynski, Y., Dorsch, N., Pearson, I. a.o. *Neurol. Res.*, 1991, 13, 248-252.

Summary

Transcranial Doppler ultrasonography

Transcranial Doppler ultrasonography (TCD) is a new exciting diagnostic tool which has been advancing rapidly during the last two decades. Noninvasive monitoring of cerebral blood flow velocities using TCD has become well established for evaluation of intracerebral hemodynamics especially in the fields of neurosurgical intensive care. The unique ability to provide information about cerebral circulation in real time, combined with low cost and portability has made it useful in multiple situations and well suited to address specific problems i. e. monitoring of arterial vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, detection of vasoreactivity and cerebral circulatory arrest. The number of clinical applications for TCD is still expanding and several new applications are considered to be investigational and in the research phase. The purpose of this article is to introduce the reader with the technology, technique, history, main applications, advantages and limitations of TCD.

Valgu p53 kasutusvõimalused molekulaarse markerina erinevate kasvajate puhul

Eesti Arst 2000 1 34-43

Toivo Maimets – Tartu Ülikooli Molekulaar- ja Rakubioloogia Instituut

kasvajate bioloogia, diagnoos ja ravi, onkogeenid ja onkovaalgu

Valk p53 on inimese kasvajates sage-dasti muteeritud

Inimese kasvajate tekkega seotud valk p53 avastati juba kaks aastakümnet tagasi üheaegselt mitmes laboratooriumis kui rakusisene valk, mis on võimeline seonduma viiruse SV40 suure T-antigeeniga (SV40 T) (26, 28, 29). Sel ajal olid viirus SV40 ja tema valk T (sõnast *tumor* – kasvaja) kõige levinumateks kasvajate tekkemehhanismide uurimise

modeliteks. Oli teada, et just SV40T põhjustab viiruse onkogeense toime ning seetõttu oli tema seondumine ühe rakulise valguga väga paljutõotav avastus. Võis arvata, et p53 omaduste täpne iseloomustamine võiks heita valgust kasvajate tekkemehhanismidele.

Tagantjärele võib öelda, et need lootused on kuhjaga täitunud. p53 uurimine on tõepoolest andnud hulgaliselt informatsiooni selle kohta, kuidas

onkogeensed DNA-viirused rikuvad ära normaalsed raku kontrollmehhanismid ning põhjustavad neoplaasse kasvu. Ent veelgi enam – uuringute käigus on ka selgunud, et p53 ja temaga seotud rakisisesed mehhanismid ei ole osalised mitte ainult viiruste tekitatud kasvaja vormides, vaid tõenäoliselt kõigis inimese kasvaja.

Õige pea pärast valgu avastamist isoleeriti vastav geen *p53*, mis on üsna konserveerunud (s. t. sarnase ülesehitusega) kõige erinevamate organismides: inimeses, hiires, kanas, forellis ja teistes olendites. Eriti intensiivselt hakati aga seda valku uurima pärast seda, kui oli selgunud, et paljudes inimese kasvajas on see geen muteeritud (muudetud), põhjustades tihti valgu funktsiooni kadumist (s. t. vastavad rakud kas ei suuda valku *p53* toota või on toodetud valk inaktiivne).

Geeni *p53* kodeeriva piirkonna (see on geeni järjestus, mis määrab valgu aminohappelise järjestuse) muutusi täheldatakse keskmiselt pooltel inimese kasvaja. Nagu aga tabelist näha, ei ole need mutatsioonid jagunenud kaugeltki ühtlaselt: kopsukasvaja puhul on *p53* kodeeriv järjestus muutunud 70%-l juhtudest, käärsoolekasvaja puhul 60%-l, ent näiteks leukeemia korral leitakse *p53* muutusi vaid 10%-l kasvaja.

Tabel. Valgu *p53* mutatsioonide esinemissagedus erinevatel inimese kasvaja protsentides (allikas: http://perso.curie.fr/Thierry.Soussi/p53_mutation.html)

Kasvaja paiknemiskoht	Mutatsioone valgus <i>p53</i>
Kops	70
Magu	45
Rind	30
Käärsool	65
Pea ja kael	60
Lümfoom	30
Maks	25
Söögitoru	44
Eesnääre	10–30
Põis	61
Leukeemia	10
Nahk	60

Kui arvestada seda, et lisaks kodeeriva piirkonna muutustele esineb muutusi ka geeni mittekodeerivates piirkondades, siis võib väita, et *p53* on kõige sagedamini muteeritud valk inimese kasvajas. See on omakorda andnud põhjust loota, et valgu mutatsioonide detekteerimine võiks olla diagnostilise väärtusega, võimaldades hinnata erinevate inimeste individuaalset riski kasvaja tekkeks ning avastada kasvaja protsesse juba väga varajases etapis. Samuti võiks *p53* seisundi hindamine võimaldada hinnata käimasoleva ravi efektiivsust ning luua aluse kasvaja efektiivseks ravimiseks tänapäevaste geeniteraapia meetoditega. Käesolevas ülevaates analüüsin seda teavet, mis on praegu olemas valgu *p53* kasutatavuse kohta nendeks eesmärkideks.

Valg *p53* hoiab ära DNA kahjustuste edasikandumise raku järglastele

Kasvaja seotud geene võib üldiselt jaotada kaheks suureks rühmaks (eesti keeles on neist ning samuti kasutusel olevatest terminitest võimalik ka lugeda (33)). Ühed geenid – näiteks *ras*, *myc* jt. – on sellised, mille aktiveerumine põhjustab rakkude kasvu ja jagunemise väljumise kontrolli alt ning selle tagajärjel tekivad neoplaasne kasv ning kasvaja. Neid geene nimetatakse onkogeenideks. Teised geenid on aga sellised, mida vajatakse aktiivses olekus rakkude kasvu ja jagunemise kontrolliks, ning kasvaja tekib just siis, kui vastavad geenid on muutunud inaktiivseks (näiteks mutatsioonide tagajärjel). Selliseid geene nimetatakse kasvaja supressorgeenideks ehk antionkogeenideks ja sellesse rühma kuulub ka geen *p53*.

Üks *p53* avastajaid David Lane on sellele valgule andnud väga tabava nimetuse – “genoomi valvur” (*guardian of the genome*) (27). Normaalsetes rakkudes on seda valku üsna vähe, ent DNA kahjustumine põhjustab valgu taseme kiire tõusu ning tema aktiveerumise (vt. joonis). DNA kahjustumise põhjusi, millega rakud pidevalt kokku puutuda võivad, on mitmesuguseid: ultraviolet- või gammakiirgus, mitmesugused kemikaalid, hapnikupuudus, ribonukleosiidtrifosfaatide vähesus või ka näiteks väga reaktsioonivõimelised hapnikuühendid (vabad radikaalid).

Aktiivne *p53* on transkriptsioonifaktor ning põhjustab mitme teise geeni transkriptsiooni. Geeni

p27^{WAF} aktiveerumise tõttu pidurdatakse DNA replikatsiooni ja rakutsükli edasine kulgemine. See annab raku reparatsioonimehhanismidele võimaluse vigastatud DNA parandada, enne kui vigane koht DNA replikatsiooni tagajärjel tütarakkudele üle kandub. Kui aga vigastus osutub nii suureks, et rakusisesed parandamismehhanismid sellest jagu ei saa, lülitab p53 sisse teised geenid, näiteks *bax* ja *fas-R*, mille aktiivsuse tulemusena alustatakse raku kontrollitud suremisprogrammi – apoptoosi. Niiviisi tagab “genoomi valvur” selle, et vigane DNA ei saa edasi kanduda raku järglastele. Kui valvuri funktsioonid on aga häirunud, siis tekivad organismis mitmesuguste mutatsioonidega geneetiliselt ebastabiilsed rakukogumid, millel on suur tõenäosus muutuda kasvajateks.

Kirjeldatud mudeli paikapidavust tõestati veenvalt sel teel, et loodi hiir, mille mõlemad p53 geenid (mõlemad alleelid) olid defektsed. Sellistel hiirtel arenesid juba varajases eas välja kõige erinevamat tüüpi kasvaja (13).

Lisaks valgu p53 tegevusele rakutsükli ja apoptoosi kontrollil on näidatud tema osalemist veel mitmesugustes teistes eluliselt tähtsates protsessides – rakkude vananemisel, angiogeneesi kontrollil ja embrüonaalses arengus. Nendest mehhanismidest, mis hoolitsevad aga p53 enda aktiveerumise eest, teame me üsna vähe. On selge, et osaliseks on siin mitmesugused ensüümid (eelkõige kinaasid ja fosfataasid), mis valku modifitseerivad. Teada on ka, et mitmesugused DNA-d kahjustavad faktorid lülitavad p53 aktiivsuse “sisse”, kasutades selleks erinevaid biokeemilisi radasid. Kuna “genoomi valvuri” aktiveerimine on olulise tähtsusega just kasvaja geeniteraapia seisukohalt, siis on paljud uurijad praegu keskendunud p53 aktivatsioonimehhanismide väljaselgitamisele.

p53 olek on seotud kasvaja reaktsiooni-ga ravi suhtes

Eespool kirjeldatud valgu p53 bioloogilistest funktsioonidest peaks järelduma, et p53 mutatsioone sisaldavad kasvaja on agressiivsemad ning seega ka halvema prognoosiga. See on tõepoolest tihti nii. On näidatud, et p53 mutatsioonid seostuvad halvema prognoosiga mitmete

lümfoomide ja leukeemiate puhul, rinnanäärme-, maksa-, käärsoole-, kopsu- ja endomeetriumi-kartsinoomide, Wilmsi kasvaja, pehmeke sarkoomide, pea ja kaela soomusrakkude kartsinoomi ja glioomi korral (54). Samal ajal alluvad normaalset valku p53 sisaldavad pea- ja kaelakasvaja ning testikulaarkasvaja kiiritusravile väga hästi. Samuti saadakse väga häid kemoterapia tulemusi lapsee akuutse leukeemia puhul, kui valk p53 on normaalne.

Üks paremini kirjeldatud näiteid p53 oleku ja haiguse prognoosi kohta on rinnanäärmekartsinoomid, kus on eriti oluline täpsete prognostiliste markerite olemasolu. Varajane diagnoos ja kirurgilised meetodid võimaldavad tavaliselt mittemetastaatilisi rinnanäärmekasvaja ka ilma järgneva kemoterapiata edukalt ravida. Ühel osal (20–30%) neist patsientidest aga tuleb haigus tagasi. Täpsete prognostiliste markerite olemasolu võimaldaks rakendada kemoterapiat just neile, kellel on risk haiguse relapsiks. Uuringud DNA järjestuse tasandil on tõepoolest näidanud selget seost p53 geeni muutuste ja rinna-näärmekasvaja taastumise vahel, mistõttu p53 oleku teadmise alusel saab patsiente säästa kemoterapiast (24). 206 rinnanäärmekasvajaga patsiendi uuring (60%-l oli p53 normaalne, teistel muteeritud) näitas, et p53 mutatsioonidega kasvaja puhul aitas kiiritusravi patsientide relapsivaba perioodi pikenemisele kaasa (ehkki summaarselt kaasnes mutantse valguga p53 tunduvalt halvem prognoos). Nende patsientide puhul, kellel oli valk p53 normaalne, ei olnud kiiritusravil aga mingit efekti. Seega kiiritusravi oli mõtet määrata ainult neile 40%-le patsientidest, kellel oli p53 muteeritud, teistele aga mitte (50). Samuti näidati, et kombineeritud kemoterapia (fluorouratsüül+doksorubitsiin+tsüklofosfamiid) oli mõttekas ainult neil rinnanäärmekasvajatega patsientidel (uuriti 441), kellel valgu p53 tase ei olnud kasvaja kõrgeks tõusnud (50).

On andmeid ka selle kohta, et mutatsioonid valgus p53 võivad teatud juhtudel põhjustada kasvaja resistentsust ravi suhtes, mistõttu võib üldse küsitav olla kemoterapia mõttekus taoliste patsientide puhul. Esimesed andmed selle kohta, et mutatsioon geenis p53 põhjustab kasvaja allumatuse keemiaravile, saadi inimese rakuliine uurides. Mutantset p53 sisaldav Burkitti lümfoomi

rakuliin reageeris mitmetele ravimitele palju halvemini kui normaalset p53 sisaldavad vastavad rakud (14). Samasugust seost näidati hiljem ka paljudest teisestübilistest inimese kasvajatest pärit rakuliinide puhul.

Nende *in vitro* uuringute tulemustega haakusid hästi ka edasised andmed mitmete kasvajate ravimiresistentsuse kohta *in vivo*. Parimad näited on pärit lümfoidsete kasvajate kohta, näiteks

mitte-Hodgkini tüüpi lümfoom, akuutne müeloid-leukeemia, müelodüsplastiline sündroom ja krooniline lümfotsüüt-leukeemia (56, 58). Nendes kasvajates esineb p53 mutatsioone üldiselt harva, ent need on alati seotud haiguse kiire arenemise ja halva prognoosiga. Kui jaotada patsiendid p53 oleku, kasvaja reaktsiooni (remissioon *versus* reaktsiooni puudumine) ja elulemuse järgi, siis selgub, et muteeritud p53-ga patsientide ravi on mõjutu ning nende elulemus on madal. Eriti informatiivseks näiteks on siin akuutse lümfoblastleukeemiaga patsiendid. Neil esineb p53 mutatsioone primaarsetes kasvajarakkudes väga harva ning nende ravi on üldiselt tulemusrikas. Ühel osal patsientidest aga tekib kasvaja relaps ning umbes 30% relapseerunud kasvajaist sisaldab p53 mutatsioone. Need patsiendid, kelle relapseerunud kasvaja sisaldab normaalset p53, alluvad jällegi paremini uuele ravitsüklile kui mutatsiooniga p53 puhul (12, 20).

p53 staatuse ja mõjuta ravi vahel on seos ka kartsinoomide, eriti rinnanäärme kasvaja puhul. Siin on p53 mutatsioon selgeks ravi ebaefektiivsuse, relapseerumise ja järgneva surma indikaatoriks (2, 24). Nii on kindlaks tehtud, et mutatsioone sisaldavad kasvaja ei allu tamoksifeen- ega doksorubiitsinravile ning on resistentsed radioterapia suhtes (1, 5, 6, 11, 15). Tuleb aga ka märkida, et mõned autorid ei ole selliseid seoseid leidnud (42, 52).

p53 funktsioonide seisukohalt aga ei saa vaadelda mitte ainult selle konkreetse valguga olekut, vaid tegelikult kogu temaga seotud signaalsüsteemi. Eespool mainisime, et p53 aktiveerib mitmeid rakutsükli regulatsiooni ja apoptoosiga seotud geene. Nii on teada, et apoptoosi reguleeriva geeni *bax* ekspressiooni madal tase seostub rinnanäärme kasvajate allumatusega nii keemia- kui ka kiiritusravile (3, 23,

25) ning valgu *bax* kõrge tase, vastupidi, soodustab rinnanäärme kasvaja rakkude reaktsiooni kemoterapiale (44, 53).

On aga ka mõningaid andmeid, mille kohaselt seostuvad p53 mutatsioonid hoopis kõrgeenud ravimitundlikkusega. On võimalik, et need tööd peegeldavad tehnilisi probleeme mutantse p53 määramisel, ent siiski vähendavad nad üldiselt levinud optimismi p53 otsese kasutatavuse kohta raviskeemide määramisel. Näiteks on näidatud, et põie kasvajate puhul alluvad ravile paremini just kõrgema p53 tasemega vormid (9, 46). Samuti on välja selgitatud mutantset p53 sisaldavate põie kasvajate rakuliinide suurem tundlikkus kiirituse suhtes (41).

Eeltoodu kokkuvõttena võib öelda, et vähemalt teatud kasvajatüüpide puhul on olemas selge korrelatsioon valguga p53 mutatsioonide ja ravi efektiivsuse ning prognoosi vahel, mistõttu p53 oleku määramine annaks arstile vajalikku lisateavet. Ei ole ju mõistlik ravida patsienti kemoterapiaga, millel on tugev kõrvaltoime ning millel mõju ei ole, ja seda enam, et üldjuhul on nüüdisaegne keemiaravi ka kulukas. Missugused on praegu tehnilised võimalused määrata p53 olekut kasvajates?

Meetodid p53 oleku hindamiseks kasvajates

Immuno(histo)keemiline p53 detekteerimine rakkudes on laialt kasutusel tänu selle meetodi suhtelisele lihtsusele. Meetodit varieeritakse, kasutades seondunud antikehade detekteerimiseks konjugeeritud ensüüme, ultraviolettkiirguses fluorestseeruvaid aineid või ka radioaktiivset märget. Neid detekteerimisviise kombineeritakse ka immunopretsipitatsiooni, nn. *Western blot* i tehnikaga või ELISA-meetodiga. Enamasti kasutatakse monokloonseid antikehi, mis on kommertsiaalselt laialdaselt saadaval.

Tuleb aga nentida, et immunohistokeemiline meetod on p53 oleku hindamiseks kaudne ja annab tihti ebaõigeid tulemusi. Meetod põhineb asjaolul, et muutused valgus p53 takistavad tihti tema äratundmist valguga degradatsioonisüsteemide poolt, mistõttu valguga tase rakkudes suureneb võrreldes rakkudega, millel on normaalset tüüpi (mittemuteeritud) p53 (10). Ent kaugelgi mitte kõik

mutatsioonid ei tõsta valgu taset rakus, mistõttu immunohistokeemiliste meetoditega alahinnatakse ühest küljest tegelikku mutatsioonide hulka kasvajates (8). Teisalt võib aga vastuseks DNA kahjustustele, hüpoksiale või onkogeenide aktivatsioonile suureneda ka normaalse p53 hulk rakkudes, mistõttu on võimalik hoopis mutatsioonide hulga ülehindamine. Samuti ei ole selle meetodi puhul ühtset standardit, mis fikseeriks täpse piiri valgu normaalse hulga ja tema üleekspressiooni vahel. Seetõttu võib selguda, et ühes töös mutantset p53 sisaldavad rakud on teises töös hoopiski normaalset valku sisaldavate hulgas. Lisaks eelöeldule ei ole erinevad katsetes kasutatavad monokloonsed antikehad kaugeltki samasuguse reaktsioonivõimega ning võivad mõnikord anda ka ristreaktsioone teiste valkudega.

Praeguseks on ka üsna palju näiteid selle kohta, et suurenenud valguhulk rakkudes ei pruugi sugugi tähendada tema summaarse aktiivsuse tõusu. Näiteks põhjustab ultraviolettkiirguse üks vorm (UVC) valgu taseme spetsiifilise tõusu rakutsükli

S-faasis olevates rakkudes, ent G1-faasi rakkudes jääb tase muutumatuks. Valgu transkriptsioonivõime aktiveerub aga samal määral mõlemas rakutsükli faasis (17).

Parim p53 mutatsioonide määramise viis on ikkagi otsene geeni järjestuse määramine (sekveneerimine). Uurimused, milles on võrreldud immunohistokeemilisi ja sekveneerimise tulemusi, viitavad selgelt esimese meetodi puudulikkusele: immunohistokeemiline meetod ei avasta kaugeltki kõiki mutatsioone ja mõnikord leitakse immunohistokeemilist värvumist hoopis p53 mutatsioonide puudumise korral (4, 48). Seetõttu tuleb ka kriitiliselt üle vaadata need tööd, milles on ainult immunoloogiliste meetoditega otsitud korrelatsiooni p53 oleku, diagnoosi ja haiguse prognoosi vahel.

Sekveneerimine on aga aeganõudev ja kallis. Valk p53 ei ole küll väga suur – ta koosneb 393 aminohappest – ja seega on teda kodeeriv DNA järjestus $3 \times 393 = 1179$ nukleotiidi pikk. Asja muudab aga keeruliseks geeni omapärane ülesehitus – see koosneb 11 eksonist (ehk mRNA-ks transkribeeritavast alast) ja 10 intronist (mitte-transleeritavad alad eksonite vahel, mis RNA eellasest lõigatakse tema küpsemisel mRNA-ks välja), millest esimene

on tervelt 10 000 nukleotiidi pikk. Kokku hõlmab p53 geen üle 22 000 nukleotiidi pikkuse ala. Ehkki tänapäeval kiiresti arenev sekveneerimise kiibitehnoloogia võimaldab DNA järjestusi määrata palju kiiremini ja odavamalt kui traditsioonilisemad meetodid, tuleb enne sekveneerimismeetodite igapäevasesse kliinilisse praktikasse juurutamist siiski oodata nende edasist täiustumist. Ei ole kahtlust, et kiire areng selles valdkonnas ei võta palju aega.

Sekveneerimismeetodi osalise lahendusena on kasutatud vaid mõne eksoni või ka ainult kodeerivate nukleotiidide järjestuse määramist. Selle puudustest annab aimu näiteks fakt, et kui tavaliselt leitakse pea- ja kaelakasvajates geeni p53 kodeeriva piirkonna mutatsioone 60%-l kasvajatest (vt. ka tabel), siis ainuüksi intronite ja eksonite piirialade sekveneerimine tõstis selle protsendi 80-le (7). Seega ainus väljapääs interpreteeritavate andmete saamiseks p53 oleku kohta oleks ikkagi kümnete tuhandete nukleotiidide järjestuse otsene määramine.

See aga pole veel kõik. Kümnete tuhandete nukleotiidide järjestus on üsna mõttetu tekst, kui me ei oska seda korrektselt interpreteerida.

p53 mutatsioonidel võib olla erinev tähendus

Ehkki on kindel, et õige pea on kliinikulaborite käsutuses tehnoloogia, mis võimaldab kiiresti, täpselt ja odavalt määrata patsiendi p53 oleku nii kasvajarakkudest (mis on oluline eelkõige sporaadiliste kasvajate puhul) kui ka näiteks vererakkudest (pärilike kasvajate puhul), ei ole meie tänased teadmised tulemuste lõplikuks interpreteerimiseks kaugeltki täiuslikud. Valgu p53 mutatsioone on leitud erinevates kasvajatüüpides ligikaudu sajast erinevas aminohappe positsioonis, enamasti on küll igas üksikus kasvajas muutunud 1–2 aminohapet. Seega erinevate kasvajate puhul võib tegu olla valgu väga erinevate struktuursete ja funktsionaalsete muutustega. Raku muutumisel kasvajarakuks ei ole need mutatsioonid aga kaugeltki ühesuguse “kaaluga”. Näiteks pehmekoe sarkoomides on haiguse halva prognoosiga korrelatsioonis vaid need mutatsioonid, mis tekitavad valgusünteesi raamnihke. Teistsugused mutatsioonid, mis raamnihet ei tekita, mingit

korrelatsiooni halvema prognoosiga ei näita (49). Mitte-väikeserakulise kopsukasvaja puhul on haiguse halvim prognoos aga seotud näiteks just viienda eksoni mutatsioonidega (51).

Keerulisemaks muudab pildi ka see, et inimestel on kõiki geene vähemalt kahe koopiana: üks on pärit emalt, teine aga isalt. Seega võib kasvajate puhul leida erinevaid variante, milles on muteeritud ainult üks geen või ka mõlemad geenid. Näiteks teatud hematoloogiliste kasvajate puhul on kirjeldatud muteeritud p53-ga kasvaja resistsentsust kemoterapia suhtes ainult siis, kui ka tema teine p53 alleel on mutantne. Kui teine alleel on normaalne, siis ei ole see kasvaja ravimiresistentne (39).

Lõpuks võivad paljud mutatsioonid olla ka neutraalsed, rikkumata valguga tegelikku funktsiooni. Seega kaugeltki mitte kõigil p53 mutatsioonidel ei ole kasvajate tekke ja ravi efektiivsuse seisukohalt samasugust tähendust ning nende tulemuste kliiniliseks interpreteerimiseks on vajalik edasine valguga omaduste tundmaõppimine.

Ka teised p53 signaalraja valgud võivad olla kahjustatud

Nagu eespool kirjeldasime, funktsioneerib p53 koostöös teiste raku valkudega. Ühed neist aktiveerivad valku p53 vastusena näiteks DNA-d kahjustavatele faktoritele. Teisi aga aktiveerib omakorda p53 ning sunnib neid mõjutama rakule eluliselt tähtsaid protsesse, näiteks pidurdama rakutsükli või tekitama apoptoosi. On selge, et kui ka p53 on rakkudes normaalne, ent näiteks tema märklaudgeen *p27^{WAF}* muteeritud ja võimetu täitma oma funktsiooni rakutsükli peatamisel ning DNA sünteesi blokeerimisel, siis on tulemuseks ikkagi rakk, mis võib muutuda kasvajakaks. Seetõttu ei ole ka imeks pandav, et kaugeltki mitte kõigis kasvajates ei leita p53 mutatsioone – muteeritud võivad neis olla hoopis valku p53 aktiveerivad või tema poolt aktiveeritavad geenid.

Näiteks on kasvaja HNPCC (heterogeenne mittepõlupoosne käärsoolekasvaja) puhul tavaliselt p53 geen normaalne. Muteeritud on aga geen *bax*, mis on aktiveeritav p53 poolt ning vastutab rakkude apoptoosi suundumise eest (40, 59). Seetõttu on need rakud, ehkki normaalse p53-ga, ikkagi kemoterapiale allumatud (37).

Praeguseks on teada juba mitmeid valke, mis seonduvad valguga p53 ja mõjutavad tema aktiivsust. Eespool kirjeldasime juba, et p53 avastatigi tänu tema seondumisele tumorigeense viiruse valguga SV40T. Selle seondumise tõttu inaktiveerib raku sissetunginud viirus raku "genoomi valvuri" ning saabki suunata raku neoplaasiale kontrollimatule kasvule.

Samasuguseid valku p53 inaktiveerivaid valke on olemas teistelgi onkogeensetel viirustel. Näiteks on suure riskiga papilloomiviirustel (HPV, eelkõige tüved 16 ja 18), mis on osalised 84%-l emakakaelakasvajatest, olemas valk E6, mis seondub raku valguga p53 ning sunnib raku degradatsioonimehhanisme viimase lagundama (19). Seetõttu ei ole ka üllatav, et emakakaelakasvajates on papilloomiviiruse infektsioon ja p53 mutatsioon teineteist välistavad: HPV-positiivsetel kasvajatel on tavaliselt normaalne p53, HPV-negatiivsetel on see aga muteeritud.

Ka raku enda valkude hulgas on neid, mis seonduvad p53-ga ning suudavad seda kas aktiveerida või inaktiveerida – vastavalt väliskeskkonnast tulevatele signaalidele DNA kahjustusena või mingil muul moel. Näiteks on rakkudes olemas valk mdm2, mille transkriptsioon on ise p53 poolt aktiveeritav. Kui seda valku aga koguneb rakus palju, siis seondub ta valguga p53, inaktiveerib selle ning suunab ta lagundamisele. Niiviisi kontrollivad p53 ja mdm2 teineteise taset rakus. Nagu öeldud, on näidatud veel mitmete rakuliste valkude seondumisvõimet valguga p53, ent enamasti on selliste seondumiste funktsionaalne tähendus seni olnud arusaamatu.

Seetõttu võib öelda, et lõpliku pildi kasvajate diagnoosimiseks ja raviskeemide individuaalseks valikuks ei anna mitte ainult geeni *p53*, vaid ka temaga seotud geenide täpse järjestuse määramine. Kui palju selliseid geene võiks olla? Ehkki, nagu öeldud, uuringud p53 aktivaatorite osas alles käivad, võiks arvata, et kokku ei ole uurimist vajavate geenide hulk üle paarikümne. See tähendaks, et iga konkreetse patsiendi puhul oleks vaja määrata paarisaja tuhande nukleotiidi järjestus. Põhimõtteliselt ei ole see ülesanne ületamatu, kui silmas pidada, et juba paari aasta pärast loodetakse sekveneerida kogu inimese DNA – selle pikkus on aga 3×10^9 nukleotiidi.

Valk p53 on kasutatav molekulaarse markerina kasvaja diagnoosimisel ja ravis

Ehkki fundamentaaluuringud p53 bioloogiliste funktsioonide kohta ei ole veel kaugeltki lõpule viidud, on olemasolevaid teadmisi juba püütud kasutada uute diagnoosimis- ja ravimeetodite väljatöötamiseks.

Et kasvaja ravi efektiivsus sõltub suurel määral sellest, kui kiiresti neid suudetakse avastada, siis on valgu p53 olekut juba mõnda aega proovitud kasutada kasvaja varajaseks diagnoosimiseks. Polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) ülitundliku meetodiga on leitud mutantset valku p53 eksfolieerunud põie- ja kopsukasvaja rakkudest. Mitmel juhul on sel moel õnnestunud kasvaja detekteerida ammu enne kliinilist diagnoosi (34, 47).

Osalt patsientidest (erinevat tüüpi kasvaja puhul 5–40%-l) tekib kasvaja korral immuunreaktsioon mutantse p53 vastu. Seega on võimalik kasvajakke protsesse detekteerida p53-vastaste antikehade olemasoluga patsientide veres. ELISA-meetodit kasutades on tõepoolest õnnestunud demonstreerida taolisi antikehi kahe suitsetaja veres ammu enne seda (5–15 kuud), kui neil kliiniliselt diagnoositi kopsukasvaja (32). Oluline on ka see, et ravi jooksul anti-p53 antikehade tase veres langeb, mistõttu see näitaja on kasutatav ravi efektiivsuse hindamiseks.

Ehkki need diagnoosimeetodid, nagu öeldud, on seni tulemusi andnud vaid osal patsientidest, on nad tänu oma mitteinvasiivsusele ja vähestele riskile diagnostilise lisainformatsioonina tõsiselt arvestatavad.

Suurimad lootused valgu p53 bioloogiliste omaduste mõistmisel on muidugi seotud eesmärgiga leida selle abil spetsiifilisi ja tõhusaid vahendeid kasvaja raviks. Ka selles valdkonnas on viimastel aastatel tähelepanuväärseid saavutusi.

Ühe rühma moodustavad tööd, mis on suunatud mutantse p53 funktsiooni taastamisele kasvajakudedes. Selleks kasutatakse kas otsest normaalse p53 geeni sisseviimist viiruste ja ka muude vahendite abil või raku enda defektse p53 funktsiooni taastamist mitmesuguste aktivaatoritega. Viiruste abil normaalse geeni sisseviimine pea- ja kaela- ning kopsukasvajatesse on andnud

paljulubavaid tulemusi, seda eriti kombinatsioonis tavalise kemoteraapiaga (30, 43). On ka näidatud, et mutantset raku valku on võimalik aktiveerida antikehade või väikeste peptiidide rakku viimisega (21, 45). Seega on võimalik konstrueerida täiesti uusi ravimeid, mis funktsionaalselt jäljendavad valku p53 ennast või tema looduslikke aktivaatoreid.

Teine rühm kasvaja diferentsiaalravi alaseid uurimusi on seotud valgust p53 sõltumatute apoptoosiradade aktivatsiooniga defektse p53-ga rakkudes. Nimelt suudab rakk kontrollitud suremisprogrammi – apoptoosi – käivitamiseks kasutada mitmesuguseid signaali ülekanderadasid, kusjuures üks osa neist sõltub p53-st, teine osa aga mitte. Probleem on eelkõige selles, et mitmed praegu kasutatavad ravimid lülitavad sisse apoptoosirajad, mille toimimiseks on vajalik normaalse p53 olemasolu. Kui aga rakkudes on p53 muteeritud, siis apoptoosi ei toimu ning ravim on tegelikult ebaefektiivne. Sellistel juhtudel tuleb välja töötada uusi ravimeid, mis aktiveeriksid p53-st sõltumatud apoptoosirajad. Üheks näiteks on raku mikro- torukeste inhibiitorid, mis hävitavad kasvajakaraku, sõltumata valgu p53 olekust selles (22, 38, 57). Samuti põhjustavad rakutsükli G2 kontrollpunkti rikkuvad ravimid taksool ja UCN-01 rakkude tundlikkust DNA kahjustuste suhtes, sõltumata sellest, kas valk p53 on neis normaalne või mutantne (55). Need on vaid esimesed näited sellelt potentsiaalselt väga paljulubavalt alalt.

Et p53 mutatsioonide tagajärjel tekivad tihti muutunud kujuga valgud, siis on proovitud kasutada immunoteraapiat, mis sunniks organismi immuunsüsteemi võitlema moondunud valguga. Katsed hiirtel on näidanud, et nende mõjutamine mutantse p53 spetsiifiliste dendriitrakkudega aeglustas neis olevate kasvaja kasvu. Lisaks suutsid sellised dendriitrakud toimida vaktsiinina, kaitstes hiiri süstitavate sarkoomirakkude eest (16, 35).

Kõige kaugemale on jõutud katsetega kasutada mutantset valku p53 sisaldavate rakkude selektiivseks hävitamiseks defektset adenoviirust. Nimelt on konstrueeritud adenoviirus ONYX-015, mis ei suuda paljuneda normaalsetes rakkudes, ent paljuneb rakkudes, milles p53 on mutantne, ning hävitab need (18, 31, 36). Sellise viiruse kasutamine II faasi kliinilistes katsetustes on andnud väga häid

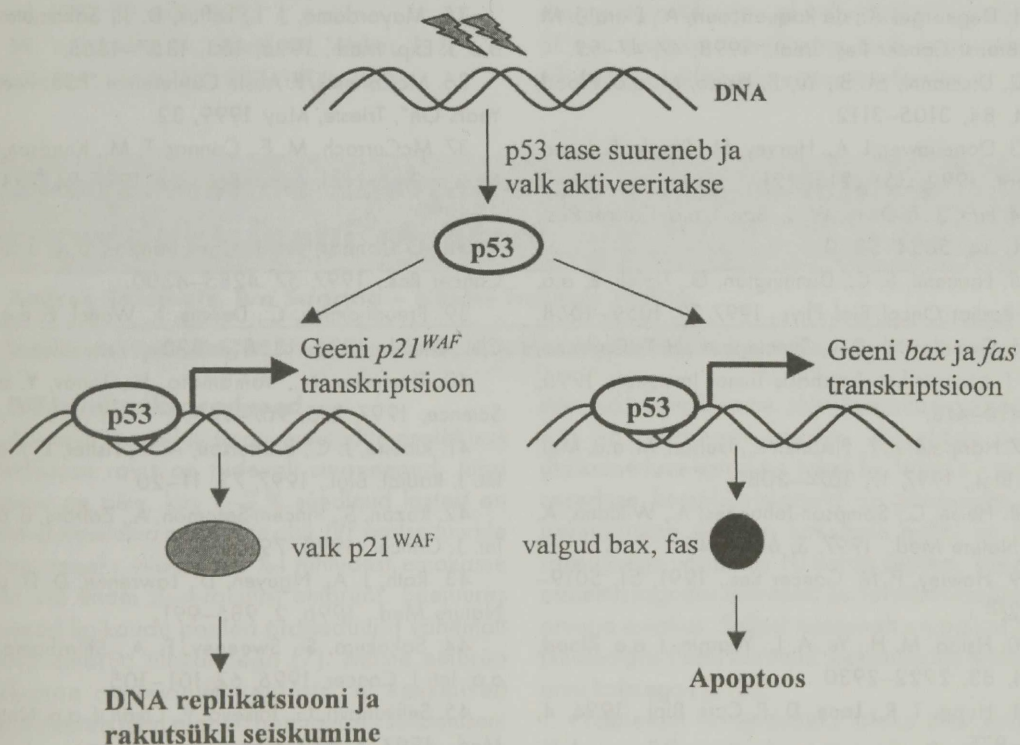
tulemusi, eriti kombineerituna kemoteeraapiaga. Uuriti 26 kaela- ja peakasvajatega patsienti. Patsiendid olid eelnevalt saanud kiiritus- ja keemiaravi, samuti oli püütud eemaldada kasvaja kirurgilisel teel. Kui viirust ONYX-015 süstiti kasvajapiirkondadesse, taandus kasvaja täielikult kuuel juhul, enamikul juhtudel osaliselt ning vaid kahel juhul ei andnud ravi mingit tulemust. Ehkki selle viiruse toimemehhanismis on mõndagi ebaselget (ravile allusid ka normaalset valku p53 sisaldavad kasvaja), on tulemused vaieldamatult paljutõotavad.

Kokkuvõtteks võib öelda, et juba praeguste teadmiste taseme juures on võimalik kasvaja supressorvalku p53 kasutada molekulaarse markerina lisaks teistele meetoditele järgmisteks eesmärkideks: 1) individuaalse riski hindamiseks;

2) kasvaja varajaseks diagnoosimiseks; 3) diferentsiaaldiagnoosiks; 4) haiguse kulu jälgimiseks; 5) haiguse prognoosiks (sõltumata ravist); 6) erinevate raviskeemide efektiivsuse ja mõju hindamiseks.

Immunohistokeemilised meetodid valgu p53 oleku hindamiseks, mida on püütud viimase aastakümne jooksul selleks aktiivselt kasutada, ei ole kõlblikud. Ainult otsene DNA järjestuse määramine kasvaja (sporaadiliste kasvaja) või verest (päriliku soodumuse puhul) võib anda interpreteeritavaid tulemusi, kusjuures täieliku informatsiooni saamiseks on vaja hinnata ka teiste p53-ga seotud geenide seisundit. Uute geenide järjestuse määramise automatiseeritud meetodite ilmumine võimaldab selle probleemi õige pea lahendada ning juurutada geenidiagnostika igapäevasesse kliinilisse praktikasse.

DNA KAHJUSTUS (UV, γ -kiirgus, kemikaalid, hapnikuradikaalid)



Joonis. **Raku reaktsioon DNA kahjustustele.** Kahjustuste tagajärjel aktiveeritakse geen *p53*, mille produkt, valk p53, aktiveerib rakutsükli peatamise ja apoptoosi eest vastutavate geenide transkriptsiooni.

Kirjandus

1. Aas, T., Borresen, A. L., Geisler, S. a.o. *Nature Med.*, 1996, 2, 811–814.
2. Backe, J., Gassel, A. M., Hauber, K. a.o. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 1997, 16, 361–368.
3. Bargou, R. C., Daniel, P. T., Mapara, M. Y. a.o. *Int. J. Cancer*, 1995, 60, 854–859.
4. Barnes, D. M., Hanby, A. M., Gillett, C. E. a.o. *Lancet*, 1992, 340, 259–263.
5. Bergh, J., Norberg, T., Sjogren, S. a.o. *Nature Med.*, 1995, 1, 1029–1034.
6. Berns, E. M., Klijn, J. G., van Putten, W. L. a.o. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, 121–127.
7. Bosch, F. X., Erber, E. a.o. *Abstr. Conference "P53: Twenty Years On"*, Trieste, May 1999, 43.
8. Casey, G., Lopez, M. E., Ramos, J. C. a.o. *Oncogene*, 1996, 13, 1971–1981.
9. Cote, R. J., Esrig, D., Groshen, S. a.o. *Nature*, 1997, 385, 123–125.
10. Davidoff, A. M., Humphrey, P. A., Iglehart, J. D. a.o. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 5006–5010.
11. Degeorges A., de Roquancourt, A., Extra, J. M. a.o. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1998, 47, 47–55.
12. Diccianni, M. B., Yu, J., Hsiao, M. a.o. *Blood*, 1994, 84, 3105–3112.
13. Donehower, L. A., Harvey, M., Slagle, B. L. a.o. *Nature*, 1992, 356, 215–221.
14. Fan, S., El-Deiry, W. S., Bae, I. a.o. *Cancer Res.*, 1994, 54, 5824–5830.
15. Formenti, S. C., Dunnington, G., Uzieli, B. a.o. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1997, 39, 1059–1068.
16. Gabrilovitch, D. I., Cunningham, H. T., Carbone, D. P. J. *Immunother. Emphasis Tumor Immunol.*, 1996, 19, 414–418.
17. Haapajarvi, T., Pitkanen K., Tsubari, M. a.o. *Mol. Cell. Biol.*, 1997, 17, 3074–3080.
18. Heise, C., Sampson-Johannes, A., Williams, A. a.o. *Nature Med.*, 1997, 3, 639–645.
19. Howley, P. M. *Cancer Res.*, 1991, 51, 5019–5022.
20. Hsiao, M. H., Yu, A. L., Yeargin, J. a.o. *Blood*, 1994, 83, 2922–2930.
21. Hupp, T. R., Lane, D. P. *Curr. Biol.*, 1994, 4, 865–875.
22. Iwadata, Y., Tagawa, M., Fujimoto, S. a.o. *Br. J. Cancer*, 1998, 77, 547–551.
23. Kapranos, N., Karaioisifidi, H., Valavanis, C. a.o. *Anticancer Res.*, 1997, 17, 2499–2505.
24. Kovach, J. S., Hartmann, A., Blaszyk, H. a.o. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 1093–1096.
25. Krajewski, S., Blomqvist, C., Franssila, K. a.o. *Cancer Res.*, 1995, 55, 4471–4478.
26. Kress, M., May, E., Cassingena, R. a.o. *J. Virol.*, 1979, 31, 472–483.
27. Lane, D. P. *Nature*, 1992, 358, 15–16.
28. Lane, D. P., Crawford, L. V. *Nature*, 1979, 278, 261–263.
29. Linzer, D. I., Levine, A. J. *Cell*, 1979, 17, 43–52.
30. Liu, T. J., Zhang, W. W., Taylor, D. L. a.o. *Cancer Res.*, 1994, 54, 3662–3667.
31. Lowe, S. W. *Nature Med.*, 1997, 3, 606–608.
32. Lubin, R., Zalzman, G., Bouchet, L. a.o. *Nature Med.*, 1995, 1, 701–702.
33. Maimets, T. *Molekulaarne rakubioloogia. Ilmamaa*, 1999, 248.
34. Mao, L., Hruban, R. H., Boyle, J. O. a.o. *Cancer Res.*, 1994, 54, 1634–1637.
35. Mayordomo, J. I., Loftus, D. J., Sakamoto H. a.o. *J. Exp. Med.*, 1996, 183, 1357–1365.
36. McCormick, F. *Abstr. Conference "P53: Twenty Years On"*, Trieste, May 1999, 32.
37. McCurrach, M. E., Connor, T. M., Knudson, C. M. a.o. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 2345–2349.
38. O'Connor, P. M., Jackman, J., Bae, I. a.o. *Cancer Res.*, 1997, 57, 4285–4300.
39. Preudhomme, C., Dervite, I., Wattel, E. a.o. *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13, 812–820.
40. Rampino, N., Yamamoto, H., Ionov, Y. a.o. *Science*, 1997, 275, 967–969.
41. Ribeiro, J. C., Barnetson, A. R., Fisher, R. J. a.o. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1997, 72, 11–20.
42. Rozan, S., Vincent-Salomon, A., Zafrani, B. a.o. *Int. J. Cancer*, 1998, 79, 27–33.
43. Roth, J. A., Nguyen, D., Lawrence, D. D. a.o. *Nature Med.*, 1996, 2, 985–991.
44. Sakakura, S., Sweeney, E. A., Shirahama, T. a.o. *Int. J. Cancer*, 1996, 67, 101–105.
45. Selivanova, G., Iotsova, V., Okan, I. a.o. *Nature Med.*, 1997, 3, 632–638.
46. Sengelov, L., Horn, T., Steven, K. J. *Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1997, 123, 565–570.
47. Sidransky, D., Von Eschenbach, A., Tsai, Y. C. a.o. *Science*, 1991, 252, 706–709.

48. Sjogren, S., Inganas, M., Norberg, T. a.o. J. Natl. Cancer Inst., 1996, 88, 173–182.
49. Taubert, H., Meye, A., Wurl, P. Cancer Res., 1996, 56, 4134–4136.
50. Thor, A. D. Abstr. Conf. "New Cancer Strategies", Washington, Sept. 1998.
51. Vega, F. J., Iniesta, P., Caldes, T. a.o. Br. J. Cancer, 1997, 76, 44–51.
52. Veronese, S., Mauri, F. A., Caffo, O. a.o. Int. J. Cancer, 1998, 79, 13–18.
53. Wagener, C., Bargou, R. C., Daniel, P. T. a.o. Int. J. Cancer, 1996, 67, 138–141.
54. Wallace-Brodeur, R. R., Lowe, S. W. Cell. Mol. Life Sci., 1999, 55, 64–75.
55. Wang, Q., Fan, S., Eastman, A. a.o. J. Natl. Cancer Inst., 1996, 88, 956–965.
56. Wattel, E., Preudhomme, C., Hecquet, B. a.o. Blood, 1994, 84, 3148–3157.
57. Weinstein, J. N., Myers, T. G., O'Connor, P. M. a.o. Science, 1997, 275, 343–349.
58. Wilson, W. H., Teruya-Feldstein, J., Fest, T. a.o. Blood, 1997, 89, 601–609.
59. Yamamoto, H., Sawai, H., Weber, T. K. a.o. Cancer Res., 1998, 58, 997–1003.

Summary

Protein p53 as a molecular marker for different human tumours

The review describes the mechanisms of action of tumour suppressor protein p53 in regulating the cell cycle and the perspectives of using this information for diagnosis and treatment of human tumours. Molecular biology has produced evidence that in many cases the loss of p53-dependent activities can be the direct cause of malignant cell transformation. Different immunological and molecular biology methods can be used to detect the status of protein p53. Most informative of them is direct sequencing of its gene, whereas other genes of p53-dependent signalling pathway should also be studied for a full description of particular tumour. Although the large amount of scientific information published in this field is often contradictory, it is clear that in many cases p53 can be used as a molecular marker for early and differential diagnosis, evaluation of individual risk, prognosis of the disease, monitoring and evaluation of efficiency of different treatment schemes.

Blastotsüstide kasvatamine : uus abistava reproduktsiooni meetod

Eesti Arst 2000 1 43–48

Andres Salumets, Ivo Saarma – Nõmme Erahigla Fertilitas

katseklaasis viljastamine, IVF ja mitmikrasedused, IVF ja blastotsüstide kasvatamise meetod

IVF ja mitmikrasedused

Abistava reproduktsiooni meetodite osatähtsus infertiilsuse ravis on pidevalt suurenenud. Juba praegu on riike, kus 1–2 % sündinud lastest on saadud nimetatud meetodite abil. IVF protseduuride tõhustamiseks viiakse 86 %-l juhtudest emakasse kaks või enam 2–4-rakulist embrüot. Seejuures lõpevad ligikaudu pooled protseduurid vähemalt kolme embrüo ülekandega (7). Mitme embrüo ülekanne on levinud seetõttu, et keskmiselt implanteerub ning areneb normaalselt sündimiseni ainult 10–20 % ülekantud embrüotest. Mitmikraseduste osatähtsus IVF-i puhul on ligikaudu 30 %, kusjuures iga seitsmenda mitmikraseduse puhul on tegemist kolmikutega (7). Sünnitusabi seisukohalt võttes on see endaga kaasa toonud

mitmeid lisaprobleeme. Mitmikrasedusega kaasnev oht on tunduvalt suurem võrreldes ohuga üksikraseduse korral (vt. tabel 1). Tabelis 1 toodud raseduse komplikatsioonid on põhjuseks, miks perinataalne suremus kaksikute puhul on üksikrasedusega võrreldes 10 korda suurem. Tüsistuste esinemissagedus suureneb korrelatsioonis loodete arvuga emakas. Sellest tulenevalt on paljud riigid (sealhulgas Eesti) piiranud ülekantavate embrüote arvu kolmega (1, 13).

Probleemi lahenduseks oleks ühe embrüo ülekanne IVF protseduuri järgselt nii, et meetodi tulemuslikkus ei väheneks. Loomuliku rasestumise käigus jõuab moorula või varajase blastotsüsti staadiumis olev embrüo emakasse alles oma arengu neljandal või viiendal päeval (vt. tabel 2 ja foto).

Seetõttu on mõistetav, et IVF protseduuri edukuse tõstmiseks ning mitmikraseduste osatähtsuse vähendamiseks oleks vaja viia emakasse blastotsüstistaadiumis (5–6 päeva vanuseid) olevaid embrüoid. Ainult sellisel juhul oleks kõige paremini tagatud areneva embrüo ning endomeetriumi sünkroniseeritud areng.

Blastotsüstide kasvatamise meetodite areng

Praegu toimub enamik embrüoülekandeid teisel või harvemal juhul kolmandal punktsioonijärgsel päeval. See tähendab, et IVF protseduuri tegemisel viiakse varajased embrüod keskkonda, mis on neile füsioloogiliselt võõras. Ilmselt peitub põhjus, miks abistava reproduktiooni meetodite rakendamisel viiakse emakasse blastotsüstide asemel 2–4-rakulisi embrüoid, kartuses, et viiepäevane embrüote tehistingimustes kultiveerimine võib kahjustada nende arenemisvõimet. Sellist arvamust põhjustasid 1980-ndate aastate lõpus ning 1990-ndate alguses tehtud esimesed uurimistööd, mille käigus viidi emakasse blastotsüstistaadiumis olevaid embrüoid ning mille tulemused jäid oodatust märksa tagasihoidlikumaks. V. N. Boltoni ja tema kaastöötajate poolt 1991. aastal avaldatud uurimistöö kohaselt rasedus blastotsüstistaadiumis olevate embrüote ülekande järgselt 10% patsientidest ning ainult 7% embrüotest implanteerus (3). 1992. aastal avaldas Y. Menezo koos kaastöötajatega ajakirjas *Human Reproduction* uurimistöö tulemused, mis aga olid juba tunduvalt julgustavamad (14). Y. Menezo oli esimene, kes kasutas blastotsüstide kultiveerimisel kokultuuri meetodit. Kokultuuri meetodi korral kasvatatakse preimplantatiivseid embrüoid koos mingi rakukultuuriga. Inimese blastotsüstide kultiveerimisel kasutatakse väga mitmesuguse päritoluga rakukultuure, kusjuures need võivad olla ka loomset päritolu. Primaarsetest rakukultuuridest kasutatakse kõige rohkem munajuha rakke, endomeetriumi rakke ning granuloosrakke ning sekundaarsetest rakukultuuridest Vero (rohepärdiku neeruepiteeli rakuliin) rakke. Y. Menezo, kes oma uurimistöös on võrrelnud varajaste embrüote (2–4-rakuliste) ning blastotsüstide implanteerumist, leidis, et rasedaks jäänud patsientide korral ületas blastotsüstide implanteerumisvõime varajaste embrüote implanteerumisvõime (14). Kokultuuri kasulike omaduste selgitamiseks on välja pakutud mitmeid teooriaid. Ilmselt aga on kokultuuri kasulik mõju

embrüotele seletatav asjaoluga, et kokultuuri rakud sünteesivad ning sekreteerivad keskkonda mitmesuguseid embrüotroofseid aineid (aminohappeid ja kasvufaktoreid). Välistada ei saa loomulikult ka võimalust, et kokultuuri rakud eemaldavad kasvukeskkonnast embrüotele toksilisi aineid. Y. Menezo töö on tähtis veel ka selle poolest, et esmakordselt arenesid tehistingimustes enam kui pooled sügootidest kuni blastotsüstistaadiumini ning ainult 3%-l patsientidest ei õnnestunud saada ühtegi blastotsüsti.

Kokultuuri kasutamise headele tulemustele vaatamata on sellel meetodil ka mitmeid puudusi. Kokultuuriks vajamineva rakukultuuri loomine ning säilitamine on töömahukas ning kallis. Need on omadused, mis muudavad selle meetodi rakendamise tavalaborites keerukaks. Arvestades kokultuuriga seotud riskusi, on mõistetav, et blastotsüste on proovitud kasvatada ka lihtsamates tingimustes.

Üks selliseid lihtsamaid moodusi on spetsiifiliselt blastotsüstide arenguks mõeldud kasvulahuste väljatöötamine. Algselt kasutati blastotsüstide kultiveerimisel 2–4-rakuliste embrüote tarvis välja töötatud kasvulahuseid, millele üldjuhul lisati seerumit. On aga selge, et munajuhas liikumisel muutub arenevat embrüot ümbritsev keskkond ning muutuvad ka tema vajadused erinevate energieetiliste substraatide ning kasvufaktorite järele. Näiteks energiasubstraatidest tarbib inimese embrüo kuni kaheksa raku staadiumini püruvaati, edaspidi muutub peamiseks energiaallikaks aga glükoos (12).

D. K. Gardner oma kaastöötajatega on välja töötanud spetsiaalselt blastotsüstide kultiveerimiseks mõeldud kasvulahused, mis arvestavad embrüote muutuvaid vajadusi erinevate energiasubstraatide ning aminohapete järele (9). Uurimistööst selgus, et kõige optimaalsem on kultiveerida embrüoid esimesed kolm päeva spetsiaalses, kuni 8-rakulistele embrüotele väljatöötatud kasvulahuses (IVF-50, IVF-Science) (vt. tabel 2). Kolme päeva pärast embrüod regroupeeritakse, sest on teada, et nad sünteesivad erinevates arenguetappides erinevaid kasvufaktoreid. Järgmised kaks kuni neli päeva kasvatatakse embrüoid spetsiaalses blastotsüstide kasvulahuses (G2, IVF-Science) ning seejärel valitakse embrüoülekandeks välja sobiv arv blastotsüste. Blastotsüstide valikul arvestatakse A. Dokrase väljatöötatud klassifikatsiooni, mille korral

hinnatakse blastotsöoli tekkeagea, embrüoblasti ning trofektodermi rakkude olukorda (5). D. K. Gardneri ning tema kaastöötajate töö tulemusena rasedus pärast embrüoülekannet 38% patsientidest ning 23% blastotsüstidest implanteerus (9).

Veelgi paremaid tulemusi on aga saadud IVF Mediumi (*Medicult*) kasvulahuse ning spetsiaalse blastotsüstide kasvulahuse M3 Mediumi (*Medicult*) järjestikulisel kasutamisel. M3 Mediumi keskkonnas arenenud embrüote ülekande järgselt implanteerus 36% blastotsüstidest ning ligikaudu pooled embrüoülekanded lõppesid patsiendi rasedumisega (2). Blastotsüstistaadiumis olevate embrüote paremat implanteerumist kinnitas ka M. C. Scholtesi ning G. H. Zeilmakeri 1996. aastal avaldatud töö, milles on võrreldud morfoloogiliselt ideaalsete kolmepäevaste embrüote ning blastotsüstide implanteerumist (16). Selle töö andmeil on ideaalsete kolme päeva vanuste embrüote implanteerumist 18%, mis on oluliselt väiksem blastotsüstide 35%-lisest implanteerumist. Nende heade tulemuste tõttu, mida saadakse spetsiaalselt blastotsüstidele mõeldud kasvulahuste kasutamisel, on kokultuurimeetodi populaarsus viimastel aastatel oluliselt vähenenud. Lisaks kasvulahuste omadustele mõjutab blastotsüstide kultiveerimise tulemuslikkust ka kasvuinkubaatorites kasutatava gaasi koostis. J. C. M. Dumoulini ning tema kaastöötajate tehtud tööde põhjal on blastotsüstide kultiveerimine efektiivselt madala (5%) hapniku kontsentratsiooni puhul (6). Ilmselt produtseerivad embrüod madalama hapniku kontsentratsiooni korral vähem mitmesuguseid rakkudele ohtlikke vabradikaalseid ühendeid.

Blastotsüstide kasvatamise praktiline tähtsus

Blastotsüstistaadiumis olevate embrüote ülekandel on praktiline tähtsus vaid juhul, kui on täidetud kaks tingimust. Esiteks on vajalik, et blastotsüstide kultiveerimine oleks tulemusrikas, teiseks peavad tehistingimustes kasvatatud embrüod olema arenemisvõimelised. Käesoleval ajal areneb keskel läbi 50% sügootidest kuni blastotsüstistaadiumini ning ligikaudu 25% emakasse ülekantud embrüotest implanteerub. Et ligikaudu 30% kõigist preimplantatiivsetest embrüotest on aneuploidsed, siis on selliste embrüote areng blastotsüstistaadiumini vähetõenäoline. Seega näitab 50%-line

blastotsüstide kultiveerimise tulemuslikkus, et kasutatavad lahused ning tingimused vastavad küllaltki hästi blastotsüstide vajadustele.

Blastotsüstide kultiveerimine võimaldab paremini välja valida ülekandeks sobivaimad embrüod. Väga tihti peatub inimese embrüo areng tehistingimustes 4–8 raku staadiumis (2.–3. arengupäeval). Rakkude jagunemine seiskub ilmselt seetõttu, et tehistingimustes ei ole embrüo tihti suuteline aktiveerida oma genoomi (4). Tehes embrüoülekande teisel punktsiooni järgsel päeval, ei ole võimalik välja selgitada, kas ülekandeks välja valitud embrüod on võimelised oma genoomi aktiveerima või mitte. Seega oleks embrüoülekande edasilükkamisega võimalik välja valida arenemisvõimelised embrüod, vähendades sellega ülekantavate embrüote arvu.

Blastotsüstide viljelemise tulemuslikkust mõjutavaid faktoreid ei ole põhjalikult uuritud. Tehtud on küll mõningaid uuringuid, kuid kahjuks on need tööd olnud küllaltki väikesemahulised. G. M. Jonesi ja tema kaastöötajate tehtud uuringu kohaselt mõjutab blastotsüstide viljelemise tulemuslikkust positiivselt sügootide ning kaheksarakuliste embrüote arv (10). See tähendab, et mida rohkem leitakse punktsioonil munarakke ning mida paremini need viljastuvad ning arenevad, seda rohkem saadakse embrüote kultiveerimise käigus blastotsüste.

G. M. Jonesi töö kinnitas ka teiste autorite poolt eelnevalt täheldatud fakti, et mehepoolne viljatus mõjutab negatiivselt blastotsüstide viljelemise tulemuslikkust (8). Ei ole veel selge, missugused on selle negatiivse mõju põhjused. G. M. Jonesi tööst selgus, et pärast blastotsüstide ülekannet saadud kliiniliste raseduste tõenäosus sõltus positiivselt ülekantud embrüote arvust ning nende morfoloogiast (sarnasus 2–4-rakuliste embrüote ülekandega). Ema vanus, viljatuse põhjus ning eelnevate ebaõnnestunud IVF-tsüklite arv ei mõjuta kliinilise raseduse saamise tõenäosust. Ema vanus mõjutab blastotsüstide kultiveerimise tulemuslikkust ainult juhul, kui punktsioonil saadakse vähe munarakke.

Kirjanduse andmeil võidavad blastotsüstide kultiveerimise kasutamisest kõige rohkem kolm patsientide rühma (15).

Esimesse rühma kuuluvad patsiendid, kellel on eelnevalt olnud mitmeid ebaõnnestunud IVF protseduure, mille käigus on emakasse üle kantud normaalseid kahe või kolme päeva vanuseid

embrüoid. Uuringud on näidanud, et ligikaudu 40% sellistest patsientidest rasestub pärast blastotsüstide ülekannet (15). Blastotsüstide ülekanne võimaldab sellistel patsientidel ilmselt paremini sünkroniseerida embrüo arengut ning endomeetriumi vastuvõtlikkust.

Teise rühma moodustavad patsiendid, kellel mitmikrasedused on meditsiiniliselt vastunäidustatud, näiteks vähearenenud emaka tõttu.

Kolmandas rühmas aga on need, kellel embrüo ülekanne tühistatakse munasarjade hüperstimulatsiooni ohu tõttu (15). Sellisel juhul kasvatatakse embrüoid kuni blastotsüstistaadiumini ning seejärel külmutatakse kõik saadud blastotsüstid. Külmutatud blastotsüstide kasutamine võimaldab sellistel patsientidel rasestuda väiksema arvu külmutatud embrüote ülekannete järgselt.

Blastotsüstide kultiveerimine on vastunäidustatud juhul, kui punktsioonil saadakse vähe munarakke või jääb nende viljastumine madalaks.

Kokkuvõte

Viimase kümne aasta jooksul on tehtud palju

uuringuid, mis on võimaldanud meil paremini tundma õppida inimese preimplantatiivse embrüo vajadusi. Uute teadmiste varal on blastotsüstide kultiveerimine muutunud tunduvalt efektiivsemaks. Välja on töötatud täpse keemilise koostisega blastotsüstide kasvulahused, mis võimaldavad blastotsüstiks areneda rohkem kui pooltel viljastunud munarakkudel. Käesoleval ajal implanteerub emakas ligikaudu iga kolmas katseklaasi blastotsüst. Selline tulemuslikkus on juba küllaltki sarnane loodusliku rasestumise tõenäosusega, mille korral implanteerub emakas iga teine blastotsüst. IVF protseduuride käigus emakasse viidavate blastotsüstide implanteerimisvõime ületab oluliselt kahe või kolme päeva vanuste embrüote implanteerimisvõime (16). Samuti võimaldab blastotsüstide kultiveerimise käigus tehtav selektsioon välja valida embrüoülekandeks kõige sobivamad embrüod, vähendades sellega ülekantavate embrüote arvu ning lõppkokkuvõttes ka mitmikraseduste esinemissagedust. Saavutatud edu lubab blastotsüstide kasvatamise rutiinmeetodina kasutusele võtta ilmselt juba lähitulevikus.

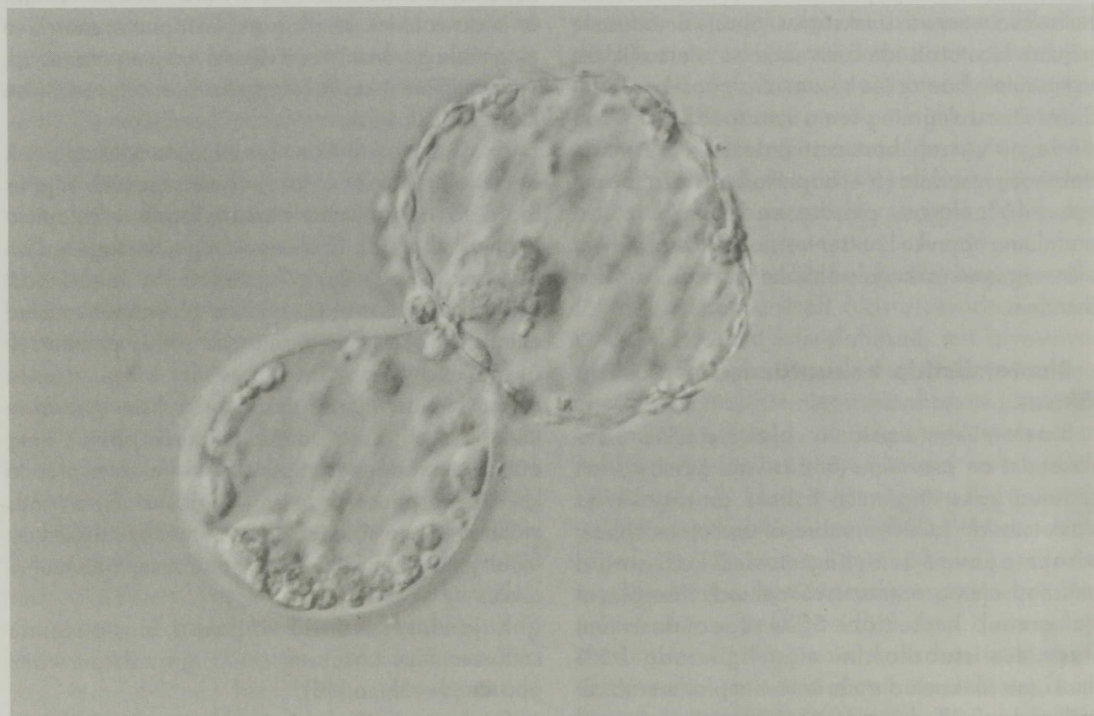


Foto. Inimese 6 päeva vanune *in vitro* embrüo väljumas proteolüütiliste ensüümide toime munakestast (zona pellucida).

Tabel 1. **Mitmikraseduste tüsistused, mille esinemissagedus on oluliselt kõrgem võrreldes üksikrasedustega (13)**

Patoloogia	Esinemissagedus (%)
Spontaanabort	.*
Rasedusaegne oksendamine, aneemia	.*
Verejooksud raseduse ajal või sünnitusjärgselt	.*
Polühüdramnion	5-8
Rasedusaegne hüpertensioon	40
Enneaegne sünnitus	50
Kaasasündinud anomaaliad	4,1
Kaksikute transfusiooni sündroom	15 % monokoriaalsetest rasedustest
Loote asendi anomaaliad	.*
Sünnitegevuse anomaaliad	.*
* Täpsed andmed puuduvad.	

Tabel 2. **Inimese embrüonaalse arengu esimene nädal**

Embrüo vanus päevades.	Embrüonaalse arengu staadium	Blastotsüstide kasvatamisel tehtavad protseduurid.
2	Munajuhas asetsev 4-rakuline embrüo	Embrüod kasvavad kolm esimest päeva kuni 10-rakulistele embrüotele mõeldud kasvulahuses (IVF Medium)
3	6-10-rakuline embrüo, mis paikneb munajuhas	
4	4. päeval hakkab 16-rakuline embrüo e. moorula jõudma emakasse. Embrüonaalse arengu selles etapis hakkab embrüos moodustuma blastotsööl	Embrüod viiakse spetsiaalsesse blastotsüstide kasvulahusesse (M3 Medium)
5	Lõplikult väljakujunenud blastotsüst. 5-päevastel embrüotel on selgesti eristatavad: blastotsööl, embrüoblast ning trofektoderm	Toimub blastotsüstide ülekanne emakasse. Implanteerumise parandamiseks võib blastotsüstilt ensümaatilisel eemaldada munakesta (9)
6	6. päeval hakkab blastotsööl paisuma ning embrüo väljub proteolüütiliste ensüümide abil oma munakestast (zona pellucida) (vt. foto)	
7	Täielikult munakestast väljunud blastotsüst, mis alustab implanteerumist	

Kirjandus

1. Benirschke, K. In: Maternal-fetal medicine: principles and practice (ed. R. K. Creasy, R. Resnik), W. B. Saunders company, 1994, 575–589.

2. Bertheussen, K. et. al. IVF and Assisted Reproduction. In: Proceedings of the 10th World

Congress of IVF and Assisted Reproduction, Vancouver, 1997, 199–204.

3. Bolton, V. N. et. al. Fertility and Sterility, 1991, 55, 4, 830–832.

4. Braude, P. et. al. Nature, 1988, vol. 992, 459–461.

5. Dokras, A. *et. al.* Hum. Reproduction, 1993, 8, 12, 2119–2127.
6. Dumoulin, J. C. M. *et. al.* Hum. Reproduction, 1999, 14, 2, 465–469.
7. James, D. K. *et. al.* High Risk Pregnancy Management Options. London, 1996, 138–139.
8. Janny, L., Menezo, Y. J. R. Mol. Reprod. Dev., 1994, 38, 36–42.
9. Jones, G. M., Gardner, D. K. *et. al.* Hum. Reproduction, 13, 1, 169–177.
10. Jones, G. M. *et. al.* Fertility and Sterility, 1998, 70, 6, 1022–1029.
11. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 1997, 14, 5.
12. Leese, H. J. *et. al.* Reprod. Fert., 1984, 72, 9–13.
13. MacLennan, A. H. In.: Maternal-fetal medicine: principles and practice (ed. R. K. Creasy, R. Resnik), W. B. Saunders company, 1994, 589–602.
14. Menezo, Y. *et. al.* Hum. Reproduction, 1992, 7, suppl. 1, 101–106.
15. Olivennes, F. *et. al.* Hum. Reproduction, 1994, vol. 9, 12, 2367–2373.
16. Scholtes, M. C. W., Zeilmaker, G. H. Fertility and Sterility, 1996, 65, 6, 1245–1248.

Summary

Extension of blastocyst — new method of supportive reproduction

IVF is now routinely used to treat infertility in childless couples and in several countries 1–2 per cent of children are born with the help of IVF. However the rate of multiple gestation in IVF is up to 30 per cent as usually 2 to 3 embryos are transferred. This constitutes a greater risk for gestation complications and several obstetrical problems. Currently human embryos are transferred at least 2 days before they normally enter the uterus. Extending the embryo culture period to 5 or 6 days after insemination (till blastocyst stage) allows for a more physiological synchronization between endometrium and embryo. Furthermore it provides better opportunities for selection of normal embryos and allows us to reduce the number of embryos transferred per patient. The possible applications of blastocyst culture are discussed in this review article. The described method will probably find wide practical use in near future.

Achilleuse projekt: dermatoloogiliste labajalahaiguste epidemioloogiline uuring Euroopas

Eesti Arst 2000 1 48, 50

Sirje Kaur–TÜ Nahahaiguste Kliinik

1950. aastast alates on haigestumine jalgade nahaseenhaigustesse märkimisväärselt sagenenud. Jalgade seenhaigus on kõige levinum seenhaigus üldse ja onühhomükoos peamine küünte deformeerumise põhjus. Jalgade dermatofüütiaid esineb Euroopas ja Põhja-Ameerikas 10–20%-l inimestest.

Achilleuse projekt oli senini tehtutest suurim üleeuroopaline jalgade haigusi uuriv teaduslik-meditiiniline projekt, millest võttis osa üldarste ja dermatoloogide üle 20 riigist. Projekti eesmärgiks oli tähelepanu fokuseerimine haigustele, mis lokaliseeruvad distaalsemal Achilleuse kõõlusest, s.o. labajalal, varvastel ja varbaküüntel. Peamisteks ülesanneteks oli labajalgu kahjustavate nahahaiguste epidemioloogilise struktuuri ning esinemissageduse uurimine erinevates soo- ja vanuserühmades ning labajalahaiguste diagnoosimise ja ravi tõhustamine.

Uuring toimus 1997. ja 1998. aastal ja oli kaheosaline: üldarstide-poolne küsitlus ning dermatoloogiline uuring. Selgus, et nahaseenhaigusi ja seenhaigustega mitteseotud patoloogiat esineb labajalgadel ligikaudu võrdselt (vastavalt 40,6%-l ja 41,7%-l uuritutest). Mitteseenhaigustest on kõige sagedamad labajalgade ortopeedilised muutused (24,8%), järgnevad klaavid (9,6%), viiruslikud tüükad (9,0%) ja eksematoossed nahamuutused (6,2%). Seenhaigustega mitteseotud patoloogia tekkimist soodustavad rasvumine, veresoontkonna ning luude ja liigeste haigused ning aktiivne tegelemine spordiga.

Jalgade nahaseenhaiguse tunnuseid leiti 40,6%-l uuritutest, neist 29,6%-l olid kahjustunud küüned. Meestel esineb seenhaigust veidi sagedamini kui naistel, esinemissagedus suureneb inimeste vananedes ja on maksimaalne 75. eluaasta paiku.

OrungalTM

ITRACONAZOLUM

pulssteraapia

- *dermatomükoosid*
- *sõrmeküünthe onühhomükoos*
- *varbaküünthe onühhomükoos*

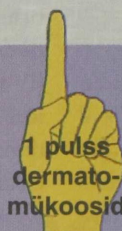
OrungalTM



ITRACONAZOLUM

- *efektiivne*
- *väheste kõrvaltoimetega*
- *laia toimespektriga*
- *patsiendisõbralik*

Üks pulss koosneb:
2 kapslit hommikul ja 2 kapslit
õhtul ühe nädala vältel
Kahe pulsi vahel on kolm
ravimivaba nädalat



1 pulss
dermato-
mükoosid



2 pulssi
sõrmeküünthe
onühhomükoos



3 pulssi
varbaküünthe
onühhomükoos



JANSSEN-CILAG

Lastel ja noortel täiskasvanutel on jalgadel sagedamini viiruslikke nahahaigusi. Seeninfektsioonid tekivad kergemini suhkurtõve, rasvumise, veresoonkonna- ja traumade, osteoartikulaarse patoloogia foonil ja spordiga tegelevatel inimestel. Jalgade nahaseenhaiguste ja küünekahjustuste põhjuseks on kõige sagedamini *Trichophytoni* perekonda kuuluvad seened (75,1%), järgnevad *Candida* (11,8%) ja *Aspergillus* (5,9%).

Paljud inimesed, sealhulgas arstid, ei pea jalanõuga varjatud nahaseenhaigust tõsiseks meditsiiniprobleemiks. Kokkuvõttes Achilleuse projekti käigus saadud tulemustest näitavad, et 33% küüneenhaigustega patsientidest kaebab valu, 51% ebamugavustunnet käimisel ja 28% tunneb piinlikkust moondunud küünte pärast. Labajalgade

seenhaigus jääb tihti diagnoosimata ning haige ravita. Ravimata infektsioon võib levida teistele kehaosadele ja seega kujutab endast reaalset ohtu haige jaoks. Lisaks sellele on seenhaigusega inimene nakkusallikaks. Et umbes 40% nii üldarstide kui ka dermatoloogide patsientidest põeb jalgade dermatofüütiaid, on seenhaigustest tingitud kaebuste ja komplikatsioonide oht elanikkonnas tervikuna suur. Sellest tulenevalt on seenhaigusi nagu iga muud haigust vaja õigeaegselt diagnoosida ja adekvaatselt ravida.

Nimetatud probleemid olid arutlusel Euroopa Dermatoloogia ja Veneroloogia Akadeemia VII ja VIII kongressil toimunud *Janssen-Cilag'i* satelliitsümposiumidel.

Varajane rinnavähi avastamine ja prognoos

Eesti Arst 2000 1 50–53

Evi Hint, Aili Lilleorg – EKMI onkoloogiaosakond

rinnavähk, pikaajaline diagnoosimine, varajane avastamine, riskitegurid, soodne prognoos

Mõiste "varajane rinnavähk" ei ole kindlalt määratletud, sest kliinilised ja mammograafilised kriteeriumid on erinevad (11). Meie oleme sellesse kategooriasse liigitanud haigusjuhud, kui rinnavähk on I kliinilises staadiumis, histoloogilisel uurimisel on kasvaja läbimõõt 2 cm või väiksem, lümfisõlmedes metastaase ei leidu (TNM-i klassifikatsiooni järgi T₁N₀M₀). Järgnev haigusjuht värib tähelepanu seepärast, et rinnavähi diagnoosimise protsess kestis 20 aastat ja sellele vaatamata avastati kasvaja I kliinilises staadiumis. Ilmnevad riskitegurite koostoime ja arstide ning haige usaldusväärne koostöö.

Oleme kasutanud Eesti Onkoloogiakeskuse meditsiinilist dokumentatsiooni.

Haigusjuht

46-aastase naispatsiendi E. E. (ambulatoorne kaart nr. 2939/79) saatsime 30. mail 1979 II Naistenõuandlast (praegune Tallinna Keskhaigla Naistenõuandla) täpsustavateks uuringuteks Vabariiklikku Tallinna Onkoloogiadispanserisse (praegune Eesti Onkoloogiakeskus – EOK) diagnoosiga *c. mammae sin.* Haigel oli vasaku rinna ülemises keskmises veerandis ebamääraste

piirjoontega kõva konsistentsi kasvaja, kliiniliselt umbes 2 cm-se läbimõõduga.

Anamneesandmed. Patsient oli rahvuselt eestlane, lesk; menarhe 14-aastaselt, loomulik menopaus 49-aastaselt (uurimisperioodil). 15-aastaselt oli haigestunud kopsutuberkuloosi, mille tõttu rajati õhkrind, uurimise käigus sai korduvalt röntgenkiiritust. 1956. aastal tehti operatsioon *thoracoplastica*. EKG-s esines Hisi kimbu osaline blokaad.

Riskitegurid: 1) ioniseeriv kiirgus, mis võib isegi 50 aasta pärast soodustada pahaloolumulise kasvaja teket (1); 2) perekondlik rinnavähi eelsoodumus, mutantsed geenid (3, 6, 8, 10). EOK arhiivandmete põhjal oli üks emapoolne tädi põdenud munasarjavähki, mis oli kaugele arenenud (IV staadium), mille tõttu teda ei opereeritud. Teine tädi oli distantsgammaravi saanud parempoolsele rinnavähile (II staadium), diagnoosi kinnitas vaid tsütoloogiline uuring – Pap V –, sest kokkuleppele vaatamata haige operatsioonile ei ilmunud. Seega histoloogilist diagnoosi kinnitust ei olnud kummalgi. Et ühe tädi tütar on elus, võib tulevikus nii temale kui ka praegusele haigele teha geeniuuringuid.

Tabel. Uuringute ajaline järjestus

kuupäev	Uurimismeetod ja tulemus				
aasta	kliiniline	mammograafia	sonograafia	punktsioonbiopsia	operatsioon
30.05.1979	<i>C.mammæ sin.</i>				
31.05.1979	<i>Fibroadenoma mammæ sin.</i>			Tsütoloogia nr. 96733 Pap II	
01.06.1979		Nr. 25581 Diagnostilise väärtuseta			
30.08.1979	Soovitatud operatsiooni				
25.10.1979	<i>Fibroadenomatosiſ mammæ sin.</i>				<i>Excisio tumoris mammæ sin.</i> Histoloogia nr. 7912039/40 <i>Fibroadenomatosiſ lobularis proliferans</i> , esineb soliidseid, hüperplastilisi näärmeepiteeli struktuure mõningase raku atüüpismi ja üksikute mitoosidega
09.01.1980	Ei eitata maligniseerumist				
23.01.1980	<i>Fibroadenomatosiſ mammæ sin.</i>				<i>Resectio sectoralis mammæ sin.</i> Histoloogia nr. 80814/15, leid: <i>fibroadenomatosiſ lobularis, ductalis et cystica</i>
28.11.1994	<i>Cystis mammæ sin.</i>	Nr. 25581. Paremas rinnas peenesõlmeline tihedam kude. Tuumorit ei sedasta. Vasak rind ühtlaselt tiheda koega, struktuure ei erista		Tsütoloogia nr. 283936 Rohke veri, vähe tuumadeta plaste ja rakkude varje. Pap-i ei saa hinnata	
10.05.1995	Vasakus rinnas armide vahel pehme tihend			Tsütoloogia nr. 283936 Pap III	
30.09.1996	Vasakus rinnas armi nurgas sissetõmme			Tsütoloogia nr. 314086 Pap III(IV)	
29.09.1997	Vasakus rinnas armide lõikumiskoht tihe			Tsütoloogia nr. 331733 Pap III (IV)	

Tartu Ülikooli Raamatukogu

Tabel. **Uuringute ajaline järjestus** (algus lk. 51)

Kuupäev		Uurimismeetod ja tulemus			
aasta	kliiniline	mammograafia	sonograafia	punktsioonbiopsia	operatsioon
03.10.1997			Paremas rinnas infiltraati ega tuumorit ei näe. Vasakus rinnas tugev koedeformatsioon. Aksillaarpiirkonda-des suurenenud lümfisõlmi ei näe		
23.03.1999	T. mammae sin.			Tsütoloogia nr. 354110 Pap V	
28.04.1999	C. mammae sin.				Mastectomia radic. sin. in modo Maddeni Histoloogia nr. 996186/7 1,5 cm läbimõõdus nahka infiltreriv kasvajakolle. Leid: M-8500/3: rasvkude ja dermat infiltreriv säilinud intraduktaalse komponendiga duktaalne vähk G1. Lümfisõlmedes (6) lipomatoosne atroofia
10.05.1999	C. mammae sin.st. I pT ₁ pN ₀ M ₀				

Pikaajaline uurimisperiood on üksikasjalikult esitatud tabelis. Ilmneb, et mammograafia ja sonograafia on nn. piiripealsete juhtude korral vähem informatiivsed kui tsütoloogiline ja histoloogiline uuring. Selle tõttu soovitatakse healoomulise rinnakasvaja malignieerumise kahtluse korral kasutada viimaseid lisaks, kuigi eelnevad uuringud on olnud n.-ö. rahulikud (4). Kliiniliselt diagnoositi fibroadenoom, mille jälgimist tuberkuloosi tõttu tehtud operatsiooni arm segas. Esimesel resektsioonil saadud koematerjali uuring tehti 1979. aastal ja selle tulemus oli hoiatav: lobulaarse fibroadenomatoosiga kaasnesid rinnavähi riski suurendavad tunnused, nagu koe proliferatsioon ja atüüpiline hüperplaasia.

Eriti suurt relatiivset riski on leitud alla 46-aastas-
tel naistel atüüpilise hüperplaasia korral: RR = 5,7;
95%-line usaldusvahemik 3,0–10,6, mis tõendab
statistiliselt olulist erinevust võrreldes tervete
naistega (2). Ka eri tüüpi nn. kompleksfibro-
adenoomi korral täheldati suurt relatiivset riski, mis
haigetel, kellel esines veel rinnavähi perekondlik
eelsoodumus, ulatus 3,73-ni; 95%-line

usaldusvahemik oli 1,4–10 (5). Suur risk haigestuda
rinnavähki võib jääda püsima kümneteks aastateks.

Diagnostiliselt keerukamad on piiripealsed
juhud, kui kasvaja hea- või pahaloolumised
tunnused ei ole alati selgelt väljendunud (eriti lima
sisaldavate kasvajate puhul). Neil juhtudel annab
parema tulemuse tsütoloogiline uuring võrreldes
mammograafiaga (4) ja histoloogiline uuring
võrreldes tsütoloogilise uuringuga (13). Ka on
diagnostilise väärtusega kromosoomiuuringud
(12). Meie patsiendil oli 1980. aastal sektoraa-
sel resektsioonil saadud koematerjali põhjal
histoloogiline leid järgmine: *fibroadenomatosis
lobularis ductalis et cystica*. Aastail 1995–1997
tehtud tsütoloogilised uuringud näitasid
fibroadenomatoosse protsessi järkjärguliselt
süvenevat maligniseerumist (Pap III, korduvalt
Pap III (IV)). 1999. aastal oli tsütoloogiline
hinnang Pap V, mille põhjal diagnoositi rinnavähk
ja tehti radikaalne mastektoomia. Histoloogilise
uuringu põhjal oli kasvajakolle läbimõõt 1,5 cm,
diagnoositi intraduktaalse komponendiga
duktaalne rinnavähk, koe diferentseerumisaste G₁;

lümfisõlmedes metastase ei leidunud. Lõplik kliiniline diagnoos oli *c. mammae sin.* I staadium ($T_1N_0M_0$), mis meie kriteeriumi põhjal on varajane rinnavähk.

Proгноos. Metastaasideta rinnavähi prognoosi võib pidada soodsaks, mida kinnitavad ka koe diferentseerumisaste G_1 , madal rakutsükli sünteesifaasi suurus (diploidsel rakupopulatsioonil 4,2% ja aneuploidsel rakupopulatsioonil 4,8%; DNA-indeks 1,74).

Rinnavähi sekundaarne profülaktika

seisneb healoomuliste haigusprotsesside, eeskätt vähieelsete seisundite ja vähi varajases avastamises ning õigeaegses ravis. Seda oleme Eestis rakanud alates 1974. aastast, eriti naistenõuandlates korraldatud konsultatiivsetel mammoloogi vastuvõttudel (7, 9). Seal on tutvustatud ka olulisi riskitegureid, nagu perekondlik rinnavähk, hiline esimene sünnitus, hiline menopaus jt. Uuemad seisukohad riskirühmade moodus-tamiseks on konkreetsemad, tuginevad geenide analüüsile ja arvestavad suure individuaalse riskiga naisi ($RR=4$ või suurem) (10).

Kirjandus

1. Boice, J. D., Preston, D., Davis, F. G. a.o. Radiat. Res., 1991, 125, 214–222.
2. Carter, C. L., Corle, D. K., Micozzi, M. S. a.o. Am. J. Epidemiol., 1988, 128, 467–477.
3. Carter, C. L., Reichman, M. E. Cancer Detect. Prev., 1988, 13, 13–22.
4. Dawson, A. E., Mulford, D. K. Acta Cytol., 1998, 42, 668–672.
5. Dupont, W. D., Page, D. L., Parl, F. F. a.o. New Engl. J. Med., 1994, 331, 10–15.
6. Eeles, R. A., Stratton, M. R., Goldgar, D. E. a.o. Eur. J. Cancer, 1994, 30A, 9, 1383–1390.
7. Hint, E., Aareleid, T., Tekkel, M. Eesti Arst, 1991, 6, 403–406.
8. Hint, E., Lilleorg, A. Eesti Arst, 1997, 6, 545–547.
9. Hint, E., Viirmaa, A. Nõukogude Eesti Tervishoid, 1988, 1, 3–7.
10. Morrow, M. Recent Results Cancer Res., 1999, 151, 85–95.
11. Silverstein, M. J. BMJ, 1997, 314, 1736–1739.
12. Tsuda, H., Takarobe, T., Shimura, K. a.o. Pathobiology, 1998, 66, 268–273.
13. Yeoh, G. P., Cheung, P. S., Chan, K. W. Am. J. Surg. Pathol., 1999, 23, 552–559.

Summary

Early detection of breast cancer and prognosis

It is well documented that by histologically confirmed benign breast diseases with proliferative features, atypical hyperplasia and positive family history have a particularly high risk for the development of breast cancer. Following a long-term (20 year) case report with an early detection of breast cancer (I stage) is an example of that category. A 46-year-old premenopausal woman was referred in 1979 to the Republican Oncological Dispensary (at present the Estonian Oncological Centre) with a clinical diagnosis of the left breast cancer. She had in the upper medial quadrant a poorly defined mass of solid consistence measuring 20 mm in diameter. Since the age of 15 year she had suffered from lung tuberculosis for what she was often x-rayed, had pneumothorax and underwent an operation of anterior thoracoplasty. Besides ionizing radiation another powerful risk factor of breast cancer was the family history of breast and ovarian cancer in two maternal aunts. In the course of a long-term examination the fine-needle aspiration biopsy and diagnostic surgery were the most informative. The histological specimens got by lumpectomy and sectoral resection of tumor showed already in 1979 the existence of benign proliferative process of lobular fibroadenomatosis with hyperplasia and atypia. The following cytological examinations demonstrated step-by-step increasing symptoms of malignancy (Pap III, Pap III–IV, Pap V). The radical left-sided mastectomy was carried out in 1999 and histological investigation revealed ductal carcinoma with intraductal component, G_1 , without metastases in lymph nodes. DNA index was 1.74, S-phase fraction for diploid cell population was 4.2% and for aneuploid cell population 4.8%. The final diagnosis was left-sided breast cancer in stage I ($T_1N_0M_0$) which itself is a predictor of favourable prognosis.

Marika Mikelsaar

9. juunil 1999 kaitses Tartu Ülikooli arstiteaduskonna magistri- ja doktorikraadi kaitsmise nõukogu ees väitekirja "*Acinetobacter* – oluline hospitaalinfektsiooni tekitaja" Tartu Ülikooli Mikrobioloogia Instituudi doktorant **Siiri Kõljalg** *cum laude*. Töö on valminud prof. Marika Mikelsaare (TÜ Mikrobioloogia Instituut) juhendamisel. Oponentideks olid professorid Ain Heinaru (TÜ Molekulaar- ja Rakubioloogia Instituut) ja Ain-Elmar Kaasik (TÜ Närvikliinik). Oponendid leidsid, et S. Kõljala uurimistöö valgustab Eestis seni teaduslikult vähe uuritud infektsioonpatoloogiat – hospitaalinfektsioone. Tunnistati, et uurimistöö oli hästi planeeritud ning selgitab mitmekülgset ühe olulise hospitaalinfektsiooni tekitaja *Acinetobacter baumannii* omadusi, mis viivad haiguse väljakujunemisele. Molekulaarse epidemioloogia meetodite rakendamist haigusetehtajate väljaselgitamiseks intensiivraviosakonna patsientidel peeti uueks sammuks Eesti kliinilise mikrobioloogia arengus.

S. Kõljala eesmärgiks oli selgitada *Acinetobacter spp.* mikroobide levimust TÜ Närvikliiniku intensiivraviosakonna patsientidel erinevatel aastatel, jälgides samal ajavahemikul antibakteriaalse tundlikkuse muutusi; uurida atsinetobakterite levimust tervetel inimestel ja kolonisatsiooni püsivust intensiivraviosakonna haigetel; selgitada mikroobi rakupinna omadusi, otsides võimalusi nende mõjutamiseks. Selgus, et *Acinetobacter spp.* oli neurointensiivraviosakonnas aastail 1995 ja 1997 levinum patogeen, mis oli aastate jooksul omandanud resistentsuse gentamütsiini, amikatsiini ja tseftasidiimi suhtes. Enamik atsinetobaktereid oli siiski tundlik imipeneemi suhtes, erinevalt Soomes korraldatud uuringu andmeist. Tervetel inimestel tehtud 169 uuringust leiti *Acinetobacter baumannii* ainult ühel korral, mistõttu teda ei saa pidada organismi



normaalse mikrofloora komponendiks. Molekulaarse epidemioloogia meetodite rakendamisega (plasmidi-de määramine, restriktsoonensüümanalüüs, ribotüpeerimine) tõestas S. Kõljalg, et haiglas tsirkuleerivad mitmed *A. baumannii* tüved, kuid puhangu korral on tegemist mõne domineeriva klooniga. Kui patsientide hingamisteed olid koloniseeritud

atsinetobakteritega, oli seda ka nende nahk, mida tuleb silmas pidada mikroobi ülekande vältimiseks käte kaudu.

Uurimuses on selgitatud ka atsinetobakterite rakuseina ehituse iseärasusi olenevalt isoleerimiskohast ja näidatud, et ravimtaimede ekstraktid (leesikas ja kummel) olid võimelised muutma mikroobide hüdrofoobsust. Viimati nimetatut võiks saada aluseks uute ravitaktikate väljatöötamisele, et haigla tingimustes vähendada haigete koloniseerumist *A. baumannii* tüvedega.

Siiri Kõljalg on sündinud 30. juunil 1964. aastal Viljandis, Tartu Ülikooli arstiteaduskonna lõpetas ta 1989. aastal. S. Kõljalg oli internatuuris Maarjamõisa Haigla mikrobioloogia laboris ning töötas seal (TÜ Kliinikumi Ühendlabor) pärast internatuuri edasi bakterioloogina. S. Kõljalg on I kategooria laboriarst. 1993. aastast oli ta Tartu Ülikoolis doktorantuuris. Tema teaduslike publikatsioonide üldarv on 25, neist neli on ilmunud rahvusvahelistes väljaannetes. "Kliinilise mikrobioloogia käsiraamatusse" (1999) on S. Kõljalg kirjutanud hospitaalinfektsioone käsitleva peatüki.

S. Kõljalg on oma erialateadmisi täiendanud Soome Rahvatervise Instituudis, Rootsis Lundi Ülikoolis, Ateenas ESCMID-i kursusel ja esitanud ettekandeid mitmel rahvusvahelisel konverentsil. Ta on koostanud hospitaalinfektsiooni valikkursuse arstiõppe üliõpilastele. S. Kõljalg kuulub Eesti Meditsiiniliste Mikrobioloogide Seltsi ja Eesti Infektsionistide Seltsi.

Rekombinantne hepatiit **B** vaktsiin

Näidustused:

Hepatiit B vastane aktiivne immuniseerimine alates vastsündinuest.

Retseptiravim.

Lisainformatsioon:

Pasteur Mérieux Connaught esindusest
Olevimägi 16, 10123 Tallinn
tel.: (2) 627 3495 GSM: 250 89 417
<http://www.pmc-vaktsiinid.ee>



Rekombinantne hepatiit B vaktsiin

Registreeritud Riigi Raviametis

 **PASTEUR MÉRIEUX CONNAUGHT**

RHÔNE-POULENC GROUP

EASYHALER® pulber-inhalaatorid

BUVENTOL® Salbutamolum
100mg/annus ja 200mg/annus

BECLOMET® Beclometasonum
200mg/annus



Kuna Easyhaler pulber-inhalaatorid on:

- lihtsad kasutada
- mugavad kaasas kanda
- täpse annuseloenduriga: 200 annust
- keskkonnasõbralikud (freoonivabad),

*kasutab üha rohkem astmahaigeid
aerosoolide asemel Easyhaler®'eid*

ORION

Nelly Saarmat on küsitlenud Kuulo Kutsar

Nelly Saarma on lõpetanud Tartu Ülikooli arstiteaduskonna 1970. aastal. Ta on töötanud lastearstina lastepolikliinikus, noorukitearstina ja tervishoiuministriumis ministri abina. Erialalt on ta pediatater. Tallinna Väike-Õismäe Polikliiniku peaarst on N. Saarma olnud alates 1984. aastast.



Olete pikaajalise kogemusega polikliinilise arstiabi juht, palun nimetage lühidalt selle puudusi ja eeliseid.

Alustaksin polikliinilise arstiabi eelistest. See on võimalus saada arstiabi oma elukoha lähedal, seejuures mitte ainult üldarstiabi, vaid ka eriarstide konsultatsioone koos vajalike ambulatoorselt tehtavate raviprotseduuride ja diagnostiliste uuringute ning taastusraviga. Polikliinilise arstiabi puudused ei ole seotud mitte niivõrd polikliiniku organisatsiooniga, kuivõrd tulenevad need sotsialismiaegsest tervishoiupoliitikast. Tol ajal oli jaoskonnaterapeut muudetud omamoodi dispetšeriks, kes suunas haiged eriarstide juurde. Mäletatavasti ei tohtinud jaoskonnaterapeut ilma eriarsti juurde suunamiseta ravida radikuliiti, otiiti jm. Sellest tulenevalt kadus jaoskonnaarstil vastutus oma haigete eest, samuti muutus ravitöö pinnapealseks.

Üsna tagasihoidlik oli ka jaoskonnaarstide töö haiguste ennetamisel. Põhjuseks oli vast motivatsiooni puudumine preventiivseks tööks. Vahel puudusid arstidel ka vastavad teadmised ja oskused. Oli ju arstide väljaõpe ülikoolis suunatud haiguste diagnoosimisele ja ravile. Haiguste ennetamisele pöörati vähe tähelepanu ka hilisematel arstide täiendustel. Seoses tervishoiupoliitika muutumisega on muutunud ka jaoskonnaarstide töö. Enam ei suunata oma haigeid kergekäeliselt eriarstide juurde. Näiteks töötas 10 aastat tagasi meie polikliinikus kolm närviarsti, kelle konsultatsioonile saamisega oli patsientidel pidevalt probleeme. Praegu töötab meil vaid üks närviarst ja sellest piisab täiesti. Selliseid näiteid võiks tuua teisigi.

Üks meie polikliinilise arstiabi omaaegseid ideolooge on märkinud: "See on kõige massilisem ja elanikkonnale kõige kättesaadavam kõrgelt kvalifitseeritud ja spetsialiseeritud meditsiinilise abi vorm". Miks me sellest "heast" nii kiiresti oleme loobunud?

See küsimus haakub eelmisega. Sotsialismiajal ei pidanud tervishoiuasutused ise oluliselt oma raha lugema. See võimaldas täiesti piiramatuid eriarstide konsultatsioone kõikvõimalikel tasanditel, alustades polikliiniku ja lõpetades TÜ Kliinikumiga, mille vahele mahtusid veel mitmete suurte haiglate konsultandid. See süsteem viis n.ö. patsientide pallitamisele – haige võis käia 4–5 eriarsti juures, kes kõik tunnistasid, et tema eriala valdkonda patsiendi haigus ei kuulu. Nii jäigi haige kui tervik uurimata, puudus lõplik otsustaja. Ei olnud harvad need juhud, kui haige pöördus minu juurde nõu saada poole kilekotitäie ravimitega, mis talle olid mitu eriarsti välja kirjutanud. Haige ei teadnud, kuidas, kui palju ja milliseid ravimeid kasutada. Tekkinud olukorras ei tohi süüdistada ainult arste. Tolleaegne süsteem lihtsalt viis selleni. Tollest "heast" olemegi nii kiiresti pidanud loobuma. Paljude arstide vahele hajunud vastutus haige eest oli vaja koondada ühe arsti kätte. Side ja usaldus jaoskonnaarsti ja patsiendi vahel oli muutunud hapraks. Samuti tekkis vajadus hakata lugema raha.

Ka omal ajal nimetati jaoskonnaterapeuti perekonnaarstiks. Tegelikult ei saanud ta kunagi selleks. Mis oli selle takistuseks?

Põhjusi, miks jaoskonnaterapeutid ei saanud perearsti, on väga erinevaid – nii objektiivseid kui ka subjektiivseid. Objektiivsetest põhjustest ma juba eelnevalt rääkisin. Subjektiivsed põhjused peituvad arstides enestes. Ma kardan, et ka tulevikus ei saa kõikidest koolitatud perearstidest veel tõelisi perearste. Küll aga usun, et paljudes maapiirkondades olid töötavad jaoskonnaarstid just nimelt pere-

arstid. Jaoskonnaarst oli ju paratamatult sunnitud lootma ainult endale, sest spetsialistid asusid mitmekümne kilomeetri kaugusel. Samuti tundis ja teadis ta oma patsiendi probleeme ning pereelu paremini kui ükski linna perearst seda tulevikuski tundma hakkab. Elab ju maainimene oma naabrite silme all.

1980-ndatel aastatel oli terapeudijaoskonna keskmiseks suuruseks Eestis 1980 täiskasvanut. Kui suur on praegu Õismäe polikliiniku perearsti keskmine patsientkond?

Õismäe polikliiniku perearsti keskmine patsientide arv on 2100.

Missugused on põhilised jaoskonnaterapeudi ja perearsti töö erinevused?

Praegu ei ole meie polikliinikus töötavate jaoskonna üldarstide ja perearstide töös väga suuri erinevusi. Meie polikliiniku arstide praktika perearstina töötamisel piirdub vaid 1999. aastaga. Selle ajaga ei olegi saanud veel töö sisu suuri muutusi toimuda. Samuti täiendavad jaoskonna üldarstid oma teadmisi perearstide kursustel, nii et teadmiste tase on sarnane. 1999. aastal asusid kaks meie polikliiniku jaoskonna üldarsti tööle eraperearstidena. Nende praksis koosneb põhiliselt täiskasvanutest, lapsi on praksises vähe. Samal ajal töötavad polikliinikus mõned jaoskonna üldarstid, kelle teenindada on juba mitme aasta vältel olnud ka lapsed alates koolieast. Oleme analüüsinud eriarstide külastusi, millest on selgunud, et perearstide nimistu patsiendid pöörduvad eriarsti konsultatsioonidele sama palju kui jaoskonna üldarsti patsiendid. Kaitseüstimisteks kasutavad perearstid polikliiniku protseduuridekabineti õe teenuseid. Perearstid loobusid ka günekoloogilistest läbivaatustest, sest polikliinikus töötavad kogenud naistearstid. Ega naistearstide abiga harjunud patsient naljalt perearsti ei usalda. Minu arvates on täiesti õigustatud, et perearstid kasutavad kogenud eriarstide abi, vastasel korral langeks arstiabi kvaliteet. Tõenäoliselt peabki perearstidele andma aega ja võimalusi omandada teadmisi, oskusi ja kogemusi, et hästi hakkama saada kogu selle töömahuga, millega perearstid tegelda võiksid.

Kas omaaegne tervete inimeste teatud kontingendi dispanseerimine õigustas end ja kas see oleks vajalik praegu ning jõukohane ka perearstile?

Ma arvan, et kogu elanike üldine dispanseerimine toimus väga formaalselt ja seetõttu ka kasutult. Seevastu on lastega tehtav preventiivne töö väga vajalik ja jõukohane ka perearstidele.

Missuguseks on nüüdseks kujunenud Õismäe polikliiniku struktuur ja missugust liiki arstiabi võib haige inimene sealt saada?

Seoses sellega, et Õismäe polikliiniku personal on praeguseks vähenenud 1/3 võrra, on mõningal määral muutunud ka polikliiniku struktuur. Arstiabi andmise liikide osas küll muutusi ei ole olnud. Meie teenindada on väga kompaktne umbes 35000 elanikuga Tallinna magala. Anname ambulatoorset arstiabi nii täiskasvanutele kui ka lastele. Teenindame ka viit piirkonna keskkooli. Struktuurimuutuste osas on lasteosakond ja teraapiaosakond ühendatud üldarstiosakonnaks.

Polikliiniku koosseisus on alljärgnevad osakonnad: üldarstiosakond, kus töötavad jaoskonna üldarstid, perearstid ja jaoskonna lastearstid; naistenõuandla, eriarstide, hambaravi-, taastusravi-, radioloogiaosakond, laboratoorium, funktsionaalse diagnostika ja protseduuride kabineti.

Eriarstidest töötavad kõrva-nina-kurguarst, silma-, närvi-, naha-, taastusravi-, naiste- ja hambaarstid, kirurg, ortopeed-traumatoloog, uroloog, kardio- loog, endokrinoloog. Osa eriarste töötab ainult poole ametikohaga, sest oleme püüdnud eriarstide arvu vähendada miinimumini. Kui aga eriarstide arvu veelgi vähendada, hakkab arstiabi kvaliteet seeläbi kannatama. Praegu ei ole ka perearstikursusel käinud arstid võimelised ilma eriarstide abita hakkama saama.

Kõik polikliiniku arstid on varustatud nüüdisaegse meditsiiniaparatuuriga. Arstidel ja meditsiiniõdedel on võimalus oma erialateadmisi täiendada.

Kuidas on ambulatoorset arstiabi vajavad haiged kohanenud struktuursete muudatustega arstisüsteemis?

Tallinna haigetel võtab kohanemine muutunud ambulatoorse arstiabi süsteemiga veel aega. Tegeleme selle selgitamisega iga päev. Seni omaalgatuslike eriarstide konsultatsioonidega

harjunud inimesele on küllalt raske selgeks teha, et eriarsti konsultatsiooni vajaduse otsustab üldarst või perearst, mitte aga patsient ise. Samuti ei ole patsiendid harjunud külastama ainult oma jaoskonnaarsti, vaid soovitakse minna ükskõik missuguse arsti juurde, peasi, et kohe jutule pääseks! Patsientidele jätabki eelnimetatud piirangute seadmine mulje, et nende õigust saada kvaliteetset ambulatoorset abi piiratakse. Polikliiniku administratsiooni süüdistatakse töö halvas organiseerimises ja vahel koguni registratuuri omavalitsemises. Selles osas on veel päris palju vaja ära teha. Inimeste harjumuste muutumine nõuab aega ja vaeva.

Missugune on teie arvates polikliinilise arstiabi tulevik?

Ma usun, et tulevikus suureneb ambulatoorse arstiabi maht veelgi, sest see on ju lõppkokkuvõttes tunduvalt odavam kui statsionaarne abi. Minu arvates on praegusel tervishoiu arenguetapil ka ambulatoorses arstiasis oluline meeskonnatöö.

Seda võimalust pakub just polikliinik, kus kõrvuti perearstidega töötavad eriarstid, kus on olemas vajalikud ambulatoorse ravi ja diagnostiliste uuringute ja protseduuride ning taastusravi võimalused. Üksinda oma perearstipraksise piirkonnas töötav perearst ei tohiks olla eesmärk

omaette. Ma arvan, et näiteks Õismäe 9-korruselise maja 5. korrusel töötav perearst ei ole see kõige parem mõte. Õismäel võtab jalgsi polikliinikusse jõudmine aega maksimaalselt 20 minutit. Polikliinikus vajaks arendamist veel avahoolidus. Et polikliinikul ei ole kohta tervishoiureformis, võiksime- ja mitmel pool on seda juba tehtudki- polikliiniku "ristida" ümber näiteks "tervisekeskuseks" või "perearstikeskuseks". Nimi ju tegelikult töö sisu ei muuda.

Missuguses suunas peaks teie arvates kulgema tervishoiureform Eestis?

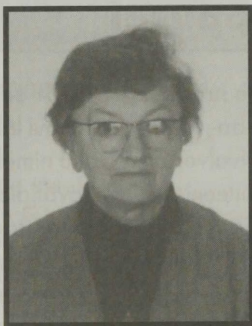
Et ravikindlustuse ressursid on piiratud, peaks tervishoiureformi käigus väga täpselt ja konkreetselt määratlema arstiabi mahu, mida on võimalik olemasoleva ravikindlustuse rahaga anda. Sellest lähtuvalt tuleb otsustada vajaminev majanduslik baas. Need arstiabi liigid, mida ei ole võimalik ravikindlustusrahaga tagada, anda turule vabaks. Samuti loodan, et areneb edasi perearstireform ja tööle asuvad tõelised perearstid. Kahjuks on sageli toimunud ainult sildi muutus, kuid töö sisu on jäänud endiseks. Loodan, et Tallinnas jätkub arukust mitte lõhkuda üldsegi mitte halvasti funktsioneerivaid polikliinikuid, vaid et perearstid asuksid neis tööle ühtse meeskonnana eriarstidega.

IN MEMORIAM

Lehte Rebane

Pärnu Haiglat on tabanud valus kaotus — 6. oktoobril 1999. aastal lahkus meie hulgast ootamatult kavaaegne siseosakonna juhataja, hea kolleeg Lehte Rebane. L. Rebane (sünd. Hoolma) sündis 13. jaanuaril 1934. aastal Viljandimaal talupidajate perekonna ainsa lapsena. Haridusteed alustas ta 1942. aastal Ülemõisa Algkoolis, keskkooli omandas Abja Keskkoolis. Kooliajal muutis L. Rebane eluplaane lastehalvatuse haigustumine. Haiguse tõttu tuli tal viibida küllaltki raskest seisundist Maarjamõisa Haigla Närvikliinikus, mida tol ajal juhatas prof. E. Raudam. See esimene kokkupuude arstide ja haigustega viis L. Rebane mõttele ka ise arstimise imet tundma õppida.

L. Rebane paranes lastehalvatusest imekombel täielikult. 1953.



aastal lõpetas ta keskkooli ja astus sama aasta sügisel Tartu Riikliku Ülikooli arstiteaduskonda. Tema õpetajateks olid sellised kuulsad professorid nagu E. Aunap, A. Valdes, E. Raudam, K. Kõrge jt. Üliõpilasena osales L. Rebane sisehaiguste ringi töös, prof. K. Kõrge juhendamisel valminud uurimus sai II Balti üliõpilaskon-verentsil auhinnalise koha. 1958. aastal võttis ta VI kursuse tudengina juba ise osa laste-halvatuse puhangu likvideerimisest Tartu Ülikooli Maarjamõisa Haigla lastehalvatuse osakonnaks profileeritud Põltsamaa Haiglas. Arstiteaduskonna lõpetas L. Rebane 1959. aastal kiitusega.

Alates 1. augustist 1959 asus L. Rebane tööle Pärnu Haiglas, mõne aasta oli ta jaoskonnaarst ja kohakaasluse korras Tammiste Invaliidide Kodu arst, seejärel oli alates 1963. aastast Pärnu Haigla

siseosakonna vanemordinaator. Alates 30. juulist 1979 kuni surmani töötas L. Rebane siseosakonna juhatajana. L. Rebane andis haigetele ja Pärnu Haiglale oma elust üle 40 aastat.

L. Rebasele oli väga iseloomulik pidev õppimine ja enesetäiendamine, aastail 1967—1968 täiendas ta end gastroenteroloogia erialal Moskva Arstide Täiendusinstituudis, 1973. aastal Kiievi Arstide Täiendusinstituudis ja aastatel 1982 ning 1987 Tartu Ülikooli Arstiteaduskonna Täienduskeskuses. 1971. aastal sai L. Rebane teise, 1973. aastal esimese ning 1987. aastal kõrgema kategooria terapeudiks.

L. Rebast on läbi aegade iseloomustatud kui spetsialisti, kellel olid juba esimestest tööleasumise päevadest peale välja kujunenud kõik need omadused, mida iga inimese ja spetsialisti juures kõrgelt hinnatakse: töökus ja tööarmatus, edasipüüdlikkus, suur nõudlikkus enese suhtes ning järjekindlus oma tööalase, üldharidusliku ja kultuurilise silmaringi avardamisel.

L. Rebane oli üldtunnustatud autoriteet ja konsultant sisehaiguste erialal nii Pärnumaal kui ka kogu Eestis. Tema juhendamisel on kujunenud kogu praegune sisearstide kaader Pärnu linnas ja maakonnas. Tal olid nii laialdased teoreetilised teadmised kui ka head praktilised oskused kliinilises tegevuses.

L. Rebane võitis 1967. aastal rahvasaadikuna osa Pärnu RSN X koosseisu tööst ning oli aastaid selle alalise tervishoiukomisjoni liige. Alates 1986. aastast oli ta Pärnu maakonna peaterapeut, 1991. aastast kuni surmani Pärnu Maavalitsuse sisehaiguste nõunik. Eriti pingeline oli tervishoiu ümberkorraldamine viimastel aastatel: ambulatoorse ja statsionaarse eriarstiabisüsteemi loomine Pärnus; perearstisüsteemi kujunemise soodustamine ja eraldumine eriarstibist. L. Rebase osalemisel Pärnumaal läbi viidud tervishoiu korramise protsess on kogu Eesti ulatuses siiani pretsedenditu ning sellele hinnangu andmine võtab veel aega.

Palju aastaid võttis L. Rebane osa arstide seltside tegevusest. 1964. aastast alates oli ta Pärnu Arstide Seltsi teraapiasektsiooni liige, aastail 1979—1991 viimastest eraldunud Pärnu Sisearstide Seltsi esimees, järgnevatel aastail seltsi juhatuse liige. Aastail 1980—1987, s.o. kogu eksisteerimise aja vältel, oli L. Rebane Pärnu Meditsiiniseltside Nõukogu esimees ja korraldas iga-aastasi seltside konverentse üldhuvitavatel teemadel. Aastail 1981—1995 oli ta Eesti Terapeutide (Sisearstide) Seltsi juhatuse liige, järgnevatel aastail revisjonikomisjoni liige. Ta oli ka Vabariikliku Gastroenteroloogia Seltsi asutajaliige ja pikka aega selle töös aktiivselt osaleja.

Oma pika ja viljaka karjääri jooksul jõudis L. Rebane olla veel ühingu "Teadus" haigla algorganisatsiooni juhatuse liige, 1986. aastast ajakirja "Nõukogude Eesti Tervishoid" toimetuse nõukogu liige, Pärnu Haigla ametiühingukomitee liige ja aktivist. Ta on avaldanud teadusartikleid ajakirjas "Eesti Arst" ja hulgaliselt populaarteaduslikke artikleid kohalikus ajalehes. 1989. aastal avaldati tema trükis "Toidutaimede raviomadusi", mis ilmus nii eesti kui ka vene keeles.

L. Rebane oli rahvusvahelise Zonta klubi liige, Zonta Pärnu klubi president ja *past-president*. Klubi kohalikuks töösunaks on olnud noore ema toetamine eesti rahva iibe huvides. Oma küllaltki pingelise ja rohkesti aega nõudva kutsetöö kõrvalt leidis ta aega ka oma tütre ja poja jaoks, oli neile hoolitsevaks emaks, kasvatajaks ja sõbraks. Vabal ajal olid L. Rebase meelishobideks aiandus ja käsitöö.

Lehte Rebasel jäid teostamata paljud unistused, lõpetamata käimasolevad tööd. Suur on kaotus Pärnu Haiglale ja Pärnumaa haigetele. Raske on täita järelejäänud tühikut Pärnu sisemeditsiini.

Oma elutööga pälvis Lehte Rebane kolleegide ja patsientide sügavaima lugupidamise. Mälestus suurest arstist jääb kauaks meie südameisse.

Sügavas leinas Pärnu Haigla Pärnu Sisearstide Selts

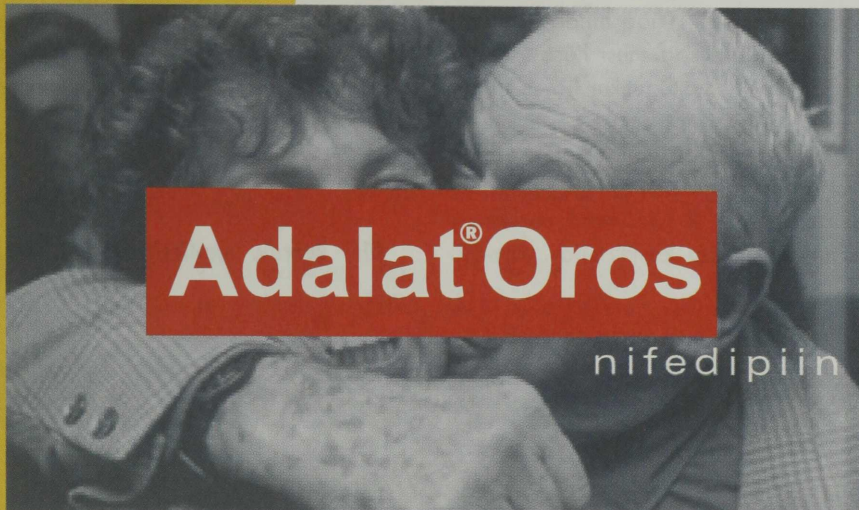
Eesti õhuväe meedikud rahvusvahelisel õppusel



Taasiseseisvunud Eesti riigi sõjaväeline struktuur Kaitsejõud koosneb kolmest väeliigist: maa-, mere- ja õhuväest. Igas väeliigis, samuti ka piirivalves on olemas lahutamatu koostisosana meditsiiniteenistus, mille koosseisu kuuluvad kaitseväe arstid ja velskrid. Väeliigi meditsiiniteenistus arvestab oma väeliigi eripära. Teenistust juhivad ja koordineerivad Kaitsejõudude Peastaabi meditsiini osakond ja Kaitseministeeriumi tervishoiuosakond. Rahuajal toimub vägedes pidev ja reeglipärane väljaõpe, mille käigus korraldatakse õppusi. Õppused võivad olla kas väeosa või kõrgemal tasandil, kõrgeima vastutuse ja pingega on rahvusvahelised õppused.

25. septembrist 1. oktoobrini 1999 toimus Krakovi lähedal NATO ja partnerriikide (partnerlus rahu nimel – PFP) ühisõppus *Cooperative Bear-99*, osavõtjaid oli 18 riigist. Õppuste eesmärgiks oli humanitaarabi toomine ja haigete aeromeditsiiniline evakatsioon (AE) ülejutuse piirkonnast. Eestit esindas üheksaliikmeline meeskond, kelle koosseisus oli kaks arsti – doktorid Arkadi Michelson ja Jüri Verrev – ning kaks Lennubaasi velskrit – Nadežda Dumanskaja ja Raili Rohilaan. Avamispäeval sai tutvuda kõikide lennukite, nende meeskondade ja meditsiinilise varustusega. Oma lennuki AN-2, mis on ehitatud kuue haige

Kas
teate
nende hea tuju
saladust?



- 1 Ühekordse ööpäevase annusega saadakse kumuleerumisohuta toime, mis kestab kuni 36 tundi.¹⁾
- 2 Ravi vähendab märkimisväärselt vasaku vatsakese massiindeksit (LVMI).²⁾
- 3 Vasaku vatsakese hüpertroofia regressioon saavutatakse süstoolset funktsiooni halvendamata.³⁾

Tootja: Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Saksamaa

INN: Nifedipinum

Ravimvorm ja toimeaine sisaldus:

Adalat® Oros 20, 30, ja 60 mg retardtabletid N28 ja N98

Näidustused: Hüpertooniatõbi.

Stabiilne stenokardia.

Adalat® Oros on retseptiravim.



Lisainfo: Pharmaca Estica'st ja Bayer'i esindajalt:
Betooni 9, Tartu 51014
tel: 27 307 802, GSM 250 35 991, fax: 27 307 802

Bayer 

1) Zanchetti A et al. J of Hypertens, 1994, 12 (suppl 5): S23-S27.
2) Phillips RA et al. J Cardiovasc Pharmacol 1992, 19 (Suppl 2): S28-S34.
3) Habib GB, Mann DL, Zoghbi WA. Am Heart J 1994, 128-2: 333-343.

transportimiseks, komplekteerisime meditsiinilise varustusega vastavalt STANAG-ile ehk NATO standardile. Kokku oli meil kaks lennupäeva, iga kord võtsime pardale kolm "haiget" poola sõdurit. Lend kestis mägise maastiku kohal kaks tundi ja seitseteist minutit. Enne "haigete" pealelaadimist määrasime haigete äraviimise järjekorra vastavalt nende haiguse raskusele. Saatedokumentatsioon ja suhtlemine oli ingliskeelne. Tööd hindasid Taani vaatlejad, kellel on sel alal kogemusi. Pärast õppusi lendasid nad Bosniasse oma tegelikult haige sõduri järele.

Meie eesmärgiks oli patsientide toimetamine välihospidalist tagala kõrgema etapi haiglasse. Nii lendurid kui ka meedikud said häid kogemusi koostöös paljurahvuselises keskkonnas, õppisid

tundma oma töö tugevaid ja nõrku kohti. Meil kõigil oli hea meel, et Eesti õhuväe lennuk sooritas esmakordselt oma meeskonnaga 28. septembril 1999 välismaal aeromeditsiinilist evakuitsiooni. Piloodid Mati Sikk ja Kaupo Toodu toimetasid meid meisterlikult võõrsile ja koju tagasi.

Praegu tegelevad Eestis päästeoperatsiooni-dega maa ja mere kohal Piirivalve Lennusalga töötajad. Katastroofide puhul maa kohal tasub mõelda lennusalga ja õhuväe võimaluste koondamisele haigete edaspidise evakueerimise eesmärgil.

Jüri Verrev, meditsiinirühma ülem

Foto 1. Eesti meedikud Krakovi lennuväljal.



Foto 2. Esimene lend. Vasakul lamab "haige", keskel Jüri Verrev, istuvad Taani vaatlejad.





EAL Teataja ilmumise lõppemisega ei kao Arstide Liidu infokanal trükisõnas, vaid selleks on nüüdsest *Eesti Arst*, kuid 21. sajand nõuab operatiivsust. Seetõttu palume sagedamini külastada meie kodulehekülge, mis asub internetis aadressil www.arstideliit.ee. Sealt leiate mitmekülgset teavet ja uudiseid Arstide Liidust.

Veebileheküljel on ka link pealkirjaga *Meditsiiniürituste kalender*, mis täieneb pidevalt sedamööda, kuidas korraldajad meile teavet saadavad. Siinkohal ka palve erialaseltside ja teistele arstide kooolitus- või seltsieluürituste organiseerijaile: kasutage võimalust tasuta info levitamiseks internetis ja saatke andmed ürituse nimetuse, toimumisaja ja -koha ning korraldajate kohta EAL-i (tel./faks 27 430 029, e-mail: eal@arstideliit.ee).

Kui soovite, et teade ilmuks ka ajakirjas "Eesti Arst", saatke sellekohane tekst ajakirja toimetusse (Pepleri 32, 51010 Tartu, tel./faks 27 427 825, e-mail: eestiarst@arstideliit.ee).

Eesti Arstide Liidu teadaanne



24.märtsil 2000. a toimub Paide Kultuurikeskuses Eesti Sisearstide Seltsi seminar-nõupidamine. Ravimifirmade näitus algab kl. 10.00, loengud kl. 11.00 - 13.00, ettekanded kl. 14.00 - 15.30. Registreerimisest ja osavõtutasust teatatakse täiendavalt.

ESAS juhatus.



MTÜ Rakvere Haigla võtab tööle:

- günekoloogi
- liikumisravi spetsialisti (kõrgharidusega)
- meditsiiniõe

**Info tel. 232 29 029 või
232 29 010**

Eesti Arst on interdistsiplinaarne teaduslik meditsiiniajakiri, mille eesmärgiks on kaasa aidata arstide kvalifikatsiooni tõstmisele ja silmaringi avardamisele. Ajakiri võimaldab arstidel publitseerida oma teadustöö tulemusi, tutvustada kaasaegseid diagnostika- ja ravimeetodeid ning käsitleda mitmesuguseid muud meditsiinilisi ja tervishoiukorralduslikke probleeme.

Ajakiri avaldab originaalseid teaduslike tööde tulemusi, ülevaateartikleid, referatiivseid ülevaateid erinevatest erialaajakirjadest, kasuistiliste haigusjuhtude kirjeldusi ja muud informatsiooni.

Käskkirjad esitatakse trükituna 2-s eksemplaris, reavahega 2 intervalli ning arvutikehtal, kasutades tekstiredaktorit WORD. Leheküljed peavad olema nummerdatud.

Artikli maht (kaasa arvatud kirjanduse loetelu):

- ülevaateartikkel mitte üle 10 lehekülje,
- teaduslik töö mitte üle 6-7 lehekülje,
- haigusjuhu kirjeldus 1-2 lehekülje.

Käskiri peab olema keeleliselt korrektne, terminid, lühendid, mõõtühikud, valemid, tsitaadid, nimed, initialsid kontrollitud.

Tiitelleht:

- pealkiri.
- autorite ees- ja perekonnanimi, asutus(ed).
- 3-5 võtmesõna
- ingliskeelne lühikokkuvõte (kuni 250 sõna)
- korrespondentide autori nimi, aadress, elektronposti aadress,

töökoha ja kodune telefon, faksinumber.

Artikkel koosneb järgmistest pealkirjastatud osadest:

- sissejuhatus ja töö eesmärk
- uurimismaterjal ja -meetodid
- tulemused
- arutelu
- kokkuvõte ja järeldused
- kirjanduse loetelu (ülevaate puhul kuni 30 nimetust, teadusliku

artikli puhul mitte üle 10 nimetuse).

Tabelid, joonised ja fotod esitatakse must-valgelt, valgel taustal ja eraldi lehel, järjestatuna numbriliselt ja varustatud pealkirjaga või selgitava tekstiga. Foto tagaküljele märkida selle järjekorranumber, autori nimi ja ülemine serv.

Kirjanduse loetelu esitatakse Vancouveri stiilis, tekstis esinemise järjekorras, kusjuures venekeelsed kirjandusallikad translitereeritakse ladina tähtedega.

• Roomatutel märgitakse autori perekonnanimi, initialsid, pealkiri, väljaandmise koht ja ilmumise aasta.

• Kogumike puhul märgitakse peatüki autori perekonnanimi, initialsid, peatüki pealkiri, kogumiku pealkiri, toimetajate nimed, väljaandmise koht, ilmumise aasta ja peatüki algus- ja lõppnumbrid.

• Ajakirjade puhul tuuakse kuni kuue esimese autori perekonnanimed ja initialsid, artikli pealkiri, ajakirja nimetus lühendatult vastavalt Index Medicus'e süsteemile, ilmumisaasta, köide, anne või number, artikli lehekülgede algus- ja lõppnumbrid.

Tekstis märkida kirjanduse viited sulgudes olevate araabia numbritega. Tsiteerimise näidised:

1) Hynd GW, Grant Willis W. Pediatric neuropsychology. Tokyo: Grund & Stratton; 1988.

2) Gersham GE. Rehabilitation of the stroke survivor. In: Barnett HJN, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. Stroke: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1992:1189-201.

3) Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov RS, et al. Childhood leukemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br J Cancer 1996;73:1006-12.

Käskiri varustada autorite allkirjadega. Teadusliku töö käskkirja viseerib teaduslik juhendaja. Lubamatu on esitada toimetusse töid, mis on muudes väljaannetes või monograafia osadena juba trükitud.

Toimetuse ei tagasta fotosid, jooniseid ning avaldamisele tulevate artiklite käskkirju.

Ajakirjas avaldatavad artiklid kuuluvad eelretsenseerimisele. Kaastööd saata toimetuse aadressil:

Eesti Arst.

Pepleri 32

51010

Tartu

Või

Kuulo Kutsar

Postkast 2285

13502, Tallinn

Fax 26567702

Kontaktivõimalus:

eestiarst@arstideliit.ee

Telefon 27 427 825

Eesti Arst ilmub 12 korda aastas. Tellimusi on võimalik vormistada ajakirja toimetuses.

Peatoimetaja

Väino Sinisalu

Toimetuskolleegium

Andres Ellamaa, Vello Ilmoja, Ain-Elmar Kaasik, Margus Lember, Eero Vasar

Väljaandja Eesti Arsti OÜ

Toimetuse aadress

Eesti Arst

Pepleri 32

Tartu 51010

Telefon 27 427 825

Elektronpost: eestiarst@arstideliit.ee

Kujundus: JOON STUDIO, joon@eol.ee

ETPV TRÜKIKOJA AS

Hermanni 1 10121 TALLINN ESTONIA

KUIDAS SA SAAD AIDATA ÜLEKAALULIST HÜPERTOONIKUT?

GOPTENI EELISED

- Ainult 1 kapsel päevas –
mugav patsiendile
- Hea kontroll vererõhu üle –
kindel toime 24 tundi^{1,3}
- Kõrge lipofiilsus –
efektiivne ülekaalulistel^{1,4,5}
- Ohutus tagatud kõrgeima
maksimaalse ja minimaalse
toime suhtarvu tõttu^{2,8}
- Madal akumulatsiooni risk –
eritub nii maksa kui
ka neerude kaudu^{6,7}

Täpsem informatsioon
Pharmaca Esticas

Müügiloa hoidja Eestis:
MediNet International Ltd, Soome
Tallinnas tel 627 5191, faks 644 3575

 **MediNet**
INTERNATIONAL LTD



Gopten[®]
trandolapril, Knoll

BASF Pharma



Kirjandus:

- 1 Pauly N. C, Safar M. E. Journal Cardiovascular Pharmacology 1994 ; 23 (Suppl. 4): S 73 - S 76
- 2 Gaillard C. A., de Leeuw P. W. American Heart Journal 1993; 125: 1542 - 1546
- 3 Cesarone M. R. et al. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1994; 23 (Suppl. 4): S65 - S72
- 4 Brunner H. R. et al. American Journal Cardiology 1992; 70: 27D - 34D
- 5 Chevillard C. et al. Journal Cardiovascular Pharmacology 1994; 23 (Suppl. 4): S11 - S15
- 6 Sica D. A. Journal Cardiovascular Pharmacology 1992; 20 (Suppl. 10): S13 - S20
- 7 Adapted from Bevan E. G. et al. British Journal Pharmacology 1992; 33: 237P
- 8 Zannad F. Drugs 1993; 46 (Suppl. 2): 172 - 182



Ü K S K A P S E L  Ü K S K O R D Ö Ö P Ä E V A S

1/2000

B

1875

NYCOFLOX 262485

Fluoxetinum

Näed jälle lilli

Fluoksetiin:

- tuntud ja hinnatud uue põlvkonna antidepressant
- mugav kasutada
- hästi talutav
- ei põhjusta kehakaalu suurenemist
- ei potentseeri alkoholi sedatiivset toimet

Nycoflox – Nycomedi fluoksetiin

Näidustused:

- depressioon
- buliimia
- obsessiiv-kompulsiivne häire

Pakend:

20 mg kapslid, 30 tk ja
100 tk blisterpakendis

*Näed jälle lilli*

NYCOMED