

YU ISSN 0350-6843

PNEUMON

Raniji naziv:

»SAOPŠTENJA INSTITUTA ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU«,
Sremska Kamenica — Novi Sad
ČASOPIS ZA PULMOLOGIJU I SRODNE BOLESTI

»COMMUNICATIONS OF THE INSTITUTE OF LUNG DISEASES
AND TUBERCULOSIS«, Sremska Kamenica — Novi Sad
PERIODICAL OF CHEST DISEASES AND RELATED DOMAINS

VOLUMEN: 31

VOLUME: 31

BROJ:

NUMBER:

1-2

JANUAR —
SEPTEMBAR

JANUARY —
SEPTEMBER

1993.

PNEUMON, 1993; 31 (1—2)

IZDAVAČ:

PUBLISHED BY:

INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU,
Sremska Kamenica, SR Jugoslavija

THE INSTITUTE OF LUNG DISEASES AND TUBERCULOSIS,
Sremska Kamenica, FR Yugoslavia

OSNIVAČ I PRVI GLAVNI UREDNIK:

FOUNDER AND THE FIRST EDITOR IN CHIEF:

Akad. prof, dr STEVAN GOLDMAN

GLAVNI I

ODGOVORNI UREDNIK:

EDITOR IN CHIEF:

ĐORĐE TABORI (Sremska Kamenica)

ZAMENICI GLAVNOG UREDNIKA:

DEPUTY EDITORS:

RUŽICA BELJANSKI-ČONKIĆ (Sremska Kamenica),
SLOBODAN PAVLOVIĆ (Sremska Kamenica)

TEHNIČKI UREDNIK:

TECHNICAL EDITOR:

RUŽICA BELJANSKI-ČONKIĆ (Sremska Kamenica)

UREĐIVAČKI KOLEGLJUM:

EDITORIAL STAFF:

ŽIVKA ERI (Sremska Kamenica), ĐORĐE POVAŽAN (Sremska Kamenica), NADA ŽAFRAN (Sremska Kamenica), NEVENA SEČEN (Sremska Kamenica), VESNA KURUC (Sremska Kamenica), ŽITA MAJOR-ZORIČIĆ (Sremska Kamenica), BRANISLAV PERIN (Sremska Kamenica).

REDAKCIONI ODBOR:

EDITORIAL BOARD:

NINOSLAV RADOVANOVIĆ (Sremska Kamenica), OLGA DURIĆ (Beograd), DRAGAN ĐORĐEVIĆ (Niš), VUKAŠIN DANGUBIĆ (Beograd), MIOMIR MAKSIMOVIĆ (Nikšić), DOBRIVOJE ZECEVIĆ (Sremska Kamenica), TOMISLAV ĐUKIC (Priština), VESNA BOŠNJAK-PETROVIĆ (Beograd), BRANISLAV ĐURIĆ (Sremska Kamenica), TAMARA ŽIKIĆ (Sremska Kamenica), DUŠAN POPOVAC (Beograd).

TEHNIČKI SARADNIK:

TECHNICAL ASSOCIATE:

BRANISLAVA VUJAKLIJA (Sremska Kamenica)

SEKRETAR

REDAKCIJE I KOREKTOR:

EDITORIAL

SECRETARY AND PROOFREADER:

JASENKA CIGIĆ (Sremska Kamenica)

ADRESA UREDNIŠTVA:

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:

INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU
21204 Sremska Kamenica, Yugoslavia
Tel.: (021) 27-077; Fax: (021) 27-960

ŠTAMPA:

PRINTED BY:

INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU,
Zavod za rehabilitaciju, Sremska Kamenica

TIRAŽ:

COPY PRINTING:

300 primeraka

U finansiranju ovog broja časopisa učestvovala firma »BOEHRINGER INGELHEIM«, Predstavništvo za Jugoslaviju, Beograd, Ljube Stojanovića 15.

SADRŽAJ-CONTENTS

N

ORIGINALNI RADovi — ORIGINAL WORKS

- Branislav Perin, Živka Eri, Nevena Sečen, Milan Antić, Tamara Žikić, Nebojša Vitorović: Preživljavanje bolesnika sa karcinomom bronha i sekvelarnim tuberkuloznim promena na plućima — Survival of patients with bronchogenic carcinoma and fibrotic tuberculous pulmonary lesions — — — — — 5
- Danica Obradović, Nikola Aleksić, Marija Mihalj, Alekandar Zamurović: Histoenzimološke promene mišićnih ćelija srca belog pacova izloženog hipoksiji — Histoenzymological changes in the cardiac muscle of the white rat exposed to hypoxia — — — — — 9
- Borislava Lovodić-Sivčev, Anka Vukelić: Nalaženje mikobakterija u urinu u periodu 1971—1991. — Presence of mycobacteria in urine samples between 1971—1991 — — — — — 13
- Borisa Vuković, Zorica Šeguljev, Predrag Lazarević: Epidemiološke karakteristike HIV infekcije u Jugoslaviji — Epidemiological characteristics of HIV infection in Yugoslavia — — — — — 25
- Borislava Lovodić-Sivčev, Milica Martinov-Krčo, Neveka Guša, Anka Vukelić: Upoređivanje bakterioloških nalaza kod bolesnika, obolelih 1987. i 1992. godine — Results of bacteriological investigations in patients with pneumonia, treated in 1987. and in 1992. — A comparative study — — — — — 29
- Bratislava Milenković, Vesna Bošnjak-Petrović, Slavica Žižić-Borjanović: Klinička i mikrobiološka svojstva bronhopulmonalnih infekcija uzrokovanih *Branhamella Catarrhalis* — Clinical and microbiological features of bronchopulmonary infections due to *Branhamella Catarrhalis* — — — — — 37
- Ružica Beljanski-Čonkić, Vesna Kuruc, Slobodan Pavlović, Jožef Hancko: Promena debljine dijafragme u toku respiracijskog ciklusa, merena ultrazvukom — Changes of the diaphragm thickness during the respiratory cycle, measured by ultrasound technique — — — — — 43
- Tinka Labrović, Branislav Perin, Nebojša Vitorović, Vesna Kuruc, Jadranka Stoilković: Elektrokardiogram u bolesnika s emfizemom pluća — Electrocardiogram of patients with pulmonary emphysema — — — — — 49
- Slavica Obradović-Anđelić: Ispitivanje mukocilijarnog klirensa i njegova klinička primena — Mucoiliary clearance examination and its application for clinical purposes — — — — — 53
- Ružica Beljanski-Čonkić, Vesna Kuruc, Biljana Predolac: Neurogena inflamacija i značaj biostimulacije — The role of biostimulation in neurogenic inflammations — — — — — 61
- OPŠTI PREGLED — GENERAL REVIEWS
- Branislav Đurić, Đorđe Považan, Zora Pavlović-Popović, Mirna Đurić: Imunopatogeneza pneumonija — Immunopathogenesis of pneumonia — — — — — 65
- Zdravko Kosjerina, Vesna Kosjerina: Imunopatogeneza egzogenog alergijskog bronhoalveolitisa — Immunopathogenesis of extrinsic allergic bronchiol-alveolitis — — — — — 69
- Zdravko Kosjerina, Vesna Kosjerina: Patogeneza sarkoidoze — Pathogenesis of sarcoidosis — — — — — 73

Šša Lučić, Danko Živković, Olivera Bojović: Empirijska primena ceftriaksona u infekcijama donjih disajnih puteva — Empiric use of Ceftriaxone in lower respiratory tract infections — — — — —

Darinka Gvero, Biljana Bogdanov: Antikoagulantna, fibrinolitička i anti agregaciona terapija — Anticoagulative, fibrinolytic and antiaggregational therapy

Jelena Zdravković, Milka Avramov-Ivić, Miloš Tucaković, Vesna Čemerkić:
Prilog identifikaciji stranog tela u bronhu elektrohemijskom reakcijom – Prikaz
slučaja — Application of electrochemical analysis for identification of a foreign
body extracted from a bronchus — A case report — — — — — — — — — —

Nevenka Guša, Nada Draganić, Milan Antičić: Stafilocok, kao uzročnik bakterijemije i endokarditisa — Prikaz dva slučaja — Bacteremia and endocarditis caused by staphylococcus aureus — Two case report — — — — —

Slobodan Pavlović, Vesna Kuruc: Savremena shvatanja u svetu o BCG vak-

Gaja Pozojević, Ljubica Adamov, Milica Dautović: Izbor referentnih vrednosti za transfer faktor i koeficijent difuzije pluća — Selection of reference values for transfer factor and coefficient of diffusion of the lungs — — — — —

Olga Najić: Mogućnost dijagnoze i lečenja angine pectoris u Zdravstvenom centru Subotica — Diagnosis and treatment of angina pectoris at the Hospital in Subotica —

UPUTSTVO AUTORIMA — PREPARATION OF THE MANUSCRIPTS — — —

115

MEDICINSKI FAKULTET, NOVI SAD
INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU, SREMSKA KAMENICA

PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA SA KARCINOMOM BRONHA I SEKVELARNIM TUBERKULOZNIM PROMENAMA NA PLUĆIMA

SURVIVAL OF PATIENTS WITH BRONCHOGENIC CARCINOMA AND FIBROTIC TUBERCULOUS PULMONARY LESIONS

Branislav Perin*, Živka Eri,
Nevena Sečen, Milan Antić, Tamara Žikić, Nebojša Vitorović**

Sažetak

Incidenca tuberkuloze pluća u poslednjih nekoliko godina u Vojvodini stagnira, dok incidenca karcinoma bronha, malignog oboljenja sa najvećom smrtnošću, raste. Udruženost ove dve bolesti može dovesti do otežanog postavljanja dijagnoze. Sekvelarne tuberkulozne promene mogu predstavljati predilekciono mesto za razvoj tzv. karcinoma u ožiljku. U ovom radu su analizirani podaci bolesnika sa karcinomom bronha lečenih u Institutu za plućne bolesti i TBC u Sremskoj Kamenici. Upoređeno je vreme preživljavanja bolesnika sa karcinomom bronha i tuberkuloznim promenama u plućima (sekvelarne ili aktivne), sa vremenom preživljavanja bolesnika sa karcinomom bronha koji nisu imali tuberkulozne promene u plućima. Takođe su poređeni i drugi parametri.

Ključne reči: karcinom bronha, tuberkuloza pluća, vreme preživljavanja.

Summary

The incidence of pulmonary tuberculosis in Vojvodina is in stagnation in the last few years while the incidence of bronchogenic carcinoma, a malignant disease with the highest mortality, is increasing. Coexistence of these two diseases may sometimes cause difficulties in a diagnostic procedure. A tuberculous fibrotic lesion may be a place where scar cancer can develop. Patients with bronchogenic carcinoma treated at the Institute of Pulmonary Diseases and TB in Sremska Kamenica are analyzed in this paper. Survival period of patients with bronchogenic carcinoma associated with pulmonary tuberculosis (sequelary or active) is correlated to that patients with bronchogenic carcinoma with no tuberculosis. Some other data are also analyzed.

Key words: bronchogenic carcinoma, pulmonary tuberculosis, survival.

* Dr med. univ. mr sci med. Branislav Perin, lekar specijalista pneumoftiziolog, šef odseka bronho-
loškog odeljenja Instituta za plućne bolesti i Tbc. Sremska Kamenica, asistent Medicinskog fakulteta
Novi Sad

** Dr Nebojša Vitorović, načelnik Dokumentaciono kompjuterskog centra Klinike za kardiovaskularnu
hirurgiju, Sremska Kamenica

Uvod

Karcinom bronha spada u vodeće zdravstvene probleme u većini zemalja sveta. Broj bolesnika sa karcinomom bronha neprekidno raste, dok je mortalitet i dalje veoma visok. On je najčešće maligno oboljenje kod muškaraca, a kao uzrok smrti je na prvom mestu i kod muškaraca, a u skorije vreme i kod žena. Pre-

ma podacima Registra za rak Vojvodine, u Vojvodini je u toku 1989. godine od karcinoma bronha obolelo 828 ljudi (715 muškaraca i 113 žena), a umrlo 1020 (843 muškog i 177 ženskog pola). Kako je u toku 1989. godine od malignih bolesti umrlo ukupno 4283 ljudi (2466 muškog i 1817 ženskog pola), znači da je od karcinoma bronha umrlo 23,8% (34,2% muškaraca i 9,7 žena).

Tuberkuloza pluća je u nekim razvijenim zemljama na putu da bude potpuno eradicirana, mada u velikom delu ostatka sveta, u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama, i dalje predstavlja veliki, a u pojedinim zemljama i vodeći zdravstveni problem. U Vojvodini u poslednjih nekoliko godina incidenca tuberkuloze ima trend stagnacije, što sa svoje strane predstavlja određeni epidemiološki problem.

Imajući na umu da se karcinom bronha kao bolest sa epidemiološkim značajem razbuktavao tek u ovom veku, sa pravom se može postaviti da tehnološko-industrijski, odnosno civilizacijski razvoj igra bitnu ulogu u njegovom nastanku. Za mnoge egzogene i endogene faktore se smatra da mogu biti okidač procesa koji vodi ka nastanku maligne bolesti, zbog čega su nazvani faktori rizika. Epidemiološkim i eksperimentalnim radovima pronađene su brojne materije koje se svrstavaju u grupu kancerogenih materija, kao i u grupu kokancerogenih i mutagenih noksii. U okviru proučavanja endogenih faktora rizika značajan doprinos je dao razvoj molekularne biologije i genetike. Ove naučne discipline su omogućile sagledavanje karcinoma na molekularnom nivou, što je dovelo do novih saznanja i shvatanja o nastanku ove bolesti. Smatra se da su promene u genetskom materijalu esencijalni faktori u nastanku karcinoma.

Jedan od faktora rizika, koji se ubraja u endogene faktore, su promene na plućima koje nastaju usled hroničnih inflamatornih i hroničnih fibrozirajućih promena, jednom rečju, sekvelarne plućne promene. Poznat je tzv. »karcinom u ožiljku«, a ožiljak nastaje i kao posledica specifičnih, tuberkuloznih promena na plućima. Na osnovu toga se može zaključiti da sekvelarne tuberkulozne promene, kao i sama tuberkuloza pluća, mogu predstavljati određen faktor rizika u nastanku karcinoma bronha.

Specifične tuberkulozne lezije na plućima, u okviru svoje kliničke slike, zatim Rdg i endoskopskog nalaza i drugih parametara, imaju značajno mesto u diferencijalnoj dijagnozi karcinoma bronha, odnosno predstavljaju faktor koji bitno utiče na pravovremeno postavljanje dijagnoze karcinoma bronha (1, 2, 3, 4, 5).

Osim faktora koji doprinose razvoju karcinoma bronha postoje i brojni faktori koji utiču na vreme preživljavanja. Ti faktori se nazivaju prognostičkim faktorima i u njih spadaju: performans status, gubitak telesne težine, proširenost oboljenja, tip karcinoma, određeni laboratorijski parametri itd.

Bolesnici i metod rada

U toku 1989. godine iz Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici otpušteno je 1769 bolesnika sa dijagnozom karcinoma bronha. Kako su zbog primene odgovarajuće terapije pojedini bolesnici hospitalizovani po nekoliko puta, stvaran broj bolesnika lečenih u toku 1989. godine je bio 988. U toku 1990. godine broj otpuštenih je bio 1802, a stvaran broj bolesnika 1120. Od toga je u 1989. godini bilo 57 bolesnika koji su otpušteni pod dijagnozom karcinoma bronha i tuberkuloze pluća, a u toku 1990. godine 40 bolesnika. Nakon prikupljanja relevantnih podataka, od ukupno 97 bolesnika sa dijagnozom karcinoma bronha i tuberkuloze pluća preostalo je 63 bolesnika koji su sačinjavali oglednu grupu. Odbačeni su slučajevi gde nije mogao biti utvrđen datum smrti ili poslednjeg pregleda, odnosno gde nije utvrđen tip karcinoma koji je po kliničkim, radiološkim i drugim pokazateljima bio očigledan (stanje bolesnika, odbijanje da se podvrgnu dijagnostičkim metodama itd.). U oglednoj grupi bolesnika su analizirani sledeći parametri: starost, pol, tip karcinoma, strana pluća zahvaćena karcinomom, aktivnost tuberkuloze, strana pluća zahvaćena tuberkuloznim procesom, vreme proteklo od lečenja tuberkuloze do postavljanja dijagnoze karcinoma bronha, datum postavljanja dijagnoze karcinoma bronha i datum smrti, odnosno poslednjeg pregleda. Metodom slučajnog izbora odabrano je 97 bolesnika koji su u pomenuto vreme lečeni u Institutu sa dijagnozom karcinoma bronha. Podaci su upotpunjeni u 82 slučaja, tako da su ti bolesnici sačinjavali kontrolnu grupu. Kod njih su analizirani isti parametri kao i u oglednoj grupi, sem parametara koji su se odnosili na tuberkulozu pluća.

Dobijeni podaci su statistički obrađeni delom programom EPI INFO ver. 5, delom programom STATGRAPHICS ver. 4.0 i BMDP, na personalnim kompjuterima.

Rezultati rada

Od ukupno 2108 bolesnika otpuštenih sa dijagnozom karcinoma bronha koji su obrađeni ovom studijom, njih 97 je imalo tuberkulozne promene u plućima (4,6%).

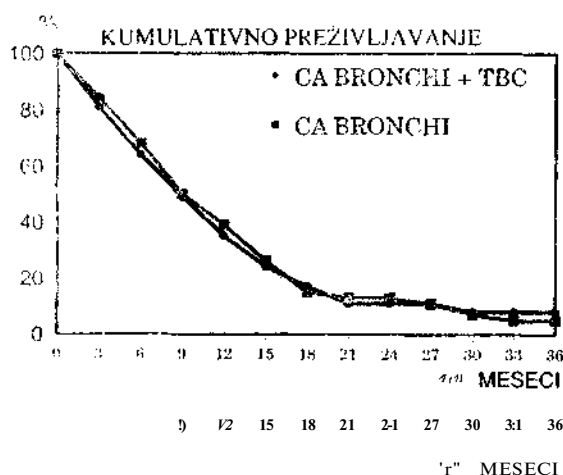
Prosečna starost bolesnika ogledne grupe bila je $62,7 \pm 7,2$ godine (muškarci $63 \pm 7,1$ a žene $60,6 \pm 8,8$), a kontrolne grupe $58,1 \pm 7,1$ (muškarci $58,4 \pm 7,1$ i žene $54,8 \pm 7,1$). Razlika među grupama je statistički značajna ($t=3,852$, $p<0,01$).

Polna distribucija je bila slična u obe grupe. U oglednoj grupi bilo je 56 muškaraca (88,9%) i 7 žena (11,1%), a u kontrolnoj 75 muškaraca (91,5%) i 7 žena (8,5%). Ova razlika nije statistički značajna ($p=0,62$).

U oglednoj grupi je bilo 37 bolesnika sa epidermoidnim karcinomom (58,7%), 16 bolesnika sa adenokarcinomom (25,4%) i 10 sa mikrocelularnim karcinomom (15,9%), a u kontrolnoj grupi 42 sa epidermoidnim (51,2%), 20 sa adenokarcinomom (24,4%) i 20 sa mikrocelularnim karcinomom (24,4%). Razlika u tipovima karcinoma nije statistički značajna ($p=0,44$).

I u jednoj i u drugoj grupi bilo je po 6 bolesnika koji su u vreme ispitivanja bili živi (cenzorisani bolesnici).

Prosečna dužina preživljavanja je bila u kontrolnoj grupi $11,3 \pm 9,7$ meseci, a u oglednoj grupi $10,4 \pm 8,4$ meseci računajući i cenzorisane bolesnike. Razlika u vremenu preživljavanja nije statistički značajna ($t=-0,601$, $p=0,54$). Mantel-Cox-ovom metodom poređenja kriva preživljavanja takođe nije nađena statistički značajna razlika ($p=0,886$) (dijagram 1).



Dijagram 1

Karcinom bronha se razvio sa iste strane pluća gde i sekvelarne tuberkulozne promene u 10 bolesnika, odnosno u 4 bolesnika sa aktivnom tuberkulozom, ukupno 14 (22,2%).

U oglednoj grupi bilo je ukupno 8 bolesnika sa aktivnim tuberkuloznim procesom (BK pozitivni u toku hospitalizacije ili unazad 1 godinu). Njihova dužina preživljavanja se nije razlikovala od dužine preživljavanja bolesnika sa sekvelarnim promenama, tako da su zajedno obrađeni.

Prosečno je proteklo $25,7 \pm 12,7$ godina (min. 5, max. 53) od preležanog tuberkuloznog procesa na plućima do momenta postavljanja dijagnoze karcinoma bronha.

Diskusija

Napred je navedeno da je u toku 1989. godine u Vojvodini od karcinoma bronha obolelo 828 ljudi. U isto vreme, u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici lečeno je 988 bolesnika. Diskrepanca između ova dva broja nije iznenađujuća, s obzirom da se u to vreme dijagnostikovao i lečio određen broj bolesnika sa teritorije BiH i Hrvatske. Slično je bilo i tokom 1990. godine.

Naši rezultati pokazuju da je 4,6% bolesnika sa dijagnozom karcinoma bronha imalo tuberkulozne promene u plućima. Autori koji su ispitivali udruženost ove dve bolesti nalaze različit procenat bolesnika sa tuberkuloznim lezijama među bolesnicima sa karcinomom bronha. Ispitivanjem na bolesnicima lečenim u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici 1974. godine nađeno je da je 2% bolesnika sa karcinomom bronha imalo tuberkulozne lezije (6). Skorijim istraživanjima u istoj ustanovi nađeno je 10,4% bolesnika sa sekvelarnim tuberkuloznim promenama u plućima među bolesnicima sa karcinomom bronha (7). Ispitivanje u sredini gde je incidenca i prevalenca tuberkuloze pluća veća nego u Vojvodini je pokazalo da 14% bolesnika sa karcinomom bronha ima tuberkulozne promene u plućima (8).

Studijom bolesnika sa karcinomom bronha lečenih radioterapijom u Novom Sadu u periodu 1967–1974. godine utvrđeno je da je najveći broj bolesnika bio u starosnoj grupi 61–65 godina (9). Skorijim istraživanjima bolesnika sa karcinomom bronha hospitalizovanih u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici utvrđena je prosečna starost od $57,5 \pm 8$ godina (10), odnosno 55 godina za muškarce i 56 godina za žene (7). Iz ovoga prozila da od karcinoma bronha sve više obolevaju ljudi u mladim starosnim grupama, tako da je prosečna starost pomešana u grupu 55–59 godina, u šta se uklapaju i naši rezultati. Rezultati ovog rada ukazuju da su bolesnici sa karcinomom bronha i tuberkuloznim (uglavnom sekvelarnim) promenama statistički signifikantno stariji od bolesnika sa karcinomom bronha.

Polna distribucija bolesnika sa karcinomom bronha je pre dvadesetak godina bila različita od današnje. Zastupljenost žena među obolelim od karcinoma bronha je bila znatno niža (6,5%) (9), da bi se poslednjih godina broj žena polako povećavao i dostigao vrednosti od 12,8% (7), pa čak i 19,5% (10). Naši rezultati se uklapaju u trend sve izraženijeg obolevanja žena od karcinoma bronha.

Distribucija tipa karcinoma u kontrolnoj grupi se uklapa u činjenicu da na mikrocelularud karcinom otpada oko 20–25% od svih karcinoma bronha. U oglednoj grupi je statistički nesignifikantno manji broj bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom, dok je veći broj bolesnika sa epidermoidnim karcinomom, mada se mogao očekivati porast adenokarcinoma koji se spominje u asocijaciji tuberkuloznih pramena i karcinoma bronha (11).

Vreme preživljavanja kontrolne grupe se poklapa sa prethodnim istraživanjem u istoj ustanovi (10), a velika standardna devijacija u našem istraživanju se može objasniti izrazitom heterogenošću grupa u pogledu stadijuma bolesti i tretmana, što se direktno reperkutuje na dužinu preživljavanja. Duže vreme preživljavanja kontrolne grupe od skoro mesec dana nije statistički značajno.

U pristupu analizi podataka vezanih za vreme preživljavanja kada se u obzir uzimaju i cenzorāsani bolesnici, značajni doprinos je dao Cox svojom metodom koja se naziva »Cox actuarial« ili »proportional hazards approach«. Ova metoda je široko prihvaćena kada se analizira preživljavanje sa aspekta različitih faktora koji imaju, ili mogu imati uticaja na preživljavanje (12). Poređenjem podataka ogledne i kontrolne grupe bolesnika ovom metodom, gde se pretpostavilo da prisustvo tuberkuloznih lezija u plućima u bolesnika sa karcinomom bronha može imati uticaja na preživljavanje istih, došlo se do rezultata da nema statistički značajne razlike u preživljavanju pomenute dve grupe bolesnika, odnosno da tuberkulozne lezije u plućima nisu faktor koji utiče na vreme preživljavanja bolesnika sa karcinomom bronha.

Karcinom bronha je bio sa iste strane pluća u približno petini ispitanih bolesnika. Kako obdukcije umrlih nisu rađene (svega nekoliko bolesnika je umrlo intrahospitalno), nije postojala mogućnost ispitivanja obdukciskih nalaza, te nije bilo uvida u patoanatomski nalaz tuberkuloznih promena u plućima koji bi se verovatno razlikovao od radiološkog, odnosno anamneznog. Kada je u pitanju asocijacija karcinoma bronha i tuberkuloze pluća, rezultati ovog rada potvrđuju ranije izneta mišljenja: 1) da tuberkuloza pluća može biti etiološki činilac u nastanku karcinoma bronha, 2) da se radi o koegzistenciji i uzajamnom uslovljavanju karcinoma bronha i tuberkuloze pluća i 3) da karcinom bronha može biti promotor u nastanku plućne tuberkuloze (11).

Zaključci

— Bolesnici sa karcinomom bronha koji imaju i tuberkulozne promene u plućima su statistički značajno stariji od bolesnika bez tuberkuloznih promena.

— Među bolesnicima koji imaju karcinom bronha udružen sa tuberkuloznim promenama u plućima više je zastupljen epidermoidni karcinom a manje mikrocelularni karcinom u odnosu na bolesnike sa karcinomom bronha bez tuberkuloznih promena, ali ova razlika nije statistički značajna.

— Tuberkulozne lezije ne predstavljaju faktor koji utiče na vreme preživljavanja bolesnika sa karcinomom bronha.

LITERATURA

1. Brande P, Van den, Lambrechts M, Tack J, Demedts M. Endobronchial tuberculosis mimicking lung cancer in elderly patients. *Resp. Med.* 1991, 85/2:107–109.
2. Barrios AV, Pacheco GA, Golpe GA, Romero GB, Nunez CN, Dominguez RS. Pseudotumoral bronchial tuberculosis. *An. Med. Inter.* 1990, 7:19–23.
3. Seddon DJ, Partridge MR. Carcinoma of the bronchus in young adults. *Br. J. Clin. Pract.* 1990, 44:24–25.
4. Smith LS, Schillaci RF, Sarlin RF. Endobronchial tuberculosis. Serial fiberoptic bronchoscopy and natural history. *Chest*, 1987, 91: 644–647.
5. He LX. Analysis of 65 tuberculosis cases diagnosed by fiberbronchoscopy. *Chung-Hua-Chieh-Ho-Ho-Hu-Hsi-Tsa-Chih*, 1991, 14:69–70.
6. Bognar I, Apro V. Tuberkuloza pluća i karcinom bronha. *Saopštenja*, 1974, 12/1–2:23–30.
7. Žikić T. Faktori rizika u nastanku karcinoma bronha. Doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, 1991.
8. Karabegović N, Petričević I, Mijatović M, Begović S, Považan Đ, Zafran N. Plućna tuberkuloza kod obolelih od primarnog karcinoma bronha. *Pluć. Bol.* 1989, 41:25–28.
9. Dedić M. Karcinom bronha i okruglaste senke. *Rendgenološka diferencijalna dijagnostika*. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, 1979, p. 52.
10. Zew MH. Analiza i sudbina pacijenata sa karcinomom bronha. Magistarski rad, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, 1991.
11. Eri Ž, Aleksić N, Pfau Đ, Cvejin B, Kosjerina Z. Morfologija sekundarnih promena tuberkuloze pluća. *Saopštenja*; 1985, 23/3–4: 115–118.
12. Cox DR. Regression models and life tables. *J. R. Statistical Soc. (Series B)*, 1972, 34:187.

Rad je primljen 16. 3. 1993. god.

HISTOENZIMOLOŠKE PROMENE MIŠIĆNIH ĆELIJA SRCA BELOG PACOVA IZLOŽENIH HIPOKSIJI

HISTOENZYMOMOLOGICAL CHANGES IN THE CARDIAC MUSCLE CELLS OF THE WHITE RAT EXPOSED TO HYPOXIA

Danica Obradović*,
Nikola Aleksić, Marija Mihalj, Aleksandar Zamurović

Sažetak

Autori su histoenzimološkom metodom ispitivali promene disfunkcije mišićnih ćelija srca kod laboratorijskog pacova soja Wistar, nastale zbog hipoksije. Životinje su tretirane hipoksijom koja je postizana u improvizovanoj baro-komori, sva kodnevno u toku 25 dana. Vreme ekspozicije je bilo 30–45 minuta. Analizirana je aktivnost laktat-dehidrogenaze u mišićnih ćelija srca životinja žrtvovanih odmah, nakon 24 časa i nakon 7 dana od poslednje ekspozicije. Hipoksični stres uzrokuje vakuolizaciju srčano-mišićnih vlakana subendokardijalnog sloja miokardijuma koja perzistira, ne smanjuje se u broju, intenzitetu i ekstenzitetu u sve tri grupe životinja, za razliku od enzimске aktivnosti laktat-dehidrogenaze koja je pojačana u životinja žrtvovanih nakon 24 časa od eksperimenta (II ogledna grupa), a uobičajena u životinja I i III ogledne grupe. Može se zaključiti da hipoksija izaziva ishemične promene u smislu vakuolizacije mišićnih ćelija koja ne iščezava a i iznato sporije nestaje, kao i pojačanu aktivnost laktat-dehidrogenaze u drugoj oglednoj grupi, što govori o narušenoj permeabilnosti citoplazmatske membrane koja je uzrokovana hipoksijom.

Ključne reci: hipoksija, srce, laktat-dehidrogenaza, pacov.

Summary

Applying histoenzymological methods, the authors have explored the changes caused by the hypoxia induced disfunction of cardiac muscle cells of the laboratory Wistar rats. The animals were exposed to hypoxia attained in an improvised baro-chamber, regularly throughout the course of 25 days, with the exposition time being 30–45 minutes. There was performed an analysis of lactat-dehydrogenase in cardiac muscle cells of animals sacrificed immediately, 24 hours and 7 days after the final exposition. The hypoxical stress elicited vacuolation in the cardiac muscle fibers of the subendocardial layer of the myocard which persisted and did not reduce its intensity and extensity in all the three groups of animals, in contrast to the enzymological activity of lactat-dehydrogenase which was more intensive in animals sacrificed 24 hours after the experiment (the second experimental group) and had the usual expected intensity in the animals of the first and third group. It might be concluded that hypoxia elicited a ischemical changes in the form of vacuolation of the muscle tissue which did not completely disappear, but faded away rather sloaly and by an enhanced activity of lactat-dehydrogenase in the second experimental group. All this speaks in favour of the impaired cytoplasmic membrane permeability, caused by hypoxia.

Key words: hypoxia, heart, lactat-dehydrogenase, rat.

* Prof, dr Danica Obradović, Medicinski fakultet, Zavod za anatomiju. Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Uvod

Klinička i patološka slika rane faze akutnog infarkta miokarda kod čoveka su i dalje u velikoj meri nepoznate. Podaci su od značaja, kako zato što se glavni znaci i simptomi infarkta miokarda javljaju u ishemičnom srčanom mišiću, tako i zato da bi se mogla formirati terapija koja bi se dosledno zasnivala na promenama u zahvaćenom srčanom mišiću. Podaci o mogućim promenama u ishemičnom mišiću izvedeni su na osnovu rezultata eksperimentalno prouzrokovanog ishemičnog oštećenja miokarda kod različitih životinja (1,2,3,4).

Rezultati eksperimentalnih radova izvide se na osnovu analize reakcije mišićnih ćelija oštećenog dela srca na neočekivani napad ishemije prouzrokovane okluzijom velikih glavnih grana koronarnih arterija, a u cilju sagledavanja spleta pramena unutar zahvaćenog područja srčanog mišića. Iz dosadašnjih istraživačkih radova, raznorodnih u pogledu vrste životinjskih modela (pas, mačka, kunić, pacov), vremenskog trajanja ishemije (akutna, tranzitorna ili permanentna), reverzibilnosti ili ireverzibilnosti promena ćelija zahvaćenog srčanog mišića, načina uzrokovanja ishemije (tromboza, ligatura, okluzija krvnih sudova), vrste stresogenih činilaca koji deluju na organizam — proizilazi uočljiv, zajednički koncept o nastanku akutnog infarkta miokarda, odnosno stav da on predstavlja žarište dinamičkih promena metabolizma, funkcije i sastava ćelije zahvaćenog područja srčanog mišića sve do momenta uklanjanja osnovnog uzroka i zalečenja oštećenog dela srčanog mišića (5, 6, 7, 8).

Maferd i saradnici (9) ističu da je hipoksija efikasan stresor koji unutar organizma izaziva kako specifične, tako i nespecifične reakcije. U našem istraživačkom radu smo, stoga, eksperimentalnu životinju u celini izložili hipoksiji sa pretpostavkom da će u organizmu doći do uključenja svih raspoloživih odbrambeno-kompenzatornih mehanizama koji vladaju u jednom odbrambenom sistemu, kao što je opšti adaptacioni sistem (10), koji će stimulisati povratak u prvobitno stanje. Cilj ovoga rada je da se histoenzimološkom metodom izvrši evaluacija moguće promene nastale unutar mišićnih ćelija srca belog pacova u normalnom i ishemičnom stanju.

Materijal i metode

Istraživanja su vršena na 18 polno zrelih pacova, soja Wistar, starosti 3 meseca. U ogleđnoj grupi je bilo 15, a kontrolnoj 3 životinje.

Eksperimentalni uslovi su postignuti u improvizovanoj baro-komori upotrebom staklenog zvana zapremine 8500 ccm i vodene pumpe. Pritisak u komori iznosio je 413 m-bara pri parcijalnom pritisku kiseonika od 84,66 m-bara, što odgovara uslovima koji vladaju na 7000 m nadmorske visine.

Ogledna grupa životinja je u toku 25 dana izlagana dejstvu kontinuirane hipoksije. Vreme ekspozicije je variralo od 40—60 minuta u jednoj ekspoziciji, zavisno od podnošenja eksperimentalnih uslova.

Životinje su žrtvovane dekapitacijom odmah nakon poslednje ekspozicije (I ogledna grupa), 24 časa nakon izlaganja (II ogledna grupa) i 7 dana nakon poslednje ekspozicije (III ogledna grupa); životinje kontrolne grupe su žrtvovane istovremeno sa odgovarajućim životinjama oglednih grupa.

Isečki za histoenzimološku analizu miokardnih ćelija su dobijeni uzdužnim presecanjem srca životinja ogledne i kontrolne grupe. Dobijeni uzorci su serijski sečeni u kriostatu (CAmerican Optical) na rezove debljine 6 mikrona.

Rezovi su inkubirani u inkubacionom medijumu oko 30 minuta na temperaturi od 37° C. Rezovi oprani u destilovanoj vodi fiksirani su u 10% formalinu u trajanju od 10 minuta. Nakon ponovnog ispiranja u destilovanoj vodi sprovedena je dehidratacija u 96% i 100% alkoholu. Kontrastiranje je postignuto kratkotrajnim potapanjem u xylol I i xylol II, a potom su rezovi montirani u Cădex-u (11).

Obojeni mikroskopski preparati su analizirani svetlosnim mikroskopom Orthomat-Leitz i fotografisani automatskom kamerom.

Rezultati

U preparatima životinja KONTROLNE GRUPE, bojenim metodom **hematoksilin-eozin**, u sva tri sloja srčanog mišića (subendokardijalnom, intermedijalnom i subepikardijalnom) zapažaju se srednje široka mišićna vlakna koja imaju očuvanu poprečnu prugavost, i centralno položeno euhromatično jedro. U mišićnim ćelijama se ni u jednom sloju ne zapažaju vakuole: **Aktivnost laktat-dehidrogenaze**, je očuvana u sva tri sloja miokardijuma, što pokazuje jasno vidljivo zrnasti sadržaj tamno-smeđe boje, difuzno raspoređeno duž srčano-mišićnih vlakana.

U preparatima životinja PRVE OGLEDNE GRUPE, bojenim metodom **hematoksilin-eozin**, u subendokardijalnom i subepikardijalnom sloju zapažaju se mišićna vlakna sa is-

praznjenim sitnim ili krupnim vakuolama. Vakuole su postavljene perinuklearno ili uz samu sarkolemu koju izbočavaju u intersticijski prostor. Poprečna prugavost mišićnih vlakana je očuvana. Jedra mišićnih ćelija srca su najčešće centralno postavljena, dok je samo poneko dislocirano vakuolom, a pojedina gotovo sa svih strana okružena vakuoliziranim šupljinama. Jedra su euhromatična. Prostor između ćelija intersticijuma je proširen; Aktivnost **laktat-dehidrogenaze**, je očuvana u sva tri sloja, sa nešto pojačanom aktivnošću subendokardijalnog sloja. Aktivnost se ogleda u prisustvu tamno-smeđeg, zrnastog depozita difuzno raspoređenog duž mišićnih vlakana srca.

U preparatima životinja **DRUGE OGLEDNE GRUPE**, bojenim metodom hematoksilin-eozin, srčana mišićna vlakna su u sva tri sloja miokardijuma identična kao i kod preparata prethodne ogledne grupe životinja; Aktivnost **laktat-dehidrogenaze** je pojačana u odnosu na prethodnu grupu, i to po celoj površini poprečnog preseka zida srčanog mišića. Povećane količine istaloženih soli tetrazoldjuma su u obliku zrnastog depoa, većeg denziteta, nepravilnog oblika, tamno-smeđe boje, koji je postavljen celom dužinom mišićnih vlakana. Subendokardijalni sloj je intenzivnije obojen (slika 1).



Slika 1 — Srčani mišić, aktivnost laktat-dehidrogenaze. K-kontrola, O-ogled (II ogledna grupa)

U preparatima životinja **TREĆE OGLEDNE GRUPE**, bojenim metodom: **hematoksilin-eozin**, se u subendokardijalnom i subepikardijalnom sloju pojavljuju manje ili veće grupe mišićnih vlakana sa prisutnim vakuolama u sarkoplazmi kao i u preparatima životinja prve i druge ogledne grupe; Aktivnost **laktat-dehidrogenaze** je očuvana u sva tri ispitivana sloja srčanog mišića, koja se sastoji u jednakomernom difuznom rasporedu zrnastog depoa tamno-smeđe boje, kako u subendokardijalnom,

tako i u intermedijalnom i subepikardijalnom sloju srčanog mišića. Prisutna je ujednačena aktivnost enzima u sva tri sloja, koja se praktično ne razlikuje od nalaza preparata kontrolne grupe životinja.

Diskusija

Analiza preparata oglednih grupa životinja, izvršena svetlosnim mikroskopom, i upoređivanje sa nalazima preparata kontrolne grupe bojenih metodom hematoksilin-eozin, pokazuje promene u vidu sitnijih i krupnijih ispražnjenih vakuola u preparatima životinja izloženih kontinuiranom dejstvu hipoksije i žrtvovanih odmah ili nakon 24 časa, odnosno nakon 7 dana od poslednje ekspozicije. Vakuole se zapažaju u mišićnim vlaknima subendokardijalnog i subepikardijalnog sloja miokardijuma preparata životinja u sve tri ogledne grupe. Jedra ćelija su uglavnom centralno postavljena. Poprečna prugavost mišićnih vlakana je prisutna i očuvana. Intersticijum je proširen. U kontrolnoj grupi životinja u sva tri sloja srčanog mišića, mišićne ćelije ne pokazuju navedene promene.

Rezultati naših istraživanja potvrđuju da hipoksija predstavlja efikasan stresor koji proizvodi morfološke promene mišićnih ćelija, čija vitalnost zavisi od integriteta više različitih membranskih sistema, odnosno od ćelijske membrane, sarkoleme, T-tubularnog sistema, sarkoplazmatičnog retikuluma i mitohondrije. Stresor-hipoksija narušava permeabilnost specifičnog membranskog sistema, ali bez jasnih strukturnih oštećenja. Morfološka analiza pokazuje da intenzitet i ekstenzitet mikroskopskih promena ne opada sa dužinom ekspozicije stresa, što smo potvrdili i u prethodnim ispitivanjima (12, 13, 14).

Analiza preparata oglednih grupa životinja, koja je takođe urađena svetlosnim mikroskopom, i upoređenje sa nalazima kontrolne grupe, dobijenih bojenjem na aktivnost laktat-dehidrogenaze, pokazuje očuvanu aktivnost ovog enzima u obliku jasno vidljivog zrnastog sadržaja tamno-smeđe boje, raspoređenog difuzno u srčanim mišićnim vlaknima preparata životinja I ogledne grupe i III ogledne grupe. Ovi se nalazi ne razlikuju od nalaza enzimске aktivnosti u preparatima kontrolne grupe životinja. Međutim, u preparatima životinja II ogledne grupe zapaža se, u sva tri sloja srčanog mišića, povećana aktivnost laktat-dehidrogenaze, što se odražava u jačoj obojenosti zrnastog depoa duž mišićnog vlakna. Distribucija pojačane aktivnosti se poklapa sa vulnerabilnošću miokardijuma. Naime, veća aktivnost enzima je bila zastupljena u unutrašnjem subendokar-

ddjalnom sloju, a zatim u spoljašnjem subepikardijalnom sloju i intermedijalnom sloju miokardijuma.

Nalazi naših istraživanja distribucije aktivnost enzima prema slojevima srčanog mišića, u skladu su sa nalazima istraživanja Prinzena i saradnika (15), koji ističu da za vreme eksperimentalno prouzrokovane okluzije koronarnih krvnih sudova u ishemičnoj regiji su osim krvotoka, poremećeni i metabolički procesi, i to više u unutrašnjem, subendokardijalnom sloju, nego u spoljašnjem i srednjem sloju. Kanaide i saradnici (16) u svojim ispitivanjima miokardijalnih biopsija srčanog mišića u životinja ukazuju na raznolikost nalaza aktivnosti enzima po slojevima, kao i na signifikantno opadanje sadržaja glikogena u toku prvih minuta ishemije.

Ako se imaju u vidu rezultati histoenzimološke analize, jasno je zašto hipoksični stres izaziva određene promene unutar ćelije, koje se ispoljavaju u različitim histoenzimološkim reagovanjima mišićnih ćelija srca na stresor, a čiji histoenzimološki stepen nije istovetnog karaktera i intenziteta.

U I oglednoj grupi nađena je uobičajena aktivnost laktat-dehidrogenaze, što govori u prilog snažne mobilizacije enzima u cilju kompenzacije i održavanja fiziološkog stanja ćelije u početnoj stresnoj reakciji. Činjenica je da je u II oglednoj grupi došlo do povećanja aktivnosti enzima i početnog skretanja aerobnog metabolizma u anaerobni, u srčanom mišiću koji je, kada normalno funkcioniše, aeroban organ. Porast aktivnosti laktat-dehidrogenaze u preparatima II ogledne grupe predstavlja indikator promena enzimske ravnoteže, odnosno jačine i nivoa metaboličkih promena unutar ćelije, jer laktat-dehidrogenaza spada u grupu enzima oksido-reduktaza koje katalizuju prevođenje mlečne kiseline (laktata) u pirogroždanu kiselinu (piruvat). Stoga povišena aktivnost enzima ispitivanog materijala ukazuje na pojačane oksidativne procese.

Aktivnost laktat-dehidrogenaze je ponovo uobičajena u preparatima životinja žrtvovanih 7 dana nakon poslednje ekspozicije i ne razlikuje se od aktivnosti kontrolne grupe životinja, što bi se moglo objasniti time da je srčano-mišićna ćelija ponovo spremna, adaptirana za eventualno reagovanje i odgovor na stresno stanje.

Imajući u vidu iznete rezultate, treba ponovo istaći značaj laktat-dehidrogenaze u glikolizi, anaerobnoj sintezi ATP-a, kao i značaj neospornog prisustva aktivnog reagovanja mišićne ćelije na hipoksiju-stresor koja dovodi do alternacije u metabolizmu glikoze, što pred-

stavlja veliko izvoriste energije za srčanu kontrakciju (17).

LITERATURA

1. Ura K, Hironaka Y, Sakurai I. Effect of carnitine on size limitation of experimental myocardial infarct. *Am. J. Card. Path.*, 1990, 3/2:131—142.
2. Cobbe Sm, Poole-Wilson PA. Tissue Acidosis in Myocardial Hypoxia. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1980, 12:761—770.
3. Taira Y, Kanaide H, Nakamura M. The distribution of ischaemia in perfused Wistar rat hearts following coronary artery occlusion. *Br. J. exp. Path.*, 1985, 66:613—621.
4. Krause G. and all. Ischemia, resuscitation and reperfusion: Mechanisms of tissue injury and prospects for protection. *Am. Heart Jour.*, 1986, 111/4:768—780.
5. Mochizuki S, Neely J. Energy metabolism during reperfusion following ischemia. *J. Physiol.*, 1980, 76:805—812.
6. Liedtke J. Alterations of Carbohydrate and Lipid Metabolism in the Acutely Ischemic Heart. *Prog in Card Diseases*, 1981, 23/5:321—336.
7. Badir B, Knight B. Fluorescence microscopy in the detection of early myocardial infarction. *For Sci Internat.*, 1987, 34:99—102.
8. Schwaiger M. and all. Metabolic and Ultrastructural Abnormalities During Ischemia in Canine Myocardium: Noninvasive Assessment by Positron Emission Tomography. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1987, 19:259—269.
9. Meffered R. and all. Stress responses as criteria for personel selection: baseline study. *Aeros med.*, 1971, 42:25—37.
10. Selye H. The physiology and pathology of exposure to stress. *Acta Ine, Med. Publ. I.* izd. Montreal, 1952, 225—235.
11. Gerebtzoff MA. Bulletin de l'Academie Royale de Medicine de Belgique. VII e Serie, 1970, X:6.
12. Obradović D, Mijatoy-Ukropina Lj. Effects of intermitent hypoxia on the cardiac muscle cells of the white rat. In: 85 Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in München, 1990, 223.
13. Obradović D, Mihić N, Aleksić N. Membranska oštećenja i histoheimijske promene u mišićnih ćelija srca belog pacova u hipoksiji. *Med. Pregl.*, 1989, 3—4:121—125.
14. Obradović D, Aleksić N, Mijatov-Ukropina Lj, Marković Lj. Morfološke promene mišićnih ćelija srca belog pacova u različitim modela hipoksije. *Srpski Arhiv*, 1992, 7—8.
15. Prinzen F. and all. Gradients in fibre shortening and metabolism across ischemic left ventricular wall. *Am. J. Phys.*, 1986, 250/2H: 255—264.
16. Kanaide H. and all. Regional myocardial function and metabolism during acute coronary artery occlusion. *Am. Physiol. Soc.*, 1982, 9H:980—988.
17. Opie L, Owen P, Riemersma R. Relative Rates of Oxidation of Glucose and Free Fatty Acids by Ischemic and Non-Ischaemic Myocardium after Coronary Artery Ligation in the Dog. *Europ. J. Clin. Invest.*, 1973, 3:419—435.

Rad je primljen 22. 2 1993. god.

NALAZENJE MIKOBAKTERIJA U URINU U PERIODU 1979—1991. GODINE

PRESENCE OF MYCOBACTERIA IN URINE SAMPLES TAKEN IN THE PERIOD 1979—1991.

Borislava Lovodić-Sivčev*, Anka Vukelić

Sažetak

U radu je obrađen materijal urina pregledan na mikobakterije samo na osnovu podataka iz kartoteke mikrobiološke laboratorije, a bez podataka o proširenosti bolesti i terapiji. Za 13 godina, na mikobakterije je obrađeno 60.277 uzoraka urina, što je 10,74% svih materijala obrađenih na BK. Ovih 60.277 uzoraka urina poticalo je od 6.468 pacijenata. Od ovog broja 180 (2,78%) bolesnika je bilo sa nalazom mikobakterije. Od 5.974 bolesnika kod kojih su u nekom od pregledanih materijala prvi put nađene mikobakterije, kod njih 180 (3,01%) one su poticale iz urina. Kod najvećeg broja bolesnika u urinu je nađen *Mycobacterium tuberculosis*, i to u 164 (91,11%) slučaja; u 14 (7,78%) bolesnika nađen je *Myco. xenopi*, a u 2 (1,1%) bolesnika — *Myco. fortuitum*. Većina bolesnika sa *Myco. tuberculosis* — 158 (96,34%), imala je sojeve osjetljive na antituberkulotike, a samo 6 (3,66%) su imali sojeve rezistentne na jedan ili više AT lekova. Većina bolesnika su bili u 5-oj i 6-oj deceniji života, a najviše ih se negativiziralo do 6 meseci od početka bolesti. Od bolesnika sa akutnom i hroničnom tuberkulozom pluća slato je veoma malo urina na pregled na BK.

Ključne reci: mikobakterije, tuberkuloza, urin, osjetljivost na AT lekove, negativizacija.

Summary

This paper presents the results obtained after the examination of urine samples on *Mycobacteria* without any data concerning the involvement of the genito-urinary tract or the therapy of the disease. During 13 years 60.277 urine samples were examined, i. e. 10,74% of all samples examined on tuberculosis. These samples were taken from 6.468 patients and in 180 (2,78%) of them *Mycobacteria* were found. From 5.974 newly registered patients positive to tuberculosis, in 180 (3,01%) *Mycobacteria* were found in the urine. The majority of patients — 164 (91,11%) had *Mycobacterium tuberculosis*, 14 (7,78%) had *Mycobacterium xenopi* and 2 (1,1%) had *Mycobacterium fortuitum*. The greatest number of patients (158 — 96,34%) had strains sensitive to antituberculous drugs and only 6 patients (3,66%) had isolates resistant to one or more antituberculous drugs. The majority of patients were between 40 and 60 years of age, most of them were negative 6 month after the beginning of the disease. There were not many urine samples sent to tuberculosis examination from patients diseased with acute or chronic pulmonary tuberculosis.

Key words: mycobacteria, tuberculosis, urine, sensitivity to antituberculous drugs, negativisation.

* Prim, dr med. Borislava Lovodić-Sivčev, specijalista mikrobiolog, načelnik Zavoda za mikrobiologiju Univ. Instituta za plućne bolesti i Tbc, Sremska Kamenica — Novi Sad

Uvod

Tuberkuloza bubrega je oboljenje hematogenog porekla, najčešće iz fokusa u plućima. Diseminacija krvnom strujom, sem iz primarnog žarišta, može da potiče i iz žarišta postprimarne tuberkuloze, a do nje može doći i rasejavanjem mikobakterija pri hirurskim intervencijama na specifično izmenjenim organima, koji pre operacije nisu bili medikamentozno sanirani (4). Do diseminacije, sada već rede, može doći i iz specifičnih lezija digestivnog trakta; izuzetno, infekcija bubrega može da nastane per kontinuitatem iz spondilotičnih specifičnih promena, a samo veoma retko postoji i mogućnost egzogene infekcije (5).

Put bacila dospelog u pluća eksperimentalno je ispitivao Ström 1955. godine sa radioaktivno obeleženim BCG sojem. Već 1 sat po ulasku u pluća bacili se mogu naći u drenažnom limfnom čvoru, a pri masivnijoj infekciji ubrzo prodru dalje i preko vene cavae dospevaju u sve organe (4).

Dokaz postojanja i učestalosti bacilemijske koja dovodi i do infekcije bubrega je nalaženje histološki izmenjenog tkiva i prisustvo tuberkula u udaljenim organima bolesnika umrlih od tuberkuloze pluća. Histološki verifikovane promene se nalaze u gotovo svim organima u 86% do 100% slučajeva, i to u raznim fazama razvoja, od svežih proliferativnih do hijaliniziranih. To navodi na zaključak da 90 do 95% obolelih od tuberkuloze ima periode bacilemijske, koja se ne primećuje klinički, već se može dokazati samo patohistološki (21).

Osnovi patogeneze specifičnih promena bubrega počinju radovima Wegelin-a i Wildbolz-a 1913, Chute-a 1921, i Medlar-a 1924. god. Medlar je 1924. god. histološki pregledao 100.000 preparata 30 bolesnika umrlih od tuberkuloze pluća, a 1949. god. sa saradnicima (9) napravio još 5.424 nekroptička ispitivanja bubrega. Posle svega, došao je do zaključka da je tuberkuloza bubrega bilateralna infekcija, sa žarištima kako u meduli, tako i u korteksu.

Žarišta u korteksu kao bolje prokrvljenom delu bubrega, obično spontano hijaliniziraju. Oboljenje počinje češće u žarištima medule, pri vrhu piramide. Papila postepeno biva zamenjena kazeoznim materijalom, a proces prodire ka mukozu i gornjem delu uretera. Ovi kazeificirani fokusi su obično veličine 0,5 do 2 cm u prečniku, sa neravnim ivicama, tzv. »papilarne kaverne«. Infekcijom mogu biti zahvaćeni i descendentni putevi sa konsekutivnim strikturama i deformacijama uretera, a moguća je progresija procesa i na mokraćnu bešiku (5, 19).

Postoji još i tzv. »tuberkulozna bacilurija«, gde bubreg, naizgled bez vidljivih lezija, tek histološkim pregledom hirurškog uzorka pokazuje da se radi o specifičnoj leziji sa indikacijom za lečenje (5, 6).

Najčešći simptomi oboljenja bubrega su: piurija, albuminurija i hematurija, dok su simptomi zahvaćenosti mokraćne bešike: bol i terminalno pečenje, polakisuria, a na kraju čak i potpuna inkontinencija.

Tuberkuloza bubrega ne može da postoji kao izolovano oboljenje, već je ona samo znak postojanja specifičnog oboljenja nekog drugog organa — najčešće pluća. Po učestalosti se nalazi na drugom mestu, odmah iza tuberkuloze respiratornog trakta (23). Latentni period, od početka plućne tuberkuloze do pojave tuberkuloze bubrega sa bakteriološkim nalazom u urinu, kreće se po raznim autorima od 2 do 22 godine (3, 18, 20).

U SAD-u, Christensen (3) nalazi mikobakterije u urinu kod 3,28% od 3.109 bolesnika sa plućnom tuberkulozom, dok Bentz i sar. (1) 1975. god. ispitujući 328 bolesnika sa opštom tuberkulozom, rutinskim pregledom urina nalazi mikobakterije u 10% ovih bolesnika.

U našoj zemlji, Janča (8) 1972. godine, ispitujući 410 bolesnika sa plućnom tuberkulozom, nalazi BK u urinu u 3,1% slučajeva. Ovo ispitivanje je bilo rađeno u Institutu za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Petković i sar. (18), 1975. godine opisuju 1.890 bolesnika sa tuberkulozom bubrega, ali bez brojčanog podatka o onima koji su imali prethodno oboljenje pluća.

Wolinsky (23) 1988. god. navodi da 10% populacije pacijenata sa opštom tuberkulozom, ima i pozitivne kulture urina, a kod 7% od ovih pacijenata oboljenje urinarnog trakta se nije očekivalo, jer bolesnici nisu imali kliničkih simptoma.

Challu i sar. (2), iz Indije, 1989. god. prikazuju 236 bolesnika sa plućnom tuberkulozom, od kojih je 14,8% imalo i bubrežnu tuberkulozu. Poulous i sar. (20) iz Atine, 1990. god. su od 18.117 uroloških bolesnika našli urogenitalnu tuberkulozu u 160 (0,88%). Od ovih 160 slučajeva sa tuberkulozom bubrega, 55,6% su imali dokazanu tuberkulozu pluća. Autori navode i podatke o učestalosti genitourinarne tuberkuloze u populaciji tuberkuloznih bolesnika od 3—8%.

Gow i sar. (7) 1984. godine daju preporuku za lečenje urogenitalne tuberkuloze. Primenjuje se četvoromesečna terapija, većinom sa 3 leka, i to: INH, RMP i PZA. Streptomycin se dodaje samo ako je procesom zahvaćena i mokraćna bešika. Ovakvom terapijom urini su bili

sterilisani već posle 2 meseca. Wolinsky (23) 1988. godine je ipak nešto konzervativniji, pa preporučuje 6 do 9-mesečnu terapiju sa: INH i RMP, a kao treći lek EMB ili PZA.

Većina sojeva izolovanih iz urina su senzibilni (7). Rezistentni sojevi su retki, ali kada i ako se pojave, mora se menjati plan i dužina lečenja.

Genitourinarna tuberkuloza može uspešno da se izleči za 4 meseca zato što je u lezi jama manji broj mikobakterija nego u plućima, a i bubrezi su jako dobro vaskularizovani, pa se u tkivu postižu visoke koncentracije lekova. Sent toga, AT lekovi prodiru u visokim koncentracijama i u zatvorene kavitete.

Hospitalizacija nije potrebna, već se preporučuje kućno lečenje, čak tako da se i ne prekida sa radom, jer to ima psihološki povoljan efekt na pacijenta i okolinu (7). Tuberkuloza bubrega nije epidemiološki značajna po okolinu zbog relativno malog broja mikobakterija koje se izlučuju urinom u spoljnu sredinu.

Za vrednost tuberkulinske probe kao pomoćne metode pri dijagnostikovanju oboljenja, postoje različiti podaci. U Merck-ovom priručniku (17) iz 1966. god. nalazi se podatak da je tuberkulinska reakcija diskutabilna, i da se može dobiti samo sa dilucijom 1 : 100 OT. Christensen (3) je 1974. godine od ispitanih 102 bolesnika, imao pozitivan tuberkulinski test u 88%. Poulious i sar. (20) 1990. god. od 160 bolesnika za tuberkulinski test odabiru 63, kod kojih je tuberkulinska proba bila jako pozitivna u 97,5%. Moguće je da razlike u podacima o tuberkulinskoj preosetljivosti potiču i od činjenice da li je test bio izvođen kod onih bolesnika koji su istovremeno imali i aktivnu tuberkulozu pluća, ili onih kod kojih je trenutno aktivno žarište bilo samo u bubrezima.

Što se tiče hirurškog tretmana, Albarran-ova doktrina: »rana dijagnoza — rana nefrektomija«, danas je napuštena, a uloga hirurškog tretmana ostaje kontroverzna. Neki hirurzi preporučuju uklanjanje razorenog bubrega i zbrinjavanje strikture uretera, dok drugi tvrde da hirurška intervencija nikada nije indicirana (23). U slučaju zahvaćenosti epididimisa specifičnim procesom, epididimektomija je često neophodna, zato što zahvaćeni epididimis stvara abscese i nikada ne reaguje na hemoterapiju, već se proces širi na testise koje razara.

Naš prikaz je napravljen samo na osnovu podataka kartoteke laboratorije Zavoda za medicinsku mikrobiologiju i uvida u jedan manji broj istorija bolesti bolesnika koji su bili hospitalizovani u našoj ustanovi. Nismo imali nikakve podatke o proširenosti oboljenja na bu-

brezima, kao ni o terapiji koju su bolesnici primali. Samo kod malog broja bolesnika smo raspolagali podacima o prethodnom oboljenju pluća.

Od početka 1979. god. uzorci urina obrađivani su na mikobakterije samo u laboratoriji u Sremskoj Kamenici. To je bilo dogovoreno između Zavoda za mikrobiologiju Instituta za zdravstvenu zaštitu u Novom Sadu i Zavoda za medicinsku mikrobiologiju Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici. Time je postignuto da se urini na mikobakterije obrađuju uniformno i da se podaci evidentiraju i čuvaju na isti način kao i u slučaju bolesnika sa specifičnim oboljenjima pluća i drugih organa.

Najveći broj uzoraka, slali su na pregled domovi zdravlja sa uže teritorije Novog Sada i AT dispanzera u Vojvodini, koji gravitiraju Institutu u Sremskoj Kamenici.

Svrha rada je analiza broja bolesnika u čijim uzorcima urina su bili nađeni patogeni acidorezistentni bacili, a obuhvata 13-godišnji period, od 1979. do 1991. godine.

Materijal i metode

Za pregled je uzimana rana jutarnja porcija urina - srednji mlaz (9, 22). Sakupljen 24-časovni urin, a isto tako i sediment takvog uzorka, smatra se neodgovarajućim materijalom koji daje lošije rezultate nalaza od jutarnjeg uzorka (3, 10, 22). Od bolesnika je traženo da uzorak urina posle uzimanja drže u frižideru i da ga što pre dostave laboratoriji.

Direktan pregled preparata sedimenta urina bojenog po Ziehl-Neelsen-u se ne radi radi moguće dijagnostičke greške, pošto acidorezistentni saprofiti mogu da se nađu na površini sluznice genitalnih organa, kao normalna bakterijska populacija (7, 21, 22).

Preporučeno je sukcesivno uzimanje većeg broja uzoraka, po mogućnosti 7 do 10, pre otpočinjanja terapije, zato što je dokazano da se mikobakterije ne nalaze u svakom od uzoraka urina bolesnika sa tuberkulozom bubrega, već je izlučivanje bacila intermitentno (9). Traženo je da na propratnim listama budu naznačeni kompletni podaci o identitetu pacijenta i pretpostavljena dijagnoza.

Primljeni uzorci bili su evidentirani a kartoteka svih bolesničkih uzoraka čuvana je trajno od 1979. godine nadalje, kako bi mogao da se stekne uvid o broju pacijenata čiji su urini bili pregledani na BK, kao i o broju obolelih od urogenitalne mikobakterioze. Svaki karton pacijenta sadržavao je podatke o broju pregle-

danih uzoraka, o vremenskim razmacima kada su pregledi ponavljani, a u slučaju pozitivnog nalaza, podatke o testovima osetljivosti na AT lekove i identifikaciji izolata. Po prijemu, materijal je bio ostavljen preko noći u frižideru da sedimentira, a obrađivan je narednog dana.

Pre obrade deo urina je odbacivan, a spontano sedimentirani deo razlivan u po 10 obractnih epruveta i centrifugiran. Sedimenti ovih 10 epruveta istoga uzorka bili su sjedinjeni, i sve to obrađeno kao jedan materijal. Obrada je bila ista kao i za sputume — modifikacija obrade po Gruft-u (14). Obrađeni i neutralisani sediment je zasejavan na 6 epruveta sa UIT podlogom i inkubiran na 37° C. Veći broj epruveta zasejavan je radi veće površine podloge za kultivisanje uzoraka. Porast je kontrolisan posle 3, 4, 6 i 8 nedelja inkubacije, kada je izdavan negativan rezultat, s tim što su zasejani materijali produženo inkubirani do 3 meseca.

U slučaju pojave suspektnog rasta u nekom od vremenskih intervala pregledanja kultura, pravljen je preparat, bojen po Ziehl-Neelsen-u i mikroskopiran. Postupak dalje identifikacije mikobakterija opisan je u jednom od ranijih radova jednoga od autora (12, 13).

Test osetljivosti na AT lekove rađen je kod prve 4 pozitivne kulture ako je bolesnik imao više pozitivnih izolata. U slučaju da je izlučivanje mikobakterija urinom trajalo duži vremenski period, test osetljivosti na AT lekove je ponavljao po istim stavovima kao i pri kontroli bolesnika sa plućnom tuberkulozom.

Iskultivisani i identifikovani acidorezistentni saprofiti, nisu bili izdavani kao signifikantan nalaz (15). U slučaju nalaženja uslovno patogenih mikobakterija, nalaz istih je izdavan po principima koje su uveli Yamamoto i sar. 1967. godine, a koji su važeći i danas. To je višekratno — ponovljeno nalaženje iste vrste uzročnika iz iste vrste materijala, uz postojanje oboljenja ili nekih kliničkih simptoma sa odstupanjima od normalnog nalaza (24, 25). Rutinska inokulacija materijala zamorcu u cilju izolovanja mikobakterija se ne radi u našoj laboratoriji.

Marks je 1972. godine (16) eksperimentima našao da inokulacija zamorcu nema nikakvih prednosti nad kulturom, naprotiv, čak daje lošije rezultate od dobro urađene kulture na hranjivoj podlozi. Ovo su usvojili i kliničari (7).

Rezultati rada

Rezultati rada prikazani su na tabelama:

Tabela 1

Urini pregledani na BK 1979—1981. god.	
Broj uzoraka urina	60.277

Prikazuje broj uzoraka urina obrađenih na BK u tom periodu. Ukupno je bilo pregledano 60.277 uzoraka.

Tabela 2

Pacijenti koji su pregledali urin na BK 1979—1991. god.

Pacijenata	Broj	%
Sa pozitivnim nalazom	180	2,78
Sa negativnim nalazom	6.288	97,22
Ukupno:	6.468	100,00

Tabela 2 daje prikaz broja pacijenata čiji su urini bili pregledani na BK. Ukupno je bilo 6.468 pacijenata: od tog broja u 180 (2,78%) iskultivisane su mikobakterije iz urina a kod 6.288 nalaz je bio negativan.

Tabela 3

Materijali ispitivani na mikobakterije 1979—1991. god.

Godina	Zasejano uzoraka	Zasejano uzoraka urina Broj	%
1979.	45.125	1.739	3,85
1980.	38.928	3.346	8,59
1981.	42.724	5.038	11,79
1982.	48.079	5.031	10,46
1983.	48.641	5.068	10,42
1984.	50.376	5.701	11,32
1985.	50.829	5.359	10,54
1986.	46.641	5.368	11,51
1987.	44.152	5.292	11,98
1988.	39.856	5.326	13,36
1989.	36.550	4.460	12,20
1990.	37.375	4.849	12,97
1991.	31.738	3.700	11,66
Ukupno:	561.024	60.277	10,74

Tabela 3 daje pregled, po godinama, broja kultivisanih mikobakterija na BK i posebno broja uzoraka urina. Za 13 godina bilo je ukupno 561.024 materijala na BK. Od tog broja, urini su činili 60.277 (10,74%).

Na tabeli 4 se vidi da je od 60.277 uzoraka urina obrađenih na BK bilo iskultivisano 1.371 (2,27%) sojeva patogenih mikobakterija.

Za 13 godina bilo je ukupno 39.041 soj patogenih mikobakterija. Za 5.974 (15,3%) bolesnika to je bila prva pozitivna kultura BK (u našoj laboratoriji) od ukupnog broja izolovanih sojeva mikobakterija za taj period. Dati su podaci posebno po godinama i zbirno (tabela 5).

Tabela 4

Patogene mikobakterije: broj i % izolovanih sojeva iz urina 1979–1991 god.

Godina	Zasejano uzoraka urina	Izolovano sojeva iz urina	
		Broj	%
1979.	1.738	139	8,00
1980.	3.346	148	4,42
1981.	5.038	148	2,94
1982.	5.031	62	1,23
1983.	5.068	92	1,82
1984.	5.701	112	1,96
1985.	5.359	150	2,80
1986.	5.368	167	3,11
1987.	5.292	83	1,57
1988.	5.326	49	0,92
1989.	4.460	68	1,52
1990.	4.849	93	1,91
1991.	3.700	60	1,62
Ukupno:	60.277	1.371	2,27

Od 5.974 bolesnika kojima je to bila prva pozitivna kultura, za 180 bolesnika (3,01%) ta prva pozitivna kultura je izolat iz urina, a u 5.794 bolesnika (96,99%) to je bio prvi pozitivan nalaz iz nekog drugog organa, najčešće sputuma. Pregled je dat zbirno i u istim odnosima posebno za svaku godinu (tabela 6).

Tabela 6

Novi bolesnici sa mikobakteriozama: odnos broja genitourinarnih mikobakterioza i mikobakterioza drugih organa — 1979–1991. god.

Godina	Novi bolesnici — prvi put pozitivni —	Prvi put pozitivni	
		Urinarni trakt Broj bol.	Drugi organi Broj bol.
1979.	593	12	581
1980.	461	16	445
1981.	444	21	423
1982.	439	11	428
1983.	510	13	497
1984.	556	17	539
1985.	430	11	419
1986.	486	18	468
1987.	420	13	407
1988.	473	10	463
1989.	424	13	411
1990.	376	11	365
1991.	362	14	348
Broj	5.974	180	5.794
Ukupno:			
%	100,00	3,01	96,99

Tabela 7 prikazuje nalaženje mikobakterija u uzorcima urina za opisni period. Od 180 bolesnika sa nalazom patogenih mikobakterija u urinu, 52 je imalo samo po jednu pozitivnu kulturu; 106 bolesnika je imalo veći broj izolata u uzorcima urina u trajanju do 6 meseci; 22 bo-

Tabela 5

Bolesnici sa novootkrivenim mikobakteriozama 1979–1991. god.

Godina	Izolovano sojeva	Novi bolesnici — prvi puta pozitivni —	
		Broj	%
1979.	2.722	593	21,78
1980.	2.576	461	22,41
1981.	2.342	444	18,96
1982.	2.926	439	15,00
1983.	3.243	510	15,73
1984.	3.635	556	15,29
1985.	3.132	430	13,73
1986.	3.140	486	15,48
1987.	3.093	420	13,58
1988.	2.644	473	17,89
1989.	2.899	424	14,62
1990.	3.382	376	11,12
1991.	2.826	362	12,81
Broj	39.041	5.974	
Ukupno:			
%	100,00	15,30	

lesnika je imalo veći broj izolata u trajanju 1 do 3 godine i više od 3 godine.

Tabela 8 prikazuje nalaženje mikobakterija u uzorcima urina bolesnika po vrstama izolata. Od 180 bolesnika sa nalazom patogenih mikobakterija, 164 je imalo nalaz *Mycobacterium tuberculosis*; 14 bolesnika višekratne izolate *My-*

cobacterium xenopi; 2 bolesnika višekratne izolate *Mycobacterium fortuitum*.

Tabela 9 daje prikaz osetljivosti na AT lekove sojeva 164 bolesnika sa nalazom *Myco. tuberculosis*. Od 164 bolesnika, njih 158 (96,34%) je imalo sojeve osetljive na AT lekove, dok je

Tabela 7

Nalaženje mikobakterija u uzorcima urina 1979—1991. god.

Pozitivnih kultura u bolesnika	Dužina vremena izlučivanja mikobakterija	Broj bolesnika
Jedna pozitivna kultura	—	52
Više pozitivnih kultura 2—110	do 1 mesec	95
	do 3 meseca	8
	do 6 meseci	6
	1—3 godine	14
	više od 3 godine	8
Ukupno:		180

Tabela 8

Nalaženje mikobakterija u uzorcima urina u bolesnika po vrsti izolata 1979—1991. god.

Pozitivnih kultura u bolesnika		Vrsta mikobakterija		
		Myco TBC	Myco xen.	Myco fort.
Jedna pozitivna kultura		52	—	—
Više do 6 meseci		101	4	1
pozit. kultura 1—3 god. i više od 3 god.		U	10	1
Svega:	Broj	164	14	2
	%	91,11	7,78	1,11
Ukupno:	Broj	180		
	%	(100,00)		

Tabela 9

Osetljivost na ATL sojeve Myco. tuberculosis izolovanih iz urina bolesnika 1979—1991. god.

Pozitivnih kultura u bolesnika	Dužina vremena izlučivanja Mikobakterija	Br. bolesnika čiji su sojevi na J&TL	
		S	R
Jedna pozitivna kultura		50	2
Više pozit. kultura	do 6 meseci	100	1
	1—3 god. i više od 3 gd.	8	3
Ukupno:	Broj	158	6
	%	96,34	3,66
		164 (100,00)	

Tabela 10

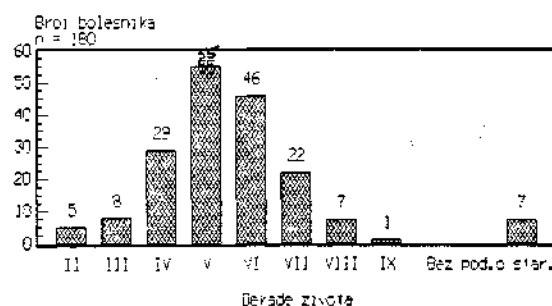
Starosna struktura bolesnika sa pozitivnim nalazom mikobakterija u urinu 1979—1991. god.

Godine starosti		Jedna pozit. kult.	Više pozit. do 6 mes.	Više pozit. 1-12 g.	Zbir po godin.
II dekada	10—19 g.	3	1	1	= 5
III	20—29	3	3	2	= 8
IV	30—39	9	14	6	= 29
V	40—49	14	38	3	= 55*
VI	50—59	13	25	8	= 46*
VII	60—69	5	16	1	= 22
VIII	70—79	1	6	—	= 7
IX	80—89	1	—	—	= 1
Bez podat. o starosti		3	3	1	= 7
Svega:		52	106	22	= 180
Ukupno:			180		

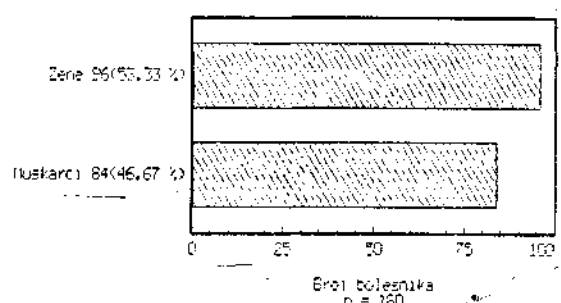
* Najveći broj pozitivnih nalaza je u bolesnika između 40 i 59 god.

6 bolesnika (3,66%) imalo sojeve rezistentne na jedan ili više AT lekova.

Tabela 10 prikazuje starosnu strukturu 180 bolesnika koji su u urinu imali patogene mikobakterije. Najveći broj bolesnika sa nalazom mikobakterija su osobe u 5-oj i 6-oj dekadi života.



Dijagram 1 — Starosna struktura bolesnika sa pozitivnim nalazom u urinu 1979—1991. god.



Dijagram 2 — Bolesnici sa nalazom mikobakt. u urinu. Odnos oboljevanja — po polovima 1979—1991. god.

vota. Isti ovi podaci o raspodeli prema starosnoj strukturi prikazani su na dijagramu 1.

Dijagram 2 prikazuje učestalost oboljevanja po polu na istom uzorku od 180 bolesnika.

Tabela 11

Druge pridružene bolesti i komplikacije u bolesnika sa nalazom Myco tuberculosis u urinu 1979—1991. god.

Bolesnika	Plućna TBC dir+ kul+	Kortiko terap.	R —ATL	Letalni ishod	Orchye-epidim
I 1+ urin 52 bol.	5 9	5*	2	5	—
II više+ ur. 101 bol.	4 11	2**	1	3	—
III više+ ur. 1—12 god. 11 bol.	— —	—	3	—	1
Svega bolesnika:					
Broj	164	9	20	7	6
%	100,00	12,2	4,27	3,66	4,88

* Kod jednog bolesnika Th. sarkoidoze

** Kod oba bolesnika Th. sarkoidoze

Tabela 11 daje pregled pratećih bolesti koje su išle sa pozitivnim nalazom urina. Od 164 bolesnika kod kojih je u urinu bio kulturom naden *Myco. bacterium tuberculosis*, 20 (12,20%) je imalo otvorenu plućnu tuberkulozu sa nalazom *Myco. tuberculosis* u sputumu; 9 od ovih 20 bolesnika je imalo i ARB u direktnom razmazu sputuma.

Kortikosteroidima je bilo lečeno 7 (4,27%) bolesnika — kao terapija sarkoidoze bez AT lekova, kao terapija generalizovane tuberkuloze uz AT terapiju, kao terapija kolagenoza i kao dezopstruktivna terapija. Kod 6 bolesnika (3,66%) je postojala rezistencija na jedan ili više AT lekova, dok je u 8 (4,88%) slučajeva došlo do letalnog ishoda.

Tabela 12

Broj pregledanih uzoraka pacijenata sa negativnim nalazom kulture urina 1979—1991. god.

Broj pregledanik uzoraka po bolesniku	Bolesnika Broj	%
1 uzorak	688	11,06
2	325	13,96
3	868	
4	315	
5	524	
6	390	
7	256	27,58
8	213	
9	335	
10	1.715	
11	137	
12	40	5,91
Više od 12 do 78 uzoraka		
1—5 godina	368	
5—11 godina	114	
Ukupno:	6.288	100,00

Tabela 12 prikazuje broj pacijenata sa negativnim nalazima koji su donosili urin na pregled. Od 6.288 pacijenata sa negativnim nalazima, prikazana je odvojeno grupa bolesnika koji su doneli na pregled 1—12 uzoraka i grupa bolesnika sa znatno većim brojem pregledanih uzoraka, u trajanju od 1 do 11 godina.

Tabela 13

Pacijenti sa negativnim nalazima u urinu 1979—1991. god.

Podaci o starosti	Pacijenata Broj	%
Sa podacima o starosti	* 4.291	68,44
Bez podataka o starosti	1.997	31,76
Ukupno:	6288	100,00

Tabele 13 i 14 prikazuju starosnu strukturu pacijenata sa negativnim nalazima koji su donosili urin na pregled. Od 6.288 pacijenata sa negativnim nalazima 4.291 (68,24%) su imali podatke o godini rođenja, a 1.997 (31,76%) nisu imali taj podatak.

Tabela 14

Godine starosti pacijenata sa negativnim nalazima u urinu 1979—1991 god.

Dekada života	Pacijenata Starost	Broj
I dekada	2—10 g.	43
II	11—20	184
III	21—30	284
IV	31—40	787
V	41—50	909*
VI	51—60	1.123*
VII	61—70	717
VIII	71—80	206
IX	81—91	42
Ukupno:		4.291

Od 6.288: Sa pod. o god. rođ. — 4.291 (68,24%)
Bez pod. o god. rođ. — 1.997 (31,76%)

* Najveći broj pacijenata su bili od 40—60 godina starosti

Od 4.291 pacijenta sa poznatom godinom rođenja, urin na pregled na BK su najviše donosili pacijenti 5-te i 6-te dekade života (tabela 14).

Tabela 15

Pacijenti sa negativnim nalazima u urinu 1979—1991. god.

Dijagnoza bolesti	Pacijenata Broj	%
Sa dijagnozom	1.048	16,66
Bez dijagnoze	5.240	83,34
Ukupno:	6.288	100,00

Od 6.288 pacijenata sa negativnim nalazima u urinu, samo kod 1.048 (16,66%) je bila naznačena pretpostavljena dijagnoza koja upućuje na tegobe koje je pacijent imao.

Kao poslednje, dat je spisak dijagnoza. Najčešće naznačene su bile prve tri dijagnoze u ovom popisu: The renis/renum, Pyelonephritis chronica i Microhaematuiia/Haematuria. Naznačenu pretpostavljenu dijagnozu je imalo 1.048 pacijenata od 6.288 sa negativnim nalazom.

SPISAK DIJAGNOZA:

Dijagnoze na kartonima kod bolesnika sa negativnim nalazom 1979—1991. god.	
1. TBC renis/renum	280*
2. Pyelonephritis chron.	250*
3. Microhaematuria/Haematuria	221*
4. Cystopyelitis/Cystitis chron.	88
5. Orchiyepididim./Epydidim. chron.	32
6. Status post nephrectomiam	26
7. Pyuria	22*
8. Prostatitis	22
9. NephroUth./Calcul./Microlyth.	23
10. Glomerulonephritis chron.	8
11. Colica renalis	6
12. Hypertensio arterialis	6
13. Hydronephrosis	4
14. Ren mobile	4
15. TBC pulmonum	4
16. Proteinuria	2
17. Ostale dijagnoze	50
Ukupno:	1.048

Diskusija

Tuberkuloza se još uvek nalazi na prvom mestu od svih potencijalno letalnih inflamatornih oboljenja. Genitourinarna tuberkuloza, kao posledica hematogene diseminacije iz nekog fokusa — najčešće pluća, se po učestalosti javljanja, nalazi na drugom mestu. Prema više autora, tuberkuloza bubrega prati aktivnu tuberkulozu pluća (3, 8, 20, 23).

U radu je obrađen 13-godišnji period, od 1979. do 1991. godine, samo na osnovu podataka bakteriološke kartoteke o bolesnicima sa tuberkulozom. Nismo raspolagali podacima o proširenosti oboljenja, vrsti i dužini lečenja AT lekovima, kao ni podacima o prethodnoj tuberkulozi pluća.

Za 13 godina obrađeno je 60.277 uzorka urina koji su poticali od ukupno 6.488 pacijenata (tabele 1 i 2). Od 6.468 pacijenata čiji su urini bili pregledani, mikobakterije su bile nađene u 180 bolesnika, što znači u 2,78% pacijenata (tabela 2). Tabela 6 koja daje pregled bolesnika kod kojih su mikobakterije bile nađene prvi put (u našoj laboratoriji), pokazuje da za 13-godišnji period broj takvih slučajeva iznosi 5.974, uključujući 180 bolesnika (3,01%) sa genitourinarnom tuberkulozom. U literaturi se pominje 3—10% renalne tuberkuloze u bolesnika sa aktivnom tuberkulozom pluća.

Pregledom kartoteke ustanovljeno je da se od bolesnika sa aktivnom tuberkulozom pluća na pregled na mikobakterije ne šalju i urini, ili, ako se i šalju, to je samo kod malog broja bolesnika, u zanemarljivo malom broju uzora-

ka, kako od bolesnika iz AT dispanzera, tako i od bolesnika hospitalizovanih u našoj ustanovi. S obzirom da bolesnici sa tuberkulozom pluća primaju AT terapiju, to se istovremeno leči i eventualna aktivna tuberkuloza urogenitalnih organa, ali ipak nedijagnostikovana, stavlja bolesnika u lošiji položaj nego da se znalo i za postojanje aktivnog žarišta u bubrezima. Isto tako, zbog toga se ne dobija ni prava epidemiološka slika učešća vanplućne tuberkuloze u zahvaćenosti inficiranog organizma i rasprostranjenosti oboljenja u populaciji.

Sojevi najvećeg broja bolesnika sa nalazom Myco. tuberculosis u urinu su bili osetljivi na AT lekove (tabela 9). Od 164 bolesnika sa Myco. tuberculosis, 158 (96,34%) je imalo sojeve osetljive na AT lekove. Svega 6 bolesnika (3,66%) je imalo rezistentne sojeve na 1 ili više AT lekova. Za neke od bolesnika znamo i kako su postali rezistentni.

U grupi od 52 bolesnika sa po 1 pozitivnom kulturom urina nalazi se i jedna bolesnica čiji je soj Myco. tuberculosis iz urina bio rezistentan na INH, RMP i PZA. Bolesnica je bila hroničar sa veoma proširenom tuberkulozom pluća i sa mnogo pozitivnih kultura u sputumu koje su imale identičnu rezistenciju na AT lekove kao i ta jedna pozitivna kultura iz urina. Očito je da je ovde do infekcije bubrega došlo tokom oboljenja pluća, kada je mikobakterijska populacija već bila iselektirana. Bolesnici je kao pozitivnoj — sa aktivnom tuberkulozom pluća — rađen operativni zahvat u našoj ustanovi, pa je moguće i rasejavanje infekcije za vreme operacije. Po otpustu, ostala je i dalje pozitivna, a od lekara dispanzera smo doznali da je umrla.

Drugi bolesnik za čiju rezistenciju znamo kako je nastala je iz grupe sa urinom u kome su bacili bili prisutni duže od 3 godine. Ovaj bolesnik je bio pozitivan 12 godina, imao je 110 izolata Myco. Tbc iz urina, ostao je i dalje pozitivan. U početku oboljenja bubrega, svi njegovi izolati bili su osetljivi na lekove, posle 2 godine postali su rezistentni na RMP, a posle sledeće 3 godine rezistentni i na SM, a tako je ostalo do kraja. Po podacima koje smo za ovog bolesnika tražili iz dispanzera, radilo se o krajnje nekooperativnom socijalnom slučaju, koji je bio i potator. Vremenom je dobio i pridruženo oboljenje — Orchiepididymitis sa fistulom na skrotumu. Ne znamo ništa o eventualnom prethodnom oboljenju pluća u ovoga bolesnika.

Što se tiče starosne strukture, i bolesnici sa nalazom mikobakterija i pacijenti kod kojih su mikobakterije bile samo tražene ali ne i nađene, su najvećim delom bili u 5-oj i 6-oj deceniji života (tabela 10 i dijagram 1).

Odnos obolelih žena i muškaraca razlikovao se minimalno po učestalosti oboljenja, sa **malo** većim procentom u korist žena (dijagram 2). Obično je oboljenje dva puta češće u muškaraca nego u žena (20), što kod nas nije bio slučaj.

Što se tiče pridruženih bolesti, (uz pozitivan nalaz u urinu, prikazano na tabeli 11), od 164 bolesnika sa nalazom *Mycobacterium tuberculosis* u urinu, 20 bolesnika (12,20%) je imalo aktivnu tuberkulozu pluća a 9 od njih (5,49%) su bili i direktno pozitivni; 7 bolesnika (4,27%) je lečeno kortikosteroidima, a kod 2 od njih, davanje kortikosteroida je dovelo do generalizovane tuberkuloze, jer nisu primali propratnu AT terapiju; 6 bolesnika (3,66%) je bilo rezistentno na jedan ili više AT lekova, a kod 8 (4,88%) je došlo do letalnog ishoda. Uzrok smrti nije bila tuberkuloza bubrega I na kraju, jedan bolesnik (0,61%) je imao Orchiepididymitis sa fistulizacijom skrotuma — to je bolesnik prethodno opisan sa nalazom mikobakterija u urinu dugom 12 godina, rezistentan na RMP i SM.

Što se tiče broja pregledanih urina pacijenata kod kojih se tragalo za specifičnim oboljenjem bubrega, najbrojnija je bila grupa koja je donela 10 urina na pregled. **Jedan uzorak poslat na pregled na BK je apsolutno nedovoljan, kako za potvrdu bolesti, tako i za isključenje oboljenja.** Samo jedan urin pregledan na BK je tako reći, nepotreban pregled. Ranije su spominjana 3 uzorka urina, ali se posle došlo do zaključka da je **potreban veći broj, zato što se bacili izlučuju intermitentno, a i zato što su lezi je u bubrezima manje nego u plućima. Mali broj izlučivanih bacila, korigujemo pregledanjem većeg broja uzoraka.**

Najveći broj propratnih lista uz poslati materijal je stizao bez dijagnoze ili kliničke simptomatologije — takvih propratnica je bilo čak 83,34% (tabela 15).

U spisku dijagnoza, od onih 16,66% koji su imali naznačenu dijagnozu, najčešće pominjane su: Tbc renis/renum, Pyelonephritis chron. i Microhaematuria/Haematuria. Piurija — koja je jedan od glavnih simptoma u trijasi znakova oboljenja, bila je naznačena tek 22 puta. Znači da nalazu gnoja u urinu lekari opšte prakse i/ili urolozi, koji upućuju bolesnike na pregled u laboratoriju, ne pridaju dovoljan značaj, iako je piurija jedan od tri najvažnija suspektne simptoma za postojanje specifičnog procesa u bubrezima.

Zaključak

1. Od 5.974 bolesnika koji su bih" prvi put pozitivni (podaci naše laboratorije) u termino-

logiji laboratorije »novi bolesnici«, 180 su imali mikobakterije iskultivisane iz urina, što iznosi 3,01%.

2. Visoka frekvencija nalaženja pozitivnih urina kod aktivne plućne tuberkuloze, od 3 do 10%, ukazuje na potrebu rutinskog pregleda kultura urina na BK kod pacijenata kod kojih se sumnja na plućnu tuberkulozu. Optimalan broj je 7 do 10 uzoraka pre otpočinjanja terapije.

3. Od svih bolesnika koji su nekada bolovali od tuberkuloze pluća, kao i u slučajevima dugotrajne piurije, prva diferencijalno-dijagnostička pretpostavka treba da bude isključivanje sumnje na specifično oboljenje.

4. Kao što pri uzimanju sputuma za pregled na BK treba insistirati na dobrom uzorku, tako i za pregled urina treba slati dobar uzorak. To je rana jutarnja porcija urina — srednji mlaz.

5. Inokulacija zamorcu, kao dijagnostička metoda ispitivanja oboljenja, više se ne primenjuje, jer daje lošije rezultate od dobro urađene kulture korektno uzetog uzorka.

LITERATURA

1. Bentz R. et al. The Incidence of Urine Cultures Positive for *Mycobacterium tuberculosis* in General Tuberculosis Patient Population. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1975, 111:647—650.
2. Challu VK. et al. Recovery of Tubercle Bacilli from Urine of Pulmonary Tuberculosis Patients and its Comparison with the Corresponding Sputum Isolates. *Indian J. Tuberc.* 1989, 36/2:701—711.
3. Christensen WI, Maj MC. Genitourinary Tuberculosis: Review of 102 Cases. *Medicine*, 1974, 53:377—390.
4. Crofton J, Douglas E. Respiratory Diseases. Blackwell Sci. Publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1975.
5. Gloor HV, May F. Tuberkulose des Urogenitalapparates, p. 333—402. In: *Handbuch der Tuberkulose*, J. Hein, E. Kleinschmidt, E. Uehlinger, Thieme Verlag, Stuttgart, 1964.
6. Gow JG. Genito-Urinary Tuberculosis. A Study of 700 Cases. *Lancet*, 10 Avgust 1963, 261—265.
7. Gow JR, Barbosa S. Genitourinary Tuberculosis. A study of 1.117 Cases over Period of 34 years. *Brit. J. of Urol.* 1984, 56:449—455.
8. Janča K. Evolucija tuberkuloze lečene antituberkuloticima na teritoriji Vojvodine. Doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 1972.
9. Kenney M. et al. Urine cultures in Tuberculosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1960, 82:564—567.
10. Klotz SA, Penn RL. Acid-fast staining of Urine and Gastric Contents is an Excellent Indicator of *Mycobacterial* Disease. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1987, 136:1197—1198.
11. Lattimer JK. et al. The significance of isolated positive urine culture in genitourinary tuberculosis. *J. of Urol.* 1969, 102:610—613.

12. Lovodić-Sivčev B, Sivčev J. Identifikacija atipičnih mikobakterija nađenih u kulturi i naš stav pri ovakvim nalazima. Saopštenja, 1971, 9/1:29—34.
13. Lovodić-Sivčev B. Izolovanje i identifikacija mikobakterija u periodu 1970—1972. god. Saopštenja, 1974, 12/1—2:61—67.
14. Lovodić-Sivčev B. Podloga UIT s nali-diksičnom kiselinom i penicilinom, uticaj smanjenja koncentracija NaOH pri obradi na uspeh kultivisanja mikobakterija. Saopštenja, 1975, 13/1:58—64.
15. Lovodić-Sivčev B. Nalaženje atipičnih mikobakterija u kulturama u periodu 1973—1982. god. Saopštenja, 1984, 22/3-4:19—23.
16. Marks J. Ending the Routine Guinea-Pig Test. *Tubercle*, 1972, 53:31—34.
17. The Merck Manual, Eleventh Ed. Tuberculosis. Merck Sharp and Dohme Research Laboratories Merck and Co. Inc. c. 1966.
18. Petković S. i sar. Destructive Forms of Renal Tuberculosis. *Eur. Urol.* 1975, 1:86—86.
19. Porter KA. Kidney. In: *Systemic Pathology*, IV Ed. p. 1432. Longman Group. Lim. c 1978.
20. Poullos D, Malovrouvas D. Progress in the approach of tuberculosis of genitourinary tract: Remarks on a decade experience over cases. *Acta Urol. Belg.* 1990, 3/58:101—123.
21. Rich A. The Pathogenesis of Tuberculosis. Charles C. Thomas. Springfield, Illinois, USA c. 1951.
22. Runyon E. et al. *Mycobacterium*, p. 112—136. In: Blair-Lenette-Truant: *Manual of Clinical Microbiology* American Society for Microbiology Williams and Hilkins comp. 1970.
23. Wolinsky E. Disease due to *Mycobacteria*, p. 1690. McKinney TD. *Renal Disease*, Part IX. In: Cecil (edts.) *Textbook of medicine* IB. Wyngaarden and LH. Smith. Saunders, WB. c. 1988.
24. Yamamoto M, Ogura Y, Sudo K, Hibino S. Diagnostic criteria for disease caused by atypical mycobacteria. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1967, 94:773—778.
25. American Thoracic Society of National tuberculosis and Respiratory Disease Association: Diagnostic standards and clasification of tuberculosis. New York, 1969.

Rad je primljen 9. 6. 1993. god.

ERRATA — CORRIGE

U 30. volumenu SAOPŠTENJA, br. 3—4, došlo je do greške, i to u članku Borislave Lovodić-Sivčev: »Nalaženje mikobakterija u bolesničkom materijalu«, na str. 161 u tabeli 22. U podatku »% bolesnika sa rezistentnim sojevima« u koloni za 1992. godinu treba da stoji umesto pogrešnog broja: 3,3%, ispravno: »4,3%«. Donosimo ispravljenu tabelu 22.

Tabela 22

Upoređivanje nalaza pregleda bolesničkih materijala od I do IV meseca
1987. i 1992. godine

Karakteristike razlika	1987.	1992.
Broj pregledanih materijala na BK	11.657	11.657
Broj bolesnika sa + BK kulturama	144	163 (13,2% više od 1987.)
Broj bolesnik asa dir. + nalazom	26 (38,8%)	69 (22,2% više od 1987.)
Broj bolnički lečenih	67	117
Vreme negativizacije	61	93
dir.+	30,7% za 60 dana	— 43,5% do 20 dana 37,7% do 60 dana
dir.0	38,7% do 20 dana	— 70,8% do 20 dana
% bolesnika sa rezist. sojevima	15,2	4,3
Multirezistentni:		
a)	9	1
b)	13	6

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HIV INFEKCIJE U JUGOSLAVIJI

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HIV INFECTION IN YUGOSLAVIA

Borisa Vuković*, Zorica Šeguljev, Predrag Lazarević

Sažetak

Na osnovu prijavljenih slučajeva AIDS-a i izveštaja o rezultatima testiranja na anti-HIV, analizirano je kretanje AIDS-a i epidemiološke karakteristike HIV infekcije. Broj obolelih od AIDS-a u Jugoslaviji, kao i u čitavom svetu, kontinuirano raste. Linijski trend pokazuje da nema bitne razlike u kretanju ovog oboljevanja, mada su, zahvaljujući kasnijoj pojavi AIDS-a u nas, stope oboljevanja značajno niže u odnosu na većinu evropskih zemalja. Oboljevanje muškaraca je četiri puta češće u odnosu na oboljevanje žena. Najčešću kliničku manifestaciju bolesti predstavljaju oportunističke infekcije. Za osobe oba pola dominantan put zaražavanja je intravenska upotreba droge. Rezultati serološkog testiranja ukazuju na visoku prevalencu među narkomanima i homo/biseksualcima i visok rizik od infekcije seksualnih partnera anti-HIV pozitivnih osoba i novorođenčadi HIV pozitivnih majki.

Ključne reci: kretanje AIDS-a, transmisione grupe, kliničke manifestacije.

Summary

On the basis of registered cases of AIDS and reports on anti-HIV test results, situation of AIDS, as well as epidemiological characteristics of HIV infection in our country were analysed in this study. The number of diseased people in Yugoslavia, as well as world wide, continuously increases. Diagram trend shows that there are not essential differences concerning this disease, although, due to its late appearance, the rate of diseased people is much lower than in the majority of other European countries. Men are four times more affected by this disease than women. For both sexes, a dominant way of infection is the intravenous drug use. Opportune infections represent the most frequent clinical manifestations of the disease. Serology test results point to the high prevalence of anti-HIV among the drug addicts and homo/bisexuals, as well as to the high infection risk for sexual partners of HIV positive persons and for babies of HIV positive mothers.

Key words: situation of AIDS, ways of transmission, clinical manifestations.

* Prof, dr med. sci Borisa Vuković, direktor Zavoda za epidemiologiju, Instituta za zaštitu zdravlja, Novi Sad

Uvod

Mada je od prepoznavanja AIDS-a, kao novog kliničkog entiteta, do danas učinjen velik napredak u izučavanju etiologije, patogeneze i epidemiologije ove bolesti, AIDS dostiže epidemijske razmere, postavši jedan od najznačajnijih problema sveta. Do kraja 1992. godine u

svetu je prijavljeno 611.589 slučajeva AIDS-a (1). Procentualno, sa najvećim brojem slučajeva zastupljene su zemlje Amerike (51,2%), Afrike (34,5) i Evrope (13,2%). Mada su epidemiološke karakteristike ove bolesti u pojedinim geografskim prostorima bitno različite, za čitav svet je zajednički porast broja obolelih i zaraženih. Cilj ovog rada je da analizira kretanje AIDS-a

u našoj zemlji u odnosu na kretanje ovog oboljenja u svetu i ukaže na epidemiološke karakteristike HIV infekcije.

Metod rada

Kretanje AIDS-a i osnovne epidemiološke karakteristike HIV infekcije analizirane su na osnovu podataka Saveznog zavoda za zdravstvenu zaštitu, Beograd, i to: prijavljenih slučajeva oboljenja, izveštaja o rezultatima istraživanja anti-HIV u određenim epidemiološki značajnim grupacijama i izveštaja o testiranju davalaca krvi na HIV.

Rezultati rada

Kretanje AIDS-a u svetu, Evropi i Jugoslaviji. — Od prepoznavanja prvih slučajeva AIDS-a do danas, broj obolelih kontinuirano raste. Međutim, dok je prvih godina praćenja broj obolelih u Evropi, kao i u čitavom svetu svake naredne godine bio višestruko veći u odnosu na broj registrovanih slučajeva u prethodnoj godini, poslednjih godina se intenzitet javljanja novih slučajeva smanjuje (tabela 1).

Tabela 1

Prijavljeni slučajevi AIDS-a u svetu, Evropi i Jugoslaviji do 31. 12. 1992. godine

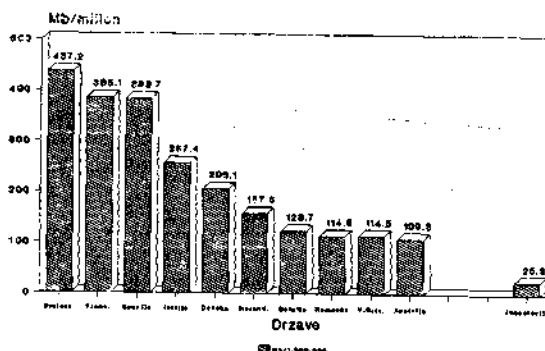
Godina	Svet	Evropa	Jugoslavija
Do 1981.	187	20	
1981.	291	30	
1982.	1.127	93	
1983.	3.413	298	
1984.	6.924	722	
1985.	12.846	1.854	2
1986.	22.578	3.798	3
1987.	16.395	6.995	10
1988.	70.531	10.437	26
1989.	70.623	13.382	32
1990.	111.012	14.715	50
1991.	132.077	18.248	57
1992.	163.585	10.218	88

Prvi slučajevi AIDS-a u našoj zemlji su otkriveni 1985. godine. Do kraja 1992. godine broj obolelih se popeo na 268.

Uporedni prikaz dinamike oboljevanja linijskim trendom pokazuje da je epidemiološka situacija u našoj zemlji ($Y = 11,9-19,9$) povoljnija u odnosu na epidemiološku situaciju u Evropi ($Y = 1.508,7x-84.344,9$), odnosno u svetu ($Y = 13.248,6x-45.695,1$), (grafikon 1).

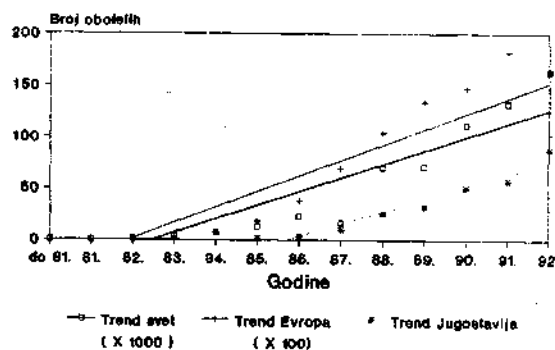
Epidemiološka situacija merena brojem registrovanih slučajeva AIDS-a na milion stanovnika, bitno je različita u pojedinim evropskim zemljama. Dok istočnoevropske zemlje (Rusija,

Poljska, češka, Bugarska) imaju veoma niske stope, u švajcarskoj, Francuskoj, Španiji, Italiji, Danskoj, Holandiji, Belgiji, Nemačkoj, Ve-



Grafikon 1 — Uporedni trendovi kretanja AIDS-a u svetu, Evropi i Jugoslaviji

likoj Britaniji i Austriji registrovano je preko 100 slučajeva AIDS-a na milion stanovnika (grafikon 2).



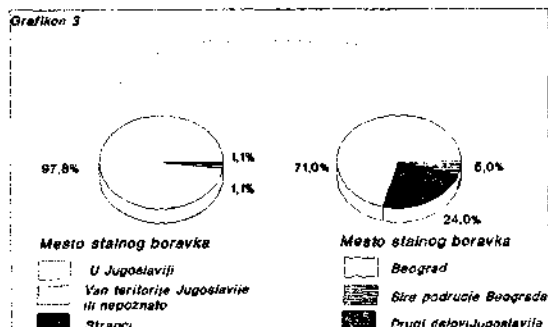
Grafikon 2 — Broj obolelih od AIDS-a na milion stanovnika u nekim evropskim zemljama

Prema broju registrovanih slučajeva, naša zemlja se nalazi između ove dve grupe evropskih zemalja, sa 25,3 slučaja AIDS-a na milion stanovnika.

Epidemiološke karakteristike AIDS-a u Jugoslaviji. — Do kraja 1992. godine Saveznom zavodu za zdravstvenu zaštitu prijavljeno je 268 slučajeva AIDS-a, od kojih su 3 (1,1% stranci, a za druga 3 (1,1%) bolesnika mesto stalnog boravka je nepoznato ili je van teritorije sadašnje Jugoslavije. Izrazita aglomeracija obolelih je u samom Beogradu i njegovom širem području (Zemun, Obrenovac, Lazarevac), gde je registrovano 199 (76,0%) slučajeva AIDS-a (grafikon 3).

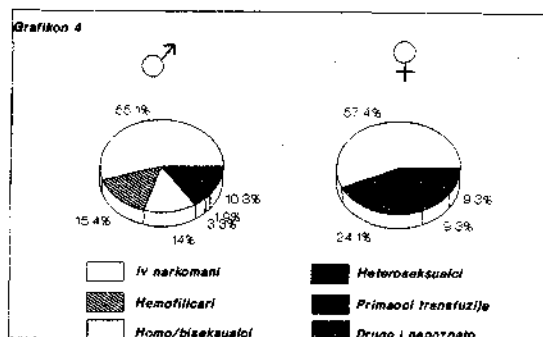
Od ukupnog broja obolelih od AIDS-a, 55 su osobe ženskog, a 213 muškog pola. Kod oba pola vodeći put zaražavanja je intravenska ap-

hod. U 77,6% obolelih, kliničku manifestaciju AIDS-a predstavljale su oportunističke infekcije (tabela 2).



Grafikon 3 — Topografska distribucija AIDS-a 1985–1992. godina

likacija droge. Narkomani čine 55,1% obolelih muškaraca i 57,4% obolelih žena (grafikon 4).



Grafikon 4 — Oboleli od AIDS-a prema transmissionim grupama i polu

U Jugoslaviji, kao i u čitavom svetu, beleži se porast heteroseksualne transmisije. Ovim putem zaražen je svaki 30. muškarac u našoj zemlji i čak svaka 4–5. žena.

Prvi slučaj AIDS-a zaražen heteroseksualnim putem, registrovan je u Jugoslaviji 1986. godine. Od 1988. godine kontinuirano se registruju bolesnici zaraženi ovim putem, čineći od 3,8% do 12,0%, prosečno 7,5% ukupnog broja obolelih od AIDS-a u Jugoslaviji.

Među obolelim osobama muškog pola u značajnom procentu su zastupljene osobe sa homo/biseksualnim kontaktom (14,5%) i oboleli od hemofilije (15,4%).

AIDS je veoma teško oboljenje. U 149 (55,6%) slučajeva oboljenje je imalo letalan is-

Tabela 2

Kliničke manifestacije AIDS-a		
Klinička manifestacija	Oboleli broj	%
Oportunističke infekcije	208	77,6
Wasting sindrom	30	11,2
HIV encefalopatija	20	7,5
Limfom	6	2,2
Kaposi sarkom	4	1,5

Rezultati istraživanja anti-HIV u Jugoslaviji. — Istraživanje anti-HIV u određenim epidemiološki značajnim grupacijama potvrđuje postojanje visokog rizika od infekcije HIV kod intravenskih narkomana (tabela 3). Međutim, suprotno relativno niskom učešću homo/biseksualaca u ukupnom broju obolelih, utvrđena je njihova visoka zaraženost HIV, uz ograničenje da je ispitivanjem obuhvaćen mali broj pripadnika ove grupe. Ovim ispitivanjem potvrđen je značaj heteroseksualne transmisije i utvrđeno je da je svaki 4–5. seksualni partner anti-HIV pozitivne osobe takođe zaražen a da svaka 5. anti-HIV pozitivna majka rađa zaraženo novorođenče.

Tabela 3

Rezultati istraživanja anti-HIV u određenim epidemiološki značajnim grupacijama u Jugoslaviji — 1991–1992. godina

Grupacije	Broj testiranih	Broj (%) pozitivnih
Homo/biseksualci	51	~ 18 (35,3)
IV narkomani	1.316	438 (33,3)
Seksualni partneri HIV + lica	114	24 (21,1)
Novorođenčad HIV + majki	15	3 (20,0)
Heteroseksualci	331	58 (17,5)

Prisustvo anti-HIV u opštoj populaciji, mereno ispitivanjem dobrovoljnih davalaca krvi, nije visoko. Od 773.945 ispitanih jedinica krvi, prisustvo anti-HIV je dokazano u 15 (0,002%) jedinica (tabela 4). Međutim, činjenica da je u proseku svaka 50.000 boca krvi zaražena HIV, potvrđuje visok rizik od transfuzije netestirane krvi.

Tabela 4.

Rezultati istraživanja anti-HIV kod davalaca krvi u Jugoslaviji — 1990—1992. godina

Godina	Broj testiranih jedinica	Broj pozitivnih jedinica
1990.	231.504	1
1991.	280.248	9
1992.	262.193	5
Ukupno:	773.945	15

Diskusija

Tokom više od jedne decenije bavljenja problemom AIDS-a, postignuti su značajni rezultati u upoznavanju etiologije i patogeneze bolesti, razjašnjena je epidemiologija, razvijeni dijagnostički testovi i razrađena strategija za prevenciju i kontrolu AIDS-a. Uprkos tome, broj obolelih od AIDS-a u svetu kontinuirano raste (1). Prema prognozi SZO, izrazit porast obolelih očekuje se u Aziji, gde živi više od polovine svetske populacije (2).

Epidemiološka situacija u Jugoslaviji, merena brojem registrovanih slučajeva na milion stanovnika, povoljnija je u odnosu na većinu evropskih zemalja, mada u dinamici ovog oboljenja, iskazanoj linijskim trendom, nema bitnih razlika.

Najveći broj obolelih od AIDS-a u našoj zemlji, kao i u nekim drugim evropskim zemljama, čine narkomani (3). Ovo čini epidemiološku situaciju nepovoljnijom, pošto se iz ove grupe regrutuju glavni rezervoari heteroseksualne transmisije i perinatalnih infekcija (4).

Epidemiološku situaciju u pogledu AIDS-a u nas, kao i u čitavom svetu, komplikuje porast heteroseksualne transmisije. Mada učešće bolesnika, zaraženih ovim putem, u ukupnom broju obolelih od AIDS-a nije visoko, udvosrućava se svakih 14—16 meseci (5).

Smatra se da je vreme od serokonverzije do razvoja AIDS-a slično, bez obzira na put transmisije HIV. U oko 50% HIV inficiranih, AIDS se razvija unutar 10 godina (6).

Najčešća klinička manifestacija AIDS-a su oportunističke infekcije (77,6%). One se smatraju odgovornim za više od 90% smrtnih ishoda (6). Prezentuju se uglavnom u svojoj najmalignijoj formi, zahvatajući načešće respiratorni sistem (7).

Registrowanje obolelih i umrlih predstavlja najjednostavniji metod praćenja AIDS-a ali nije

pokazatelj aktuelne epidemiološke situacije (8). Uprkos svim nedostacima, seroepidemiološka istraživanja mogu pružiti realniji uvid u epidemiološke karakteristike HIV infekcije. Serološka istraživanja sprovedena u našoj zemlji potvrdila su visok rizik od infekcije intravenskih narkomana i značaj heteroseksualne transmisije, ali su ukazala i na značajan stepen seroprevalence anti-HIV u homo/biseksualaca. Utvrđen je visok rizik od infekcije seksualnih partnera HIV pozitivnih osoba i novorođenčadi HIV pozitivnih majki.

Zaključak

Broj obolelih od AIDS-a u Jugoslaviji, kao i u čitavom svetu kontinuirano raste. Prema visini morbiditeta, epidemiološka situacija je povoljnija u odnosu na većinu evropskih zemalja, ali u dinamici javljanja novih slučajeva AIDS-a nema značajne razlike.

Najveći broj obolelih čine narkomani. Najčešću kliničku manifestaciju AIDS-a predstavljaju oportunističke infekcije. Serološka istraživanja ukazuju na visoku prevalencu anti-HIV među homo/biseksualcima, seksualnim partnerima HIV pozitivnih i visok rizik od perinatalne infekcije.

LITERATURA

1. WHO Weekly Epidemiol. Rec, 1993,68/3: 1—2.
2. WHO AIDS Series 11, The global AIDS strategy, Geneva 1992.
3. Farci P, Novick DM, Lai ME. et al. Introduction of human immunodeficiency virus infection among parenteral drug abusers in Sardinia: A seroepidemiologic study. Am. J. Epidemiol. 1988, 127/6:1312—4.
4. Des Jarlais DC, Friedman SR. HIV infection among intravenous drug users: epidemiology and risk reduction. AIDS, 1987, 1/2:67—76.
5. Haverkos HV, Edelman R. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome among heterosexuals. JAMA, 1988, 260/13:1922—9.
6. Ragni MV, Kingsley LA, Zhou SJ. The effect of antiviral therapy on the natural history of human immunodeficiency virus infection in a cohort of hemophiliacs. J. Acquired Immune Deficiency Syndromes; 1992, 5:120—6.
7. Hopewell PC, Luce JM. Pulmonary manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. Clin. Immunol. Allerg. 1986, 6:489—518.
8. Vuković B, Šeguljev Z, Stefanović S, Petrović M, Nikolić V. Istraživanja HIV infekcije u Vojvodini. Vojno-sanit. pregl. 1993,50/1: 51—54.

Rad je primljen 14. 9. 1993. god.

UPOREĐIVANJE BAKTERIOLOŠKIH NALAZA U BOLESNIKA OBOLELIH OD PNEUMONIJE 1987. i 1992. GODINE

RESULTS OF BACTERIOLOGICAL INVESTIGATIONS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA TREATED IN 1987. AND 1992. (A comparative study)

Borislava Lovodlć-Sivčev*,
Milica Marinkov-Krčo, Nevenka Guša, Anka Vukelić

Sažetak

Svrha rada je bila upoređivanje težine i toka bolesti kod pacijenata hospitalizovanih u Institutu u Sremskoj Kamenici 1987. i 1992. godine, sa dijagnozom Pneumonia. U sklopu podataka dat je i prikaz mikrobioloških nalaza. U traganju za uzročnikom oboljenja, sputumi su tokom hospitalizacije bili pregledani bakteriološki, kod većine bolesnika i na mikobakterije, a tražena su i antitela virusa u serumima bolesnika. Pregledano je 617 istorija bolesti. Od 321 bolesnika lečenih 1987. sa pozitivnim nalazom je nađeno 57 (17,76%), dok je od 296 bolesnika lečenih 1992. godine, pozitivne nalaze imalo njih 40 (13,51%). Mali broj i procenat pozitivnih nalaza kod bolesnika koji su болоvali od pneumonije je uglavnom uslovljen time što je bio pregledan neodgovarajući broj sputuma. U 75,70% slučajeva lečenih 1987, odnosno 79,39% onih iz 1992. godine, pregledano je III samo po jedan uzorak sputuma, ili čak sputum uopšte nije bio pregledan. Manje značajan razlog malog broja, odnosno procenta, bolesnika sa pozitivnim nalazom je taj što su neki bolesnici pre dolaska u bolnicu bili lečeni antibioticima.

Ključne reci: pneumonia, bakteriološki nalaz, broj pregledanih sputuma, kvalitet uzorka — sputum/saliva.

Summary

The aim of this paper is to compare the course and severity of the disease in patients with the diagnosis of pneumonia, hospitalized at the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica during the years 1987 and 1992 respectively. Bacteriological sputum findings are included in the presented data. In the course of determining etiology, of the disease, sputum samples were submitted to the bacteriological examination. In some patients they were tested on Mycobacteria as well. The presence of virus antibodies in the serum of patients was also investigated. There were 617 histories reviewed. The positive sputum finding was reported in 57 (17,76%) of 321 patients treated from pneumonia in 1987 and in 40 (13,51%) of 296 cases treated in 1992. The small number and percentage of positive sputum findings in patients with pneumonia is mostly due to the fact that the number of examined sputum samples was inadequate. It was only one, or even none, sputum sample that was obtained in 75,70% of cases treated in 1987. and 79,39% of those treated in 1992. and sent for bacteriological examination. Another, but less important reason is that some patients were treated with antibiotics before admission to hospital.

Key words: Pneumonia, bacteriological finding, number of sputum examinations, sample quality — sputum/saliva.

* Prim, dr med. Borislava Lovodlć-Sivčev, specijalista mikrobiolog, načelnik Zavoda za mikrobiologiju Univ. Instituta za plućne bolesti i Tbc, Sremska Kamenica — Novi Sad

Uvod

Usna šupljina i gornje partije disajnih puteva normalno su nastanjene bakterijskom populacijom. U 1 ml sputuma/salive nalazi se oko 10^6 do 10^8 aerobnih i oko deset puta više anaerobnih bakterija (1). U disajnim putevima zdravog čoveka, distalno od larinksa kao i u parenhimu pluća, nema bakterija. Odbrana pluća i organizma održavaju takvo stanje. U tom procesu učestvuju: sekrecija mukusa bronha, mukocilijarni transport cilijarnog epitela sa oko 1.200 pokreta u 1 minuti, refleks kašlja i epiglottisa, ćelijski imunitet alveola posredovanjem makrofaga, T-limfocita i polinukleara (tzv. bakterijski plućni klirens), kao i humoralni imunitet.

Poremećajem stanja prirodne odbrane bakterije iz spoljne sredine, ako su u većem broju i veće virulencije, i/ili mnogo češće rezidentne bakterije gornjih partija disajnih puteva, dopjevaju u plućni parenhim i izazivaju oboljenje. U tom procesu deo učešća pripada i sposobnosti nekih bakterija da atheriraju na sluznicu dovodeći do kolonizacije, koja u mnogih bolesnika može biti početak infekcije pluća (2).

Termin pneumonija označava inflamaciju distalnog pluća — terminalnih disajnih puteva, alveolarnog prostora i intersticijuma. Kvalifikuje se recima koje sugerišu etiologiju, mehanizam, anatomske lokacije, pa imamo: »virusnu pneumoniju«, »aspiracionu pneumoniju«, »hroničnu intersticijalnu pneumoniju« ili »bakterijsku pneumoniju« (1).

Bakterijska pneumonija može da se okarakterise kao stanje koje je rezultat popuštanja mehanizma odbrane koji više nije dovoljan da eliminiše prisustvo bakterija dospelih u pluća. Pneumonije su često asocirane sa prethodnim poremećajima ili stanjima organizma, kao što su hronično plućno opstruktivno oboljenje, kongestivne srčane mane, dijabetes i alkoholizam (3).

Svrha rada

Svrha rada je bila prikaz podataka mikrobioloških nalaza bolesnika obolelih od pneumonije, lečenih u Institutu tokom 1987. i 1992. godine.

Tokom hospitalizacije sputumi bolesnika su bili davani na bakteriološki pregled. Kod većine sputum je bio pregledan i na mikobakterije, a zavisno od simptoma, kod izvesnog broja pregledani su i serumi na prisustvo antitela virusa.

Prvi deo rada je napravljen na osnovu podataka iz knjige prijema materijala našega Za-

voda i iz radnih lista sa pozitivnim nalazima, koje se čuvaju 10 godina.

Drugi deo rada predstavlja podatke dobijene pregledom istorija bolesti ispitivane grupe bolesnika. Od podataka iz istorije, sem generalija bolesnika, beležili smo otpusne dijagnoze i broj bakteriološki pregledanih sputuma tokom hospitalizacije, sa pozitivnim i/ili negativnim nalazom.

Od sputuma pregledanih na mikobakterije i od virusoloških ispitivanja, uzimani su u obzir samo oni sa pozitivnim nalazom.

Ukupno je pregledano 617 istorija bolesti, 321 su bili bolesnici lečeni tokom 1987. godine a 296 bolesnici lečeni u Institutu tokom 1992. godine.

Rezultati rada

Rezultati rada prikazani su na tabelama. Tabele 1–6 predstavljaju nalaze za 1987. godinu.

Tabela 1: prikazuje broj sputuma pregledanih bakteriološki 1987. godine. Od ukupno 6.394 uzoraka sputuma, 1.075 (16,81%) su imali pozitivan nalaz.

Tabela 1

Sputumi pregledani bakteriološki — 1987. god.

Nalaz	Broj	%
Pozitivan	1.075	16,81
Negativan	5.319	83,19
Ukupno:	6.394	100,00

Tabela 2: daje dinamiku pozitivnih izolata po mesecima.

Tabela 2

Broj sputuma sa pozitivnim nalazom
Dinamika nalaza po mesecima — 1987. god.

Mesec	Nalaz		Svega
	Jedan izolat	Dva izolata	
I	86	8	= 94
II	73	5	= 78
III	106	10	= 116
IV	71	14	= 85
V	82	6	= 88
VI	78	10	= 88
VII	84	7	= 91
VIII	81	8	= 89
IX	86	8	= 94
X	88	9	= 97
XI	65	5	= 70
XII	76	9	= 85
	976	99	
Ukupno:			1.075

Tabela 3: prikazuje učestalost izolata po specijesima. Od 1.075 sputuma sa pozitivnim nalazom, bilo je 1.174 izolata bakterija. Najčešće je bio nalažen *Haemophilus influenzae* — u 37,90% od ukupnog broja pozitivnih nalaza, drugi po učestalosti je bio *Streptococcus pneumoniae* — u 17,72%, dok je na trećem mestu bio *Pseudomonas aeruginosa* sa 13,33%.

pneumoniae oboljenjem i 3 bolesnika sa kulturno dokazanom tuberkulozom. Ovih 11 bolesnika je imalo pozitivan i/ili negativan nalaz nespecifične bakterijske flore u sputumu. Nomenklatura oboljenja je napravljena na osnovu otpusnih dijagnoza u istorijama bolesti. Na uzorku od ukupno 321 bolesnika raspored dobijenih dijagnoza je bio sledeći: *Bronchopneumonia* — 131, *Pneumonija* — 79, *Pneumonia massiva*

Tabela 3

Vrsta i broj bakterija izolovanih iz sputuma
Zastupljenost po učestalosti izolovanja — 1987. god.

Vrsta bakterija	Pozitivni		Svega	
	1 izol./mat.	2 izol./mat.	broj	%
<i>Haemoph. influenzae</i>	383	+	62	445
<i>Streptococc. pneum.</i>	163	+	45	208
<i>Staphyloc. aureus</i>	49	+	9	58
<i>Branhamella/Neiss. ps.</i>	2	+	—	2
<i>Streptoc. pyogenes</i>	27	+	6	33
<i>Pseudomonas aerugin.</i>	137	+	26	163
<i>Bac. proteus</i>	71	+	14	85
<i>F.scherichia coli</i>	33	+	12	45
<i>Klebsiella sp.</i>	74	+	15	89
<i>Enterobacter sp.</i>	34	+	6	40
<i>Citrobacter sp.</i>	3	+	3	6
<i>Acinetobacter</i>	—	—	—	—
	976	198		
Ukupno:			1.174	100,00

Tabela 4: prikazuje bolesnike obolele od pneumonije u 1987-oj godini. Sa ovom dijagnozom, je ukupno u Institutu bio hospitalizovan 321 bolesnik, od kojih je sa pozitivnim nalazom bilo 57 (17,76%) bolesnika. Sem nalaza bakterijske nespecifične flore, bilo je i 7 bolesnika sa serološki dokazanom Q-groznicom, zatim 1 bolesnik sa serološki dokazanim *Mycoplasma*

— 8, *Pneumonia abscondens* — 16, *Pleuropneumonia* — 75 i 12 bolesnika sa letalnim ishodom sa jednom od ovih dijagnoza.

Tabela 5: daje podatke o tome da li je i koliki je broj sputuma bio bakteriološki pregledan tokom hospitalizacije. Od 321 bolesnika, kod njih 36 (11,21%) sputum uopšte nije bio dat na bakteriološki pregled. Kod 234 bolesnika

Tabela 4

Broj bolesnika obolelih od pneumonije — 1987. god.

Oboljenje	Bolesnici		Nalaz	
	broj	%	pozitiv.	negativ.
<i>Bronchopneumonia</i>	131	40,82	27	104
<i>Pneumonia</i>	79	24,61	11	68
<i>Pneumon. massiva</i>	8	2,49	4	4
<i>Pneumon. abscondens</i>	16	4,98	4	12
<i>Pleuropneumonia</i>	75	23,36	10	65
— sa letalnim ishodom bol.	12	3,74	1	U
Svega: broj	321		57	264
%	(100,00)		(17,76)	(82,24)

Sa pozitivnim i/ili negativnim bakteriološkim nalazom:

- 7 bol.: Q groznica dokazano serološki
- 1 bol.: *Mycoplasma pn.* dokazano serološki
- 3 bol.: *Mycobacterium tuberculosis*

na bakteriološki pregled je bio dat samo jedan uzorak sputuma. Od ovog broja sa jednim pregledanim sputanom, pozitivan nalaz je bio dobijen samo u 27 slučajeva, dok je kod 207 (64,49%) nalaz bio negativan. Kako se povećava broj sputuma koji su bili slati na bakteriološki pregled, tako raste i broj onih sa pozitivnim nalazom.

Tabela 5

Bolesnici oboleli od pneumonije
Broj sputuma pregledanih bakteriološki tokom bolesti
1987. god.

Broj sputuma	Bolesnika	Nalaz sputuma	
		pozitivan	negativan
Nije pregledan	36 (11,21%)	—	—
1 uzorak	234	27	207 (64,49%)
2 uzorka	36	15	21
3 uzorka	9	5	4
4 uzorka	2	1	1
5 uzorka	2	1	1
7 uzorka	1	1	—
9 uzorka	1	—	1
Ukupno: broj	321	50	235
%	100,00	15,58	73,21

75,70% — negativan nalaz sputuma:

— 1. sputum nije pregledan

— 2. dat na pregled samo 1 materijal

Tabela 6: daje pregled učestalosti pojedinih vrsta bakterija izolovanih iz sputuma bolesnika sa pneumonijom. Najčešće zastupljen je Haemophilus influenzae, zatim sledi Pseudomonas aeruginosa i na trećem mestu je Streptococcus pneumoniae.

Tabela 6

Bakterije izolovane iz sputuma u 321 bolesnika od pneumonije tokom 1987. god.

Vrste bakterija	Izolovano	
	broj	%
Haemophilus influenzae	21	35,59
Streptococcus pneumon.	10	16,95
Saphylococcus aureus	6	
Streptococcus pyogenes	—	
Streptococcus faecalis	—	
Branhamella catarrhalis	—	
Pseudomonas aerugin.	11	18,64
Bac. proteus	4	
Klebsiella sp.	5	
Escherichia coli	2	
Enterobacter	—	
Acinetobacter	—	
Ukupno: broj	39	
%	100,00	

Na tabelama 7—12 prikazani su podaci iz 1992. godine.

Tabela 7: daje pregled broja pregledanih sputuma u toku cele godine. Pregledano je 4.200 uzoraka sputuma, od čega je 600 (14,29%) bilo sa pozitivnim nalazom.

Tabela 8: daje dinamiku ovih pozitivnih nalaza po mesecima.

Tabela 7

Sputumi pregledani bakteriološki — 1992. god.

Nalaz	Broj	%
Pozitivan	600	14,29
Negativan	3.600	85,71
Ukupno:	4.200	100,00

Tabela 8

Broj sputuma sa pozitivnim nalazom
Dinamika nalaza po mesecima — 1992. god.

Mesec	Nalaz		Svega
	1 izolat	2 izolata	
I	37	+	= 43
II	84	+	= 91
III	61	+	= 72
IV	50	+	= 58
V	30	+	= 33
VI	41	+	= 47
VII	30	+	= 32
VIII	26	+	= 28
IX	30	+	= 31
X	53	+	= 62
XI	46	+	= 52
XII	46	+	= 51
	534	66	
Ukupno:			600

Tabela 9: prikazuje pozitivne nalaze sa jednim i/ili dva izolata iz uzorka sputuma. Iz 600 sputuma sa pozitivnim nalazom, bilo je ukupno 666 izolata bakterija. Po učestalosti nalaženja, ponovo je na prvom mestu *Haemophilus influenzae*, zastupljen sa 38,14%, zatim *Streptococcus pneumoniae* sa 13,51% i na trećem mestu je *Pseudomonas aeruginosa* sa 13,06%.

ne. Od 296 bolesnika, sa pozitivnim nalazom je bilo 38 (12,84%), dok je negativan nalaz imalo 228 (77,02%), a kod 30 bolesnika (10,14%) sputum uopšte nije bio bakteriološki pregledan. Kod 217 bolesnika sputum je bio pregledan samo jednom. Kod 79,39% bolesnika sa negativnim nalazom tokom hospitalizacije je pregle-

Tabela 9

Vrsta i broj bakterija izolovanih iz sputuma
Zastupljenost po učestalosti izolovanja — 1992. god.

Vrsta bakterija	Pozitivni		Svega	
	1 izol./mat.	2 izol./mat.	broj	%
<i>Haemoph. influenzae</i>	203	Hh	51	= 254
<i>Streptococc. pneum.</i>	56	hh	34	= 90
<i>Staphyloc. aureus</i>	56	hh	15	= 71
<i>Branhamella/Neiss. sp.</i>	31	-lh	6	= 37
<i>Streptoc. pyogenes</i>	12	Hh	3	= 15
<i>Pseudomonas aerugin.</i>	77	hh	10	= 87
<i>Bac. proteus</i>	22	H-	3	= 25
<i>Escherichia coli</i>	22	H-	1	= 23
<i>Klebsiella sp.</i>	21	H-	4	= 25
<i>Enterobacter sp.</i>	22	+	3	= 25
<i>Citrobacter sp.</i>	2	H-	—	= 2
<i>Acinetobacter</i>	2	Hh	1	= 3
<i>Streptococc. faecalis</i>	8	Hh	1	= 9
	534	132		
Ukupno:			666	100,00

Tabela 10: prikazuje broj bolesnika sa dijagnozom pneumonije u 1992-oj godini. Nomenklatura je uzeta sa istorija bolesti. Ukupno je bilo 296 bolesnika, a s pozitivnim nalazom 40 (13,51%). U taj broj je uključen i 1 bolesnik sa serološki dokazanom psitakozom, kao i 1 bolesnik sa dokazanom visoko virulentnim *Mycobacterium bovis* mikobakteriozom.

Tabela 11: prikazuje broj pregledanih sputuma kod bolesnika od pneumonije 1992. godi-

dan neodgovarajući broj sputuma — ili ni jedan ili samo jedan uzorak.

Tabela 12: prikazuje učestalost izolovanih vrsta bakterija kod bolesnika obolelih od pneumonije. Opet je na prvom mestu *Haemophilus influenzae* (20,55%), dok je na drugom *Streptococcus pneumoniae* (12,33%).

Tabela 13: daje karakteristike razlika 1987. i 1992. godine. 1992. godine: pregledano je manje sputuma sa pozitivnim nalazom i izolovano

Tabela 10

Broj bolesnika obolelih od pneumonije — 1992. god.

Oboljenje	Bolesnici		Nalaz	
	broj	%	pozitiv.	negativ.
Bronchopneumonia	114	38,51	16	98
Pneumonia	88	29,73	8	80
Pneumon. massiva	15	5,07	8	7
Pneumon. abscondens	11	3,72	2	9
Pleuropneumonia	51	17,23	6	45
— sa letalnim ishodom bol.	17	5,74	—	17
Svega:	broj	296	40	256
	od	(100,00)	(13,51)	(86,49)

— 1 bolesnik: Psittacosis — dokazan serološki

— 1 bolesnik: visoko viral. Mycobact. bovis

Tabela 11

Bolesnici oboleli od pneumonije
Broj sputuma pregledanih bakteriološki tokom bolesti
1992. god.

Broj sputuma	Bolesnika	Nalaz sputuma	
		pozitivan	negativan
Nije pregledan	30 (10,14%)	—	—
1 uzorak	217	12	205 (69,25%)
2 uzorka	25	13	12
3 uzorka	16	8	8
4 uzorka	5	2	3
5 uzoraka	2	2	—
7 uzoraka	1	1	—
9 uzoraka	—	—	—
Ukupno: broj	296	38	228
%	100,00	12,84	77,02

79,39% — negativan nalaz sputuma:

— 1. sputum nije pregledan

— 2. dat na pregled samo 1 materijal

Tabela 12

Bakterije izolovane iz sputuma
u 321 bolesnika od pneumonije tokom 1992. god.

Vrsta bakterija	Izolovano	
	broj	%
Haemophilus influenzae	15	20,55
Streptococcus pneumon.	9	12,33
Staphylococcus aureus	5	
Streptococcus pyogenes	2	
Streptococcus faecalis	5	
Branhamella catarrhalis	2	
Pseudomonas aerugin.	5	
Bac. proteus	3	
Klebsiella sp.	1	
Escherichia coli	—	
Enterobacter	1	
Acinetobacter	1	
Ukupno: broj	73	
%	100,00	

je manje bakterija nego 1987. godine. Bilo je manje bolesnika od pneumonije hospitalizovanih u Institutu, zatim manje bolesnika sa pozitivnim nalazom u sputumu i/ili serumu. Iz podataka se dalje vidi da je 1987. godine bilo 7 bolesnika sa seroloski dokazanom Q-groznicom, dok 1992. godine nije bio hospitalizovan ni jedan takav bolesnik.

Nalaženje tuberkuloze kod bolesnika sa kliničkom slikom pneumonije: 3 slučaja 1987. i 1 slučaj 1992. godine pokazuju da ova u početku može da daje kliničku sliku pneumonije čak i sa pozitivnim nalazom nespecifičnog uzročnika koji reaguje na antibiotsku terapiju, ali se u kasnijem toku bolesti dijagnostikuje osnovni uzročnik oboljenja.

Povećan je samo broj bolesnika sa **neodgovarajućim brojem pregledanih sputuma** — to znači ili da sputum uopšte nije pregledan, ili

Tabela 13

Upoređivanje nalaza pregleda bolesničkih materijala
1987. i 1992. god.

Karakteristike razlika	1987. god.	1992. god.
1. Pregledano sputuma	6.394	4.200 manje: 2.194 (34,31%)
2. Pozitivnih sputuma	1.075	600 manje: 475 (44,10%)
3. Izolovano bakterija	1.174	666 manje: 508 (43,27%)
4. Bolesn. sa pneumonijom	321	296 manje: 25 (7,79%)

5. Bolesn. sa nalazom u sputumu/serumu	57 (17,76%)	40 (13,51%)	manje: 17 (29,82%)
— Q groznica	7	—	
— Mycopl. pn.	1	—	
— Psittacosis	—	1	
— Tuberkuloza	3	1	
6. Negativan nalaz u bol.	243 (75,70%)	235 (79,39%)	više: neodgov. broj sp. (3,69%)
a. nije pregl. sput.			
b. pregledan l sput.			
7. Najčešće izolovane bakt. u bol. sa pneumonijom	H. infl. Ps. aerug. St. pneum.	H. infl. St. pneum.	—

je bio pregledan samo jedan uzorak. Takvih je 1987. bilo 75,70% a 1992. bilo ih je 79,39%.

Najčešće izolovana bakterija u obe godine je bio *Haemophilus influenzae*. Nije izračunavana statistička signifikantnost ovih razlika.

Diskusija

Empirijsko davanje antibiotika koji treba da zaštite bolesnika od svih pretpostavljenih štetnih uzročnika, često je neefikasno. Radi toga je neophodno tragati za etiološkim uzročnikom. Potreban je pregled »pravog uzorka« sputuma koji potiče iz donjih partija disajnih puteva. Pravi uzorak sputuma čak nazivaju »biopitičkim« materijalom koji se dobija neinvazivnom tehnikom, bez štete po pacijenta, a sa mogućnošću ponavljanja (4).

Jednostavnim uputstvom — naređenjem »pljuni u posudu«, obično se dobija uzorak koji se predominantno sastoji od salive. Obradom ovakvog materijala ne dobija se validan rezultat. Uzorak sputuma mora biti rezultat dubokog kašlja, a ne nazofaringealna sekrecija ili saliva. Neodgovarajući uzorak se dobija od: neupućenog pacijenta, od veoma teškog bolesnika koji ne može duboko da se nakašlje, dece ispod 10 godina starosti i od mentalno zaoštalih. Ipak većina pacijenata sa pneumonijom ima produktivan kašalj, s tim što je kod nekih potrebna indukcija aerosolom. Za ispitivanje se od korektnog uzorka bira purulentna čestica, kako za direktno mikroskopsko ispitivanje, tako i za kultivisanje.

Prisustvo velikog broja epitelnih ćelija govori o kontaminaciji uzorka oralnim sadržajem i ograničava dijagnostičku vrednost materijala. Prisustvo polimorfonukleara govori za akutno inflamatorno oboljenje, a vidi se i predominantna bakterijska flora.

Murray i Washington su 1975. godine grupisali uzorke prema odnosu broja epitelnih ćelija, leukocita i vrste i broja izolovanih bakterija. Zaključke o validnosti uzorka sputuma koji se može smatrati korektnim materijalom i koji daje dobre rezultate u nalaženju etiološkog uzročnika, autori su upoređivali sa nalazima transtrahealne punkcije istih bolesnika. Materijali u kojima je bilo manje od 10 epitelnih ćelija a više od 25 leukocita po vidnom polju na uveličanju 100 puta, smatrani su reprezentativnim uzorcima sekrecije donjeg respiratornog trakta, sa minimalnom kontaminacijom orofaringealnom florom.

U našoj laboratoriji sputumi se obrađuju po principu Murray i Washington-a od 1981. godine, o čemu je bilo referisano na Kongresu mikrobiologa (5).

U naših 617 bolesnika sa dijagnozom **pneumonije**, dobijen je relativno mali broj pozitivnih bakterioloških nalaza. Od 321 bolesnika sa pneumonijom u 1987. godini bilo je 57 (17,75%) sa pozitivnim nalazom, dok je u 1992-oj godini od 296 bolesnika sa pneumonijom bilo njih 40 (13,51%) sa pozitivnim nalazom. U saopštenjima se navodi da se ispitivanjem adekvatnog uzorka koji se promptno obrađuje, tj. kultivisanjem uzorka, mogu dobiti pozitivni rezultati i do 100% (3). Lažno negativni rezultati u izvesnom postotku se mogu dobiti kod pacijenata dugo lečenih antibioticima. Međutim, jedan uzorak sputuma je najčešće nedovoljan da pokaže prisustvo bakterija u bronhijalnom stablu. **Treba pregledati najmanje dva uzorka sputuma (2).**

Za rezultate bakteriološkog pregleda sa malim brojem i procentom pozitivnih nalaza kod naših bolesnika sa pneumonijom ima više razloga. Najznačajniji je, činjenica da je kod najvećeg broja bolesnika tokom ispitivanja i lečenja na pregled bio dat neodgovarajući broj sputuma. Kod 75,70% bolesnika lečenih 1987. godine i čak

79,39% bolesnika lečenih 1992. godine pregledan je samo po jedan, ili nije pregledan ni jedan sputum.

Drugi od mogućih razloga, ali sigurno neporedivo manje značajan, je da su neki bolesnici pre dolaska u bolnicu već primali antibiotike.

Zaključci

1. U Institutu je 1987. godine lečen 321 bolesnik sa Dg. Pneumonia, od čega je sa pozitivnim nalazom bilo 57 (17,76%). Od 296 bolesnika sa istom dijagnozom lečenih 1992. godine, pozitivan nalaz je imalo 40 (13,51%) bolesnika.

2. Mali broj bolesnika sa pozitivnim nalazima je posledica neodgovarajućeg broja sputuma koji su bili pregledani, kod najvećeg broja bolesnika bio je pregledan samo jedan sputum, a kod više od 10% bolesnika sputum uopšte nije bio pregledan. Jedan uzorak je najčešće nedovoljan da se nađu uzročnici bolesti. **Treba** pregledati **najmanje dva uzorka** (2). Takođe treba insistirati na pregledu »pravog uzorka« a ne oralne flore-salive.

3. U našem materijalu su najčešće izolovani mikroorganizmi kod bolesnika ispitivane grupe bili: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*.

LITERATURA

1. Waldemar GJ. Pneumonia. In: Wyngaarden JB, Smith LH. (Edit.) Cecil Textbook of medicine. Philadelphia, W.B. Saunders comp, 1988, 1551—1572.
2. Pennington JE. Respiratory Infections: Diagnosis and Management. New York, Raven Press, 1983.
3. Mandel LG, Douglas RGJr, Bannett JE. Pleuropulmonary and Bronchial Infections. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Sec. Ed. New York, Churchill Livingstone, 1988, 385—426.
4. Fishman AP. Pulmonary Diseases and Disorders. Vol. 1—2. Sec. Ed. New York, McGraw-Hill Book Company, 1988.
5. Budišin O, Sivčev J, Guša N. Upoređenje vrednosti dva načina obrade sputuma za kultivisanje i otkrivanje bakterijskih uzročnika obojenja donjih disajnih puteva. Saopštenja, 1982. 1—2:40—4.

Rad je primljen 16. 6. 1993. god.

**KLINIČKA I MIKROBIOLOŠKA SVOJSTVA BRONHOPULMONALNIH
INFEKCIJA UZROKOVANIH BRANHAMELLOM CATARRHALIS**

**CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL FEATURES OF
BRONCHOPULMONARY INFECTIONS DUE TO BRANHAMELLA
CATARRHALIS**

Branislava Milenković*, Vesna Bošnjak-Petrović, Slavica Žižić-Borjanović

Sažetak

Branhamella (Moraxella) catarrhalis je dugo smatrana normalnim stanovnikom usne duplje. Dokazano je da je ova bakterija pravi, istinski respiratorni patogen. Cilj ovog rada je bio ispitivanje kliničkih odlika respiratorne infekcije uzrokovane Branhamellom catarrhalis i upoznavanje antibiotske osetljivosti ovog mikroorganizma. Ispitana su 24 bolesnika prosečne starosti od 57 godina, sa simptomima respiratorne infekcije u kojih je B. catarrhalis izolovana iz sputuma. Većina (75%) je bolovala od hroničnog plućnog oboljenja, pretežno hronične opstruktivne bolesti pluća. Ova bakterija je najčešće (66%) uzrokovala pogoršanje bronhitisa. Osam (33%) bolesnika je imalo rendgenološku sliku pneumoničnog infiltrata. Infekcija je pretežno otkrivena u zimskim mesecima. Svi (100%) izolati su bili in vitro osetljivi na eritromicin, amikacin i ciprofloksacin; 21 (88%) na hloramfenikol, 19 (79%) na trimetoprim-sulfametoksazol, 19 (79%) na cefotaksim, 5 (21%) na ampicilin. Rezistencija na delovanje penicilina je utvrđena kod svih (100%) izolovanih klica identifikovanih kao B. catarrhalis.

Ključne reci: Branhamella catarrhalis, bronhopulmonarna infekcija, klinička svojstva, bakteriološka svojstva.

Summary

Branhamella catarrhalis has been traditionally regarded as an oropharyngeal commensal and only recently it was identified as a true bronchopulmonary pathogen. The aim of this study was to analyze the characteristics of the respiratory infections caused by B. catarrhalis and to get to know the antibiotic susceptibility of this microorganism. B. catarrhalis was isolated in sputum specimens of 24 patients with respiratory tract infection. They were 57 years old on average. Preexisting pulmonary disease was present in 18 (75%) patients, chronic obstructive pulmonary disease being the most frequent. The commonest clinical presentation (66%) was exacerbation of chronic bronchitis. Pulmonary infiltrates were seen on 8 chest X-rays. The great number of cases (50%) were detected in winter. All (100%) isolates were sensitive in vitro to erythromycin, amikacin and ciprofloxacin; 21 (88%) to chloramphenicol, 19 (79%) to trimethoprim-sulphamethoxazole, 19 (79%) to cefotaxim, 5 (21%) to ampicillin. All (100%) isolates were resistant to penicillin.

Key words: Branhamella catarrhalis, bronchopulmonary infections, clinical features, microbiological features.

* Mr. sci. med. dr Branislava Milenković, lekar na specijalizaciji Interne medicine, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Kliničkog centra Srbije, Višegradska 26/20 Beograd

Uvod

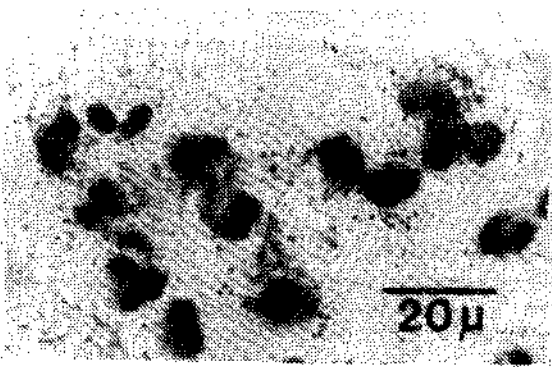
Branhamella catarrhalis (*Micrococcus catarrhalis*, *Neisseria catarrhalis*) je 1896. godine prvi put izolovana iz sputuma bolesnika oboljelih od bronhitisa (Frosch & Kolle). Ipak, kliničari su ignorisali prisustvo ovog mikroorganizma u bronhopulmonalnom sekretu i smatrali su ga samo bezazlenim stanovnikom usne duplje i ždrela.

Interes za *Branhamellu catarrhalis* (*B. catarrhalis*) je porastao sredinom sedamdesetih godina, zahvaljujući razvoju novih dijagnostičkih postupaka i mikrobioloških tehnika. Primena transtrahealne aspiracije i otkriće ovih mikroorganizama u čistoj kulturi su potvrdili da je *B. catarrhalis* pravi, istinski bronhopulmonalni patogen. Danas se smatra da ova bakterija može izazvati pneumoniju, bronhitis, upalu srednjeg uha, meningitis, sinuzitis, konjunktivitis, uretritis, endokarditis i dr.

Bolje poznavanje *B. catarrhalis* je dovelo do čitavog niza promena u taksonomskoj klasifikaciji. *Neisseria catarrhalis* je 1970. godine dobila novo ime prema američkoj naučnici dr Sarah Braniham koja je svoj radni vek posvetila proučavanju *Neisseria* (1). Ova promena naziva je obrazložena postojanjem razlike u DNA i strukturi ćelijskih lipida *Neisseria* i *Branhamella*. Danas većina mikrobiologa razlikuje dva roda: *Neisseria* i *Moraxella*, a *Branhamella* se smatra podrodom *Moraxella*.

Bakteriološka svojstva

U uzorku sputuma ili inficirane telesne ličnosti *B. catarrhalis* se mikroskopski prikazuje kao unutar ili vanćelijski Gram-negativni diplokok bubrežastog oblika (slika 1). Brzo i lako raste na krvnom agaru na temperaturi od 37 stepeni Celzijusa. Za razliku od patogenih, *Neisseria* može da raste i na sobnoj temperaturi.



Slika 1

Kolonije su kružne, male (1,5 do 2 mm), diskretne, glatke, sjajne, beličasto-sive boje.

Ovaj mikroorganizam se ubraja u biohemijski slabo aktivne bakterije (2). Svi sojevi *B. catarrhalis* imaju aktivnost deoksiribonukleaze, katalaze, oksidaze i redukcije nitrata i nitrita. Ne mogu da fermentuju glukozu, maltozu, fruktozu i laktozu. Od patogenih *Neisseria* se razlikuju na osnovu sposobnosti hidrolize tributirina u butiričnu kiselinu, a od patogenih meningokoka prema rezistenciji na acetazolamid. Veliki broj sojeva ovog mikroorganizma stvara beta-laktamaze što ih čini neosetljivim na dejstvo antibiotika sa beta-laktamskim prstenom.

Patogenost

Patogeni mehanizmi nastanka infekcije izazvane *B. catarrhalis* su slabo poznati. Produkcija deoksiribonukleaza omogućuje nastanak inflamacijskog procesa u mukoznoj membrani disajnih puteva (3). Ova bakterija produkuje histamin (4), a možda i druge inflamacijske medijatore. Za razliku od patogenih, *Neisseria* nije sposobna da stvara IgA1 proteazu, enzim koji čepa molekul imunoglobulina klase A1 (3).

Odgovor imunskog sistema na invaziju *B. catarrhalis* još uvek nije dovoljno ispitan, ali se zna da infekcija respiratornog trakta izazvana ovom bakterijom dovodi do produkcije specifičnih antitela.

Najveći rizik od *B. catarrhalis* postoji kod osoba starijeg životnog doba sa hroničnim plućnim oboljenjem, dece do dve godine starosti, kao i bolesnika čiji je imunski sistem kompromitovan zbog duge primene glikokortikoida, postojanja malignoma, šećerne bolesti ili alkoholizma (5). Retko se javlja kod prethodno zdravog domaćina, a tada najčešće dovodi do traheobronhitisa blagog kliničkog toka. Infekcija se dokazuje bojenjem razmaza sputuma po Gramu i njegovom bakteriološkom kulturom.

Bronhopulmonalna infekcija se može manifestovati samo povećanjem količine ili promenom boje sputuma, što najčešće predstavlja pogoršanje hroničnog plućnog oboljenja. Utvrđeno je da polovina osoba iz čijeg sputuma je izolovana *B. catarrhalis* nema povišenu telesnu temperaturu niti povećan broj leukocita u perifernoj krvi (1). Manji broj bolesnika dobija ozbiljnu bakterijsku pneumoniju (6). Nekrotizirajuće pneumonije (kavitacije) nisu opisane, a bakterijemija i empijem su retki. Mogu se javiti i rekurentne infekcije koje se objašnjavaju poremećajem lokalnog imunskog odgovora ili antigenim razlikama pojedinih sojeva *Branhamella*-e.

Cilj rada

S obzirom da smo se do sada retko sretali sa *B. catarrhalis* kao uzročnikom respiratorne infekcije, želeli smo da otkrijemo odlike infekcije u kojoj je bakteriološkim pregledom sputuma dzolovana *Branhamella catarrhalis*, kao i in vitro osetljivost uzročnika na antimikrobne lekove.

Materijal i metode rada

Ispitana su dvadeset četiri bolesnika sa bronhopulmonalnom infekcijom u kojih je *B. catarrhalis* izolovana iz sputuma. Zapaljenje disajnih puteva se manifestovalo kašljem i purulentnim iskašljavanjem praćenim različitim opštim simptomima. Dijagnoza pneumonije je postavljana na osnovu kliničkog pregleda i rendgenološkog nalaza infiltracije.

Uzorci sputuma su uzimani pre početka antibiotskog lečenja, bojeni po Gramu i zasejavani na podlozi koju je činio krvni agar. Biohemijska svojstva ove bakterije su ispitivana testom oksidaze, testom katalaze, fermentacijom ugljenih hidrata, kao i određivanjem deoksiribonukleazne aktivnosti.

Rezultati rada

Od dvadeset četiri ispitanika sa bronhopulmonalnom infekcijom uzrokovanom *B. catarrhalis*, bilo je 12 žena i 12 muškaraca, prosečne starosti 57 godina (SD = 14,64). Najmlađi bolesnik je imao 23, a najstariji 79 godina. Samo pet osoba je bilo mlađe od 50 godina. Na osnovu podataka iz anamneze, prethodno bronhopulmonalno oboljenje je utvrđeno kod osamnaest bolesnika (75%). Hroničnu opstruktivnu bolest pluća je imalo 14, a maligni proces bronhijalnog stabla 4 bolesnika. Šest osoba iz analizirane grupe (25%) je negiralo raniju plućnu bolest.

Klinička slika bronhopulmonalne infekcije se kod svih bolesnika manifestovala kašljem. Povećanje dnevne količine sputuma i iskašljavanje purulentnog sadržaja je odražavalo infekciju disajnih puteva kod 16 (67%), a povišena telesna temperatura je zabeležena samo kod šest (25%) bolesnika. Egzacerbacija hroničnog opstruktivnog bronhitisa u vidu pogoršanja dispoje je konstatovana kod 12, a pojava astmatičnog napada je registrovana kod dve osobe. Upala velikih disajnih puteva u vidu akutnog traheobronhitisa je zapažena kod tri osobe koje ranije nisu bolovale od plućnih oboljenja. Rendgenološka slika bronhopneumonije je postojala u sedam, a pleuropneumonije u jednog

bolesnika. Infiltrati su najčešće bili lobarni (66%).

B. catarrhalis je najčešće (50%) bila izolovana u februaru i martu, tj. u zimskim mesecima. Čista kultura ove bakterije je potvrđena u 20 (83%) osoba, dok je u 4 slučaja (17%) dokazano prisustvo i drugih mikroorganizama (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella*, *Enterobacter*).

Posmatrajući osetljivost in vitro izolovanih sojeva *B. catarrhalis* prema različitim antibioticima, primetili smo da su svi sojevi (100%) bili rezistentni na delovanje penicilina, a osetljivi na eritromicin, amikacin, ciprofloksacin. Rezistencija prema ampicilinu je dokazana u 19 (79%), a prema cefalosporinima prve generacije u 9 (38%) slučajeva. Trimetoprim-sulfametoksazol je svoja bakteriostatska svojstva ispoljio u 19 (79%), a hloramfenikol u 21 (88%) slučaju. Sojevi ove bakterije izolovani kod pet (21%) bolesnika su bili neosetljivi na delovanje cefalosporina treće generacije.

Diskusija

Moraxella (Branhamella) catarrhalis je dugo smatrana normalnim stanovnikom usne duplje i gornjih disajnih puteva. Danas je poznato da ovaj bezazleni stanovnik usne duplje i ždrela može, pod određenim uslovima, da zadobije patogena svojstva. Stoga ovaj oportunistički mikroorganizam predstavlja značajan respiratorni patogen i sposoban je da uzrokuje sinusitis, akutno zapaljenje srednjeg uha, laringitis i pneumoniju, kako u dece, tako i u odraslih ljudi.

Bronhopulmonalne infekcije izazvane patogenim moćima ove bakterije se češće pojavljuju kod starijih ljudi. U našem materijalu prosečna starost je bila 57 godina, što je slično podacima Slevina i drugih istraživača (3, 5, 7, 8).

Hronično plućno oboljenje predstavlja predisponirajući faktor za plućnu infekciju izazvanu *Branhamellom catarrhalis*. Kao i drugi autori, mi smo ovaj mikroorganizam najčešće izolovali iz sputuma osoba sa hroničnim bronhopulmonalnim procesom (3, 5, 8, 9, 10). Ejlersen i saradnici su pokazali da *B. catarrhalis* veoma retko dovodi do oboljenja ako imunski sistem nije kompromitovan (11).

Podaci iz literature ukazuju da se *B. catarrhalis* češće otkriva u određenim periodima godine, pre svega u zimskim mesecima i ranom proleću. Sezonski karakter infekcije je konstatovan i kod naših bolesnika, a slične rezultate su dobili Wallace i Letonja (1, 7).

Prilikom bakteriološkog pregleda sputuma *B. catarrhalis* smo izolovali u čistoj kulturi u visokom procentu (83%), slično podacima Slevina (8). Navedeni rezultati se razlikuju od nekih drugih istraživača u čijim radovima se navodi da je ova bakterija često izolovana zajedno sa drugim mikroorganizmima (5, 9). Međusobno delovanje većeg broja respiratornih patogena je obično sinergističko i može da obezbedi uzajamnu zaštitu od fagocitoze i intracelularnog ubijanja, stvaranje veće količine faktora rasta, kao i da smanji oksidaciono-redukcioni potencijal tkiva.

Najčešća klinička slika infekcije disajnih puteva izazvane *B. catarrhalis* je bio sindrom bronhitisa koji se manifestovao kašljem i iskašljavanjem. Pneumonija je po simptomima bila veoma slična, ali su postojeće rendgenološke promene bile od diferencijalno-dijagnostičkog značaja u tim slučajevima. Povišenu telesnu temperaturu je imalo svega šest bolesnika. Bronhopulmonalne infekcije izazvane ovim mikroorganizmom se najčešće manifestuju blagom kliničkom slikom, dok su pleuralni bol, visoka telesna temperatura i intoksikacija neuobičajene (6, 7, 8, 10).

Nalazimo da je *B. catarrhalis* izazvala u 50% slučajeva pogoršanje hroničnog opstruktivnog bronhitisa, dok je pogoršanje bronhijalne astme nastalo kod dva bolesnika, što je slično rezultatima Nicotre i saradnika (5). Kod tri prethodno zdrave osobe je konstatovano postojanje akutnog traheobronhitisa, a poznato je da *B. catarrhalis* najčešće uzrokuje akutno zapaljenje larinksa i traheje kod osoba koje ne boluju od hroničnih plućnih oboljenja (1).

Rendgenološka slika infiltrata je primećena kod 8 (33%) ispitanika. Pneumonična senka je najčešće bila lobarna i zahvatala donji režanj pluća, kao što pokazuju i druge studije (5, 8, 10). Letonja i saradnici navode nešto manji procenat (15%) bolesnika sa rendgenološkom slikom pneumonije iz čijeg sputuma je izolovana *B. catarrhalis* (7). Slevin i saradnici su opisali 10 slučaj infekcije donjih disajnih puteva; 17 od 54 je imalo pneumoničnu senku na rendgenogramu grudnog koša. Ovi infiltrati su uglavnom bili bleđi, regredirali nakon primene antibiotske terapije, a povezani su sa niskom stopom mortaliteta (5).

U našem radu smo utvrdili da su svi posmatrani sojevi *B. catarrhalis* (100%) bili neosetljivi in vitro na delovanje penicilina, dok je rezistencija na ampicilin takođe visoka (79%). Ovako slab uticaj antimikrobnih sredstava čiju osnovu čini beta-laktamski prsten možemo objasniti stvaranjem enzima (3, 5, 7, 8, 10, 12).

Sposobnost ove bakterije da produkuje beta-laktamazu je poznata od 1977. godine. Primećeno je da procenat beta-laktamaza pozitivnih sojeva raste iz godine u godinu (3, 10). Ostaje nerazjašnjeno pitanje da li je *Branhamella catarrhalis* bila uvek oko nas ili je promenila virulenciju sticanjem moći stvaranja ovog enzima. Moguće je da je široka primena penicilina i ampicilina imala ulogu u porastu broja sojeva *B. catarrhalis* koji stvaraju beta-laktamaze. Takođe, povećano korišćenje antimikrobnih sredstava može da promeni nazofaringealnu floru usled čega će porasti incidenca infekcije izazvanih ovom bakterijom.

Svi analizirani sojevi (100%) su bili osetljivi na delovanje eritromicina amikacina i ciproflaksacina. Stoga se navedeni preparati primenjuju kao lekovi izbora za lečenje bronhopulmonalne infekcije uzrokovane *B. catarrhalis*, što pokazuju i rezultati drugih studija (3, 5, 7, 8, 10). Posmatrani izolati takođe poseduju dobru osetljivost na dejstvo trimetoprim-sulfametoksazola i hloramfenikola.

Zaključak:

Na osnovu analize 24 slučajeva bronhopulmonalne infekcije uzrokovane *Branhamellom catarrhalis*, zaključujemo sledeće:

- infekcije smo zapazili, uglavnom, kod starijih ljudi koji boluju od hroničnih plućnih oboljenja,

- infekcije se češće javljaju u zimskim mesecima,

- *B. catarrhalis* izaziva, infekciju koja se manifestuje simptomima bronhitisa, uzrokuje egzacerbaciju hroničnog opstruktivnog bronhitisa i pogoršanje bronhijalne astme,

- antimikrobna terapija bronhopulmonalnih infekcija mora se zasnivati na rezultatima testa osetljivosti obzirom da većina izolovanih sojeva *B. catarrhalis* stvara beta-laktamazu,

- makrolidni, aminoglikozidni i hinolonski antibiotici su lekovi izbora za lečenje ovih infekcija,

- *B. catarrhalis* se sve češće otkriva kao patogeni uzročnik i kod nas, što treba imati u vidu prilikom izbora antimikrobnog sredstva.

LITERATURA

1. Wallace RJ, Musher DM. In honour of Dr Sarah Branham. A star is born. Chest, 1986, 90:447-50.
2. Riou JY, Guibordenche M. *Branhamella catarrhalis*, New methods of bacterial diagnosis. Drugs, 1986, 31 (suppl 3):1-6.
3. McLeod DT, Ahmad F, Capewell S, Croughan MJ, Calder MA, Seaton A. Increase in bronchopulmonary infections due to *Bran*

- hamella catarrhalis. Brit. Med. J. 1986, 292:1103—1105.
4. Devalia JL, Grady D, Harmanyeri Y, Tabaqchali S, Daies RJ. Histamine synthesis by respiratory tract microorganisms: possible role in pathogenicity. J. Clin. Pathol. 1989, 42 (5):516—522.
 5. Nicotra B, Rivera M, Ileice LJ, Wallace RJ. Branhamella catarrhalis as a lower respiratory pathogen in patients with chronic lung disease. Arch. Intern. Med. 1986, 146:890—893.
 6. Capewell S, McLeod DT, Croughan MJ, Ahmad F, Calder MA, Seaton A. Pneumonia due to Branhamella catarrhalis. Thorax, 1988, 43 (11):929—930.
 7. Letonja S, Mušič E, Kumelj M. Infekcije respiratornog trakta Branhamellom catarrhalis. Pluć". Bol. 1990, 42:144—147.
 8. Slevin NJ, Aitken J, Thornely PE. Clinical and microbiological features of Branhamella catarrhalis bronchopulmonary infection. Lancet, 1984, 2:782—783.
 9. Robinson A, Johnson PC, Griffith SB. Clinical interpretation of beta-lactamase producing strains of Branhamella catarrhalis in sputum Gram's stain and culture. Amer. J. Clin. Path. 1987, 87(4) :498—503.
 10. Hager H, Verghese A, Alvarez S, Berk SL. Branhamella catarrhalis respiratory infections. Rev. Infect. Dis. 1987, 9(6): 1140—1149.
 11. Ejlersen T. Pharyngeal carriage of Moraxella (Branhamella) catarrhalis in healthy adults. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1991, 10(2):89.
 12. Cristensen JJ, Gadeberg O, Bruun B. Branhamella catarrhalis: significance in pulmonary infections and bacteriological features. Acta. Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect B, 1986, 94:89—95.

Rad je primljen 30. 6. 1993. god.

MasterLab

A Modular System for Bodyplethysmography and Diffusion



Available Measurements

- spirometry and flow volume
- lung volumes
- airway resistance
- single breath diffusion
- FRC-rebreathing
- dynamic and static compliance
- P 0.1 ventilatory drive
- volumes by He-dilution
- provocation

System Characteristics

- IBM compatible PC-AT system
- high resolution color monitor
- comprehensive color/black & white reporting
- Computer Aided Pulmonary diagnostic software
- ease of operation through mouse control and built-in operator manual
- automatic calibration functions
- fully removable valve-block for sterilisation
- fully transparent body chamber

**ERICH
JAEGER**

P.O. Box 5846, D-8700 Würzburg 1
Phone: 0935/41902-0, FR. Germany

Air is Our Life

IBM is a registered trademark of International Business Machines Corp.

PROMENE DEBLJINE DIJAFRAGME U TOKU RESPIRATORNOG CIKLUSA — MERENE ULTRAZVUKOM

DIAPHRAGM THICKNESS DURING THE RESPIRATORY CYCLE MEASURED BY ULTRASOUND TECHNIQUE

Ružica Beljanski-Čonkić*,
Vesna Kuruc, Slobodan Pavlović, Jožef Hancko

Sažetak

Do sada je već, u brojnim in vitro istraživanjima potvrđeno da se kontraktilnost dijafragmalnih miofibrila smanjuje u pacijenata sa kroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Mi smo želeli da načinimo slično istraživanje in vivo. Zbog toga smo merili promene debljine dijafragme pomoću 3,5 MHZ sektorske ultrazvučne sonde (RT 2800 General Electric). Merenje je vršeno u zoni apozicije, u ležećem položaju, plasiranjem sonde subkostalno, u prednjoj aksilarnoj liniji. Ispitivanje je izvršeno na 52 hronična opstruktivna bolesnika, koji su podeljeni u dve podgrupe. Prvu je sačinjavalo 26 bolesnika sa intratoraksnim gasnim volumenom (IGV) manjim od 200%. Kod njih je debljina dijafragme na TLC-u (totalnom plućnom kapacitetu) iznosila $6,25 \pm 1,58$ mm (sr. vrednost $\pm$ SD), dok je na RV-u (rezidualnom volumenu) iznosila $3,38 \pm 1,37$ mm, sa razlikom debljine od $2,96 \pm 0,87$ mm. Drugu podgrupu je činilo takođe 26 pacijenata, ali sa IGV-om većim od 200% i debljinom dijafragme na TLC-u $4,81 \pm 1,82$ mm, na RV-u $3,31 \pm 1,61$ mm, razlikom između inspirijuma i ekspirijuma od $1,50 \pm 0,55$ mm. Poređenjem dobijenih rezultata utvrđena je signifikantna razlika u kontraktilnosti dijafragme između ove dve podgrupe pacijenata. Štaviše, uključivanjem kontrolne grupe koja se sastojala od 26 zdravih ispitanika, sa debljinom dijafragmalnih vlakana od $6,08 \pm 1,02$ mm na TLC-u i $2,26 \pm 1,11$ mm na RV-u, uz razliku od $3,81 \pm 1,02$ mm, utvrđene su još signifikantnije razlike. Značajna korelacija između pokretljivosti dijafragme i drugih ispitivanih parametara (R_{tot} i PEF) je takođe utvrđena.

Ključne reci: dijafragma, ultrazvuk, kontraktilnost.

Summary

It has been already confirmed by numerous in vitro researches that the contractility of the diaphragm myofibrils is decreased in patients with a chronic obstructive disease. We wanted to make similar investigations in vivo. We therefore measured the changes in the thickness of the diaphragm in vivo by 3,5 MHZ sector ultrasound transducer (RT 2800 General Electric). It was performed in the zone of apposition, in supine position, placing a sonde subcostally, on the front axillary line. Fifty two patients with a chronic obstructive disease were examined, subdivided into two groups. The first consisted of 26 patients with an intrathoracic gas volume (IGV) lower than 200% of the normal value. Their diaphragm thickness on TLC was found to be $6,25 \pm 1,58$ mm, while on RV it was $3,38 \pm 1,37$ mm. A difference of $2,96 \pm 0,87$ mm was registered. The second group consisted of 26 patients too, with an IGV higher than 200% and the diaphragm thickness of $4,81 \pm 1,82$ mm, and $3,31 \pm 1,61$ mm, on TLC and RV respectively. The difference was found to be $1,50 \pm 0,55$ mm. Comparing the gained results we have found that there exists a significant difference in the contractility of the diaphragm between these two groups. Furthermore, when a control group of 26 healthy subjects is introduced into this comparative study, with fibre thickness of $6,08 \pm 1,02$ mm on

TLC and $2,26 \pm 1,11$ mm on RV and a difference of $3,81 \pm 1,02$, even greater, rather significant differences are obtained. Significant correlation between the diaphragm thickness and other parameters (PEF, Rtot) is also found.

Key words: diaphragm, ultrasound, contractility.

* Prof, dr med. sci Rružica Beljanski-Conkić, načelnik Zavoda za rehabilitaciju plućnih bolesnika Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Uvod

Dijafragma je do sada ispitivana bezbroj puta, s raznih aspekata. Ispitivane su njene morfološke i fiziološke karakteristike, a pokretljivost je praćena u odnosu na položaj tela, u respiratornom ciklusu, kao i u odnosu na funkcionalne parametre pluća i na ostalu skeletnu muskulaturu. Rad dijafragme praćen je rendgenoskopski, rendenografski i merenjem transdijafragmalnog pritiska. U novije vreme pokretljivost dijafragme se prati i ultrazvukom.

Cilj rada

Dužina dijafragme praćena rendgenoskopski za vreme respiracija se menja u zavisnosti od mnogih parametara pluća. Debljina dijafragme na mestu apozicije menja se u respiratornom ciklusu.

Cilj ovog rada je bio merenje debljine dijafragme na rezidualnom volumenu (RV) i totalnom plućnom kapacitetu (TLC), kao i utvrđivanje zavisnosti tih vrednosti od ispitivanih parametara plućne funkcije (endobronhijalnog otpora, intratoraksnog gasnog volumena i vršnog protoka).

Metod rada

Ispitivanje je vršeno na 52 hronična opstruktivna bolesnika, prosečne starosti 49,5 godina, 29 žena i 23 muškarca. Rezultati dobijeni kod ovih bolesnika su poređeni sa rezultatima kontrolne grupe, koju je činilo 26 zdravih dobrovoljaca, 16 žena i 10 muškaraca, prosečne starosti 44 godine. Debljina dijafragme merena je ultrazvukom, sa sektorskom sondom od 3,5

MHZ, u ležećem položaju u prednjoj aksilarnoj liniji, u zoni apozicije dijafragme, vertikalnim postavljanjem sonde na kožu subkostalnog predela.

Svim ispitanicima meren je najveći vršni ekspirijumski protok (PEF) pomoću Peak Flow - metra i dobijeni rezultati izražavani u procentima od norme prema polu, visini i starosti. Bolesnici ispitivane grupe su podeljeni prema visini intratoraksnog gasnog volumena (IGV-a) na dve podgrupe. Prvu podgrupu (B) sačinjavalo je 26 bolesnika sa IGV-om manjim od **200%**, čija je srednja vrednost iznosila 143%, sa srednjim vrednostima endobronhijalnog otpora (Raw) od 0,57 kPa/l/s. Drugu podgrupu (C) činilo je takođe 26 bolesnika sa vrednostima IGV-a preko 200% — srednja vrednost 321% i sa vrednostima endobronhijalnog otpora od 0,83 kPa/l/s

Rezultati rada

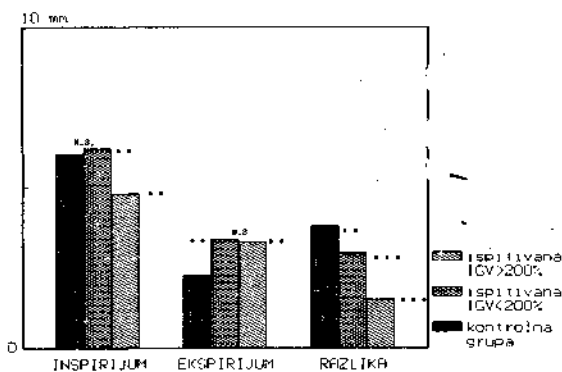
Merenjem debljine dijafragme bolesnika prve podgrupe ispitivane grupe (grupa B) dobijeni su sledeći rezultati: na totalnom plućnom kapacitetu (**TLC**) ona je iznosila $6,25 \pm 1,58$ mm, na rezidualnom volumenu $3,38 \pm 1,37$ mm, dok je razlika debljine iznosila $2,96 \pm 0,87$ mm. U drugoj podgrupi (grupa C) vrednosti na TLC-u, odnosno u najdubljem inspirijumu su iznosile $4,81 \pm 1,82$ mm. Pri najjačem ekspirijumu, na RV-u te su vrednosti iznosile $3,31 \pm 1,61$ mm, dok je razlika između inspirijuma i ekspirijuma iznosila $1,50 \pm 0,55$ mm. U kontrolnoj grupi (grupa A) debljina dijafragme u inspirijumu je iznosila $6,08 \pm 1,02$ mm, u ekspirijumu $2,26 \pm 1,11$ mm, sa razlikom od $3,81 \pm 1,02$ mm (tabela 1).

Tabela 1

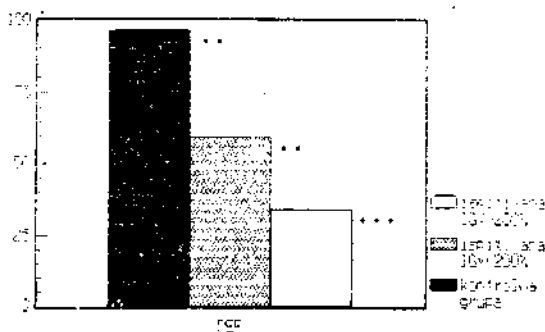
Grupe	Debljina dijafragme			Raw	
	insp.	eksp.	raz.	(kPa/L/s)	IGV(%)
A — kontrola	6,08 $\pm 1,02$	2,26 $\pm 1,11$	3,81 $\pm 1,02$		
B — ispitivana (IGV<200%)	6,25 $\pm 1,58$	3,38 $\pm 1,37$	2,96 $\pm 0,87$	0,57 $\pm 0,22$	143 $\pm 24,99$
C — ispitivana (IGV>200%)	4,81 $\pm 1,82$	3,31 $\pm 1,61$	3,50 $\pm 0,55$	0,83 $\pm 0,21$	231 $\pm 26,53$

Poređenjem dobijenih rezultata zaključili smo sledeće: u inspirijumu najveću debljinu dijafragme ima grupa B, ali se vrednosti statistički značajno ne razlikuju od vrednosti kontrolne grupe, dok su obe vrednosti statistički značajno veće ($p < 0,005$) u odnosu na debljinu dijafragme grupe C (hronični opstruktivni bolesnici sa IGV-om iznad 200%). Dijafragma je u ekspirijumu najtanja u kontrolnoj grupi, što je statistički značajno tanje u odnosu na obe ispitivane grupe ($p < 0,005$) koje se međusobno ne-signifikantno razlikuju. Najveće razlike se uočavaju u merenju razlike debljine dijafragme između inspirijuma i ekspirijuma. Najveća razlika je uočena u grupi zdravih, što je statistički značajno ($< 0,005$) veće u odnosu na razliku u grupi B, dok je razlika u debljim dijafragme najmanja, i to statistički veoma značajno ($p < 0,001$), kako u odnosu na kontrolnu grupu, tako i u odnosu na grupu B, u grupi ispitnika sa IGV-om većim od 200% (grafikon 1).

Vrednosti PEF-a merene u sve tri grupe pacijenata su bile sledeće: najveće su bile u kontrolnoj grupi — $96,26 \pm 20,65\%$, manje, i to statistički značajno ($p < 0,005$) u B grupi ispitani-



Grafikon 1 — Promena debljine dijafragme



Grafikon 2 — Vrednost PEF-a kod ispitanika

ka i iznosile su $59,42 \pm 20,57\%$, a najmanje, sa statistički najznačajnijom razlikom ($p < 0,001$), u C grupi (grafikon 2).

Ispitivani parametri plućne funkcije su korelirani sa pramenom debljine dijafragme. U tvrđeno je postojanje značajne korelacije u odnosu na sve parametre (tabela 2).

Tabela 2

Korelacija između promene debljine dijafragme i ispitivanih parametara

	Rt	IGV	PEF
Pokretljivost dijafragme	$r = -0,61$ značajna	$r = -0,7$ značajna	$r = 0,8$ v. značajna

Endobronhijalni otpor značajno korelira sa pokretljivošću dijafragme ($r = -0,61$), što znači da je korelacija negativna: što je veći endobronhijalni otpor, to se debljina dijafragme manje menja.

Korelacija između IGV-a i debljine dijafragme je takođe značajna i negativna ($r = -0,7$), što znači da je promena debljine dijafragme utoliko manja, ukoliko je IGV veći.

Veoma značajna je korelacija između debljine dijafragme i PEF-a. Ona je pozitivna ($r = +0,8$), što znači da što je manji PEF, manja je i pokretljivost dijafragme.

Diskusija

Glavni inspiratorni mišić, dijafragma, počinje svoj razvoj u petoj embrionalnoj nedelji kao septum transversum, a završava ga u sedmoj embrionalnoj nedelji kao mišić sa svim svojim otvorima, koji služe za komunikaciju između torakalne i abdominalne šupljine.

Najčešće promene na dijafragmi se uočavaju kod hroničnih opstruktivnih bolesnika (1). Promene koje se javljaju na mišiću su ishemija, pojava raznih vakuola i istanjenosti mišićnih vlakana (2). Najosetljivije na ishemiju su miofibrile II-a, a kasnije i one tipa II-b i tipa I (3). Ovako morfološki izmenjena dijafragma nije u stanju da adekvatno obavlja svoju funkciju.

Razni faktori centralnog i perifernog porekla dovode do disfunkcije dijafragme (4, 5). Pojavom disfunkcije dijafragme gubi se sinhrono respiratorno pokretanje grudnog koša i abdomena. Abdominalna pokretljivost, ukoliko je sinhrona, povećava disajni volumen i minutnu ventilaciju za 30% (6).

Asinhrona kinetika grudnog koša i abdomena ubrzava frekvencu disanja, smanjuje disajni volumen (7) i dužinu respiratornog ciklusa. Najidealniji disajni volumen za odrasle je 450 ml, a ispod 300 ml dolazi do povećanja PaCO_3 , što se dešava i kod respiratorne frekvence od 25 u minuti.

Pored toga, rad dijafragme zavisi i od ostalih skeletnih mišića (8) i od nervne stimulacije (9).

Funkcija dijafragme je verovatno najčešće ispitivana kod hroničnih opstruktivnih bolesnika, što nije ni malo iznenađujuće, ako se zna da su kod ovih bolesnika abnormalnosti ovog mišića najčešće (1).

Kod opstrukcije disajnih puteva i respiratorne insuficijencije, torakoabdominalna asinhronija pri respiraciji se zapaža i kod dece i kod odraslih (10). Kod bronhitičara sa hiperinflacijom uočeni su asinhroni torakoabdominalni pokreti i posle primene bronhodilatatora iako su eukapnični (11). Sackner 1984. godine navodi da asinhroni i paradoksalni pokreti grudnog koša i abdomena kod stabilnih hroničnih opstruktivnih bolesnika koreliraju sa težinom opstrukcije u disajnim putevima. Pozitivni endekspirijumski pritisak predstavlja pozitivni podstrek inspiratornoj muskulaturi (12). Kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima od 15 cm H_2O smanjuje inspiratorni dijafragmalni pritisak čak za 49% (13). Povećani pritisak u disajnim putevima iznad 20 cm H_2O smanjuje horizontalne niti dijafragme za 41% a vertikalne niti za 43% (14). Hilman (15) je uočio da asinhroni respiratorni pokreti idu paralelno sa smanjenjem FEV₁. Smanjeni FEV₁ i povećani endobronhijalni otpor povećavaju fazni ugao (vrednost dobijena iz razlike početka inspirijumskog pomeranja grudnog koša i abdomena pomnožena sa 180°), što dovodi dalje do asinhronije i paradoksalnog respiracijskog pomeranja.

Nije mali broj naučnika koji su pratili respiratornu funkciju dijafragme vezanu za plućne volumene (16, 17). Mead i Lorin su ustanovili da povećani plućni volumen prati redukcija dužine dijafragme. Pozitivni endekspirijumski pritisak iznad 10 cm H_2O povećava hiperinflaciju (6). Bilo da je povećan otpor u disajnim putevima ili izražena hiperinflacija, dolazi do disfunkcije dijafragme i asinhronih respiratornih pokreta. Funkciju dijafragme pratio je Tobin (18) 1987, kao i torakoabdominalnu pokretljivost. Isti autor je još 1983. godine (19) dokazao da su paradoksalni pokreti grudnog koša i abdomena prisutni kod hroničnih opstruktivnih bolesnika za vreme inspirijuma u

27% bolesnika, a u ekspirijumskoj fazi čak u 82%, što je svakako znak disfunkcije dijafragme.

Disfunkcija dijafragme kod hiperinflacije pluća uočena je i kod naših ispitanika, što se vidi po signifikantno smanjenim vrednostima debljine dijafragme za vreme respiratornog ciklusa.

Zaključak

Sama debljina dijafragme ne znači i njenu dobru funkciju. Za vreme inspirijuma debljina nije bila bitno različita.

Za ocenu funkcije dijafragme značajnija je razlika u debljini između faze maksimalne inspiracije pri totalnom plućnom kapacitetu i faze maksimalne ekspiracije pri rezidualnom volumenu, što je pokazatelj njenih kontraktilnih sposobnosti. Ove sposobnosti su utoliko slabije, ukoliko je hiperinflacija pluća veća, što pokazuju statistički značajne razlike između sve tri grupe pacijenata.

Kontraktilne sposobnosti dijafragme su utoliko manje što je veća hiperinflacija pluća, ali i što je veći endobronhijalni otpor.

Što je manja promena debljine dijafragme u respiratornom ciklusu, manji je i vršni protok (PEF).

LITERATURA

1. Friemann J, Müller MU. Erkrankungen des Zwerchfells und Morphologischer Sicht. *Atemw. Lungenkrkh* 1986, 9:437—443.
2. Beljanski-Conkić R, Aleksić N, Kuruc V, Jašo J, Popov S. Morfološke i morfometrijske karakteristike inspiratorne muskulature u bolesnika sa respiratornom insuficijencijom. *Saopštenja*, 1990, 1—2:11—15.
3. Criée CP, Wilhelms E, Neuhaus KL. Atemmuskulatur I. *Atemw Lungenkrkh* 1987, 2: 57:61.
4. Delank WH. Atemstörungen bei neuromuskulären Erkrankungen. *Atemw Lungenkrkh*. 1986, 9:432—III.
5. Sharp JT, Goldberg NB, Druz WS, Fishman HC, Danon J. Thoracoabdominal motion in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev. Resp. Dis.* 1977, 115:47—56.
6. Sackner MA, Gonzalez GS, Jenouri G, Rodriguez M. Effects of abdominal and thoracic breathing on breathing pattern components in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis.* 1984, 130:584—587.
7. Tobin JM, Perez V, Guenter SM, Semmes BJ. The pattern of breathing during successful and unsuccessful trials of weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Resp Dis* 1986, 134: III1—III8.
8. Braun NMT, Faulkner J, Hughes RZ, Roussos C, Saghal V. When should respiratory muscles be exercised. *Chest*, 1983, 84:76—84.

9. Nochomontz MD, Hopkins M, Brodkey J, Montenegro H, Mortimer JT, Charnack NS. Conditioning of the diaphragm with phrenic nerve stimulation after prolonged disease. *Am Rev Resp Dis* 1984, 130:685—688.
10. Allen LJ, Wolfson MR, Medowel M, Shaffer TA. Thoracoabdominal asynchrony in infants with airflow obstruction. *Am Rev Resp Dis* 1990, 141:337—342.
11. Ringel ER, Loring SH, McFaden ERJ, Ingram RHJr. Chest wall configurational changes before and during acute obstructive episodes in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1983, 128:607—610.
12. Smith TC, Marin JJ. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1988, 65:1488—1499.
13. Petrof JB, Legare M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous Positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronics. *Am Rev Resp Dis* 1990, 141:281—289.
14. Harpin PR, Gignac ShP, Estein SW, Gal-lancher WN, Vanderlinden RG. Diaphragm pacing and continuous positive airway pressure. *Am Rev Resp Dis* 1986, 133:1321—1323.
15. Hilman RD, Prentice L, Finucane KE. The pattern of breathing in acute severe asthma. *Am Rev Resp Dis* 1986, 133:587—593.
16. Mead J. Analysis of volumen displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *Physiologist* 1981, 24—99.
17. Loring SH, Mead J. Action of the diaphragm on the rib cage inferred from a force balance study. *J Appl Physiol* 1982, 53:756—760.
18. Tobin MJ, Guenther SM, Perez W. et al. Konno-Mead analysis of rib cage abdominal motion during succesful and unsucesful trials of weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Resp Dis* 1987, 135:1320—1328.
19. Tobin MJ, Chadho TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA. Breathing patterns. Normal subjects. *Chest* 1983, 84:205—206.

Rad je primljen 30. 6. 1993. god.

NOVO IZ JUGOREMEDIIJE

Visiren®

Aktivna supstanca: Ofloxacin

Nova generacija oralnih antibiotika širokog spektra

Visiren indikacije:

Infekcije

Dnevno doziranje



respiratorni trakt,
uključujući uho, grlo i nos

2 x 200 mg

koža i meka tkiva

2 x 200 mg

abdomen i bilijarni trakt

2 x 200 mg

bubrezi i genito-urinarni
trakt, gonoreja

2 x 200 mg

cistitis

2 x 100 mg



Jugoremedija

ZRENJANIN

Proizvedeno po postupku
Hoechst AG., - Frankfurt/M.

ELEKTROKARDIOGRAM U BOLESNIKA SA EMFIZEMOM PLUĆA

ELECTROCARDIOGRAM IN PATIENTS WITH PULMONARY EMPHYSEMA

Tinka Labrović*, Branislav Perić,
Nebojša Vitorović**, Vesna Kuruc, Jadranka Stojiljković

Sažetak

Kod bolesnika sa emfizemom pluća, zbog nastale hiperinflacije i spuštene dijafragme, dolazi do promene anatomskog položaja srca u odnosu na standardne derivacije, što može da dovede do promena u EKG-u. U radu je prikazano da kod bolesnika sa emfizemom pluća postoje sledeće EKG promene: niska voltaža QRS kompleksa, vertikalni položaj električne osovine, QS zupci u srednjim prekordijalnim odvodima i inverzija T-talasa u desnim srčanim odvodima.

Ključne reci: emfizem pluća, opstruktivni sindrom, elektrokardiogram.

Summary

Hyperinflation of the lungs and depression of the diaphragm in patients with pulmonary emphysema alter anatomic position of the heart relative to its standard derivations. This change can induce ECG deviations. The study presents the following ones: low voltage of the QRS complex, vertical electrical axis, QS patterns in mid-precordial leads and T-wave inversion in right heart leads.

Key words: pulmonary emphysema, obstructive syndrome, electrocardiogram.

* Dr med. univ. mr sci med. Tinka Labrović, lekar specijalista pneumoftiziolog — subspec. kardiolog, šef Oseka pulmološkog odeljenja Instituta za plućne bolesti i Tbc, Sremska Kamenica

** Dr Nebojša Vitorović, načelnik Dokumentaciono kompjuterskog centra Klinike za kardiovaskularnu hirurgiju, Sremska Kamenica

Uvod

Emfizem pluća je stanje pluća koje se karakteriše prekomernim trajnim povećanjem vazdušnih prostora distalno od terminalnih bronhiola, što je praćeno destrukcijom njihovih zidova (1, 2).

Morfološka klasifikacija, na osnovu lokalizacije emfizemskih lezi ja u plućnom parerihmu, je sledeća:

1. panacinusni emfizem,
2. centroacinusni emfizem,
3. paraseptalni emfizem i
4. iregularni (ožiljni) emfizem.

Ove morfološke promene prisutne su u veoma heterogenoj grupi bolesnika u kojoj se nalaze bolesnici sa čistim emfizemom i oni sa

pridruženim bolestima pluća (tuberkuloza, apsces i dr.) ili od ranije razvijenim hroničnim bronhitisom.

Emfizem pluća može biti primarni, koji je relativno redak, i sekundarni, koji je terminalna faza hroničnog bronhitisa i bronhijalne astme. Bolesnici sa primarnim emfizemom (»pink puffer«) imaju pretežno čist emfizem. Nisu cijanotični, ali je izražena dispneja koja može imati težak oblik. Bolesnici sa sekundarnim emfizemom pluća (»blue bloater«) imaju pridruženi opstruktivni bronhitis sa izraženom hipoksijom i hiperkapnijom. U bolesnika sa čistim emfizemom su prisutne panacinusne lezije, dok su u bolesnika sa hroničnim bronhitisom prisutne centroacinusne lezije. Smatra se da u patogenezi centroacinusnog emfizema domi-

nantnu ulogu imaju egzogeni, a u razvoju panacinosnog emfizema endogeni faktori (a-1 anti-tripsin) (3).

Plućni emfizem je bolest koja traje godinama, pa i decenijama. Morfološke promene su postepene, progredirajuće i ireverzibilne. Spoljni faktori (pušenje, aerozagađenje, infekcije i dr.) utiču na brži ili sporiji tok bolesti (4, 5).

Rani simptomi hronične plućne insuficijencije i učestale dekompenzacije hroničnog plućnog srca predstavljaju bitnu kliničku karakteristiku slučajeva sa centroacinusnim emfizemom, dok se u čistom panacinusnom emfizemu ove komplikacije javljaju tek u terminalnoj fazi bolesti. Bolesnici sa izrazitim panacinusnim emfizemom su veoma mršave, kahektične osobe. Postaju vrlo dispnoični tek u odmakloj fazi plućnog emfizema. Nasuprot ovima, bolesnici sa centroacinusnim emfizemom su dobro uhranjeni, često gojazni, sa izraženom fizičkom inaktivnošću. Redovno je prisutna centralna čijanoza i egzoftalmični (»žablji«) facijes. U ovom tipu emfizema ranije i češće nastaju znaci hronične plućne insuficijencije i hroničnog plućnog srca.

U bolesnika sa plućnim emfizemom mogu da se jave promene u EKG-u bilo da su se, ili nisu, razvile promene na srcu (6, 7). Ove promene su privukle veliki broj ispitivača i pripisane su ovim mehanizmima:

— hiperinflacija pluća koja menja uslove prenošenja srčanih akcionih struja,

— spuštanju dijafragme, što menja anatomske odnos srca u grudnom košu prema standardnom položaju elektroda,

— metaboličkim promenama u miokardu usled hipoksije, kao posledice alveolarne hiperventilacije i

— hipertenziji plućne arterije, što povećava opterećenje desnog srca (6).

Prva dva mehanizma utiču na veličinu, konfiguraciju i pravac električne osovine QRS kompleksa. Sledeća dva faktora mogu da izazovu ST i T nenormalnosti.

Srednja QRS osovina teži devijaciji u desno i QRS kompleks može da bude niže voltaže. QRS kompleks u V5 i V6 može da pokazuje R/S odnos < 1. U desnim prekordijalnim odvodima T-talas može postati negativan. Ponekad postoji veliki Q zubac ili QS kompleks u srednjim prekordijalnim odvodima ili u odvodima D2 i D3, sugerišući izleženi prednji ili zadnji infarkt miokarda. Ponekad je EKG normalan.

Bolesnici i metod rada

Ispitivanjem je obuhvaćeno 15 bolesnika sa emfizemom pluća, kako primarnim, tako i sekundarnim, koji su lečeni u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici 1988—1990. godine (ogledna grupa). Svim pomenutim bolesnicima je ispitana plućna funkcija (telesna pletizmografija i gasna analiza u mirovanju) i načinjen je EKG u vreme kada su imali izražen opstruktivni sindrom. Analiza EKG-a je vršena prema kriterijumima Minnesota Code (9). Određivani su: voltaža QRS kompleksa u milimetrima (10 mm = 1 mV), položaj električne osovine QRS kompleksa, QS u VI, V2 i V3, inverzija T-talasa u D2, D3 i aVF odvodu i inverzija T-talasa od V2—V4. Kontrolnu grupu bolesnika je sačinjavalo 30 bolesnika koji su u isto vreme lečeni u pomenutoj ustanovi zbog hronične opstraktivne bolesti pluća a ispitivanje je isto kao i u oglednoj grupi izvršeno nakon postignutog zadovoljavajućeg terapijskog rezultata odnosno kada nisu imali izražen opstruktivni sindrom.

Statističkom obradom podataka na personalnom kompjuteru dovedeni su u vezu parametri plućne funkcije sa analiziranim znacima EKG-a.

Rezultati rada

Svi ispitanici ogledne grupe su bili muškog pola, prosečne starosti $60,4 \pm 5,6$ godina. Prosečan endobronhijalni otpor Raw (Rt) je bio 1,06

Tabela 1

	Ogledna		Kontrolna		Statistička značajnost
	Br	%	Br	%	
Niska voltaža QRS kompleksa	15	100	3	10	$p < 0,01$
Vertikalni položaj električne osovine	14	93	2	6	$p < 0,01$
QS u VI, V2 i V3	11	73	2	6	$p < 0,01$
Inverzija T-talasa u D2, D3, i aVF	14	93	0	0	$p < 0,001$
Inverzija T-talasa V2—V4	15	100	4	12	$p < 0,01$

$\pm 0,55$ kPa/l/s. Intratorakalni gasni volumen (ITGV) je u proseku iznosio $7,05 \pm 2$ l, a parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (PaOr) je imao prosečnu vrednost od $7,46 \pm 1,2$ kPa.

Ispitanici kontrolne grupe su takođe svi bili muškog pola, prosečne starosti $61,1 \pm 8,2$ godine. Prosečan Raw (Rt) je bio $0,24 \pm 0,09$ kPa/l/s, ITGV $4,56 \pm 1,08$ l i PaOs $9,80 \pm 1,4$.

Analiza EKG-a bolesnika u obe grupe prikazana je tabelarno (tabela 1).

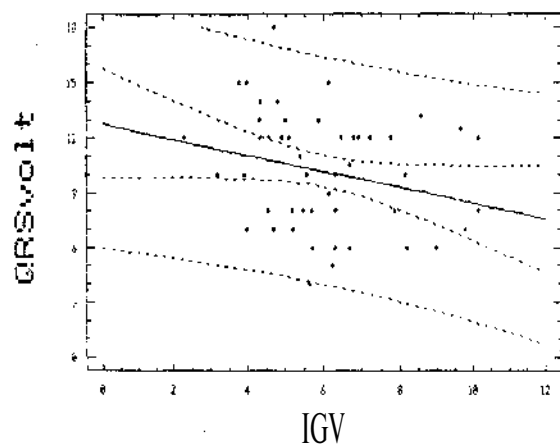
Diskusija

U našoj praksi se svakodnevno susrećemo sa obolelima od plućnog emfizema koji je, najčešće rezultat već odmaklog procesa hroničnog bronhitisa i bronhijalne astme, a rede se javlja kao primarni emfizem.

Emfizem pluća može da menja EKG sliku, bilo da su se, ili nisu, razvile promene na srcu.

Svi bolesnici ogledne grupe su imali visok Raw, povećan ITGV i izraženu hipoksemiju u arterijskoj krvi. U okviru EKG-a, takođe su svi imali nisku voltažu QRS-kompleksa, što se tumači visokim ITGV-om, usled dugogodišnjeg trajanja emfizema pluća (10).

Analizom regresije i korelacije između visine voltaže QRS kompleksa i vrednosti ITGV-a kod bolesnika ogledne grupe, vidi se da postoji negativan linearni trend povezanosti ($r = -0,26$; $p = 0,07$). Sa porastom ITGV-a smanjuje se voltaža QRS-kompleksa (grafikon 1).



Grafikon 1 — Smanjivanje voltaže QRS-kompleksa sa povećanjem ITGV-e

Vertikalni položaj električne osovine se javio u visokom procentu, što se slaže i sa drugim autorima koji su utvrdili da se u korelaciji sa povećanom opstrukcijom disajnih pute-

va češće javljala vertikalizacija QRS osovine (II).

QS zubac od VI—V3, u srednjim prekordijalnim odvodima, je dominantan nalaz kod bolesnika sa plućnim emfizemom. Ova nenormalnost je prvenstveno u vezi sa pomeranjem QRS vektografske petlje unazad i niže, usled nastale hiperinflacije pluća i spuštene dijafragme, što menja anatomske odnos srca u grudnom košu prema standardnom položaju elektroda, pošto se standardne konvencionalne prekordijalne derivacije snimaju iznad ove pozicije srca. Pokazano je da se u bolesnika sa QS slikom u V3—V4 bez infarkta miokarda (IM), snimanjem EKG-a za 1 međurebarni prostor niže ispod uobičajene pozicije, za ove odvode javlja r/S. Bolesnici sa IM su obično zadržavali sliku QS i u ovim nižim odvodima (12). Ispitivani bolesnici anamnestički nisu imali IM, a drugi način snimanja EKG-a nije rađen.

Negativnost T-talasa nad desnim srčanim odvodima je bio čest nalaz u analiziranim EKG-ima. Smatra se da nastaje zbog hipoksije, kao posledice alveolarne hipoventilacije i drugih kompleksnih mehanizama uslovljenih egzacerbacijom opstruktivnog sindroma (13, 14).

Ove navedene EKG promene su u bolesnika kontrolne grupe bile izražene u veoma malom procentu, a pojedine se nisu javile ni u jednom slučaju. U poređenju sa EKG nalazima u oglednoj grupi postoji signifikantna razlika u svakoj od navedenih EKG promena.

Zaključak

Plućne funkcije u bolesnika sa emfizemom pluća su u tesnoj vezi sa EKG promenama. Promene koje se javljaju u EKG-u bolesnika sa emfizemom pluća su: niska voltaža QRS kompleksa, pojava QS zupca u srednjim prekordijalnim odvodima, vertikalizacija QRS osovine i inverzija T-talasa nad desnim srčanim odvodima.

LITERATURA

1. Bogdanović M. Terminologija, definicija i klasifikacija emfizema. U: Klinički aspekti emfizema pluća, Beograd—Sokobanja. 1985.
2. Am. Thorac. Soc. Definition and Classification of Chronic Bronchitis, Asthma and Pulmonary Emphysema, a Statement. Am Rev Resn Dis 1962, 85:762.
3. Bogdanović M. Emfizem pluća. U: Danilović V. (edit.). Plućne bolesti. Medicinska knjiga, Zagreb—Beograd. 1982, 588—607.
4. Acketa M. Najčešći etiološki faktori koji dovode do nastajanja hroničnih opstruktivnih oboljenja pluća na našem području i uticaj etiološke na tok i prognozu oboljenja. Doktor ska disertacija. Novi Sad, 1974.

5. Iwainsky H, Winsel K. Veränderungen biochemischer Prozesse der Lunge unter der Einwirkung von Schadstoffen. *Z Erkr Atm Org*, 1978, 153:142—149.
6. Zečević D, Stamenković Ž. Dijagnostika plućne hipertenzije — Neinvazivne metode. U: *Plućna hipertenzija*. Medicinski fakultet Novi Sad, 1985, 86—105.
7. Fowler NO, Daniels C, Scott RC. The Electrocardiogram in Cor Pulmonale with and without Emphysema. *Am J Card*, 1975, 500—505.
8. Daum S, Heintz KH, Hornyk A, Wang D, Steger A. Svrnjeni aspekti etiologije hipoksične plućne vazokonstrikcije. *Saopštenja*, 1989, 1_2:5—20.
9. Standards and Procedures for Measurement and Classification. University of Minnesota, 1982.
10. Phillips JH, Burch GE. Problems in the diagnosis of cor pulmonale. *Am Heart J*, 1963, 818.
11. Spodic DH. Electrocardiographic studies in pulmonary disease: I. Electrocardiographic abnormalities in diffuse lung disease. *Circulation*, 1961, 20:1067.
12. Surawicz B, Van Home RG, Urbach JR, Ballet S. QS and QR pattern in leads V3 and V4 in absence of myocardial infarction: Electrographic and Vectrocardiographic Study. *Circulation*, 1958, 12:391.
13. Zečević D. Kardijalne posledice u bolesnika sa hroničnim bronhitisom. *Saopštenja*, 1976, 3:69—73.
14. Daum S. Patofiziologija i terapija hipoksije. *Saopštenja*, 1985, 1—2:1—13.

Rad je primljen 31. 3. 1993. god.

ISPITIVANJE MUKOCILIJARNOG KLIRENSA I NJEGOVA KLINIČKA PRIMENA

MUCOCILIARY CLEARANCE EXAMINATION AND ITS APPLICATION FOR CLINICAL PURPOSES

Slavica Obradović-Andelić*

Sažetak

Inhalacijom određenih, radioizotopima obeleženih, partikula putem aerosola, praćenjem eliminacije ovih partikula u određenim vremenskim intervalima i merenjem količine partikula koje su zaostale u traheobronhijalnom stablu, može se utvrditi postojanje oštećenja mukocilijarnog klirensa (MCC) u određenim patološkim procesima.

Naša ispitivanja su pokazala da postoji oštećenje MCC u bolesnika sa hroničnim opstruktivnim oboljenjima disajnih puteva, a stepen oštećenja je naročito izražen u hroničnom opstruktivnom bronhitisu. Kod pacijenata sa bronhijalnom astmom nisu nađeni značajniji poremećaji mukocilijarne dinamike, što se slaže sa podacima iz literature, dok bolesnici sa bronhiektazijama (stečenim) pokazuju znatno ubrzaniju funkciju mukocilijarnog aparata u odnosu na zdrave osobe i pacijente koji boluju od hroničnog opstruktivnog bronhitisa i bronhijalne astme. Ovo se takođe slaže sa ispitivanjima drugih autora, a značajno je za procenu i prognozu operabilnosti pacijenta sa stečenim bronhiektazijama.

Ključne reci: mukocilijarni klirens, hronične opstruktivne plućne bolesti, hronični opstruktivni bronhitis, astma, bronhiektazije.

Summary

A mucociliary clearance (MCC) disorder in some pathologic processes can be detected by inhalation of aerosol with certain particles marked with radioisotopes, further follow-up of their elimination at certain time intervals and measurement of the amount of particles retained in the tracheobronchial tree.

Our investigations have revealed that there is a MCC disorder in patients with a chronic obstructive disease of the airways. The damage has been found to be particularly severe in chronic obstructive bronchitis. In patients with bronchial asthma, however, no significant disturbance of the mucociliary dynamics has been detected. These results of ours correlate with those found in the literature. On the other hand, patients with bronchiectases (the acquired ones) have been presented with a considerably faster activity of the mucociliary apparatus than healthy subjects or patients with chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma. These results are as well in correlation with those of other authors and they are important for both the assessment and prognosis of operability in patients with acquired bronchiectases.

Key words: mucociliary clearance, chronic obstructive pulmonary diseases, chronic obstructive bronchitis, asthma, bronchiectases.

* Doc. dr Slavica Obradović-Andelić, pulmolog, načelnik II odeljenja Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Uvod

Hronična opstruktivna oboljenja disajnih puteva (HOBP) poslednjih decenija predstavljaju sve veći medicinski problem. Industrijalizacija, zagađenost životne sredine, štetne životne navike, naročito pušenje faktori su koji najviše doprinose razvoju ovih oboljenja (1, 2, 3). Osim toga, broj ovih bolesti takođe raste zahvaljujući produženju života izlečenih bolesnika koji su bolovali od nekada zastrašujuće Tbc pluća i drugih bronhopulmonalnih oboljenja. Zastrašujuća je činjenica da je pored starijih, sve veći broj obolelih mladih ljudi iz produktivnog životnog doba. Priroda HOPB i njihove česte egzacerbacije, sa karakterističnom kliničkom slikom (4), primoravaju bolesnike na čest apsentizam s posla (5, 6), zbog čega ova oboljenja ostavljaju velike reperkusije na ekonomiku svake nacije i pojedinca. Iz svega iznesenog, može se zaključiti koliki je ogroman značaj izučavanja faktora koji mogu doprineti razvoju ovih

nimalo bezazlenih oboljenja, pa je stoga poraslo interesovanje za proučavanje mehanizma klirensa kojim se služi humani respiratorni sistem za supstance koje nisu u gasovitom stanju. Morfološku osnovu MC sistema čini ciliarna ćelija i mukus koji je pokriva (7, 8, 9, 10, 11). Pri tome treba imati na umu da je cilija uronjena u periciliarnu tečnost koja je reda i obuhvata ćelu duž cilije (5–7 μ m). Iznad ovoga je mukusni sloj koji je gušći, čime je u fazi oporavka cilije »olakšano« njeno vraćanje u prvobitni položaj kroz redi periciliarni sloj i pokretanje mukusa tek kad se potpuno ispravi u aktivnoj fazi (12, 13). Brzina transporta mukusa u čoveka je genetski determinisana i nalazi se u širokom rasponu od 4–10 mm u traheji odrasle osobe. Prema tome, sve promene uzrokovane stečenim ili urođenim poremećajima u organizmu, a locirane u cil. ćeliji ili mukusu, neposredno kompromituju respiratornu funkciju i dovode akutno ili hronično do respiratornih bolesti.

FAKTORI KOJI UTIČU NA MUKOCILIJARNI KLIRENS

Pojačavaju MCC	Smanjuju MCC	Bez uticaja
Fiziološki faktori		
Hiperventilacija Vežbe	Godine života Spavanje Dehidratacija	Položaj tela
Spoljašnji faktori		
Sumpordioksid Ugljena prašina	Magla Pušenje Sprej za kosu	
L e k o v i		
Salbutamol Fenoterol Isoproterenol Teofilin Oralni kortikosteroidi Lekovi koji izazivaju nazalnu dekonjestiju Holinergika Intal	Aspirin Anestetici Antigen Atropin	Askorbinska kiselina Penicilin Propranol
B o l e s t i		
(koje su praćene hipersekrecijom).	Hronični bronhitis Asthma Influenca Mikoplazma pneumonije Bronhijalni karcinom Primarna ciliarna diskinezija Rinovirusi Cistična fibroza sa bronhiektazijama	Cistična fibroza (u fazi dok nema resp. znake).

(Rur. J. Nucl. Med. (1987) 13:45–52).

Materijal i metode

Cilj istraživanja je bio da se utvrde poremećaji MC transporta u opstruktivnim bronhopulmonalnim oboljenjima, jer su to bolesti zastupljene u 90% svih bolesnika s poremećajem respiratorne funkcije. Polazeći od pretpostavke da je usled hronične upale MC »tepih«, odnosno respiratorni epitel najviše oštećen kod bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom (HOPB) i bronhiektazijama (B), došlo se na ideju da se ispita MCC kod ovih bolesnika. Naime, prema savremenim shvatanjima, u osnovi patogeneze astme nalazi se akutna zapaljenjska reakcija respiratornog stabla. Kako je bronhijalna hiperreaktivnost i inflamacija bronhijalnog stabla varijabilna i zavisi od toga dali su uklonjeni činioci koji uzrokuju inflamaciju ili

deluju i dalje, »napad« gušenja u ovih bolesnika se manifestuju periodično. S obzirom da su oboljenjem zahvaćene mlađe osobe i osobe srednje životne dobi, oštećenje respiratornog epitela nije permanentno i ireverzibilno, pa se i očekuje da je MCC kod ove grupe ispitanika manje oštećen.

U želji da se osvetli bar deo ove problematike, ispitivanjem je obuhvaćeno 120 bolesnika koji su, na osnovu određenih kriterijuma i standarda, podeljeni u nekoliko grupa. Osnovni kriterijumi za formiranje grupa bazirali su se na kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima karakterističnim za pojedine vrste bolesti.

Kontrolnu grupu, koja je predstavljala osnovnu ili baznu grupu, sačinjavali su ispitanici koji su imali uredne nalaze plućne funkcije (tabela 1), nisu болоvali ni od kakvog pulmonal-

Tabela 1

Plućna funkcija u kontrolnoj grupi ispitanika (K)
n = 30

	VC(%)	FEVi(%)	Tiffen. index (FEVi/VC. 100 \	Raw kPa/l/s ⁻¹	SRaw kPa/l/s ⁻¹	ITGV lit.
$\bar{x}$	94,67	102,70	81,87	0,191	0,738	3,92
SD	14,89	19,74	6,78	0,064	0,216	0,98
KV	15,73	19,22	8,28	33,373	29300	24,94
SE	2,71	3,60	1,23	0,012	0,04	1,7890

	PaOr (kPa)	PaCO _r (kPa)	SaO _a (%)
$\bar{x}$	11,18	5,24	95,57
SD	0,83	0,42	3,02
KV	7,43	8,02	3,16
SE	0,15	0,08	0,55

Tabela 2

Plućna funkcija u bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom (HOB)

	VC (%)	FEVi (%)	Tiffen. index (FEVi/VC. 100)	Raw kPa/l/s ⁻¹	SRaw kPa/l/s-i	ITGV lit.
$\bar{x}$	66,17	54,20	81,87	0,667	3,608	4,972
SD	19,25	30,38	6,78	0,41	2,58	1,532,06
KV	29,09	56,06	8,28	62,12	71,50	30,81
SE	3,51	5,54	1,23	0,086	0,47	2,7971

	PaO ₂ (kPa)	PaCO _s (kPa)	SaO _a (%)
$\bar{x}$	9,50	5,49	93,38
SD	1,48	0,55	2,95
KV	15,54	10,07	3,16
SE	0,26	0,10	0,54

Tabela 3

Plućna funkcija u bolesnika sa astmom (A)

	VC (%)	FEV _i (%)	Tif fen. index (FEV ₁ /VC. 100 %)	Raw kPa/l/s-i	SRaw kPa/l/s-i	ITGV lit.
$\bar{x}$	84,00	79,13	68,70	0,702	3,667	4,760
SD	20,09	31,69	15,38	0,487	2,820	1284,64
KV	23,92	40,04	22,38	68,68	76,90	26,98
SE	3,66	5,78	2,80	0,08	0,51	2,3454

	PaO _r (kPa)	PaCO _r (kPa)	SaO ₂ (%)
$\bar{x}$	9,55	5,11	93,93
SD	1,58	0,31	2,09
KV	16,56	10,06	2,23
SE	0,28	0,09	0,38

Tabela 4

Plućna funkcija r i bolesnika sa bronhiektazijama (B)

	VC (%)	FEV _i (%)	Tiffen. index (FEV ₁ /VC. 100 %)	Raw kPa/l/s-i	SRaw kPa/l/s- ¹	ITGV lit.
$\bar{x}$	76,53	67,57	66,60	0,375	1,859	4.809,33
SD	16,64	22,88	15,54	0,315	1,716	1.148,27
KV	21,73	33,85	23,33	83,86	92,33	23,87
SE	3,03	4,17	2,82	0,05	0,31	2,0964

	PaO _r (kPa)	PaCO _r (kPa)	SaO ₂ (%)
$\bar{x}$	9,81	5,52	94,05
SD	1,41	0,94	2,85
KV	14,39	17,02	3,03
SE	0,25	0,17	0,52

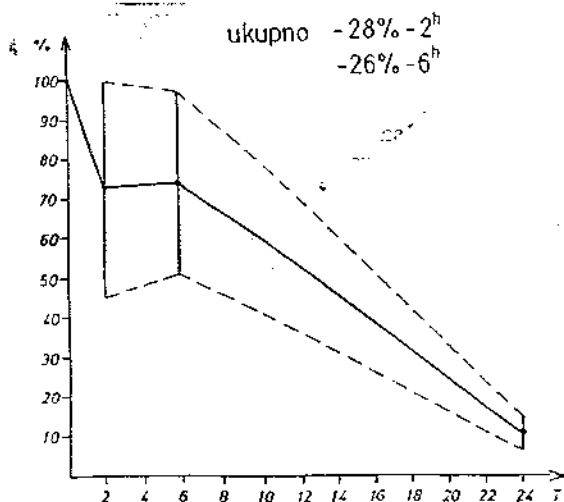
nog ili kardijalnog oboljenja, a i uticaj nekih ekstrapulmonalnih faktora na respiratornu funkciju je takođe izbegnut. Grupe su bile približno homogene starosne strukture, a ispitanici nisu posebno izdvajani po polu i pušačkim navikama, jer prethodno učinjenim merenjima i međusobnim upoređivanjem dobijenih rezultata nisu nađene značajne razlike između pušača i nepušača, kao ni između muškaraca i žena, pa je ova podela zanemarena, a čela grupa je prikazana kao jedinstvena. Kako su, pored kliničkih, parametri plućne funkcije bili osnov za formiranje grupa, grupa sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom (HOPB) je imala srednje težak, grupa sa bronhektazijama (B) lak, a grupa sa astmom (A) umereno težak opstruktivni poremećaj ventilacije sa hiperinflacijom pluća (tabele 2, 3 i 4).

Sve 3 grupe (osim K), su bile pod dezopstruktivnom terapijom. Metodologija primenjena u ovom ispitivanju je detaljno objašnjena u drugom referatu.

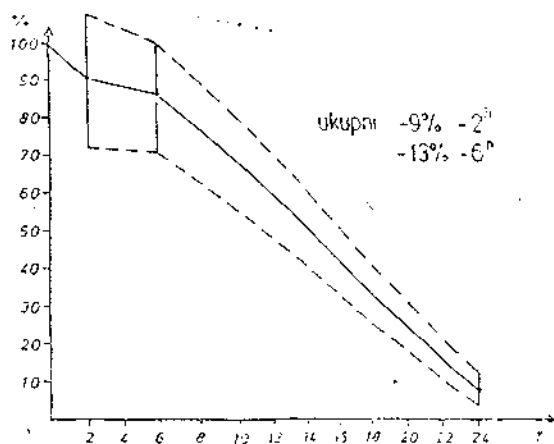
Rezultati i diskusija

Iz grafikona 1 vidimo da je eliminacija u grupi K obeleženih mikrosfera za 2 h iznosila 28%, a za 6 h 26%. Zapaža se da između vrednosti MCC merenog za 2 i 6 h nisu postojale bitnije razlike, što su potvrdili i Lafortuna, Clark i Philipson (14, 15, 16).

U grupi ispitanika sa HOPB-om (grafikon 2) eliminacija za 2h iznosi 9%, a za 6h 13%, što znači da je eliminacija u K grupi ispitanika bila 2,5 puta brža. Razlozi za ovako snižen MCC kod HOPB-a nisu potpuno razjašnjeni. Premda je mestimičan nedostatak treplji



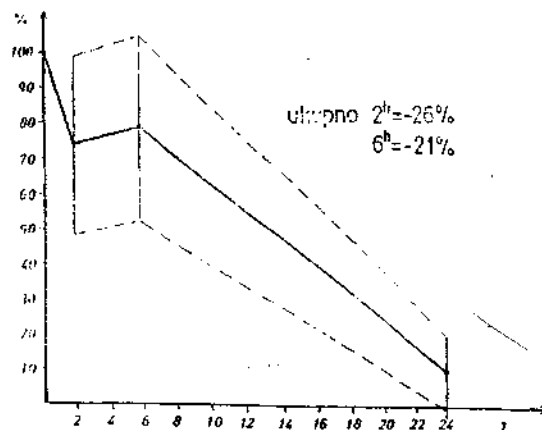
Grafikon 1 — Vrednosti MCC-a u kontrolnoj grupi ispitanika



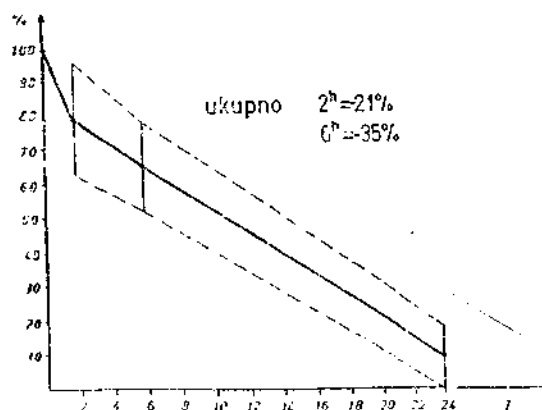
Grafikon 2 — Vrednosti MCC-a kod ispitanika sa HOB-om (2, 6 i 24 h)

sa ili bez metaplazije epitela čest nalaz kod hroničnog bronhita, nije poznato da li takav i toliki gubitak ožilja može biti dovoljno ekstenzivan da utiče na celokupni MCC. S druge strane, postalo je jasno da količina i reološke osobine sekreta respiratornog trakta mogu biti veoma važne za efikasan MC transport jer utiču na protok vazduha, a prema tome i na izgled deponovanih inhaliranih partikula (17, 18, 19, 20). Konietzko (20) u svojim radovima navodi da je u slučaju kad cilija ne penetrira mukusni sloj, funkcija MCC poremećena. Prema tome, sva stanja koja dovode do hipersekrecije mehanički onemogućavaju pokrete cilija a na pojedinim mestima disajnih puteva dovode

do stenoze, obliteracije, a konsektivno i do atelektaze. Mossberg (21) navodi da paralelno sa progresijom težine bolesti HOPB-a dolazi i do progresivnog slabljenja funkcije MC eskalatora.



Grafikon 3 — Vrednosti MCC-a kod astmatičara (2, 6 i 24 h)



Grafikon 4 — Vrednosti MCC-a kod astmatičara (2, 6 i 24 h)

Tabela 5

Upoređenje rezultata ispitivanih (A, HOB, B) i kontrolne (K) grupe bolesnika

	Ukupno — 24 časova eliminacije			
	K	A	HOB	B
$\bar{x}$	6,46	5,23	6,43	5,57
SD	3,32	2,62	7,00	5,42
	p>0,05		p>0,05	

K — kontrolna grupa

A — astma

HOPB — hronična opstruktivna bolest

B — bronhiektazija

Zapaža se da ne postoji nikakva razlika u eliminaciji obeleženih mikrosfera između grupe ispitanika sa A i K grupe (graf. 1 i 3). Međutim, kako znamo da je sekret kod ispitanika sa A žilav i staklast pa se kao takav teško eliminiše iz traheo-bronhijalnog stabla, očekivalo bi se da MCC u A grupi bude usporeniji i u odnosu na K grupu ispitanika. Do ove pojave u ovim istraživanjima nije došlo, što je najverovatnije posledica sprovođenja terapije (ovo je u skladu sa radovima Mossberg-a, Clark-a, Matis-a) (22, 23, 24). Neki autori ovo objašnjavaju prisustvom opstrukcije, jer uži lumen vazdušnih puteva znači veće ubrzanje, pa samim tim potencira efekt impakcije partikula, te tako dolazi do trahealne depozicije čestica (25). Otuda je i eliminacija, zbog kraćeg puta, nešto brža, odnosno ista kao i u K grupi ispitanika. Očuvan MCC u bolesnika sa A, i pored izražene hiper- i diskriinije, verovatno je posledica i kompenzacija hiperreaktivnosti cilija koja je uzrokovana akutnom inflamatornom reakcijom. Otuda nema razlike između ove dve grupe ispitanika (A, K). Svako da i mehanizam nastanka oboljenja, odnosno da li je u pitanju infektivna ili pretežno alergijska komponenta u nastanku oboljenja, ima veliki uticaj na vrednosti krivulja MCC.

Što se tiče MCC u grupi ispitanika sa B (graf. 4), uočava se da postoji permanentan i litičan »pad« njegove vrednosti, tako da je eliminacija partikula znatno ubrzanija za 6 h u odnosu na vrednosti MCC za 2 časa. Ova razlika je statistički visoko značajna (26). Objašnjenje za ovakav rezultat ispitivanja MCC najverovatnije leži u kvalitetu mukusa, kao i njegovoj povećanoj količini deponovanoj u »džepovima« traheo-bronhijalnog stabla. Tome su svakako doprineli i receptori locirani u traheo-bronhijalnom stablu, čiji nadražaj je prouzrokovao kašalj sa sledstvenom ekspektoracijom.

Prisustvo velikog broja leukocita i njihovih litičkih enzima pospešuje razvodnjavanje sekreta, pa je on manje lepljiv i lakše se »prazni« iz traheobronhialnog stabla. Verovatno i turbulentno strujanje vazduha u B području doprinosi bržoj eliminaciji sekreta i doprinosi ovakvom izgledu krivulje.

Što se tiče 24-časovne eliminacije, vidi se da inhalacija obeleženih partikula »pokriva« celu dužinu MC eskalatora (od term, bronhiola) prema gore, ali jedan mali deo inhaliranih čestica biva ipak prebačen i deponovan u necilijarne regije koje se ne čiste mukoznim klirensom. Na ovo tzv. »alveolarno deponovanje« značajno utiče aerodinamički prečnik čestica. Ukoliko su one manjeg prečnika a disajni putevi uobičajenog kalibra u zdravih osoba, ovo depo-

novanje može da reflektuje potenciju disajnih puteva ispitanika (27, 28). Naravno, uz to je neophodno ujednačiti način inhalacije aerosola.

Ovo je dosta obiman, ali u nas pionirski rad, čiji je cilj da kliničara, pre svega pulmologa, upozna sa osnovnim elementima u funkciji MC eskalatora. U navedenim radovima će se, kombinovanjem i menjanjem pojedinih napred navedenih parametara u funkciji određenih bolesti traheobronhijalnog stabla, ukazati na vrednost i uticaj svakoga od njih na funkciju »čišćenja« traheo-bronhijalnog stabla.

Zaključak

Inhalacijom određenih, radioizotopima obeleženih, partikula putem aerosola, praćenjem eliminacije ovih partikula u određenim vremenskim intervalima i merenjem količine partikula koje su zaostale u traheobronhijalnom stablu, može se utvrditi postojanje oštećenja mukocilijarnog klirensa u određenim patološkim procesima.

Naša ispitivanja su pokazala da postoji oštećenje MCC u bolesnika sa hroničnim opstruktivnim oboljenjima disajnih puteva, a stepen oštećenja je naročito izražen u hroničnom opstruktivnom bronhitisu. Kod pacijenata sa bronhijalnom astmom nisu nađeni značajniji poremećaji mukocilijarne dinamike, što se slaže sa podacima iz literature, dok bolesnici sa bronhiektazijama (stečenim) pokazuju znatno ubrzaniju funkciju mukocilijarnog aparata u odnosu na zdrave osobe i pacijente koji boluju od hroničnog opstruktivnog bronhitisa i bronhijalne astme.

Ovo se takođe slaže sa ispitivanjima drugih autora, a značajno je za procenu i prognozu operabilnosti pacijenata sa stečenim bronhiektazijama.

LITERATURA

1. Acketa M. Najčešći etiološki faktori koji dovode do nastajanja opstruktivnih oboljenja pluća na našem području i uticaj etiologije na tok i prognozu oboljenja. Doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, 1974.
2. Anđelić B. Uticaj pušenja na plućnu ventilaciju i bronhijalnu reaktivnost. Magistarski rad, Univerzitet u Novom Sadu, 1983.
3. Herrman H. Die Bedeutung der epidemiologischen Forschung für die Entwicklung der Dispensairebetreuung chronischer Lungenerkrankheiten. Msch. Lungenkrkh TBK — Bekpf Ig. 1973, 16:238—250.
4. Jancik Eh, Bijsterveld J, Brouwer JT. Langdauernde Arbeitsunfähigkeit von Patienten

mit chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen. *Prax Pneumologie* 1977, 31:779—787.

5. Stevanović M. Vrednosti spirometrije u proeni radne sposobnosti. *Tuberkuloza*, 1971, 23:26.

6. Benjamin B. Chronische Bronchitis und Empyema. *Med Pris* 1971, 4.

7. Morrow, Gibb R, Gasioglu K. A study of particulate clearance from the human lungs. Departments of Radiation Biology and Physics and Medicine. University Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York. USA. *Chest*, 1981, 80:1209—1221.

8. Camner P, Mossberg B, Philipson K. Tracheobronchial Clearance and Chronic Obstructive Lung Disease. *Scand J Resp Dis* 1973, 54:272—281.

9. Dolovich BM, Jordana M, Newhouse MT. Methodologic considerations in mucociliary clearance and Lung epithelial absorption measurements. *Eur J Nucl Med* 1987, 13:45—52.

10. Foster MVEG, Langeriback E, Bergofsky H. Respiratory Drugs — Influence on Mucociliary Clearance in Central and Peripheral Giliatet Airways. *Chest*, 1981, 80:877—880.

11. Satir P. How cilia move. *Thorax*, 1989, 44:531—536.

12. Foliquet B, Puchelle E. Apical Structure of human respiratory cilia. *Bui Eur Physio-pathol* 1986, 2243—47.

13. Fox B, Bull B, Macey RA, Rawbone R. The Significance of Ultrastructural Abnormalities of Human Cilia. *Chest*, 1981, 80:827—830.

14. Fazio F, Lafortuna C. Effects of inhaled Salbutamol on Mucociliary Clearance in patients with Chronic Bronchitis. *Chest*, 1981, 80: S27—30.

15. Agnew JE, Pavia D, Clarke SW. Airways penetration of inhaled radioaerosol an index of small airways function? *Eur J Resp Dis* 1981, 62:239—55.

16. Svartengen M, Mossberg B, Philipson K, Camner P. Mucociliary clearance in relation to clinical features in patients with bronchiectasis. *Eur J Resp Dis* 1986, 146:303—310.

17. Matthys H, Köhler D. Bronchial clearance in cystic fibrosis. *Eur J Resp Dis* 1986, 69 (Suppl 146):303—310.

18. Lopez-Vidriero MT. Airway Mucus. *Chest* 1981, 80:799—803.

19. Pavia D, Bateman JRM, Cheahan NF, Clarke SW. Tracheobronchial mucociliary clearance in asthma: Impairment during remission. *Thorax*, 1985, 40:177—185.

20. Konietzko N. Mucus transport and inflammation. *Ruhriklinik Essen, FRG. Eur J Resp Dis* 1986, 69:72—79.

21. Mossberg B, Afzelius B, Camner P. Mucociliary clearance in obstructive lung diseases. *Eur J Resp Dis* 1986, 69 (Suppl. 146) :295—301.

22. Mossberg B, Strandberg K, Philipson K, Camner P. Tracheobronchial Clearance and Beta-Adrenoceptor Stimulation in Patients with Chronic Bronchitis. *Scand J Resp Dis* 1976, 57:281—289.

23. Clarke SW, Sutton PP, Demetri P, Bateman RMJ. The Effect of Oral Aminophylline on Lung Mucociliary Clearance in man. *Chest*, 1981, 80:889—892.

24. Mathys H, Köhler D. Effect of Theophylline on mucociliary clearance in man. *Eur J Resp Dis* 1980, 109:98:102.

25. Camner P, Strandberg KE, Philipson K. Increased mucociliary transport by adrenergic stimulation. *Arch environm Hlth.* 1976, 31:79—82.

26. Mossberg B, Strandberg K, Philipson K, Camner P. Tracheobronchial clearance in bronchial Asthma: Response to Beta-adrenoceptor stimulation. *Scand J Resp Dis* 1976, 57:119—28.

27. Clark RV, Grossman DZ, Ritter C. Clearance of Aerosolized ^{99m}Tc Diethylemetriamine Pentacetate Before and After Smoke Inhalation. *Chest*, 1988, 94:22—27.

28. Pavia D. Lung mucociliary clearance. In: Clarke SW, Pavia D. *Aerosols and the lung: clinical and experimental aspects.* London, Butterworth, 1984, 127—55.

Rad je primljen 14. 4. 1993. god.

amikacin injekcije

96-100 %

uspeha u upornim i recidivirajućim infekcijama izazvanim gram-negativnim bakterijama:

- *Pseudomonas*
- *E. coli*
- *Klebsiella*
- *Serratia*
- *Proteus*
- *Citrobacter*
- *Providencia*
- *Acinetobacter*
- *Salmonellae*
- *Shigellae*

kao i sa

Staphylococcus aureus pyogenes
penicillin i meticillin rezistentnim.

AMIKACIN je uključen u listu lekova
Svetske zdravstvene organizacije.

Deluje baktericidno, retko dovodi do rezistencije,
ima minimalna neželjena dejstva.

Doziranje i način primene

10—15 mg na kg telesne težine dnevno, podeljeno u 2—3 doze.

Kontraindikacije: alergija na AMIKACIN.

Pakovanje: kutije sa

- 10 bočica od 500 mg
- 10 bočica od 100 mg



u saradnji sa Bristol Myers Company,
345 Park Avenue, New York, USA

NEUROGENA INFLAMACIJA I ZNAČAJ BIOSTIMULACIJE ROLE OF BIOSTIMULATION IN NEUROGENIC INFLAMMATIOS

Ružica Beljanski-Čonkić*, Vesna Kuruc, Biljana Predolac

Sažetak

Vrednost laserske terapije u inflamaciji praćena je kod 12 bolesnika za vrenje egzacerbacije hroničnog opstruktivnog bronhitisa. Praćeni su fibrinogen, cirkulišući imuni kompleksi (CIC), imunoglobulin A (IgA) i kortizol. Kontrolnu grupu je činilo 11 bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom u egzacerbaciji, koji su tretirani isto kao i ispitivana grupa, ali bez laserske terapije. U ispitivanoj grupi fibrinogen se smanjio za 50% ($p<0,001$) dok je u kontrolnoj grupi smanjenje bilo manje signifikantno — 22% ($p<0,03$). CIC se u ispitivanoj grupi smanjio za 60% ($p<0,0004$) a u kontrolnoj za 25% ($p<0,01$), dok se IgA u prvoj grupi povećao za 70% ($p<0,0005$) a u drugoj za 28%, što je statistički nesignifikantno. Povećanje kortizola je u ispitivanju grupi iznosilo 100% ($p<0,0002$) a u kontrolnoj je bilo 50%, što statistički nije značajno.

Ključne reci: Biostimulacija, neurogena inflamacija, opstruktivne bolesti pluća.

Summary

Laser therapy of an inflammation was evaluated in 12 patients with chronic obstructive bronchitis in exacerbation. Fibrinogen, circulating immunocomplexes (CIC), immunoglobulin A (IgA), and cortisol were followed. The control group consisted of 11 patients in exacerbation who received quite the same therapy as patients in the examined group except the laser one. A fibrinogen decrease of 50% ($p<0,001$) was evidenced in the examined group, while in the control group it was less significant — 22% ($p<0,03$). CIC decreased for 60% ($p<0,0004$) and 25% ($p<0,01$) in the examined and control group respectively. IgA increased for 70% ($p<0,0005$) in the examined group, while the control group exhibited an insignificant increase of 28%. The examined group had a cortisol increase of 100% in contrast to a statistically insignificant 50% one evidenced in the control group.

Key words: Biostimulation, Neurogenic inflammation, Obstructive Lung Disease.

* Prof, dr med. sci Ružica Beljanski-Čonkić, načelnik Zavoda za rehabilitaciju plućnih bolesnika Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Uvod

Respiratorni sistem, osim u razmeni gasova, igra značajnu ulogu u čitavom nizu metaboličkih procesa organizma. Ovu složenu funkciju respiratorni sistem obavlja zahvaljujući funkcionalnoj i morfološkoj raznovrsnosti svojih ćelija (1), bezbrojnim medijatorima, transmembrana nastalim u plućima ili dospelim u pluća putem krvi (2, 3, 4), enzimima, hormonima, kao i nervnim završecima kojih ima bezbroj u res-

piratornoj sluznici, oko submukoznih žlezda i krvnih sudova (5).

Cilj rada

U ovom radu smo pratili kretanje pojedinih biohemijskih parametara kod inflamatornih procesa lečenih lasero-terapijom, uz kineziterapiju i inhalatorne bronhodilatatore. Da bi utvrdili efikasnost lasero-terapije, iste parametre smo pratili i u kontrolnoj grupi bolesnika koja nije tretirana biostimulacijom.

Materijal i metod rada

U 12 bolesnika lečenih zbog egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti klasičnom (antibiotici i bronhodilatatori per os i parenteralno) i fizikalnom (inhalacije i kineziterapija) terapijom uz biostimulacije laserom, pratili smo određene biohemijske parametre: fibrinogen, cirkulišuće imuno-komplekse (CIC), imunoglobulin A (IgA) i kortizol. Biohemijske parametre smo pratili pre inhalacione terapije, kineziterapije i biostimulacije i 10 dana po završetku serije biostimulacije.

Kontrolna grupa od 11 bolesnika sa egzacerbacijom hroničnog opstruktivnog bronhitisa tretirana je bez biostimulacije, uz ostalu standardnu terapiju bez kortikosteroida, kao i ispitivana grupa. Ispitanici obe grupe su u proseku imali 52 godine i dugogodišnji »staž« opstruktivnog bolesnika (ispitivana grupa — 13 godina a kontrolna 12).

Vrednosti parametara plućne funkcije u kontrolnoj grupi bolesnika su pre započinjanja terapije bile sledeće: Rt —0,54 kPa/l/s, IGV 6080 ml, SRT —2,84 kPa/s, a po završetku terapije je Rt iznosio 0,32 kPa/l/s, IGV 5440 ml, a SRT 1,68 kPa/s, dok su u ispitivanoj grupi isti parametri pre započinjanja terapije iznosili:

Rt —0,97 kPa/l/s, IGV —7195 ml, SRT —4,51 kPa/s, a na kraju: Rt —0,44 kPa/l/s, IGV —5098 ml, SRT —1,90 kPa/s, što je znatno veće poboljšanje nego u prvoj grupi bolesnika (tabela 1).

U ispitivanoj grupi su uočene jasne razlike ispitivanih parametara na početku i na kraju tretmana (tabela 2). Najviše je porastao kortizol — 100% ($p<0,0002$), a zatim IgA — 70% ($p<0,0005$). Vrednosti fibrinogena su jasno smanjene — 40% ($p<0,0001$), kao i CIC-a — 70% ($p<0,0005$), što govori o signifikantnom smanjenju inflamatornih procesa u toku ispitivanog perioda.

U kontrolnoj grupi je takođe uočena promena većine parametara, ali znatno manje signifikantna, za razliku od ispitivane grupe (tabela 3). Kortizol se povećao za 50% ($p<0,01$), IgA za 20% ($p<0,1$), fibrinogen se smanjio za 21% ($p<0,003$), a CIC za 25% ($p<0,01$).

Diskusija

Infekcijom virusima, bakterijama, ili jačom agresijom standardnih iritansa (čad, SO₂, paprika — capsaicin i dr.), dolazi do degranulacije mastocita i oštećenja neutralne endopeptida-

Tabela 1

Vrednosti parametara plućne funkcije

	Kontrolna grupa			Ispitivana grupa		
	preth.	posle th.	%pobolj.	preth.	posle th.	%pobolj.
Rtot (kPa/l/s)	0,54	0,32	31	0,97	0,44	55
IGV (l)	6,080	5,440	11	7,195	5,098	30
SRT (kPa/l)	2,84	1,68	41	4,51	1,90	58

Tabela 2

Vrednosti ispitivanih parametara pre i posle terapije
— Ispitivana grupa —

	$\bar{x}$ 1	$\bar{x}$ 2	%	P <	
Fibrinogen	4,1633	2,1058	49,42	0,0001	* * *
CIC	336,1667	133,667	60,24	0,0004	* * *
IgA	1,9750	3,3750	70,87	0,0005	* * *
Kortizol	0,3383	0,6767	100,03	0,0002	* * *

Tabela 3

Vrednosti ispitivanih parametara pre i posle terapije
— Kontrolna grupa —

	$\bar{x}$ 1	$\bar{x}$ 2	%	P <	
Fibrinogen	3,8327	2,9936	21,89	0,003	*
CIC	332,8182	248,1818	25,43	0,0194	*
IgA	2,9091	3,7273	28,13	0,1354	NS
Kortizol	0,4118	0,6427	56,07	0,151	NS

ze (6,7), kao i do oslobađanja velikog broja medijatora i transmitera iz ćelija i plazme (8, 9). Oslobodeni medijatori dalje pospešuju inflamatorni proces povećanom permeabilnošću, vazodilatacijom, promenom mukusne sekrecije. Veliki broj transmitera u respiratornom traktu takođe potencira dalji inflamatorni proces (10).

Zahvaljujući molekularnoj biologiji razjašnjeni su mnogi problemi medijatora i receptora kojih u respiratornom traktu ima preko 80 (11), a bez receptora se ne može zamisliti ni jedan proces inflamacije, izlječenja, pa ni fiziološki proces respiracije.

Pored receptora imunoaktivnih peptida, autonomni nervni sistem (ANS) i centralni nervni sistem (CNS) takođe učestvuju u odvijanju opisanih procesa u organizmu. Stimulacijom senzitivnih C fibrila (neadrenergični i neholinergični sistem — NANC) aktivira se čitav niz medijatora oslobođenih preko tzv. aksonskog refleksa (5, 11, 12, 13 14).

Oslobodeni medijatori povećavaju brorihoopstmkciju ili bronhodilataciju. Bronhoopstrukciju, pored bradikina, izazivaju supstanca (P), neurokinin (NK), »calcitonin gene related peptide« (CGRP). Pored bronhoopstrukcije, oni stimulišu i glandularnu sekreciju i vaskularnu permeabilnost. Supstanca P se, osim u aferentnim nervnim završecima, nalazi i u sluznici bronhiola u alveolarnim septama i vaskularnoj muskulaturi (15).

Bronhodilataciju potpomažu vazomotorni instestinalni peptid (VIP) i peptid histidin (PH), a naročito izoleucin. Histohemijskom analizom je ustanovljeno da VIP postoji već u 20-toj gestacionoj nedelji u neuroendokrinim ćelijama (16). VIP je lokalizovan u terminalnim neuronima glatkih mišića gornjih respiratornih puteva, submukoznim žlezdama, pulmonalnim krvnim sudovima, ganglijama disajnih puteva i preganglijskim terminalnim neuralnim ograncima (16).

Kompleksnost simptoma u inflamatornom procesu tumači se bezbrojnim medijatorima i prenošenjem aksonskih refleksa sa ogranaka NANC-a (neadrenergičnog i neholinergičnog autonomnog nervnog sistema) na adrenergične i holinergične nervne završetke. Uticaj nadražnih C fibrila na holinergične završetke lako se tumači kad se zna da se senzorne C fibrile spajaju sa vlaknima nervusa vagusa, pa preko ganglija dospevaju do medule spinalis. Draži preko NANC-a su često praćene dražima iz holinergičnih završetaka u glatkim mišićima submukoznih glandula (bronhokonstrikcija i hipersekrecija), svakako opet preko transmitera acetilholina i ostalih.

Adrenergični mehanizam kontrole disajnih puteva koncentrisan je na simpatičke nerve gde se oslobađa norepinefrin, odnosno efedrin. Simpatička inervacija pluća potiče iz postganglijskih simpatičkih vlakana srednjih i donjih cervikalnih i gornjih 6 torakalnih segmenata simpatikusa.

Elektronskom mikroskopijom je ustanovljeno da su stimulacijom C fibrila NANC-a vidljive male, jasne, svetle vezikule u sinaptičkoj pukotini, dok su stimulacijom holinergičkih i adrenergičnih vlakana, vezikule vidljive u sinaptičkom prostoru zamućene (16). Promena vezikula je vidljiva i nakon biostimulacije (17).

Poznavajući mehanizam nervne stimulacije, u lasero-terapiji se koristi efekt »Double get« teorije, postavljene još 1965. godine od Melzack Wall-a. Svaka stimulacija ima inhibicioni mehanizam u meduli spinalis i talamusu. Po ovoj teoriji, jača stimulacija zatvara vrata slabijoj. Stimulacijom određenih, dobro poznatih tačaka na koži, koje su ogledalo zbivanja u unutrašnjosti organizma (Haeedove zone, Meckenzieve tačke), podstiče se zadovoljavajući efekat (18). Stimulacijom kožnih bioaktivnih tačaka sa najmanjim električnim otporom prenose se draži preko zadnjih korenova medule spinalis i spino-talamičkog puta do talamusa i precentralnog girasa.

Stimulacijom bioaktivnih tačaka poboljšava se, pored ostalih parametara, i IgA. U našim ranijim ispitivanjima (19) pratili smo kretanje ovog imunoglobulina pod uticajem Panthenola i Bisolvona. Sadašnji porast IgA se tumači poboljšanjem metabolizma pod uticajem biostimulacije.

Zaključak

Zahvaljujući ispitivanju biohemijskih parametara CIC-a, fibrinogena, IgA i kortizola i njihovom jasnom poboljšanju u odnosu na terapiju bez lasera, dobili smo još jednu potvrdu efikasnosti biostimulacije u lečenju respiratornih bolesnika.

LITERATURA

1. Eckert H. Structure and function of the normal lung functional morphology of the tracheobronchial tree and the lung periphery. Z. Erkrank Atm Org 1991, 176:87—90.
2. Barnes JP, Baraniuk NJ, Belvisi GM. Neuropeptides in the respiratory tract. Am. Rev Resp Dis 1991, 144:1391—1399.
3. Rentgen H, Sehrt L. Mediators of different lung cells and their function. Z. Erkrank. Atm Org 1991, 176:104—108.

4. Venter C, Fraser MC. Receptor mechanism structure and molecular biology of transmitter receptors. *Am Rev Resp Dis* 1990, 141.
5. Barnes JP. Asthma as a axon reflex. *Lancet*. 1986, 1:242—244.
6. Biknenstock JG, Macqueen P, Šestini JS, Marschall RH, Stead M, Perdue MH. Inflammatory cell mechanisms. Mast cell-nerve interactions in vitro and in vivo. *Am Rev Resp Dis* 1990, 143:55—58.
7. Quan FS. Acute canine adenovirus interferon increases histamine airway reactivity in beagle puppies. *Am Rev Resp Dis* 1990, 141: 414—420.
8. Didier A, Kowalski ML, Jay J, Kaliner MA. Neurogenic inflammation, vascular permeability and mast cells. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990, 141:398—406.
9. Lundblad L, Lundberg JM, Anggard A, Letterstrom O. Capsaicin pretreatment inhibits the flare component of the cutaneous allergic reaction in man. *Gur. J. Pharmacol.* 1985, 113: 461—462.
10. Said JS. Neuropeptides (VIP and tachikins) as a modulator of lung inflammation and airway constriction. *Am Rev Resp Dis* 1991, 143:322—324.
11. Birnbaumer L, Brown A. C protein mechanism of action of hormones, neurotransmitters and autocrine and paracrine regulatory factors. *Am Rev Resp Dis* 1990, 141:106—114.
12. Lundberg JM, Lundblad L. et al. Coexistence of multiple peptides and classical transmitters in airway neurons: Functional and pathophysiologic aspect. *Am Rev Resp Dis* 1987, 136:16—22.
13. Douglas SJ. Receptors on target cells. Receptors on airway smooth muscle. *Am Rev Resp Dis* 1990, 141:123—126.
14. Laitinen A. Ultrastructural organisation of intraepithelial nerves in the human airway tract. *Thorax* 1985, 40:488—492.
15. Barnes JP. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Resp Dis* 1986, 143:1289—1314.
16. Goldi A. Receptors in asthma airways. *Am Rev Resp Dis* 1991, 141:151—156.
17. Marinković V. Akupunktura. Beograd, 1991.
18. Beljanski-Čonkić R, Kuruc V, Predolac B, Lenert G, Pražić B. Značaj laserske stimulacije u terapiji bronhopneumatskih bolesnika. *Saopštenja* 1991, 29/1—2:31—37.
19. Beljanski-Čonkić R, Pražić B, Kuruc V. Imunološki odgovor na aerosol terapiju u bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom. *Zbornik radova, Simpozijum o bronhopneumoniji i njenom lečenju*, Beograd, nov. 1987, 171—173.

Rad je primljen 30. 7. 1993. god.

IMUNOPATOGENEZA PNEUMONIJA IMMUNOPATHOGENESIS OF PNEUMONIA

Branislav Đurić*, Đorđe Považan, Zora Pavlović-Popović, Mirna Đurić

Sažetak

U ovom radu dat je kratak pregled imunopatogeneze pneumonija. Osnovna funkcija organizma u inflamatornim procesima je da uništi uzrok nastanka inflamacija i da pokrene reparatorne procese. Mehanizmi inflamacije mogu biti pokrenuti imunološkim i neimunološkim reakcijama. Inflamatornu reakciju mogu da pokrenu razne ćelije. Kod pneumonije su najznačajniji neutrofili i alveolarni makrofag. Postoji više citokina koji pokreću matičnu ćeliju u kostnoj srži da produkuje granulocitnu i monocitnu lozu. Periferni neutrofil i alveolarni makrofag imaju receptore kako za različite citokine, tako i za različite cirkulirajuće proteine, što je u radu detaljno opisano. Objašnjena su tri načina oslobađanja slobodnih kiseoničnih radikala koji u pneumoniji igraju važnu ulogu. Veoma kratko je data uloga trombocita, ćelija endotela krvnih sudova, **komplementarnog sistema** i kininske kaskade u inflamatornim procesima pluća.

Ključne reci: Imunoinflamacija, neutrofil, alveolarni makrofag

Summary

The study presents a short review of the pathogenesis of pneumonia. The main function of an organism with an inflammatory disease, is to **destroy the** causative agent of the inflammation and to stimulate a reparation. Inflammatory mechanisms can be activated by immunologic or nonimmunologic reactions. An inflammatory reaction can be induced by different cells, neutrophils and alveolar macrophages being the most important ones in pneumonia. There are several cytokins that stimulate the base cell in the bone marrow to produce a granulocytic and monocytic branch. A peripheral neutrophil and alveolar macrophage have receptors for both the different cytokins and circulating proteins, what is described to the detail in the paper. Three ways of releasing free oxygen radicals, playing an important part in pneumonia, are explained as well. A role of thrombocytes, endothelial blood vessel cells, complementary system and kinin cascade in inflammatory lung reactions are briefly described too.

Key words: immunoinflammation, neutrophil, alveolar macrophage.

* Prof, dr sci med. Branislav Đurić, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Inflamatorni proces je veoma sličan imunološkim reakcijama u čovečijem organizmu. Zato je možda bolje koristiti izraz imuno-inflamatorni proces.

Osnovna funkcija organizma u inflamatornim procesima je da uništi uzrok nastanka inflamacije i da pokrene reparatorne procese kako bi se oštećeno tkivo vratilo u što sličnije stanje pre inflamatornog procesa.

Mehanizmi inflamacije mogu biti pokrenuti imunološkim, ali i ne-imunološkim reakcijama kao što su trauma, opekotine, hemijska jedinjenja i slično.

Postoji više načina kako organizam neutralise štetna dejstva infekcija. Navešćemo samo tri:

1. Neutralizacija: antitela blokiraju toksični deo mikroorganizma ili sam toksin.

2. Citotoksičnost: postoji više načina da se lizira ćelija, a najčešće se to dešava preko komplementa.

3. Imuno-inflamacija: organizam koristi specifične T-limfocite ili antitela koja stimulišu inflamatorne ćelije i endogene medijatore.

Inflamacije obično idu u tri osnovna pravca imunološke reakcije: ranom reakcijom preko IgE i mastocita, zatim preko T-limfocita sa stvaranjem granuloma ili stvaranjem imunog kompleksa koji aktivira komplementnu kaskadu, gde pored inflamacije dominira i vaskulitis. Inflamacija je kompleksna jer u sebi objedinjuje filogenetski starije i filogenetski mlađe mehanizme odbrane organizma. Filogenetski stariji mehanizmi odbrane se nalaze već u bezkičmenjaka (to su regeneracija, fagocitoza i hemostaza), dok se mlađi mehanizmi odbrane filogenetski pojavljuju na nivou kičmenjaka (to su pireksija, stres i imuni odgovor).

Inflamatornu reakciju mogu da pokrenu:

1. ćelije (neutrofili, bazofili, makrofagi, mastociti, trombociti i epitelne ćelije);

2. Cirkulirajući proteini (komponente komplementa, koagulacija, fibrinoliza, derivati kinina i drugo).

Kliničke reakcije inflamacije u plućima zavise od toga koje je tkivo zahvaćeno (alveolarni epitel, krvni sudovi ili vezivo) i koje inflamatorne ćelije reaguju (neutrofili ili eozinofili). Ćelije organizma reaguju oslobađanjem medijatora koji se nalaze ili na ćelijskim membranama, ili u ćelijskim granulama. Oslobođeni medijatori pomažu fagocitozu, povećavaju permeabilnost krvnih sudova i hemiotaksu, što sve zajedno amplifikuju efekt fagocitoze.

Inflamatorne ćelije mogu da budu cirkulirajuće u krvi (neutrofili, eozinofili, bazofili, trombociti) ili pretežno u tkivu (mastociti, makrofagi, endotelne ćelije). Zatim se mogu deliti na ćelije koje kratko žive (neutrofili, eozinofili, bazofili) i koje dugo žive (mastociti, makrofagi). Prema primarnoj funkciji mogu se deliti na one koje vrše fagocitozu (neutrofili, makrofagi), ili one koji pretežno oslobađaju medijatore (mastociti, bazofili).

Neutrofili: — Njihov najveći značaj je u početku akutnih inflamacija. Citoplazmatske granule u neutrofilima sadrže vrlo aktivne digestivne enzime koji su u stanju da unište mikroorganizme. U početku inflamacije, neutrofili, pokrenuti hemiotaksom, prolaze kroz endotel krvnih sudova, prepoznaju mikroorganizam, prilepe se za njega i otpočnu fagocitozu. Zatim dolazi do degranulacije citoplazmatskih enzima, a takođe i do oksidativnih reakcija što zajedno sa opsonizacijom pomoću komplemen-

ta i specifičnim antigenom vodi uništenju mikroorganizma.

Neutrofili potiču iz pluripotentnih matičnih ćelija kostne srži. Granulocitni »colony — stimulating factor« (G-CSF), granulocitno-makrofagni CSG (GM-CSF) i interleukin — 3 (IL-3) ili multipotentni CSF (multi CSF) oslobađaju alveolarni makrofag (AM), T-limfocit, endotelne ćelije krvnih sudova i ćelije strome kostne srži. Periferni neutrofili u 75–90% imaju receptore za Fc deo IgG-a na površini. Takođe imaju receptor i za IgA, ali nemaju za IgD i IgE, dok postojanje receptora za IgM nije sa sigurnošću utvrđeno. Neutrofili imaju receptor i za komplement C3b, leukotrien B4 (LTB4), G-CSF, GM-CSF, kao i za komplementne frakcije za C5a i C3a. Osobe kod kojih neutrofili nemaju receptore za C3b skloni su teškim i dugim infekcijama.

Neutrofili u perifernoj krvnoj cirkulaciji se kreću u dva »pool«-a — centralno i periferno. U početku inflamatorne reakcije pod dejstvom IL-1 i ostalih medijatora endotelne ćelije postaju adherentne za neutrofile koji se sporo periferno kreću. Neutrofili poseduju receptore za ekstracelularne komponente matriksa (laminin, fibronektin), što omogućava neutrofilima da se prilepe za tkivo ili za površinu mikroorganizma. Utvrđeno je mnogo hemiotaksnih faktora za neutrofile. Najjači su f-Met-Leu-Phe (FMLP), leukotrien B4 i C5a. Raznim faktorima i ćelijama (bakterije, limfociti, trombociti, mastociti) stimulirani neutrofili se aktiviraju i dolazi do povećanja adhezivnosti, povećanja broja hemiotaksnih receptora, uvećanja citoplazmatskih granula i drugo. Za razliku od eozinofila koji se normalno nalaze u tkivu, neutrofila nema u zdravom tkivu. Fagocitozu (partikula) ili pinocitozu (tečnosti) neutrofilima znatno pomažu komplement C3b i antitela IgG. Danas se zna da najznačajniju ulogu za stvaranje pseudopoda ima aktin, koji u prisustvu kalcijumovih jona iz G-aktina prelazi u F⁺aktin. Manji značaj ima miozin i neke druge belančevine.

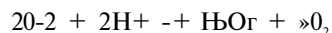
Neutrofilna citoplazmatska granula (modifikovani lizozomi) sadrže veoma potentne destruktivne enzime koji deluju i izvan eozinofila. Intracelularno oslobađanje enzima prilikom fagocitoze je obično povoljno za organizam, ali ekstracelularno lučenje dovodi do aktiviranja komplementa, razaranje elastina, kolagena ili drugih supstanci, što može biti veoma nepovoljno za organizam. Ovo ekstracelularno oslobađanje enzima često se javlja ako su neutrofili stimulirani imunim kompleksom ili agregovanim imunoglobulinima. Nakon ingestije fagocitova-

nih partikula unutar leukocita, dolazi do naglog porasta trošenja molekularnog Mseonika. Ovu pojavu koju u literaturi nazivaju »respiratory burst« (u slobodnom prevodu: eksplozija ćelijskog disanja), nije moguće u potpunosti blokirati cijanidima, što znači da se ne radi samo o povećanju intenziteta oksidativne fosforizacije. Molekularni Mseonik se u ovom slučaju dobrim delom troši na stvaranje H₂O₂. Prethodnik vodonik-peroksida je superoksid-anion (O₂) koji nastaje parcijalnom redukcijom molekularnog kiseonika. Prilikom nastajanja superoksida-anijona stvaraju se i drugi aktivni radikali: perhidroksil-radikal i superaktivna — OH grupa. Od superoksid-anijona, putem vezivanja protona, nastaje vodonikperoksid.

Ovaj proces se naziva dismutacija. Ona može biti spontana (u kiselj sredini), ili enzim-ska (u blago alkoholnoj sredini u fagolizosomima). Enzim koji katalizuje ovu reakciju je superoksid-dismutaza. U maloj meri i oksidaze aminokiselina i askorbat-dekarboksilaza mogu igrati ulogu u nastajanju vodonik-peroksida. Protoni neophodni u procesu dismutacije nastaju ili u glikolizi ili u pentoza-fosfatnom santu. Dismutacija je od svih ćelija najintenzivnija u polimorfonuklearnim leukocitima. Inače, isti proces igra ulogu u mnogim formama ireverzibilnog oštećenja ćelija, na primer, u ishemijskim lezi jama miokarda. Kiseonik zavisni »killing« mehanizmi (mehanizmi »ubijanja«), se dele na zavisne od H₂O₂ i na peroksid-nezavisne. U ovu grupu spadaju međuprodukti dismutacije. Perhidroksil-radikal vrši peroksidaciju lipida kao i superaktivna OH grupa i molekularni kiseonik. Ovaj poslednji igra ulogu i u razgradnji makromolekula. H₂O₂-zavisni »killing« mehanizmi se dalje dele na zavisne od mijeloperoksidaze i na nezavisne od ovog enzima. Nezavisno od enzima deluje sam vodonik-peroksid koji je poznat kao baktericidna hemikalija. Mijeloperoksidaza — zavisni mehanizmi podrazumevaju stvaranje hipohalogenit-jona od HaOr i jona hlora, broma ili joda pod katalizatorskim efektom mijeloperoksidaze. Nastaje hipohlorit, hipobromit ili hipojodit i molekula vode. Ovi joni imaju izrazito baktericidno dejstvo, dobro poznato i u vezi sa hlorisanjem vode. Intracelularno nastali hipoklorit može preći u kloramin. Suština veoma složenog kiling mehanizma je intracelularno stvaranje baktericidnih jona.

Slobodni oksigeni radikali se obično oslobađaju na tri načina:

1. Stvaranje superoksidnih anijona



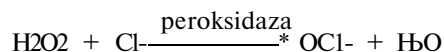
O₂ — superoksidni anion

·O₂ — slobodni kiseonik

OH — slobodni hidroksilni radikal

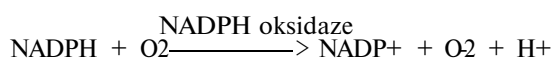
H₂O₂ — vodonikov peroksid

2. Stvaranje halogenih jedinjenja pomoću peroksidaze



·OCl⁻ — hipohloritni anion

3. Elektronski transfer kod oksigeno-enzimskih reakcija



Alveolarni makrofag (AM): — Zajedno sa neutrofilima, AM su najznačajniji u odbrani organizma od infekcije. Isto kao i neutrofili, AM mogu da fagocituju mikroorganizme, da oslobađaju enzime, kao i da stvaraju toksične oksigene radikale. U inflamatornim procesima oni su najaktivniji posle 8 časova.

AM potiče takođe iz matične ćelije kostne srži i preko monoblasta, promonocita i monocita dolazi u plućni parenhim GM-CSF pokreće stvaranje monoblasta. Za razliku od neutrofila, monociti imaju manju rezervu u kostnoj srži, duži intravaskularni period i u velikom broju se zadržavaju u tkivima.

AM se razlikuje od monocita po velikoj enzimskoj aktivnosti, većoj fagocitnoj mogućnosti i svojim membranskim specifičnostima. Membrana AM ima receptore za imunoglobuline i komplement (IgG, IgE, C3b, C5a), hematopoetične faktore rasta (M-CSF, GM-CSF), za gamainterferon, lipoproteine, peptide i polisaharide. Aktiviranjem ovih receptora aktiviraju se i AM u smislu proliferacije, hemiotakse, fagocitoze i sekrecije raznih medijatora (najvažnij II—1). AM ima sposobnost da oslobađa čvrstine, koji stimulišu ili koče inflamatorne reakcije. Neka jedinjenja, kao imuni kompleksi, stimulišu AM da odmah oslobađa citokine, dok drugi, kao limfocitarni medijatori, tek nakon nekoliko dana stimulišu AM da oslobode citokine.

AM ima veliku ulogu u hroničnim inflamatornim reakcijama. Tada su od velikog značaja subklase AM, takozvani »antigen-presenting

cells» (APC), koje zajedno sa specifičnim T-limfocitom igraju najznačajniju ulogu u hroničnom inflamatornom procesu.

Hemiotaksu za AM, pored komplementa C5a, oslobađaju i limfociti, neutrofili i fibroblasti. Aktivirani makrofag, pored morfoloških (povećava se veHčina AM, broj pseudopoda, broj vezikula itd.) i metaboličkih promena (polačan metabolizam glukoze i stvaranje oksidanta), izaziva i funkcionalne promene (brža migracija na hemiotaktičke faktore, povećana antimikrobna aktivnost). Aktivirani AM oslobađa oko 100 različitih supstanci koje učestvuju u inflamatorno mprocesu.

Na kraju možemo reći da AM mnogo sporije uništavaju mikroorganizme u odnosu na neutrofile, ali je zato njihova uloga prvorazredna u odbrani organizma od tumora, prilikom zarašćivanja rana, u autoimunim i mnogim drugim procesima.

Trombociti: — Trombociti pomažu inflamatorne reakcije, oslobađaju faktore rasta, amine i lipide, koji imaju vazoaktivno dejstvo. Trombociti imaju na površini receptore Fc za IgG. Aktivirani trombociti oslobađaju veoma aktivni faktor inflamacije — PAF.

Ćelije endotela krvnih sudova: — Novija saznanja ukazuju da endotel ne samo da odvaja krv o dokoline nego i aktivno učestvuje u inflamatornim procesima.

Ako se endotelne ćelije stimulišu sa II—1 ili TNF («tumor necrosis factor») povećava se adhezija neutrofila i monocita na ove ćelije. Same endotelne ćelije oslobađaju II—1, G-CSF, GM-CSF koji su veoma značajni za inflamatorne reakcije.

Komplementni sistem: — Sistem komplemenata čine 25 proteina koji deluju u tri pravca:

1. — liza bakterija odnosno ćelija;
2. — proces opsonizacije stranih ćelija, bakterija, virusna, gljivica i drugih, što ubrzava fagocitozu;
3. — stvaranje peptidnih fragmenata koji regulišu imunoinflamatorne reakcije.

Ovi proteini učestvuju u vazodilataciji u toku inflamacije, zatim u adhenenoi i u prodoru inflamatomih ćelija do mesta inflamacije. Većina ovih proteina postoji u cirkulaciji, ali u inaktivnoj formi.

Kininska kaskada: — Najznačajniji je bradikinin koji povećava vaskularnu permeabilnost, stvara hipotenziju, izaziva bol, vrši kontrakciju glatke muskulature i drugo.

Postoje 4 elementa bradikininskog sistema: Hegemarov faktor, faktor XI (zgrušavanje), prekalikrein i visoko molekularni kĳninogen. Inhibitori kininske kaskade su: C1 inhibitor, alfa-2-makroglobulin i alfa-1-antitripsin.

LITERATURA

1. Stefanović S. Hematologija. Medicinska knjiga. Beograd 1989, 565.
2. Terr A. Mechanisms of inflammation. Clin Rev Allergy 1992, 67:117.
3. Broide D. Inflammatory cells: Structure and Function. Blood 1992, 78:141.
4. Wasserman S. Mediators of inflammation. J Allergy Clin Immunol 1991, 54:154.

Rad je primljen 12. 7. 1993. god.

IMUNOPATOGENEZA EGZOGENOG ALERGIJSKOG BRONHIOLALVEOLITISA

IMMUNOPATHOGENESIS OF EXTRINSIC ALLERGIC BRONCHIOLEALVEOLITIS

Zdravko Kosjerina*, Vesna Kosjerina**

Sažetak

Egzogeni alergijski bronhiolalveolitis (EABA) je klinički sindrom uzrokovan ponavljanim inhalacijama najčešće raznih organskih materija, pre svega gljivičnih produkata i proteina životinjskog porekla. Patogeneza EABA još nije u potpunosti razjašnjena. U njoj učestvuju sva četiri tipa imunoloških reakcija, a dominantnu ulogu ima reakcija uzrokovana imunim kompleksima. Vrlo brzo nakon početka bolesti vidno učešće ima reakcija kasne preosetljivosti.

Ključne reci: egzogeni alergijski bronhiolalveolitis, imunopatogeneza.

Summary

Extrinsic allergic bronchiolealveolitis (EABA) is a clinical syndrome most frequently caused by repeated inhalations of various organic substances, first of all, fungal products and proteins of animal origin. Pathogenesis of EABA has not been completely revealed yet. Immunologic reactions of all four types are involved, but it is the immunocomplex one that has a dominant role. The delayed hypersensitivity reaction takes an important part soon after an onset of the disease.

Key words: extrinsic allergic bronchiolealveolitis, immunopathogenesis.

* Ass. dr sci med. Zdravko Kosjerina, patolog, šef odseka za plućnu patologiju. Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

** Dr Vesna Kosjerina, pneumoftizilog, mr. sci med, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Sremska Kamenica

Egzogeni alergijski bronhiolalveolitis (EABA) je klinički sindrom uzrokovan ponavljanim inhalacijama raznih organskih materija, pre svega gljivičnih produkata i proteina životinjskog porekla (1, 2). Karakteriše se prisustvom specifičnih precipitinskih antitela u serumu, epiteloidnim čvorićima u plućima i restriktivnim poremećajem ventilacije pluća (3, 4). U većini slučajeva je posledica profesionalnog udisanja organskih alergena (5). Zbog ovoga češće obolevaju muškarci nego žene.

U akutnom stadijumu, 4 do 8 časova posle ekspozicije nastaju dispnoične tegobe praćene povišenom temperaturom i groznicom, suv kašalj, artralgija i glavobolja (6, 7). Kad se razvije fibroza, promene su ireverzibilne, gušenje postaje kontinuirano, a javlja se i cijanoza (1, 6).

1. Uzročni agensi EABA

Razne organske materije mogu biti uzročni agensi egzogenog alergijskog bronhiolalveolitis. Ovi antigeni, najčešće raspršeni u vidu prašine sa česticama manjim od 5 mikrona, mogu biti životinjskog porekla, kao što su ptičji ekskreti ili proteini nekih sisara (8). Mnogi od ovih agenasa su biljni materijali kontaminirani saprofitnim gljivicama, uključujući termofilne aktinomicete (1). Gljivice mogu da kontaminiraju i rezervoare vode koja isparava (8). Neke organske hemikalije, koje su verovatno haptene, u kombinaciji sa prirodnim proteinima takođe mogu biti uzročnik EABA (6). Ovde se ubrajaju i soli nekih metala, dinatrijev hromoglikat (Intal®), nitrofurantoin i hidroksihlortijazid (9).

Tačan odnos između doze antigena i početka bolesti još nije poznat. Čini se da se bolest pre razvija ako se osoba nalazi u sredini sa produženom ekspozicijom alergenima. Jake ekspozicije sa prekidima dovode verovatno do akutnih ataka EABA, dok manje intenzivne ali učestale ekspozicije dovode do podmuklog razvoja EABA (6).

U tabeli 1 su prikazani neki etiološki agensi EABA (10):

tike klasičnog tipa III Arthus-ove reakcije (rana infiltracija neutrofilnim granulocitima, perivaskularne nakupine komplementa i imunoglobulina, kao i perivaskularno nakupljanje limfocita i plazma ćelija) (15).

Međutim, Terho (6) je pokazao da oko 50% eksponiranih zdravih osoba ima u serumu precipitinska antitela protiv antigena koji izazivaju EABA. Ova činjenica ne ide u prilog tipu III imunološke reakcije, ali je i ne isključuje u

Tabela 1

Neki etiološki agensi EABA

Glavni antigeni	Poreklo	Bolest
Termofilne bakterije		
1. Micropolyspora faeni	buđavo seno	farmerska pluća
2. Thermoactinomyces vulgaris	buđavo seme	pluća »semenara«
3. M. faeni, T. vulgaris	podloga za pečurke	pluća radnika sa pečurkama
4. Thermoactinomyces sacchari	buđava šećerna trska	bagasozna
Druge bakterije		
5. Bacillus subtilis	voda	pluća radnika sa deterdžentom
»Prave gljive«		
6. Cryptostroma corticale	buđava kora	pluća šumskih radnika
7. Aspergillus clavatus	buđavi slad	pluća radnika sa sladom
8. Aureobasidium pullulans	plesniva sekvoja	sekvoioza
9. Mucor stolonifer	buđava paprika	pluća »paprikara«
10. Penicillium casei	plesniv sir	pluća ispirača sira
11. Penicillium frequentans	buđava pluta	suberoza
Proteini životnjskog porekla		
12. Ptič, proteini (serum i eksk.)	golubovi	pluća golubara
13. Pileće perje, serum	pilići	pluća odgajivača pilića
14. Čureće perje, serum	čurke	pluća odgajivača čuraka
15. Pačije perje	patke	pačja groznica
16. Urin pacova, serum	pacovi	bolest odgajivača glodara
Amebe		
17. Acanthamoeba	voda	»humidifier lung«

Svi napred pomenuti alergeni mogu dospeti u alveole inhalacijom ili krvnom strujom (11).

2. Imunološki procesi kod EABA

Patogeneza EABA još nije u potpunosti razjašnjena. U njoj učestvuju sva četiri tipa imunoloških reakcija, a dominantnu ulogu ima reakcija uzrokovana imunim kompleksima (12). U prilog tipu III imunološke reakcije govori prisustvo precipitinskih antitela protiv organskih prašina kod pacijenata obolelih od EABA (13). Dokazano je da pacijenti sa znatno povišenim IgG protiv Micropolysporae faeni pate od težeg oblika farmerskih pluća. S druge strane, titar antitela se smanjuje sa smanjenjem ekspozicije antigenima i kliničkim poboljšanjem (14). Ako se upotrebe antigeni pogodni za kožni test, kod pacijenata sa EABA se javlja kasna kožna reakcija koja ima sve karakteris-

potpunosti. Naime, dokazano je da su antitela protiv inhaliranih antigena kod obolelih pacijenata kvalitativno različita u odnosu na antitela kod asimptomatskih osoba, a razlika u subklasama IgG može biti bitna u nastajanju bolesti. Poznato je da Micropolyspora faeni sadrži glikoproteinske i proteinske antigene. Antitela protiv proteinskih antigena su nađena i kod zdravih i kod bolesnih osoba, a antitela protiv glikoproteinskih antigena su prisutna samo kod obolelih pacijenata (16).

Kod pacijenata obolelih od EABA, antigeni bivaju zarobljeni u plućima gde se najverovatnije lokalno odigrava reakcija posredovana imunim kompleksima sa lokalnim trošenjem komplementa. Zbog ovoga inhalirani antigeni nemaju pristup perifernoj cirkulaciji, dok nivo komplementa u serumu ostaje nepromenjen, a u nekim slučajevima može biti i povišen (16). Kod asimptomatskih eksponiranih

osoba nivo komplementa se smanjuje u perifernoj cirkulaciji u toku akutne ekspozicija antigenima (16). To znači da kod njih antigeni imaju pristup perifernoj cirkulaciji (odnosno, ne zadržavaju se u plućima) i bivaju odstranjeni antitelima i komplement zavisnim mehanizmima (16). Komplement može biti aktiviran klasičnim putem i kada rastvorljivi antigeni indukuju formiranje precipitina (6). Prašina buđavog sena i neki mikrobi u buđavom senu (*Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces vulgaris*) mogu da aktiviraju komplement alternativnim putem bez učešća antitela. Endotoksini, koji su sastavni delovi mogih organskih prašina, takođe mogu da aktiviraju komplement alternativnim putem (6).

U početnoj fazi EABA koja je posredovana imunim kompleksima (4 do 48 sati posle inhalacije antigena) dolazi do ranog povećanja broja neutrofilnih granulocita u BAL-u, a u histološkoj slici dominira edem, infiltracija interalveolarnih septi neutrofilnim granulocitima i vaskulitis (13, 17, 18). Depoziti IgG, komplement i fibrin se nalaze oko zahvaćenih alveolarnih kapilara (16). Ovaj rani neutrofilni alveolitis relativno brzo iščezava i nekoliko dana posle inhalacije antigena, a lokalni imuni odgovor se menja u ćeljski posredovanu reakciju koja se karakteriše akumulacijom limfocita. Predominantni limfocitni alveolitis je karakteristična slika subakutnog i hroničnog EABA (slika 1).



Slika 1

U BAL-u se povećava procenat T-limfocita, i to subpopulacija supresora, što dovodi do smanjenja T4/T8 odnosa (2). Signifikantno se povećavaju i NK limfociti, kao i plazma ćelije. T-ćelije kod obolelih pacijenata imaju supresornu aktivnost i nedvosmisleni citotoksičnu funkciju (19, 20).

Nekoliko nedelja posle inhalacije antigena imuni odgovor se menja u preosetljivost kasnog tipa (11). Kao dokaz odigravanja tipa IV imunološke reakcije su korišćeni životinjski modeli EABA, gde su demonstrirani transformacija limfocita in vitro, antigen — indukovana inhibicija migracije makrofaga i kožna proba kasne preosetljivosti (21). U humanim studijama je pokazano da oboleli odgajivači golubova imaju cirkulišuće senzibilisane T-limfocite na serum i ekskrate golubova. In vitro testovi za celulamu preosetljivost (transformacija limfocita i antigen — indukovana inhibicija migracije makrofaga) tačnije razdvajaju obolele od asimptomatskih osoba nego testovi za cirkulišuća antitela (22). Najzad, paralelno sa kliničkim poboljšanjem, kod obolelih golubova opada procenat blastoidnih ćelija u testu transformacije limfocita (16). U prilog tipa IV imunološke reakcije govori i histopatološka slika granulomskih formacija, tkivno i perivaskularno nagomilavanje T-limfocita i višejedarnih makrofaga (23) (slika 2).



Slika 2

Smatra se da i tip I imunološke reakcije učestvuje u imunopatogenezi EABA. Pod dejstvom IgE dolazi do oslobađanja vazoaktivnih medijatora koji mogu olakšati lokalizaciju i zarobiti imune komplekse u zidu krvnih sudova i duž bazalnih membrana (16). Vaskulitis u najranijoj fazi bi mogao biti izraz tipa I imunološke reakcije (9).

Posle nekoliko meseci, do nekoliko godina od ekspozicije antigenima, ponavljana imunološka oštećenja alveolarnog zida sa oslobađanjem proteolitičkih enzima i faktora rasta fibroblasta, mogu dovesti do plućne fibroze i »end stage« pluća (11).

Pored svega rečenog, ostaje niz nerešenih pitanja vezanih za imunopatogenezu EABA. Još uvek nije jasno zašto se senzibilizacija javlja kod nekih, a ne svih eksponiranih osoba i zašto samo neke senzibilisane osobe obolevaju. Verovatno je da u nastanku EABA, pored izloženosti alergenima, uzimaju učešće individualna preosetljivost, uzrokovana genetski (21) i virusne respiratorne infekcije (6).

LITERATURA

1. Warwick-Turner M. Immunology of the lung, London, Edward Arnold, 1978.
2. Mornea JF, Cordier G, Pages J, Vergnon JM, Lefebvre R. Activated Lung Lymphocytes in Hypersensitivity Pneumonitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74:718—728.
3. Molina C. Bronchopulmonary Immunopathology, Edinburg and London, Churchill Livingstone, 1976.
4. Sutinen S, Reijula K, Huhti E, Karakola P. Extrinsic Allergic Bronchioloalveolitis: Serology and Biopsy findings, *Eur. J. Respir. Dis.*, 1983, 64:271—282.
5. Debeljak A, Mušič E, Wellcek K, Fortič M, Mermolja M. Ekstrinzički alergijski bronhioloalveolitis u Sloveniji, *Pluć. Bol.*, 1984, 3—4:181—186.
6. Errki TO. Extrinsic Allergic Alveolitis — The state of the Art. *Eur. J. Respir. Dis.*, 1982, Suppl. 124/63:10—21.
7. Đurić B, Žafran N, Aleksić N. Egzogeni alergijski bronhioloalveolitis. *Pluć. Bol.*, 1984, 3—4:192—195.
8. Reynolds HY. Hypersensitivity Pneumonitis, *Clinic in Chest Medicine*, 1982, 3:505—519.
9. Music E. Imunoserološka i imunohistološka dijagnostika difuznih intersticijskih plućnih bolesti, doktorska disertacija, Ljubljana, 1984.
10. Fink JN, Shazo R. Immunological Aspects of Granulomatous and Interstitial Lung Diseases. *JAMA*, 1987, 20:2938—2944.
11. Costabel U. The Alveolitis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 1988, 1:5—9.
12. Mušič E, Debeljak A. Klinička slika akutnih slučajeva ekstrinzičnog alergijskog bronhioloalveolitis. *Pluć. Bol.* 1984, 3—4:205—207.
13. Haslam PL. Bronchioloalveolar Lavage in EABA. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987, Suppl. 154/71:120—135.
14. Boyd G, Parrot D. Improved Diagnosis of Farmer's Lung Using the Fluorescent Antibody Technique. *Thorax*, 1974, 29:417—420.
15. Roitt J. Temeljna imunologija. Zagreb, JUMENA, 1982.
16. Shata M. Immunopathogenesis of Hypersensitivity Pneumonitis. *J. Clin. Immunol.*, 1977, 60:27—37.
17. Johnson KJ, Ward PA. Acute Immunologic Pulmonary Alveolitis. *J. Clin. Invest.* 1974, 54:349—357.
18. Salmeron S, Brochard L, Rain B. Early Neutrophil Alveolitis after Rechallenge in Drug Induced Alveolitis, *Thorax*, 1988, 43:647—648.
19. Trentin Z, Zambello R, Festi G. Cytotoxic Mechanisms in the Lung of Patients with Hypersensitivity Pneumonitis, *Sarcoidosis*, 1988, 705—706.
20. Semenzato G, Trentin Z, Zambello R. Different Types of Cytotoxic Lymphocytes Recovered from the Lungs of Patients with Hypersensitivity Pneumonitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 137:70—74.
21. Roberts CR, Moore LV. Immunopathogenesis of Hypersensitivity Pneumonitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1977, 116:1075—1090.
22. Hansen PJ, Penny R. Pigeon Breeder's Disease. Study of the Cell Mediated Immune Response to Pigeon Antigens by the Lymphocyte Culture technique. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1974, 47:498—503.
23. Korać D. Klinička imunologija i alergijske bolesti kod dece. Beograd—Zagreb, Medicinska knjiga, 1986.

Rad je primljen 8. 2. 1993. god.

PATOGENEZA SARKOIDOZE

PATHOGENESIS OF SARCOIDOSIS

Zdravko Kosjerina*, Vesna Kosjerine**

Sažetak

Sarkoidoza je multisistemsko granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije koje protiče kroz tri stadijuma: alveolitis, granulomi i fibroza. U stadijumu alveolitisa se u interalveolarnim septama nakupljaju limfociti, a u lumenu alveola limfociti i makrofagi, pod dejstvom medijatora koji se oslobađaju iz aktiviranih makrofaga i T-limfocita. U nastanku granuloma značajnu ulogu imaju hemotaktički faktor za monocite i faktor inhibicije migracije makrofaga. Fibroza nastaje pod dejstvom faktora rasta fibroblasta, fibronektina i interleukina-1.

Ključne reci: sarkoidoza, patogeneza.

Summary

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disorder of unknown etiology developing in three stages: alveolitis, granulomas and fibrosis. The stage of alveolitis is characterized by an aggregation of lymphocytes in the alveolar septa, as well as of lymphocytes and macrophages in the alveolar lumen, induced by mediators that are released from the activated macrophages and T-lymphocytes. In the granuloma development process an important role is played by the monocyte hemotactic factor and the macrophage migration inhibiting factor. Fibrosis develops due to fibroblast growth factors, such as fibronectin and interleukin-1.

Key words: sarcoidosis, pathogenesis.

* Ass. dr sci med. Zdravko Kosjerina, patolog, šef odseka za plućnu patologiju, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

** Mr. sci med. Vesna Kosjerina, pulmolog, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Sarkoidoza je multisistemsko granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije koje se karakteriše pojačanim celularnim imunološkim procesima na mestima zapaljenja.

Sarkoidoza je inicirana nepoznatim agensom (agensima) koji u organizam dospeva inhalacionim putem, a možda i krvnom strujom. Navedeni agens prvo dolazi u kontakt sa alveolarnim makrofagima koji ga prezentuju T-limfocitima (1). Aktivirani alveolarni makrofagi oslobađaju interleukin-1 (IL-1) i gama interferon (2). IL-1 je protein molekulske težine 15000 daltona. Alveolarni makrofagi (AM) zdravih osoba ga spontano ne oslobađaju, dok AM sarkoidoznih pacijenata u aktivnoj fazi bolesti spontano oslobađaju velike količine IL-1 (3). Ovaj medijator je moćan hemotaktički faktor za T-limfocite iz krvi, a podstiče i proliferaciju T-ćelija (4). Pored ovoga, IL-1 je inicijator Hmfocitne aktivacije (5). Pod dejstvom oslobođenog IL-1,

iz krvnih kapilara izlaze T-Mmfociti (subpopulacija helpere) i postepeno se nakupljaju u interalveolarnim septama. Istovremeno, IL-1 podstiče in situ proliferaciju preegzistirajućih i novodošlih T-ćelija. Ovako povećan broj T-ćelija u septama, a pod dejstvom IL-1, oslobađa glikoprotein interleukin-2 (IL-2) (6). IL-2 u sinergizmu sa IL-1 povećava migraciju T-ćelija iz krvi u tkivo što dovodi do limfopenije cirkulišuće krvi i narušavanja odnosa broja T-helpera i T-supresora u njoj i sledstvene dominacije T-supresora (7). Pored hemotaktičke funkcije, IL-2 omogućava i proliferaciju aktiviranih T-ćelija (8). Ovako nakupljeni T-limfociti ne ostaju samo u interalveolarnim septama nego migriraju i u lumen alveola, pa se broj limfocita u njima povećava. Kod zdravih osoba, u svakih 10 alveola se može naći oko 50 limfocita, a kod sarkoidoznih bolesnika čak 1500 limfocita, što znači povećanje od oko 30 puta (4). Najveću

ekspanziju imaju T-helper limfociti i to na mestima najveće aktivnosti bolesti. Tako npr. dok tipičan pacijent sa aktivnom sarkoidozom ima u plućima odnos T/B-limfocita 18:1, isti pacijent u krvi ima odnos T/B-limfocita 3:1; dok je kod zdravih ljudi odnos broja helper T-limfocita prema broju supresor T-Hmfocita 1,8:1, kod pacijenata sa aktivnom sarkoidozom ovaj odnos je 10,5:1 (4).

Aktivirani T-limfociti oslobađaju hemotaktički faktor za monocite, protein molekulske težine 10.000 do 15.000 daltona, koji ima moć privlačenja monocita iz krvi. Pod dejstvom ovog faktora monociti prolaze kroz kapilare i bivaju privučeni u alveolarne strukture. Treba napomenuti da monocitni hemotaktički faktor kod sarkoidoznih bolesnika oslobađaju i T-limfocite iz krvi, ali 25 puta manje nego plućne T-limfocite. Pored ovoga, aktivirani T-limfociti oslobađaju i faktor inhibicije migracije makrofaga, medijator koji sprečava mononuklearne fagocite da migriraju iz lokalne sredine u kojoj se nalaze (4). Najzad, kod sarkoidoznih bolesnika je nađena ubrzana proliferacija makrofaga in situ (9). Tako AM dobijeni od pacijenata sa sarkoidozom imaju 10 puta veći mitotski indeks nego kod zdravih osoba. Sva tri gore navedena mehanizma omogućavaju nakupljanje makrofaga u interalveolarnim septama, a zatim i njihov izlazak na površinu i u lumen alveola. Kod zdravih ljudi u svakih 10 alveola se može naći oko 500 makrofaga, a kod sarkoidoznih bolesnika u aktivnoj fazi bolesti oko 1100 makrofaga (4). Na ovaj način se apsolutno broj makrofaga i Kmfocita znatno povećava po jedinici plućnog parenhima. Međutim, procenat makrofaga dobijenih lavažom je niži, što je posledica relativno većeg povećanja limfocita u poređenju sa povećanjem mononuklearnih fagocita. Smanjenje alveolarnih makrofaga je od 40% do 80%, a porast limfocita od 10% do 60% (10, 11). Kao posledica nakupljanja limfocita i makrofaga u interalveolarnim septama nastaje muralni limfocitno-makrofagni alveolitis. Prisutni makrofagi i limfociti na površini alveola čine luminalni alveolitis (12). Alveolitis je početni stadijum u razvoju sarkoidoze, a po Keogh-u (13) može biti »visokog intenziteta« — ukoliko se u BAL nađe 28% ili više procenata T-limfocita, ili »smanjenog intenziteta« — ako je u BAL prisutno manje od 28% T-limfocita.

Kod 8% sarkoidoznih bolesnika, u kasnijoj fazi bolesti može doći do signifikantnog povećanja i broja neutrofilnih granulocita u BAL-u, pa tada govorimo o limfocitno-makrofagno-neutrofilnom alveolitisu (4), a opisan je i limfocitno-makrofagno-eozinofilni alveolitis (4).

Najnovija istraživanja u patogenezi sarkoidoze uključuju endotelne ćelije krvnih sudova (alternativni izvor (IL-1), epitelne ćelije i mastocite kao izvor histamina (14).

Aktivirani T-limfociti produkuju i medijatore koji deluju na B-limfocite: faktor rasta i faktor diferencijacije B-limfocita (15). Oni nespecifično stimulišu produkciju imunoglobulina od strane B-ćelija, tako da sarkoidozni pacijenti imaju hiperglobulinemiju. Plućni B-limfociti produkuju znatno više imunoglobulina od B-Hmfocita iz krvi, zbog čega se u bronhoalveolarnom lavatu nalazi veća količina imunoglobulina (4).

Vremenom, alveolitis iščezava jer se ćeljski elementi, koji ga čine, »troše« na stvaranje granuloma, što predstavlja drugi stadijum u razvoju sarkoidoze (16). U nastanku granuloma glavnu ulogu igraju hemotaktički faktor za monocite i faktor inhibicije migracije makrofaga koji omogućavaju akumulaciju makrofaga. Najčešće se makrofagi akumuliraju perivaskularno, peribronhiolarno i u interalveolarnim septama. Od ovako akumuliranih makrofaga, uvećanjem njihove citoplazme i jedra, nastaju epiteloidne ćelije (9, 17). Transformacija AM u epiteloidne ćelije se odigrava pod dejstvom imunog interferona koga oslobađaju T-limfociti, a on povećava broj nefagocitnih alveolarnih makrofaga.

Džinovske ćelije nastaju verovatno spajanjem makrofaga, a možda i nuklearnim mitozama bez deljenja citoplazme makrofaga (18). Češće su Langhans-ove džinovske ćelije od ćelija tipa »oko stranog tela«. Prvi tip se karakteriše periferno raspoređenim jedrima, dok su kod drugog tipa jedra »nabacana« jedna preko drugih (19). U citoplazmi džinovskih, a rede i epiteloidnih ćelija, nalaze se i inkluziona tela.

Između epiteloidnih i džinovskih ćelija, u centru granuloma se nalaze i razbacani redi limfocita, i to pretežno T-helperi, kao i makrofagi. Na periferiji granuloma se nalaze uglavnom limfociti (pretežno T-supresori), a rede makrofagi, fibroblasti i plazma ćelije. B-limfociti su retki i nalaze se oko granuloma.

Poslednji, treći, stadijum sarkoidoze se karakteriše fibrozom pluća, što podrazumeva zamenu normalnog parenhima pluća fibroblastima, fibrocitima i vezivnim vlaknima (20). Intenzitet fibroze je u direktnoj korelaciji sa količinom oslobođenih medijatora fibroze (21). Najznačajniji medijatori fibroze su: faktor rasta fibroblasta, fibronektin i interleukin-1. Pod njihovim dejstvom dolazi do umnožavanja i nakupljanja fibroblasta u interalveolarnim sep-

tama, kao i pojačane produkcije vezivnih vlakana, što u krajnjem slučaju vodi intersticijskoj fibrozi pluća (22, 23). Fibroza se javlja u manje od 5% osoba obolelih od sarkoidoze.

LITERATURA

1. Kevin CG, Hunninghake GW. Mechanisms of Granuloma Formation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 130:477-482.
2. Hunninghake GW. Role of AM and Lung T Cell Derived Mediators in Pulmonary Sarcoidosis. X International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders, New York, 1986, 82-89.
3. Semenzato G. The Immunological Approach to Enigma of Sarcoidosis, *Sarcoidosis*, 1984, 1:24-35.
4. Crystal RG, Hunninghake GW, Gadek JE, Keogh BA. Pathogenesis of Sarcoidosis, IX International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Paris, 1981, 13-15.
5. Galager RB, Guckian M, Breda A, Oslum C, Fitzgerald MX. Altered Immunological Reactivity in Alveolar Macrophages from Patients with Sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 1988, 1:153-160.
6. Campbell PB, Tolson TA. Immunoregulation in Sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 134:1029-1035.
7. Daniels RP, Dauber JH, Rossen MD. Immunology Abnormalities in Sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.*, 1980, 92:406-M6.
8. Garret KC, Richerson HB, Hunninghake GW. Alveolitis in Sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 130:483-491.
9. Williams J. Immunology, in: *Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1985, 174-191.
10. Kern JA, Danile RP. Bronchoalveolar Lavage in Sarcoidosis. *Sarcoidosis*, 1985, 179-181.
11. Semenzato G. Bronchoalveolar Lavage and Lung Histology. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 132:400-404.
12. Rosen Y. Nongranulomatous Interstitial Pneumonitis in Sarcoidosis. *Chest*, 1978, 74:122-125.
13. Keogh BA, Hunninghake GW, Line BR, Crystal RG. The alveolitis of Pulmonary Sarcoidosis. Evaluation of Natural History and Alveolitis-dependent Changes in Lung function. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, 128:256-265.
14. Semenzato G. The Sarcoid Granuloma - Immunology. *Sarcoidosis*, 1988, 73-87.
15. Howard M, Farrar J, Hilfiker M. Identification of T Cell Growth Factor Distinct from Interleukin-2. *J. Exp. Med.*, 1982, 155:914-923.
16. Lacronique J. Alveolitis and Granulomas: Sequential Course in Pulmonary Sarcoidosis. *Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Paris, 1981, 36-42.
17. Đurić B. Sarcoidosis. Monografija, Novi Sad, 1974.
18. Williams JW. The Pathology of Sarcoidosis, in: *Sarcoidosis*, Grune-Stratton, 1985, 65-83.
19. Robbins SL. Patologijske osnove bolesti. Školska knjiga, Zagreb, 1979.
20. Jaubert F. Conclusion: from Granuloma to Fibrosis. *Sarcoidosis*, Pergamon Press, 1981, 211-226.
21. Stephen J, Rennard J, Bitterman PB, Crystal RG. Mechanisms of Fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 130:492-496.
22. Blasi A. Pathology from Granuloma to Fibrosis. *Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*, 1988, 273-285.
23. Blache E, Eklund A, Herubrand R. Extracellular Matrix Components in BAL-fluid in Sarcoidosis and their Relationship to Sign of Alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 141:1020-1025.

Rad je primljen 16. 2. 1993. god.

Longaceph

(ceftriakson)

I.M.
I.V.

Nezamenljiv u lečenju i profilaksi teških infekcija

Gram-pozitivne i gram-negativne bakterije su visoko osetljive na Longaceph

Antibiotik koji se primenjuje jedanput dnevno

Izuzetna farmakokinetička svojstva

Efikasno deluje na bakterije rezistentne na penicilin, druge cefalosporine i aminoglikozide



GALENKA

Proizvedeno od sirovine firme Hoffmann - La Roche

ZAVOD ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU »Dr JOVAN BULAJIĆ«, BREZOVIK, NIKŠIĆ

**EMPIRIJSKA PRIMJENA CEFTRIAKSONA U INFEKCIJAMA
DONJIH DISAJNIH PUTEVA****EMPIRIC USE OF CEFTRIAXONE IN LOWER RESPIRATORY
TRACT INFECTIONS**

Šaša Lučić*, Darko Zivković, Olivera Bojović

Sažetak

97 pacijenata sa infekcijom donjih disajnih puteva je liječeno ceftriaksonom u jednogodišnjem razdoblju, jednokratnom dozom od 1 ili 2 gr. i. v. prosječno 7 dana. Pneumonije, pleuropneumonije i egzacerbacija HOBP su bile najčešće dijagnoze (78%), koje su bile postavljene kliničkim i radiološkim nalazima te bakteriološkom obradom iskašljaja. *Klebsiella pneumoniae* je izolovana u 2 pacijenta, *Haemophilus influenzae* u 8, *Streptococcus pneumoniae* u 5, *E. coli* u 6, *Staphylococcus aureus* u 3, *Proteus mirabilis* u 1, te *Enterobacter* u 1 bolesnika. Do kliničkog poboljšanja došlo je u prosjeku 4. dan, a uspješnost terapije ceftriaksonom je u 96 bolesnika (99%). Nije bilo nuspojava niti promjena u hepatalnim i renalnim laboratorijskim nalazima. Ceftriakson je antibiotik treće generacije cefalosporina širokog spektra i izuzetne baktericidnosti. Odličan je za empirijsku terapiju kod infekcija donjih disajnih puteva dok se uzročnik ne identifikuje, kao i za prevenciju bakterijskih infekcija u zahvatima torakalne hirurgije. Veoma dug poluživot eliminacije omogućuje mu jednokratnu aplikaciju na dan, što uz ekonomičnost predstavlja veliko olakšanje bolesniku. Ceftriakson je vrlo moćan, koristan i djelotvoran lijek, ali da bi to i ostao, mora se racionalno i dovoljno restriktivno primjenjivati.

Ključne riječi: ceftriakson, respiratorne infekcije, pneumonija, HOBP.

Summary

The study included 97 patients with lower respiratory tract infections. They were treated with ceftriaxone in a single daily dose of 1 or 2 gr. i. v., for a mean period of 7 days. Pneumonia, pleuropneumonia or exacerbation of a COLD were the most frequent diagnosis (78%). In all cases the diagnosis was based on clinical and radiological findings as well as on bacteriological sputum examinations. *Klebsiella pneumoniae* was isolated in 2 cases, *Hemophilus influenzae* in 8, *Streptococcus pneumoniae* in 5, *E. coli* in 6, *Staphylococcus aureus* in 3, *Proteus mirabilis* in 1, *Enterobacter* in 1 case. The clinical response was satisfactory after a mean 4-day treatment. At the end of the treatment 96 patients (99%) treated with ceftriaxone could be considered clinically cured. During the treatment no significant side effects or modifications of hepatic and renal function parameters were recorded. Ceftriaxone is a broad spectrum antibiotic belonging to the third generation of cephalosporins. Ceftriaxone is a good antimicrobial medication for prevention and empiric therapy of bacterial infections. The prolonged plasma half-life of ceftriaxone allows a single daily administration, which is more comfortable for the patients and is more economical.

Key words: ceftriaxone, pulmonary infections, pneumonia, COLD.

* Dr Šaša Lučić, specijalista pulmolog — pneumoftiziolog. Zavod za plućne bolesti i tuberkulozu
»Dr Jovan Bulajić«, Brezovik, Nikšić

Uvod

Respiratorne infekcije u odraslih i starijih osoba su potencijalno vrlo opasne. Bakterije, naročito mještane infekcije, mogu ozbiljno da ugroze bolesnikov život. Na početku terapije rijetko imamo specifičnu etiološku dijagnozu, te se većinom primjenjuje empirijska terapija. Teži se što sigurnijoj i efikasnijoj terapiji. Ceftriakson daje mogućnost efikasne antibiotske terapije. Relativno je siguran, jednostavan za aplikaciju u jednodnevnoj dozi i. m. ili i. v.; a može se davati i ambulantno; uz to je malo toksičan, a nuspojave su vrlo rijetke.

Mehanizam djelovanja ceftriaksona (Longaceph® — Hoffman — La Roche) je sličan drugim cefalosporinima treće generacije. Veoma širok spektar djelovanja i izuzetna baktericidnost može se pripisati i relativnoj stabilnosti prema beta laktamazama. Sam ceftriakson ima nizak potencijal za enzimsku indukciju što je veoma važno u nastanku rezistencije. Ceftriakson ne podleže biotransformaciji u organizmu. Ima izuzetnu sposobnost penetracije u tkivne, tjelesne i patološke eksudate, uz veoma dug poluživot eliminacije.

Cilj rada je da se dobiju što jasnije informacije o antimikrobnom spektru ceftriaksona na anaerobne i aerobne bakterije izolovane iz sputuma bolesnika liječenih u Zavodu za plućne bolesti i tuberkulozu u Nikšiću. Željeli smo utvrditi bakterijsku aktivnost, efikasnost i ekonomičnost empirijske primjene u bolesnika s respiracijskom infekcijom donjih disajnih puteva.

Materijal i metode rada

Obradili smo retrospektivnom analizom podatke pacijenata Zavoda za plućne bolesti tuberkulozu »Dr Jovan Bulajić« — Brezovik u Nikšiću, koji su primali ceftriaksonom u razdoblju od 01. 01. 1992. do 31. 12. 1992. godine. Primjena je bila intavenska, u dnevnim jednokratnim dozama od 1 ili 2 gr. Longacepha, u trajanju od 7 do 15 dana.

Rezultati rada

U toku godinu dana ceftriaksonom je liječeno 97 pacijenata sa infekcijom donjih disajnih puteva. Od toga je 61 pacijent bio muškog pola, a 36 pacijenata ženskog, odnosno 63% i 37% (tabela 1).

Tabela 1

Pacijenti	Broj	%
M	61	63
F	36	37
Ukupno	97	100

Prosječna starost bila je 57 godina a kretala se u rasponu od 21—87. godine (tabela 2).

Tabela 2

Doba bolesnika
Od 21 do 87 godina
Prosječno 57 godina

Prije hospitalizacije 89% pacijenata je liječeno nekim od sljedećih antibiotika: Penicilin 24%, Cefalosporini I generacije 10%, Linkocin 7%, Baktrim 9%, Garamycin 8%, Tetraciklini 6%, Polusintetski penicilin 12%, nepoznat 13% (tabela 3).

Tabela 3

Prethodno aplicirani antibiotik

Antibiotik	%
1. Penicilin	24
2. Cefalosporini (I generacije)	10
3. Linkocin	7
4. Baktrim	9
5. Garamycin	8
6. Tetraciklini	6
7. Polusintetski penicilini	12
8. Nepoznat	13
9. Nedefinisan	11

Najčešće dijagnoze liječenih bile su: Pneumonia 19, Bronhopneumonia 25, Pleuropneumonia 16, H.O.B.P. 15, maligno oboljenje pluća sa posij edničnom pneumonijom 14, empijem pluća 3, apces pluća 5 (tabela 4).

Tabela 4

Dijagnoza oboljelih

Dijagnoza	Br. obolelih
Pneumonia	19
Bronhopneumonia	25
Pleuropneumonia	16
H.O.B.P.	15
Neo Pulm. Cum.	
Pneumoniam Consecutivam	14
Empyema pulm.	3
Abscessus pulm.	5
Ukupno oboljelih	97

Dužina tretmana ceftriaksonom kretala se od 4—15 dana (prosječno 7 dana) (tabela 5).

Tabela 5

Dužina terapije ceftriaksonom
Od 4 do 15 dana
Prosječno trajanje 7 dana

Aplicirane su jednokratne dnevne doze: 2 gr. i. v. kod 78 bolesnika (80%), odnosno 1 gr. i. v. kod 19 bolesnika (20%) (tabela 6).

Tabela 6

Dnevno aplicirana doza ceftriaksona

Doza	Br. bolesnika
2 grama	78
1 gram	19
Ukupno	97

Iz sputana smo izolovali sljedeće uzročnike: *Haemophilus influenzae* u 8 bolesnika, *Streptococcus pneumoniae* u 5, *Escherichia coli* u 6, *Staphylococcus aureus* u 3, *Klebsiella pneumoniae* u 2, *Proteus mirabilis* u 1, *Enterobacter* u 1-og bolesnika (tabela 7).

Tabela 7

Izolovani uzročnici iz sputuma

	Br. oboljelih
<i>Haemophilus influenzae</i>	8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5
<i>Escherichia coli</i>	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Enterobacter</i>	1

Relativno nizak postotak (26%) bakteriološke potvrde uzročnika pneumonija može se opravdati činjenicom da je 89% oboljelih već prethodno liječeno nekim od antibiotika. Nismo dobili ni jedan uzročnik iz bronhoaspirata (n=7) odnosno pleuralnog punktata (n=5). U kliničkoj praksi, i pored primjene mnogih dijagnostičkih postupaka, uzročnici bakterijskih pneumonija potvrđuju se samo u izvjesnom manjem broju slučajeva (14, 15) (tabela 8).

Tabela 8

Potvrđena bakterijska etiologija pnenuonije

Autor (referenca)	%
Harrison (1987)	67
Torres (1990)	52
Karolyi (1990)	433
Alexiev (1988)	13,3
Đurić (1989)	22
Radović (1991)	20
Naši rezultati (1992)	26

Klinički nalazi oboljelih su bili potvrđeni rendgenografijom pluća, bakteriološkim i hematološkim nalazima. Od hematoloških analiza značajnih za dijagnozu, pratili smo: sedimentaciju eritrocita pri prijemu i otpustu, krvnu sliku odnosno leukocitozu prije i poslije terapije. Sedimentacija eritrocita pri prijemu je bila ubrzana kod 95% oboljelih (tabela 9).

Tabela 9

Sedimentacija eritrocita pri prijemu i poslije terapije ceftriaksonom

Sedimentacija	Br. obolj.
Pri prijemu	
Manje od 20	5
20–49	27
50–99	51
Veća od 100	14
Poslije terapije	
Normalna	74
Ubrzana	23

Vrijednosti sedimentacije prvog sata 20–49 bile su kod 27 pacijenata od 50–99 kod 51 bolesnika, a preko 100 kod 14 oboljelih. Nakon terapije sedimentacija je normalizovana kod 74 bolesnika, odnosno 76%, a u 23 bolesnika ostala je i dalje ubrzana (maligno oboljenje, H.O.B.P.). Povišenje leukocita, više od $10,0 \times 10^9/l$ su bile u 47 pacijenata, a preko $15,0 \times 10^9/l$ su bile kod 5 oboljelih. Poslije terapije nijedan pacijent nije imao leukocitozu (tabela 10).

Tabela 10

Vrijednost leukocita u krvi prije i poslije terapije Longacephom

Broj leukocita	Br. obolj.
Prije terapije	
Manje od $6,0 \times 10^9/L$	8
$6,0–15,0 \times 10^9/L$	37
$10,1–15,0 \times 10^9/L$	47
Veći od $15,1 \times 10^9/l$	5
Poslije terapije	
Manje od $6,0 \times 10^9/L$	46
$6,0–10,0 \times 10^9/L$	47

Diskusija

Longaceph smo isključivo primjenjivali kao monoterapiju, osim kod apcesa pluća i empijema pleure gdje smo do izolovanja uzročnika uključili i aminoglikozide. Do kliničkog poboljšanja dolazilo je za 2–8. dana, najčešće za 4. dana. Poboljšanje se manifestovalo padom temperature, poboljšanjem opšteg stanja, ublaživanjem kašlja i boljim apetitom.

Iako je kod 74% bolesnika izostala bakteriološka identifikacija uzročnika, pa je antibiotik primjenjen empirijski, potpuno i brzo kliničko izlječenje postignuto je u 96 bolesnika, odnosno 99%. Jedan pacijent je osim dijagnoze empijama pleure bio dugogodišnji dijabetičar i potator. I pored adekvatne terapije i drenaže empijama »pacijent je umro zbog anergije.

Podnošljivost lijeka je bila dobra, pratećih nuspojava, oštećenja funkcije jetre i bubrega nije bilo.

Respiratorne infekcije su u posljednje vrijeme u porastu a pneumonije su opet jedan od 10 najčešćih uzroka smrti. Zbog ozbiljnosti bolesti empirijska primjena moćnog antibiotika u teških oboljenja je opravdana, sve dok ne dobijemo etiološku dijagnozu (12).

Prema najnovijim saznanjima, doza ceftriaksona od 1 gr. i. v. jednako je efikasna pri terapiji egzacerbacije hroničnog bronhitisa i/ili pneumonija kao i dvostruko veća doza (13).

Cijena antibiotika je sekundarni faktor u odnosu na efikasnost i toksičnost antibiotika. Treća generacija cefalosporina može biti lijek izbora u inicijalnoj terapiji teških pneumonija i HOBP do izolovanja bakteriološkog agensa (16).

Zaključak

Na temelju antimikrobnih aktivnosti i farmakokinetike, ceftriakson je veoma efikasno sredstvo u terapiji miješanih i nozokomijalnih infekcija, kao i empirijskoj primjeni kod infekcija donjih disajnih puteva prije nego što se uzročnik identifikuje. Visoke koncentracije koje se održavaju dugo u serumu, postignute jednokratnom jednodnevnom primjenom, predstavljaju, uz ekonomičnost, veliko olakšanje bolesniku.

Ceftriakson je vrlo moćan, koristan i upotrebljiv lijek. Jedini uslov da takav status i zadrži, prije svega u interesu bolesnika, jeste njegova racionalna i dovoljno restriktivna primjena. Longaceph može biti lijek izbora u inicijalnoj terapiji do izolovanja bakteriološkog agensa.

LITERATURA

1. Wollachlager C, Khan F, Chitkara R, Guarneri J. Single daily dose therapy of bacterial respiratory tract infections: ceftriaxone, a

new third generation cephalosporin. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1985, 131, Suppl. A 228.

2. Wiirsten HV, Froscher P, Probst P, Sadowsky Ch. Perioperative antibiotic prophylaxis for lung resections. Ceftriaxone vs. Cefazolin. VII-th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Barcelona, Spain, May 20–25. 1990.

3. Pizzo PA, Bobichaud PJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and anti-fungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am. J. Med.* 1983, 72: 101–110.

4. Reynold Spector. Ceftriaxone transport through the bloodbrain barrier. *Infect. Dis.* 1987, 156:209–211.

5. Bodey GP. Infection in cancer patients. A continuing association. *Am. J. Med.* 1986, 81: 11–26.

6. Garibaldi RA, Nurse BA. Infections in the elderly. *Am. J. Med.* 1986, 81, Suppl. 1-A, 53–58.

7. Montemurro L, Fraioli P, Rizzato G, Magliano E, Fanti A. Le infezioni delle basse vie respiratorie nell'anziano: Utilità della ciprofloxacina. *Giorn. Ital. Malat. Tor.* 1991, Nr. IV, 201–204.

8. Lo Coco A, Dattilo C, Giustolisi M, Madonna G, Costa P. Impiego del ceftazidime nelle infezioni polmonari da gram negativi. *Giorn. Ital. Malat. Tor.* 1986, Nr. II, 107–108.

9. Dansey R, Jacka PJ, Strachan SA, Hay M. Comparasion of cefotaxime with ceftriaxone given intramuscularly 12 hourly for community aquired pneumonia. *IMagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1992, 15:81–84.

10. Modai J. Empiric therapy of serious infections in adults. *Am. J. Med.* 1990, 88 (Suppl. 4) 12–17.

11. Garber GE, Auger P, Chan RMT, Conly JM, Shafran SD, Gerson MA. A multicenter, open comparative study of parenteral cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of nosocomial lower respiratory tract infections. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1992, 15:85–88.

12. Schweiger O. Comparative study of ceftriaxone and cefotaxime in inflammatory diseases of the lung. VII-th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Barcelona, Spain, May, 20–25. 1990.

13. Brown RB. Once-daily ceftriaxone in the treatment of lower respiratory tract infections. IX-th International Congress for Infectious Diseases. Montreal, Canada, July, 12–14. 1990.

14. Torres SA, Ferres A, Serra J. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Eur. Resp. J.* 1990, 3/10: 67.

15. Alexiev N, Shaphardijeva P, Konstadinov D. Severe pulmonary infections in an intensive care unit in patients with lung diseases. *Eur. Resp. J.* 1988, 1/2:369.

16. Quenzer RW. A perspective of cephalosporins in pneumonia. *Chest*, 1987, 92:3.

Rad je primljen 30. 06. 1993. god.

ANTIKOAGULANTNA, FIBRINOLITIČKA I ANTIAGREGACIONA TERAPIJA

ANTICOAGULATIVE, FIBRINOLYTIC AND ANTIAGGREGATIONAL THERAPY

Darinka Gvero*, Biljana Bogdanov**

Sažetak

U radu je dat kratak prikaz hemostaznog mehanizma kao uvod za objašnjenje principa dejstva antikoagulantne, fibrinolitičke i antiagregacione terapije. Detaljno su, pored principa dejstva ovih lekova, izloženi stavovi o indikacijama i kontraindikacijama za njihovu primenu u terapiji, terapijske šeme i stavovi o vrsti i dužini prevencije venske tromboze i plućnog tromboembolizma.

Ključne reci: hemostazni mehanizam, antikoagulantna terapija, fibrinolitička terapija, antiagregaciona terapija, venska tromboza, plućna tromboembolija.

Summary

The paper gives a short survey of the hemostatic mechanism that serves as an introduction to further explanation of the principles of action of the anticoagulative, fibrinolytic and antiaggregational therapy. Beside the activity principles of the drugs, the paper also deals with a detailed presentation of the opinions concerning indications and contraindications for their application, with therapeutic schemes, as well as with opinions about the kind and length of prevention against venous thrombosis and pulmonary thromboembolism.

Key words: hemostatic mechanism, anticoagulative therapy, fibrinolytic therapy, antiaggregational therapy, venous thrombosis, pulmonary thromboembolia.

* Dr Darinka Gvero, lekar na specijalizaciji iz pneumoftizilogije u Institutu za plućne bolesti i Tbc u Siemskoj Kamenici

** Prim. mr. med. sci. dr Biljana Bogdanov, specijalista pulmolog, šef odseka IV pulmološkog odeljenja u Institutu za plućne bolesti i Tbc u Sremskoj Kamenici

Uvod

Osnovna funkcija hemostaznog sistema je zaustavljanje krvarenja iz povređenog krvnog suda i sprečavanje zaživotnog nastajanja tromba u cirkulaciji. Poremećaj dinamske ravnoteže između činilaca hemostaze: krvnih sudova, trombocita, koagulacijskih i fibrinolitičkih činilaca dovodi, na jednoj strani, do kliničkih ispoljavanja tromboze i tromboembolijske bolesti, a na drugoj do hemoragijskog sindroma.

Mehanizam hemostaze pri povredi krvnog suda odvija se u tri faze: vaskulna, trombocitna i koagulaciona (1).

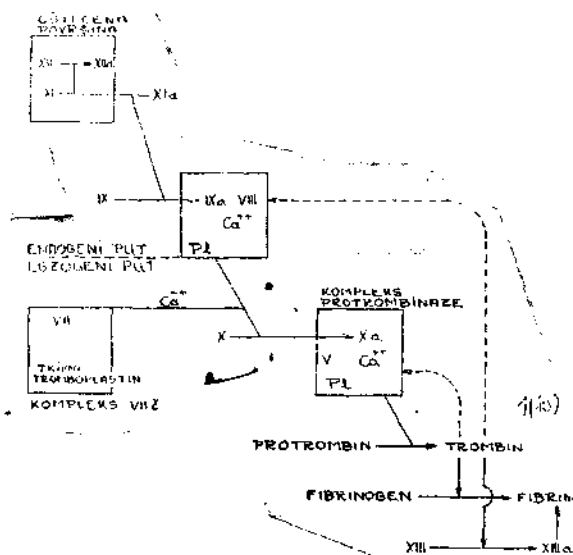
Vaskulna faza hemostaze počinje grčem povređenog krvnog suda koji traje manje od jednog minuta. On je izazvan u početku refleks-

no, a kasnije se održava pod uticajem humoralnih supstancija, najverovatnije serotonin i dr, oslobođenih iz trombocita.

Druga faza je trombocitna koja se završava stvaranjem belog tromba. On je posledica adhezije trombocita na zid krvnog suda i primarne agregacije, nastale pod uticajem ADP-a oslobođenog iz izlivenih eritrocita, i kasnije sekundarne agregacije koja je ireverzibilna i nastaje pod uticajem ADP-a iz trombocita oslobođenog u »reakciji oslobađanja«. Pod uticajem ADP-a aktiviraju se na opni trombocita fosfolipaze koje iz fosfolipida opne trombocita oslobađaju arahidonsku kiselinu. Potom se pod uticajem ciklooksigenaze iz arahidonske kiseline stvara prostaglandin G2 koji je izrazito agregatno sredstvo poznato kao LASS, koji se

ŠEMA HEMOSTAZE KRVÍ

1. Vaskulna faza hemostaze
2. Trombocitna faza hemostaze
3. Koagulacija krvi



šema 1

može pretvoriti u tromboksan, takođe moćno agregaciono sredstvo. Sem toga, »reakcijom oslobađanja« trombociti luče i Pf3 (trombocitni činilac 3) koji učestvuje u endogenom putu koagulacije, stvarajući protrombinazu koja pretvara protrombin u trombin. Oni imaju značajnu ulogu i u retrakciji koagulumu.

Daleke 1905. god. Morawitz je postavio teoriju koagulacije koja se kao osnova koristi i sada (2).

Proces koagulacije krvi čini kompleks kaskadnih enzimskih reakcija u kojem predhodno aktivisani činilac koagulacije aktivira sledeći koji se u krvi normalno nalazi u vidu inaktivnog prokoagulansa.

Unutrašnji put koagulacije započinje aktiviranjem XII činioca u dodiru sa stranom površinom, oštećenim krvnim sudom. U daljoj kaskadi XIIa aktivira XI činilac a on IX. Ovaj u kompleksu sa VIII, oslobođenim PF3 i Ca^{++} aktivira X činilac. Dalji proces koagulacije krvi je zajednički za oba puta, spoljašnji i unutrašnji. Aktivisani X, V činilac, PF3 i joni Ca^{++} čine kompleks protrombinaze koji pretvara protrombin u trombin.

Stvoreni trombin u prisustvu jona Ca^{++} pretvara fibrinogen u fibrin koji se stabilizuje u prisustvu aktivisanog XIII činioca, a on je aktivisan stvorenim trombinom. Sem toga,

trombin povratnom spregom deluje i na aktivaciju V i VIII činioca koagulacije.

Spoljašnji put aktivacije započinje oslobađanjem tkivnog tromboplastina iz povređenog tkiva, VII činilac u prisustvu jona Ca^{++} se veže za lipoproteinski molekul tkivni (TK) činioca, a potom stvoreni kompleks započinje aktivaciju X činioca i odatle je proces istovetan za oba puta koagulacije.

Kada se u toku hemostaze ne bi istovremeno stvarali i inhibitori koagulacije, došlo bi do masivne intravaskularne koagulacije sa neželjenim posledicama. Za svaki aktivisani faktor koagulacije postoji odgovarajući inhibitor koji inaktivira ovaj činilac čim je on aktivisao sledeći faktor u kaskadi.

Najvažniji inhibitor koagulacije je anti-trombin III-belančevina plazme koja, sem trombina inaktivira i IXa, Xa i XIa činilac koagulacije. Stvara se u jetri i sprečava nastanak tromboza (deficit ovog faktora se može nasledivati, a kao posledica se javljaju učestale tromboze u tim porodicama). Heparin mu pojačava dejstvo i do 1000 puta (3).

Fibrinoliza je fiziološki najefikasniji način uklanjanja koagulumu. Vršiti je plazmin koji je u krvi prisutan u obliku proenzima plazminogena. Aktivira ga kinaze oslobođene prilikom povrede krvnog suda, ali i XIIa i XIIIf činilac koagulacije, trombin, kao i strepto u urokinazu. Normalna fibrinoliza se dešava samo za vreme tromboze ili pri povredi krvnog suda. Aktivacija plazminogena se dešava u santom trombu. Plazmin hidrolizujući fibrin lizira trombu. Ako plazmin eventualno prodre u krv, inaktivira ga antiplazmini koji se sintetiše u jetri. Hiperplazminemija, koja nastaje zbog povećanog stvaranja aktivatora plazminogena ili deficita inhibitora — antiplazmina (kod insuficijencije jetre), dovodi do patološke fibrinogenolize (13).

I ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

Antikoagulantna terapija se koristi u lečenju i prevenciji tromboza i tromboembolijskih komplikacija.

Indikacije za antikoagulantnu terapiju su (4):

1. Plućne tromboembolije — • prevencija i lečenje;
2. Infarkt miokarda — bolesnici sa opsežnim infarktom ali i recidivom;
3. Tromboflebitis i flebotromboza površnih i dubokih vena;
4. Urođene i stečene srčane mane, uključujući i veštačke zaliske, kao i druge operacije na srcu;

5. Arterijske tromboze i embolije (npr. aorta, karotida);

6. Hirurški zahvati naročito u vaskulnoj hirurgiji.

Kontraindikacije mogu biti apsolutne i relativne.

Apsolutne kontraindikacije

- Maligna fiksna hipertenzija;
- Cerebrovaskularni insult (CVI) po tipu hemoragije;
- Floridni krvareći ulkus u digestivnom traktu.

Relativne kontraindikacije

- Hemoragična diateza;
- Teška oštećenja jetre;
- Karcinom prostate;
- Parenhimne promene bubrega i uremija;
- Teška skleroza moždanih arterija;
- Hemoroidi sa krvarenjem;
- Akutne leukoze (sem promijelocitne);
- Bakterijski endokarditis;
- Perikarditis;
- Pankreatitis;
- Graviditet.

Antikoagulansi se mogu podeliti u dve velike grupe:

1. Antikoagulansi sa direktnim dejstvom na koagulaciju gde spada Heparin;

2. Oni koji deluju indirektno, onemogućavaju stvaranje određenih faktora koagulacije (II, VII, IX i X zavisnih od vitamina K) — kumarinski preparati.

1. Heparin je 1916. god. otkrio student medicine McLean. To je najjača organska kiselina. Po sastavu je mukopolisaharid, a u organizmu čoveka se nalazi u mastocitima. Deluje antikoagulantno samo u interakciji sa antitrombinom III. On je snažan inhibitor faktora X, IX, XI, kao i trombina. Heparin, dakle, deluje tako što blokira kaskadu koagulacije i tako sprečava apozicioni rast tromba, ali je iskustvo pokazalo da ima uticaja i na ližu tromba, jer se kliničko stanje bolesnika brže popravlja. Neki smatraju da je delotvoran i u arterijskoj emboliji zbog svog vazodilatatornog dejstva, što pomaže razvoj kolateralnog krvotoka, kao i zbog sprečavanja agregacije trombocita, što je prva pojava u nastanku arterijske tromboze. Inaktivniše ga heparinaza, proizvod jetrenih ćelija, zatim ga odstranjuju ćelije RES-a, a delom se nepromenjen izlučuje preko bubrega. Poluživot mu u plazmi zavisi od doze, a doziranje je zavisno od indikacije i prethodnog koagulationog statusa. Doza je strogo individualna, od 5000 do 6000 i. j. dnevno. Spravlja se od

govedih pluća a u prodaji se nalazi kao Na⁺ ili Ca⁺⁺ so. Može se aplicirati s. c. ili i. v. u bolumu i infuziji. Amp. i. v. heparina je od 1 ml i sadrži 5000 i. j. heparina, amp. s. c. je od 0,25 ml sa istom dozom heparina. Heparin deluje odmah po i. v. apliciranju. Prva kontrola dejstva vrši se nakon 3 sata od početka infuzije, i to:

— vremenom koagulacije koje treba da bude 20–30 min, odnosno 2–4 puta produženo ako je heparin dobro doziran i delotvoran (normala je po Lee-White-u 6–10 min.);

— aktivisanim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (APTT) koje treba da je 1,5–2,5 puta produženo (norma 25–45")-

Nuspojave su: krvarenje, alergijske reakcije (retko), trombocitopenija, osteoporoza, alopecija, akne i dijareja.

Antidot je protamin sulfat koji je toliko bazan koliko je heparin kiseo (na tom principu mu se zasniva antagonistički efekat). Ne sme se predozirati jer i sam ima antikoagulantno dejstvo (5). Obično je za neutralizaciju heparinskog dejstva dovoljno i. v. davanje 50 mg protamin sulfata (amp. od 5 ml ima 50 mg protamin sulfata).

2. Kumarinski preparati. Početkom 20-tih godina ovog veka veterinarski patolog Schofield je opisao čudnu bolest stoke koja je uginula od krvarenja nakon seče rogova ili kastracije. Otkriveno je da je krvarenje nastalo posle hranjenja slatkim detelinom (6). Ogledi su ponavljani i 20 godina kasnije otkriven je dikumarol. Dokazano je da se kumarinski preparati nalaze u mnogim biljkama.

Kumarinski preparati deluju indirektno, sprečavajući stvaranje faktora koagulacije u jetri za čiju sintezu je neophodan vitamin K: II, VII, IX i X. Naime, oni blokiraju karboksilaciju glutaminske kiseline u ovim faktorima, a bez karboksilne grupe oni nemaju funkcionalnu aktivnost jer ne mogu vezati Ca⁺⁺ (12).

Primenjuju se oralno, a puno dejstvo ispoljavaju posle 3 dana. Resorbuju se u digestivnom traktu, u krvi se vezuju za belančevine plazme, metabolišu u jetri, a zatim izlučuju. Smatra se da može postojati genetski uzrokovana refrakternost na oralne antikoagulanse, te takvim bolesnicima treba veća doza od normalne. Doziranje je individualno, a kod različitih preparata takođe različito.

Nuspojave su, pored krvarenja (najčešće u vidu hematoma, hematurije, gastrointestinalnih hemoragija), alergijske reakcije.

Kontrola efekta se vrši PT (protrombinskim vremenom) po Quick-u koje kontroliše 3 faktora zavisna od vit. K: II, VII i X, ali ne i

IX faktor. Na ovaj test utiče i sniženje V-og faktora koagulacije čija je sinteza nezavisna od ovog vitamina. Da bi ispoljili optimalno dejstvo, protrombinsko vreme (PTt) treba da je 2–3 puta produženo (norma je 9–11"), odnosno da mu je aktivnost 15–30%. Dejstvo ovih lekova se može kontrolisati i određivanjem trombotesta (TT), koji je manje osetljiv na sniženje faktora V. Lek je dobro izdoziran ako je trombinsko vreme (Tt) 5–15%).

Kumarinski preparati menjaju dejstvo pod uticajem mnogih lekova i hrane.

Izvod iz tabele o uticaju drugih lekova (7):

Pojačavaju efekat:

- Phenylbutason
- Salicilati
- Antibiotika
- Sulfonamidi
- Anabolika
- Estrogeni
- Thyroxin
- Isoniasid, PAS
- Tolbutamid

Smanjuju efekat:

- Barbiturati
- Chloralhydrat
- Meprobamat, Neuroieptika
- Digitalis, Strofantin
- Diuretika
- Hormoni nadbubrega
- Penicillin, Streptomycin

Efekt dikumarolskih preparata smanjuje masna hrana, iznutrice, kao i povrće sa mnogo vit. K: kupus, spanać, karfiol, zeleni paradajz. Alkohol u visokim dozama im pojačava efekat.

Mi našim bolesnicima preporučujemo da ne uzimaju salicilate i antireumatike. Od analgetika preporučujemo Trodon, Voltaren i Baralgin, a od antipiretika Aminopyrin, odnosno Jekove koji ne utiču na mehanizam hemostaze. Lek izbora od sedativa su benzodijazepini (4).

Antidot je vitamin K koji dat oralno deluje za 12 sati, dat i. v. normalizuje PT za 3–5 sati. U slučaju obilnih krvarenja daje se koncentrat protrombinskog kompleksa. Po prekidu terapije dikumarolski preparati se izlučuju za 48–72 sata iz organizma.

Lekovi odobren kod nas:

- Pelentan (etilbiskumacetat) tbl. od 300 mg;
- Marcumar (fenprocumaron) tbl od 3mg;
- Syntrom (acenokumarol) tbl od 2 i 4 mg;
- Fepromaron (nafarin) tbl od 10 mg — antikoagulans sa dugotrajnim dejstvom;
- Marivarin (Na warfarin) tbl. od 3 i 5 mg.

II FIBRINOLITICKA TERAPIJA

Fibrinolitici odstranjuju već stvoreni tromb ili embolus.

Indikacije za ovu terapiju su:

1. Akutna duboka venska tromboza;
2. Akutna masivna plućna embolija;
3. Akutni infarkt miokarda;
4. Akutna arterijska tromboza perifernih arterija — alternativa tromboektomiji.

Smara se da ima smisla dati ovu terapiju samo u slučaju ako tromb nije stariji od 3–5 dana.

Apsolutne kontraindikacije za fibrinolitiku terapiju su:

- Skora hemoragija (gastrointestinalna, hematološka, CVI — do 3 meseca, hipokoagulabilnost krvi),
- Nedavna operacija, porođaj (do 6-og dana), trauma;
- Teška hipertenzija;
- Endokarditis lenta;
- Akutni pankreatitis;
- Sepsa;
- • Dijabetes melitus (težak).

Relativne kontraindikacije:

- Teška oštećenja jetre i bubrega;
- Visoka starost (preko 75 god.);
- Kavernozna Tbc pluća, teške bronhiektazije sa hemoptizijama;
- Skora streptokokna infekcija (za streptokinazu);
- Oprez kod pacijenata sa mitralnim oštećenjem i atrijalnom fibrilacijom.

U ovu grupu lekova spadaju:

1. Streptokinaza
2. Urokinaza
3. t-PA (tkivni aktivator plazminogena).

Streptokinaza je proizvod beta hemolitičkog streptokoka Lancefield-ove grupe C. Njen preparat Streptase je visokoprečišćeni apirogen. Ona je indirektni aktivator fibrinolitičnog sistema. Poluživot joj je 15 minuta. U krvi se vezuje za plazminogen i ta makromolekula utiče na pretvaranje plazminogena u plazmin koji u trombu vrši trombolitičku aktivnost. Na ovaj način deluju visoke doze. Međutim, u krvi ovaj kompleks može dovesti do hiperplazminemije, te konsektivne razgradnje ne samo fibrina nego i fibrinogena, faktora V, VIII i XIII, što uzrokuje snažnu fibrinogenolizu i krvarenje. (Naime, i proizvodi razgradnje fibrinogena — DPF imaju snažan antikoagulantni efekat). Može se javiti i alergija.

Urokinaza se dobija iz humanog urina ili kulture bubrežnih ćelija ljudskog fetusa. Ne

stvara alergiju i deluje direktno na pretvaranje plazminogena u plazmin. Veoma je skupa, te se slabije upotrebljava.

Tktivni aktivator plazminogena je dobijen genetskim inženjeringom. On jedini ispoljava dejstvo samo u trombu razarajući ga (veže niti fibrina i aktivira vezani plazminogen). To je terapija budućnosti. Za sada je skup i nedostupan.

Streptokinaza se aplicira i. v. u trajnoj infuziji, sistemski, a kada postoji mogućnost kateterom se ubacuje u blizinu tromba.

Početna doza je 250000 i. j. i.v. za 30 min; a zatim se nastavlja sa 100000 i. j. na čas. Dužina lečenja zavisi od kliničke slike i obično iznosi od 24 časa do 6 dana. Potom je potrebno terapiju nastaviti heparinom.

Kontrola terapijskog efekta vrša se TT (trombinskim vremenom) koje treba da je produženo 2—4 puta (norma 17—24") i vrši se obično 2 puta dnevno. Takođe je preporučljivo kontrolisati PTT, fibrinogen i DFP.

Pored alergijskih reakcija, nuspojave kod streptokinaze su krvarenje, pireksija i aritmije.

Antidoti su inhibitori fibrinolitičkog sistema koji sprečavaju fibrinolizu svojim kompetitivnim delovanjem: Epsilon-aminokapronska kiselina i PAMBA inhibiraju aktiviranje plazminogena u plazmin, a aprotinin (Antagosan) deluje kao antifibrinolizin (4).

III ANTIAGREGACIONA TERAPIJA

Primenjuje se u prevenciji recidiva plućne embolije ili venske tromboze kada postoje kontraindikacije za primenu antikoagulantne terapije. Takođe se primenjuje u prevenciji koronarne tromboze i tromboze moždanih arterija.

Dejstvo ovih lekova je na trombocitnu fazu hemostaze, sprečavajući njihovu agregaciju, ali različitim mehanizmima dejstva.

Najčešće se primenjuju sledeći antiagregacioni lekovi:

Acetilsalicilna kiselina (Aspirin, Andol, Midol) inhibiše enzim ciklooksigenazu i time sprečava stvaranje prostaglandina G₂, odnosno tromboksana iz arahidonske kiseline u trombocitima, a koji je moćno agregaciono sredstvo. U prevenciji se daje u dozi od 500 mg dnevno (1 tableta).

Dipiridamol (Persantin®) smatra se da deluje inhibišući enzim fosfodiesterazu, koji razgrađuje cAMP, a on (cAMP) sprečava »reakciju oslobodavanja« trombocita i na taj način sprečava sekundarnu agregaciju trombocita.

U preventivne svrhe daje se u dozi 3x75

mg (3x1 dražeja), najčešće u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom.

Indobufen (Inagren) selektivnom inhibicijom enzima ciklooksigenaze smanjuje sintezu Pg G₂ — tromboksana u trombocitima (koji izaziva agregaciju), a ne deluje na endotelne ćelije u kojima se iz arahidonske kiseline stvara prostaglandin (Pg I₂) koji je snažno fiziološko antiagregaciono sredstvo.

Daje se u dozi 200—400 mg dnevno (2x1/2 do 2x1 tableta).

Pentoksifilin (Trental) pored toga što smanjuje viskoznost krvi, smanjuje i adhezivnost trombocita, poboljšava venski odvod krvi i vraća fleksibilnost eritrocitima.

Daje se u dozi od 2x400 mg (2x1 tableta).

Kada se primenjuje antiagregaciona terapija nije potrebna laboratorijska kontrola, jer ovi lekovi ne izazivaju krvarenje, sem ponekad acetilsalicilna kiselina, koja može izazvati krvarenje direktnim oštećenjem sluznice želuca. Ipak, ponekad se može odrediti stepen agregacije trombocita kao kontrola delotvornosti ove terapije.

Kod kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju može se ponekad u terapiji plućne embolije i venske tromboze, kao i u njihovoj prevenciji u postoperativnom toku, primeniti i niskomolekularni Dextran 40.000. On deluje hipokoagulabilno, smanjujući viskoznost krvi tako što svaki gram dekstrana vezuje 20—25 ml vode. Međutim, to može opteretiti cirkulatorni volumen i zato se ne sme davati kardijalno insuficijentnim bolesnicima, već mladim sa neoštećenim kardiovaskularnim sistemom.

Lečenje plućne tromboembolije u Institutu

Lečenje započinje Heparinom u intermitentnim infuzijama u ukupnoj dnevnoj dozi 30—40000 i. j. (2x15—20000 i. j. u 350 ml fiziološkog rastvora, 16—20 kapi u min.) Prednost davanja u intermitentnim infuzijama u odnosu na i. v. aplikaciju je u smanjenim oscilacijama između hiper- i hipokoagulabilnosti, čime se izbegava pojava neželjenih recidiva tromboembolije i krvarenje. Na ovaj način se omogućava bolesniku aktivno kretanje i odmor od infuzije, te je i to prednost u odnosu na kontinuirano davanje.

Dužina heparinske terapije je zavisna od kliničke slike, a iskustvo je pokazalo da ga treba davati najmanje 7—9 dana, jer je tada učestalost recidiva manja.

Kontrola terapijskog efekta vrši se praćenjem vremena koagulacije i APTT-om. Po potrebi se koriguje doza i brzina infuzije.

Devetog dana, uz smanjenje doze, u terapiju se uvodi kumarinski preparat koji se daje 2x1 na 12 sati (npr. Pelentan ili Syntrom 2x 1/2 tbl.). On se daje 2 dana zajedno sa Heparinom.

Jedanaestog dana terapija se sprovodi samo kumarinskim preparatom, a 12-og dana se određuje PT. (Znači prva kontrola PT-a se vrši 24 sata nakon obustavljanja heparina, odnosno 3 dana nakon uvođenja kumarinskog preparata).

Doziranje je individualno a zavisi od PT-a koji se kontroliše 3, 5, 7-og dana, i čije su terapijske vrednosti 15–25%.

Nakon dobrog regulisanja terapije i po otpustu bolesnika, kontrola PT-a se radi 1–2 puta mesečno (8).

Prevenција plućne tromboembolije i duboke venske tromboze

Može se sprovoditi s. c. heparinom obično u pre- i postoperativnom periodu (tada nije potrebno kontrolisati vreme koagulacije) i kumarinskim preparatima dugotrajno.

Po preporukama prihvaćenim na kongresu Evropskog udruženja pulmologa (Societas Europaea Pneumologica — SEP) 1986. godine, prevencija se provodi (10, 11):

- 6–9 meseci ako se javio jedan embolizmski akcident (npr. nakon operacije);
- 24 meseca ako su bila dva akcidenta;
- 3–5 godine ako postoji varikozni sindrom ili više recidiva tromboembolije;
- doživotno kod srčanih mana.

U slučaju kada su kontraindikovani anti-koagulansi, daju se antiagregaciona sredstva.

Zaključak

U radu smo prikazali danas prihvaćene stavove o medikamentoznom lečenju i prevenciji venske tromboze i plućnog tromboembolizma. Objasnili smo principe dejstva antikoagulantne, fibrinolitičke i antiagregacione terapije, naveli indikacije i kontraindikacije za njihovu primenu, kao i prihvaćene terapijske šeme. Cilj nam je bio da praktičnim savetima pomognemo lekaru praktičaru i doprinesemo ujednačavanju stavova o prevenciji i lečenju venske tromboze i plućnog tromboembolizma.

LITERATURA

1. Stefanović S, Baklaja R. Hemostaza i njeni poremećaji. Med. knjiga, Beograd—Zagreb, 1981.
2. Morawitz P. *Ergeb. Physiol*, 1905, 4:307.
3. Rosenberg RD, Dauns S. *J. Biol. Chem*, 1973, 248:6490.
4. Laurence DR, Bennett PN. Klinička farmakologija 2 ed. Jugoslovenska med. naklada Zagreb, 1982, 599–618.
5. Varagić V, Vrhovac B. Farmakoterapijski priručnik 2 izd. Zavod za organizaciju i ekonomiku zdravstva, Zagreb, 1985, 415–416.
6. Schofield FW. *J. Am. Vet. Ass*, 1924, 64: 553.
7. Knipping. *Der Herzmuskelinfarkt*, 1971, 235.
8. Bratić-Mikeš V. Osnovni principi lečenja tromboembolijske bolesti pluća. Saopštenja 1981, 29/1—2:76–85.
9. Scott AK. Warfarin usage: Can safety be improved? *Pharmac. Ther*, 1989, 42:429–457.
10. Suter PM. Prophylaxis of thromboembolism. V Annual Congress Societas Europaea pneumologica (SEP), Paris, 1986.
11. Duroux P. et al. Quel traitement pour quelle embolie pulmonaire? V Annual congress, Societas pneumologica (SEP), Paris, 1986.
12. Hirsh J. et al. Optimal Therapeutic Range for Oral Anticoagulants. *Chest*, 1989, 2 (Suppl.) 5S—US.
13. Stefanović S. Hematologija: Fiziologija hemostaznog sistema. II dopunjeno i prerađeno izdanje. Med. knjiga Beograd—Zagreb 1989, 1013–1069.

Rad je primljen 21. 1. 1993. god.

UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR, BEOGRAD
INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU, BEOGRAD
INSTITUT ZA ELEKTROHEMIJU IHTM, BEOGRAD

**PRILOG IDENTIFIKACIJI STRANOG TELA U BRONHU
ELEKTROHEMIJSKOM ANALIZOM
— prikaz slučaja —**

**APPLICATION OF ELECTROCHEMICAL ANALYSIS FOR
IDENTIFICATION OF A FOREIGN BODY EXTRACTED
FROM A BRONCHUS
— A case report —**

**Jelena Zdravković*,
Milka Avramov-Ivić**, Miloš Tucaković*, Vesna Cemerikić***

Sažetak

Prikazan je slučaj bolesnika starog 53 godine kod koga je neočekivano, prilikom bronhoskopske eksploracije, ekstrahovano »strano telo« iz bronha za desni gornji režanj pluća. Makroskopski, »strano telo« je u početku bilo nejasnog porekla, da bi kasnijim detaljnijim analizama bilo identifikovano kao kalcifikat neuobičajene lokalizacije. Elektrohemijom i spektroskopskim metodama moguće je preciznije ispitivanje ekstrahovanih stranih tela i endogenih materijala, kao i utvrđivanje njihove biološke aktivnosti, što je urađeno i u slučaju kalcifikata. Ova metoda predstavlja još jedan doprinos primeni hemije u medicini uz obostranu korist.

Ključne reči: strano telo, bronh, elektrohemijske metode.

Summary

A foreign body was unexpectedly extracted from the right upper lobe of a 53 year old patient during a bronchoscopic exploration. Macroscopic observation of the foreign body did not provide any information of its origin. It was later, after a more detailed analysis, identified as an unusually localized calcification. Electrochemical analysis is a reliable method for more precise investigation of extracted foreign bodies and for determination of their biological activity, what can also be supported by our case report. This method is an additional contribution to the application of chemistry in medicine to the benefit of both sciences.

Key words: foreign body, bronchus, electrochemical analysis

* Dr Jelena Zdravković, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd

** Dr Milka Avramov-Ivić, Institut za elektrohemiju IHTM, Beograd

Uvod

Smatramo za potrebnim da preciznijim, nama dostupnim metodama, analiziramo slučajeve ekstrahovanih stranih tela iz bronha koja, ne tako retko, vidamo u praksi, a koja nas često iznenade svojim izgledom. U literaturi ima mnoštvo opisa različitih stranih tela prisutnih

u bronhu, ali nismo do sada sretali njihovu precizniju analizu koja bi omogućila potpunu identifikaciju. Elektrohemijske i spektroskopske metode omogućuju detaljnije i preciznije ispitivanje ekstrahovanih materijala, što predstavlja još jedan doprinos primeni hemije u medicini, a može biti od koristi za dalji praktični rad.

Cilj rada

Pokušaj analize ekstrahovanog »stranog tela«, za koje je kasnije utvrđeno da je kalcifikat prisutan intrabronhijalno, tj. bronhiolit, uz primenu analize biološke aktivnosti jezgra kalcifikata elektrohemijском i spektroskopskom metodom.

Prikaz slučaja

J. M. 53 godine, ing. hernije iz Mladenovca. Tuberkulozu pluća preboleo je 1956. godine. Zbog karcinoma jednjaka je 1990. godine urađena ezofagektomija (PH: Ca planocellulare). Novembra iste godine urađena je rekonstruktivna operacija uz lokalni nalaz koji ne ukazuje na recidiv oboljenja.

Početkom 1993. godine prilikom rutinskog rendgenskog pregleda, konstatovana pramena u plućima desno zbog čega je hospitalizovan u Institutu za plućne bolesti. Pri prijemu se rendgenografski konstatuje mekotkivna senka, desno paratrahealno, slična i levo u gornjem režnju. Takođe, kao dokaz preležane specifične infekcije, uočava se prisustvo nekoliko većih kalcifikata u predelu hilusa i u II međurebarnom prostoru desnog plućnog krila. Bronhoskopski viđeno da je segmentni otvor posteriornog bronha desnog gornjeg režnja u potpunosti opturiran i iz njega prominira beličasta masa koja je ekstrahovana. Po ekstirpaciji je shvaćeno da se radi o koštanom »stranom telu«, bez sigurne identifikacije, sa utiskom da je u pitanju deo zuba ili kosti, najverovatnije egzogenog porekla. Daljom eksploracijom bronhijalnog stabla viđeno da je levi glavni bronh infiltrovane sluznice. Patohistološkim pregledom materijala iz tog predela, dobijenog biopsijom malim klještima, postavljena dijagnoza malignog procesa planocelularnog tipa, najverovatnije metastaza karcinoma jednjaka.

Diskusija

Na osnovu kliničke slike, anamneznihi podataka o preležanoj tuberkulozi pluća, a naročito rendgenološkog nalaza gde su prisutni mnogobrojni kalcifikati uz jednu kalcifikovanu limfnu žlezdu u desnom hilusu, pretpostavljeno da je ekstirpirano »strano telo« u stvari endogenog porekla — kalcifikat. Način njegovog dospeća u disajne puteve je diskutabilan. Postoje razmišljanja da je kalcifikat dospeo u bronh preko ranije specifične fistule (koja nije verifikovana). Pošto je maligni proces bronhoskopski i patohistološki konstatovan sa leve

strane, a ne sa desne, pomisao da se radilo o prethodnoj destrukciji bronha karcinomom je odbačena. Najverovatnije da je na mestu ranijeg endobronhijalnog specifičnog procesa i formiranog ožiljka kasnije došlo do taloženja kalcijuma i formiranja veće formacije koja se odvojila od zida bronha, te je nastao bronhiolit. Dilemu oko porekla »stranog tela« i njegovog sastava delimično je razrešio makroskopski, i pregled bojenjem u patohistološkoj laboratoriji naše ustanove, kada je zaključeno da je »strano telo«: Textus calcificatus.

Ovaj nalaz, kao i definitivna identifikacija, potvrđena je elektrohemijском i spektroskopskom analizom u Institutu za elektrohemiju na Tehnološko-metalurškom fakultetu. Mikrofotografija dobivena optičkim mikroskopom pokazuje da se kalcifikat sastoji iz fibrinogenih vlakana koja su na površini paučinaste strukture (slika 1).



Slika 1

Furijska transformacija infracrvene spektroskopije potvrđuje pretpostavku o kalcijumu kao osnovnom sastojku dela ekstrahovanog iz bronha. Pepitidne trake, dobijene istom metodom, ukazuju na prisustvo proteina u kalcifikatu iz bronha.

Ciklična voltametrika je rađena na elektrodi od staklastog ugljenika u NaHCO₃ elektrolitu. Sistem za cikličnu voltametriju je izabran pošto je dao zadovoljavajuće rezultate u ispitivanju kalcifikovanog crva ekstrahovanog iz povređenog humanog oka (1). U ispitivanoj oblasti potencijala, elektroda od staklastog ugljenika u 0,1 M NaHCO₃ pokazuje potpuno ravnu oblast elektrodnog dvosloja. U prisustvu kalcifikata iz bronha na potencijalima između -0,2 V i -0,5 V vs SCE, uočljivi su ireverzibilni ok-

sidoredukциони procesi na elektrodi. Ciklični voltamogram pokazuje dva elektrodna procesa u dvosloju i povećanu debljinu dvosloja, što ukazuje na adsorpciju čestica iz elektrolita (2). Oksido-redukциони procesi ne mogu biti trenutno identifikovani. Poznato je da na istim vrednostima potencijala dolazi do oksidoredukcionih procesa nitro-amino tipa, pa se može pretpostaviti da je na elektrodi došlo do reakcije amino-peptidnih tvorevina bronha sa elektrodnom površinom. Na elektrodi od zlata reakcija čestica bronha sa elektrodnom površinom je mnogo manje uočljiva. Jedinjenja nitro-amino tipa su manje aktivna na elektrodi **od zlata, što** ide u prilog pretpostavci da na elektrodnim površinama reaguju nitro-amino jedinjenja iz kalcifikata.

Zaključak

U zaključku želimo da ukažemo na značaj elektrohemijske analize u konačnoj identifikaciji stranih tela, egzogenog ili endogeno porekla, ili drugih delova organizma ekstrahovanih iz bronha. To je pomoćna metoda koja nekada može biti od velikog značaja. Analizom kalcifi-

kata, koji je dugo bio u organizmu, na ovaj način ukazuje se na mogući tok i evoluciju procesa.

Ovom analizom pokazano je da u kalcifikatu ne nastaje potpuna biološka smrt svih ćelija ni posle više od trideset godina prisustva u organizmu. Ova činjenica nameće pomisao da postoji još uvek aktivan biološki potencijal koji može da posluži kao nuticidna osnova ili kao osnova za replikaciju potencijalnih mikroba zarobljenih u jezgri kalcifikata.

U momentu kada se u organizmu stvore uslovi za likvefakciju kalcijumske ljuštore, mikrobi mogu ponovo da postanu patogeni uz moguću reaktivaciju oboljenja.

LITERATURA

1. Vuković D, Avramov-Ivić M, Štrbac S, Kontić Đ, Obućina Đ. Ekstrakcija intrabulbar-nog stranog tela organskog porekla skoro **polu** veka posle povrede. U: Kongres oftamologa Srbije, Beograd, 1993. (u štampi).
2. Zuman P, Fijalek Z. J. Electroanal. Chem. 1990, 296:583—589.
3. Malenić S, Danilović V. Bronhoskopija. Plućne bolesti, 1982, 163—170.

Rad je primljen 13. 9. 1993. god.

Alfacet[®]
(cefaklor)

kapsule, sirup

- ALFACET je prvi oralni cefalosporin druge generacije
- ALFACET ima baktericidno dejstvo na najznačajnije respiratorne patogene mikroorganizme, posebno na *Haemophilus influenzae*
- ALFACET se izuzetno dobro podnosi
- ALFACET ne stupa u interakciju sa drugim lekovima
- ALFACET se koristi i u bolničkim i u kućnim uslovima lečenja

Kontraindikacije

Alergija na cefalosporine

Za detaljnije informacije obratite se proizvođaču

 GALENIKA

Beograd – Zemun

u saradnji sa Eli Lilly and Company, U.S.A.

STAFILOKOK KAO UZROČNIK BAKTERIJEMIJE I ENDOKARDITISA — PRIKAZ DVA SLUČAJA

BACTEREMIA AND ENDOCARDITIS CAUSED BY STAPHYLOCOCCUS — A REPORT OF TWO CASES

Nevenka Guša*, Nada Draganić, Milan Antić

Sažetak

Ovim radom autori su želeli da ukazu na *Staphylococcus* — bakteriju koja je uzročnik brojnih oboljenja s kojima se svakodnevno susrećemo, a s posebnim osvrtom na stafilokokni endokarditis. Prikazana su dva bolesnika sa teškom formom ovog oboljenja. Oba bolesnika su primljena u naš Institut zbog promena na plućima i septikemije, koja je dokazana nalazom *Staphylococcus aureus*-a u kulturama krvi. Kod oba bolesnika došlo je do razvoja endokarditisa s teškim oštećenjem valvula i hemodinamskim poremećajem, čije je lečenje zahtevalo hiruršku intervenciju. Kod jednog od bolesnika, nakon 9 meseci od početka bolesti, zbog teške trikuspidne insuficijencije, izvršena je hirurška korekcija suturom Irikuspidnog zalistka i anuloplastika istog ušća anulusom po Carpentier-u. Drugom bolesniku, pete nedelje od početka bolesti, zbog potpune destrukcije mitralne valvule, iz vitalnih indikacija u toku akutne faze obolenja, ugrađena je CARBO-MEDIX proteza. Postoperativni tok bolesti kod oba bolesnika protekao je uredno. Bolesnici se osećaju dobro i redovno dolaze na ambulantne kontrole.

Ključne reci: stafilokokus, endokarditis, septikemija.

Summary

This paper is aimed at pointing to *Staphylococcus* — the bacterium that causes numerous diseases we are every day faced with, focusing the attention on staphylococcal endocarditis. Two cases with a severe form of the disease are reported. Both patients were admitted to the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica due to changes of the lungs and septicemia proved by the finding of *Staphylococcus aureus* in the blood. Endocarditis with a severe damage of the valves and a hemodynamic disturbance developed in both patients, requiring a surgical treatment. Due to a severe tricuspid insufficiency, 9 months after the onset of the disease, one patient was submitted to a corrective suturation of the tricuspid valve and the annuloplasty of the same orifice according to Carpentier. In another patient, in whom a total destruction of the mitral valve developed in the course of the fifth week after the onset of the disease, the insertion of a CARBOMEDIX prosthesis was performed during an acute stage of the diseases, indicated by vital reasons. A postoperative course was normal in both patients. Now they are well having regular checkups.

Key words: *Staphylococcus*, endocarditis, septicemia.

* Dr Nevenka Guša, specijalista mikrobiolog, Institut za Tbc, Sremska Kamenica

Stafilokoki su bakterije odgovorne za preko 80% pojnih oboljenja koja se sreću u medicinskoj praksi (1). Morfološki, to su Gram pozitivne koke koje, prilikom razmnožavanja, formiraju nakupine u obliku grozdova, po čemu

su i dobile ime. Pripadaju familiji *Micrococcaceae*, u kojoj su klinički važna tri speciesa:

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus saprophyticus* (1, 2, 3).

Rasprostranjenost. — **Stafilokoki** su ubikvitarne bakterije koje koloniziraju i inficiraju ljude i skoro sve životinjske vrste. *Staphylococcus epidermidis* čini sastavni deo normalne kožne flore. *Staphylococcus saprophyticus* ima značaja u infekciji urogenitalnog trakta kod mladih, seksualno aktivnih žena. *Staphylococcus aureus* se kod 15–20% osoba nalazi u prednjem nosnom vestibulumu u velikom broju, bez ikakvih znakova oboljenja. Oko 50% dece i odraslih osoba su, u zavisnosti od lokalnih i opštih epidemioloških uslova, intermitentne kliconoše. 20% osoba nikada ne bude kolonizirano stafilokokom (2). U pazuhu, preponama i perianalnoj regiji, nalazi se u većem broju, odakle se može širiti na okolinu. Nije poznato zbog čega su neke osobe prijemčivije za stafilokok od drugih, kao i da li imuni odgovor igra ulogu u sticanju i gubljenju mikroorganizama.

Otpornost. — Stafilokok spada među najotpornije nesporigene bakterije, koje dugo preživljavaju u nefiziološkim uslovima. Može biti iskultivisan iz suvog kliničkog materijala i posle nekoliko meseci (3). Godinama može ostati smešten duboko u tkivima, bez ikakvih znakova bolesti, u koliko ne dođe do poremećaja ravnoteže između makro- i mikroorganizama (2).

Patogenost. — Virulentni sojevi koloniziraju i inficiraju, kako hospitalizovane bolesnike sa normalnom i smanjenom otpornošću, tako i zdrave, imunološki kompetente osobe. Manje virulentne vrste mogu izazvati oboljenje samo kod osoba sa smanjenom otpornošću.

Virulencija. — Faktori virulencije su brojni, a među njima najvažniji su: toksini, enzimi, kapsula i faktori ćelijskog zida. Toksini, koje stafilokok proizvodi (alfa toksin, beta toksin, endotoksini, eksfolijativni toksin), odgovorni su za toksično delovanje ove bakterije. Enzimi, (hijaluronidaza, stafilokinaza, koagulaza, Hpa) omogućavaju širenje sa mesta infekcije u tkiva. Kapsula štiti mikroorganizam od fagocitoze i dejstva antibiotika, tako da su sojevi koji proizvode kapsulu otporniji od onih bez kapsule. Ćelijski zid stafilokoka sadrži receptore, koji mu omogućavaju adheziju na kožu i mukozne membrane, a naročito na oštećena tkiva, bilo traumom ili hirurškom intervencijom.

Otpornost domaćina. — Čine je faktori ne specifične otpornosti. Koža i potkožno tkivo, iako podložni stafilokoknoj adheziji, čine

moćnu mehaničku barijeru u zaštiti od stafilokokne infekcije. Izvesna patološka stanja sa povećanim nivoom IgG, predisponiraju bolesnika za rekurentne stafilokokne infekcije. Prisustvo stranih tela ima dramatičan uticaj na razvoj stafilokokne infekcije (4). Infekcija sa stafilokokus epidermidis vrstama je naročito česta i teška u pacijenata sa ugrađenim stranim telima (veštačke valvule, veštački zglobovi, katetri). Eksperimentalno je dokazano da je za infekciju zdrave kože potrebno od 10^6 – 10^7 mikroorganizama *Staphylococcus aureus*-a, dok prisustvo i malog stranog tela kao što je sutura, redukuje ovaj broj na manje od 100 (2).

Kliničke manifestacije. — Stafilokokna oboljenja se mogu podeliti u dve grupe. Prvu grupu čine oboljenja izazvana toksinima, među kojima su najvažnija: stafilokokni gastroenteritis, toksični šok sindrom, stafilokokni »Scalded Skin Syndrom«. Drugu grupu čine oboljenja izazvana direktnom invazijom stafilokoka u tkiva. U ovoj grupi nalaze se oboljenja kože i potkožnog tkiva, ujedno i najčešća stafilokokna oboljenja, zatim oboljenja kostiju i zglobova, oboljenja respiratornog trakta, oboljenja urogenitalnog trakta, centralnog nervnog sistema, kao i stafilokokna bakterijemija i endokarditis kojima smo u našem radu posvetili pažnju.

Stafilokokni endokarditis — je oboljenje praćeno stafilokoknom bakterijemijom, tokom koje dolazi do nidacije mikroorganizama na jedan ili više srčanih zalistaka. Oboljenje se javlja u akutnoj i subakutnoj formi. Oko 5% svih subakutnih endokarditisa prouzrokuje *Staphylococcus epidermidis*, bakterija ranije smatrana apatogenom. Međutim, danas se zna da je polovina endokardita veštačkih valvula, koji se javljaju u toku 60 dana od operacije, prouzrokovano *Staphylococcus epidermidis*-om (4). Za infekciju su naročito važni sojevi koji proizvode sluz (»Slime« produktori). Produkovana sluz formira tanak matriks na površini stranog tela koji je vidljiv samo elektronskim mikroskopom. Ova sluz štiti mikroorganizam od fagocitoze i dejstva antibiotika. Po nekim autorima, adhezija *Staphylococcus*-a je veća na stranim telima napravljenim od polivinilhlorida od onih presvučenih teflonom (4, 5).

Akutni stafilokokni endokarditis u najvećem broju slučajeva izaziva *Staphylococcus aureus*. Ova bakterija adherira zahvaljujući receptorima za laminin i fibronektin, smeštenim na ćelijskom zidu. Stafilokok adherira kako na površinu neoštećenih zalistaka, tako i na po-

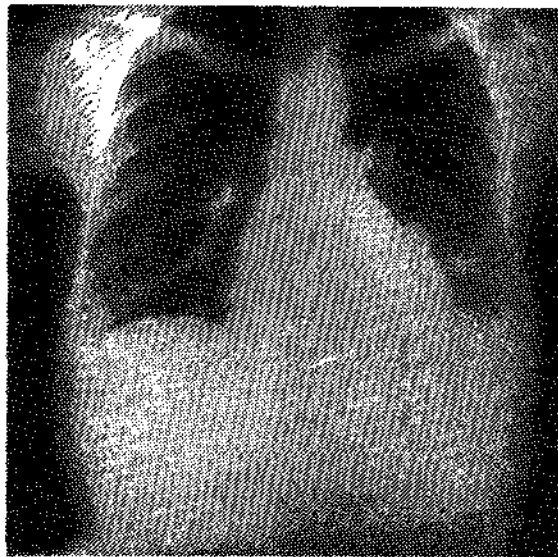
vršinu oštećenih, bilo zbog bolesti ili posle in vazivnih hemodinamskih procedura.

Uspeh i tretman endokarditisa i septikemije zavisi od brzine postavljanja dijagnoze (6). Ona se postavlja na osnovu kliničke slike i laboratorijskih nalaza, a potvrđuje izolovanjem uzročnika iz krvi — hemokulturom. Kad god je moguće, krv za hemokulturu treba uzeti pre primene antibiotske terapije. Ako je ista započeta a stanje bolesnika dozvoljava, potrebno je terapiju prekinuti 2—3 dana, uzeti hemokulturu, a potom nastaviti ne čekajući nalaz. Pošto se kod endokarditisa radi o intravaskulnoj infekciji, vreme uzimanja krvi nije kritično. Ako bolesnik nije primao antibiotike, dovoljno je uzeti tri uzorka krvi u toku dana u razmaku od najmanje 1-og sata (7). Kod kultura negativnih endokarditisa i bolesnika koji su primali antibiotsku terapiju, uzorke uzimati na isti način, ali u više navrata. Dijagnoza se može postaviti i punkcijom, mikroskopskim pregledom i kulturom sadržaja Oslerovih čvorića, koji predstavljaju bakterijske trombe. Serološka dijagnoza stafilokoknog endokarditisa može se postaviti nalazom antitela u serumu bolesnika na Tehoičnu kiselinu (8). Reakcija je pozitivna ako je titar antitela veći od 1:4. Antitela se javljaju krajem druge nedelje bolesti i ne štite bolesnika od ponovne infekcije. Nalaz antitela ima veliku vrednost kod kultura negativnog endokarditisa i za praćenje uspeha terapije. Kod uspešne terapije brzo dolazi do pada titra, a kod reapsa titar naglo raste.

Prikaz bolesnika

Bolesnica S. E. stara 30 godina. Bolest počela visokom temperaturom i kašljem. Nakon kratkotrajnog lečenja u regionalnoj zdravstvenoj ustanovi, zbog promena na plućima upućena je u naš Institut. Pri prijemu, bolesnica u teškom opštem stanju. Radiološki nalaz (slika 1) pokazuje bilateralne magličaste infiltrate uz manji pleuralni izliv bazalno levo. Bakteriološki pregled sputuma kao i brisa guše i nosa u nekoliko navrata negativan. Bronhološkom obradom dokazana pneumonija u fazi organizacije. Nakon 6 nedelja kombinovane antibiotske terapije, dolazi do poboljšanja opšteg stanja, kao i radiološkog nalaza i bolesnica, na lični zahtev, iz porodičnih razloga, odlazi kući. Dve nedelje kasnije, zbog manifestne kardio-pulmonalne insuficijencije praćene septičnim stanjem, bolesnica ponovo biva primljena u našu ustanovu. Auskultatorno na srcu dominira grub holosistolni šum. Ehokardiografski nalaz pokazuje prisustvo vegetacija na prednjem

kuspisu trikuspidnog zalistka promera 1,5x1,5 cm, uz manju količinu perikardijalnog izliva. Radi daljeg kardiološkog ispitivanja i lečenja,



Slika 1

bolesnica je premeštena u Institut za kardiovaskularne bolesti. Uzeto je 9 uzoraka krvi i iz svih 9 izolovan *Staphylococcus aureus*.

Bolesnica je lečena antibiotskom terapijom prema antibiogramu i odgovarajućom simptomatskom terapijom. Zbog izrazite anemije primala je transfuzije krvi. Nakon tri meseca kontinuirane antibiotske terapije dolazi do kardijalne kompenzacije i bolesnica odlazi kući na ambulantni tretman. Pet meseci kasnije, bolesnica je zbog masivne trikuspidne insuficijencije upućena u Institut za kardiovaskularne bolesti radi operativnog lečenja. Urađena je sutura trikuspidnog zalistka i anuloplastika istog ušća anulusom po Carpentier-u. Eksploracijom ušća nađena je potpuna destrukcija trikuspidne valvule, kao posledica bakterijskog endokarditisa. Postoperativni tok protekao uredno i bolesnica se otpušta kući u dobrom opštem stanju.

Bolesnik S. K. star 29 godina. Bolest počela akutno visokom temperaturom i malaksalošću. Pet dana lečen ambulantno antibioticima. Pošto nije dolazilo do poboljšanja, upućen je u naš Institut. Pri prijemu, osim febrilnosti i malaksalosti, drugih tegoba nije imao. Radiološki neznatna senka u visini ključne kosti desno. Laboratorijskim pretragama nađena je laka anemija i leukocitoza. Uzeta su tri uzorka krvi za

hemokulturu i iz sva tri izolovan je *Staphylococcus aureus*. Bolesniku je data antibiotska terapija prema antibiogramu. Sedmog dana po prijemu dolazi do naglog pogoršanja. Bolesnik je dezorijentisan, uznemiren, bunca, ne reaguje na spoljašnje nadražaje. Napravljena je kompjuterizovana tomografija glave nativno i sa kontrastom. Nađen je difuzni edem mozga i anularna hipodenzna area promera 3 cm infratentorijalno levo (slika 2). Urađena je lumbal-



Slika 2

na punkcija i dobijeno nekoliko kapi likvora. Konsultovan je neurolog i infektolog te je bolesnik premešten na Infektivnu kliniku. Pri prijemu izrazito delirantan. Neuroloških ispada nije bilo. Oftalmološkim pregledom nađena je Haemorrhagia retine et Vasculitis O. S. Bolesniku je data odgovarajuća terapija i antibiotici. Dolazi do poboljšanja opšteg stanja, ali se auskultatorno na srcu javlja šum koji progredira, pa se bolesnik premešta u Institut za kardiovaskularne bolesti. Kardiološkom obradom nađeno je da bolesnik ima prolaps mitralne valvule, mitralnu insuficijenciju četvrtog stepena i rupturu horde prednjeg mitralnog kuspisa. Uzeta su tri uzorka krvi i iz sva tri ponovo je izolovan *Staphylococcus aureus*. Bolesniku se daju visoke doze antibiotika prema antibiogramu, no i pored toga opšte stanje se pogoršava, temperatura raste. Bolesnik je sa Odelenja premešten u Koronarnu jedinicu, odakle je, zbog stalnog pogoršanja opšteg stanja i hemodinamskog poremećaja, premešten na Kliniku za Kar-

diohirurgiju, gde je izvršena operativna zamena mitralne valvule Carbomedix protezom.

Eksploracijom mitralne areje uočeno je prisustvo obimnih vegetacija na malom mitralnom kuspisu i ruptura hordi na velikom. Bakteriološkim pregledom iz odstranjenih valvula izolovan je *Staphylococcus aureus*, koji je takođe nađen i u patohistološkom preparatu, a koji je i doveo do destrukcije valvule. Postoperativni tok prošao je uredno. Bolesnik je nakon dve nedelje oporavka otpušten na dalje ambulantno lečenje.

Diskusija

Opisana su dva slučaja endokarditisa pro-uzrokovana *Staphylococcus aureusom*. Dijagnoza je postavljena na osnovu kliničke slike, EKG, ehokardiografskog i fonokardiografskog nalaza, a potvrđena nalazom uzročnika u krvi (hemokulturom) i kod jednog od bolesnika izolacijom iz razorenih zalistaka i patohistološkim nalazom.

Kod jednog bolesnika, od 16 uzetih uzoraka krvi, stafilokok je izolovan iz 9, a kod drugog, od 7 uzetih uzoraka, izolovan je iz 6.

Bolest je kod oba bolesnika počela akutno, visokom temperaturom i promenama u plućnom parenhimu. Pre dolaska u našu Ustanovu bili su pod antibiotskom terapijom, čime se mogu objasniti negativne kulture sputuma uzeta u više navrata. Anamnestički, ni jedan bolesnik nije davao podatke o ranijoj srčanoj bolesti. Oba bolesnika su mlađe osobe, imunološki kompetentne, bez ranijih oboljenja koja bi mogla predisponirati stafilokoknu infekciju, a ipak su imali težak oblik oboljenja, naročito drugi od njih.

I kod jednog i kod drugog bolesnika dijagnoza je postavljena brzo, primali su antibiotsku terapiju prema antibiogramu, a ipak je kod oba bolesnika došlo do teškog oštećenja srčanih valvula sa destrukcijom. Kod drugog, operativna zamena valvula iz vitalnih indikacija urađena je u toku akutne faze bolesti.

Zaključak

Iz svega navedenog proizilazi da je oboljenje kod naših bolesnika izazvano veoma virulentnim sojem stafilokoka, gde dugotrajna i kontinuirana primena kombinacije veoma moćnih antibiotika, primenjivanih prema antibiogramu, nije dala željene rezultate.

LITERATURA

1. Willete HP. *Staphylococcus*. In: Joklik WK, Willete HP, Amos DB. eds. *Cinsser Micro-*

biology, 18. ed; Norwalk/Connecticut/USA, Appleton-Century-Crofts, 1984, pp. 443—61.

2. Sheagren JN. Staphylococcal Infections. In: Wyngaarden JB, Smith LH. eds. Cecil Textbook of Medicine, 18. eds; Vol. 2. Philadelphia, Saunders, 1988, pp. 1596—1604.

3. Waldvogel FA. Staphylococcus aureus (Including Toxic Shock Syndrome). In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. eds. Principles and Practices of Infectious Diseases, 2. ed; New York, Churchill Livingstone, 1988, pp. 1097—1117.

4. Neihart RE, Fried JS, Hodger GR. Coagulase-Negative Staphylococci. Southern Med. J. 1988, 81:491—9.

5. Ismail MB, Hannachi N, Abid F, Kaabar Z, Rouge JF. Prosthetic valve Endocarditis. Br. Heart J. 1987, 58:72—7.

6. Kucers A, Bennett N. McK. Staphylococcal Septicemia. Med. J. Austral, 1964, 84:217—22.

7. Washington JA. Subject Review. Blood Culture — Principles and Techniques. MAYO Clin. Proc. 1975, 50:91—8.

8. Tuazon CU, Sheagren JN. Techoic Acid Antibodies in the Diagnosis of Serious Infections with Staphylococcus aureus. An. Ant. Med. 1976, 84:543—6.

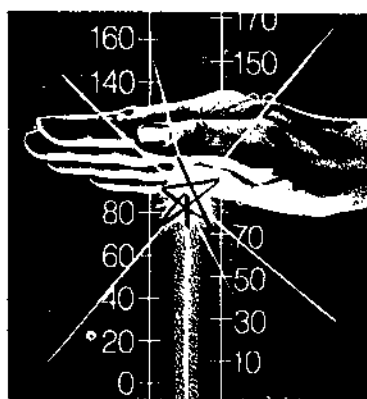
9. Thompson RL. Staphylococcal Infective Endocarditis. MAYO Clin. Proc. 1982, 57:106—14.

Rad je primljen 5. 10. 1993. god.

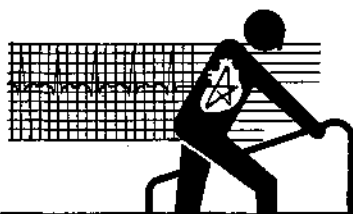
Inhibitor enzima
konvertora angiotenzina

ZORKAPTIL®

(kaptopril)



Novi pristup u lečenju
visokog krvnog pritiska
i kongestivne
srčane
insuficiencije



ZORKA ŠABAC
FARMACIJA

u saradnji

SQUIBB

MEDICINSKI FAKULTET, NOVI SAD
INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU, SREMSKA KAMENICA

SA VREMENA SHVATANJA U SVETU O BCG VAKCINACIJI

CONTEMPORARY OPINIONS ON BCG VACCINATION

Slobodan Pavlović*, Vesna Kuruc

Sažetak

BCG vakcinacija je značajna komponenta antituberkuloznih programa. Najnovije publikacije ukazuju da je ova zaštitna mera obavezna u 64 zemlje sveta, a zvanično je preporučena u još 118 zemalja. Prema tome, BCG vakcinacija se primenjuje u skoro 3/4 zemalja sveta, a skoro u svim zemljama u razvoju.

Vakcina ne sprečava infekciju bacilom tuberkuloze, ali štiti od razvijanja najtežih formi bolesti, kao što su miliarna tuberkuloza i tuberkulozni meningitis. Postoje kontroverzni podaci o zaštitnom efektu BCG-a. Većina autora smatra da zaštitni efekt vakcinacije zavisi najviše od kvaliteta vakcine i epidemioloških karakteristika regiona u kojima se sprovodi. U razvijenim zemljama se prethodno sprovodi tuberkulinsko testiranje, a u zemljama u razvoju obično ne, zbog isključivo praktičnih prednosti ovog drugog načina. U područjima sa visokom prevalencom tuberkuloze opravdana je vakcinacija novorođenčadi, a u zemljama sa nižom prevalencom, opravdanija je primena vakcine u 13. ili 14. godini. BCG vakcinacija je samo deo antituberkuloznog programa koji mora sadržati i mere za rano otkrivanje i lečenje obolelih.

Ključne reci: BCG vakcinacija, tuberkuloza.

Summary

BCG vaccination is an important component of each antituberculosis programme. The latest publications reveal that this protective measure is compulsory in 64 countries of the world and officially recommended in 118 countries more. It therefore appears that BCG vaccination is applied in almost 3/4 of the countries in the world, i. e. in almost all developing countries.

However, the vaccine itself does not protect from infection with the tubercle bacillus but it prevents from the development of the most severe forms of the disease, such as miliary tuberculosis and tuberculous meningitis. The data concerning the protective effect of BCG vaccination are controversial. The majority of authors is of the opinion that it depends mostly on the quality of the vaccine itself, as well as on epidemiologic characteristics of the region the vaccination is performed in. In developed countries it is the tuberculine test that is regularly applied prior to vaccination while in developing countries, however, it is not the case, due exclusively to practical advantages of the second method. In regions with high prevalence of tuberculosis the vaccination of newborn infants has its justification, while in countries with lower prevalence the vaccination at the age of 13–14 is preferable.

However, BCG vaccination is only one element of each antituberculosis programme that must as well include measures for early detection and treatment of the disease.

Key words: BCG vaccination, tuberculosis.

* Doc. dr sci med. Slobodan Pavlović, načelnik Zavoda za epidemiologiju Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici

BCG (Bacil Calmette — Guerin) vakcina je napravljena od atenuisanih sojeva *M. Bovis*.

BCG vakcinacija je značajna komponenta antituberkuloznih programa. Ona ne izaziva bolest kod ljudi, izuzev malog broja sa deficitarnim imunim sistemom, i predstavlja jednu od najbezbednijih vakcina. Njena je uloga da umesto virulentne, prirodne infekcije, avirulentnim BCG bacilima pripremi organizam za odbranu.

U objašnjenju Calmette-a, o načinu delovanja BCG vakcinacije, stoji: »Izolovana infekcija u nekom udaljenom uglu limfatičkog sistema, može dati životinjskom i ljudskom organizmu specijalnu otpornost prema novim infekcijama koje bi se mogle desiti u budućnosti«.

Prve reakcije nakon upotrebe BCG vakcinacije bile su skeptične, ali je poslednjih godina skepticizam zamenjen kontroverzama izazvanim pojedinim publikacijama, kao što je ona sa rezultatima velikog ispitivanja vakcine u Južnoj Indiji. Po toj studiji, BCG nema zaštitni efekat protiv bacilarne plućne tuberkuloze u sledećih sedam i po godina nakon vakcinacije. Ovakav rezultat je bio suprotan očekivanjima, ali je ipak pronađeno objašnjenje o kome će biti više reči u kasnijem tekstu.

Samo mali broj ljudi inficiranih bacilima tuberkuloze brzo razvijaju kliničku tuberkulozu. Na zaštitni efekat BCG vakcine ukazuje i elegantna studija Lindgrena i Sutherlanda koji to pokazuju rezultatima obdukcije osoba umrlih u starosti od 1 do 45 godina. Plućna žarišta tuberkuloze su bila manja, a Umni čvorovi manje zahvaćeni u 55% onih koji su bili BCG vakcinisani. To potvrđuje da BCG vakcina ne može sprečiti pojavu infekcije bacilom tuberkuloze i da su njeni efekti vrlo ograničeni u odnosu na razmnožavanje i diseminaciju bacila, kao i na razvoj lezija nakon infekcija. Međutim, štiti od najtežih oblika tuberkuloze (1).

Zaštitni efekat BCG vakcinacije, u različitim populacijama pokazao je izvanredno velike razlike. U ranim ispitivanjima efikasnosti (Hembeck u Norveškoj, Aronson kod severnoameričkih Indijanaca) utvrđeno je da je zaštitna uloga bila velika i tuberkuloza je otkrivana samo među nevakcinisanim osobama. Bolest je bila izrazito evolutivnog tipa sa malim učešćem vanplućne tuberkuloze. U Engleskoj i Velsu zaštita četrnaestogodišnje dece je bila velika, a u Portorku, Džordžiji i Alabami umereno mala. Pomenutim ispitivanjem u Južnoj Indiji nije utvrđena nikakva zaštita i publikacija o rezultatima ovog ispitivanja ukazuje na najvažnije faktore koji utiču na zaštitni efekat BCG vakcine. To su:

1. Kvalitet vakcine

2. Epidemiološke karakteristike područja gde se sprovodi BCG vakcinacija.

Pošto je lako shvatljivo da nekvalitetna vakcina ne može dati odgovarajuće rezultate, interesantno je razmotriti ovaj drugi aspekt, odnosno epidemiološke karakteristike područja gde se vakcinacija sprovodi, što je vrlo ilustrativno na primeru studije sprovedene u Južnoj Indiji. U tom području postoji velika prevalenca tuberkulozne infekcije, a mala incidenca bacilarne tuberkuloze među skoro inficiranim. Međutim, u tom kraju postoji i raširena infekcija i drugim mikobakterijama i leprom.

Ispitivanja u tom kraju su pokazala neefikasnost BCG vakcine, za koju je prethodno utvrđeno da nije bila lošeg kvaliteta. U toj populaciji, na primer u desetogodišnjaka, 90% je imalo pozitivnu reakciju na PPD-B, odnosno na tuberkulin pripremljen od nehromogenih mikobakterija, kao što je *M. Avium-intracellulare* (MAI). Tom prilikom je utvrđeno da je 70% kultura bacila tuberkuloze, izolovanog u Madrasu, koji je udaljen samo 50 kilometara, bilo neobično male virulencije (SI varijanta).

U daljem toku istraživanja pronađen je razlog i dato objašnjenje za manji uspeh BCG vakcinacije u Južnoj Indiji, otkrićem da su pripadnici kontrolne grupe bili inficirani slabo virulentnim i atipičnim mikobakterijama, što je izazvalo stvaranje imuniteta koji ih štiti od sledećih infekcija izazvanih virulentnim sojevima.

Upoređujući efekat dve vakcine, BCG i MAI, D. W. Smith i njegovi saradnici su životinje, zaražene virulentnim bacilima ocenili kao samo neznatno otpornije ako su vakcinisane BCG-om prethodno, nego ako su vakcinisane sa MAI. Te dve vakcine pokazuju podjednak zaštitni efekat kod životinja inficiranih slabo virulentnim sojevima (2).

Karakteristike populacije koja je ispitivana u ovom području Južne Indije su drugačije od onih u drugim područjima gde se BCG vakcinacija sprovodi. Na primer, ispitivanje u Engleskoj u Velsu, samo u jednom godištu, gde su kontakti bili isključeni, pokazuju smanjenje infekcije u značajnom obimu. U poslednje vreme se sprovode nove studije o efikasnosti BCG vakcinacije u nekim zemljama Južne Amerike. Jugoistočne Azije i Afrike. Preliminarni rezultati ponovo pokazuju značajne razlike u pojedinim područjima. Najvažniji zaključci ukazuju da je najveća vrednost BCG vakcinacije primenjene u zemljama u razvoju u sprečavanju najtežih formi tuberkuloze, kao što su milijarna i tuberkulozni meningitis. Ta efikasnost u

sprečavanju najtežih oblika bolesti je nedavno potvrđena i u zemljama sa niskom prevalencom, kao što su Francuska i Nemačka.

Dakle, neophodno je utvrditi lokalne faktore koji mogu uticati na efikasnost vakcinacije. Savremena ispitivanja takođe pokazuju da je u područjima sa visokom prevalencom tuberkuloze vakcinacija u najmlađem dobu, najčešće po rođenju, opravdana. U drugim područjima, revakcinacija prilikom polaska u školu ima značajnu ulogu.

Najnovije publikacije ukazuju da je BCG vakcinacija obavezna u 64 zemlje sveta, a zvanično preporučena u još 118 zemalja. Prema tome, BCG vakcinacija se primenjuje u skoro 3/4 zemalja sveta, a skoro u svim zemljama u razvoju.

Vakcinacija na rođenju se vrlo široko primenjuje, ali je indikovana samo u onim sredinama sa velikim brojem tuberkulin pozitivnih osoba i sa velikim brojem tuberkulinskih konvertora. Takođe je ponovo ukazano da BCG ne doprinosi značajno smanjenju tuberkuloze u nekoj sredini, ali kao što je to već pomenuto, štiti od nastanka, pa i smrtnog ishoda, i teških oblika oboljenja, kao što su progresivna primarna tuberkuloza, miliarna tuberkuloza i tuberkulozni meningitis.

Mnoge zemlje primenjuju vakcinaciju u školskom uzrastu, a neke i kasnije (3).

U tehnološki razvijenim zemljama se, obično, sprovodi prethodno tuberkulinsko testiranje i vakcinišu se samo oni koji nemaju reakciju. Vakcinacija tuberkulin pozitivnih osoba može izazvati ubrzane opšte i lokalne reakcije koje se gotovo uvek zadovoljavajuće saniraju.

Direktna vakcinacija, bez prethodnog tuberkulinskog testiranja, primenjuje se u zemljama u razvoju, isključivo zbog sledećih praktičnih prednosti:

1. Nepotrebno je prethodno meriti temperaturu

2. Ne gube se ona lica koja se ne odazovu čitanju tuberkulinskog testa

3. Smanjuju se troškovi za oko 50%.

U zemljama sa relativno malom incidencom i nivoom infekcije u opadanju, vakcinacija u starosti od 13 do 14 godina se pokazala vrlo efikasnom. Ta strategija je značajna kada je prevalenca tuberkuloze u mlađim starosnim grupama niska, a postoje uslovi za veći rizik infekcije u adolescentnom dobu. Ipak, brzim smanjenjem tuberkuloze u tim zemljama potencijalna korist od vakcinacije može biti umanjena i na taj način ne može opravdati troš-

kove izvođenja programa. Na primer, na osnovu izvedenih procena, primena školskog BCG programa u Velikoj Britaniji, u uzrastu od 13 i 14 godina, sprečila je 74% obolevanja u starosti od 15 do 24 godine u 1978. godini. Međutim, usled stalnog smanjenja prevalenc tuberkuloze, sledećom procenom je utvrđeno da bi broj sprečenih slučajeva bolesti, putem BCG vakcinacije, opao sa 1100 u 1977/78. na 60 u 1997/2001. godini. Ovakva procena dovodi u pitanje sprovođenje ovih programa u relaciji broja sprečenih slučajeva i troškova izvođenja vakcinacije (4).

Nesumnjivo je da kalendar vakcinacije mora biti baziran na tekućoj epidemiološkoj situaciji i uslovima životne sredine. Dalja izučavanja će pokušati da definišu ulogu BCG vakcinacije u različitim delovima sveta.

Međutim, postoje specifične indikacije za BCG vakcinaciju koje ne zavise od lokalne epidemiološke situacije. To su:

1. Novorođenčad i mala deca imigranata, poreklom iz zemalja sa visokom incidencom tuberkuloze, kao na primer imigranti iz Azije u Velikoj Britaniji i sa Haitija u SAD.

2. Osobe koje profesionalno imaju povećan rizik od infekcije, kao na primer zdravstveni radnici, naročito u ustanovama za lečenje tuberkuloze.

3. Osobe iz kontakta sa obolelim od tuberkuloze.

4. Osobe, posebno deca, koja putuju u delove sveta sa visokom prevalencom tuberkuloze.

Preovladava mišljenje da se BCG vakcinacija može smatrati samo delom programa za borbu protiv tuberkuloze, koji još moraju sadržati i mere za rano otkrivanje i lečenje obolelih (5).

LITERATURA

1. Horn N. Modern Drug Treatment of Tuberculosis. The Chest, Heart and Stroke Association, Tavistock House North, London, 1990.

2. Fox W. Whither short-course chemotherapy? British Journal of Diseases of the Chest, 1982; 75.

3. Styblo K. Epidemiology of Tuberculosis. Selected papers, Volume 24, Hague, 1991.

4. Muirray C. Tuberculosis control and research strategy for the 1990. Bulletin of the IUAT, October, 1990.

5. Jamison DT, Mosley WH. Evolving health priorities in developing countries. In: Washington DC. Population, Health and Nutrition Division. World Bank, 1991.

Rad je primljen 21. 1. 1993.

MUCODYNE[®]

S-carboxymethylcysteine

SEKRETOLITIK
MUKOREGULATOR

Brzo otklanja i normalizuje
patološki bronhijalni
sekret

Omogućuje lakšu i
produktivniju
ekspektoraciju



SIRUP

DOZIRANJE U PEDIJATRIJI

ISPOD 1 GODINE 2 x — 1 KASIČICE
OD 1-3 GODINE 2 x — 1
OD 3-5 GODINA 2 x — 1
OD 5-12 GODINA 2 x — 1

KAPSULE

ODRASLI

POČETNA DOZA
2x1 SUPENA KASIČKA
ILI 3x1



ZORNA ŠABAC u saradnji sa Pharmaceutical Corp. USA



IZBOR REFERENTNIH VREDNOSTI ZA TRANSFER-FAKTOR I KOEFICIJENT DIFUZIJE PLUĆA

SELECTION OF REFERENTIAL VALUES FOR LUNG TRANSFER-FACTOR AND DIFFUSION COEFFICIENT

Gaja Pozojević*, Ljubinko Adamov, Milica Dautović

Sažetak

Na osnovu preporuke Američkog torakalnog društva, izvršili smo merenje transfer-faktora i koeficijenta difuzije kod 20 zdravih osoba, a potom smo dobijene rezultate poredili sa referentnim vrednostima nekih autora (Cotes, Ogilvie, Grapo, Bates, CECA). Konstatuje se najveća podudarnost sa normama datim od strane Evropske zajednice za uglj i čelik (CECA Luksemburg 1983. god.). Norme za transfer-faktor su ispunjene i prekoračene za žene 12%, a za muškarce 16% više od referentnih vrednosti. CECA norme za koeficijent difuzije nisu postignute: žene 13% manje a muškarci 16%. Reproductibilnost dvostrukog merenja u razmaku od nekoliko dana iznosi 7,88.

Ključne reci: transfer-faktor, koeficijent difuzije, referentne vrednosti.

Summary

On the basis of American Thoracic Society recommendation, we performed the transfer-factor and diffusion coefficient measurement in twenty healthy persons. The obtained results were compared to referential values given by some cited authors (Cotes, Ogilvie, Crapo, Bates, CECA). Our results were found to correlate best with the standards established by CECA, Luxemburg, 1983. The transfer-factor standard values were fulfilled and exceeded in women for 12% and in men for 16%, while the diffusion coefficient standard values were not fulfilled: in women they were 13% and in men 16% lower. Double-measurement reproducibility in a few-days-intervals was 7,88.

Key words: Transfer-factor of the lung, diffusion coefficient, referential values.

* Dr med. Gaja Pozojević, pneumoftiziolog, šef patofiziološkog laboratorijuma disanja, Zavod za plućne bolesti i Tbc »Dr Vaša Savić«, Zrenjanin

Uvod

U laboratorijama za ispitivanje disajne funkcije poseban problem predstavlja pitanje referentnih vrednosti, naročito kad je u pitanju transfer-faktor test koji predstavlja rutinski metod u svim većim laboratorijumima za ispitivanje kardio-respiratornog sistema. Transfer-faktor pluća je količina ugljen-monoksida koja u jedinici vremena difunduje kroz alveolo-kapilarnu membranu pri odgovarajućoj razlici parcijalnih pritisaka gasa sa obe strane membrane. Ovaj test obično uključuje i određivanje odnosa između transfer-faktora i alveo-

larnog volumena koji se zove koeficijent difuzije. Metod je naročito važan za postavljanje zaživotne dijagnoze plućnog emfizema, u ranom otkrivanju plućnih intersticijskih bolesti, te hroničnih vaskulnih okluzivnih oboljenja pluća. Kada želimo da izmerimo »nekomunicirajuće zapremine u plućima«, te u stanjima posle operacije na plućima, uz pomoć ostalih, ovo je metod izbora (1). Danas je najviše upotrebljava metod jednog udaha — »Single-breath«. On je najreproduktibilniji i najstandardizovaniji. U istoj laboratoriji dozvoljena interindividualna razlika je do 10% (2), iako je u pitanju ista metodologija i aparatura. Pored toga, postoje i

velike interlaboratorijske razlike, što sve može da dovede do grešaka u postavljanju dijagnoze i tumačenju rezultata. Prema nekim autorima ove interlaboratorijske razlike iznose i 50%, a prema nekima čak i 90% (3). Ovako velike interlaboratorijske razlike možemo delimično pripisati različitim postupcima merenja, upotrebi različite aparature, ali i upotrebi različitih kriterijuma kod izbora populacije za izradu sopstvenih referentnih vrednosti. Pri izradi referentnih vrednosti trebalo bi uzeti u obzir sve činioce koji utiču na rezultat: životno doba, telesnu visinu, telesnu površinu, parcijalni pritisak ugljen-monoksida u venskoj krvi, parcijalni pritisak kiseonika u plućnim kapilarima, koncentraciju hemoglobina u krvi, položaj tela u toku merenja, alveolni volumen; da ispitanici budu nepušači itd. Potrebno je izbeći i veliku promenljivost rezultata i u fiziološkim uslovima standardizacijom u pripremi pacijenata i u samom postupku merenja, ali se na ovom mestu nećemo upuštati u detalje (4).

Mali je broj autora koji je uzeo veliki broj ispitanika pri izradi sopstvenih normi i uspeo da ispuni sve gore navedene zahteve (5, 6). Predložene referentne jednačine uzimaju u obzir uglavnom samo telesnu visinu i starost ispitanika, a dobijene su na relativno manjem broju osoba. Zbog navedenih problema, idealno bi bilo da svaka laboratorija izradi sopstvene referentne vrednosti, što je svakako veoma težak zadatak. Zbog svega toga, grupa autora (7, 8, 9) i Američko torakalno društvo preporučuju svakoj laboratoriji da testira bar 20 zdravih ispitanika normalne telesne visine, težine, nepušače sa normalnim nalazom grudnog koša i abdomena i normalnog hemoglobina u krvi, osoba razne starosti i oba pola. Izmerene vrednosti treba uporediti sa vrednostima iz jednačina pojedinih autora i primeniti one referentne vrednosti koje najviše odgovaraju sopstvenoj populaciji. To je ujedno i cilj ovog rada.

Materijal i metod rada

Metodom jednog udaha, dvostrukim postupkom i u roku od nekoliko dana, merene su vrednosti transfer-faktora i koeficijenta difuzije kod 20 zdravih ispitanika. Njihove telesne karakteristike prikazane su na tabeli br. 1.

Tabela 1

Telesne karakteristike 20 ispitanika
(srednje vrednosti $\pm$ SD)

Pol	Broj osoba	Životna dob	Telesna visina	Telesna masa
Ž	9	38,22 $\pm$ 4,23	165,22 $\pm$ 4,38	66,44 $\pm$ 3,00
M	11	38,73 $\pm$ 5,76	177,45 $\pm$ 7,24	80,82 $\pm$ 9,33

Svi ispitanici su nepušači i predstavljaju prilično homogenu grupu. Što se tiče telesne mase, vodili smo računa da, prema Demelovim formulama, ne budu ispod idealne telesne mase, ali ni gojazni. Pri svakom merenju inspirijumski volumen je iznosio bar 90% ostvarenog vitalnog kapaciteta. Merenje je rađeno u našem laboratorijumu aparatom »transfer-screen II« nemačke firme »E. Jaeger«.

Dobijeni rezultati su upoređeni s rezultatima nekoliko autora iz zadatih jednačina. Ispitivana je i reproduktibilnost merenja. Dat je prikaz jednačina poznatijih autora:

Statističkom metodom za individualno poređenje posmatrane su razlike izmerenih i referentnih vrednosti u sedećem položaju, budući da je potvrđena veća podudarnost za sedeći u odnosu na stojeći položaj ispitanika (10).

Rezultati rada

Na tabeli br. 2. prikazane su normalne vrednosti za transfer-faktor (DLCO SB) za odrasle, zdrave žene različite starosti i telesne vi-

Regresijske jednačine:

DLCO Izmeren u naših
zdravih ispitanika

I	Cotes i sar. — 1975.	Muškarci:	10,87 X visina — 0,067 x god. — 05,89
II	Ogilvie — 1975.	Žene:	08,36 X visina — 0,057 x god. — 02,58
		Muškarci:	08,36 X visina — 0,057 x god. — 02,58
III	CECA 1983.	Žene:	08,18 X visina — 0,049 X god. — 02,74
		Muškarci:	11,11 x visina — 0,068 x god. — 06,03
IV	Crapo i Morris — 1981.	Žene:	0,256 x visina — 0,144 x god. — 08,36
		Muškarci:	0,416 x visina — 0,219 x god. — 26,34
V	Bates i sar. — 1971.	Žene	0,420 x visina — 0,262 x god. — 36,16
		Muškarci:	0,456 x visina — 0,300 X god. — 37,98

sine, u odnosu na normalne vrednosti izračunate prema regresijskim jednačinama drugih autora:

Konstatuje se da se izmerene vrednosti najbolje podudaraju sa jednačinama CECA.

Na tabeli br. 3. prikazani su isti podaci za muškarce:

Grafikon br. 2 daje iste podatke za muškarce:

Evidentne su razlike u odnosu na vrednosti izvedene iz jednačine Crapo-a i Morris-a, što verovatno potiče iz različite aparature i merenja na nadmorskoj visini od 1400 m, bez obzira što su uzimali inspirijsku frakciju kiseonika

Tabela 2

Izmerene i normalne vrednosti DLCO SB — Žene

Godine	Visina	Izmeren	Ogilvie	CECA	Crapo	Bates
41	171	10,10	9,37	9,24	29,52	24,29
44	165	11,30	8,70	8,59	27,54	21,62
39	163	9,64	8,91	8,68	27,75	22,09
32	164	9,52	9,31	9,10	29,01	24,34
31	172	8,24	9,12	9,81	31,21	27,96
39	161	13,30	8,66	8,52	27,24	21,25
36	160	9,63	8,75	8,59	27,42	21,61
43	160	7,57	8,35	8,24	26,41	19,78
39	171	11,11	9,49	9,34	29,79	25,45

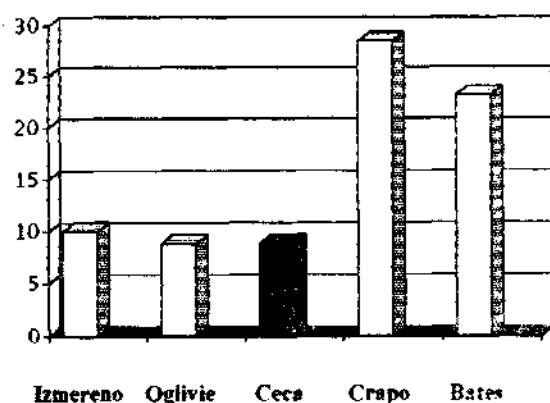
Tabela 3

Izmerene i normalne vrednosti DLCO SB — Muškarci

Godine	Visina	Izmeren	Cotes	Ogilvie	CECA	Crapo	Bates
32	193	12,3	12,95	11,73	13,24	46,94	40,42
33	170	14,4	10,38	9,75	10,62	37,16	29,64
39	182	11,6	11,28	10,41	11,54	40,83	33,31
34	180	13,9	11,40	10,53	11,66	41,10	33,90
39	185	10,3	11,62	10,66	11,87	42,08	34,68
35	178	15,2	11,20	10,31	11,36	40,05	32,68
47	169	9,88	9,34	8,87	9,55	33,67	24,98
43	170	14,6	9,71	9,18	9,94	34,96	26,64
51	180	15,6	9,17	9,55	10,50	37,37	28,80
35	170	12,5	10,25	9,64	10,47	36,72	29,04
38	175	11,5	10,59	9,89	10,83	38,14	30,42

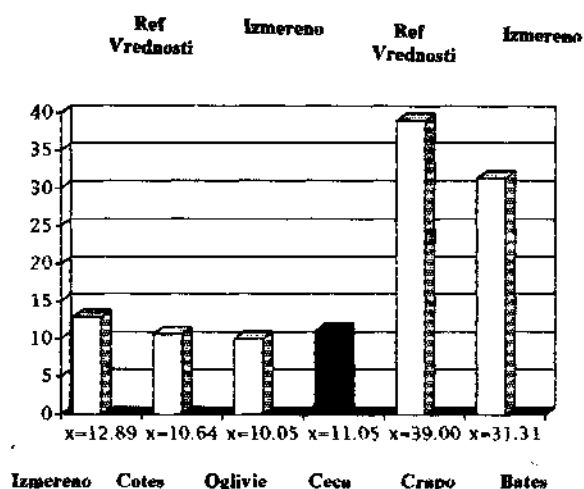
Takođe je najveća podudarnost sa normalma CECA.

Grafikon br. 1 ukazuje na međusobni odnos izmerenih srednjih vrednosti sa normalnim vrednostima navedenih autora za žene:



Grafikon 1 — Srednje vrednosti izmerenih i normalnih DLCO (mmol min⁻¹ kPa⁻¹) — Žene

od 25%, što bi odgovaralo istoj na nadmorskoj visini 0,0 m (nivo mora), i bez obzira što su



Grafikon 2 — Srednje vrednosti izmerenih i normalnih DLCO (mmol min⁻¹ kPa⁻¹) — Muškarci

ispitanici bili nepušači. Postoji i veliko odstupanje od Bates-ovih referentnih vrednosti, ali je ovaj autor uzimao i pušače, bez obzira što nije bilo evidentnih posledica po njihovo zdravlje, kao i bivše pušače.

Dakle, od ponuđenih referentnih vrednosti najviše odgovaraju CECA norme koje su i »ugrađene« u program našeg kompjutera.

Pored transfer-faktora, sada smo posmatrali i koeficijent difuzije: izmerene vrednosti, referentne vrednosti, njihove međusobne razlike, naravno za CECA norme.

Na tabeli br. 4 prikazani su rezultati merenja za transfer-faktor i za koeficijent difuzije (DL/VA) sa njihovim srednjim vrednostima i standardnim devijacijama za žene:

Tabela 4

Rezultati merenja DLCO i DL/VA
(srednje vrednosti $\pm$ SD) — Žene

	Ostvarene vrednosti	Referentne vrednosti	qđ	P
DLCO mmol min ⁻¹ kPa ⁻¹	10,04 $\pm$ 1,61	8,90 $\pm$ 0,48	112	N.S. (1,2)
DL/VA mmol min ⁻¹ kPa ⁻¹ l ⁻¹	1,72 $\pm$ 0,08	2,07 $\pm$ 0,06	83	N.S. (1,4)

Zapaža se prekoračenje normi za DLCO SB od 12%, odnosno nemogućnost ispunjenja normi za DL/VA za 17%.

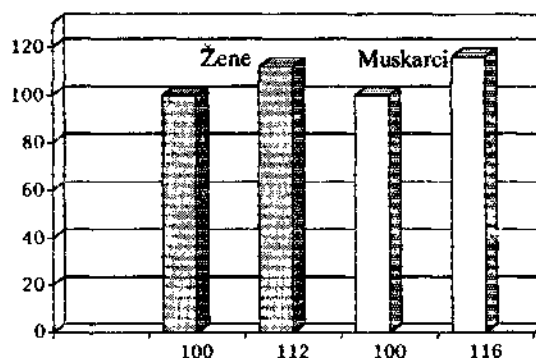
Na tabeli br. 5 posmatramo iste rezultate za muškarce, gde zapažamo još veće odstupanje za DLCO SB i sličan procenat neispunjenja normi za DL/VA:

Tabela 5

Rezultati merenja DLCO i DL/VA
(srednje vrednosti $\pm$ SD) — Muškarci

	Ostvarene vrednosti	Referentne vrednosti	qđ	P
DLCO mmol min ⁻¹ kPa ⁻¹	12,89 $\pm$ 1,87	11,05 $\pm$ 2,6	116	<0,001 (12,4)
DL/VA mmol min ⁻¹ kPa ⁻¹ l ⁻¹	1,69 $\pm$ 0,29	2,00 $\pm$ 0,06	84,5	<0,01 (2,2)

Na grafikonu br. 3 stubičastim dijagramom prikazane prosečno ostvarene vrednosti za DLCO SB, upoređene su sa referentnim vrednostima za muškarce i žene, gde vidimo prekoračenje normi, nešto više za muškarce:

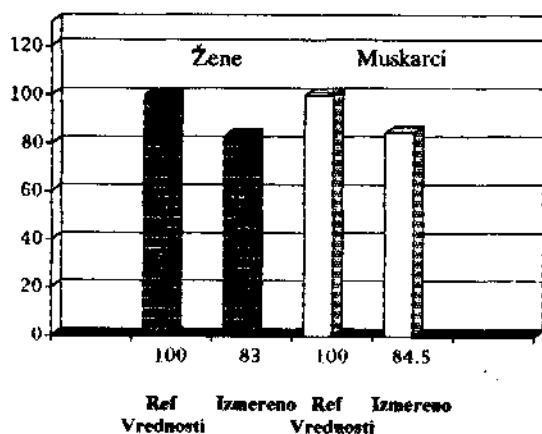


Grafikon 3 — Ostvareni DLCO izražen u procentima

Grafikon br. 4 ukazuje na približno jednak procenat neispunjenja normi za muškarce i za žene kad je u pitanju DL/VA:

Reproduktibilnost se kreće u okvirima dozvoljenog — 7,88 i relativno je visoka. To stoga jer je ostvareni vitalni kapacitet iz drugog merenja uvek bio veći od onog iz prvog merenja,

što se objašnjava boljom »utreniranošću« ispitanika. Svakako, treba uzeti u obzir i navedene teškoće u pripremi ispitanika i standardizaciji metode.



Grafikon 4 — Ostvareni DL/VA izražen u procentima

Diskusija i zaključak

Na osnovu ovog kratkog upoznavanja sa problematikom normiranja i na osnovu rezultata, jasniji je značaj standardizacije aparature, samog postupka merenja i pripreme ispitanika, naročito bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća gde je izraženiji poremećaj odnosa ventilacije i perfuzije. Kako nas rutinska praksa primorava da baratamo sa konkretnim brojkama, mi rezultate moramo smestiti u okvire normiranja, gde su normalne vrednosti — $\pm 20\%$, lak poremećaj 60–79%, umeren 40–59, težak 20–39%, veoma težak manji od 20% (11). Na našem materijalu, poređenjem sa normama koje najviše odgovaraju našoj populaciji, konstatujemo da su predložene norme za DLCO SB nešto niže, kako za muškarce, tako i za žene, a da su predložene norme za DL/VA visoke. Stoga je u interpretaciji rezultata neophodna korekcija. Slične rezultate dobile su i druge laboratorije na našim prostorima (12, 13).

U zaključku se nameće imperativ da se mora postupiti po preporuci grupe autora i Američkog torakalnog društva, a potom tako dobijene rezultate korigovati za procenat do bijen u sopstvenoj laboratoriji. Kod rizičnih profesija i grupa, pre stupanja na posao tre-

balo bi izraditi pojedinačne norme. Zbog nesavršenosti testiranja, rezultate treba uvek uklopiti sa ostalim dijagnostičkim metodama.

LITERATURA

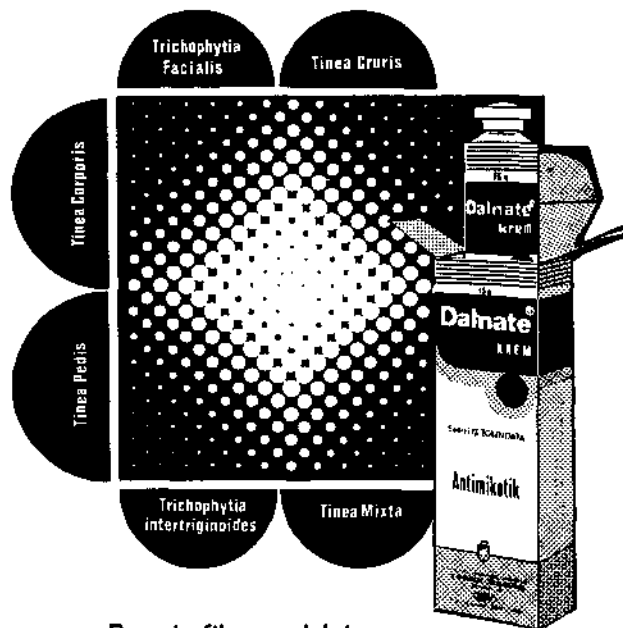
1. Pozojević G. Komparacija funkcijskih parametara hiperinflacije pluća merenih pletizmografijom celog tela i helijumskim metodom jednog udaha. Saopštenja, 1990, Vol. 3–4:169–175.
2. Cotes JE. Transfer-factor (diffusing capacity), Bull. Eur. Physiopath. Resp. 1983, 19 suppl. 5:39–44.
3. Clausen J, Crapo R, Gardner R. Interlaboratory comparisons of pulmonary function testing (abstract) Am. Rev. Resp. Dis. 1984, 129 (part 2 of 2):A-37.
4. Rebić P. Činioci od praktičnog značaja za merenje transfer-faktora pluća za ugljen monoksid metodom jednog udaha. Zbornik radova difuzijskom kapacitetu pluća. Split 1988, 38–47.
5. Miller A. et al. Single Breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan — a large industrial state. Predicted values, lower limits of normal and frequencies of abnormality by smoking history. Am. Rev. Resp. Dis. 1983, 127:270–277.
6. Crapo R, Morris A. Standardised single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. Am. Resp. Dis. 1981, 123:185–189.
7. Kessel AL. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide pulmonary function testing. Guidelines and contraversios. A project of the Californian Thoracic Society. Clausen H. 1984, 165–185.
8. Crapo R, Gardner R. DLCO Reference equations: a perspective. Am. Rev. Resp. Dis. 1986, 134–856.
9. European Community for Coal and Steel, Standardization of lung functions tests. Bull. Eur. Physiopathol. Resp. 1983, 19 suppl. 5:39–44.
10. Vukčević M, Sekulip S, Mitrović M. Uticaj položaja tela na dobijene vrednosti transfer-faktora i koeficijenta difuzije u zdravih osoba. Pluć. bol. 1988, 40:160–162.
11. Larry N, Ayrs. Pulmonary function testing, indications and interpretations. In: Carbon monoxide-Diffusing Capacity, 1982, pp. 165–185.
12. Vukčević M, Sekulić S, Mitrović M. Provera upotrebljivosti Evropskih normi za transfer-faktor i koeficijent difuzije pluća. Srp. arh. celok. lek. 1989, 117:217–223.
13. Fortić M, Štanjf B. Referentne vrednosti za DLPO i tumačenje rezultata. Zbornik radova n difuzijskom kapacitetu pluća. Split, 1988, 48–60.

Rad je primljen 10. 08. 1993.

Dalnate[®] / Tolindat /

1% krem i rastvor

Visoko aktivan antimikotik



Brzo i efikasno deluje na
površinske dermatomikoze

Izvanredno se podnosi



Proizvodi: Hemijaka Industrija
ZORICA, SABAC
u saradnji sa USV
Pharmaceutical Corp., USA

MOGUĆNOST DIJAGNOZE I LEČENJA ANGINE PEKTORIS U ZDRAVSTVENOM CENTRU SUBOTICA (PRETHODNI IZVEŠTAJ)

POSSIBILITIES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ANGINA PECTORIS AT THE HOSPITAL IN SUBOTICA (PRELIMINARY REPORT)

Olga Najić*

Sačetak

Analizirana je grupa od 45 bolesnika sa stabilnom i nestabilnom anginom pektoris. Kod svih je uzeta detaljna anamneza, napravljen detaljan klinički pregled, elektrokardiogram u mirovanju, te urađen rendgenski pregled srca i odgovarajuća laboratorijska dijagnostika, a kod određenog broja bolesnika urađeno je ergometrijsko testiranje na pokretnoj traci prema protokolu po Brus-u, kao i selektivna koronarografija sa levom ventrikulografijom. Promene ST segmenta u mirovanju i pri naporu su od praktičnog značaja za dijagnozu koronarne bolesti, kada nisu dostupne druge metode, kao na primer, stres ehokardiografija ili TI scintigrafija pod opterećenjem. U terapiji angine pektoris smo upotrebili nitrate, antagoniste kalcijuma, blokatore beta receptora i antiagregacionu terapiju. Visoka zastupljenost kardiovaskularnih oboljenja, a pogotovo ishemičnih oboljenja srca, ukazuje na potrebu daljeg dispanzerskog praćenja i izučavanja ovog fenomena, kao i ranog otkrivanja i borbu protiv svih faktora rizika.

Ključne reci: dijagnoza, terapija, angina pektoris (stabilna i nestabilna).

Summary

A group of 45 cases with angina pectoris (stable and unstable) were analyzed in this study. Diagnostic procedure included physical examination, electrocardiography at rest and during exercise, chest roentgenography and, in some cases, angiographic investigation (selective coronarography). Coronary heart disease was associated with increased risk factors. ST segment and T wave changes at rest and on exercise are of great practical value for diagnosing a coronary disease, especially when other methods are not available, such as stress echocardiography or TI scintigraphy on exercises. The treatment of angina pectoris included nitrates, calcium antagonists, beta blockers and antiaggregative drugs.

Key words: diagnosis, therapy, angina pectoris (stable and unstable).

* Mr. sci med. dr Olga Najić, kardiolog, Zdravstveni centar, Interno odeljenje — Kardiologija, Subotica,

Uvod

Koronarna bolest (KB) ili ishemično oboljenje srca nastaje zbog nesrazmere između protoka krvi kroz koronarne arterije i potrebe miokarda za kiseonikom. Nesrazmera nastaje zbog funkcionalnih ili organskih promena na koronarnim arterijama, dok se ishemija miokarda u odsustvu promena na krvnim sudovima ne uzima u obzir (1). Angina pektoris je oblik

koronarnog oboljenja, to je klinički sindrom koji se javlja u vidu retrosternalnog bola.

Predlog Maseri-a (2) za dijagnozu akutne ishemije miokarda je od praktičnog značaja, a dat je u vidu sledećih kriterijuma:

1. Prisutan bol sa promenama ST segmenta = ishemija miokarda,

2. Prisutan bol uz atipične EKG promene ili promene ST segmenta bez bola = nesigurni znaci za dijagnozu,

3. Atipične promene ST segmenta bez bola = bez ishemije miokarda.

Uzroci ishemije miokarda mogu biti:

— spazam koronarnih arterija (koji smanjuje koronarni protok),

— opstruktivna bolest koronarnih arterija, kada postoji povećana potreba miokarda za kiseonikom (MVO₂),

— oba mehanizma (kada spazam nastane pri prethodno postojećoj opstrukciji) (3).

Podela angine pectoris

U okviru savremene klasifikacije postoji podela angine pectoris na stabilnu i nestabilnu.

Pod stabilnom anginom pectoris se podrazumeva takav oblik kod kojeg je bol vezan za napor, medikamentna terapija uspešna, tok je hroničan, a prognostički ishod povoljan.

Pod nestabilnom anginom pectoris se podrazumeva takav oblik kod kojeg su bolovi učestaliji, jačeg intenziteta, dužeg trajanja, a koji se ne smiruju na nitroglicerine. Bolovi se javljaju i u miru i u toku noći, a postoji opasnost od nastanka akutnog infarkta miokarda ili iznenadne smrti.

U nestabilnu anginu pectoris se mogu uvrstiti sledeći oblici:

— oblik angine pectoris u kojem bolovi postaju učestaliji, iako je način života neizmenjen, dužeg trajanja, a upotreba nitroglicerina se povećava;

— oblik angine pectoris opisan od strane Prinzmetala 1959. godine, kao varijanta (»Variant«) angina pectoris, kada bolesnici dobiju bol iz punog mira, često i noću, bez provokacije. Bol je dužeg trajanja, u najvećem broju odvoda u elektrokardiogramu postoji elevacija ST segmenta. Radi se o spazmu koronarnih arterija, a može nastati iznenadna fibrilacija komora ili infarkt miokarda;

— oblik angine pectoris u bolesnika koji su preboleli akutni infarkt miokarda unazad nekoliko nedelja ili meseci, a da su bolovi u toku akutne faze prestali;

— pod nestabilnom anginom pectoris se podrazumeva i oblik koronarnog oboljenja kada je naglo nastao anginozan bol, praćen negativnim T talasima u elektrokardiogramu, bez Q zubca. EKG slika je reverzibilna, a enzimi u serumu bolesnika nisu povećani.

Patogeneza angine pectoris

U klasičnoj angini pectoris postoji povećana potreba miokarda za kiseonikom, povećana

stimulacija simpatičkog nervnog sistema, porast pulsa, kontraktilnosti i miokardne tenzije, a na kraju dolazi do ishemije miokarda koja izaziva pad sistolne funkcije leve komore i porast endijastolnog pritiska leve komore. U »Variant« angina pectoris, preko nepoznatih stimulusa i koronarnog arterijskog spazma, smanjuje se koronarni protok, diastolni subendokardijalni protok i nastaje ishemija miokarda koja smanjuje sistolnu funkciju leve komore i povećava endijastolni pritisak leve komore (4, 5).

Materijal i metod rada

Analizirana je grupa od 45 bolesnika sa anginom pectoris, starosti od 39 do 75 godina. Od toga je bilo 28 osoba muškog pola i 17 osoba ženskog pola. Sa stabilnom anginom pectoris je bilo 27 bolesnika (60%), a sa nestabilnom 18 bolesnika (40%). Svi su kontrolisani i lečeni u kardiološkoj ambulanti Zdravstvenog centra u Subotici, a sa nestabilnom anginom pectoris su bili i hospitalizovani.

Kod svih bolesnika je postavljena dijagnoza na osnovu sledećih parametara:

— detaljno uzete anamneze,

— detaljnog kliničkog pregleda,

— elektrokardiograma u mirovanju,

— rendgenskog pregleda srca i odgovarajuće laboratorijske dijagnostike,

— kod pojedinih slučajeva je urađen elektrokardiogram pri naporu, pomoću testiranja koronarne rezerve na pokretnoj traci,

— selektivna koronarografija je urađena kod posebno indikovanih slučajeva na Institutu za KVB u Sremskoj Kamenici.

Anamneza se odnosila na podatke o bolu, lokalizaciji, iradijaciji, trajanju, karakteru, učestalosti, kao i na vreme početka bolesti i učestalost upotrebe nitroglicerina.

Svi bolesnici su detaljno pregledani, izmerena je telesna težina, arterijski krvni pritisak, praćena je frekvencija, kvalitet i ritam pulsa, te auskultacijom srca i plućima.

Za praćenje elektrokardiograma u mirovanju korišćen je klasični sistem sa 12 odvoda, a praćene su promene ST segmenta (u smislu depresije ili elevacije), kao i nespecifične promene (u smislu hipertrofije leve komore, blokova grane ili poremećaja srčanog ritma).

Test opterećenja je urađen na pokretnoj traci, prema protokolu po Brus-u u 9 naših bolesnika, a kao kriterijum za pozitivan test smo uzeli depresiju ST segmenta, horizontalnog ili descendentnog tipa, veću od 1,5 mm, u trajanju od 0,08 sec. i više posle J-tačke. Pratili smo

promene ST segmenta i T talasa u toku 3, 6 i 9 minuta nakon prekida testa opterećenja.

Kriterijum za upućivanje na ergometrijsko testiranje je bila stabilna angina pectoris, gde je trebalo proceniti funkciono stanje kardiovaskularnog aparata i oceniti radnu sposobnost, kao i angina pectoris koja nije reagovala na konzervativnu terapiju. Kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris i arterijskom hipertenzijom, povišenim vrednostima glikemije u krvi, izraženom gojaznošću, blokom leve grane u elektrokardiogramu, kao i u starijih od 65 godina nismo radili test opterećenja.

Sedam naših bolesnika smo uputili na Institut za KVB u Sremskoj Kamenici radi selektivne koronarografije.

Kriterijum za upućivanje je bila nestabilna angina pectoris i ishemičan odgovor u testu opterećenja.

Rendgenološki pregled srca je urađen kod svakog bolesnika od strane specijaliste rendgenologa, pomoću rendgenskopije ili teleradiografije srca u postero-anteriomom (P—A) pravcu.

Laboratorijska dijagnostika je vršena u laboratoriji bolnice, a odnosila se na sledeće pretrage: sedimentacija, krvna slika, holesterol, trigliceridi, HDL i LDL holesterol, kao i enzimi u serumu (serum glutamin-oksaloisircetna transaminaza, serum glutamin-piruvična transaminaza, laktat dehidrogenaza i miokardna kreatin fosfokinaza). Kod pojedinih slučajeva su tražene sledeće pretrage: protrombinsko vreme i kompleks, ureja i kreatinin u krvi, oralni glikozo-tolerans test.

Za svakog našeg bolesnika je vođen protokol lečenja.

Terapijski pristup

Lečenje svakog bolesnika sa anginom pectoris je individualno. Važno je sprečiti razvoj ishemije i nekroze, smanjiti potrebe miokarda za kiseonikom, povećati koronarni protok i iskorisćenost kiseonika u miokardu. Lek treba da stabilizuje ćelijsku membranu, spreči nastanak tromboze i tromboembolijskih komplikacija. Adekvatna terapija uklanjanja bol i povisi toleranciju na napor.

Bolesnici sa nestabilnom anginom pectoris su bili hospitalizovani u koronarnoj jedinici, a nakon izlaska iz bolnice kontrolisani i lečeni u kardiološkoj ambulanti, kao i bolesnici sa stabilnom anginom pectoris.

Svi naši bolesnici su upotrebljavali nitrate produženog delovanja (gliceriltrinitrat, izosorbiddinitrat, izosorbidmononitrat, pentranitrol). Nitro jedinjenja spadaju u venozne vazodila-

tatore, te smanjuju pritisak punjenja leve komore, a preko arteriolarne vazodilatacije poboljšavaju koronarni protok. Za kupiranje anginoznog bola od značaja je sublingvalna primena nitroglicerina.

U kombinaciji sa nitratima upotrebljavali smo antagoniste kalcijuma. Oni spadaju u arteriolarne vazodilatatore, redukuju otpor izbacivanju krvi iz leve komore (»naknadno« opterećenje), što izaziva pad perifernog otpora. Takođe smanjuju agregaciju trombocita. Poznato je da verapamil usporava atrioventrikularno provođenje, te smo ga primenjivali u lečenju angine pectoris sa smetnjama srčanog ritma na nivou pretkomora. Nifedipin i diltiazem su pogodni u lečenju nestabilne angine pectoris, jer pored vazodilatatornog delovanja na krvni sud otklanjaju i koronarni spazam.

Blokatore beta receptora smo davali u kombinaciji sa nitratima produženog delovanja kod mlađih osoba, gde je postojala povišena adrenergička aktivnost. U nestabilnoj angini pectoris povoljan efekat smo imali kombinacijom nitrata, antagonista kalcijuma (nifedipin) i jednog od kardioselektivnih blokatora beta receptora (atenolol, metoprolol). Poznato je da neselektivni beta blokator zbog istovremene blokade beta-2 receptora gubi efekat vazodilatatornog delovanja.

Antiagregacionu terapiju (acetilsalicilnu kiselinu) smo davali u nestabilnom obliku angine pectoris, u postinfarktnoj angini pectoris, angini pectoris udruženoj sa dijabetesom, gojaznošću i hiperlipoproteinemijom, kao i kod starijih osoba zbog opasnosti od nastanka infarkta miokarda. Acetilsalicilna kiselina sprečava agregaciju trombocita preko inhibicije biosinteze tromboksana, a bez istovremene inhibicije biosinteze prostaciklina.

U slučaju neuspešne medikamentne terapije, dolazi u obzir hirurška intervencija revaskularizacije miokarda, nakon procene stanja koronarnih arterija pomoću selektivne koronarografije.

Rezultati ispitivanja

Analizirali smo grupu od 45 bolesnika sa anginom pectoris. Sa stabilnom anginom pectoris je bilo 17 muškaraca i 10 žena (60% od ukupno ispitanih), a sa nestabilnom anginom pectoris 11 muškaraca i 7 žena (40%). Najviše je bilo u dobnoj grupi od 51 do 60 godina (47%), a najmanje od 31 do 40 godine (4%), što je prikazano na tabeli 1.

Posebno smo proučavali faktore rizika, što je prikazano na tabeli 2. Najčešće zastupljeni

Tabela 1

Godine starosti	Stabilna angina pectoris		Nestabilna angina pectoris		Ukupno	%
	M	Ž	M	Ž		
31—40	—	—	1	1	2	4
41—50	3	—	1	—	4	9
51—60	5	7	4	5	21	47
61—70	5	1	3	1	12	27
71—80	4	2	—	—	6	31
Ukupno	17	10	11	7	45	100

Tabela 2

Faktori rizika	Faktori rizika				Ukupno
	Stabilna angina pectoris		Nestabilna angina pectoris		
	M	Ž	M	Ž	
Hipertrigliceridemija	5	4	5	4	18
Hipertenzija	3	5	3	4	15
Pušenje	4	3	2	2	12
Hiperholesterolemija	2	3	4	2	11
Šećerna bolest	4	1	3	3	11
Psihički stres	2	2	3	3	10
Porodična anamneza	—	3	2	1	6
Gojaznost	—	2	3	1	6

Tabela 3

Udruženost pojedinih faktora rizika						
Broj faktora rizika	Stabilna angina pectoris		Nestabilna angina pectoris		Ukupno	%
	M	ž	M	ž		
Jedan	3	1	3	—	7	18
Dva	4	5	3	3	15	40
Tri	3	4	4	2	13	34
Četiri	—	—	1	1	2	5
Pet	—	—	—	1	1	3
Ukupno	10	10	11	7	38	100

Tabela 4

EKG promene u mirovanju					
EKG promene u miru	Stabilna angina pectoris		Nestabilna angina pectoris		Ukupno
	M	Ž	M	2	
Depresija ST segmenta	5	3	2	2	12
Postinfarktni ožiljak miokarda	4	1	1	2	8
Blok leve grane	—	5	3	—	8
Subendokardijalna leziја i ishemija	4	—	—	3	7
Znači subendokardijalne lezije i sistolnog opte- rećenja leve komore	3	1	2	—	6
Aplativni T talasi	1	—	1	—	2
Ishemični T talasi	—	—	1	—	1
VES (pojedinačne) uz smetnje u repolarizaciji komornog miokarda	—	—	1	—	1
Ukupno	17	10	11	7	45

faktori rizika su bili: hipertrigliceridemija (18 bolesnika), hipertenzija (15), pušenje (12), itd. Dužina trajanja arterijske hipertenzije je bila u proseku 5 godina, a šećerne bolesti 7 godina. Pre nastanka bolesti većina bolesnika je pušila oko 10 godina, kutiju do dve cigareta dnevno.

Udruženost pojedinih faktora rizika je prikazana na tabeli 3. Najveći broj bolesnika je imao dva faktora rizika, zatim tri, a samo jedna bolesnica sa nestabilnom anginom pectoris je imala pet faktora rizika.

Kod sedam bolesnika sa stabilnom anginom pectoris nismo evidentirali faktore rizika.

EKG promene u mirovanju su prikazane na tabeli 4.

Najčešće promene u elektrokardiogramu u mirovanju su bile promene ST segmenta u vidu signifikantne depresije. Blok leve grane je nađen u 8 bolesnika koji su imali i povišen krvni pritisak, dok je ožiljak miokarda verifikovan u 8 bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris i podacima o ranije prebolelom infarktu miokarda.

Test opterećenja je urađen kod 9 bolesnika na pokretno traci, prema protokolu po Brus-u. EKG promene pri naporu su prikazane na tabeli 5.

Na tabeli 6 su prikazane promene na koronarnim arterijama kod 7 naših bolesnika kod kojih je urađena selektivna koronarografija sa levom ventrikulografijom na Institutu za KVB u Sremskoj Kamenici. Od 7 bolesnika podvrgnutih koronarografiji, troje je ranije prebolelo infarkt miokarda. Najčešće promene su bile na RIA, ACD i RCX. Kod bolesnice pod rednim brojem 2 nađene su difuzne promene aterosklerotične prirode koje zahvataju sve glavne grane koronarnog sistema, do periferije. Kod dva bolesnika je urađena hirurška intervencija (a-ortokoronarni by-pass), jedan bolesnik se priprema za operativni zahvat, jednom bolesniku je preporučena redukcija dijeta i zatim upućivanje na hiruršku intervenciju. Dvojici bolesnika je preporučena medikamentom terapija i kontrolna koronarografija nakon tri meseca, dok je bolesnici pod rednim brojem 2 preporučena samo medikamentna terapija.

Za svakog našeg bolesnika je vođen protokol lečenja. Bolesnici su lečeni nitratima, blokatorima beta receptora (kardioselektivnim), antagonistima kalcijuma, antiagregacionom terapijom i kombinacijom ovih lekova, što je prikazano na tabeli 7.

Tabela 5

EKG promene pri naporu

Br.	Postignut rad (Watt/min)	Depresija ST segmenta		Subjektivni razlozi za prekid testa
		EKG pre testa opterećenja	EKG pri zaustavljanju	
1.	128	1 mm	veća od 1,5 mm	u 7 min. III programa, anginoza bol i zamor
2.	28	0,5 mm	2 mm	u 2 min. I programa, zamor, gušenje, anginozna bol
3.	128	bez depresije ST segmenta, poj. VES	2 mm učestalije VES	u 8 min. III programa, anginozna bol
4.	163	1 mm	veća od 1,5 mm	u 5 min. II programa, anginozna bol
5.	106	1 mm	veća od 1,5 mm	u 6 min. II programa, anginozna bol
6.	125	bez depresije ST segmenta, T talasi aplatirani	3 mm	u 6 min. II programa, anginozna bol
7.	100	1 mm	veća od 1,5 mm	u 6 min. II programa, anginozna bol
8.	163	1 mm	veća od 2 mm	u 7 min. III programa, gušenje i zamor
9.	163	Veća od 1 mm	veća od 1,5 mm	u 8 min. III programa, anginozna bol

Tabela 6

Nalaz koronarografije

Br.	RIA	ACD	RCX
1.	Sužena do 60% po odvajanju I septalne, do 80% po odvajanju II septalne	okludirana u proks. segmentu, a pre račve ACD do 60%	bez promene, a II marginalna sužena na samom odstupu
2.	sužena na dužem segmentu a DI izrazito tankog lumena	subtotalna stenoza čitavog stabla	izrazito tankog lumena
3.	sužena do 50% na samom odstupu	bez promena	stenozna do 50% u proks. segmentu
4.	sa više lakih stenozna, a posle DI signifikantnom stenozom	sa aneurizmatičnim promenama, lokalizovanim proksimalno i 80% stenozom	stenozna 90%
5.	sužena u početnom delu 30 do 40% u dužem segmentu, a ispod odvajanja I septalne 50%	tesno sužena u srednjem delu	bez promena
6.	u srednjem delu tesno sužena do 30%, a DI izmenjena u proks. delu	bez promena	sužena ispod odvajanja I marginalne
7.	sužena posle SI 70%, a DI sužena 90%	stenozna do 75%	bez promena

Tabela 7

Terapijski pristup

Medikamentna terapija	Stabilna angina pectoris		Nestabilna angina pectoris		Ukupno	%
	M	Ž	M	Ž		
Nitrati + antagonisti kalcijuma (nifedipin, verapamil)	5	5	1	2	13	31
Nitrati + antagonisti kalcijuma + antiagregaciona terapija	3	2	3	2	10	22
Nitrati + antiagregaciona terapija	3	2	3	—	8	17
Nitrati + antagonisti kalcijuma (nifedipin) + blokatori beta receptora (kardioselek.)	3	1	1	1	6	13
Nitrati + blokatori beta receptora	3	—	2	1	6	13
Nitrati + antagonisti kalcijuma (nifedipin) + blokatori beta receptora (kardioselektivni) + antiagregaciona terapija	—	—	1	1	2	4
Ukupno	17	10	11	7	45	100

Diskusija

Ispitali smo 45 bolesnika sa anginom pectoris, stabilnog i nestabilnog oblika. Naša zapažanja pokazuju da je najviše bolesnika bilo sa hipertrigliceridemijom (18), hipertenzijom (15), i pušenjem (12).

Maseri i sar. (4) navode sledeću zastupljenost faktora rizika od koronarne bolesti: porodična anamneza (63%), šećerna bolest (27%), hipertenzija (17%) i pušenje (92%). Ista grupa autora je konstatovala u Prinzmetalovoj varijantnoj angini pectoris, pored ST segment-elevacije i ST segment-depresiju, kao i abnormalnosti T talasa.

Fuchs i sar. (5) su našli da je nestabilna angina pectoris najčešće udružena sa deprekijom ST segmenta kada postoji aterosklerotično obolenje koronarnih arterija.

Naša zapažanja pokazuju da su žene zastupljene u mlađem životnom dobu u manjem broju od muškaraca, što se može protumačiti zaštitnom ulogom estrogena koji utiču na povećanje lipoproteina velike gustine (6).

Prema Najdanoviću i sar. (7), faktori rizika kod koronarne bolesti su bili: povišen krvni pritisak (55%), gojaznost (59%), šećerna bolest (15,5%), pušenje (41%).

Vitić sa sar. (8) nalazi da je najveći broj bolesnika sa koronarnom bolešću imao dva faktora rizika, zatim tri, dok je jedan bolesnik bio bez faktora rizika. U našim ispitivanjima najveći broj bolesnika je imao dva faktora rizika, zatim tri, dok je jedna bolesnica sa nestabilnom anginom pectoris imala pet faktora rizika.

Prema Huberu i sar. (9), pušenje signifikantno povećava koronarnu bolest u mlađih osoba.

Bol je bio prisutan kod svih naših bolesnika, lokalizovan retrosternalno. U stabilnoj angini pectoris je bol bio vezan za napor, medikamentna terapija u najvećem broju slučajeva uspešna. U nestabilnoj angini pectoris bolovi su bili učestaliji, jačeg intenziteta, dužeg trajanja, javljali su se i u toku noći i nisu se smirivali na nitroglicerinu.

Jonasson i sar. (10) su našli da je bol rastao do prekida testa opterećenja kod svih bolesnika sa abnormalnim koronarogramom, kao i kod 12 bolesnika, od ukupno 17 ispitanih, sa normalnim koronarogramom. U grupi bolesnika sa abnormalnim koronarogramom depresije ST segmenta je bila češća u odnosu na pojavu bifaznih T talasa.

Koiwaya i sar. (11) su došli do istih zaključaka u okviru svojih ispitivanja.

Elektrokardiogram u mirovanju i naporu je od velikog značaja u dijagnozi angine pectoris, a najvažnije su promene u repolarizaciji komornog miokarda u vidu signifikantne depresije ST segmenta, inverzije T talasa, prolaznih aritmija, gubitka R zubca, a bez pojave Q zubca koji je karakterističan za infarkt miokarda.

Parodi i sar. (12) su vršili komparaciju propranolola i verapamila kod bolesnika sa anginom pectoris, a rezultati su ukazali da je došlo do smanjenja anginoznih tegoba i potrebe za nitroglicerinom.

Frisman i sar. (13) su vršili komparaciju istih lekova i nisu dobili signifikantnu razliku u dejstvu oba leka na učestalost anginoznih tegoba i potrebe nitroglicerina, jedino je bloka tor beta receptor a imao bolji efekat na krvni pritisak, frekvenciju srca i redukciju renina.

Packer i sar. (14) su uspešno tretirali verapamilom anginu pectoris sa pretkomorskim poremećajem srčanog ritma.

Mi smo u lečenju naših bolesnika upotrebljavali nitrate produženog delovanja, blokatore beta receptora, antagonist kalcijuma ili kombinaciju ovih lekova.

Naša zapažanja pokazuju da dobro uzeta anamneza, detaljan klinički pregled, elektrokardiogram u mirovanju i naporu daju uvid u koronarnu rezervu i utiču na zauzimanje stava u vezi lečenja — medikamenta ili upućivanja na selektivnu koronarografiju radi hirurške intervencije. U zdravstvenim centrima gde postoji mogućnost ehokardiografske dijagnostike od posebnog je značaja stres ehokardiografija sa dipiridamolom, koja ukazuje na akinetska i diskinetska područja miokarda i procenjuje pokretljivost zida leve komore.

Zaključak

Ispitali smo 45 bolesnika sa anginom pectoris. Utvrdili smo da je od ukupnog broja bolesnika sa stabilnom anginom pectoris bilo 17 muškaraca i 10 žena (60% od ukupno ispitanih), a sa nestabilnom anginom pectoris 11 muškaraca i 7 žena (40%).

Kroz analizu dobij enih rezultata želeli smo da damo svoj doprinos boljem sagledavanju ovog problema, koji je posebno važan u ovom kraju, gde postoji znatan broj bolesnika sa hipertenzijom, dijabetesom i gojaznošću.

Na osnovu podataka dobijenih u toku ispitivanja, došli smo do sledećih rezultata:

— Osobe muškog pola češće obolevaju od osoba ženskog pola.

— Oboljenje nastaje najčešće u periodu od 51 do 60 godine, ali se javlja kako kod osoba starije životne dobi, tako i kod mlađih

— Žene obolevaju češće u kasnijem životnom dobu u odnosu na osobe muškog pola. Dokazano je da žene imaju veći nivo lipoproteina velike gustine (HDL) u fertilnom periodu, (velik uticaj estrogena).

— Naši podaci ukazuju da su najčešće zastupljeni faktori rizika: hipertrigliceridemija, hipertenzija, pušenje, a slede hiperholesterolemija, šećerna bolest, psihički stres i na kraju porodična anamneza.

— Najviše bolesnika je bilo sa dva faktora rizika, zatim tri, a samo jedna bolesnica je imala pet faktora rizika.

— Konstatovali smo da ukoliko postoji više faktora rizika, bolest ide sa težom kliničkom slikom.

— Zapazili smo da je blok leve grane čest u bolesnika sa anginom pectoris i hipertenzijom.

— Povoljne efekte lečenja smo imali konzervativnom terapijom: nitratima, antagonistima kalcijuma, blokatorima beta receptora, a u nestabilnoj angini petkoris kombinacijom ovih lekova.

— Kada je postojala povišena adrenergička aktivnost praćena povišenim krvnim pritiskom, povoljan efekat lečenja smo imali kombinovanom medikamentnom terapijom jednog od nitrata produženog delovanja, uz dodatak kalcijuma (nifedipin) i blokatora beta receptora (kardioselektornog).

— Kod dva naša bolesnika postignut je povoljan efekat lečenja pomoću revaskularizacije miokarda (aortokoronarni by-pass), dok je kod jedne bolesnice postignut povoljan terapijski efekat pomoću implantacije trajnog elektrostimulatora, pošto je osim anginoznih tegoba imala krize svesti i bradiaritmiju u elektrokardiogramu.

Detaljno uzeta anamneza, detaljan klinički pregled, elektrokardiogram u mirovanju i pri naporu su od bitnog značaja u postavljanju dijagnoze u uslovima dispanzerskog rada. Kao pomoćne metode, od značaja su rendgenska i laboratorijska dijagnostika.

Test opterećenja daje uvid u funkcionalno stanje kardiovaskularnog aparata i koronarne rezerve, te omogućuje postavljanje dijagnoze, adekvatniji terapijski pristup, kao i donošenje odluke o upućivanju na selektivnu koronarografiju. Metoda je jednostavna i jedina, ako nismo u mogućnosti da testiramo koronarnu rezervu i drugim metodama, kao što su stres

ehokardiografija ili 201 TI scintigrafija pod opterećenjem.

LITERATURA

1. World Health Organization, Task Force on Standardization of Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Ischemic Heart Disease. Report of Joint International Society and Federation of Cardiology. *Circulation*, 1979, 59: 648.
2. Maseri A. Pathogenetic mechanism of angina pectoris: expanding views, *Br. Heart J.* 1980, 43:648.
3. Gorlin R. Role of coronary vasospasm in the pathogenesis of myocardial ischemia and angina pectoris. *Am. Heart J.* 1982, Vol.:598.
4. Maseri A, Severi M, De Nes M, L'Abbate A, Chierchia S, Marzilli M, Balestra A, Parodi O, Blagini A, Distanti A. »Variant angina«: One aspect of continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia and angina pectoris. *Am. J. Card.* 1975, 42:1019.
5. Fuchs R, Becker L. Pathogenesis of angina pectoris, *Arch. Intern. Med.* 1982, 142:1685.
6. Slack L, Nobel N, Meada T, North W. Lipid and Hpoprotein concentrations in 1064 men and women in working populations in north west London. *Brit. Med. J.* 1977, 2:353.
7. Najdanović N, Conić Z, Gavrilović Đ, Ivanković D, Zdravković M, Dojčinova A. Odnos fizičke aktivnosti i koronarne bolesti — Fizička aktivnost u kardiovaskularnim bolestima. Zavod za reumatičke i srčane bolesti, »Niska Banja«, 1975, 275.
8. Vitić B, Trifunović S, Đurišić Z, Pejić P, Bene D, Vuk F, Vindiš-Ješić M, Vemić R. Kliničko-koronarografska korelacija u bolesnika sa koronarnom ishemičnom bolešću — Urgentna kardiologija. Zbornik radova, IV Simpozijum iz kardiovaskularne medicine, Sremska Kamenica, 1981, 172.
9. Hubert H, Holford Th, Kannel W. Clinical characteristics and cigarette smoking in relation to prognosis of angina pectoris in Framingham. *Am. J. Epidemiol.* 1982, 115:231.
10. Jonasson R, Landou Ch, Ornius E. Exercise electrocardiogram in patients with normal and abnormal coronary arteriogram. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1980, 40:775.
11. Kowaya Y, Torii S, Takeshita A, Nakagaki O, Nakamura M. Postinfarction Angina Caused by Coronary Arterial Spasm. *Circulation*, 1983, 65:275.
12. Parodi O, Simonetti I, L'Abbate A, Maseri A. Verapamil versus propranolol for angina at rest. *Am. J. Cardiol.* 1987, 59:43.
13. Frisman W, Klein N, Klein Ph, Strom Ph, Strom J, Tawil R, Pollack S, Sonnerblick E. Comparison of oral propranolol and verapamil. *Am. J. Cardiol.* 1982, 50:60.
14. Packer N, Frisman W. Verapamil therapy for stable and unstable angina pectoris. Calcium antagonists in perspective. *Am. J. Cardiol.* 1982, 50:1.
15. Ellestedt MH. Stress Testing. Principles and practice. Publ. F.A. Davis Company, Philadelphia, 1976.

Rad je primljen 30. 07. 1993. god.

UPUTSTVO SARADNICIMA

TEHNIČKA UPUTSTVA

HARTIJA: Treba da bude pisača, da bi se mogle mastilom ispravljati greške pri lektorisanju i davati tehnička uputstva za štampariju u pogledu slaganja. Na nekvalitetnoj hartiji se mastilo razliva.

KUCANJE: Kucati na mašini čija su slova čista i pantljika ispravna (čitava i ne stara). Kucati s dvostrukim proredom i s margom po dva cm levo i desno, takođe zbog tehničkih uputstava štampariji. Poslati dva primerka, original i prvu kopiju. Na jednoj strani ne treba da bude više od 25 redova kucanog teksta.

PRIOLOGE: Fotose, crteže, grafikone (koji se kUširaju, može biti najviše 5 — preko 5 ide na teret autora) ne treba lepiti na hartiji gde je kucan tekst rada, nego u tekstu samo naznačiti gde treba da dođe taj prilog, na primer: ... »Postoji veći broj modela modifikacija sonde« (slika 1). Priloge treba staviti u poseban koverat, a na pozadini priloga napisati mastilom prezime autora i skraćeni naslov rada; takođe, treba na poledini strelicom naznačiti položaj priloga, ukoliko se to iz samog priloga ne vidi (ovo naročito kod histoloških i patoanatomskih snimaka), kao i redosled priloga, posebno za svaku vrstu priloga: slika 1, crtež 1, grafikon 1 itd. Tabele kucati na određenom mestu u tekstu; tabele ne davati u foto-obliku, jer se one neće kliširati, a za slog su neupotrebljive. Tabele tako sačiniti da budu za jedan stubac, zbog lakšeg preloma. Isto tako treba izbegavati i velike priloge koji će se kliširati. Sve priloge koji će se kliširati dati u crno-beloj tehnici, a posebno obratiti pažnju na to da snimci (ako se radi o fotosima) budu oštri, a crteži, grafikoni i sheme čitko izvučeni tušem. Ako prilozi predstavljaju fotose pacijenta, treba se pridržavati ovih pravila: ako je na fotosu ime pacijenta, treba ga precrtati tušem; ako je fotos lica, treba preko očiju prevući crtu tušem; ako se radi o okulističkom slučaju, onda treba izbeći ostale delove lica, kako bi pacijent ostao neprepoznatljiv.

KOMPOZICIJA RADOVA

1. Ustanova iz koje dolazi rad kuca se verzalom, u blok ulevo.
2. Naslov se kuca na sredini, verzalom. Prvo se kuca naslov na srpskohrvatskom, ispod njega naslov na engleskom. Naslov ne sme imati skraćenicu (na primer, ATD).
3. Imena autora pišu se punim imenom i prezimenom, ali bez titula i kucaju se u blok udesno.
4. Tekst Sažetka i Summary-a prvo na srpskohrvatskom jeziku, bez abzaca (samo na početku). Najviše jedna strana na istoj strani gde je kucan naslov. Na kraju strane treba otkucati ključne reci (na primer, epidemiologija tuberkuloze). Na drugoj strani treba otkucati tekst Summary-a, pa takođe na toj strani na kraju

Key words (isti primer: tuberculosis, epydemiology). To znači da tekst rada počinje sa 3. stranom.

5. Na kraju te treće strane treba dati adresu autora (ako ih je više, onda odabrati jednog), s punim imenom i prezimenom, ovog puta sa punom akademskom titulom.

6. Na početku treba dati kratki uvod, u kome se iznosi razlog ili povod zašto je izabrana ta tema.

7. Materijal i metodi rada je druga tema koju takođe treba kratko izneti.

8. Rezultati je deo na koji treba obratiti posebnu pažnju. U tom delu treba dati srž rada i on, prema tome, ima dominantan značaj, te zauzima najveći prostor. No, u tom delu ne treba se pozivati na tuđe radove, osim naravno, kod opšteg pregleda, jer je to tu glavna tema.

9. Diskusija treba da zauzme mnogo kraći prostor. Pozivajući se na tuđe radove, treba samo označiti redni broj iz literature, a redni broj treba da označava redosled pominjanja (1, 2 itd.) u zagradi.

10. Zaključak treba da bude kratak i da sadrži samo najhitnije stvari, jer će sažetak biti na jednoj strani i on će dati mogućnosti da se nešto više kaže.

11. Literatura (bibliografija) se navodi prema redosledu navođenja u radu. Radove pisati prema VANKUVERSKIM PRAVILIMA. Citiranje rada iz časopisa: Prezime i početna slova autora, razdvojena samo zarezom. Posle poslednjeg autora sledi tačka, razmak, pun naslov članka, skraćeni naziv časopisa (prema Index Medicus-u), godina, volumen, prva i zadnja stranica navedenog članka. Primer: Gribbin HR, Gardiner IT, Heinz GJ jr, Gibson GJ, Pride NB. Role of impaired inspiratory muscle function in limiting the ventilatory response to carbon dioxide in chronic airflow obstruction. Clin. Sci; 1983; 64:487—485. Knjige se navode na sledeći način: Prezime i početno slovo autora, naziv knjige, redni broj izdanja, mesto izdanja, izdavač, godina i broj stranice (pp). Primer za knjigu: Petro W, Netzer N. Schlafapnoe Screening II ed., München, Dusti, 1991, pp 22—9. Poglavlja ili radovi iz Zbornika ili knjiga sa mnogo autora: Prezime i početno slovo imena urednika (ako ga ima) sledi iza naslova poglavlja ili rada, navedenog na uobičajeni, napred navedeni način, s tim da se ispred stavi In: odnosno U:, a iza (Edt — Edts), zatim puni naziv knjige — zbornika. Ako se radi o knjizi završava se kao obično stranom (pp) a kod Zbornika se navodi mesto i vreme održavanja kongresa — sastanka. Primer: Daves GS. Transition to extrauterine life. In: Respiratory Adaptation, Oliver TK (Edt.) US Public Health Service Publication 1432, Washington DC, 1988, pp 1158 6. Primer: Ulmer WT. Akute respiratorische Insuffizien bei obstruktiven Syndrom. U: Symposium o akutnoj respiratornoj insuficijenciji hroničnih plućnih bolesnika. Tabori Đ, čonMć B, Lazić D. (Edts.), Sremska Kamenica, 1—3 aprila 1971. pp. 19—24.

12. Rubrike

- | | |
|------------------------------|------------------------------------|
| 1. Van rubrike | 6. Aktuelni problemi |
| 2. Originalni radovi | 7. Osvrti |
| 3. Opšti pregled | 8. In Memoriam |
| 4. Terapija | 9. Vesti |
| 5. Prikaz slučajeva | 10. Izveštaj sa kongresa, sastanka |
| 11. Prikazi knjiga i članaka | |

**KORTIKOSTEROIDI ZA INHALIRANJE SU U GRUPI NAJVAŽNIJIH LEKOVA
U LEČENJU ASTME**

Beklometazon diopropionat za inhaliranje je glukokortikoid sa dokazanim jakim antiinflamatornim dejstvom u plućima bez sistemskih nuspojava koje daju kortikosteroidi primenjeni per os.

BECOTIDE inhaler

50 μ g u jednoj dozi

**ZA BOLESNIKE SA ASTMOM
KOJIMA SU DOVOLJNE DNEVNE
DOZE DO 800 μ g**

DOZIRANJE:

Odrasli: 4 inhalacije (200 μ g) dva puta dnevno

Deca: 1 do 2 inhalacije (50—100 μ g) 2—4 puta dnevno

BECLOFORTE inhaler

250 μ g u jednoj dozi

**ZA BOLESNIKE SA ASTMOM
KOJIMA SU POTREBNE VISOKE
DOZE OD 800 DO 1000 μ g**

DOZIRANJE:

Samo odrasli: 2 inhalacije (500 μ g) dva puta dnevno
ili 1 inhalacija (250 μ g) 4 puta dnevno

Doza se može povsiti na 2 inhalacije 3—4 puta dnevno

**BOLESNICI KOJI SU LEČENI SA BETOCIDE MOGU DA SE DIREKTNO
PREVEDU NA TERAPIJU SA BECLOFORTE**

KONTRAINDIKACIJE:

Preosetljivost, trudnoća i laktacija

NUSPOJAVE:

Retko se sreće kandidijaza usta i ždrela, koja uz odgovarajuću lokalnu terapiju prolazi bez prekidanja terapije. Kod nekih bolesnika se javlja iritacija usta koja se može sprečiti ispiranjem usta vodom posle inhaliranja leka

**GLAXO EXPORT LIMITED,
Predstavništvo Beograd, Puškinova 7
Tel.: 011/648-198**

