

YU ISSN 0350-6843

UDK 616.24

PNEUMON

R a n i j i n a z i v :

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

F o r m e r T i t l e :

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

VOLUMEN : 32

VOLUME : 32

BROJ:

NUMBER:

1-2

**JANUAR —
SEPTEMBAR**

**JANUARY —
SEPTEMBER**

1994.

PNEUMON, 1994; 32 (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:

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

REDAKCIJSKI ODBOR:

EDITORIAL BOARD:

DRAGIŠA ATANACKOVIĆ (Sremska Kamenica), VLADIMIR BALTIC (Sremska Kamenica), VESNA BOŠNJAK-PETROVIC (Beograd), TOMISLAV ĐOKIĆ (Priština), DRAGAN ĐORĐEVIĆ (Niš), OLGA ĐURIC (Beograd), BRANISLAV ĐURIC (Sremska Kamenica), JOŽEF HANČKO (Sremska Kamenica), SVETOZAR KORDIĆ (Zrenjanin), VIDOJE KULIC (Sombor), BORISLAVA LOVODIĆ-SIVČEV (Sremska Kamenica), MIOMIR MAKSIMOVIC (Nikšić), STAVRE NOLCEV (Skopje), MIROSLAVA PETROVIC (Sremska Kamenica), DUŠAN POPOVAC (Beograd), BILJANA PRAŽIĆ (Sremska Kamenica), NINOSLAV RADOVANOVIC (Sremska Kamenica), LJUBOMIR STEFANOVIĆ (Sremska Kamenica), DOBRIVOJE ZEČEVIĆ (Sremska Kamenica), TAMARA ŽIKIĆ (Sremska Kamenica)

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

SADRŽAJ — CONTENTS

i-z

REČ UREDNIŠTVA — EDITORIAL NOTE

38. Godišnji sastanak Pneumoftiziologa Vojvodine (Seminar o bronhijalnoj astmi — The 38. Annual Meeting of the Pneumophthysiologic Section of Vojvodina (Seminar on Bronchial Asthma) — — — — —	5
Slobodan Pavlović: Bronhijalna astma u svetu i kod nas — Bronchial Asthma Wordl-Wide and in Yugoslavia — — — — —	7
Dorđe Tabori: Etiopatogeneza bronhijalne astme — Bronchial Asthma: Aetiopathogenesis — — — — —	9
Branislav Đurić: Imuno-inflamatorni mehanizam stvaranja, održavanja i razaranja epitelioidnih granuloma—Immuno-Inflammatory Mechanisms of Epithelioid Granulomas Ariseing, Maintance and Destruction — — — — —	17
Ružica Beljanski-čonkić, Vesna Kuruc: Uloga autonomnog nervnog sistema i neurotransmitera u bronhijalnoj astmi — Role of the Autonomic Nervous System and of Neurotransmitters in Bronchial Asthma — — — — —	21
Slavica Obradović-Andelić: Mukocilijarni klirens u astmatičnih bolesnika — Mucociliary Clearance in Patients with Asthma — — — — —	27
Živka Eri: Morfologija bronhijalne astme — Morphology of Bronchial Asthma — — — — —	31
Vjenčeslava Todić, Božidar Andelić: Funkciona dijagnostika bronhijalne astme — Lung Function Tests in the Diagnosis of Bronchial Asthma — — — — —	33
Božidar Andelić, Slavica Obradović-Andelić, Vjenčeslava Todić: Bronhijalna hiperreaktibilnost u astmi — Bronchial Hyperreactivity in Asthma — — — — —	37
Nevena Sečen, Tamara Žikić, Branislav Đurić, Branislav Perin: Bronhioalveolar Lavage in Asthma — — — — —	39
Tamara Žikić: Klinička slika i klasifikacija astme — Clincial and Classification of Asthma — — — — —	43
Miroslava Petrović, Mirna Đurić: Principi lečenja bronhijalne astme — Principles of bronchial asthma management — — — — —	47
Ružica Beljanski-čonkić: Bihevioralna terapija kod bolesnika s astmom — Bihaveoral Therapy in Asthmatic Patinents — — — — —	51
Slobodanka Petrović, Bratislava Bjelica-Rodić, Radmila Ljuština: Osobitosti astme kod dece — Characteristics of Asthma in Childhood — — — — —	55
Spomenka Čučak: Farmakoterapija bronhijalne astme — Pharmacotherapy of Asthma — — — — —	59
Dragana Males: Novo u Boehringeru za lečenje astme — Latest News from Boehringer Ingelheim, Concerning the Asthma Therapy) — — — — —	63
Vesna Oštrić-Kosjerina: Astma kroz istoriju medicine — Asthma in the Course History of the Medicine — — — — —	67

VAN RUBRIKE —		
(Uvodnik — Editorial)		
Dragiša Atanacković: Bronhijalna cirkulacija i insuficijencija srca — Bronchial circulation and heart failure — — — — — — — — — —		69
ORIGINALNI RADOVI — ORIGINAL WORKS		
Branislav Perin, Gordana Balaban, Tamara Žikić, Vukašin Čanak, Nevena Sečen, Milan Antić: Kateter biopsija u dijagnostici perifernog karcinoma bronha — Catheter Biopsy in Peripheral Lung Cancer Diagnosis — — — — — — —		71
Zdravko Kosjerina, Vesna Oštrić-Kosjerina: Histologija sarkoidoze u struktura bronha — Histology of Sarcoidosis in Bronchial Tissues — — — — —		81
Vukašin Čanak, Tamara Žikić, Gordana Balaban, Branislav Perin: Značaj dezopstrukcije bronhijalnog stabla u tretmanu poststenotičnih pneumonitisa kod karcinoma bronha — The importance of removing a bronchial tree obstruction in the treatment of poststenotic pneumonitis of the lung cancer localized in large airways — — — — — — — — — —		85
Olga Najić, Željko Dobrić: Elektrokardiografske, radiološke i ehokardiografske karakteristike hipertenzivnih bolesnika — Electrocardiographic, Radiologic and Echocardiographic Changes in Patients with Arterial Hypertension — — —		89
Slavica Obradović-Andelić: Saharinski test — značaj i primena u dijagnostici mncocilijarnog klirensa kod hroničnih opstruktivnih bolesti pluća — Saccharine Test in the Diagnosis of Mucociliary Clearance in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases — — — — — — — — — — — — — — — —		97
PRIKAZI SLUČAJA — CASE REPORT		
Vesna Stanković, Marija Mitić-Milikić, Dobrovoje Miladinović, Ružica Milutinović, Miodrag Vukčević, Ljudmila Nagorni-Obradović: Srčana insuficijencija pod vidom plućne insuficijencije — Cardiac Failure masquerading as Pulmonary Insufficiency — — — — — — — — — — — — — — — —		101
OPŠTI PREGLED — GENERAL REVIEWS		
Svetlana Jovanović: Hidatidna bolest pluća — Hydatid Lung Disease — —		107
Biljana Zvezdin, žilka Eri: Pneumocistis karini pneumonija — Pneumocystis Carinii Pneumonia (Pneumocystosis) — — — — — — — — — — —		113
UPUTSTVO AUTORIMA — PREPARATION OF THE MANUSCRIPT — — — —		

XXXVIII GODIŠNJI SASTANAK PNEUMOFIZIOLOŠKE SEKCIJE
VOJVODINE

SEMINAR O BRONHIJALNOJ ASTMI

38-th ANNUAL MEETING OF PNEUMOPHYSIOLOGY SECTION
OF VOJVODINA

SEMINAR ON BRONCHIAL ASTHMA

»Pneumon« je od 1993. godine potomak i naslednik »Saopštenja Instituta za plućne bolesti, Sremska Kamenica« — časopisa za grudne bolesti i srodne oblasti. »Saopštenja« su izlazila tri decenije (1963—1993), tokom kojih su brojni autori iz cele tadašnje SFR Jugoslavije i iz inostranstva nastojali širiti medicinsku misao i znanja iz oblasti grudnih bolesti s posebnim ciljem posle diplomске edukacije naših lekara, kako specijalista, tako i onih zainteresovanih iz drugih oblasti, te lekara opšte prakse. »Pneumon«, u stvari 31. volumen »Saopštenja« u novom ruhu, nastoji da nastavi s publikacijama koje se bave pomenutim oblastima medicine, a s intencijama za iznalaženje što šireg kruga čitalaca i autora. Sticajem okolnosti, »Pneumon« je praktično jedini časopis u zemlji koji se, po našem znanju, specijalno bavi oboljenjima disajnih organa, pa i grudnog koša. Izlaženje »Pneumona« je bilo otežano promenama samog časopisa, finansijskim problemima i opšte poznatim događajima, koji su isto tako ometali redovno izlaženje i drugih medicinskih publikacija. Tokom 1994. godine izašao je prvi dvobroj 31. volumena za 1993. godište, a drugi dvobroj (3—4) je izašao u prvoj polovini 1995. godine. Sada nastojimo što brže postići redovni ritam izlaženja časopisa, u čemu očekujemo podršku i efikasnu pomoć naših saradnika, čitalaca, pa i mogućih »sponzora«. Mislamo, da je u situaciji otežanog pristupa medicinskoj literaturi informativno-edukativni zadatak »Pneumona« od osobitog značaja, a isto tako se ne može zanemariti stimulativni uticaj ovakvog časopisa za naučno-istraživački i stručni rad.

Since 1993, »Pneumon« has been a legal descendant and successor of the medical journal »Communications of the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis«, Sremska Kamenica — a periodical of chest diseases and related domains. »Communications« have been published for three decades (1963—1993), the period in the course of which authors from all over the former, »large« Yugoslavia contributed to the journal, striving to spread new ideas and medical knowledge from the field of chest diseases, aimed in particular at postgraduate education of our physicians, both specialists (including those from other branches of medicine, too) and general practitioners. »Pneumon«, that is the 31-st volume of »Communications« in new garments, is intended to continue publishing the articles dealing with matters from these fields of medicine, striving at the same time for as broad a circle of both the readers and the authors as possible. In present circumstances, »Pneumon« is practically a single, unique journal in the country of Yugoslavia specialized for respiratory organs and chest diseases. Regular publication of the journal was hindered by the changes of the journal itself, financial difficulties and well-known social and political events. Similar factors interfered with regular publication of some other medical journals, too. The first double-issue of the 31-st volume for the year 1993 was published in 1994, while the second one of the same volume was issued in the first half of 1995. We are now doing our best to achieve regular successive publication of our journal, expecting and asking for a support and effective help from our contributors, readers and potential sponsors. We are of the opinion that the informative-educational role of »Pneumon« is particularly important in these circumstances of hardly available medical literature, but neither is its stimulating effect for further scientific research and professional practice to be underestimated.

U jesen 1994. godine, 14. septembra, održan je 38. godišnji sastanak Pneumofiziološke sekcije Vojvodine. Program je bio zapravo jedan Seminar, posvećen bronhijalnoj astmi. Seminar je imao edukativni karakter. Imajući u vidu, da mnogi lekari, zainteresovani za astmu nisu imali prilike prisustvovati tom Seminaru, Urednički kolegijum je odlučio publikovati materijal ovog seminara u celini. Logično bi bilo da je to učinjeno u vidu suplementa, kako se to ranije dešavalo s materijalima sastanaka u ediciji »Saopštenja«. Imajući u vidu zakašnjenje u izlaženju »Pneumona«, smatramo da će ove teme, većinom preglednog karaktera, odvojene u posebnu grupu, biti pogodan sadržaj časopisa. Zbog toga je prvi deo ovog dvobroja posvećen SEMINARSKIM PREDAVANJIMA O BRONHIJALNOJ ASTMI, nakon kojeg sledi UVODNIK (EDITORIAL) za sam dvobroj. Ovaj UVODNIK iz pera našeg uglednog kardiologa profesora dr sci. Dragiše Atanackovića razmatra neke kardiološko-pulmološke relacije, a povodom članka dr Vesne Stanković i saradnika (Srčana insuficijencija pod vidom plućne insuficijencije), publikovanog u ovom dvobroju. Želja je Uredništva da nastavi s praksom publikacije Uvodnika, što će zavisiti od spremnosti naših eminentnih stručnjaka, da se posebno pozabave nekim problemom apropos nekog članka iz prethodnog ili tekućeg broja »Pneumona«.

Nakon uvodnika slede ostali članci po uobičajenom redosledu.

Uredništvo i ovom prilikom poziva sve potencijalne autore za učešće u »Pneumonu«. Zahvalni smo za sve vrste kvalitetnih radova, bilo da su originalni, naučni i stručni radovi, bilo opšti pregledi ili iz aktuelne problematike. Posebno bi bilo zanimljivo da imamo što više prikaza slučajeva (»case reports«) s kratkom teoretskom obradom problematike. Isto tako bi bili zahvalni za prikaze knjiga i referate iz medicinske literature.

U ime Uredništva, izražavam kolegijalne srdačne pozdrave.

Dorđe Tabori
Glavni urednik

In the autumn of 1994, on September 14, the 38-th Annual Meeting of Pneumophysiology Section of Vojvodina was held at the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica. The programme of the meeting was in fact a Seminar on bronchial asthma. It was of an educational kind. Having in mind that many doctors interested in asthma could not attend the Seminar, the Editorial Board of »Pneumon« has decided to publish the entire material from this meeting. It should have been most logically done in the form of a supplement, as it formerly used to be the practice with the material of a scientific meeting, in edition of »Communications«. But since there is a considerable delay in issuing, the papers reported on this occasion, mostly reviews, have been considered suitable to make the contents of a separate issue of »Pneumon«, as a grouped, unique entity. The first part of this double-issue of »Pneumon« deals therefore with SEMINAR PAPERS ON BRONCHIAL ASTHMA, followed by the editorial for this double-issue itself. This editorial written by our prominent cardiologist, professor Dragiša Atanacković, discusses some cardio-pulmologic relations apropos of the article by Vesna Stanković et al. entitled »Cardial Failure Masquarading as Pulmonary Insufficiency«, published in this issue, too. The Editorial Board wishes to maintain the practice of publishing editorials, but its realization largely depends upon the willingness of our eminent authors to pay their attention to a particular problem apropos of an article published in the current or the last issue of the journal.

The editorial is followed by other articles classified under the usual headings.

Taking the advantage of this opportunity, the Editorial Board asks all potential authors to contribute to »Pneumon«. Good papers of all types are welcome, no matter they are original scientific or professional papers, general reviews, case reports or the articles treating actual problems. Case reports with a short theoretic analysis of the problem are particularly welcome. We would also be very grateful for book reviews or reviews of the papers from medical literature.

On behalf of the Editorial Board of »Pneumon«, I express the kindest regards to You, dear Reader, and to You, dear Contributor.

Dorđe Tabori
Editor-in-Chief

BRONHIJALNA ASTMA U SVETU I KOD NAS

BRONCHIAL ASTHMA WORLD-WIDE AND IN YUGOSLAVIA

Slobodan Pavlović*

SAŽETAK

Bronhijalna astma je globalni zdravstveni problem u svetu. U proseku 3—5% populacije boluje od astme, a stopa smrtnosti iznosi od 1—3 na 100.000 stanovnika. Kliničko-epidemiološka istraživanja ove bolesti moraju biti usmerena prema celokupnom ekološkom sistemu, jer brojni egzogeni i endogeni faktori, imunološki mehanizmi i ušlo vi životne sredine su međusobno u interferenciji i utiču na razvoj bolesti. U sadašnjem sistemu praćenja bolesti formiranje Registra bronhijalne astme bi dalo kvalitativni pomak, koristan za svakodnevni rutinski rad.

Ključne reci: bronhijalna astma, epidemiologija.

SUMMARY

Bronchial asthma represents a global health problem in the world. On average, 3—5% of the population is affected by asthma and mortality rate is 1—3 per 100.000 inhabitants. Clinical epidemiology studies of the disease should be directed on the entire ecologic system, since there are numerous exogenous and endogenous factors, immunology mechanisms and environmental conditions in mutual interference that affect the development of the disease. In the present recording system, a significant improvement, beneficial for the routine every-day practice, would be achieved by starting a Bronchial Asthma Register.

Key words: bronchial asthma, epidemiology.

* Doc. dr sci. med. Slobodan Pavlović, Načelnik Odeljenja za tuberkulozu i epidemiologiju plućnih bolesti, Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici, docent Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Bronhijalna astma je globalni zdravstveni problem u svetu. O veličini tog problema govore i podaci Nacionalnog centra za statistiku SAD, po kojima u industrijski razvijenim zemljama ima 56 miliona obolelih od bronhijalne astme. Zbog toga se, u proseku, izgubi 62 miliona radnih dana godišnje, što samo u SAD uzrokuje štetu od 4,5 milijarde dolara.

Rasprostranjenost ovog oboljenja je velika u svim delovima sveta i značajnije razlike u procentu obolelog stanovništva, najverovatnije nisu posledica realnih uzroka, nego nastaju zbog različitog definisanja bronhijalne astme i nejednako kvalitetne i obuhvatne registracije.

Flenley izveštava da je u SAD obolelo 5,5% populacije, u Austriji 7,3%, Alžiru 4,6%, Južnoj Africi 3,2%, Novom Zelandu 4,2%. Znatno niži postotak obolelih je u severnoevropskim zemljama (Finska 1,8%, Norveška 13%), zatim u Indiji 0,2%, a u Papui — Novoj Gvineji svega 0,01%.

Broj obolelih od bronhijalne astme u svetu evidentno raste. To potvrđuju informacije iz SAD, gde Nacionalni Centar za zdravstvenu statistiku objavljuje da je broj pacijenata porastao sa 6.031.000 u 1976. godini (30,2%^{>00}), na 9.690.000 u 1986. godini (41,0%^{>00}).

Zbog astme, kao glavne dijagnoze, registrovano je 1990. godine 6.503.000 poseta lekara, a kao druge ili treće dijagnoze, 1.821.000. Dakle, bilo je preko 8 miliona poseta lekara zbog ovog oboljenja u jednoj godini. U istoj godini je zabeleženo 477.000 hospitalizacija, sa prosečnom dužinom lečenja od 4,8 dana. Potrošeno je ukupno 2.279.000 bolesničkih dana, a umrlo je 3.980 ljudi.

Dok su vrednosti mortaliteta bile niske, ovaj parametar nije bio od veće koristi u epidemiološkom praćenju bronhijalne astme. Prosečna stopa je iznosila 1–3‰ stanovnika u zapadnim zemljama. Sredinom šezdesetih godina, u V. Britaniji, Austriji i Novom Zelandu se mortalitet povećava za približno tri puta. Najpopularnija hipoteza za objašnjenje ove pojave je nekontrolisana upotreba bronhodilatatora u vidu aerosola pod pritiskom, odnosno /2-2 agonista, ali ova pretpostavka nikad nije potpuno potvrđena. Drugi razlog je neprepoznavanje težine astmatičnog napada od strane pacijenta i lekara i samim tim neblagovremena i neodgovarajuća terapija. Smanjenje smrtnosti koje je u kasnijim godinama nastupilo, posledica je povećane pažnje i opreznosti u ovakvim slučajevima.

Po Scars-u, stope mortaliteta, izražene na 100.000 stanovnika, u nekim zemljama izgledaju ovako:

Novi Zeland	3,53‰
Australija	0,97‰
Nemačka	0,93‰
Engleska i Vels	0,71‰
Kanada	0,41‰
SAD	0,30‰

Bronhijalna astma ima važan socijalno-medicinski značaj i kod nas. Prema godišnjim izveštajima dispanzera za plućne bolesti i Statističkog godišnjaka (1991), u Srbiji je registrovano ukupno 5.340 pacijenata u pneumoftiziološkoj službi, od toga 879 novootkrivenih. Broj poseta zbog astme u Službi opšte medicine je iznosio 50.496, a u Službi medicine rada 6.080. U Službi dečije zaštite bilo je 4.365, a u školskim dispanzerima 3.615 poseta.

Epidemiologija kao nauka ima za cilj da analizira učestalost javljanja i rasprostranjenost neke bolesti i sve relevantne činioce koji na to utiču. Razvoj bronhijalne astme je vezan za brojne egzogene i endogene faktore, imunološke karakteristike organizma i uslova životne sredine.

Svi ovi činioci se međusobno prepliću, delujući na različit način, u različito vreme i različitim intenzitetom. Drugim recima, epidemiološka ispitivanja moraju biti usmerena prema celokupnom ekološkom sistemu.

Saznanja o trenutnom stanju i trendu bronhijalne astme mogu se dobiti kliničko-epidemiološkim istraživanjima reprezentativnih segmenata populacije. Međutim, te studije su skupe i kompleksne u svom izvođenju, pa su takvi projekti i dalje retki, uprkos uverenju da su najadekvatniji način proučavanja bronhijalne astme.

U svakodnevnoj, rutinskoj praksi zdravstvene službe registruje se niz pokazatelja o bronhijalnoj astmi. Te podatke nalazimo u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, pneumoftiziološkoj službi, invalidskim komisijama, mortalitetnoj statistici i u nizu drugih informacija. Njihovom analizom može se doći do interesantnih podataka, iako oni često imaju određene slabosti — nepotpuni su, ne mogu se međusobno upoređivati, teško se do njih dolazi, nemaju kontinuitet praćenja i td.

Koristeći sadašnji sistem praćenja, formiranje Registra bronhijalne astme bi moglo biti novi kvalitet u proučavanju ove bolesti, što bi bilo korisno za efikasniji rutinski rad i razradu projekata u ovoj oblasti.

LITERATURA

1. M. Hensley, N. Saunders. Clinical Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Lung Biology in Health and Disease, 1980; 43:79–113.
2. S. Pavlović, B. Đurić. Epidemiologija hronične opstruktivne bolesti pluća. U: Simpozijum alergologa i kliničkih imunologa Jugoslavije, Zbornik radova, 1990.

ETIOPATOGENEZA BRONHIJALNE ASTME ETIOPATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA

Dorđe Tabori*

SAŽETAK

Razmotrane su neke definicije i etiopatogeneze bronhialne astme. Novije definicije astme ističu značaj inflamacije u disajnim putevima, te ulogu raznih ćelija, posebno limfocita, eozinofilnih granulocita i mastocita. Na osnovu rezultata savremenih istraživanja, došlo se do zaključka da hronična astmatska inflamacija predstavlja specijalni oblik imuniteta posredovanog ćelijama. Osnovni uzrok astme još nije precizno definisan. Postoje hipoteze o urođenom defektu lokalne mukoze, o lošem prepoznavanju antigena od strane rezidentnih inflamacijskih ćelija mukoze, o mogućnosti »auto-dmunog« oboljenja i dr. Poznati su brojni spoljašnji faktori »okidači« (trigger-factors), koji, uz postojanje osnovnog uzroka, dovode do aktivacije T-limfocita (T-Ly). T-Ly luče specifične limfokine koji pak uzrokuju nakupljanje i aktivaciju specifičnih granulocita, posebno eozinofilnih, u mukozi disajnih puteva. Oslobođanje medijatora zapaljenja iz ovih granulocita dovodi do oštećenja tkiva i do regrutovanja drugih inflamacijskih ćelija, a zatim do bronhospazma, hipersekrecije i edema sluznice. Istaknuta je takođe uloga neurogene inflamacije. Uloga antitela i mehanizama posredovanih preko IgE se ne osporava, ali se isti ne smatraju neophodnim za nastanak astme. Sinteza alergena-specifičnog IgE ne dovođi, naime, nužno i uvek i do alergijskog oboljenja, niti su svi pacijenti s astmom ujedno i atopičari. Razmotreni su razni medijatori i njihova uloga u patogenezi astme. Ukazano je i na nerešene probleme i na moguće trendove u daljem istraživanju patogeneze ove bolesti.

Ključne reči: astma, etiologija, patogeneza, inflamacija, eozinofili, limfokini.

SUMMARY

Some definitions and contemporary concepts of asthma are discussed. Recent definitions emphasize the importance of inflammation as a basic process, as well as the role of different inflammatory cells, e. g. lymphocytes, eosinophil granulocytes and mast cells. On the basis of contemporary investigations, it seems to be (more or less) confirmed that chronic asthmatic inflammation represents a special form of cell mediated immunity. However, etiology of asthma still remains rather unknown. There are some hypotheses such as the hypothesis of the inherited defects of the local mucosa or that of dysregulation of local recognition of antigens. It could be possible that asthma is an autoimmune disease. Some trigger factor, which can activate T-lymphocytes (T-Ly) are well known. Secretion of specific lymphokines by the activated T-Ly causes accumulation and activation of specific granulocytes, especially eosinophils, in the airways' mucosa. The release of inflammatory mediators from these cells causes a tissue damage and further recruitment of inflammatory cells, as well as bronchoconstriction, hypersecretion and oedema of the respiratory mucosa. The role of neurogenic inflammation is also emphasized. The role of antibody-dependent mechanisms (as those mediated by IgE) is undeniable, but they are not indispensable for asthma. Synthesis of allergen-specific IgE does not necessarily result in an allergic disease, nor are all patients with asthma

atopic. Some mediators are quoted, and their roles are discussed. Unresolved problems and some future tasks of asthma investigations are mentioned.

Key words: asthma, etiology, pathogenesis, inflammation, eosinophils, lymphokines.

" Fröer. (emeritus) Dr. med. Dorde Tabori, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Asthma je, kao pojam sam po sebi neodređen, jer označava samo otežano disanje, »gušenje«, »sipnju«, tj. simptom koji se javlja kod brojnih oboljenja. Danas se pod »astmom« podrazumeva samo tzv. »bronhijalna astma«.

Definicija astme je raznovrsna. Neke od korišćenih su date u tabeli 1.

Tabela 1

Definicija astme	
1. Astma:	Otežano disanje, gušenje, sipnja (danas isključivo u »laičkim« krugovima)
2. Astma:	Intermitentni paroksizmi ekspirijumske dispnoje sa zviždanjem u grudima, kašljem i ekspektoracijom žilavog sekreta (većinom pri kraju paroksizma), usled spazma glatkih mišića bronhija, edema sluznice i hipersekrecije

Podlele astme:

- ekstrinzična ili alergijska,
- intrinzična ili infektivna,
- profesionalna astma
- astma usled opterećenja
- komplikovana astma — »asthma mixturm
- hronična astma
- refleksna astma
- psihogena astma — itd

Podela astme (tabela 1) sugeriše, u neku ruku, i njenu etio-patogenezu.

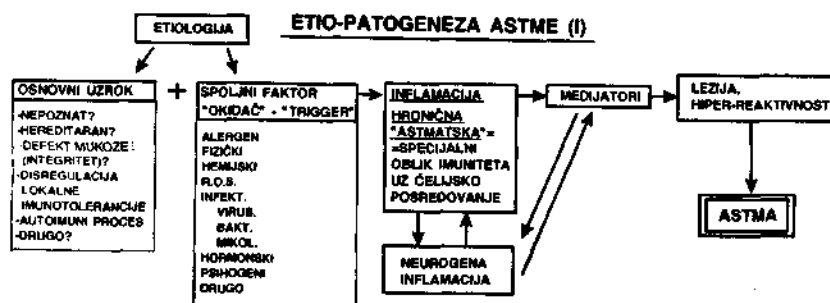
Na osnovu rezultata savremenih istraživanja etio-patogeneze i patofiziologije astme, došlo se do zaključka da bronhijalna astma predstavlja heterogeni poremećaj nepoznatog uzroka i s mnogostrukim faktorima koji neposredno izazivaju simptome, a koji se nazivaju »trigger« faktori ili »okidači« (shema 1).

Svakako, postoje zajedničke karakteristike ovog heterogenog oboljenja (ili sindroma), a to su:

- opstrukcija protoka vazduha u disajnim putevima;
- klinički simptomi: ekspirijumska dispnoja, zviždanje u grudima i kašalj s ekspektoracijom žilavog i umnoženog sekreta bronhija; i
- patofiziološki mehanizmi: bronhospazam, edem sluznice bronhija i hipersekrecija.

Novija istraživanja su ukazala na **zajedničke patogenetske osobine** raznih oblika astme (vidi podelu astme na tabeli 1) kojima se pripisuje najveći značaj, a to su inflamacija i bronhijalna hiperreaktivnost.

Relevantna literatura obiluje brojnim dokazima da u patogenezi astme osnovnu ulogu ima hronična astmatska upala, kao specijalni oblik imuniteta, nastala posredovanjem raznih inflamacijskih ćelija, pri čemu limfokini, secernirani od aktivisanih T-limfocita, uzrokuju akumulaciju i aktivaciju specifičnih granulocita,



Shema 1 — R.O.S. = Reaktivni Oksigenski Species

prvenstveno eozinofilnih (Eo) u mukozi disajnih puteva. Oslobođanjem inflamacijskih medijatora iz ovih granulocita nastaje oštećenje i destrukcija tkiva, dalja mobilizacija inflamacijskih ćelija, inflamacijski proces, hiperreaktivnost tkiva (v. shemu 1) i simptomi. Na osnovu takvih shvatanja, postavljena je novija patogenetska definicija astme (tabela 2).

Tabela 2

Savremena (patogenetska) definicija astme
— Asthma je hronični inflamacijski proces (poremećaj) disajnih puteva sa značajnim učešćem mnogih ćelija, posebno eozinofilnih granulocita i mastocita — Kod osetljivih osoba, inflamacija uzrokuje simptome, usled difuzne opstrukcije vazdušnog protoka u disajnim putevima — Opstrukcija je obično varijabilna, bilo spontano, bilo pod dejstvom lekova — Inflamacija uzrokuje povećanu reaktivnost ili odgovor disajnih puteva (ermiere (1), Stevanović (2), Corrigan i Kay (3), Vesna Bošnjak-Petrović (4) — Podela astme na razne oblike, navedene u tabeli 1, nije opravdana s patohistološkog aspekta, jer se u svim tim oblicima nalazi identična histološka slika (1, 2, 3, 4), Bigby (5)

Inflamacija preko raznih medijatora uzrok je brojnim patološkim pojavama:

1. Pojačana je sekrecija viskozne sluzi, usled čega se u bronhima i bronhiolama mogu

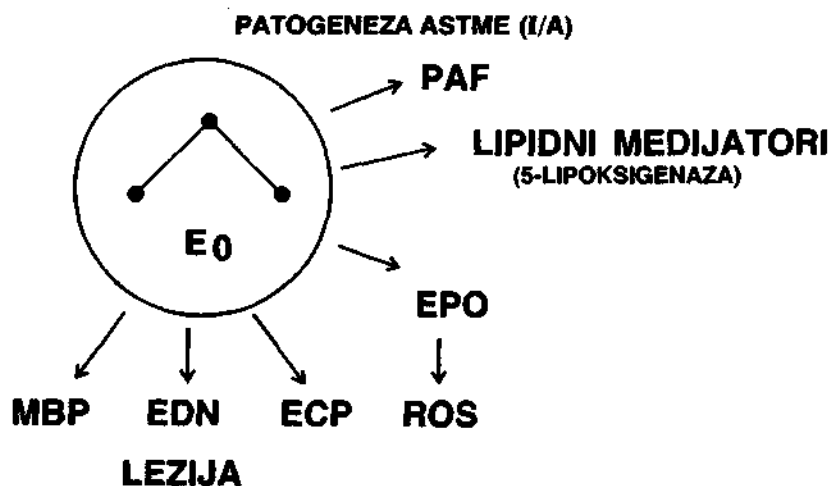
stvoriti čepovi žilavog sekreta s delimičnom ili potpunom opstrukcijom lumena i veoma teškim posledicama na ventilaciju pluća i gasnu razmenu (sve do asfiksije s letalnim ishodom napada). U sekretu se nalaze brojne inflamacijske ćelije, posebno eozinofili, oljušteni epitel, kondenzati sekreta (Curschmann-ove spirale), razni glikoproteini, proteini plazme;

2. Spoljašnji ksenobiotski faktori, virusi, reaktivni oksigenski specijensi i dr. te endobiot-ski produkti, posebno produkti eozinofila, kao što su glavni bazični protein (Major Basic Protein — MBP), eozinofilni kationski protein (Eosinophil Cationic Protein — ECP), neurotoksin iz eozinofila (Eosinophil Derived Neurotoksin — EDN), te eozinofilna peroksidaza (Eosinophil Peroxydase — EPO), (v. shemu 2, te sheme 3, 4, 5), oštećuju tkiva uopšte, a posebno uzrokuju destrukciju i ljuštenje respiracijskog epitela i kidanje čvrstih veza između ćelija epitela (»tight junction« se pretvara u »leaky junction« tj. propusnu vezu), čime se olakšava pristup raznih alergena i drugih »trigger« faktora u submukozu k nervnim završecima;

3. Krvni sudovi su dilatirani, hiperemični, povećane permeabilnosti, sa stvaranjem edema sluznice i suženjem lumena disajnih puteva;

4. Bazalna membrana izgleda zadebljana, a u stvari je zadebljana lamina reticularis, usled taloženja kolagena (tip II i V);

5. Hipertrofija i biperplazija glatkih mišića bronhi ja je posledica čestih bronhaspastičnih stanja — bronhokonstrikcije, koja je pored hipersekrecije i edema, glavni mehanizam opstrukcije vazdušnog protoka kroz disajne puteve;



Shema 2

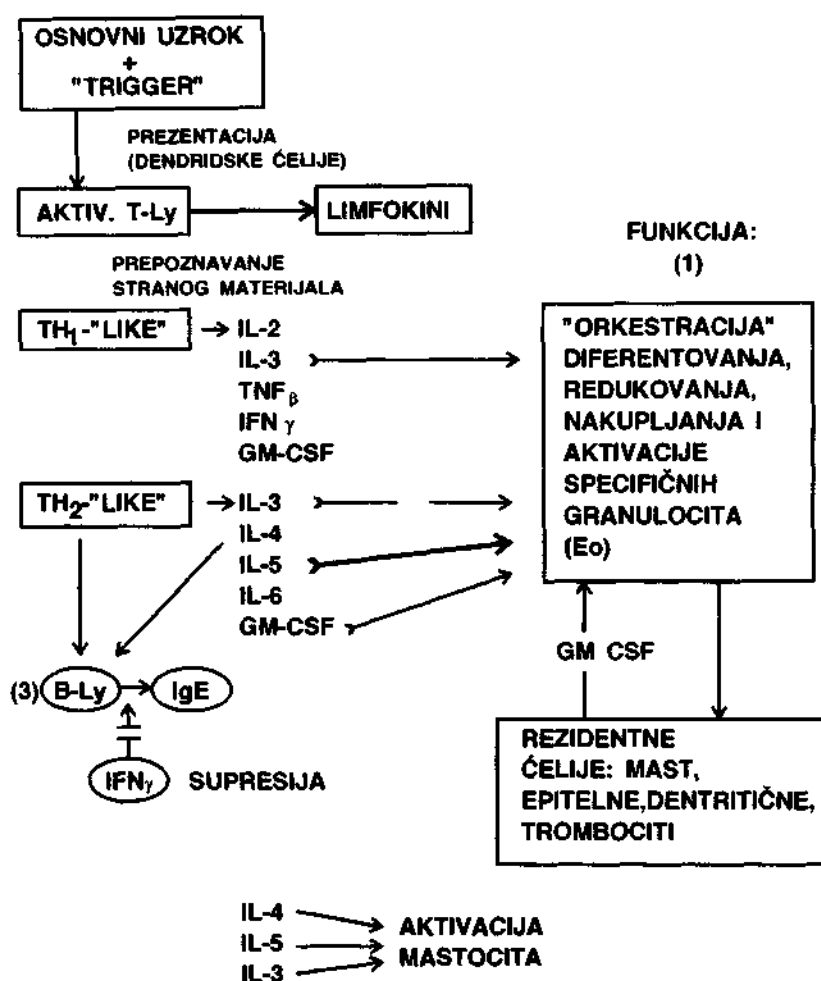
6. U zidu bronha nalazi se ćelijska infiltracija limfocita (Ly) TH-2, Eo, makrofaga, trombocita, a u manjoj meri mastocita i neutrofila idr.

Osnovni uzrok astme je, zasada, još uvek nedovoljno poznat, iako postoje određene pretpostavke (v. shemu 1 — levo). Ekspozicija oksidantima, aero-polutantima, hemijskim agensima, antigenima, virusnim infektima (trigger-faktorima), uz postojanje osnovnog uzroka, uzrokuje inflamacijsku ćelijsku infiltraciju, te, preko drugih mehanizama, povećani odgovor — hiperreaktivnost bronhija na pomenute trigger-faktore (v. shemu 1) i na druge razne stimulse, s kliničkim simptomima usled bronho-

spazma, edema mukoze, hiper- i diskriinije. Aktivisani limfociti TH-2 će se dokazati transmisijom elektronskom mikroskopijom (iregularni, atipični Ly) i imunocitohemijskim postupcima (IL-2 receptori), a isto tako i brojni Eo, koji se smatraju najvažnijim pn>inflamacijskim efektornim ćelijama (3).

U ovoj predodžbi o patogenezi astme, mehanizmima posredovanim preko IgE (imunoglobulina E — reagina) nije data esencijalna uloga, bez obzira što je jasno da tim IgE posredovanim reakcijama pripada određeno mesto u nastanku i naročito u egzacerbaciji astme. Alergeni pojačavaju hiperreaktivnost disajnih puteva i mogu izazvati simptome, a karenci

PATOGENEZA ASTME (II) INFLAMACIJA (1)

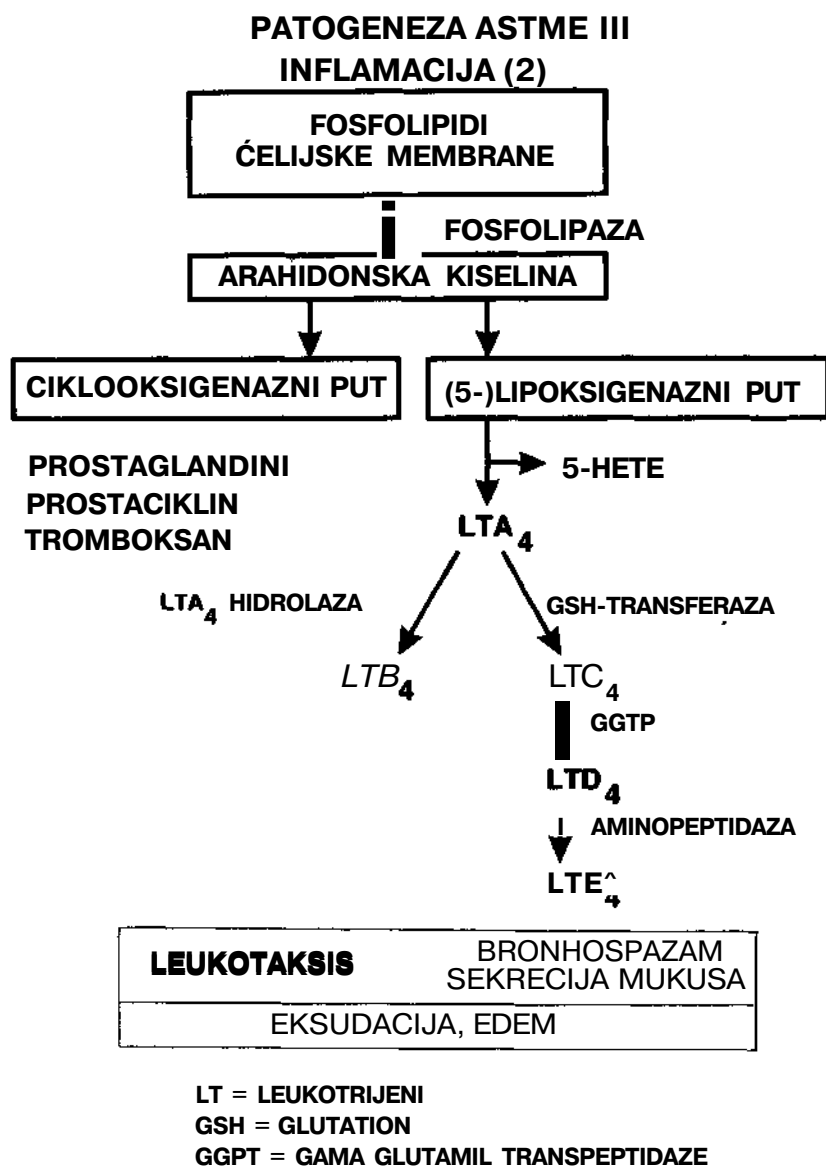


Shema 3

alergena dovodi do poboljšanja bolesti. No, za-
pažanja da postojanje specifičnog IgE ne uzro-
kuje nužno i uvek oboljenje — astmu, a da ast-
ma može nastati i bez povišenja nivoa IgE
(npr. egzacerbacije usled virusnih infekata), po-
kazuju i daju dobre argumente mišljenju prema
kojem siteza specifičnog IgE nije neophodna,
niti je dovoljna za nastanak astme (3). S druge
strane, inflamacija je neophodni prerekvizit za
nastanak astme, ali ne mora uvek i obligatno
usmeriti proces u tom pravcu, što pokazuje
primer gnojne inflamacije, npr. kod purulent-
nog bronhitisa. Zajednički efekt osnovnog uz-

roka i trigger-faktora (v. shemu 1) uzrokuje in-
flamaciju (v. shemu 3).

Nakon prezentacije i prepoznavanja stra-
nog materijala, dolazi do aktivacije limfocita
koji luče limfokine (v. shemu 3). Za razliku od
Murinih Mmfooita, u čoveka se ne mogu jasno
razlikovati TH-1 i TH-2 tipovi Ly, ali postoje
ipak sličnosti po vrsti lučenih Mmfokina, (TH-1
— »like« i TH-2 — »like« limfociti), što se vidi
na shemi 3. Aktivisani limfociti, putem secerni-
ranih limfokina, vrše »orkestraciju« inflamacij-
skog procesa, jer dovode do diferentovanja, na-
kupljanja i aktivacije specifičnih granuloocita,



Shema 4

među kojima je najvažniji Eo. Glavni i specifični limfokin za regrutaciju Eo je IL-5 (interleukin — 5), a slično, ali nespecifično, deluju još i IL-3 i GM-CSF (faktor stimulacije granulocita i makrofaga). Interleukini 4, 5 i 3 aktiviraju mastocite. Inflamacijske ćelije sa svoje strane povlače u inflamacijski proces i rezidentne ćelije, epitelne, mast-ćelije, trombocite i dr., pa nastaje pojačanje inflamacije usled međusobnog uticaja ovih i primarno upalnih ćelija. IL-3, uz prisustvo TH-2 Ly, utiče na B-Ly i preko njih na produkciju IgE, dok interferon gama (IFN gama) suprimira ovaj proces (v. shemu 3 — levo dole).

Eo se takođe regrutuju i dejstvom faktora aktivacije trombocita (PAF) i C-5a. Migraciju Eo iz vaskulnog prostora inicira interakcija receptora površine ćelije s ligandima na površini endotelnih ćelija krvnih sudova. Poznati ligandi su npr. intraćelijska adhezijska molekula

1 (ICAM-1, CD-54), endotelijalna leukocitna adhezijska molekula 1 (ELAM-1) i adhezijska molekula vaskulnih ćelija (VCAM-1).

Eo seceriraju razne lipidne medijatore i proteine, koji imaju određenu ulogu u patofiziologiji astme. Učestvuju u produkciji eikosanoida (dobijenih 5- i 15-lipoiksenaznim putem (v. i shemu 4)), a u granulama imaju bazne proteine MBP, EDN, ECP i EPO (v. shemu 2), koji su toksični za humani respiracijski epitel i za pneumocite. Eo proizvode i neke citokine, kao što su npr. GM-CSF, IL-3 i dr, te oslobađaju superoksid-jone i peroksid. Proinflamatorne osobine Eo i njihovo masovno prisustvo na lokacijama astmatske inflamacije dokazuju da su Eo primarne inflamacijske efektne ćelije ove bolesti.

Postoje i drugi izvori i mehanizmi nastanka medijatora astmatske inflamacije (v. shemu 4 i 5). Među medijatorima su naročito potentni leukotrijeni (LT).

PATOGENEZA ASTME (IV)

MEDIJATORI INFLAMACIJE

MEDIJATOR	IZVOR	EFEKTI
HISTAMIN	MAST - Ć.	BRONHOSPAZAM
CIKLOOKSIGENAZNI PRODUKTI		
PGF _{2α} , TROMBOKSAN	NEUTROFIL, MAKROFAG	BRONHOSPAZAM
PGD ₂	MAST - Ć., E _o	
LEUKOTRIJENI (LT)		
LT B ₄	NEUTROFIL, MAKROFAG	HEMOTAKSA, I ₂ E
LTG ₄ , LTD ₄	MAST - Ć., E _o	BRONHOSPAZAM
LTC ₄	ENDOTEL, TROMBOCIT	HIPERSEKRECIJA, EDEM
PAF	INFLAM. I NEINFLAM. ĆELIJE	PRIVLAČENJE E _o , BRONHOSPAZAM, REAKTIVNOST: +
NEUROPEPTIDI		
P-SUPSTANCA (TAHIKININ), NEUROKININ, CGRP	SENZORNI ŽIVCI	VAZODILATACIJA, EKSUDACIJA, SEKRECIJA MUKUSA, BRONHOSPAZAM, AKTIVACIJA INFLAM. ĆELIJA
PEPTIDNI HEMOTAKTIČNI FAKTOR IL-8	INFLAM. I DRUGE ĆELIJE	HEMOTAKSA, ĆELIJA ZAPALJENJA
PROTEAZE	MAST - Ć., E _o ?, MAKROFAG? NEUTROFIL?	HIPERREAKTIVNOST
ROS	E _o , NEUTROFIL, MAKROFAG, ENDOTEL	INHIBICIJA ANTIPROTEAZA, OŠTEĆENJE TKIVA, BRONHOSPAZAM
CITOKINI	LY, MAST - Ć., E _o , MAKROFAG, NEUTRO.	MODULACIJA IMUNOLOŠKE I UPALNE FUNKCIJE ĆELIJA

Shema 5

Razni medijatori, njihovi izvori i njihovi efekti prikazani su na shemi 5 (v. Bigby, 5).

Mnogi od medijatora su već diskutovani u prethodnom tekstu ovog prikaza. Od preostalih, treba još istaknuti proteaze, koje dobijaju patološki značaj kod njihove povećane produkcije (npr. infekcije i dr.), kod inhibicije antiproteaza (npr. reaktivnim oksigenskim specijensom — ROS) ili urođenog defekta produkcije antiproteaza (npr. alfa-1 antitripsina i dr.). Posebnu pažnju zaslužuje neurogena inflamacija, koja se javlja, s jedne strane, usled primarne inflamacije, a s druge strane i sama pojačava istu, čime se zavara krug. Medijatori — neuro-peptidi (P-supstanca — tahikinin, neurokinin CGRP — Calcitonin Gene Related Peptid) potiču od senzornih živaca — kapsaicin-senzornih neurona (Ukena, 6), a efekti su im brojni i značajni. Neurogena inflamacija je predmet posebnog razmatranja ovog sastanka. ROS je već ranije ukratko pomenut.

Priliv novih saznanja, opservacija i hipoteza izaziva, pored pojašnjenja nekih problema, iste tako i brojne nejasnoće i probleme. Tako će se, na primer, morati jasno odrediti relativni značaj inflamacije izazvan ćelijama i mehanizmima posredovanih putem IgE. Nije zasada objašnjena veza između inflamacije i hiperreaktivnosti bronha. Pretpostavlja se da je povećani bronhijalni odgovor na stimuluse posledica oštećenja respiracijskog epitela produktima Eo. Ova hipoteza izgleda veoma prihvatljiva, ali nedostaju sigurni dokazi (Corrigan i Kay, 3). Neophodna su dalja ispitivanja prirodnog vremenskog toka astmatskog zapaljenja bronha. Potrebno je odrediti antigensku specifičnost u profile

limfokinske sekrecije T-Ly u inflamiranoj mukozu, što bi možda omogućilo patogenetsku potpodelu astme i planiranje novih terapijskih strategija, kao npr. inhibiciju nakupljanja i aktivacije granulocita u mukozu, bilo direktno, bilo indirektno, inhibicijom sekrecije limfokina (4).

Nova saznanja i hipoteze svakako prikazuju astmu, bolest poznatu više milenijuma, u novom svetlu i predstavljaju izazov kako bazičnim medicinskim disciplinama, tako i kliničarima. Vreme i dalja istraživanja će pokazati šta je od ovih hipoteza validno, trajno, i korisno za bolesnike i medicinare.

LITERATURA

1. Vermeire AP. Differential diagnosis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In: Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. NJ Gross (Edit), Franklin Scientific Publ 1993; pp:48—61.
2. Stevanović M. Hronične opstnikcijske bolesti pluća i astma. U: Hronične opstnikcijske bolesti pluća i astma. Stevanović M. (Edit.), Beograd, Jugoslavijapublik, 1994; pp:8—13.
3. Corrigan CJ, Kay AB. Eosinophils and T-Lymphocytes in Asthma. Atemw Lungenkrkh, 1992; 18, Suppl 1, pp. S12—S25.
4. Bošnjak-Petrović V. Morfogenetska i patogenetska obeležja hronične opstnikcijske bolesti pluća i bronhijalne astme. U: Hronična opstnikcijska bolest pluća i astma. M. Stevanović (Edit.), Beograd, Jugoslavijapublik, 1994; pp. 18—22.
5. Bigby TD. Inflammatory mediators in asthma. Pulm Persp ACCP, 1992; 9/4:6—8.
6. Ukena D. Die Zukunft in der Asthma Therapie. Atemw Lungenkrkh, 1992; 18, Suppl 1, pp. S2—S11.

IMUNOPATOGENEZA NASTANKA EPITELOIDNIH GRANULOMA SA OSVRTOM NA BRONHIJALNU ASTMU

IMMUNOPATHOGENESIS OF EPITHELIOID GRANULOMA A REVIEW OF GRANULOMA FORMATION IN BRONCHIAL ASTHMA

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

SAŽETAK

Epiteloidni granulomi se javljaju kod preko 100 bolesti i poremećaja organizma. Etiološki faktori su najrazličitiji, što ukazuje da su pored egzogenog, i endogeni faktori veoma važni. Za razvoj ovih granuloma najveći značaj imaju T-limfociti i makrofagne ćelije. Nakon specifičnog imunog odgovora koji ide, kako se danas pretpostavlja, pre svega preko makrofagnih antigen prezentirajućih ćelija i T-ćelijskih receptora, dolazi do aktivacije CD-4 limfocita, odnosno njihovih subklasa Th-1 i Th-2. Kod hroničnih inflamatornih procesa, kao što su granulomatozna oboljenja, piogene infekcije i drugih, stimulise su Th-1 ćelije. Kod atopije, parazitar-nih i nekih drugih bolesti, stimulise su Th-2 ćelije. Dakle, kod bronhijalne astme su aktivirane Th-2 ćelije. Zašto se kod pojedinih bolesnika sa bronhijalnom astmom stimulišu i Th-1 ćelije do sada još nije sasvim jasno. Najnovija saznanja ukazuju da u početku limuno-inflamatornog procesa na površini T4limfocita, makrofaga i endotel-nih ćelija dolazi do povećanja broja adhezivnih molekula, kako za selekti-ne, tako i za integrine. Za pojavu epiteloidnog granuloma neophodno je perzistira-nje antigena koji se slabo i sporo razgrađuje. Zna se da više faktora utiču da ma-krofagne ćelije prelaze u epiteloidne ćelije (EC). To su, pre svega, IM, 11-2, 11-6, TNF.alfa- IFN-gama, GM-CSF, CD-54, neurotransmitori i hormoni. Od neurotrans-mitera, najaktivnija je supstanca P. Na stvaranje epiteloidnih ćelija supresivno de-luju NK ćelije, PGE-1 i-2, IFN-gama, 114, kortikosteroidi, a od neurotransmitera somatostatin. Za pojavu epiteloidnog granuloma nisu potrebne samo epiteloidne će-lije, već i inicijalni faktori za formaciju granuloma koji omogućuje da epiteloidne ćelije formiraju granulom. Koja je ta supstanca koja se stvara u toku bronhijalne astme i pokreće stvaranje epiteloidnih granuloma još nije poznato.

Ključne reci: epiteloidni granulom, citokini, bronhijalna astma.

SUMMARY

Epithelioid granulomas appear in over 100 diseases and disorders. Etiologic factors are quite different, pointing to the fact that besides exo-genous, endogenous factors are also very important. The most important part in the genesis of these granulomas is played by T-lymphocytes and macrophages. After the specific immune response that goes, as it is nowadays presumed, via macrophage antigen presenting cells and TCR (T cell receptor), there occurs the activation of CD-4 lymphocytes, i. e. their subclasses Th-1 and Th-2. In chronic in-flammatory disorders such as granulomatous diseases, pyogenic and some other infections, Th-1 cells are stimulated. Th-2 cells are stimulated in atopy, parasitic and some other diseases. So, in bronchial asthma Th-2 cells are activated. It has not been quite cleared up yet why in some patients with bronchial asthma Th-1 cells are stimulated as well. The latest researches show that at the beginning of an immuno-inflammatory reaction, on the surface of T lymphocytes, macrophages and endothelial cells adhesive molecules increase in number for both selectins and in-

tegrins. For the formation of an epithelioid granuloma it is crucial to have a persistent, hardly and slowly dissolving antigen. Several factors are known to contribute to the process of turning of macrophages into epithelioid cells (EC). They are: **III**, **11-2**, **11-6**, **TNF α** , **IFN-gamma**, **GM-CSF**, **CD-54**, neurotransmitters and hormones. It is the substance **P** that is the most active among neurotransmitters. Suppressive effects on the epithelioid cells formation are exhibited by **NK cells**, **PGE-1**, **PGE-2**, **IFN-gamma**, **114**, corticosteroids and among neurotransmitters, by **soma t os tatin**. Not only the epithelioid cells, but various agents as well, are needed for the formation of epithelioid granulomas. Among them, the most important one is **the granuloma initiating factor** (GIF). It makes possible for epithelioid cells to form a granuloma. However, the substance formed in the course of bronchial asthma development that induces the epithelioid granuloma formation has not been discovered yet.

Key words: epithelioid granuloma, cytokines, bronchial asthma.

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

U preko sto raznih bolesti i poremećaja organizma javljaju se epitelioidni granulomi. Etiološki faktori su najrazličitiji, što ukazuje da su, pored egzogenih, i endogeni faktori veoma važni za pojavu epitelioidnih granuloma. Da bi se razvili ovi granulomi, prvorazredni značaj imaju **T4** limfociti i makrofagne ćelije (**M**).

Posmatrajući uživo, sinematografski, kretanje **T**-limfocita, vidimo da pojedina podgrupa, ali uvek ista, dolazi do makrofaga i kraće ili duže vreme se zadržava, odlazi ali se ponovo vraća. Kod pojedinih granulomatoznih bolesti ovo zadržavanje je duže, a kod drugih kraće. Tačan značaj ovog fenomena još nije razjašnjen (1).

Regulacija epitelioidnog granuloma

Stimulusi koji pokreću granulomatoznu inflamaciju

Formiranje granuloma

∅

Održavanje granuloma

4

Regresija granuloma

Nakon specifičnog imunog odgovora koji ide, kako se danas pretpostavlja, pre svega preko posebnih, tzv. makrofagnih antigen prezentirajućih ćelija i **T**-ćelijskih receptora (**TCR**), dolazi do aktivacije **CD-4** limfocita odn. njihovih podgrupa **Th-1** i **Th-2**. Kod hroničnih inflamatornih procesa, kao što su granulomatozna oboljenja, piogene infekcije i drugih, stimulisane su **Th-1** ćelije. Kod atopije, parazitarne bolesti i drugih, stimulisane su **Th-2** ćelije (6). Zašto se kod pojedinih bolesnika sa bronhijalnom astmom stimulišu i **Th-1** ćelije do sada još

nije sasvim jasno. Najnovija saznanja ukazuju da u početku inflamatornog, odn. granulomatoznog procesa, na površini **T**-limfocita, makrofaga i endotelne ćelije dolazi do povećanja broja adhezivnih molekula kako za selektine, tako i za integrine. Izgleda da je od najvećeg značaja za pravilno funkcionisanje adhezivnih molekula postojanje kompleksa **CD-11 (a, b, c)/CD-18** i **ICAM-1 (CD-54)**. Intercelularne adhezivne molekule (**CD-54**) su glikoproteini. Aktivacija adhezivnih molekula omogućava postepeno zadržavanje **T**-limfocita i monocita u cirkulirajućoj krvi (**»rolling«**). Zatim adhezivne molekule omogućavaju da ove ćelije prođu kroz zid krvnog suda i da dođu do mesta inflamacije (3). Pored adhezivnih molekula, i više citokina i drugih supstanci omogućavaju ovo prikupljanje **T**-limfocita i monocita, odn. makrofaga. Za pojavu epitelioidnog granuloma neophodno je perzistiranje antigena koji se slabo i sporo razgrađuje. Alfa i beta, a redom gama i delta lanci na **TCR**, imaju značajnu ulogu u prepoznavanju antigena u kompleksu **MHC** (glavni histokompatibilni kompleks) i **TCR/CD-3** (makrofag i **T**-limfocit). Kod granulomatoznih bolesti u obolom organu, pored prikupljanja imira inflamatornih ćelija iz krvi, dolazi i do proliferacije ovih ćelija **»in situ«**. Kod jednih granulomatoznih bolesti proliferišu više sub populacije **T**-limfocita **CD-4**, a kod drugih **CD-8**.

T-limfociti su aktivirani preko **TCR**, što pokreće oslobađanje više citokina. Najznačajniji citokini su interleukin 2 (**11-2**), gama interferon (**INF**) faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (**GM-CSF**) i monocitno hemotaktički faktor. Aktivirane makrofagne ćelije proizvode Interleukin 1 (**11-1**), tumor nekrotizirajući faktor alfa (**TNF**), kao i bezbroj drugih citokina.

Za postojanje granuloma potrebno je da pored perzistirajućeg antigena (mikroorganizmi, fizičko-hemijske supstance i drugo) u organizmu stalno dolazi do većeg priliva imunoinflamatornih ćelija nego do njihovog razaranja. Nije poznato koje su to supstance koje se stvaraju kod pojedinih osoba koje boluju od bronhijalne astme i pokreću mehanizme za formiranje epiteloidnih granuloma. Zna se da više faktora utiču da makrofagne ćelije prelaze u epiteloidne ćelije (EC). To su pre svega IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, IFN-gama, GM-CSF, CD-54, neurotransmiteri i hormoni. Od neurotransmitera najaktivnija je supstanca P u pretvaranju makrofaga u epiteloidne ćelije (2). Supresivno deluje na stvaranje epiteloidnih ćelija NK (prirodne ubice) ćelije, PGE-1 i-2 (prostaglandin), IL-4 i kortikosteroidi, a od neurotransmitera somatostatin. Funkcija makrofaga je, pre svega, fagocitna, a epiteloidnih ćelija uglavnom sekretorna (4, 5, 10).

Razlikuju se tri tipa epiteloidnih ćelija:

EC-tip I — imaju fagocitnu i sekretornu aktivnost, aktiviran Golgi-jev aparat i bogate su lizozimima i fagolizozimima.

EC-tip II — imaju samo sekretornu aktivnost, bogat endoplazmatski retikulum i vrlo aktivan Golgi-jev aparat. U akutnim granulomima čine 60–80% EC.

EC-tip III — čine 20% hroničnih granuloma i pretežno imaju inhibitorno dejstvo.

Epiteloidne ćelije oslobađaju veliki broj raznih supstanci. Navešćemo samo najznačajnije: IL-1, PGE-2, TNF-alfa, IFN-gama, GM-CSF, PDGF (trombocitni faktor rasta), EGF (epidermoidni faktor rasta), ACE (angiotenzin-konvertirajući enzim), vitamin D-3 itd. (8).

Za pojavu epiteloidnog granuloma nisu potrebne samo epiteloidne ćelije, već i inicijalni faktor za formiranje granuloma (»granuloma initiating factor — GIF), koji omogućuje da epiteloidne ćelije formiraju granulom (9, 10).

Danas se dosta proučava mehanizam programirane smrti ćelija, odn. nestanak granuloma. Ova programirana smrt ćelije ili apoptosis je aktivan mehanizam. Tako nakon nestanka antigena, vrlo brzo nestaje i granulom. Utvrđeno je da pojava onkogena, nazvanog bcl-2, u velikom broju, na površini ćelije, omogućava ćelji da duže živi, dok značajan pad bcl-2 gena vodi brzom uništenju ćelije (7).

Epiteloidne ćelije se ispoljavaju kod raznih bolesti u različitom kvantitetu, što je prikazano na tabeli 1. Pravog objašnjenja zašto se ovo ispoljava još nema.

Tabela 1

Tabela 1

HISTOLOŠKA KOMPARACIJA NEKIH GRANULOMATOZNIH BOLESTI

Bolesti	granulomi	nekroze	intersticijska inflamacija	vasculitis
Tuberkuloza	+++	+++	+	+
Sarkoidoza	+++	+	+	+
Ekzogeni alergijski alveolitis	++ akutna faza	+	+++	-
Hronična berilioza	+++	+	+++	+
Granocentrična granulomatoza	+	+++	epiteloidni	+
Wegener-ova granulomatoza	+	+++	distične ćelije	+++
Churg-Strassmanov sindrom	+	+++	+	+++
Rumatoide nodule	+	+++	+	+
Nekrotizirajuća granulomatoza	+++	+++	+	+++

LITERATURA

1. Semenzato G. Immunology of interstitial lung diseases. Eur Respir J, 1991; 4:94.
2. Daniele R, Barnes P, Goetzl E, Nadel J, O, Dorisio S, Kiley J, Jacobs. Neuroimmune interactions in the lung. Am Rev Respir Dis, 1992; 154:1230.
3. Stoolman L, Arbor A. Adhesion molecules involved in leukocyte and lymphocyte recirculation. Chest, 1993; Suppl. 103; 2:79S.
4. Perez R, Jeon Y, Staton G, Roman J. Role of extracellular matrices, matrix receptors and cytokines in granulomatous lung inflammation. Chest, 1993; Suppl. 103; 2:86S.
5. Center D, Berman J, Kornfeld H, Theodore A, Cruishank W. Mechanisms of lymphocyte accumulation in pulmonary disease. Chest, 1993; Suppl. 2:88S.
6. Kim S, Scott P, Curtis J. CD-4+ T cell subsets in pulmonary lymphocyte recruitment. Chest 1993; Suppl. 2:94S.
7. Cohen J. Programmed cell death and apoptosis in lymphocyte development and function. Chest, 1993; Suppl. 2:99S.
8. Holgate S, Đukanović R, Howarth P, Montefort S, Roche W. The cell and the airways fibrotic response in asthma. Chest, 1993; Suppl. 2:25S.
9. Runkel S, Streter R, Lukacs N, Chensue S. Initiation and maintenance of granulomatous response. Chest, 1993; Suppl. 2:135S.
10. Sato S, Ina Y, Takada K, Ito S, Kawaguchi H, Hasegawa Y. Significance of soluble IL-6 receptor in patients with granulomatous lung diseases. Sarcoidosis, 1994; 11/2:157.
11. Ina+, Epstein WL, Fukuyama K. Experimental granuloma formation and role of cytokines. Sarcoidosis, 1994; 11/2:159.

AUTONOMNI NERVNI SISTEM I NEUROTRANSMITERI U BRONHIJALNOJ ASTMI

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND NEURO TRANSMITTERS IN BRONCHIAL ASTHMA

Ružica Beljanski-Čonkić*, Vesna Kuruc

SAŽETAK

Kod zdravih osoba usaglašen je rad adrenergičnog (A), holinergičnog (H) i neadrenergičnog i neholinergičnog nervnog sistema (NANC). Disbalans komponenta autonomnog nervnog sistema dovodi do kašlja, otežanog disanja i ekspektoracije. Simptomatologija zavisi od prevage eksoitatora ili inhibitora ovih sistema.

Adrenergičnii (A) medijatori neurotransmiteri — norepinefrin, epinefrin — adrenalin — se vezuju za Alfa i Beta receptore i izazivaju bronhodilataciju, vazokonstrikciju i tahikardiju.

Holinergičnii (H) medijator acetilholin izaziva bronhokonstrikciju, hipersekreciju i vazodilataciju.

Medijatori neurotransmiteri NANCna uzrokuju ako su ekscitatori — supstanca P, SP, Neurokinin A (NA) — bronhospazam, edem sluznice bronha i edem krvnih sudova uz povećanu propustljivost krvnih sudova, ili, ako su inhibitori — vazokativni intestinalni peptid (VIP) i peptid histamin izoleucin (PHI) — bronhodilataciju.

Ključne reči: neurotransmiteri, neholinergični i neadrenergični nervni sistem, autonomni nervni sistem, astma.

SUMMARY

In healthy subjects the activity of adrenergic (A) and cholinergic (C) nervous system is coordinated with the nonadrenergic and noncholinergic (NANC) nervous system function. A disbalance among the components of the autonomic nervous system causes cough, breathlessness and expectoration. Symptomatology depends on the prevalency of either the excitants or the inhibitors of these systems.

Adrenergic (A) mediator neurotransmitters (norepinephrine, epinephrine — adrenaline) bind to Alpha and Beta receptors and induce bronchodilatation, vasoconstriction and tachycardia.

Cholinergic (C) mediators (acetylcholine) induce bronchoconstriction, hypersecretion and vasodilatation.

NANC mediator neurotransmitters elicit various disorders depending on whether they are excitants or inhibitors. Excitants — substance P, SP, neurokinin A (NA) — induce bronchial spasm, edema of the bronchial mucosa, dilatation of blood vessels and increased permeability. Inhibitors — vasoactive intestinal peptide (VIP), histidine isoleucine peptide (HIP) — cause bronchodilatation.

Key words: neurotransmitters, noncholinergic and nonadrenergic nervous system, autonomic nervous system, asthma.

* Prof. dr med. sci. Ružica Beljanski-Čonkić, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica Univerzitet u Novom Sadu

NAPOMENA: Rad je već objavljen u ovom časopisu Vol. 31, № 3—4, ali se zbog celine Seminara o astmi ponovo objavljuje

Uvod

Autonomni nervni sistem reguliše rad glatke muskulature bronha, sekreciju mukusa u submukoznim žlezdama, transport tečnosti kroz sluznicu, permeabilitet i protok krvi, bronhijalnu i pulmonalnu cirkulaciju. Autonomna kontrola respiratornog trakta je kompleksna i još uvek nije sasvim razjašnjena (1).

Inervacija respiratornog trakta ide preko simpatičnih i parasimpatičnih pre- i postganglijskih neurona u odnosu 1:32, kao i NANOa, neadrenergičnih i neholmergičnih aferentnih nervnih završetaka. Simpatična inervacija potiče iz 6 torakalnih gornjih postganglijskih nervnih sinapsi, iz IV simpatičnog torakalnog gangliona, anteriornog i posteriornog hilarnog plexusa, kao i peribronhijalnog i periarterijalnog plexusa. Parasimpatična inervacija potiče od ogranaka n. vagusa.

Histološkom analizom disajnih puteva ustanovljene su nervne fibrile, neuroblasti, neuroendokrine ćelije i specifična enolaza još u osmoj nedelji gestacijske starosti. Pojava holmergičnih nerava i acetil-holina, uočena je u 10–12. nedelji. Adrenergični nervi sa detekcijom dopamin-beta-hidroksilaze, vide se u 20. gestacijskoj nedelji. Imunoreaktivni nervi (NANC) sa vazoaktivnim intestinalnim peptidom (VIP) javljaju se posle tog perioda gestacijske starosti (2).

Kod zdravih osoba usaglašen je rad adrenergičnog, holinergičnog i NANC sistema. Disbalans između ovih komponenata autonomnog nervnog sistema dovodi do raznih promena i karakterističnih simptoma — kašlja, teškog disanja i manje ili veće ekspiratorije. Uzrok otežanog disanja — bronhospazma, je prevelika aktivnost muskarinskih receptora M-1 i M-2, odnosno holinergetika i neholmergičnih ekscitatora, ili inhibicija adrenergetika i njihovih receptora i neadrenergičnih inhibitora (2).

Holinergetični mehanizam bronhospazma i sekrecije se provodi kroz eferentne mijeninske nerve koji potiču iz vagusnih nukleusa i preko presinaptičnih niti, ganglija i postsinaptičnih niti dopiru do glatke muskulature, sluznice i bronhijalnih žlezda. Holinergetične niti se ne nalaze u epitelu i zidovima krvnih sudova.

Električnom stimulacijom na holinergetičnim sinapsama u pre- i postsinaptičkim neuronima, vide se (elektronskom mikroskopijom) svetle agranularne acetilholinske vezikule (3). Acetilholin se oslobađa iz presinaptičnih niti vezujući se za nikotinske receptore M-1, a iz postsinaptičnih fibrila acetilholin se vezuje za muskarinske receptore tipa M-2. Muskarinski receptori tipa M-1 nalaze se u epitelu submu-

koznih žlezda, dok se muskarinski receptori tipa M-2 nalaze u glatkim mišićima. Dejstvo acetilholina se može kupirati atropinom i ipratropijum-bromidom — Atrovent-om®.

Adrenergetični mehanizam disajnih puteva sprovodi se preko norepinefrina koji se oslobađa iz simpatičnih nerava i epinefrina, koji se oslobađa iz medule nadbubrega. Norepinefrin se vezuje za alfa-1 i beta-1 receptore izazivajući bronhodilataciju kod zdravih i kod astmatičara. Epinefrin je antagonist histaminskoj bronhokonstrikciji. Adrenergetični receptori se mogu naći na raznim ćelijama pluća. Nalaze se na glatkim mišićima od traheje do terminalnih bronha i bronhiola. Odnos beta-1 i beta-2 receptora u traheji i terminalnim bronhiolama humanih pluća je 3:1. Više od 90% svih beta receptora pluća lokalizovano je u alveolarnim zidovima. Kod astmatičara su beta receptori u defektu ili su hronično blokirani, zbog čega dolazi do bronhijalne hiperreaktivnosti, bronhokonstrikcije, edema, lučenja gustog sekreta iz submukoznih žlezda, oslobađanja medijatora iz mast-ćelija, povećane mikrovaskularne permeabilnosti u plućima.

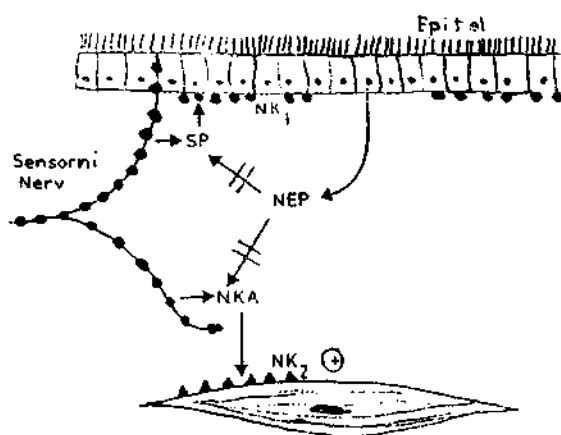
Aferentni senzorni nervi imaju tri tipa receptora (4) sa endokrinim ćelijama. Senzorne fibrile završavaju u nukleusu n. vagusa i nodalnim ganglijama:

a) Sporoadaptirajući receptori pritiska imaju mijelizirana nervna vlakna. Stimulišu se promenom pritiska — Hering-Breuer-ov refleksi. Ovaj bronhodilatatorni refleks uzrokuje povećanje plućnog volumena uz prolongiran ekspirijum.

b) Brzoadaptirajući iritativni receptori imaju mijelinska vlakna i stimulišu se mehanički i hemijskim supstancama. Ovi receptori su brojni u larinksu i traheji i izazivaju kašalj, zbog čega ih neki nazivaju »receptorima kašlja«. Njih stimulišu dim, cigarete, SO₂, ozon, NO₂, mnogi inflamatori medijatori, kao što su histamin, serotonin, prostaglandin F₂-alfa. Bradikinin i prostaglandin E₂ imaju mali uticaj na glatku muskulaturu bronha (5). Stimulacija iritativnih receptora uzrokuje bronhokonstrikciju. Inhalacija histamina izaziva plitko disanje sa skraćenim inspiratornim vremenom (6).

c) Nemijelizirani nervni završeci se nalaze između epitelnih ćelija bronha, submukoznih žlezda, endotela krvnih sudova i na glatkim mišićima. Nemijelizirani nervni završeci u odnosu na mijelizirane su brojniji, 3:1.

Nemijelizirani nervni završeci se stimulišu hemijski i električnom stimulacijom. Stimulacija capsaicinom i elektrostimulacija bradiki-



Slika 1 — Nemijelizirane C-fibrile

ninom, histaminom, prostaglandinom Fa-alfa, prostaglandinom E-2, prostaglandinom I-2 kao i sa SO₂, dovodi do bronhospazma i hipersekrecije mukusa. Stimulacijom C fibrila ovim medijatorima, dolazi do oslobađanja neurotransmitera sa nervnih završetaka. Bronhoopstrukcija izazvana preko C fibrila može se kopirati natrijevim hromoglikatom (Intalom®) i antiholinergijama.

Neuroendokrine ćelije lokalizovane u okrajima aferentnih nerava sprečavaju direktni kontakt aferentnih ogranka i raznih antigena. One luče i razne medijatore kao što su serotonin, bombesin, kalcitonin, katakalcin, kalcitoninu sličan peptid i leucin-enkefalin (7).

Sa okrajka C fibrila luče se razni medijatori — neurotransmiteri, koji se prema svojoj funkciji mogu svrstati u inhibitore bronhospazma ili njegove eksoitatore. U grupu inhibitora spadaju VIP, peptid histidin izoleucin (PHI), galanin i dr.

Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) se nalazi u manjim količinama i u ganglijama holinergičnih nerava, a većim delom je u okrajcima C fibrila u glatkoj muskulaturi, epitelu, submukoznim žlezdama i respiratornim krvnim sudovima. In vitro je 50 puta jači bronhodilatator od izoproterenola, ali je in vivo slab bronhodilatator. Deluje preventivno na bronhokonstrikciju izazvanu histaminom, prostaglandinom F-2-alfa, kalikreinom, leukotrijenom D-4, neurokininom A i B i serotoninom. Inhibira fagocitozu i produkciju superoksidnih radikala iz alveolarnih makrofaga. Stimulira produkciju cikličnog AMP (7, 8), a inhibira mitazu i proliferaciju T limfocita i oslobađanje interleukina 2. Inhibira oštećenje pločastog epitela i sekre-

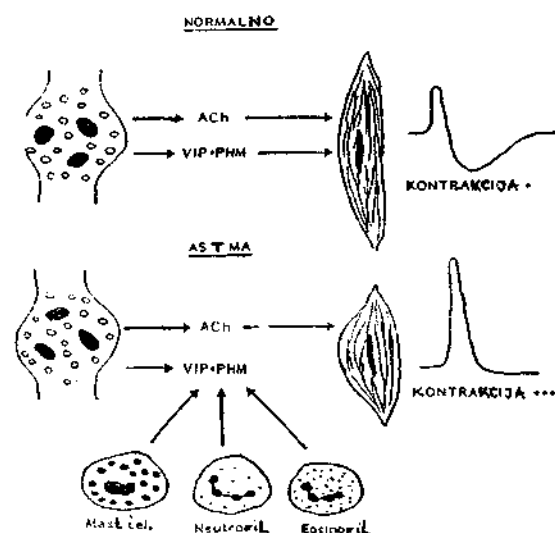
ciju serotonina i tromboit-aktivirajućeg faktora PAF (9).

Tabela 1

Neuropeptidi (NANC-a)	
Inhibitori:	Vasoaktivni intestinalni peptid (VIP)
	Peptid histadin metionin (PHM)
	Peptid histadin izoleucin (PHI)
	Neuropeptid Y
	Galanin
	Leuooin
	Enkephalin
	—SpP
	Supstanca P —SpE
	—Sp-IR
Ekscitatori:	Kalcitonin gene related peptid (CGRP — a-CGRP — -CGRP)
	Neurokinin A
	Gastrin releasing peptid GRP/ bombesin-IR
	Cholecystokinin (CCK-8)
	Neurotenzin

Drugi inhibitorni medijator iz C fibrila je peptid histidin izoleucin (PHI). Potentni je bronhodilatator i vazokonstriktor.

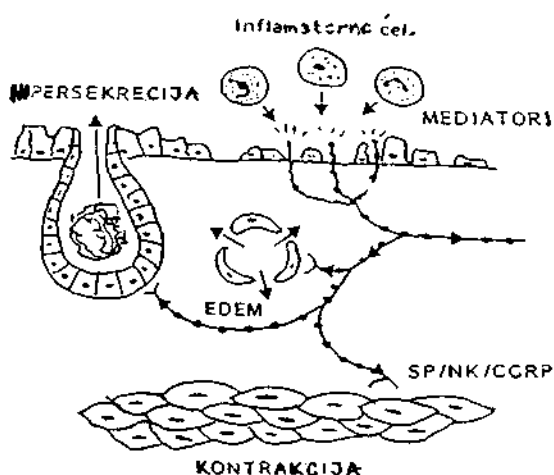
Peptid histidin metionin (PHM) ekvipotentan je sa VIP-om. Luči se na istim mestima kao i VIP. Bronhodilatator je i vazokonstriktor. VIP i PHM inhibišu polje električne stimulacije (10).



Slika 2 — Uloga VIP-a i PHM

Galanin je lokalizovan kao i VIP, ali mu je uloga znatno manja, jer je slabijeg dejstva.

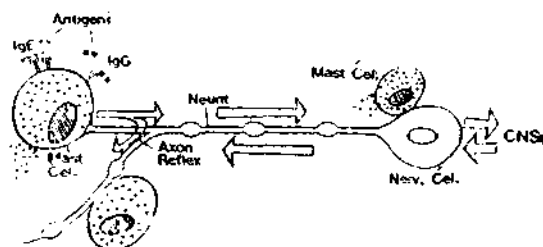
Uloga ovih inhibitora se smanjuje oštećenjem neutralne endopeptidaze ili enkefalina (NEP). Ona se nalazi u bazalnim ćelijama bronhijalnog epitela, oko krvnih sudova, glatkih mišića i žlezda. Predstavlja membranu receptora za tahikinine (11). Ovaj enzim modulira kontrakciju glatke muskulature, sekreciju žlezda, vaskularnu propustljivost i adheziju neutrofila. Pad NEP-a manifestuje se oštećenjem epitela u toku virusnih infekcija, kod izlaganja dimu cigarete, raznim mehaničkim i hemijskim agensima. NEP supresorno deluje na kašalj, neurogenu inflamaciju i oslobađanje sustance P.



Slika 3 — Oštećeni epitel i smanjeni NEP

Ekscitatorni neuropeptidi su brojni. Zajedno sa medijatorima inflamatornih ćelija stvaraju međuspojeve koji nadražuju terminable neuralne fibrile, izazivajući lokalne i akcesorne refleksne reakcije (12). Aktivacija aksonskog refleksa prouzrokuje vazodilataciju, edem i intracelularnu i potkapilarnu ekstravazaciju u venulama od 7–80 mikrometara, dok nema ekstravazacije iz arteriola, kapilara i većih vena (13).

Od ekscitatornih neuropeptida je najviše proučavana supstanca P. Lokalizovana je na nemijelinizovanim senzornim nervnim vlaknima i u ganglijama (14). Ima značajnu ulogu u razvoju inflamacije u astmi. Nalazi se u glatkim mišićima, potentni je stimulans mukozne sekrecije u disajnim putevima, stimuliše mikrovaskularni permeabilitet i eksudaciju plazme u lumen bronha. Preko makrofaga stimuliše razgradnju arahidonske kiseline, oslobađaju-



Slika 4 — Aksonski reflex

ći prostaglandin E-2, leukotrijene C-4 i tromboxan B-2. Supstanca P je vrlo potentna i vezuje se za receptore na sluznici bronha NK-1 u vidu SP-P. Izlučuje se u tri oblika u vidu SP-A-neurokinin A i veže se za receptore NK-2 lokalizovane na glatkim mišićima. SP-A je potentniji vazodilatator od čiste SP, a uzrokuje mikrovaskularnu ekstravazaciju, ali i bronhospazam. Eledozin SP-E, derivat SP koji se, kao i SP-P, veže za receptore NK-1, potentniji je bronhokonstriktor od SP-P. Pored toga, uočena je i supstanca neurokinin B koja ima ulogu povećanja protoka hlora kroz sluznicu bronha u lumen (15). SP sa svojim derivatima SP-A i SP-P ima ulogu u sekreciji submukoznih žlezda pored VIP i bombesina. Uloga SP je jasno vidljiva u drugoj fazi sekrecije mukusa, odnosno u izbacivanju sekreta iz glandularnih duktusa (16). Ovaj bronhospazam se kupira atropinom ili neostigminom (slika 3, tabela 1).

Kalcitoninu sličan peptid, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), lokalizovan je u okrajima senzornih nerava. Inhibira sekreciju peharastih ćelija nosa i traheje. Potentni je vazodilatator i bronhokonstriktor (17). Njegova predominantna uloga je na krvnim sudovima disajnih puteva, što prouzrokuje hiperemiju u disajnim putevima astmatičara. CGRP nema uticaja na mikrovaskularnu ekstravazaciju u disajnim putevima (18).

Neuropeptid Y (neuropeptid lizozim) NPY ima primarni efekt na krvne sudove. Lokalizovan je sa norepinefrinom u adrenergičnim nervima. Reducira protok krvi u bronhima.

Holecistokinin ektopeptid (CCK-8) potentni je bronhokonstriktor u proksimalnim disajnim putevima. Lokalizovan je u postganglionskim holinergičnim nervima. Njegov konstriktorni uticaj je izražen samo kada je oštećena neutralna endopeptidaza.

Galanin je novi peptid (GRP), javlja se na ograncima disajnih puteva kao i bombesin.

Opijati inhibiraju oslobađanje ekscitatornih tahikiniina tj. SP. Ustanovljena je smanjena neurogena ekstrasvazacija i neholinergična bronhoopstrukcija pod uticajem GABA-a (gama amino-buterna kiselina). Hromoglikat (Intal®) ne smanjuje bronhoopstrukciju izazvanu tahikininima, ali dat kao preventivni lek, sprečava da tahikini dovedu do opstrukcije.

Kod astmatičara hronični agensi dovode do oslobađanja medijatora iz mast ćelija i do disfunkcije i oštećenja neutralne endopeptidaze (NEP). Triptaza iz mast ćelija dovodi do cepanja VIP-a i aktivacije CGRP-a, a hiniaza čepa VIP i potpomaže oslobađanje SP (19).

Oslabljena inhibitorna uloga NANC-a i nedostatak ili deficit VIP-a omogućuje, pored lokalnih neuromedijatorskih spojeva i reakcija, i aksonski refleks. On predstavlja odgovor kolaralnih nervnih ogranaka C fibrila pod uticajem medijatora u vidu akcionog potencijala (slika 4).

Zaključak

Aksonski refleks je značajna karika u lancu patoloških zbivanja kod astme.

LITERATURA

1. Richardson JB. Nerve supply to the lungs. *Am Rev Resp Dis*, 1979; 118:785–802.
2. Barnes ZJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Resp Dis*, 1986; 134:1289–1314.
3. De Groot J, Chusid JG. Korelativna neuroanatomija i funkcionalna neurologija. Savremena administracija, Beograd 1990; 17–20.
4. Inoue H, Ichinose M, Miure M. et al. Nonadrenergic Inhibitory Nervous System in the Airways. *Am Rev Resp Dis*, 1991; 143:15–17.
5. Coleridge HM, Coleridge JCG. Impulse activity in afferent vagal C fibers with endings in the intrapulmonary airways in dogs. *Resp Physiol*, 1977; 29:143–150.
6. Pardy RL, Rivingston RN, MiMc-Emili J, Martols JP. Control of breathing in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of histamine inhalation. *Am Rev Resp Dis*, 1982; 125: 6–11.
7. Cutz E. Neuroendocrine cells of the lung. An overview of morphologic characteristics and development. *Exp Lung Res*, 1982; 3:185–208.
8. Lazarus SC, Basbaum CB, Barnes PJ, Gold WM. Mapping of VIP receptors by use of an immunocytochemical probe of the intracellular mediator cyclic AMP. *Am J Physiol* 1986; 251:115–119.
9. Said SJ. VIP as a modulator of lung inflammation and airway constriction. *Am Rev Resp Dis*, 1991; 143:22–24.
10. Palmer JBD, Cuss FMC, Barnes PJ. VIP and PHM and their role in non-adrenergic inhibitory responses in isolated human airway. *J Appl Physiol*, 1986; 61:1322–1328.
11. Nadel J, Borson B. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am Rev Resp Dis*, 1991; 143:33–36.
12. Widdicombe JG. Neural control of airway vasculature and edema. *Am Rev Resp Dis*, 1991; 143:18–21.
13. Lundberg JM, Saria A. Capsaicin induced desensitization of airway mucosa to cigarette smoke, mechanical and chemical irritants. *Nature*, 1983; 302:251–253.
14. Anggard PA. Coexistence of multiple peptides and classic transmitters in airway neurons: functional and pathophysiological aspects. *Am Rev Resp Dis*, 1987; 136:16–32.
15. Yager D, Shore S, Drazen YM. Sources and role as an amplifier of bronchoconstriction. *Am Rev Resp Dis*, 1991; 143:52–54.
16. Shimura S, Sasaki T, Ikeda K, Ishihara H, Sato M, Sasahi H, Takishima T. Neuropeptides and airway submucosal gland secretion. *Am Rev Resp Dis*, 1991; 143:25–27.
17. Palmer JBD, Cuss FMC, Mulderry PK. Calcitonin-gene-related peptide is localised in human airway nerves and potently constricts human airway smooth muscle. *Br J Pharmacol*, 1987; 91:95–101.
18. Rogers DF, Carstairs JR, Alton EFWF, Dewar A, Barnes PJ. Tachykinins and mucus secretion in human bronchi in vitro. *Am Rev Resp Dis*, 1988; 137:12.
19. Miura M, Ichinose M, Kdmura K, Katsumata V, Takahashi T, Inoue H, Takishima T. Nancholinergic inhibitory system after antigen inhalation in actively sensitized cat airways. *Am Rev Resp Dis*, 1992; 145:70–74.

ISPITIVANJE MUKOCILIJARNOG TRANSPORTA U BOLESNIKA OBOLELIH OD BRONHIJALNE ASTME

MUCOCILIARY TRANSPORT IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Slavica Obradović-Andelić*, Božidar Andelić

SAŽETAK

Poremećaj funkcije mukocilijarnog eskalatora u bolesnika obolelih od bronhijalne astme u sprovedenom ispitivanju nije utvrđen. Napominjemo da su dužina trajanja bolesti, zatim vremenski tok alergijske reakcije, uz primenjenu intenzivnu dezopstruktivnu terapiju, znatno doprineli ovakvim vrednostima MCC. Svakako da baš ovakvi rezultati predstavljaju izazov za kliničara pulmologa, kao i za patofiziologa, da daljim ispitivanjem utvrdi koji je od navedenih činitelja u funkciji MCC značajniji, vredniji i na koga treba u daljim ispitivanjima posebno obratiti pažnju.

Ključne reci: mukocilijarni klirens, bronhijalna astma.

SUMMARY

In this investigation disorders of the mucociliary escalator function in patients with bronchial asthma have not been found. Duration of the disease, the time course of the allergic reaction and the applied intensive anti-obstruction therapy of the airways considerably influenced the gained MCC values. Such results certainly represent a challenge for a clinician pulmonologist, as well as for a pathophysiologist to continue investigating this field and find out what the real importance and influence of each of these factors is in MCC function.

Key words: mucociliary clearance, bronchial asthma.

* Doc. di sci. med. Slavica Obradović-Andelić, spec, pneumoftiziolog, asistent Medic, fak. Novi Sad
Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica — Novi Sad

Uvod

Hronična opstruktivna oboljenja disajnih puteva spadaju među najčešća oboljenja savremenog čovečanstva, naročito u visoko-industrializovanim zemljama, a i u zemljama u razvoju. Novija istraživanja pokazuju da su te bolesti česte i u našoj redini (1). Opstrukcija konduktivnog sistema pluća ili tzv. disajnih puteva javlja se u nekih oboljenja kao suštinski sastavni deo, pa tada govorimo o opstruktivnim bolestima pluća. Tu spadaju astma, hronični opstruktivni bronhitis i opstruktivni emfizem pluća (2). Značajno je podsetiti se da većina hroničnih oboljenja bronhopulmonalnog sistema, primarno neopstruktivnog karaktera, može vremenom da se takođe komplikuje u opstrukciju disajnih puteva; to je tzv. »sekundarna op-

strukcija«. S obzirom na visoku incidencu ovih oboljenja, kao i činjenicu da ista oboljenja regrutuju mladu populaciju (izuzimajući »sekundarne opstrukcije«), cilj ovog ispitivanja je bio da se ustanove eventualna odstupanja u funkciji mukocilijarnog eskalatora u bolesnika obolelih od bronhijalne astme.

Materijal i metode

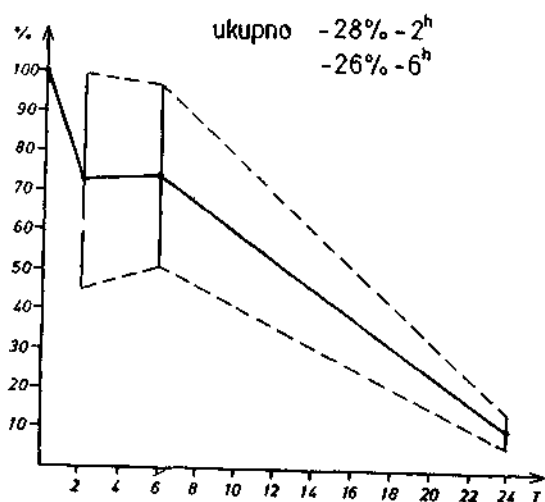
Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika, koji su na osnovu određenih kriterijuma podeljeni u dve grupe. Kontrolnu grupu su činili pacijenti koji nisu bolovali od plućnih, odnosno respiratornih oboljenja, a primljeni su u našu ustanovu radi dopunskog ispitivanja u okviru kontrole i lečenja oboljenja drugih organa. Grupu ispitnika sa bronhijalnom ast-

mom su činili bolesnici koji su ispunjavali važeće kriterijume i standarde za određenu bolest (3, 4). Da bi prema osnovnim pokazateljima kontrolna grupa bila što komparabilnija sa ispitivanom, praćeni su samo oni bolesnici koji su prema starosti, polu i dužini pušačkih navika najbliži ispitivanoj grupi.

Za merenje mukocilijarnog klirensa (MCC) je korišćena scintigrafska metoda, a samo ispitivanje je vršeno u Zavodu za nuklearnu medicinu Instituta za onkologiju u Sremskoj Kamenici. Za inhalacionu scintigrafiju pluća korišćen je preparat mikrosfera albumina koji se markira sa T_c koji je gotovo idealan radioaktivni izotop prema uputstvu proizvođača (5). Inhalacijom ovih partikula koje se, po deklaraciji proizvođača, po veličini kreću između 23–45 μ m (više od 90%) i praćenjem eliminacije ovih partikula u određenim vremenskim intervalima i merenjem količine partikula koje su zaostale u traheo-bronhijalnom stablu, utvrđuje se postojanje defekta u funkciji MC eskalatora.

Rezultati i diskusija

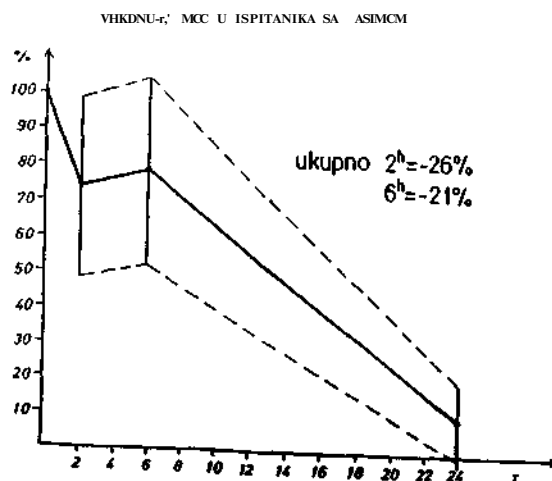
Upoređujući vrednosti MCC između dve pomenute grupe ispitanika, uočava se da ne postoji nikakva razlika u eliminaciji (grafikon 1 i 2, tabela 3 i 4), što bi značilo da opstrukcija disajnih puteva kod ispitanika sa astmom nije bitnije uticala na eliminaciju »obeležanih« partikula.



Grafikon 1 — Vrednosti MCC-a u kontrolnoj grupi ispitanika

U grupi koja je obuhvatala obolele od bronhijalne astme nalazilo se 30 bolesnika koji već više godina (15–20) boluju od napada gu-

šenja praćenog sviranjem u grudima, kašljem i oskudnom sluzavom ekspektoracijom. U faza remisije osnovne bolesti bolesnici su se sasvim dobro osećali, bili su »zdravi«. U našu ustanovu su primljeni zbog akutne egzacerbacije astme, i tada su pokazivali u nalazima plućne funkcije povećane vrednosti endobronhijalnog otpora, koji se nakon terapije znatno smanjio, ili se vratio u normalne granice. U fa-



Grafikon 2 — Vrednosti MCC u ispitanika sa astmom

Tabela 3

Kontrolna grupa			
	2h	Ukupno 6h	24h
$\bar{x}$	72,20	75,50	6,47
SD	27,05	21,25	3,32
KV	37,47	28,14	51,33
SE	4,94	3,88	0,61

$p > 0,05$

Tabela 4

Ispitanici oboleli od bronhijalne astme			
	2h	Ukupno 6h	24h
$\bar{x}$	74,03	79,43	10,27
SD	24,74	25,80	11,13
KV	33,41	32,48	108,37
SE	4,44	4,71	2,03

$p > 0,05$

zi egzacerbacije su dobij ali klasičnu udarnu dezopstruktivnu terapiju, sa naglaskom na kortikosteroidima, dok su u fazi remisije pretežno uzimali teofilinske preparate i inhalatorne kortikosteroide, kao i beta-2 adrenergike, Na-hromoglikat ili Ketotifen. Profesionalno, bolesnici ove grupe nisu bili izloženi štetnim noksama, niti su radili pod lošim klimatskim uslovima. Parametri plućne funkcije su ukazivali na umereno težak opstraktivni poremećaj ventilacije, sa hiperinflacijom pluća, što znači da ova grupa ispitanika nije bila u kompletnoj remisiji zbog osnovne bolesti. Napominjemo da je grupa iza sebe imala nekoliko dana intenzivne dezopstruktivne terapije (tabele 1 i 2).

Međutim, kako znamo da je sekret kod ispitanika sa astmom žilav i staklast i kao takav

ćeg puta nešto brža, odnosno ista kao u kontrolnoj grupi ispitanika. Očuvan MCC u bolesnika sa bronhijalnom astmom i pored izražene hiper- i diskriinije verovatno je posledica kompenzatorne hiperreaktivnosti cilija uzrokovane akutnom inflamatornom reakcijom. Iz grafika na se uočava pad radioaktivnosti posle 2h, da bi se u sledećem periodu od 4h praktično zadržao, čak i lako povećao u odnosu na prvobitno vreme. Značajno je napomenuti da funkcija MC eskalatora varira u zavisnosti od vremenskog toka alergijske reakcije (11). U veoma ranoj fazi je primećena cilijarna razdražljivost. Ova cilijarna eksitacija je verovatno prouzrokovana otpuštanjem medijatora iz mastocita. U kasnijoj fazi bronhijalne astme morfološki defekti i poremećaji reoloških osobina mukusa mogu dovesti do ponavljanja poremećaja (12).

Tabela 1

Parametri plućne funkcije — Kontrolna grupa

n=30	VC (%)	FEV ₁ (%)	Tiffen. indeks (FEV ₁ /VC•100%)	Raw kPa/l/s ⁻¹	SRaw kPa/l/s ⁻¹	ITGV/l
$\bar{x}$	94,67	102,70	81,87	0,191	0,738	3,92
SD	14,89	19,74	6,78	0,064	0,216	3,92
KV	15,73	19,22	8,28	33,373	29,300	24,94
SE	2,71	3,60	1,23	0,012	0,04	0,18

Tabela 2

Parametri plućne funkcije — A

n=30	VC (%)	FEV ₁ (%)	Tiffen. indeks (FEV ₁ /VC•100%)	Raw kPa/l/s ⁻¹	SRaw kPa/l/s ⁻¹	ITGV/l
$\bar{x}$	84,00	79,13	68,70	0,702	3,667	4,76
SD	20,09	31,69	15,38	0,487	2,820	1,28
KV	23,92	40,04	22,38	68,68	76,90	26,98
SE	3,66	5,78	2,80	0,08	0,51	0,23

se eliminiše iz traheo-bronhi jalnog stabla, očekivalo bi se da MCC bude u astmi usporeniji u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Do ove pojave u ovim istraživanjima nije došlo, najverovatnije kao posledica sprovedene terapije. Ovo je u skladu sa radovima drugih autora (6, 7). Ovakve vrednosti MCC u astmi neki autori (8, 9) objašnjavaju prisustvom opstrukcije, jer uži lumen vazdušnih puteva znači veće ubrzavanje, čime se potencira efekt impakcije partikula, pa tako dolazi do proksimalne depozicije čestica (10), te je i eliminacija, zbog kra-

Zaključak

Poremećaj funkcije mukocilijarnog eskalatora u bolesnika obolelih od bronhijalne astme u sprovedenom ispitivanju nije utvrđen. Napominjemo da su dužina trajanja bolesti, zatim vremenski tok alergijske reakcije, uz primenjenu intenzivnu dezopstruktivnu terapiju, znatno doprineli ovakvim vrednostima MCC. Svakako da baš ovakvi rezultati predstavljaju izazov za kliničara pulmologa, kao i za patofiziologa da daljim ispitivanjem utvrdi koji je od navedenih činilaca u funkciji MCC značajniji, vredniji i na koga treba u daljim ispitivanjima posebno obratiti pažnju.

LITERATURA

1. Acketa M. Najčešći etiološki faktori koji dovode do nastajanja opstruktivnih oboljenja na našem području i uticaj etiologije na tok i prognozu oboljenja. Dokt. disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, 1974.
2. Anđelić B. Uticaj pušenja na plućnu ventilaciju i bronhijalnu reaktivnost. Magist. rad, Univerzitet u Novom Sadu, 1983.
3. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the Committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory diseases. Amer. Rev. Resp. Dis. 1962; 85:762.
4. Ulmer WT. Bronchitis, Asthma, Emphysema, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1979; 543.
5. Stefanović Lj. Promene na perfuzionira scintigramima pluća pacijenata obolelih od primarnih malignih neoplazmi bronha i pluća. Mehanizmi njihovog nastanka i značaj utvrđivanja za kliničara. Dokt. disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, 1979.
6. Mossberg B, Standberg K, Philipson K, Camner P. Tracheobronchial Clearance in Bronchial Asthma: Response to Beta Adrenoreceptor Stimulation. Scand J Resp Dis. 1976; 57: 119—128.
7. Pavia D, Bateman JRM, Sheahan NF, Clarke SW. Tracheobronchial mucociliary clearance in asthma: impairment during remission. Thorax 1985; 40:171—175.
8. Tahir A, Greenblatte WD, Birch S, Marchette B, Wanner A. Abnormal mucociliary transport in allergic patients with antigen — induced bronchospasm: role of slow reacting substance of anaphylaxis. Am Rev Resp Dis 1981; 124:110—114.
9. Ruffin E, Myrna B, Dolovich BM, Newhouse TM. The Preferential Deposition of Inhaled Isoproterenol and Propranolol in Asthmatic Patients. Chest 1981; 80:904—907.
10. Pavia D, Bateman JRM, Clarke SW. Deposition and clearance of inhaled particles. Bull Eur Physiopath Resp 1980; 16:335—366.
11. Basren GS, Page SDP, Pail W, Morbey Y. Bronchial Hyperreactivity. Clin Allergy, 1984; 14:75.
12. Gasselin RE, Moore KE, Milton AS. The cilio excitatory activity of serotonin. J cell comp Physiol 1961; 58:17—25.

MORFOLOGIJA BRONHIJALNE ASTME BRONCHIAL ASTHMA MORPHOLOGY

Živka Eri*

SAŽETAK

Najznačajnije morfološke promene za dijagnostikovanje astme i razlikovanje od hronične opstruktivne bolesti pluća su: 1) deskvamacija epitelnih ćelija sa metaplazijom, 2) zadebljanje i hijalinizacija retikularnog sloja ispod bazalne lamine, 3) hipervaskularizacija, edem i celularna infiltracija (uglavnom sa eozinofilnim granulocitima) mukoze, i 4) hiperplazija glatkog mišića. Promene se nalaze u glavnim i segmentalnim bronhima, ali ponekad i u manjim. Hipersekrecija sluzi i sluzni čepovi se nalaze u statusu astmaticusu nekih bolesnika, inače nisu konstantan nalaz u astmi.

Ključne reči: bronhijalna astma, morfologija.

SUMMARY

The most important morphologic changes for establishing the diagnosis of asthma and differentiating it from a chronic obstructive pulmonary disease are: 1) desquamation of epithelial cells with metaplasia, 2) thickening and hyalinization, of the reticular layer under the basal lamina, 3) hypervascularization, edema and cellular infiltration (mostly with eosinophil granulocytes) of the mucosa and 4) hyperplasia of the smooth muscle. Such changes are found in primary and segmental bronchi and sometimes even in the secondary ones. Mucus hypersecretion and mucous collections are found in status asthmaticus in some patients but they are not necessarily present in all asthmatic cases.

Key words: bronchial asthma morphology.

* Prof. dr sci. med. Živka Eri, Načelnik Zavoda za patologiju, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Sremska Kamenica

Morfološke promene u astmi su istraživane u sputumu, bronhijalnom sekretu, bronhoalveolarnoj lavaži (BAL), biopsiji bronha i autopsijskom materijalu (1, 2, 3, 4).

Sputum

U sputumu bolesnika sa astmom nalaze se Curschmann-ove spirale (kondenzovana sluz u obliku vadičepa), nakupine cilindričnih ćelija površnog epitela bronha nazvane Creola telašca, po imenu pacijenta u čijem su sputumu prvi put nađene opisane abnormalne nakupine kolumnarnih ćelija (Naylor, 1962), zatim metaplastične skvamozne ćelije, Charcot-Leyden-ovi kristali (koji nastaju iz intracitoplazmatskih granula eozinofilnih granulocita), brojni eozinofilni granulociti i njihovi produkti sa izrazi-

tim citotoksičnim efektom na ćelije respiratornog epitela (glavni bazni protein, eozinofilni kat jonski protein, eozinofilni neurotoksin).

Obdukcioni nalaz

Makroskopski, pluća bolesnika umrlih u statusu astmaticusu su voluminozna, bledoružičasta, često prekrivaju srčanu kesu i ne splašnjavaju nakon otvaranja pleuralnih šupljina. Subpleuralno, uočavaju se manja, lako uvučena, tamnoljubičasta područja kolapsa. Na preseku iz većih i manjih bronhija prominiraju čepovi staklaste žilave sluzi koji u potpunosti ispunjavaju lumen. Histohe-mijski, čepovi su mešavine inflamatornog eksudata i sluzi u kojima leže deskvimirane ćelije površnog epitela, limfociti i eozinofilni granulociti, često

aranžirani koncentrično ili spiralno na poprečnom preseku. Ovakav aranžman ovih ćelija duboko u sluznim čepovima sugerise pre hroničan tok nego fatalan početak bolesti.

Vrlo značajan nalaz u plućima je odsustvo destruktivnog emfizema centroacinarnog, pacinarnog, fokalnog ili buloznog. Hipertrofija miokarda desne komore je retka.

Histološke promene u autopsijskim i biopsijskim uzorcima su identične.

Bronhijalni sekret je u hematoksilin-eozin obojenim preparatima heterogen i sastoji se od bazofilne (mukusne) i eozinofilne (serozne) komponente koje se međusobom mešaju. U eksudatu se nalaze deskvamirane cilindrične ćelije, eozinofilni granulociti, limfociti. Eksudat se može naći u terminalnim bronhiolama i, čak, alveolama, ali uvek kao rezultat aspiracije.

Površni epitel bronha je uvek oštećen. Step en oštećenja odgovara stepenu bronhijalne reaktivnosti. Bubrenje ćelija površnog epitela, deskvacija istih do bazalnih ili rezervnih ćelija, regeneracija sa povećanom mitotskom aktivnošću, metaplazija, gubitak cilija i naročito gubitak međućelijskih veza su značajne promene kojima se objašnjavaju neki patogenetski mehanizmi u bronhijalnoj astmi.

Bazalna membrana (uobičajene debljine do 7 mikrometara) je debljine 10–30 mikrometara, eozinofilna. Međutim, elektronsko-mikroskopska istraživanja su pokazala da se bazalna membrana sastoji od dva sloja: 1) tzv. »prave bazalne membrane« (bazalna lamina), debljine oko 100 nanometara, građena od kolagena tipa IV, a koju dodiruju sve ćelije površnog epitela i 2) fibrilarne zone, spolja od bazalne lamine (retikularna lamina), debljine oko 8 mikrometara, sagrađena od retikularnog kolagena tipa III i V. Brojna istraživanja su pokazala da je u astmi zadebljan i hijalinizovan retikularan sloj ispod bazalne lamine. Imunofluorescencija je u zadebljaloj bazalnoj membrani otkrila difuzne ili lokalizovane depozite jednog ili više imunoglobulina IgG, IgA ili IgM. Depoziti IgE nisu dokazani.

U submukozi bronhi ja nalaze se maksimalno dilatirani krvni sudovi sa nabubrelim endo-

telnim ćelijama, izraženim edemom i ćelijskimi infiltratom sa eozinofilnim granulocitima, limfocitima, mastocitima, redim plazma ćelijama. Mastociti se često nalaze oko malih krvnih sudova i u prisnom kontaktu sa glatkim mišićima bronhijalnog zida.

Sluzne žlezde su jako povećane na račun hipertrofije, a ne hiperplazije. Pored toga, većoj produkciji sluzi doprinosi i hiperplazija peharastih ćelija površnog epitela bronha, kao i poremećen odnos mukusnih i seroznih acinusa u korist prvih.

Hipertrofija, a naročito hiperplazija glatkih mišića disajnih puteva, značajna je promena. Međutim, porast mišićne mase se ne nalazi u vazdušnim putevima manjim od 2 mm.

U parenhimu pluća se nalaze područja hiperinflacije i kolapsa, bez destruktivnog emfizema.

Sumirajući iznesene morfološke promene u astmi, među najznačajnije za dijagnostikovanje i razlikovanje od hronične opstruktivne bolesti pluća spadaju: 1) deskvacija epitelnih ćelija sa metaplazijom, 2) zadebljanje i hijalinizacija retikularnog sloja ispod bazalne lamine, 3) hipervaskularizacija, edem i celularna infiltracija submukoze (uglavnom sa eozinofilnim granulocitima) i 4) hiperplazija glatkog mišića. Promene se nalaze u glavnim i segmentalnim bronhima, ali ponekad i u manjim. Hiperekrecija sluzi i sluzni čepovi se nalaze u statusu asthmaticusu nekih bolesnika, inače nisu konstantan nalaz u astmi.

LITERATURA

1. Dunnill SM. Pulmonary Pathology, 2-nd ed. Churchill Livingstone, 1987.
2. Jeffery KP. Morphology of the Airway Wall in Asthma and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am Rev Respir Dis 1991; 143:1152.
3. Vukanović RW, et al. Mucosal Inflammation in Asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 142:434.
4. Bošnjak-Petrović V. Morfološka i patogenetska obeležja hronične opstruktivne bolesti pluća i bronhijalne astme. U: Hronične opstruktivne bolesti pluća i astma. Jugoslavija-publik, Beograd 1994; pp 18.

FUNKCIONALNA DIJAGNOSTIKA BRONHIJALNE ASTME LUNG FUNCTION TESTS IN BRONCHIAL ASTHMA DIAGNOSTICS

Vjenčeslava Todić*, Božidar Anđelić

SAŽETAK

Prikazani su i razmotreni testovi plućne funkcije koji se koriste u dijagnostici bronhijalne astme. Od funkcionalnih testova koriste se standardni (spirometrija, pletizmografija celog tela i gasna analiza arterijske krvi) i specijalni, tzv. farmakodinamski testovi (bronhodilatacijski i bronhoprovokacijski). Kod svih funkcionalnih testova prikazani su njihovi dometi, prednosti i nedostaci, a kod specijalnih i indikacije za primenu. Razmotreni su kriterijumi intenziteta poremećaja plućne funkcije. Takođe su navedeni funkcionalni nalazi kod bronhijalne astme u napadu i za vreme remisije.

Ključne reči: bronhijalna astma, plućna funkcija, dijagnostika.

SUMMARY

The pulmonary function tests which are used in the bronchial asthma diagnostics are presented and analysed. Among lung function tests, both the standard (spirometry, body-pletismography and blood gas analysis) and the special ones, the so called pharmacodynamic tests (bronchodilatation and bronchoprovocation tests), are applied. For all function tests, the analysis includes their scope, advantages and disadvantages, while for special tests, indications for their application are given as well. The criteria for determining the intensity of lung function disorders are discussed. Results of function tests for bronchial asthma in both an attack and remission are reported, too.

Key words: bronchial asthma, lung function, diagnostics.

* Prim. mr. med. sci. dr Vjenčeslava Todić, šef Odseka ventilacije i disajne mehanike
Zavoda za kliničku fiziologiju disanja. Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Osnovni poremećaj plućne funkcije koji se registruje kod bronhijalne astme je pojava opstrukcije disajnih puteva **intermitentno**, odnosno za vreme astmatičnog napada. Opstrukcija disajnih puteva može (ali ne mora) kompromitovati osnovnu funkciju pluća — oksigenaciju arterijske krvi i eliminaciju ugljendioksida stvorenog u metaboličnim procesima organizma (1, 2).

U funkcionalnoj dijagnostici bronhijalne astme koristi se čitav niz testova, kao npr:

1. Testovi na bazi forsiranog ekspirijuma;
2. Pletizmografija celog tela (body-pletizmografija); i
3. Analiza respiratornih gasova u arterijskoj krvi, tzv. gasna analiza (3).

Od testova na bazi forsiranog ekspirijuma uglavnom se koristi metoda spirometrije i kri-vulja protok-volumen. Izmereni parametri: forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV₁), Tiffeneau-ov indeks (100 FEV₁/VC) i maksimalni (vršni) ekspirijumski protok (PEF) daju podatke o opstrukciji velikih, a forsirani ekspirijumski protok na 50% vitalnog kapaciteta (FEF₅₀) i na 25% vitalnog kapaciteta (FEF₂₅) o opstrukciji malih, perifernih disajnih puteva. Testovi forsiranog ekspirijuma u velikoj meri zavise od saradnje pacijenta i stoga nisu sasvim pouzdani.

Ako je Tiffeneau-ov indeks veći od 70% (kod starijih) ili 80% (kod mlađih ispitanika), disajni putevi su normalno **prohodni**. **Smanje-**

nje ovog parametra između 60% i 70% pokazuje laku opstrukciju disajnih puteva, od 50–60% srednje tešku, a ispod 50% tešku opstrukciju disajnih puteva. Slično važi i za PEF. FEF₅₀ je sigurno patološki ako je smanjen za preko 30%, a FEF₂₅ za preko 50% od teoretske vrednosti.

Pletizmografija celog tela predstavlja direktno merenje otpora disajnih puteva pri mirnom disanju. Metoda je daleko manje zavisna od saradnje. Princip metode bazira na Boyle-Mariott-ovom zakonu i definiše se kao pritisak potreban za pomeranje jednog litra vazduha u sekundi (kPa/L/sec⁻¹). što je taj pritisak veći, disajni putevi su uži, odnosno opstrukcija disajnih puteva je jačeg intenziteta. Normalna vrednost otpora disajnih puteva (Raw) kreće se do 0,3 kPa/L/sec⁻¹. Povećanje Raw od 0,3 do 0,5 kPa/L/sec⁻¹ označava se kao laka opstrukcija od 0,5 do 0,8 kao srednje teška, a preko 0,9 kPa/L/sec⁻¹ kao jaka opstrukcija disajnih puteva.

Body-pletizmografija omogućuje i merenje torakalnog gasnog volumena (TGV) koji je praktično identičan sa funkcionalnim rezidualnim kapacitetom (FRC). Ovaj parametar, kao i iz njega izvedeni rezidualni volumen (RV), pokazuje stepen plućne hiperinflacije. Hiperinflacija je jaka kad je RV veći od 200% a FRC od 170% teoretske vrednosti. U kontekstu ocene stepena opstrukcije disajnih puteva treba voditi računa i o specifičnom otporu disajnih puteva (R_{spec}). To je otpor disajnih puteva sveden na jedan litar FRC-a. Na taj način se izbegava uticaj plućne hiperinflacije na numeričku vrednost otpora disajnih puteva.

Gasna analiza arterijske krvi pokazuje suficijentnost pluća kod pacijenata obolelih od bronhijalne astme.

Osim nabrojanih, u funkcionalnoj dijagnostici bronhijalne astme primenjuju se i neki specijalni testovi, a koji od njih će se primeniti zavisi od toga da li u vreme ispitivanja pacijent ima napad gušenja ili je u fazi remisije.

Ako pacijent ima napad gušenja, inicijalno se registruje opstrukcija disajnih puteva različitog intenziteta. Tada je potrebno primeniti **bronhodilatacijski** test u cilju utvrđivanja stepena reverzibilnosti opstrukcije (4, 5). Naime, najznačajniji mehanizmi nastanka opstrukcije disajnih puteva su spazam glatke muskulature bronha, hipersekrecija i edem sluznice. Inhalacija bronhodilatatora iz grupe beta-agonista treba da dovede do značajnog smanjenja bronhopstrukcije ako u mehanizmu njenog nastanka dominira spastična komponenta. Ova pojava se najčešće sreće kod nekomplikovane bron-

hijalne astme. Kod komplikovane astme, koju je teško razlikovati od hroničnog bronhitisa i opstruktivnog bronhoemfizema, bronhospazmolitični efekt beta-agonista je beznačajan jer tu dominiraju hipersekrecija i edem sluznice. Bronhodilatacijski test je, takođe, slabo pozitivan kod veoma teškog napada astme koji se klinički manifestuje »nemim plućima«, jer zbog obilnog, žilavog sekreta lek ne dopire do receptora u sluznici bronha. Iz aspekta plućne funkcije, smatra se da je bronhospazmolitični efekt primenjenog leka pozitivan ako se FEV₁ poveća za preko 20%, Raw smanji za najmanje 30–50% i ako se R_{spec} smanji za preko 30% (5).

Rezimirajući napred rečeno, može se zaključiti da su osnovni poremećaji plućne funkcije kod astme za vreme napada:

- a) opstruktivni poremećaj ventilacije,
- b) pozitivan bronhodilatacijski test (uz navedene izuzetke),
- c) poremećaji respiratornih gasova u arterijskoj krvi.

Potonji se mogu stepenovati u nekoliko faza:

1. Normoksemija sa hipokapnijom — u toj fazi se bolesnik hiperventilacijom »bori« za kiseonik.

2. Normoksemija sa normokapnijom — na izgled normalan nalaz — u napadu astme je patološki jer pokazuje početak iscrpljenosti pacijenta.

3. Hipoksemija sa normokapnijom — znak jakog zamora respiratorne muskulature zbog pojačanog disajnog rada. Za razliku od drugih opstruktivnih bronhopneumopatija ovakav nalaz kod astme je krajnje ozbiljan i zahteva intenzivno i kompleksno lečenje. Hipoksemija sa normokapnijom kod astme je po kliničkom značaju jednaka hipoksemiji sa hiperkapnijom kod ostalih bronhopneumopatija.

4. Hipoksemija sa hiperkapnijom — retko se nalazi kod bronhijalne astme, a ako je prisutna, bolesnika je životno ugrožen (3).

U cilju potvrđivanja kliničke dijagnoze, ispitivanje plućne funkcije je potrebno raditi i kad je pacijent van napada astme. U takvim slučajevima, uz standardne, primenjuje se i specijalni **bronhoprovokacijski** test (4, 6). Bronhoprovokacijski testovi mogu biti nespecifični i specifični. **Nespecifični** testovi treba da potvrde bronhijalni reaktivitet koji je kod astme »conditio sine qua non«. Povećan bronhijalni odgovor može se dobiti inhalacijom hladnog vazduha, nakon fizičkog opterećenja ili inhalacijom bilo histamina ili holinergika (acetilholina i njegovih derivata). Acetilholin kao post-

ganglijski medijator parasimpatikusa, ima bronhokonstriktorno dejstvo, te dat u većim dozama izaziva bronhospazam i kod zdravih osoba. Astmatičari, međutim, reaguju na veoma male doze holinergika datih putem aerosola. Metoda nespecifične bronhoprovokacije sastoji se u određivanju praga (doze) holinergika na koji se dobija bronhijalni odgovor. Specifični bronhoprovokacijski test sastoji se u aplikaciji određenih standardnih ili profesionalnih antigena. Antigen se takođe daje putem aerosola a bronhijalni odgovor na alergen prati se neposredno nakon inhalacije, zatim nakon 20 minuta, šest časova i nakon 24 časa od aplikacije antigena. Bronhoprovokacijski testovi se moraju raditi oprezno zbog mogućeg jakog bronhijalnog odgovora ili pojave anafilakse. Funkcioni kriterijumi bronhijalnog hiperreaktibiliteta su: smanjenje FEV₁ za preko 20%, povećanje Raw preko 100% (npr. od 0,3 na preko 0,6 kPa/L/sec⁻¹) i povećanje R_{spec} za preko 100% (preko 2,0 kPa/L/sec⁻¹).

Ukratko, kod astme van napada ispitivanje plućne funkcije može dati sledeće rezultate:

- a) normalan nalaz,
- b) rezidualna hiperinflacija pluća i nekoliko dana nakon napada,
- c) znake opstrukcije malih disajnih puteva, i
- d) pozitivan bronhoprovokacijski test (7).

Na kraju, treba još istaći da bolesnik sa bronhijalnom astmom treba često da kontroliše plućnu funkciju u za to specijalizovanim la-

boratorijama, a svakom astmatičaru treba sugerisati da se sam kontroliše pomoću Peak-flow metra, malog, portabilnog i jeftinog aparata koji služi za kontinuirani monitoring astme i praćenje efekta primenjenih lekova. Time bi se na vreme otkrila pojava teže opstrukcije disajnih puteva i moglo bi se blagovremeno intervenisati, te tako sprečiti razne komplikacije pa čak i fatalni ishod bolesti (8).

LITERATURA

1. Bates DV, Macklem PT, Christie RV. *Respiratory Function in Disease*. Ed. Saunders, Philadelphia 1971; pp 138–149.
2. Nolte D. Asthma. Das Krankheitsbild der Asthmapatienten. Die Therapie. Urban und Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore 1989; 4–31.
3. Ulmer VT. Bronchitis Asthma Emphysem. Ed. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1979; pp 105–125.
4. Stangl B, Bizjak M, Fortič M. Farmakodinamsko testiranje bronhijalnog sistema. U: Bronhijalni hiperreaktibilitet. Priština 1979; pp 117–130.
5. Tabori Đ, Todić V. Patofiziologija disanja u bronhijalnoj astmi i farmakodinamski testovi. Saopštenja Inst. pluć. bol. Sr. Kamenica 1978; 16:35–41.
6. Maraj A, Haxhiu MA. Odgovor vazdušnih puteva na inhalirani acetilholin. U: Bronhijalni hiperreaktibilitet. Priština 1979; pp 131–140.
7. Clark T, Rees J. Asthma. Diagnose und Therapie. Glaxo, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1986; pp 11–28.
8. Lane DJ, Storr A. Asthma — the Facts. Ed. Oxford University Press, New York-Toronto 1979; pp 27–39.

BRONHIJALNA HIPERREAKTIVNOST U ASTMI

BRONCHIAL HYPERREACTIVITY IN ASTHMA

Božidar Anđelić*, Slavica Obradović Anđelić, Vjenčeglava TucUć

SAŽETAK

U radu je data savremena definicija bronhijalne astme koja počiva na patofiziološkim kriterijumima. Naglašeno je da u patogenezi astme vodeće mesto ima upalni proces i bronhijalna hiperreaktibilnost. Podvučena je razlika između hiperreaktibilnosti kod astme i drugih bronhopneumopatija, kao i značaj pojedinih medijatora u nastanku i razvoju bronhijalne hiperreaktivnosti. Pored opisa metodologije izvođenja bronhoprovokacijskih testova, predstavljeni su i kriterijumi za procenu hiperreaktiviteta disajnih puteva.

Ključne reci: bronhijalna astma, hiperreaktivitet, kriterijumi.

SUMMARY

The paper gives the most up-to-date definition of bronchial asthma based on pathophysiological criteria. It is pointed out that the most important agents contributing to the pathogenesis of bronchial asthma are an inflammatory process and bronchial hyperreactivity. It is emphasized that there is a difference between the hyperreactivity in asthma and the one in other bronchopneumopathies as well as the importance of some mediators in the genesis of bronchial hyperreactivity. Besides describing the methodology of bronchovocation tests performance, the paper gives the criteria for the assessment of the airways hyperreactivity.

Key words: bronchial asthma, hyperreactivity, criteria.

* Doc. dr med. sci. Božidar Anđelić, načelnik Zavoda za kliničku patofiziologiju disanja
Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici

Novija definicija bronhijalne astme počiva na patofiziološkim osnovama oboljenja, te se karakteriše kao imunološko zapaljenje sluzokože bronhija sa klinički izraženom hiperreaktivnošću i periodičnim napadima bronhoopstrukcije (1, 2). Znači, u patogenezi astme, pored zapaljenja bronhijalna hiperreaktibilnost zauzima centralno i vodeće mesto. Ona se definiše kao patološki povećana reakcija disajnih puteva na egzogene ili endogene nadražaje, a koji na fiziološki način izazivaju bronhokonstrikciju. Prema tome, poremećaj može da bude na nivou receptora (hipersenzibilitet, hipersenzitivitet) ili u području efektor, odnosno na nivou odgovora na nadražaj (hipereaktivitet i hiperreagibilitet). U svakom slučaju, meri se samo povećanje otpora disajnih puteva kod pacijenta, tj. ishod reakcije.

Astmatično zapaljenje disajnih puteva je, u skoro svim slučajevima, povezano sa hiperreaktivitetom. Zapaljenske promene sluzokože i hiperreaktivitet mogu se naći i kod drugih bolesti, kao na primer alergijskog alveolitisa i sarkoidoze, ali je ipak hiperreaktivitet disajnih puteva kod ovih oboljenja znatno i najčešće manji nego u astme. Alergije i infekcije su dva najvažnija izazivajuća mehanizma hiperreaktiviteta koje dovode do promena na mast ćelijama, bronhijalnom epitelu, autonomnom nervnom sistemu i glatkoj muskulaturi bronhija. Za razvoj bronhijalnog hiperreaktiviteta (BH) su od velikog značaja i genetski faktori. Tako su Cockcroft i saradnici (3) pokazali da postoji uska veza između atopije i BH. Kao treći značajan faktor u nastanku BH navode se spoljašnji nadražaji. Burney (4) je u svom radu našao da hiperreaktivitet kod mladih osoba kore-

lira sa alergijskim faktorima, dok kod starijih ispitanika postoji korelacija i u odnosu na pušenje. Na taj način se BH može interpretirati kao sekundarna posledica zapaljenje sluzokože na egzogene faktore (naročito na alergene i pušenje) (5).

BH počiva na vagusnom reflesnom mehanizmu koji polazi od subendo teli jalnih brzo-reagujućih, iritativnih receptora. Akutne virusne infekcije, koje oštećuju bronhijalni epitel i uzrokuju njegovo odlubljivanje, dovode do razgolićavanja receptora, pri čemu su oni eksponirani egzogenim nadražajima. Ovo objašnjava zašto virusni infekti kod zdravih osoba izazivaju tranzitornu hiperreaktibilnost u trajanju od dve—tri nedelje (6). Za postojanje BH odgovorne su, dakle, zapaljenske reakcije. Kao inicijator ovih reakcija smatraju se mastociti. Aktiviranje i degranulacija mastocita dovodi do povećanog permeabiliteta sluzokože i sledstvenog aktiviranja tkivnih mastocita. Ovi oslobađaju mnogobrojne zapaljenske medijatore koji su odgovorni za nastanak astmatičnih napada. Osim toga, stvaraju se razni hemotaktički faktori za neutrofile, eozinofile i leukotrieni (B₄), koji sa svoje strane ponovo oslobađaju medijatore iz mast ćelija. Pod dejstvom hemotaktičnih faktora za eozinofile i neutrofile, oslobađa se izuzetno jaki bronhokonstriktorni faktori — PAF (platelet activating factor) i leukotrieni koji su, prema nekim autorima, i odgovorni za nastanak hiperreaktibilnosti disajnih puteva i pojavu astmatičnih napada (2). U ovim reakcijama učešće uzimaju i druge supstancije i medijatori kao što su prostaglandini itd (6).

U dijagnostiku opstruktivnih oboljenja disajnih puteva 1945. godine, je prvi put uveden farmakološki bronhokonstriktorni test sa acetilholinom. Curry 1946. godine uvodi bronhokonstriktorne testove sa histaminom i metaholinom. Ovi testovi se danas primenjuju kao rutinski testovi za ispitivanje bronhijalnog hiperaktiviteta, s tim što se za provokaciju koristi još i karbapol koji je takođe holinergična supstancija. Bronhoprovokativni testovi imaju veliki značaj u dijagnostici i terapiji bronhijalne astme. Meri se količina inhalirane bronhopro-

vokativne materije i intenzitet bronhokonstriktornog odgovora, tzv. krivulja doza — odgovor. Smanjenje FEV₁ za više od 20% ili povećanje totalnog i specifičnog otpora (R_t, S_{Rt}) za 100% (R_t do 0,6 a S_{Rt} do 2,0 kPa/L/sec⁻¹) od inicijalne vrednosti ukazuje na pozitivan bronhoprovokativni test, odnosno pojačan bronhijalni odgovor (7). Takođe se ucrtava i krivulja doza — odgovor koja pokazuje odnos između količine udahnutog bronhokonstriktora i veličine bronhijalnog odgovora. Normalne osobe reaguju bronhokonstrikcijom na veće količine udahnutog provokatora, dok astmatičari u fazi remisije, inhaliranjem već neznatnih količina bronhoprovokatora dobijaju izuzetno jake bronhokonstrikcije. Otuda se ovakvi testovi najčešće koriste za dijagnostiku bronhijalne astme u fazi njene remisije. Kao što je ranije pomenuto, bronhoprovokativni test može biti pozitivan u periodima virusne infekcije disajnih puteva, kao i kod alergijskog rinitisa i traheobronhitisa (6). Prisustvo hiperreaktibilnosti može biti stalno ili tranzitorno, na primer kod infekcija disajnih puteva. Važno je napomenuti da ne postoji astma bez hiperreaktibilnosti disajnih puteva, a postoji hiperreaktibilnost bez astme.

LITERATURA

1. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. Eur Resp J 1992; 5:601—641.
2. Nolte D. Asthma, 4 Aufl. Urban & Schwarzenberg. München 1989; 1:40—49.
3. Cockcroft DW, Murdoch KY, Beacheid BA. Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. Ann. Allergy 1984; 53:26—29.
4. Burney PGJ. et al. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. Thorax 1987; 42:361—368.
5. Schultze-Wernighaus G. Bedeutung allergischer Faktoren für Hyperreagibilität und Asthma bronchiale. Atemw-Lungenkrkh. 1994; 5:292—296.
6. Sulyma MG. Asthma bronchiale. Immunologie-Allergologie von A bis Z. Medikon, München 1988; 147—149.
7. Ulmer WT. Bronchitis Asthma Emphysem. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1979; 475—484.

BRONHOALVEOLARNA LAVAŽA (BAL) U ISTRAŽIVANJU I LEČENJU BRONHIJALNE ASTME

BRONCHOALVEOLAR LAVAGE (BAL) IN INVESTIGATION AND TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

**Nevena Sečen*, Tamara Ziklć,
Branislav Đurić, Đorđe Považan, Branislav Perić,
Vukašin Čanak, Gordana Balaban, Biljana Pražić, Gordana Lenert**

SAŽETAK

U poslednjih nekoliko godina, bronhoalveolarna lavaža (BAL) se analizira kod bolesnika sa astmom, koji su u mirnoj fazi ili u srednje izraženom obliku bolesti, pre i nakon bronhoprovokacije, a radi istraživanja imunopatogenetskog mehanizma same bolesti. BAL se može sa sigurnošću aplikovati i kod bolesnika koji su u teškom astmatičnom statusu, sa terapijskim ciljem da se odstrane mukusni plakovi. Ispitivanje celularnih elemenata BAL-a i produkata njihove interakcije, kod pacijenata sa astmom, može dati veoma važne podatke za budućnost, tj. za razumevanje patogeneze ove bolesti, što bi olakšalo postavljanje dijagnoze, monitorisanje toka bolesti kao i lečenje.

Ključne reči: bronhoalveolarna lavaža (BAL), bronhijalna astma, celularni elementi, solubilne komponente.

SUMMARY

In the past few years bronchoalveolar lavage (BAL) analysis has included the patients with mild and stable asthma, before and after bronchoprovocation. It has become an investigative tool in the study of mechanisms involved in bronchial asthma. BAL can also be safely performed in critically ill patients as a therapeutic tool. The study of the cellular elements found in a BAL-sample and their mutual interaction products can contribute in the future, to a better insight into the pathogenesis of the disease, resulting in an improvement of the diagnostic procedure, monitoring and treatment of the disease.

Key words: bronchoalveolar lavage (BAL), bronchial asthma, cellular elements, soluble components.

* Ass rar sci dr med. Nevena Sečen, pneumoftiziolog-onkolog, šef odseka za terapiju malignih tumora pluća VI odeljenja, Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici

Bronhoalveolarna lavaža (BAL) je savremena dijagnostička metoda, neinvazivna i po bolesnika bezbedna, koja omogućava uvid u celularne i biohemijske komponente bronhoalveolarnih prostora, pomažući u razjašnjenju imuno-patogeneze brojnih bolesti (1). BAL je naročito pomogao u razumevanju imunoloških i patoloških procesa kod intersticijalnih bolesti pluća, a kasnije i u njihovom lečenju.

Dugo je vladalo uverenje da »nema indikacija za korišćenje BAL-a u dijagnostikovanju,

staging-u i monitorisanju kliničkog toka, kao ni u terapijske svrhe, kod bronhijalne astme«. Međutim, danas je opšte prihvaćeno da je BAL od velikog značaja u istraživanju patofiziologije astme i da su dobijeni podaci neophodni za kontrolisanje kliničkog toka i terapijskog efekta kod bronhijalne astme (2).

Patterson sa saradnicima (2) je in vitro analizirao ćelije, medijatore, proteine i enzime dobijene iz alveolarnih prostora i time prvi ukazao na značaj BAL-a u ispitivanju patogenet-

skog mehanizma astme. Inicijalna istraživanja su izvođena kod bolesnika sa bronhijalnom astmom u mirnoj fazi. Zaključci sa poslednjih internacionalnih simpozijuma ukazuju da se BAL može, i da treba da se aplikuje u svim stadijumima bronhijalne astme (4).

Bezbednost izvođenja BAL-a kod bolesnika sa bronhijalnom astmom je uvek vrlo osetljiv momenat, koji za sobom povlači široku diskusiju.

U toku same procedure, važna su tri specifična područja:

- saturacija kiseonika u toku same procedure;
- efekt BAL-a na plućnu funkciju neposredno po izvođenju;
- efekt na nespecifičnu bronhijalnu hiperaktivnost.

Na osnovu dosadašnjih istraživanja, doneti su sledeći zaključci:

— pre aplikovanja BAL-a se vrlo često koriste bronhodilatatori; međutim, kod većine bolesnika sa bronhijalnom astmom BAL se može bezbedno izvesti i bez bronhodilatatora, naročito kada njihovo korišćenje može da kompromituje rezultate studije;

— saturacija kiseonika treba da se monitoriše u toku izvođenja BAL-a, ali kiseonik ne treba uvoditi, osim kod izraženije desaturacije;

— BAL može da uzrokuje kratkotrajno pogoršanje plućne funkcije, naročito kod bolesnika sa izraženijom metaholinskom reaktivnošću;

— BAL ne utiče na inflamaciju vazdušnih puteva, kao ni na egzacerbacije već perzistirajuće nespecifične bronhijalne hiperreaktivnosti (V4).

Sadašnja shvatanja bronhijalne astme kao bolesti inflamacije vazdušnih puteva, kao i saznanja o celularnim mehanizmima, u mnogome se baziraju na analizama BAL-a. Mnoga istraživanja ukazuju da procenat inflamatornih ćelija u BAL-u obolelih od bronhijalne astme veoma varira, zavisno od stadijuma i tipa ove bolesti.

Mastociti su prisutni u povišenom procentu i kod atopičnih i kod neatopičnih bolesnika sa bronhijalnom astmom. Njihov procenat je povećan u BAL-u čak i kod bolesnika koji su u momentu analiziranja BAL-a bili u mirnoj fazi (5). Broj i procenat mastocita korelira sa nespecifičnom bronhijalnom hiperreaktivnošću i kod odraslih i kod dece. Degranulacija mastocita se registruje u BAL-u i nakon bronhopro-

vokacije i u toku sezonske izloženosti alergenima. U BAL-u se registruju i povišeni nivoi medijatora koje oslobađaju aktivirani mastociti: leukotrijeni LTB₄, sulfidopeptidni leukotrijeni LTC₄, LTD₄, LTE₄, prostaglandini PGD₂, drugi prostaglandini, tromboxan TXB₂ i triptaze. Kod bolesnika sa bronhijalnom astmom kod kojih se razvija kasna reakcija, snižene su koncentracije PGD₂, TXB₂, LTC₄ i histamina odmah nakon alergijske bronhoprovokacije.

Analiza BAL-a bolesnika sa »exercise-induced« astmom potvrđuju velike razlike između ovog oblika i alergijske astme. U BAL-u pacijenata sa »exercise-induced« astmom nije povišen nivo histamina, kao ni triptaza, PGD₂ ili LTC₄. Suprotno alergijskoj astmi, kod ovog oblika astme mastociti ne moraju biti involvirani prilikom bronhospazma. Kod aspirin uzrokovane astme, nakon provokacije se ne uočava povišen nivo medijatora koje oslobađaju mastociti. Povišen je nivo serum triptaza.

Analiza komponenti BAL-a ukazuje na značajnu ulogu mastocita, kao i produkata njihove razgradnje, u ranoj fazi alergijske reakcije bolesnika sa atopijskom astmom, dok je u reakciji kasnog odgovora, kao i kod drugih oblika astme, njihova uloga neodređena. Eozinofilni granulociti su prisutni u povišenom broju kod bolesnika sa alergijskim i nealergijskim oblikom bronhijalne astme. Povišen je nivo limfokina, što uključuje interleukin IL3, IL5, »granulocyte-macrophage colony — stimulating factor« (GM-CSF), »tumor necrosis factor« (TNF) ili »interferon — gamma« (IFN). Nivo »major basic« protein-a (MBP) u BAL-u je povišen i korelira sa simptomima bronhijalne astme.

Bolesnici koji imaju prominentne simptome bronhijalne astme u toku noći, imaju u BAL-u povišen broj eozinofilnih i neutrofilnih granulocita oko 4 sata i oko 16 časova. Broj neutrofilnih granulocita u BAL-u bolesnika sa bronhijalnom astmom je povišen kod kasne reakcije. Povišen broj epitelnih ćelija u BAL-u bolesnika sa bronhijalnom astmom je povišen i korelira nespecifičnoj bronhijalnoj hiperreaktivnosti, a smanjuje se pod dejstvom terapije. Ćelije monocitno-makrofagne linije su visoko aktivirane u astmi. T limfociti su povišeni u BAL-u bolesnika sa bronhijalnom astmom. CD8⁺ su prisutni u većem broju kod pacijenata sa srednje izraženom astmom.

Nakon bronhoprovokacije, kod bolesnika kod kojih nema kasne reakcije javlja se povećan broj CD8⁺ u BAL-u. Kod pacijenata sa kasnom alergijskom reakcijom, u BAL-u, je nakon 48 i 96h od alergijske provokacije prisu-

tan povećan broj CD4+. Aktivirani limfociti u BAL-u bolesnika sa atopijskom astmom oslobađaju IL4 i IL5. Aktivirani limfociti u BAL-u bolesnika sa nealergijskim oblikom bronhijalne astme proizvode IL2 i IL5. Bronhoalveolarna lavaza se koristi u terapijske svrhe za uklanjanje mukusnih plakova koji dovode do ozbiljne hipoksemije i hiperkapnije pacijenata u astmatičnom statusu (6).

Na kraju, možemo zaključiti da je BAL bezbedna metoda i kod pacijenata sa bronhijalnom astmom, koja se koristi i pre i nakon bronhoprovokacije i omogućava širok dijapazon istraživanja u pravcu razjašnjenja imunopatogeneze ove bolesti, što će usloviti lakše postavljanje dijagnoze, kao i praćenje toka bolesti i sprovođenje što relevantnijeg oblika lečenja.

LITERATURA

1. Sečen N. Značaj bronhoalveolarne lavaže (BAL-a) kod plućnih bolesti. Magistarski rad. Univerzitet u Novom Sadu, 1988; str. 1.
2. Patterson R, Susko IM, Harris KE. The in vivo transfer of antigen airway reactions by bronchial lumen cells. *J Clin Invest* 1978; 61: 519—524.
3. Smith DL, Deshazo RD. Bronchoalveolar lavage in asthma — an update and perspective. *Am Rev of Respir Dis* 1993; 148: 519—531.
4. Klech H, Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). European Working Party Report. *Eur Respir J*, 1989; 2:561—585.
5. Kelly C, Ward C, Stenton CS, Bird G, Hendrick DJ, Waters EH. Number and activity of inflammatory cells in bronchoalveolar lavage fluid in asthma and their relation to airway responsiveness. *Thorax*, 1988; 43:684—692.
6. Fabbri LM, De Rose V, Godard P, Boschetto P, Rossi GA. Guidelines and recommendations for the clinical use of bronchoalveolar lavage in asthma. *Eur Respir Rev*, 1992; (2) 8:114—120.

DEFINICIJA, KLASIFIKACIJA I KLINIČKA SLIKA BRONHIJALNE ASTME

DEFINITION, CLASSIFICATION AND CLINICAL SYMPTOMS OF BRONCHIAL ASTHMA

Tamara Zikić*

SAŽETAK

Definisati astmu, multikauzalnu i kompleksnu bolest, veoma je teško. Velik broj do danas datih definicija je samo potvrda toga. Infiltracija bronhijalne sluznice inflamatornim ćelijama sa povećanom reaktivnošću ćelija su glavni etiopatogenetski faktori za pojavu astme. Postoji više pristupa klasifikaciji astme, pri čemu ne postoji signifikantan terapijski pristup. Klinički simptomi astme su različiti, a najčešći su otežano disanje, normalno disanje sa difuznim polifonskim ekspirirajućim zvižducima, ali je fizikalni nalaz na plućima možda i najbolje definisana celina u problemu astme.

Ključne reci: Astma, definicija, klasifikacija, klinička slika, fizikalni nalaz.

SUMMARY

It is rather difficult to define asthma, a multicausal, complex disease. This is confirmed by a vast of definitions having been established so far. Infiltration of the bronchial mucosa by inflammatory cells and an increased cellular reactivity are the main etiopathogenic factors of asthma. There are several approaches concerning the classification of asthma, but without a corresponding therapeutic approach. Clinical symptoms of asthma are diverse, the most common ones being dyspnoea, normal breathing accompanied with diffuse polyphonic expiratory wheezes, but a physical finding of the chest is probably the best defined entity of the asthma phenomenon.

Key words: Asthma, definition, classification, clinical symptoms, physical finding.

* Doc. dr sci. med. Tamara Zikić, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Saznanja do kojih se došlo poslednjih godina, jasno su definisala inflamaciju kao najznačajniju kariku u kliničkom entitetu označenom kao astma. Međunarodni konsenzus stoga ovako definiše astmu: **bronhijalna astma je hronično inflamatorno oboljenje donjeg respiratornog trakta. U mukozi bronha dolazi do nakupljanja inflamatornih ćelija (prvenstveno mastocita i eozinofila). U osetljivih osoba inflamacija dovodi do difuzne opstrukcije disajnih puteva i povećane osetljivosti bronhijalne mukoze na razne stimulanse. Opstrukcija disajnih puteva, koja se klinički manifestuje otežanim disanjem, je varijabilna, prolazi spontano na primenjenu terapiju (American Thoracic Surgery, 1992) (1).**

Ovoj, do sada najkompleksnijoj definiciji, prethodili su mnogobrojni pokušaji da se što bliže odredi ova veoma kompleksna bolest. Jednu od prvih zapisanih definicija dao je 1860. godine Hem Hide Šalter, po kojoj: **astmu čine paroksizmi otežanog disanja osobitog karaktera, sa periodima normalnog disanja između ataka**, ali astma je i sindrom koji karakteriše proširena opstrukcija disajnih puteva, koja prolazi spontano ili na terapiju, ili funkcionalni poremećaj koga karakteriše varijabilna opstrukcija disajnih puteva, ili hronična plućna bolest koju karakterišu:

- 1) reverzibilna bronhoopstrukcija;
- 2) inflamatorna bronhijalna mukoza;
- 3) pojačana reaktivnost bronhijalne mukoze na razne stimulanse. Jedna od definicija

je da je astma pbihosomatska bolest. Sve definicije astme su manje-više prihvatljive, ali samo atributivno.

Pored ove najnovije, do sada najkompleksnije definicije, ostaje još dosta otvorenih pitanja. Rasprava o specifičnim detaljima pokazuje koliko je još naše nerazumevanje bolesti koju zovemo astma. Odnosi se to, pre svega, na pojam inflamacije (2). Upotreba ovog pojma izazvala je dosta nesporazuma, jer većina lekara očekuje prisustvo poznatog trijasa: »dolor, rubor et calor«. Inflamoiija u astmi podrazumeva nalaz inflamatornih ćelija u bioptičkom materijalu, kao i dobar terapijski odgovor kod upotrebe antiinflamatornih lekova. U prilog našoj primarno doživljenoj definiciji inflamacije govori i endoskopski nalaz bronhijalne mukozе, koja u asmaticara pokazuje edem i hipermiju. Histopatološke pretrage bioptičkih materijala ukazuju na prisustvo inflamatornih ćelija, prvenstveno eozinofilnih granulocita.

Druga značajna ćelija je mastocit. Dosađna istraživanja upućuju da u akutnom odgovoru na noksu reaguju prvo mastociti, a da eozinofili (odnosno aitokini) dovode do strukturnih promena u ćelijskom epitelu. Istraživanja treba da odgovore da li su obe ćelijske populacije od istog značaja u etiopatogenezi. Defruisanjem specifičnih markera za pojedine ćelije (MPO — mieloperoksidaza i laktoferin za određivanje neutrofilne aktivnosti; ECP — eozinofilni katjonski protein; EPO — eozinofilna peroksidaza u određivanje aktivnosti eozinofila i lizozoma u proceni makrofagne aktivnosti) potvrđuje se značaj inflamacije u etiopatogenezi astme. Novija istraživanja su usmerena prema adhezivnim molekulama, posebno ICAM-1 (3), jer je u epitelnim ćelijama asmaticara nađena povećana količina adhezivnih molekula. Nedefinisana je i uloga HLA, posebno HLA-DR, u etiopatogenezi astme.

Pored definicije, kao problem se nameće i klasifikacija. Klasifikovati do kraja nedefinisano bolest je teško. Kod klasifikacije se koristi više modaliteta: klinički, patofiziološki, histopatološki. Postoji više načina klasifikovanja:

1a) Ekstrinzična atopična astma (rano deklinstvo, prisutni i drugi znaci atopije, ekcem ili rinitis);

1b) Ekstrinzična neatopična astma (obično profesionalna astma, uzrokovana inhalacijom visokih doza jednog alergena);

1c) Intrinzična astma — kiipptogena astma (u neatopičnih osoba bez jasnih egzogenih uticaja, početak je obično u adultnom dobu, simptomi uglavnom blagi, sezonskog karaktera, slab

odgovor na bronhodilatatore, dobar na kortikosteroidе).

2a) Periodična astma (epizodna astma — od slabo izražene dispneje i wheezinga, do veoma jakih ataka, između ataka, praktično asimptomatični, periodičnost pojavljivanja, cirkardialni ritam, »morning dipping« i karakteristike ekstrinzične astme;

2b) Perzistentna astma — nema slobodnih intervala, nema jasnog cirkardialnog ritma.

3a) Alergijska — ekstrinzična (atopijska i neatopijska);

3b) Infektivna — intrinzična (često udružena sa hroničnim bronhitisom);

3c) Uzrokovana fizičkim naporom (»exercise induced asthma«).

4a) Blaga PEF > 80%;

4b) Umerena PEF > 60–80%;

4c) Teška PEF < 60%.

Kako ne postoji potpuno razjašnjena etiopatogeneza, klasifikacije se najčešće baziraju na:

- imunološkom statusu (atopičar ili ne),
- reakciji na inhalacione alergene (ekstrinzična, intrinzična);
- reakcija na napor (exercise induced asthma).

5) U odnosu na preoipitirajuće faktore i mehanizme:

Tip	Precipitirajući mehanizam ili faktor	Imunološka reakcija
Atopična (Alergijska)	Specifični	IgE imuna reakcija
Intrinzična	Infekcija	—

Hiperreaktivnost izazvana lekovima

(Aspirin astma)	Aspirin	↓ Prostaglandina
Profesionalna	Hemijski antigeni	I Leukotrijena
		Tip I
Alergijska bronho-pulmonalna aspergiloza	Spore	Tip I i III

(Precipitirajući faktori za sve tipove: hladnoća, stres i napor; hiperreaktivni bronh).

6a) Blaga:

— intermitentna, blagi simptomi, < 1–2 puta nedeljno,

- noćna (nocturnal asthma),
- asimptomatična između napada.

6b) Umerena:

- napadi astme > 1–2 puta nedeljno,
- u napadu smanjena aktivnost, poremećen san,
- simptomi noćne astme > 2 puta mesečno.

6c) Teška:

- učestali napadi,
- stalno prisutni simptomi,
- učestali napadi noćne astme,
- ograničena fizička aktivnost.

Kako je u pogledu etiopatogeneze astma multikauzalna, a u pogledu simptoma i znaka ispoljavanja bolesti, poremećaja disajne funkcije i prognoze veoma varijabilna, to je nju, kompleksnu, heterogenu i kontraverznu bolest, veoma teško klasifikovati. Klasifikacije su samo uslovno prihvatljive.

U sagledavanju problema astme čini se da je najlakše odrediti njene kliničke karakteristike, ali i ovde dolazi do poteškoća. Otežano disanje, stezanje, nelagodnost u grudnom košu, čujno disanje, kašalj (često produktivan), klasični su simptomi astme. Klasičan klinički sindrom reverzibilne opstrukcije kod atopičnih osoba lako dovodi do ispravne dijagnoze. Problem može da predstavlja kašalj, jer kašalj može, a isto tako i ne mora, da bude ekvivalent astme. Potrebno je dobro poznavanje etiopatogeneze, kliničkih simptoma i znaka, kao i poznavanje odgovora na terapiju, da bi se postavila klinička dijagnoza astme. Potvrda naše sumnje da obolela osoba ima astmu je i pozitivan fizikalni nalaz. Pozitivan fizikalni nalaz podrazumeva normalni disajni ton i prisustvo difuznih polifonih, pretežno ekspirijumskih, zvižduka. Lokalizovani nalaz, koji ukazuje na bronhoopstrukciju (lokalizovani zvižduci ili lokalizovani »wheezing«), nije astma i zahteva dodatna ispitivanja u pravcu lokalizovane opstrukcije u disajnim putevima.

Do dijagnoze astme dolazimo na osnovu anamneze, prisustva bronhoopstrukcije sa kardialnim ritmom, dobrog odgovora na bronhodilatatore i kortikosteroide. Provokacioni testovi (testovi hiperreaktivnosti) se rade samo ukoliko su neophodni, odnosno kada se do potvrde sumnje, da se radi o astmi, nije moglo doći drugim načinom, a određivanje ECP i MPO, markera eozinofilne i makrofagne aktivnosti, predstavlja nov dijagnostički postupak u detekciji i monitoringu pacijenata sa astmom (4).

Mesto i uloga ECP (Eozinophil Cationic Protein — citotoksični protein aktivisanog eozinofila) MPO (Myeloperoxidase — bazni proteinski enzim neutrofilnih granulocita) u dijagnostici i monitoringu astme:

1) Povišena neutrofilna aktivacija (MPO) ukazuje na inflamaciju uzrokovanu infekcijom;

2) Simultani porast ECP i MPO ukazuje na akutnu infekciju;

3) Selektivni porast ECP ukazuje na ekacerbaciju astme koja nije uzrokovana infekcijom.

Stanja bronhijalne opstrukcije viđaju se i u drugim bolestima, pri čemu je sličnost između hronične astme sa produktivnim kašljem i hronične bronhijalne opstrukcije kod opstruktivnog bronhitisa nerešiva dijagnostička zagonetka. U diferencijalno-dijagnostičkom postupku treba razmotriti opstrukciju gornjih disajnih puteva koja se može desiti u svakom životnom dobu. Ova opstrukcija je uglavnom praćena inspiratornim stridorom, čime se isključuje astma kao polifoni »wheezing« prvenstveno u ekspirijumu. U stanjima akutno nastale dispneje u mlađem životnom dobu, treba razmotriti aspiraciju stranog tela, a kod odraslih tumorsku opstrukciju. Pored astme, nekoliko stanja daju rekurentne dispnoične epizode. U diferencijalno-dijagnostičkom razmatranju uzimaju se u obzir tromboembolija pluća, egzogeni alergijski alveolitis, srčana astma, psihogena dispnoja.

I pored relativno dobro definisane etiopatogeneze, kliničke slike i terapijskih protokola, još mnogo je nedefinisanog i neusaglašenog u vezi sa astmom, kao:

- jedinstvena priroda bolesti,
- univerzalni terapijski model,
- urođeni defekt lokalne mukoze,
- disregulacija lokalne imune tolerancije alergena,
- autodmuno oboljenje,
- tačan odnos inflamacije i hiperreaktivnosti bronha,
- genska kodiranost,
- virusna infekcija.

LITERATURA

1. Asthma management. Topic for the 90s. Symposium Report, Clinical Vision, second ed. 1994.
2. Holgate S. Is asthma an inflammatory disease? European Respiratory Rev, 1994; (4)24: 388–405.
3. Daily Congress Report, European Respiratory Society, 4-th Annual Congress, Nice 1994.
4. Verge P. Serum measurements of eosinophil cation protein (ECP) in bronchial asthma. Clinical and Experimental Allergy, 1993; (23, Suppl. 2):3–7.

PRINCIPI LEČENJA BRONHIJALNE ASTME PRINCIPLES OF BRONCHIAL ASTHMA MANAGEMENT

Miroslava Pelrović*, Mirna Đurić

SAŽETAK

Bronhijalna astma se definiše kao hronična plućna bolest koju karakterišu reverzibilna opstrukcija disajnih puteva (to je spontano ili uz lečenje), inflamacija disajnih puteva i hiperreaktivnost disajnih puteva. Astma je oboljenje svih uzrasta, različita po jačini i učestalosti simptoma, ne retko smrtonosna. Morbiditet i mortalitet od astme su u porastu, a uzroci porasta nisu sasvim razjašnjeni, što i danas izaziva veliku zabrinutost. Godine 1992. iz Nacionalnog instituta za pluća, srce i krv Sedinjenih Američkih Država je potekla inicijativa da se na međunarodnom planu omogući diskusija o problemima dijagnostikovanja i lečenja astme i da se odrede područja naučnih istraživanja koja bi pomogla da se otklone razlike i nejasnoće u tumačenju nastanka astme i njenog lečenja. U ovom radu predložen je stepenasti pristup lečenju astme na osnovu preporuka Internacionalnog konsenzusa.

Ključne reci: astma, lečenje i konsenzus.

SUMMARY

Bronchial asthma is defined as a chronic pulmonary disease characterized by reversible obstructions of the airways (disappearing spontaneously or under treatment), inflammation and hyperreactivity of the airways. Asthma affects all ages, differing in intensity and frequency of symptoms, not rarely having a fatal outcome. Morbidity and mortality from asthma have been exhibiting an increase the causes of which have not been explained yet, producing great anxiety even nowadays. In 1992, an initiative came from the National Lung, Heart and Blood Institute of the United States to organize an International debate on the problems of diagnosing and management of asthma, as well as to define fields of further scientific investigations which would contribute to the removal of differences and misunderstandings in the approach to both the etiology and management of asthma. This paper favours a »step by step« approach to the treatment of asthma, as it was recommended by the International consensus.

Key words: asthma, management, consensus.

* Dr med. sci. Miroslava Petrović, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Bronhijalna astma je klinički sindrom i karakteriše se:

1. Hroničnim zapaljenskim poremećajima disajnih puteva;
2. Varijabilnom opstrukcijom disajnih puteva;
3. Hiperreaktivnošću disajnih puteva.

Karakteristični simptomi su:

1. Kašalj;

2. Napadi otežanog disanja i gušenja (naročito noću i u ranim jutarnjim satima);

3. Iskašljavanje staklastog, žilavog sadržaja.

Lečenje bronhijalne astme podrazumeva:

1. Lečenje astmatičnog napada (suzbijanje i prekidanje akutnih simptoma);
2. Sprečavanje nastanka narednih napada (sprovođenje preventivnih mera).

Pravilnim tečenjem bronhijalne astme o-bezbeđuje se:

1. Eliminacija ili smanjenje učestalosti teških napada otežanog disanja i gušenja;
2. Što reda primena beta-agonista;
3. Kontrola simptoma, uz što manje neželjenih dejstava lekova;
4. San bez buđenja zbog napada gušenja;
5. Nesmetano obavljanje fizičkih aktivnosti i
6. Pобоljšanje kvaliteta života.

Lečenje bronhijalne astme je:

1. Ambulantno ili,
2. Bolničko; — a u oba slučaja kompleksne i zasniva se na kombinovanom medikamentoznom, fizijatrijskom i psihijatrijskom lečenju, a sve to je prilagođeno svakom pacijentu posebno.

Medikamentozno lečenje podrazumeva primenu:

1. Bronhodilatatora (metilksantina, adrenergika i antiholinergika);
2. Antiinflamatornih supstanci (steroidnih i nesteroidnih lekova).

Neophodno je takođe edukovati:

1. Porodicu bolesnika o bolesti;
2. Bolesnika o sopstvenoj bolesti; i
3. Bolesnika o pružanju samopomoći.

Imajući u vidu kliničku sliku i parametre plućne funkcije, astma se po težini klasifikuje na:

1. Blagu PEF/FEV_i > 80%
(predviđene vrednosti $\pm 20\%$)
2. Umerenu PEF/FEV_i 60–80%
(predviđene vrednosti $\pm 20\text{--}30\%$)
3. Tešku PEF/FEV_i < 60%
(predviđene vrednosti $\pm 30\%$)

1. **BLAGA ASTMA** — PEF/FEV_i > 80% $\pm 20\%$ se klinički, pre lečenja, odlikuje pojavom povremenih napada gušenja, ali rede od 1–2 puta nedeljno, pojavom noćnog gušenja, aM rede od 1–2 puta mesečno. Između pogoršanja, bolesnici su bez tegoba (simptoma bolesti).

Lečenje — I korak:

- Inhalacije beta-agonista (kratkog dejstva) po potrebi, ali ne češće od tri puta nedeljno;
- KromoMn ili inhalacije beta-agonista (kratkog dejstva) pre napora III izlaganja poznatom alergenu.

2. **UMERENA ASTMA** — PEF/FEV_i 60–80% $\pm 20\text{--}30\%$ klinički se odlikuje pojavom gušenja češće od 1–2 puta nedeljno, pogoršanja mogu uticati na aktivnost i san, simptomi noćne astme su češći od 2 puta mesečno, Hronični simptomi zahtevaju primenu beta-agonista kratkog dejstva skoro svakodnevno.

Lečenje — II korak:

- Svakodnevne inhalacije antiinflamatornih supstanci: Inicijalno 200–500 meg kortikosteroida (ne više od 400–750 meg) ili kromolina i, prema potrebi, inhalacije beta-agonista kratkog dejstva, ali ne više od 3–4 puta dnevno.

Lečenje — III korak:

- • Svakodnevne inhalacije kortikosteroida (800–1000 meg), uz kontrolu lekara specijaliste pulmologa doze se mogu i povećati i,
- Primena teofilina sa uspešnim oslobađanjem, oralnih ili inhalacionih beta-agonista sa dugim delovanjem (naročito ako se manifestuju noćni simptomi), inhalacionih antiholinergika i inhalacionih betaagonista sa kratkim delovanjem, ali ne više od 3–4 puta dnevno.

3. **TEŠKA ASTMA** — PEF/FEV_i < 60% $\pm 30\%$ odlikuje se čestim kliničkim pogoršanjima, stablo prisutnim simptomima otežanog disanja i gušenja, čestim noćnim simptomima astme, smanjenjem fizičke aktivnosti.

Lečenje — IV korak:

- Svakodnevne inhalacije kortikosteroida (800–1000 meg dnevno) ili više, uz kontrolu lekara pulmologa;
- Primena teofilina sa uspešnim oslobađanjem i/ili oralnih beta-agonista, ili inhalacionih betaagonista sa dugim delovanjem, naročito kod noćnih simptoma astme, sa ili bez inhalacionih beta-agonista kratkog dejstva, jednom dnevno, a može se razmišljati i o primeni inhalacionih antiholinergika;
- Oralni kortikosteroidi se daju svaki drugi, ili svaki dan u jednoj dnevnoj dozi;
- Inhalacioni beta-agonisti kratkog dejstva ne više od 3–4 puta dnevno.

Pобоljšanje simptoma podrazumeva redukciju medikamentozne terapije i prevođenje na korak niže u lečenju astme.

Mogući bolji rezultati podrazumevaju:

- manje simptoma,
- manju upotrebu beta-agonista,
- manju ograničenost fizičkih aktivnosti,

- manje dnevne varijacije PEF-a, i
- manje štetnih efekata lekova.

Kontrola astme podrazumeva:

- Minimalne hronične simptome (nema idealnog), uključujući i noćne simptome;
- Minimalne (nefrekventne, ne česte) epizode pogoršanja;
- Bez potrebe za posetama hitnoj medicinskoj službi;
- Minimalne potrebe za beta-agonistima;
- Bez ograničenja fizičke aktivnosti, uključujući i zamor;
- Dnevne varijacije PEF-a manje od 20%;
- PEF blizu normi;
- Bez, ili sa minimalnim štetnim efektima lečenja.

LITERATURA

1. Herwaarden CLA. Controversies in asthma therapy: an overview. *Eur Respir Rev*, 1993; (3)15:473-474.
2. Pauwels R. The international consensus report on the diagnosis and management of asthma. *Eur Respir Rev*, 1993; (3)15:483-489.
3. Bošnjak-Petrović V. Izvod iz međunarodnog konsenzusa o dijagnostikovanju i lečenju astme. Beograd, Galenika, 1994.
4. Bošnjak-Petrović V. Smernice za lečenje astme i akutnog teškog napada. U: Savremene mogućnosti i smernice za lečenje bronhijalne astme. Zbornik radova, Beograd, 1991.
5. Wettengel R. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Asthiamanagement: bei Erwachsenen und bei Kindern. *Medizinische Klinik*, 89/1994; 2:57-67.
6. Morgenroth K, Wettengel R. Asthma bronchiale. Boehringer Ingelheim, International GmbH, 1987.

BIHEVIORALNA TERAPIJA KOD BOLESNIKA SA ASTMOM

BEHAVIORAL THERAPY IN ASTHMATIC PATIENTS

Ružica Beljanski-Čonkić*

SAŽETAK

Na rehabilitaciji je u toku 1994. godine lečeno 162 astmatična bolesnika. Samo 47% ovih bolesnika je tretirano preko 10 dana, period koji se može smatrati dovoljnim da bolesnik usvoji relaksirano duboko disanje. Svega 31 bolesnik je na rehabilitaciji proveo više od 15 dana, vreme koje je potrebno da se eventualno usvoje neke promene u ponašanju koje su neophodne u bihevioralnoj terapiji koja se sprovodi u rehabilitacionom programu astmatičnih bolesnika.

Ključne reči: rehabilitacija astmatičnih bolesnika, autogeni trening, bihevioralna terapija.

SUMMARY

In 1994 rehabilitation treatment underwent 162 asthmatic patients. In only 47% of them the treatment lasted longer than 10 days, which is the period considered long enough for a patient to learn related deep breathing. 31 patients had the treatment longer than 15 days, the time needed to adopt some changes in behavior that are necessary in the behavioral therapy performed in the rehabilitation programme of asthmatic patients.

Key words: rehabilitation of asthmatic patients, autogenous training, behavioral therapy.

* Prof. ^{dr} Ružica Beljanski-Čonkić, načelnik Zavoda za medicinsku rehabilitaciju Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Uvod

Astma je psihosomatska bolest sa otežanim disanjem, često sa dramatičnim astmatičnim napadima (1, 2). Funkcionalne poremećaje ventilacije često prate funkcionalni poremećaji drugih organa i psihički poremećaji (3, 4). Pored medikamentoznog tretmana, kod astme se primenjuju razni rehabilitacioni postupci (5), autogeni trening (5, 6, 7) i bihevioralna terapija (7, 8, 9, 10).

Cilj rada

Cilj ovog rada je da prikaže rehabilitacioni postupak u tretmanu astme sa posebnim osvrtom na bihevioralni tretman.

Metod rada i materijal

U periodu od 1967—1994. godine u Zavodu za rehabilitaciju plućnih bolesnika tretirano je

1544 astmatična bolesnika. Iz godine u godinu taj broj se povećavao. U toku 1994. godine lečeno je 162 bolesnika, od toga 91 osoba ženskog i 71 muškog pola. Odnos žena prema muškarcima je 56,7% prema 43,3%. Najmlađi bolesnik je imao 15 godina a najstariji 65 godina. Najmlađa bolesnica je imala 16, a najstarija 72 godine.

Zastupljenost bolesnika prema godinama

Godina	Muškarci	Žene
Do 20	7	7
21—30	7	14
31—40	13	11
41—50	20	26
51—60	18	22
61—70	6	8
71—80	0	3

Najveći broj bolesnika na rehabilitacionom programu bio je između 30 i 60 godina. Ovi bolesnici su, pre dolaska na rehabilitaciju, imali dispnoične tegobe duže vreme i lečeni su bronhodilatatorima i kortikosteroidima ambulantno i bolnički. Najviše astmatičara na rehabilitacionom tretmanu bilo je u septembru, oktobru i novembru, a najmanje u junu.

Analiziranjem vremena koje su bolesnici proveli u Zavodu, uočili smo da je broj dana provedenih na rehabilitacionom programu bio mali.

Dani provedeni na rehabilitaciji

Dani	Broj bolesnika
do 3	43
do 5	44
do 10	34
do 15	16
do 20	14
više od 20	10

Za ovu vrstu pacijenata vreme od 5 dana na rehabilitacionom programu je izrazito kratko. Naših 53% bolesnika je bilo na kratkom rehabilitacionom tretmanu.

Rehabilitacija bolesnika je počinjala sa inhalacijom medikamenata. Prema težini opstrukcije pre fizikalnog tretmana, pacijenti sa inhalirali bronhodilatatore sa Pantenolom u fiziološkoj otopini na raznim aparatima.

Bolesnici sa manjom opstrukcijom su primali bronhodilatatore na aparatima sa hladnim komprimovanim vazduhom. Bolesnici sa težim opstrukcijama su primali lekove sa toplim komprimovanim vazduhom, bez ili sa primeksom kiseonika.

Kod bolesnika sa izraženim spazmom akcesorne muskulature je posle inhalacije primenjivana manuelna ili vibraciona masaža, intermed, vakumed i stimulacija bioaktivnih tačaka laserom ili akupunkturom.

Vrsta inhalacije i biostimulacije

Aparat	Broj bolesnika
Dräger	21
Heyer	104
Heyer see	11
Bronh. inhal.	7
USI-Bird	19
Laser	70+11
Vakumed	14

Od 81 bolesnika koji su tretirani laserom, kod njih 11 su registrovane smetnje u gornjem respiratornom traktu u vidu upale paranazalnih šupljina, sa čestim glavoboljama. Neki od ovih bolesnika su operisali sinuse ili polipe pre postavljene dijagnoze astme.

Pre vežbi disanja, bolesnici se edukuju za stimulaciju refleksnih zona šaka i tabana, kao i pojedinih reaktivnih tačaka.

Vežbe disanja se sprovode, uglavnom, grupno. Teški respiratorno-insuficijentni bolesnici su tretirani individualno. Prednosti grupnog tretmana opisane su u ranijim radovima.

Vežbama disanja su aktivirani esencijalni respiratorni mišići. Raznim procedurama su se povećale ekscurzije donjih partija grudnog koša u lateralnom i uzdužnom pravcu. Pored povećane kinetike pogonskog dela respiratornog sistema (grudni kavez i abdomen); smanjivao se i ritam disanja. Dužina pojedinih faza respiratornog ciklusa se povećavala. Na ovaj način se postigla bolja izmena gasova. U slučaju hiperinflacije pluća i mogućnosti kolapsibilnosti bronha, ekspirijum se vrši preko nabranih usana — »usna brana« ili ubacivanjem konsonata. Relaksirani i opušteni ekspirijum prethodi punom i dubokom ekspirijumu. Duboki inspirijum, uz adekvatanu kinetiku grudnog koša, izaziva prijatan osećaj kod bolesnika. Primenom ove terapije otklanja se hipoksija koja remećenjem oksidativne fosforilacije, kompromituje aksonski transport i aktivnost adenzintrifosfataze. Osetljivost perifernih nerava prema hipoksiji je kod astmatičara i hroničnih opstruktivnih bolesnika često praćena neuropatijama (11). Pored perifernih neuropatija, kod astmatičara se uočava čitav niz funkcionalnih parametara drugih organa, psihičkih poremećaja i emocija (smeh, govor, zevanje, uzdisanje) (2, 3, 4, 6).

Kao odgovor na emocije i na ekscesivne aferentne stimulacije (buka, mirisi), iz kore velikog mozga, preko talamusa, mogu biti pokrenuti mehanizmi moždanog stabla. Poremećaji raznih »bioloških satova« ili poremećaji unutrašnje sredine, preko hipotalamusa, takođe pokreću mehanizme moždanog stabla (11), što se manifestuje šarolikom slikom simptoma. Hladnoća kod bolesnih osoba; a naročito astmatičara, stvara osećaj odbačenosti, što je osnovni emocionalni poremećaj obolelih od astme (4).

Cilj vežbi disanja je, pored normalizacije ritma respiracija, i poboljšanje cirkulacije u esencijalnim i akcesornim mišićima. Kako su akcesorni inspiраторni mišići zapravo ekstenzori kičmenog stuba i ekstenzori ekstremiteta,

preko vežbi disanja se kontroliše velika grupa muskulature tela. Poboljšanjem cirkulacije u mišićima, isti postaju topliji i psihičko stanje bolesnika se popravlja.

Poboljšanje cirkulacije u telu može se postići i autogenim treningom. Autogeni trening, koga je Schultz uveo 1926. godine kod astmatičara. (3), uveden je u naš rehabilitacioni program 1986. godine.

Autogeni trening se sprovodi u klasičnom ležećem položaju ili, što češće, u sedećem položaju - položaj kočijaša» sa naslonjenim podlakticama na natkolenice, opuštеноm glavom među nadlakticama i relaksiranim ramenim pojasom.

Zadovoljstvo ikoje pacijenta' osećaju za vreme autogenog treninga je glavni motiv u stalnom provođenju ovog treninga (7). Vežbe disanja u autogenom treningu obezbeđuju bolju snabdevenost kiseonikom. Nakon ekspirijuma, potrebna je pauza pre inspirijuma da bi pacijent osetio glad za kiseonikom i udah bio pun čežnje i strasti (7).

Značaj disanja u ritmu zapazili su već drevni narodi Istoka i ostavili legendu da je svakom čoveku određeno koliko puta će za života udahnut i izdahnuti — zato se trude da dišu što sporijim ritmom, kako bi osigurali dug život.

Relaksirano telo i psiha omogućavaju smanjenje napetosti i straha, što omogućava lakše suočavanje sa neugodnim stvarima iz dubine naše duše. Autogeni trening omogućava toleranciju prema svim pojavama u nama i izvan nas.

Pored autogenog treninga koji je bitan za naše bolesnike, sprovodi se i »svesna autosugestija« koju je uveo Emil Kue 1910, a koja je osnova za bihevioralnu terapiju. Psiha predstavlja primarni faktor u izlečenju bolesti i zato je ne smemo zanematiti.

Bihevioralna terapija je edukacija celishodnog načina ponašanja. Kod astmatičara je važna istrajnost u otklanjanju nepoželjnih vidova ponašanja. Istrajnost, oslabljena kod astmatičara usled brojnih psihičkih uzroka, otežanog disanja i neuropatija, zasnovana je na snažnom motivu i samopouzdanju. Osnovno je da astmatičari podešavaju svoje ponašanje sasvim različito, u zavisnosti od toga da li se osećaju dobro ili loše. Često se moraju veoma brzo preorijentisati sa »zdravih« na »bolesne« periode. Za astmatičara je naročito važno da u danima bez tegoba ima što više pozitivnih doživljaja, da bi sprečili strah i potištenost (6). Astmatičari ne treba da kriju svoje tegobe, ali ne treba ni da opterećuju, svesno dli nesvesno, svoju okolinu. Kada se bolesnik nauči živeti u slozi

sa astmom (7, 6) i pozitivno uključi u život, izgubiće strah i vratiće mu se samopouzdanje.

Vraćanje samopouzdanja za bolesnika je često dug proces.

U opuštеноm i relaksiranom stanju, kada je, pored opuštениh skeletnih mišića, uravnoteženo disanje i rad srca, stvara se osećaj zadovoljstva (2). Prema Emersonu, u ovom stanju pacijenti treba da gledaju u savršenom presliku samog sebe. »Gledaš u duhu isam sebe, kao da telom i dušom sudeluješ u nekoj igri III nekom takmičenju, kako bi životna snaga u telu bila inspirisana da se potpuno razvije i aktivira. Svakoga jutra potvrdi sam sebi da se osećaš bolje i sanjaj o tome i danju i noću, tako dugo i uporno dok ti se san ne ostvari« (10).

U relaksiranom stanju pacijenta obučavamo vizualizaciji i imaginaciji. Imaginacija se može razviti i učiniti budnom proporcionalno njenoj upotrebi (9).

Čovekov rad na sebi može da utiče na njegovu evoluciju i adaptaciju. Potrebna su izvesna znanja i veština da bi se postigla funkcionalna pramena u čoveku (10). Potrebna je »večernji pregled« postignutog rada i osećanja, a da se pri tome ponovo ne preživljava. Da bi se postigla usredsređenost, potrebno je nekoliko puta udahnuti duboko, obraćajući pažnju na tok disanja.

Veština samoposmatranja je glavni metod učenja kako prihvatiti odgovornost za svoje misli, osećanje i emocije. Svako je odgovoran kako će iskoristiti vreme provedeno sa svojim mislima, konstruktivno ili destruktivno (8). Prema Denet Rejnvoter (8), treba se čuvati mentalne i emocionalne ukočenosti. Ona kaže: »Ako ste depresivni, zamislite kako biste se osećali i šta biste radili kada ne biste bili depresivni. Ako ste umorni, zamislite sebe kao krajnje energičnu osobu, šta tada činite i kako se osećate«. Obnavljanje psihičke energije postiže se vraćanjem u mislima onom vremenu i mestu kada je doživljen vrhunski doživljaj. Koji su suštinski kvaliteti doživljaja i kako omogućiti bolesniku da se tako oseća zapravo su vrlo važni za uspeh terapije. Vraćanje u vreme i na mesto vrhunskog doživljaja omogućava bolesniku jedan potpuno novi snažan osećaj. Vera u promenu i vera u čoveka su početni aksiomi svake psihoterapije. Verovanje u mogućnosti menjanja, zatim verovanje da su neki ljudi sposobni da pomognu pacijentu i da su neki životni problemi rešivi (10) je ključ svakog uspeha. Neki ljudi menjanje i prometne ponekad vezuju za osećaj krivice, iracionalnih iluzornih nadaanja, čežnje i razočarenja. Prema Mandičevoj (10), ljudi moraju najviše ulagati u same sebe

da bi postigli određene vrednosti. Postigavši određene vrednosti, ljudi ne koriste samo sebi nego i drugima.

Emil Kue (7) je dobro proučio samopouzdanje koje je potrebno svakom živom biću. Po njemu je važan moto: »Svakoga dana, u svakom pogledu, ja sam sve bolji i bolji«. Bez samopouzdanja se ništa ne postiže.

Zaključak

Da bi se sproveo dobar rehabilitaioni tretman kod astmatičnih bolesnika, potrebno je određeno vreme. Manje od 5 dana, koliko 53% bolesnika provede na rehabilitaciji, nije dovoljno da se bolesnik nauči mirnom relakiranom disanju, a još manje da usvoji i menja neke svoje navike i stavove.

LITERATURA

1. Burlan F. Živeti z astmo. I izd. Cankarjeva založba, Ljubljana 1988.
2. Iideman H. Autogeni trening. Prosveta, Beograd 1988.
3. Beljanski-čonkić R, Kuruc V, Budimić P. Autogeni trening u terapiji hroničnih opstruktivnih bolesti pluća. U: Bronhoopstrukcija i njeno lečenje. Beograd 1987; 221—223.
4. Adamović V. Emocije i telesne bolesti. Noiit, Beograd 1984.
5. Beljanski-čonkić R, Kuruc V. Fizikalna terapija u bolesnika s astmom. Saopštenja 1988; 3-4:115—119.
6. Lenker W. Živeti sa astmom. I izd. Med. knjiga, Beograd—Zagreb 1986.
7. Kue E. Kako gospodariti sobom. I izd. Prosveta, Beograd 1994.
8. Rejnvoter D. Budi sebi psihoterapeut. I izd. Nolit, Beograd 1986.
9. Hill N. Misliti i obogatiti se. I izd. Matica Srpska, Novi Sad 1994.
10. Mandić T. Menjati se a ostati isti. I izd. Beograd 1990.
11. Mršulja B, Kostić V. Neurohemija u neurološkim bolestima. Med. knjiga, Beograd, 1994.

OSOBITOSTI ASTME U DECE

CHARACTERISTICS OF ASTHMA IN CHILDHOOD

Slobodanka Petrović*, Bratislava Bjelica-Rodić, Radmila Ljuština

SAŽETAK

Respiratorna oboljenja zauzimaju važno mesto u ukupnom morbiditetu i mortalitetu kod dece, posebno u odojčadi i male dece. Simptomatologija ovog uzrasta je veoma bogata i raznovrsna jer na različite nokse dete ne reaguje samo simptomima jednog organa već čitavim organizmom. U toku rasta i razvoja deteta dolazi do morfoloških i funkcionalnih promena na plućima. Ove razvojne promene uslovljavaju i specifičnu patologiju karakterističnu za pojedine dobne grupe i dečiji uzrast uopšte. Razumevanje razvojne anatomije i fiziologije pluća je veoma važno za ranu detekciju patoloških promena i razumevanje patoloških procesa tokom respiratornih oboljenja.

U članku su dati i osnovni principi dijagnostičkog postupka kod dece obolele od astme, kao i terapijski pristup u zavisnosti od težine bolesti, odnosno od težine akutnog napada.

Ključne reči: astma, pluća, osobitosti dečijeg uzrasta.

SUMMARY

Respiratory diseases take a very important place in the morbidity and mortality of children, especially in infants and young children. In this age the symptoms are rather abundant and diverse because a child reacts to different causes not just by symptoms of the affected organ, but with the whole organism. During the process of growth and development, the child's lungs are affected by numerous morphologic and functional changes. These developmental changes cause a peculiar lung pathology of certain age groups and childhood in general. A good knowledge and understanding of the developing lung anatomy and physiology is therefore of great importance for an early detection of pathologic changes and proper comprehension of pathologic processes in respiratory disorders.

The article also discusses basic principles of diagnostic procedures in children suffering from asthma, as well as a particular therapeutic approach depending on the extent of an asthmatic attack.

Key words: lung, asthma, characteristics in infancy and childhood.

* Ass. mr. sci. med. Slobodanka Petrović, pedijatar, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine
Novi Sad

Oboljenja organa za disanje zauzimaju značajno mesto u morbiditetu i mortalitetu dece, naročito u odojčadskom i ranom dečijem uzrastu. Simptomatologija ovog uzrasta je veoma bogata i raznovrsna jer na različite nokse dete ne reaguje samo simptomima oboljenja jednog organa već čitavim organizmom, te se u sklopu oboljenja respiratornog sistema javljaju znaci

i simptomi zahvaćenosti gastrointerstinalnog sistema (proliv, povraćanje, dehidracija i poremećaji acidobaznog i elektrolitnog sistema), poremećaj centralnog nervnog sistema (konvulzije i različiti stupnjevi poremećaja svesti), simptomi bolesti kardiovaskularnog sistema, zahvaćenosti renalnog sistema i drugi poremećaji.

Brojni i različiti faktori utiču na razvoj bolesti pluća i donjih disajnih puteva. Razumevanje razvojne anatomije i fiziologije pluća je od bitne važnosti za rano uočavanje pramena i razumevanje patoloških procesa koji se odigravaju u toku respiratornih oboljenja. Jedan od značajnih faktora koji utiču na težinu kliničke slike i stepen respiratorne disfunkcije je anatomska građa i funkcionalne osobine grudnog koša i pluća deteta.

U dojenačkoj dobi grudni koš je mekan, sa slabije razvijenim hrskavičavim i koštanim strukturama, rebra su horizontalno položena a interkostalni mišići slabo razvijeni, što ne dozvoljava veće ekscurzije. Disanje je abdominalnog tipa a dijafragmalni mišići svojim kontrakcijama u toku disanja sužavaju grudni koš umesto da ga proširuju. Rastegljivost pluća u mlade dece je manja, pa je za postizanje određenog vazdušnog volumena potreban i veći negativan intratorakalni pritisak. Svi disajni putevi su znatno uži kod dece nego kod odraslih osoba, pa svaka upalna promena sluznice, zbog razvoja edema sluznice i sekreta, dovodi do nesrazmernog suženja disajnih puteva, povećanja otpora, posebno u malim disajnim putevima, i razvoja kliničke slike bronhoopstruktivnog sindroma pluća. Poznato je, na primer, da zadebljanje sluznice traheje od 1 mm uzrokuje suženje njenog lumena za 75% dok kod odrasle osobe ista promena sužava lumen traheje za 20%. Obilje peharastih ćelija i mukusnih žlezda u sluznici doprinosi nastanku opstrukcije disajnih puteva u infektu, mehanički, hipersekrecijom i nagomilavanjem mukusa u lumenu.

Važno je istaći da razvoj pluća počinje intrauterino, u 5. nedelji, a nastavlja se još nekoliko godina posle rođenja. Bronhijalno stablo se formira sa 16. nedelja gestacione starosti (GS), a od 16. do 24. nedelje GS odigrava se kanaliziranje disajnih puteva. U tom periodu povećava se vaskularizacija pluća, nastavlja se ranije započeti rast hrskavice, mukoznih žlezda, peharastih ćelija, bronhijalnog stabla i cilija. U 24. nedelji GS počinje alveolarna faza, a tek posle 26. nedelje GS razvija se adekvatna alveolarno-kapilarna površina koja je neophodna za ekstraputerini život. Alveolarne ćelije tipa I i II, neophodne za funkciju respiracije, u porastu su posle 26. nedelje GS, ali je za dobru inflaciju pluća posle prvog udisaja potreban surfaktant koji nije prisutan u dovoljnoj količini do 32. nedelje GS. I posle rođenja nastavlja se rast i razvoj pluća. Novorođenče na rođenju ima oko 20–30 miliona alveola a sa 8 godina taj broj iznosi 300 miliona i definitivno je (1, 2, 3, 4). Disajni putevi su kod deteta, u

poređenju sa odraslom osobom, srazmerno veći nego respiratorni deo površine pluća. Bronhiole do 2. godine porastu u promeru do 40%, u kasnijem uzrastu rast je sporiji, a kod odrasle osobe njihov promer je dva puta veći nego na rođenju. Hrskavičave strukture prisutne na rođenju, razvijaju se do 20. meseca, što u ovom periodu uslovljava postojanje slabog tonusa disajnih puteva. Glatki mišići, iako prisutni u disajnim putevima na rođenju, povećavaju se i razvijaju posebno u perifernim disajnim putevima sa odrastanjem deteta, isto kao i elastično tkivo pluća. Iako slabo razvijeni na rođenju, glatki mišići disajnih puteva su hiperreaktivni u mlade dece, što je od značaja za razvoj bronhoopstrukcije. Sa uzrastom se povećava broj glatkih mišića a opada njihova reaktivnost (5).

Odrastanjem deteta, plućna ventilacija se menja pod uticajem brojnih faktora (na primer većih metaboličkih potreba), ali je ipak kod male dece konstantno veća nego kod odraslih osoba, što dovodi do relativne »hiperventilacije«. Parcijalni pritisak CO₂ (PCO₂) je kod dece od 1. meseca do 7. godine života niži nego kod odraslih. Disajni volumen kod dece je manji a broj respiracija u jednoj minuti veći; sa uzrastom se povećava disajni volumen i minutna ventilacija, a broj respiracija smanjuje (6) iako je površina tela i broj disajnih puteva i alveola u porastu do odrasle dobi i do 10 puta, površina na kojoj se obavlja razmena gasova poraste i više od 20 puta (4, 6). Nesrazmera između telesne površine i alveolarne površine, te ubrzani metabolički procesi kod deteta, uslovljavaju relativno brz razvoj respiratorne insuficijencije kod dece sa respiratornim oboljenjima. Nezrelost pluća i imunološkog sistema, posebno kod odojčeta i malog deteta, dovode do učestalih respiratornih infekcija i još jedan su od važnih faktora u razmatranju osobitosti dečijeg doba koje karakterisu astmu kod dece.

Definicija. Astma je kompleksni sindrom reverzibilne opstrukcije disajnih puteva uzrokovane bronhijalnom hiperreaktivnošću usled ekspozicije različitim stimulima, a u čijoj osnovi je inflamatorni odgovor disajnih puteva (7).

Incidenca. Bolest se javlja u 5–15% dece ispod 15 godina starosti; 80–90% dece prvi bronhoopstruktivi napad doživi u dobi mlađoj od 4–5 godina (8–9).

Diferencijalna dijagnoza. U toku dijagnostičkog postupka astme, a pre postavljanja definitivne dijagnoze bolesti, u obzir se moraju uzeti i druga oboljenja koja se manifestuju

bronhoopstruktivnim tegobama. Kod odojčeta i malog deteta moramo isključiti sledeće bolesti: opstruktivni bronhitis, kongenitalni emfizem pluća, traheozofagealnu fistulu, gastroezofagealni refluks, previđenu aspiraciju stranog tela, laringomalaciju. Kod mlađe i starije dece sa hroničnim respiratornim tegobama mora se misliti na cističnu fibrozu, bronhiektazije, kongenitalne anomalije pluća i disajnih puteva, kongenitalne vaskularne anomalije (vaskularni ring), kolagenu vaskularnu bolest, vaskulitis, ektramuralne uzroke kompresije velikih disajnih puteva (zbog povećanja paratrahealnih, peribronhijalnih i limfnih čvorova u bifurkaciji traheje) kod tuberkuloze i drugih infekcija. Redi uzroci ispoljavanja bronhoopstrukcije su bronhopulmonalna displazija, alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, sindrom ciliarne diskinezije, poremećaji imunodeficijencije, plućna hemosideroza, hipersenzitivni pneumonitis i tumori pluća. Kašalj, koji je kod dece ponekad jedini simptom astme, može biti i psihogenog porekla.

Iz tih razloga, kod sve dece sa hroničnim bronhoopstruktivnim smetnjama, hroničnim produktivnim kašljem, recidivirajućim plućnim infekcijama, ranom pojavom simptoma u neonatalnom periodu, zaostajanjem u rastu i razvoju, povraćanjem i zacenjivanjem praćenim respiratornim simptomima i fokalnim radiološkim znacima, predlažu se dalja ispitivanja. Ova ispitivanja obuhvataju plućne funkcionalne testove pre i posle medikamentoznog tretmana, znojni test, Mantoux test, imunološka ispitivanja, alergološke testove, radiološke pretrage pluća i sinusa, isključenje gastroezofagealnog refluksa, bronhološka ispitivanja, rede tornografiju i kompjuterizovanu tomografiju (10).

Procena težine bolesti. Težina bolesti se procenjuje na osnovu stepena respiratornog pogoršanja za vreme napada bronhoopstrukcije i između akutnih egzacerbacija, na osnovu učestalosti akutnih epizoda, na osnovu odgovora na primenjenu terapiju i na osnovu mogućnosti zbrinjavanja pacijenta u vanbolničkim ustanovama.

Blagi oblici astme: karakteriše ih manje od 3 teža napada u toku godinu dana i manje od 2 hospitalizacije u toku jedne godine. Simptomi bolesti su intermitentni, javljaju se rede od jednom u dva meseca i dobro se kontrolišu primenom inhalatornih ili oralnih bronhodilatatora u fazama pogoršanja. Epizode egzacerbacije su kraće od dve nedelje a zbrinjavanje bolesnika se najčešće odvija ambulantno.

Srednje teški oblici astme: karakterišu ih teži napadi sa češćim recidivima, 3–10 recidiva u toku 12 meseci, i ne više od 3 hospitaliza-

cije u godinu dana. Pacijent ima kontinuirane respiratorne simptome u trajanju od više dana, i to češće od 6 puta godišnje. Posete pedijatrijskim ambulantama su češće, a u terapiji se koriste 1–2 bronhodilatatora dnevno ili intermitentno, češće od 6 puta godišnje.

Teški oblici astme: karakterišu se čestim recidivima, preko 10 napada godišnje, i sa više od 3 hospitalizacije tokom jedne godine. Postoje stalne bronhoopstruktivne smetnje koje se mogu dokazati funkcionalnim ispitivanjima. Ovi recidivi se javljaju u izuzetno teškoj formi. Pacijenti često imaju još jednu hroničnu bolest i izmenjenog su ponašanja. U terapiji ove forme bolesti koristi se veći broj medikamenata uključujući i kortikosteroide.

Procena težine akutnog napada: Za pravilno praćenje bolesnika sa astmom i vođenje terapijskog protokola bolesti neophodno je i u svakom pojedinom slučaju izvršiti pravilnu procenu težine akutnog napada. Osnovni parametri za procenu težine akutnog napada su frekvencija disanja, boja kože, korišćenje akcesorne muskulature, auskultatorni nalaz na plućima, vrednosti PEF-a, saturacija kiseonikom arterijalizovane kapilarne krvi (aOr) i parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijalizovanoj kapilarnoj krvi (PaCO₂).

Lak napad: u dece sa lakim napadom frekvencija disanja može biti povećana do 30% predviđenih vrednosti, koža je normalne prokrvljenosti i ne uočava se korišćenje pomoćne disajne muskulature. Auskultatorno, na plućima se registruje blag ili umeren niskotonski vizing a PEF je snižen na 70–80% predviđenih vrednosti. Saturacija kiseonikom arterijalizovane kapilarne krvi je preko 95% a parcijalni pritisak ugljen dioksida u krvi je ispod 35 mmHg (4,6 kPa).

Srednje težak napad: karakteriše se ubrzanom frekvencom disanja, od 30–50% normalnih vrednosti, bledilom i umerenim korišćenjem akcesorne respiratorne muskulature. Na plućima se auskultatorno registruje izražen niskotonski vizing, a vrednosti PEF-a su 50–70% predviđenih. Saturacija kiseonikom arterijalizovane kapilarne krvi (SaO₂) je u rasponu od 90–95% a parcijalni pritisak ugljen-dioksida (PaCO₂) je ispod 45 mmHg (5,3 kPa).

Težak astmatski napad: karakteriše ubrzan disajni rad sa frekvencom iznad 50%, cijanozom, koja je najčešće perioralna ili akrocijanozna a rede difuzna, maksimalnim korišćenjem akcesorne disajne muskulature i hiperinflacijom grudnog koša. Auskultatorni nalaz karakterišu visokotonski vizing ili oslabljen disajni šum. Monitorovanje PEF-a, ukoliko je tehnički izvodljivo, pokazuje vrednosti koje su ni-

že od 50% od predviđenih. Sa turati ja arterijalizovane kapljane krvi (SaO_a) je ispod 90% a parcijalni pritisak ugljen-dioksida (PaCO_r) je iznad 50 mmHg (6 kPa).

Osnovni principi terapije astme kod dece: Glavni ciljevi u lečenju astme kod dece su, prema Pederseni (11):

1. osloboditi dete tegoba;
2. normalizovati plućnu funkciju;
3. prevenirati ireverzibilnu opstrukciju disajnih puteva;
4. smanjiti bronhijalnu hiperreaktivnost;
5. prevenirati mortalitet.

S obzirom da se radi o hroničnim bolesnicima na dugotrajnoj terapiji i prevenciji, mora se voditi računa o mogućim nus efektima leka, pre svega o uticaju na rast i razvoj deteta (12, 13). Isto tako, neophodno je što pre osposobiti i uključiti dete u normalne aktivnosti i smanjiti broj izostanaka iz škole.

U pristupu lečenju astme kod odojčeta i malog deteta ima izvesnih razlika. Kod odojčeta i malog deteta, pre davanja medikamentata, bitno je osloboditi disajne puteve aspiracijom sekreta iz gornjih partija respiratornog sistema, drenažom i davanjem sekretolitika. Kod većine dece ovaj postupak ima efekta i dovodi do ublažavanja ili potpunog nestanka simptoma. Ukoliko se ne postigne zadovoljavajuće kliničko poboljšanje, prelazi se na medikamentozni tretman po odgovarajućoj shemi u zavisnosti od težine napada.

Izbor i kombinacija lekova zavisi od težine bolesti, odnosno od težine akutnog napada. U lečenju blage astme koristi se jedan lek, bronhodilatator iz grupe selektivnih beta 2 agonista. Kod dece sa srednje teškim oblicima bolesti najčešće se kombinuju dva bronhodilatatora i to simpatikomimetik i metilksantinski preparat, dok je u lečenju teških oblika astme, pored lekova iz grupe simpatikomimetika i metilksantina, potrebno dati i kortikosteroid (14, 15). U najmlađoj starosnoj grupi, primena adrenalina koji deluje na alfa i beta receptore, ima svrhu s obzirom da je opstrukcija većim delom izazvana edemom sluznice i hipersekrecijom. Ovaj lek neće ispoljiti svoj efekt kod dece u teškoj bronhoopstrukciji kod koje se razvila aidoza.

Što se tiče načina primene lekova, kod dece, kao i kod odraslih, najbolje je primeniti inhalatorni način davanja leka. Ukoliko za to ne postoje mogućnosti, koriste se bronhodilatatori za peroralnu upotrebu, kod lakših i srednje teških formi. U teškim napadima, uz simpati-

komimetik u aerosol-u, daju se metilkantini i kortikosteroidi parenteralno, sa odgovarajućim koncentracijama kiseonika ukoliko je to neophodno.

Kod bolesne dece sa srednje teškim i teškim formama astme, uvodi se dugotrajna antiinflamatorna terapija (ketotifen, dinatrijum hromoglikat, kortikosteroidi (15, 16). Kod odojčadi i male dece ketotifen se u prevenciju uvodi češće od dinatrijum hromoglikata zbog toga što je u ovoj starosnoj grupi astma često udružena i sa drugim atopijskim bolestima (neurodermitis, egzema infantum).

LITERATURA

1. Rainer-Banovac Ž. Osobitosti pluća u dece. *Jugosl Pediatr.* 1990; 33:8—12.
2. Gerbeaux J, Couvreur J, Toumier G, Cooper EH. *Pediatric Respiratory Disease*. 2nd Ed. Wiley Medical Publication, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1982.
3. Kendig EL, Chemick V. *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 4th Ed. Saunders, Philadelphia, London, 1983.
4. Šičević S. *Plućne bolesti u dece*. 3. izd. Savremena administracija, Beograd, 1987.
5. Kravitz R. Management of pediatric asthma. *Salzburg Philadelphia Seminars. Acute care in pediatrics*. November 6—11, 1994.
6. Milner ADP, Martin RJ. *Pediatric Respiratory Medicine*. Butterworths, London, 1985.
7. Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136:1:228—230.
8. Bierman CW, Peartman DS. Asthma. In: Kendig GL, Chemick V. *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 4th Ed. Saunders, Philadelphia, London, 1983; 496—536.
9. Glenzen WP. Reactive airways disorders in children: Role of respiratory virus infections. *CMn Chest Med.* 1984; 5:4:635—643.
10. Behrman EE, Vaughan VC, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14th Ed. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1990.
11. Pedersen S. The management of childhood asthma. Inhaler therapy in asthma. In: First annual congress of the European Respiratory Society, Brussels, Sept. 24th 1991; 10—13.
12. Jackson B. Asthma. The critical issues. A Symposium report. *Clinical Vision* 1992; 15:22.
13. Bemes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148:S-21—S-26.
14. Rubin BK, Murcushamer FRCP (C), Priel I, App EM. Emergency management of the child with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1990; 8:45—57.
15. Pauwels R. The international consensus report on the diagnosis and management of asthma. *Eur Respir Rev.* 1993; 3:15:483—489.

SAVREMENE MOGUĆNOSTI FARMAKOTERAPIJE BRONHIJALNE ASTME

THE LATEST ACHIEVEMENTS OF PHARMACOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ASTHMA

Spomenka Čučak*

SAŽETAK

Ukratko su prikazani ciljevi lečenja astme. Istaknut je značaj bronhodilatacijske terapije, a posebno je razmotrena upotreba salbutamola (Spalmotil®, ICN Galenika) u vidu inhalacija.

Ključne reci: astma, terapija, beta-2 adrenergici, salbutamol.

SUMMARY

The main goals of the treatment of asthma are briefly described. The significance of bronchodilatation therapy has been pointed out, particularly reviewing the administration of salbutamol (Spalmotil®, ICN Galenika) by means of inhalation.

Key words: asthma, therapy, beta-2 adrenergics, salbutamol.

* Dr Spomenka Čučak, pneumoftiziolog, Stručni saradnik INC »Galenika«, Batajnički Put bb. 11080 Zemun

Bronhijalna astma je bolest koja je čovečanstvu poznata još od davnina. Prvi opisi bolesti potiču iz vremena Hipokrata. Od tada pa do danas, mnogi stručnjaci su se bavili ovim oboljenjem. Smatra se da danas približno 1% celokupne populacije na Zemlji boluje od astme.

Definicija bronhijalne astme je bilo mnogo. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) astmu definiše kao hroničnu bolest donjih respiratornih puteva koja se ispoljava u napadima gušenja sa sviranjem u grudima, uz kašalj i iskašljavanje male količine oskudnog, žilavog sekreta. Najnovija definicija astme izneta u Međunarodnom konsenzusu o dijagnostikovanju i lečenju astme definiše ovu bolest kao hroničnu inflamatornu bolest vazdušnih puteva u kojoj mnoge ćelije imaju ulogu, uključujući mastocite i eozinofile. Kod osetljivih osoba nastala inflamacija dovodi do simptoma koji su udruženi sa opstrukcijom vazdušnih puteva, reverzibilnom spontano ili pod dejstvom lekova, i uzrokuje porast osetljivosti vazdušnih puteva na različite stimuluse. Ova definicija, dakle, is-

tiče značaj inflamacije i nastajanja astme, pa se astma sada shvata kao bolest perzistentne inflamacije a ne samo kao epizodična pojava simptoma.

Uzimajući u obzir svu kompleksnost nastanka i razvoja astme, možemo govoriti i o određenim tiljevima i zadacima terapije bronhijalne astme. Zadaci uspešnog lečenja bronhijalne astme su sledeći:

- 1) postići i održati kontrolu simptoma;
- 2) sprečiti pogoršanje oboljenja;
- 3) održati plućnu funkciju što je moguće bliže normalnoj;
- 4) održati normalnu aktivnost, uključujući i fizički napor;
- 5) izbeći neželjene efekte u terapiji;
- 6) sprečiti razvoj ireverzibilne, trajne opstrukcije u disajnim putevima;
- 7) sprečiti mortalitet od astme.

Danas se u lečenju obolelih od astme najčešće koriste dve grupe lekova:

- 1) **Bronhodilatatori:** beta-2 agonisti, metilksantini i antiholinergici;

2) Antiinflamatorni tekovi: kortikosteroidi i preventivni lekovi.

Iskustvo svih ovih godina je pokazalo da su iz grupe bronhodilatatora najčešće korišćeni adrenergčki tj. selektivni beta-2 adrenergički bronhodilatatori. Dejstvo ovih lekova počinje vezivanjem za beta-2 receptor što dovodi do aktivacije enzima adenil-ciklaze koji dalje izaziva pretvaranje ATP-a* u CAMP**. Povećane koncentracije CAMP^a u ćeliji imaju za posledicu aktivaciju protein-kinaze i pokretanje lanca biohemijskih reakcija čiji je rezultat pad koncentracije slobodnih jona kalcijuma u ćeliji, što u glatkoj mišićnoj ćeliji dovodi do njene relaksacije. Efekti dejstva selektivnih beta-2 agonista na respiratorni sistem mogu biti stimulirajući ili supresivni.

Stimuliše se:

- relaksacija glatkih mišića disajnih puteva,
- sekrecija jona i vode iz epitelnih ćelija,
- oslobađanje epitelnog relaksirajućeg faktora,
- mukoiliijaroi klirens,
- sekrecija sluzi,
- produkcija surfaktanta.

SuprAmira se:

- oslobađanje medijatora iz mastocdta,
- edem sluznice,
- holinergijska transmisija.

Sigurno da posebno mesto u ovoj grupi pripada salbutamolu (albuterol u SAD) koji je našao široku primenu u lečenju bronhoopstrukcije odraslih i dece u celom svetu. Salbutamol, po svojoj hemijskoj strukturi, pripada grupi saligenina. Zbog dužine bočnog lanca i specifične modifikacije jedne OH-grupe vezane za kateholmo jezgro, salbutamol se specifično vezuje za beta-2 receptore i nije supstrat za COMT (katehol-O-metil-transferzu), tako da mu dejstvo u organizmu traje duže u odnosu na kateholamine. Kao i drugi adrenergički bronhodilatatori, salbutamol može da se primenjuje peroralno, parenteralno i inhalaciono. Parenteralno davanje salbutamola više je vezano za njegovo davanje u akušerstvu. U pulmologiji je svakako najpoželjniji inhalacioni način primene salbutamola, jer se on zasniva na logičnoj osnovi neposrednog i brzog kontakta leka sa velikom površinom traheobronhijalnog stabla. Iz ovog proizilaze i osnovne prednosti inhalacione terapije — brzi nastanak dejstva leka primenjenog u maloj dozi uz znatno manju incidencu neželjenih efekata.

* Adenozintrifosfata

** Ciklični adenozin monofosfat

Salbutamol se može primeniti inhalacijom u tri oblika: kao dozirani aerosol, u obliku suvog praha obloženog želatinoznom kapsulom i kao rastvor za respirator tj. nebulizator.

Salbutamol rastvor za inhalaciju (Spalmolil® — ICN Galenika) ima posebno mesto u inhalacionoj terapiji bronhoopstrukcije. Primenjuje se pomoću aparata za inhalaciju. Poznato je da efikasnost inhalacione terapije zavisi od: veličine čestica, količine aerosola i distribucije leka u plućima. Aparati za inhalaciju upravo obezbeđuju: optimalnu količinu aerosola, dobru distribuciju i dovoljno sitne čestice čiji je srednji dijametar od 1–5 mikrona zbog čega se čestice maksimalno zadržavaju u plućima. Raspršivanje tečnosti može se vršiti pod dejstvom struje komprimovanog vazduha (pneumatski) ili dejstvom ultrazvuka (ultrazvučni).

Salbutamol rastvor za inhalaciju razlikuje se od drugih oblika po većoj dozi salbutamola (1 ml sadrži 5 mg) i jednostavnoj primeni jer nema potrebe za koordinacijom aktivacije aerosola i početka udaha i posebnom saradnjom pacijenta. Zbog toga ima poseban značaj u lečenju teže opstrukcije disajnih puteva i mogu ga koristiti i deca mlađeg predškolskog uzrasta kao i svi oni pacijenti koji se ne mogu obući da pravilno koriste druge inhalatore. Pored toga, pošto se ovaj rastvor mesa sa određenom količinom fiziološkog rastvora, njihovom primenom se postiže i dodatno vlaženje disajnih puteva, što može biti korisno za pacijente koji imaju problema sa ekspektoracijom. Bronhodilatatorski efekat posle inhalacije rastvora počinje već 1–5 minuta a klinički značajno poboljšanje plućne funkcije (FEV₁) postiže se za 15 minuta, dok se maksimalno dejstvo održava 2 časa. Ukupno trajanje dejstva je 4–6 časova.

Treba naglasiti da inhalaciona pramena salbutamola predstavlja prvu liniju u terapiji reverzibilne bronhoopstrukcije odraslih i dece starije od 2 godine.

Salbutamol rastvor za inhalaciju se može davati na dva načina:

- Intermitentno — daje se 2,5–5 mg salbutamola, 3–4 puta dnevno (0,5–1 ml rastvora se pomeša sa 2–4 ml izotonog rastvora NaCl);
- Kontinuirano — odjednom se daje 5–10 mg salbutamola (1–2 ml rastvora se pomeša sa 100 ml izotonog rastvora NaCl i daje brzinom od 1–2 mg/h).

Inhalacioni put primene salbutamola predstavlja najbezbedniji vid primene jer su učestalost i intenzitet neželjenih efekata minimalni pošto lek minimalno prodire u sistemsku cirkulaciju ako se pacijent pridržava preporuče-

nih doza. Pri neadekvatnoj primeni mogu se javiti: tremor skeletne muskulature, tahikardija, a retko aritmija, angina pectoris, hipoksemija.

Zaključak

Primena salbutamol rastvora za inhalaciju (Spalmotil®) predstavlja oblik inhalacione terapije koji omogućuje brzo i efikasno bronhodilatatorno dejstvo bez posebne edukacije i sairadnje bolesnika. Zato ga mogu koristiti svi pacijenti uz istovremeno olakšavanje ekspektoracije zbog dodatnog vlaženja sluznice disajnih puteva.

LITERATURA

1. Martinda LE. The extrapharmacopoeia. Thirtieth edition, London. The Pharmaceutical Press, 1993.
2. US Department of Health and Human Public-Health-Service, National Institute of Health. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health, 1992; 328, Bethesda, Maryland 20892, USA.
3. Varagić V., Stevanović M. Farmakoterapija u pulmologiji, Medicinska knjiga, Beograd, 1990.
4. Brian B. Hoffman MD. Adrenoreceptor-Activating Drugs. In: Katzung BG (Ed.): Basic and Clinical Pharmacology (Third edition) 1987.
5. Nedeljković P. Aparati za inhalaciju, Inhalaciona terapija u pulmologiji. Zbornik radova, Beograd, 1990.

PRVI KORAK U LECENJU ASTME — ANTIINFLAMATORNA TERAPIJA DITEC I INHACORT

THE FIRST STEP IN ASTHMA MANAGEMENT — ANTI-INFLAMMATORY THERAPY BY DITEC® AND INHACORT®

Dragana Males*

SAŽETAK

U radu su prikazana dva, kod nas nova, preparata firme »Boehring Ingelheim« za lečenje astme: 1) DITEC® je kombinacija kromolina i fenoterola. Primeњуje se iz doziranog aerosola. Veoma je pogodan kako za profilaksu, tako i za lečenje astme; 2) INHACORT® je flunisolid, kortikosteroid nove generacije za inhalacijsku primenu. Oba preparata deluju na inflamacijsku komponentu astme.

Ključne reci: astma, крогoМп, fenoterol, beta-2 adrenergici, kortikosteroidi.

SUMMARY

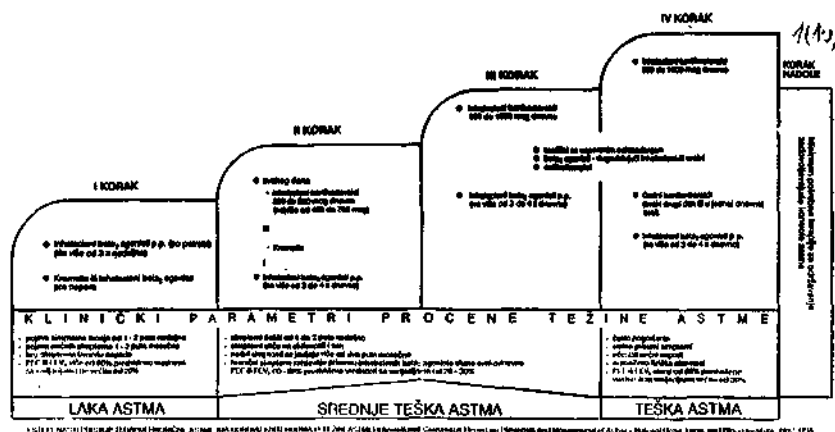
The paper is a presentation of two, in our market quite new medicaments produced by »Boehringer Ingelheim« which are applied in the treatment of asthma: 1) DITEC® is a combination of chromolyne and fenoterol. It is administered through a prescribed dose of aerosol. It is perfectly suitable for both the prophylaxis and the treatment of asthma; 2) INHACORT® is a flunisolide, a new generation corticosteroid to be administered by means of inhalation. Both medicaments affect the inflammatory component of asthma.

Key words: asthma, chromolyne, fenoterol, beta- adrenergics, corticosteroids.

* Dr Dragana Males, Boehringer Ingelheim — Pharma Ges mbH. — Predstavništvo za Jugoslaviju, 11000 Beograd, Ljube Stojanovića 15

Astmu je opisao još Hipokrat u V veku pre nove ere, ali je njeno lečenje kroz istoriju bilo usmereno samo ka suzbijanju simptoma. Delo-

vanje na same uzroke bolesti postalo je moguće tek po razjašnjenju osnovnih etiopatogenetskih procesa u toku poslednjih decenija.



Šema 1

Razvoj ćelijske i molekularne biologije omogućio je precizne preglede bronhijalne mukoze, pa je dokazana dominantna uloga nespecifične inflamacije u nastanku astme. Ovo zapaljenje podrazumeva nakupljanje inflamacijskih ćelija u bronhijalnoj mukozu, kao što su mastociti, eozinofili, limfociti i neutrofili. Iz njih se oslobađaju brojni medijatori inflamacije koji prouzrokuju niz promena u bronhijalnom zidu, što dovodi do opstrukcije i povećane reaktivnosti bronha.

Iz ovog stava o astmi, kao inflamacijskoj bolesti, proistekla je i potreba međunarodnog dogovora o novoj definiciji i smernicama za lečenje.

Astma je, prema savremenom shvatanju, hronična inflamacija disajnih puteva u kojoj mnoge ćelije igraju značajnu ulogu, uključujući mastocite i eozinofile. U osetljivih osoba ova inflamacija prouzrokuje simptome udružene sa rasprostranjenom, ali varijabilnom opstrukcijom, često reverzibilnom spontano ili pod dejstvom lekova. Inflamaciju prati pojačana reaktivnost disajnih puteva na različite stimulanse.

Stepenasti pristup terapiji hronične astme deo je »Internacionalnog konsenzusa« za lečenje i praćenje astme.

»Konsenzus« u prvi plan stavlja inhalacionu primenu antiinflamatornih lekova — kromolina i kortikosteroida, koji omogućavaju prevenciju i dugotrajnu kontrolu astme.

DITEC® i INHACORT® su dva nova preparata firme »Boehringer Ingelheim« (u obliku doziranog aerosola za inhalaciju) koja pripadaju upravo ovoj grupi antiinflamatornih lekova.



Slika 1

DITEC® je kombinacija kromolina (1 mg) i fenoterola (0,05 mg) po jednoj inhalaciji.

Mehanizam delovanja Ditec-a zasniva se na delovanju njegove dve komponente. Fenoterol, pored dejstva na relaksaciju glatke muskulatu-

re bronha (preko beta-2 receptora), deluje i preventivno, sprečavajući oslobađanje bronhokonstriktornih supstanci iz mastocita. Kromolin deluje isključivo profilaktički i to na dva nivoa:

1. stabilizuje membranu mastocita i inhibira ranu alergijsku tj. inflamatornu reakciju;

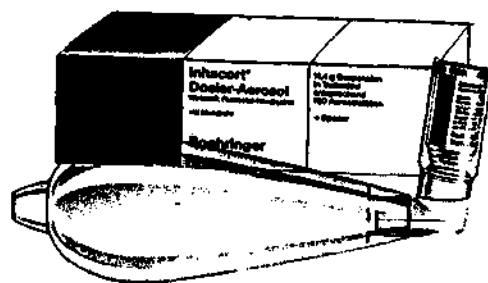
2. direktno deluje na sekundarne ćelije inflamacije (eozinofile, neutrofile i monocite) i tako sprečava ikasnu inflamacijsku reakciju. Pored toga, dokazano je i da inhibira oslobađanje neuropeptida na krajevima senzornih nervnih vlakana pluća i time sprečava refleksnu bronhokonstrikciju.

S obzirom na glavno dejstvo Diteo — bronhoprotektivno i pridruženo-bronhodilatorno, indikovano je u terapiji lake i srednje teške astme kao prvi korak. Važno je napomenuti da je veoma efikasan za sprečavanje napada astme izazvane naporom ili psihogenim stresom. Do sada se kromolin mogao uglavnom naći u obliku kapsula sa suvim prahom, dok je Ditec u obliku aerosola. Ovim je smanjena mogućnost pojave nadražajnog kašlja, a i primena je jednostavnija.

Dozira se 4 puta dnevno po 2 udaha, za odrasle, i 4 puta 1 udah kada se daje deci ispod 6 godina. Neželjena dejstva su retka, moguća je pojava lakog tremora prstiju, glavobolje ili osećaja suvih usta.

Kontraindikacije su jedino preosetljivost na neke od sastojaka, kao i teške srčane aritmije ili sveži infarkt miokarda. U prva tri meseca trudnoće treba biti oprezan, kao i u toku porođaja — zbog inhibitornog delovanja fenoterola na trudove.

Inhacort®
(flunisolid)



Slika 2

INHACORT® je inhalacioni kortikosteroidni preparat nove generacije. Po sastavu je flunisolid, i u jednoj inhalaciji sadrži 250 mcg aktivne supstance.

Kao i ostali kortikosteroidni preparati, poseduje izraženo antiinflamatorno delovanje. Inhacort suzbija lokalno inflamatoriju u bronhijalnom sistemu delujući na sve efektorne ćelije (pre svega na limfocite i mastocite), kao i na povećanje sinteze lipokortina. Inhacort se biotransformiše u neaktivne metabolite već pri prvom prolasku kroz jetru, pa je zadržavanje u aktivnom obliku u cirkulaciji kratko. Posledica ovoga je i mali procenat sistemskih neželenih delovanja, a i uticaj na funkciju bubrega. Eliminacija flunisolida je preko fecesa i urina.

Inhacort je indikovano kako u profilaksi, tako i u dugotrajnoj kontroli astme.

Primena je jednostavna: dva puta dnevno po 2 udisaja (na otprilike 12 sati) kako kod odraslih, tako i kod dece. Kod manje dece se preporučuje jedan udah dva puta dnevno, s tim što se kasnije doza individualno reguliše.

Da bi se smanjila mogućnost javljanja oralne kandidijaze, uz Inhacort aerosol se piti menjuje i plastični nastavak za inhalaciju zapremine 300 ml. Ovaj nastavak ili »spejser« omogućava i lakšu primenu, naročito kod manje dece.

Iznete karakteristike oba leka, pre svega snažno antiinflamatorno delovanje, svrstavaju ih u red najaktuelnijih farmakoterapijskih sredstava za prevenciju i kontrolu astme, što je i potvrđeno u međunarodnim smernicama za lečenje ove bolesti.

LITERATURA — kod autora.

BRONHIJALNA ASTMA KROZ ISTORIJU MEDICINE
BRONCHIAL ASTHMA IN THE COURSE OF THE HISTORY
OF MEDICINE

Vesna Oštrić-Kosjerina*

SAŽETAK

Rad predstavlja prikaz saznanja o bronhijalnoj astmi kroz vekove.
Ključne reci: astma, istorija medicine.

SUMMARY

The paper is a review of the knowledge on bronchial asthma throughout centuries.

Key words: asthma, history of medicine.

* Dr med. Vesna Oštrić-Kosjerina, specijalista pneumoftiziolog, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Bronhijalna astma je multidimenzionalni medicinski problem. Kliničke manifestacije ove bolesti bile su poznate još u drevnim vremenima, ali je proteklo dve hiljade godina od prvog opisa bolesti do njenog prepoznavanja kao posebnog medicinskog entiteta. Sam naziv »asthma« je grčkog porekla i znači dahtanje. Prve zapise o njoj je ostavio Hipokrat. Potom je Areatus napisao izvanredna zapažanja sa detaljnim opisom kliničke slike, naglašavajući karakteristični trijas: dispneu, kašalj i sviranje u grudima. Razmišljanja o etiologiji astme vekovima su bila dubiozna, najpre je pridavan značaj vlazi u vazduhu i lepljivom telesnom soku koji ispunjava pluća, ometajući disanje. Galenovi pogledi na etiologiju astme bili su pomračeni pogrešnim anatomskim shvatanjima. On je isticao da su astmatične tegobe prouzrokovane paroksizmalnim zatvaranjem respiratornih puteva sokovima koji iz mozga odvodnim kanalima dospevaju u disajne puteve. Paul us Aeginata je pripisao odgovornost za nastanak bolesti obilnoj viskoznoj sekreciji koja uzrokuje infarkt u bronhima.

Maimonides (1135–1204) najčuveniji lekar zapadnog islama, istovremeno i dvorski lekar kralja Saladina, detaljno je opisao kliničku sliku astme, od koje su patili članovi kraljevske porodice, u svom »Tractus contra Passionem Asthmatis«, sa prvim zapažanjima pojave preosetljivosti. U doba renesanse, javlja se procvat

medicinskih saznanja uopšte, pa i onih vezanih za bronhijalnu astmu. Milanski lekar Cardano zabranjuje svojim pacijentima spavanje u perjanoj posteljini zamenjujući je kožnom. Paracelsus ukazuje na uticaj nekih hemikalija i metala na pogoršanje astme. Van Helmont pominje sezonsku astmu okrivljujući za njenu pojavu sezonske inhalacione iritanse, a uočava i povezanost pogoršanja bolesti sa konzumiranjem određene vrste hrane. Već u to vreme, javljaju se ideje o uticaju poremećaja nervnog sistema kao prouzrokovачu astme, i to u slučajevima iznenadnih astmatičnih napada. Prvu obimniju knjigu o bronhijalnoj astmi napisao je 1698. godine John Flauier u kojoj razmatra simptomatologiju, humoralne promene, etiologiju i tretman prema neposrednom prouzrokovачu. Periodičnu astmu povezao je sa upalom u disajnim putevima, atmosferskim promenama, histerijom. Pokušao je i da diferencira astmu od ostalih bolesti u čijoj simptomatologiji dominira dispnea. U osamnaestom veku doprinos proučavanju bronhijalne astme dali su Miller i Habarden koji uzročnike vide u izvesnim emocionalnim stanjima kao što su radost, bol, gnev. Primetili su da su učestali bronhitisi i pneumonije podstrekači astme kao i vremenske promene.

U devetnaestom veku Laenec-ov pronalazak stetoskopa i detaljan fizikalni pregled toraksa u toku astmatične krize unosi više svetla u pa-

tofiziološka zbivanja bronhijalne astme. Laenec definiše astmu kao paroksizmalnu dispneju između dva intervala mirnog disanja. Među favorizujućim faktorima astmatičnog napada navodi: nagle atmosferske promene, emocije, fizički napor, mirise ili alteracije nervnog sistema. Bean 1848. godine navodi da su dispnea i vizing u astmi rezultat opstrukcije bronha inflamatornim produktima bronhitisa, a Gairder 1853. godine tvrdi da su znaci i simptomi opstrukcije proizašli iz inflamacije sluznice i spazma muskulature. On je prikazao eksperimente Wiliamsa, Longeta i Volkmana, gde stimulacija nerva vagusa izaziva kontrakciju bronha. Šalter 1864. godine objavljuje monografiju o astmi sa otkrivanjem etiologije, kliničke slike i terapije. On uočava da su u nekih pacijenata napadi bronhijalne astme prouzrokovani kontaktom sa životinjama, na primer zecom ili mačkom. Ideju o značaju preosetljivosti u astmatičara širi Muller, a u istu kategoriju ubraja ekcem, urtikariju, mukozni kolitis. Bio je vrlo jasan o uticaju nervnog sistema na

etiologiju bronhijalne astme, bilo da uzrokuje kongestiju bronhijalne mukoze ili spazam mišićnih vlakana. U svom predavanju navodi slučaj glumice koja zbog pogoršanja bolesti Bije sposobna da odigra predstavu, ali je astmatični napad prekinut hipnozom.

Tiffenau je 1960. godine ukazao da povećana razdražljivost bronho-vazomotornog aparata predstavlja patofiziološki osnov bronhijalne astme, a otvara šire vidike za shvatanje ove sve rasprostranjenije bolesti.

LITERATURA

1. Scadding JG. Definition and Clinical Categorization. In: Weiss E, Segal M. *Bronchial asthma* 1 ed. Boston, 1976; 19—30.
2. Rosenblatt MB. History of Bronchial Asthma. In: Weiss E, Segal M (Edts). *Bronchial Asthma*, 1 ed. Boston, 1976; 5—18.
3. Tanurdžić S, Đukanović R, Kunosić J, Vulević J. Hiperreaktivnost disajnih puteva u bronhijalnoj astmi. U: *Savremeni pogledi na profilaksu bronhijalne astme*, Otočec ob Krki, 1985; 27—33.

BRONHIJALNA CIRKULACIJA I INSUFICIJENCIJA SRCA

BRONCHIAL CIRCULATION AND HEART FAILURE

Dragiša Atanacković*

* Prof. dr med. sci. Dragiša Atanacković, Institut za kardio-vaskularne bolesti, Sreinska Kamenica, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Bronhijalne arterije su ogranci aorte i interkostalnih arterija. Njihovim daljim račvanjem i međusobnim anastomoziranjem manjih grana nastaju peribronhijalni i submukozni vaskularni pleksus, koji predstavljaju spoj između bronhijalne i plućne cirkulacije.

Venski krvotok u bronhijalnom sistemu je dvojak: vene koje potiču od traheje i ekstrapulmonalnih delova bronha ulivaju se u desnu pretkomoru preko v. azygos; drenaža intrapulmonalnih delova bronha vrši se direktno u levu pretkomoru preko pulmonalnih vena. Na ovaj način u bronhijalnoj cirkulaciji koja pripada intrapulmonalnim ograncima bronha nastaje fiziološki levo-levi shunt.

Protok krvi kroz intrapulmonalni deo bronhijalne cirkulacije zavisi od tri faktora: pritiska u sistemskom arterijskom krvotoku; endobronhijalnog pritiska, koji se preko submukoznog arterijskog pleksusa prenosi na bronhijalnu cirkulaciju; pritiska u levoj pretkomori, odnosno teledijastolnog pritiska leve komore. Stimulacija vagusa, kao i holinergičkih, beta-2 i histaminskih receptora, smanjuje bronhijalni vaskularni otpor.

Jedna od glavnih hemodinamskih karakteristika popuštanja leve komore je povećanje pritiska punjenja leve komore, a naročito teledijastolnog pritiska, koje se odražava retrogradno na venski pritisak u intrapulmonalnom deo bronhijalne cirkulacije. Zbog toga nastaje kongestija mukoze bronha, sa konsekvativnim smanjenjem njihovog kalibra i povećanjem vazdušnog otpora. Kongestija se može ustanoviti bronhoskopski, a u funkcionalnom smislu

Bronchial arteries are branches of the aorta and intercostal arteries. Their further branching and mutual anastomosis between minor branches result in peribronchial and submucous vascular plexus which make a connective point between the bronchial and pulmonary circulation.

Venous blood circulation is twofold: the veins stemming from the trachea and extrapulmonary regions empty into the right atrium via v. azygos; drainage of intrapulmonary segments of bronchial veins is performed directly into the left atrium, via pulmonary veins. The physiologic left to left shunt is thus developed in the bronchial circulation of intrapulmonary bronchial regions.

The flow of blood throughout the intrapulmonary region of bronchial circulation depends on three factors: 1) the pressure in the systemic arterial blood circulation; 2) endobronchial pressure transmitted into the bronchial circulation via submucous plexus; 3) left atrium pressure, i.e. telediastolic pressure of the left ventricle. Stimulation of the vagus as well as of cholinergic beta-2 and histamine receptors decreases vascular resistance of the bronchi.

One of the main hemodynamic characteristics of the left ventricle deterioration is the increase of the left ventricle filling pressure especially of the telediastolic pressure. This retrogradely affects the pressure in the intrapulmonary region of bronchial circulation. As a result, there develops congestion of the bronchial mucosa accompanied with a consecutive decrease in the caliber of the bronchi and an increase of the airways resistance. The congestion can

FEV_i je smanjen a endobronhijalni otpor povišen. U isto vreme delovi sluzokože koji pripadaju traheji i ekstrapulmonalnim delovima bronha endoskopski ne izgledaju izmenjeni.

Opstrukcija dišajnih puteva uslovljena njihovom kongestijom se klinički može manifestovati kao kardijalna astma, paroksizmalna noćna dispneja ili, vrlo često, kao bronhospastično stanje. Diferencijalna dijagnoza između opstruktivne bolesti pluća i insuficijencije srca detaljno je prikazana u članku V. Stanković i sar., koji objavljujemo u ovom broju. Skoro 2/3 kardijalnih pacijenata ispoljavaju patološki provokativni test na inhalaciju agonista holinergika. Ova pojava se može objasniti konstrikcijom glatke muskulature bronha, ili vazodilatacijom bronhijalnih krvnih sudova, ili kombinacijom oba fenomena. U sklopu provokativnih testova kod bronhijalne astme se nakon primene beta-2 agonista (salbutamol) najčešće postiže potpuno povlačenje ranije izazvanog bronhospazma, dok je kod slabosti srca regresija znakova opstrukcije vrlo ograničena. Na taj način se ispitivanjem disajne funkcije indirektno može proceniti stanje bronhijalne cirkulacije.

be detected by bronchoscopy. Functionally, FEV_i is decreased and endobronchial resistance is increased. At the same time, parts of the mucosa belonging to the trachea and extrapulmonary regions endoscopically appear unchanged.

Obstruction of the airways caused by their congestion could exhibit the clinical symptoms of cardiac asthma, paroxysmal nocturnal dyspnea, or, rather often, those of bronchospastic condition. Differential diagnosis between obstructive lung diseases and heart failure is described in detail in the article written by V. Stanković et al., published in this issue of the journal »Pneumon«. Almost 2/3 of cardiac patients have a pathologic result of the cholinergic agonist inhalation test. This phenomenon can be explained either by constriction of the smooth muscles of the bronchi, by vasodilatation of the bronchial blood vessels or by a combination of both. In bronchial asthma, after administration of beta-2 agonists (salbutamol) a total regression of the formerly induced bronchospasm by a provocative test is most frequently achieved. In heart failure, however, the regression is quite limited. Lung function tests can therefore indirectly help in the assessment of the bronchial circulation.

Rad je primljen: 25. 02. 1995. god.

Originalni radovi — Original works

UNIVERZITET U NOVOM SADU, MEDICINSKI FAKULTET
INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI I TUBERKULOZU, SREMSKA KAMENICA

UDK 616.616.23:1672

ORIGINALNI NAUČNI RAD — ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

KATETER BIOPSIJA U DIJAGNOSTICI PERIFERNOG KARCINOMA BRONHA

CATHETER BIOPSY IN PERIPHERAL LUNG CANCER DIAGNOSIS

Branislav Perin*, Gordana Balaban, Tamani Zikić,
Vukašin Čanak, Nevena Sečen, Milan Antić

SAŽETAK

Kateterbiopsija je metoda za dobijanje uzorka sa periferije pluća koju je pronašao Friedel 1958. godine. Ona ima veće dijagnostičke mogućnosti u dokazivanju perifernog karcinoma bronha. U radu su obrađeni bolesnici sa karcinomom bronha dijagnostikovani u toku 1993. godine u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici. Od ukupno 492 bolesnika sa karcinomom bronha, kod 335 je rađena bronhoskopija i kod 279 (83%) je rešena etiologija. Kateterbiopsija, bilo putem rigidnog bronhoskopa ili putem fiberbronhoskopa, dovela je do dijagnoze perifernog karcinoma bronha u 67% slučajeva. Kateterbiopsija omogućava dokazivanje perifernih karcinoma bronha putem rigidnog bronhoskopa, a kao metoda je pogodna i za uzimanje uzoraka sa periferije pluća i dokazivanje perifernog karcinoma bronha i putem fiberbronhoskopa.

Ključne reci: bronhoskopija, kateterbiopsija, periferni karcinom pluća.

SUMMARY

Catheter biopsy is a sampling technique developed by Friedel in 1958 useful for the bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions. It has a vast diagnostic capacity in the diagnosis of peripheral lung cancer. Patients with lung cancer diagnosed in the Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica, Yugoslavia, during 1993. are analyzed in this study. There were 492 patients with lung cancer, and 335 of them underwent bronchoscopy. In 279 cases (83%) lung cancer was diagnosed bronchoscopically. Catheter biopsy by a rigid and flexible bronchoscope was positive in 67% of cases. Thus catheter biopsy technique makes the rigid bronchoscopy suitable for the diagnosis of peripheral lung cancer. As the flexible instrument allows a passage of the catheter to the periphery of the lung, the sampling of the peripheral lesions by a flexible fiberbronchoscope is also possible with this technique.

Key words: bronchoscopy, catheter biopsy, peripheral lung cancer.

* Ass. mr. sci. med. dr Branislav Perin, pneumoftiziolog, šef odseka Bronhološkog odeljenja Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Uvod

Bronhoskopija je endoskopska metoda za direktnu eksploraciju dela traheobronhijalnog stabla koja se koristi kako u dijagnostičke, tako i u terapijske svrhe.

Introduction

Bronchoscopy, an endoscopic method for direct exploring the trachea and bronchi is used for diagnostic and therapeutic purposes.

Ideja da se traheja i bronhi eksplorišu pojavila se krajem prošlog veka. Gustav Killian (1860—1921) je uradio prvu pravu traheobronhoskopiju 1887. godine kada je Rosenhekn-ovim ezofagoskopom izvadio strano telo dz desnog glavnog bronha, zbog čega se smatra ocem bronhoskopije. Problemom bronhoskopije su se bavili i pre njega. Joseph O'Dwyer (1841—1894) je konstruisao tanki metalni tubus za otklanjanje stranih tela iz traheje i bronhija. Kirstein je 1895. g. eksplorisao larinks pomoću O'Dwyer-ovog tubusa sa dodatkom Casper-ove prizmatične električne sijalice. Killian-ov endoskop je bio snabdeven spoljašnjim izvorom svetlosti i čeonim ogledalom a Brunning, njegov učenik, je dizajnirao endoskop sa okularnim osvetljenjem. Max Einhorn (1865—1928) je uspeo da razvije ezofagoskop sa osvetljenjem na distalnom delu instrumenta, a Chevallier Jackson je napravio bronhoskop sa sukcionim kanalom i osvetljenjem na distalnom delu. Zajedno sa razvijanjem tubusa pojavila se potreba za boljom vizualizacijom unutrašnjosti traheje i bronhija, što je dovelo do razvoja optičkih instrumenata sa sočivima. Današnji izgled ovih instrumenata omogućio je pronalazak fiberoptičkih vlakana čija je inkorporaoija u delove ovih instrumenata zaduženih za prenos svetlosti doprinela odličnom osvetljenju unutrašnjosti traheje i bronhija i izvanrednoj vizualizaciji istih. Istovremeno je smanjen i dimenzijama distalnog dela, te je omogućeno eksplorisavanje i udaljenijih delova bronhijalnog stabla, odnosno subsegmentalnih (pa i sub-subsegmentalnih) bronhija u srednjem i donjim plućnim lobusima. Danas su u upotrebi savremeni modeli instrumenata za tzv. rigidnu bronhoskopiju različitih proizvođača (Storz, Friedel, Jackson i dr.).

Savremen rigidni bronhoskop je specijalni otvoreni metalni tubus. Zaobljen distalni kraj omogućava inserciju instrumenta sa minimalnom traumom u traheju i glavne bronhe. Proksimalni deo je adaptiran za eksploraciju vazdušnih puteva obezbeđivanjem odgovarajućeg osvetljenja, zatim za mehaničku artefioijalnu ventilaciju odnosno održavanje gasne razmene, a takođe i za uvođenje različitih instrumenata.

I pored napretka u razvoju rigidnog bronhoscopa, nije bilo adekvatno rešeno pitanje sigurnog eksplorisavanja segmentalnih i subsegmentalnih bronhija gornjih lobusa, kao i dobijanje uzoraka za patohistološku, citološku i bakteriološku obradu iz vizuelno nedostupnih delova pluća. Ovi problemi su se naročito ispoljavali u dijagnostici karcinoma bronha. Naime, dijagnostika centralnih karcinoma nije problematična, jer se bronhoskopskom eksplora-

The idea of exploring the trachea and bronchi occurred at the end of the last century. Gustav Killian (1860—1921) has been called the father of bronchoscopy, but there were another pioneers in this filed working before him. O'Dwyer (1841—1894) made a tube of thin metal for removing foreign bodies from trachea and bronchi. Kirstein explored the interior of the larynx directly with O'Dwyer's tube aided with Casper's prismatic bulb in 1885. Two years later Killian performed the first tracheobronchoscopy. His endoscope was illuminated by an external light source and a head mirror. Brunning, his disciple, designed an endoscope with an ocular illumination. Einhorn (1865—1928) developed an esophagoscope illuminated at the distal tip in 1902. Jackson produced a bronchoscope with a suction tube as well as tip-illumination in 1904.

The development of the bronchoscope in the meantime required a better visualisation of the bronchi. For that purpose, a telescope which could be inserted into a bronchoscope for magnification, as well as an angled lens on the distal end of that instrument were developed. Glass fiber allowed development of a new illuminated telescope with a reduction of the tip. This final modification increased the range of visibility, with the several times better illumination of the interior of the bronchus than the older system.

The modern rigid bronchoscope is a specialized, open metal tube with a blunted, beveled distal tip which allows insertion into the airway with no trauma. The proximal end of the bronchoscope allows observation of the airways, mechanical ventilation and introduction of accessory instruments.

In spite of the efforts to improve the rigid bronchoscope, some problems were left unsolved, especially reacting the bronchoscope for lung cancer diagnosing. The segmental and subsegmental bronchi of both upper lobes cannot be visualized consistently (selection of telescopes permits endoscopic visualization of these airways) and the lung periphery from these parts of the lungs cannot be sampled. These problems were particularly present in the lung cancer diagnosis. The diagnosis of central tumors does not make any difficulties since the diagnosis is valuable in the majority of cases by exploration and biopsy of the tumor itself (histologic confirmation) or by brushing and lavage (cytologic confirmation). Thus, another

čijom, bronhobiopsijom samog tumora (histološka potvrda), četkanjem ili lavažom (citološka potvrda) dijagnoza sigurno postavlja u većini slučajeva. Iz tih razloga se pojavila potreba za bronhoskopom koji bi omogućio inspekciju dubljih delova bronhija, kako u gornjim lobusima, tako i u ostalim delovima traheobronhialnog stabla, bar do IV—V reda grananja, kao i potreba za razvojem instrumenata i tehnika za uzimanje uzoraka za patohistološki, citološki i bakteriološki pregled tokom bronhoskopije iz tih delova traheobronhialnog stabla, ali i onih koji su još perifernije. Ovo su bili neki od razloga koji su podsticali razvoj fleksibilnog bronhoskopa.

Kada se stakleni štapić zagreje do određene temperature i zatim brzo razvlači dobijaju se vlakna (glass fibers, Fiberglass), debljine 10 mikrona i manje koja imaju potpuno drugačija svojstva od stakla. Savitljiva su i, što je izuzetno važno, imaju sposobnost da provode svetlost, bez obzira na to što su savijena. Ova optička svojstva opisao je Englez John Tyndall još 1870. godine, ali su tek šezdesetak godina kasnije Englez J. L. Baird (1927) i Amerikanac C. W. Hansell (1930) utvrdili iskoristljivost ovih optičkih svojstava. Nemač H. Lamm se 1930. godine zauzimao za primenu staklenih vlakana u fleksibilnom gastroskopu, ali je tek pedesetih godina ovog veka napravljen stvarni progres u razvoju optičkih svojstava staklenih vlakana. Naime, staklena vlakna se koriste u vidu snopa u tzv. fiberoptičkom sistemu. Osnovni problem je bio obezbeđivanje provoda svetlosti kroz svako stakleno vlakno pojedinačno. To je omogućeno provlačenjem staklenog vlakna kroz rastopljeno staklo koje ima niži index prelamanja svetlosti od stakla od kojeg je napravljeno dotično stakleno vlakno. Time je svako stakleno vlakno presvučeno tankim slojem drugog stakla, što omogućava odbijanje svetlosti unutar svakog vlakna bez obzira što se nalazi u bliskom kontaktu sa drugim vlaknima unutar snopa fiberoptičkog sistema. Ovo je bio pronalazak Nemca V. Heeka i Amerikanca B. O'Brien-a, a Englezi H. H. Hopkins i N. S. Kapany su nešto kasnije razvili fiberoptički snop koji su nazvali fiberskop.

Razvoj fiberskopa je nastavljen u Americi i 1957. godine je predstavljen Hirschowitz-ov gastroduodenalni fiberskop. Dalji napredak fiberskopa je vezan za Japan. U toku sledećih nekoliko godina poboljšan je i unapređen Hirschowitz-ov gastrofiberskop a 1966. godine predstavljen je bronhofiberskop od strane Dr Shigeto Ikeda, za koga se može reći da je otac bronhofiberskopije (1). Bronhofiberskop (fibrobronhoskop, fleksibilni bronhoskop) od tada se

type of bronchoscope was required, which would permit inspection deeper into the upper lobes extending at least IV—V order of branching and allowing the sampling at the lung periphery. These were some of the reasons encouraging the development of a flexible bronchoscope.

When a glass stick is melted by heat and is rapidly pulled apart the melted portion forms glass fibers which can be 10^{μ} or less in diameter and possess properties quite different from the glass. Glass fibers are flexible and have the property to conduct the light. John Tyndall described the optical characteristics of glass fibers in 1870. but J. L. Baird in 1927. and C. W. Hansell in 1930. proposed that this characteristics could be utilized. H. Lamm in 1930. suggested the application of the glass fibers to a flexible gastroscope. Until the 1950-s it was just a suggestion because in most cases fibers were utilized in the form of bundles in fiber optic systems and the problem was the optical insulation of each fiber in the bundle. V. Heel and B. O'Brien coated the glass fiber with cladding glass which had a lower index of reflection and that allowed the development of the optically-arranged fiber bundle by H. H. Hopkins and N. S. Kapany afterwards. They named it the fiberscope. B. Hirschowitz demonstrated the gastroduodenal fiberscope in 1957. and Shigeto Ikeda, who can be called the father of bronchofiberscopy, presented the flexible bronchofiberscope in 1966 (1).

The development of a rigid and flexible bronchoscope was accompanied by the development of the instruments and techniques for obtaining the adequate specimens for further analysis (histologic, cytologic, bacteriologic etc); particularly from the lung periphery. The blind excisions by a rigid biopsy forceps were performed for sampling from the basal parts of the lungs, middle lobe and the lingula, as well as the anterior segment of the right upper lobe. Other parts of the lungs were, however, inaccessible by this method. The rigidity of these instruments was tried to be avoided by installing a forceps or curette to the flexible, spiral wire, but neither such instruments could reach the deeper parts of the lungs. These disadvantages supported efforts in developing new instruments. In the late 1940-s, special rubber catheters with a tip from unrusting steel were introduced into the particular segmental bronchi in order to obtain a proper sample for cytologic analysis.

dalje razvija, naročito u okviru Olympus Optical Co. iz Japana i ulazi u upotrebu širom sveta. Svi zahtevi postavljeni od strane lekara koji su izvodili bronhoskopije, a koji su se odnosili na karakteristike koje bi morao imati fiberbronhoskop, su ispunjeni i u mnogome prevaziđeni.

Zajedno sa razvojem rigidnog bronhoskopa i fiberbronhoskopa razvijali su se i instrumenti za uzimanje uzoraka, kako iz vidljivih delova traheobronhijalnog stabla, tako i iz periferenih delova pluća. Naročito su razvijani instrumenti kojima bi se moglo dospeti do perifernih promena u plućima radi uzimanja adekvatnih uzoraka. Vršene su tzv. slepe probne eksoMje pravim, krutim bioptičkim kleštima kojima se, uz odgovarajući položaj glave bolesnika, moglo ući dublje u pojedine delove bronhijalnog stabla i ekscidirati tkivo. Ovim metodom su se mogli uzimati uzorci sa periferije pluća, ukoliko se proces nalazio u bazama, srednjem režnju, odnosno linguli i anteriornom segmentu desnog gornjeg režnja, dok su ostali delovi pluća, ovom tehnikom bili nedostupni. Činjeni su pokušaji da se izbegne krutost ovih instrumenata montiranjem klešta, odnosno kireta na fleksibilnu spiralnu žicu, ali je domet i ovih instrumenata bio u segmentalnim bronhima. Krutost i relativna nesavitljivost dotadašnjih instrumenata, a naročito njihovih krajeva, onemogućavali su da vrh instrumenta dospe putem manjih bronhija do same periferije pluća, što je dalo podstrek razvoju novih instrumenata. Još krajem četrdesetih godina, u cilju aspiracije sekreta za citološku dijagnozu, upotrebljavane su posebno izlivenne sonde od kaučuka sa vrhom od nerđajućeg čelika, koje su se pod kontrolom rentgen aparata, posebnom tehnikom, uvodile u željeni segmentalni bronh. Nakon toga se pokušavalo sa uzimanjem uzoraka, sa manje ili više uspeha, pomoću različitih instrumenata aplikovanim na plućnu periferiju putem raznih katetera.

Friedel je 1958. godine pronašao nov postupak koji je nazvao kateterbiopsijom (2). Za dobijanje uzorka sa periferije pluća koristio je modifikovane srčane katetere koji su kraći od katetera napravljenih od gume, ali ipak dovoljno fleksibilni da se mogu savijati i pratiti male bronhije. Važno je da im je lumen stalno prohodan, i kod oštrog savijanja, kao i kad se za aspiraciju koristi maksimalan negativan pritisak aspiratora. Kateter se uvodi u metalnu cev tzv. vodič, koji je nešto većeg promera od samog katetera, a na svom distalnom delu je ili prav, ili savijen pod različitim uglom. Kroz tubus bronhoskopa uvodi se vodič sa kateterom • u određeni segmentalni bronh i pod kontrolom

In 1958. Friedel developed a new method and named it catheter biopsy. He used modified Cournand's heart catheters which were more rigid than rubber catheters, but flexible enough to be inserted into the small airways (2). It is important that the lumen of these catheters is constantly passable, even when the aspiration is maximal or the catheter is curved.

In spite of the development of other methods and techniques for sampling, catheter biopsy has its place among them. The aim of this study is to show the possibilities and validity of the catheter biopsy in periphery lung cancer diagnostics. The possibility of obtaining the adequate specimens by catheter biopsy through flexible bronchoscope is also presented.

Material and methods

In the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica, Yugoslavia, catheter biopsy has been performed for sampling during bronchoscopy since 1966 (3). Catheter biopsy is performed through a rigid bronchoscope (VEB MLW Medizinische Geräte, Berlin — Bronchoskop 441) in general intravenous anesthesia. A heart catheter (Riisch Hertzkateter — Willy Riisch AG, Waiblingen, Germany digensions Ch. 7 and 8) is placed into a metal guiding tube somewhat wider in lumen diameter than the catheter itself. The distal tip of the guiding tube is curved or stright. There is a holder at the proximal end of the guiding tube which can be fixed in different positions for the purpose of avoiding the rotation of the guiding tube. The catheter is connected with an aspiration flask for collection of the material. The guiding tube with a catheter inside is inserted through a rigid broncoscope into a certain bronchus and under the fluoroscopic control the tip of the catheter is placed into the lesion. Some experience is needed to reach any part of the lungs and to obtain the material suitable for further analysis. The material is obtained by tissue traumatization (fast movements to and fro 2—4 cm) and aspiraton. The sign that the tissue is traumatized is haemorrhagic material in the aspiration flask. The material is suitable for all further analysis, particularly for histologic analysis.

At this Institute, bronchoscopies by flexible bronhofiberscopes (Olympus optical Co., LTD. Tokyo, Japan), have been also performed since 1985 and since 1988. by models with a wider channel (BF-1 T-10 and BF-1 T-20) which

rendgen aparata vrh se plasira u mesto promene. Uz određeno iskustvo, kateterom se može dopreti do bđio kog područja u plućima i traumatizacijom tkiva vrhom katetera, uz istovremenu aspiraciju, dobija se materijal pogodan za dalje preglede.

Razvoj fiberbronhoskopa uslovio je i razvoj instrumenata pogodnih za uzimanje uzoraka kroz radne kanale fiberbronhoskopa. Kako se povećavao promer radnog kanala, tako su se pojavljivali instrumenti koji su omogućavali uzimanje uzoraka kako sa vidljivih patoloških pramena u traheobronhijalnom stablu, tako i sa patoloških promena na periferiji pluća, a koji su bili adekvatna sa aspekta patologa.

Cilj rada

I pored razvoja drugih modaliteta, kateterbiopsija ima svoje mesto u okviru procedura tj. tehnika za uzimanje uzoraka iz patoloških promena na periferiji pluća. Cilj ovog rada je da se pokažu mogućnosti i vrednost kateterbiopsije u dijagnostici perifernog karcinoma bronha, koji se nalazi van vidnog opsega rigidne ili fleksibilne bronhoskopije. U radu će takođe biti pokazane mogućnosti izvođenja kateterbiopsije kroz fiberbronhoskop i rezultati iste.

Materijal i metode

U Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici se od kraja 1966. godine primenjuje kateterbiopsija kao metoda za dobijanje uzorka za dalje preglede (3). Kateterbiopsija se vrši u okviru rigidne bronhoskopije Friedl-ovim bronhoskopom (VEB MLW Medizinische Geräte, Berlin — Bronchoskop 441) u opštoj anesteziji. Za uvođenje katetera u odgovarajuće segmentalne bronhe služe metalne cevi, kako bi se kateter mogao voditi u raznim pravcima. Na svom distalnom delu vodiči imaju pokretni držač koji se može fiksirati u raznim položajima u odnosu na uzdužnu osu vodiča, a služi za držanje vodiča i sprečava njegovu slobodno rotiranje, što je važno pri uvođenju samog katetera u pojedine segmentalne bronhe. Kateteri su u stvari Riisch-ovi srčani kateteri (Riisch Hertzkateter — Willy Riisch AG, Waiblingen, Germany) dimenzija Ch. 7 i 8. Proksimalnim delom kateter se spaja sa flašicom-kolektorom a ova sa aspiratorom, tako da se materijal skuplja u flašicu aspiriranjem. Da bi se u toku rada sa kateterom moglo nastaviti sa asistiranom mehaničkom ventilacijom, otvoreni proksimalni deo glave bronhoskopa se zatvara kapičom od plastičnog materijala sa otvorom kroz koji nesmetano prolazi vodič sa kateterom. Uz fluoroskopsku kontrolu na monitoru Rđg aparata (samo PA projekcija) kateter

allows the passage of a catheter Ch. 7. The first results of catheter biopsies through a bronchofiberscope were satisfactory, and since then, this technique has been performed together with other techniques of lung periphery sampling through a bronchofiberscope.

The patients with lung cancer diagnosed at the Institute during 1993. are analyzed in this study.

Results

During 1993. there were 1492 bronchoscopies performed at the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica, Yugoslavia, 1013 of them by a rigid and 479 by a flexible bronchoscope. Diagnostic bronchoscopies were performed in 1282 cases (table 1).

Among diagnostic bronchoscopies, catheter biopsy was performed in 902 cases (table 2).

There were 492 patients with lung cancer diagnosed at the Institute during 1993., 157 of them by other diagnostic procedures and 279 by bronchoscopy. Bronchoscopy was performed in 335 cases but in 56 cases it did not provide the diagnosis, which was established by other procedures (table 3).

Among the patients with bronchoscopically diagnosed lung cancer, catheter biopsy was performed in 173 cases (table 4).

Among 173 cases where catheter biopsy was performed, in 56 (32%) of them the tumor was on the lung periphery with normal endoscopic findings (table 5).

The patients with lung cancer where bronchoscopy and catheter biopsy did not provide the diagnosis as well as the patients with some endoscopic findings (narrowing, compression and thickening of bronchial mucosa) where only the catheter biopsy was positive, should be analyzed together (table 6).

Discussion

Bronchoscopy is one of the most useful modalities in the diagnosis, staging and recently even in the therapy of lung cancer (4, 5, 6).

se plasira u željeno područje pluća do same patološke promene, te se pristupa traumatizaciji tkiva ostrim i snažnim pokretima napred-nazad u dužini 2–4 cm. Znak da je došlo do traumatizacije tkiva je pojava hemoragičnog sadržaja u aspiriranom materijalu. Dobijeni materijal je pogodan, što je najvažnije, i za histološko ispitivanje.

Od 1985. godine u Institutu se upotrebljavaju fleksibilni bronhofiberskopi marke Olympus (Olympus optical Co., LTD. Tokyo, Japan), a od 1988. godine i modeli sa širim radnim kanalom (BF-1 T-10 2,4 mm i BF-1 T-20 2,8 mm) kroz koji nesmetano prolazi Riisch-ov srčani kateter Ch. 7. Nakon što je urađeno nekoliko probnih kateterbiopsija perifernih ležaja kroz fiberbronhoskop, patohistološki rezultati su bili zadovoljavajući, te je od tada ova tehnika dobijanja uzorka sa periferije uvedena zajedno sa ostalim tehnikama u okviru fleksibilne bronhoskopije.

U radu su obrađeni podaci iz protokola Bronhološkog kabineta Instituta za plućne bolesti i tbc u Sremskoj Kamenici za 1993. godinu, kao i podaci iz otpusnica bolesnika sa otpusnom dijagnozom karcinoma bronha, hospitalizovanih u Institutu u toku iste godine.

Rezultati

U toku 1993. godine u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici urađeno je ukupno 1492 bronhoskopije, od toga 1013 ligidnim bronhoskopom i 479 fleksibilnim fiberbronhoskopom. U okviru rigidne bronhoskopije bilo je 989 bronhoskopija u dijagnostičke svrhe (od toga 51 bronhografija), odnosno 24 u terapijske (toaleta bronhijalnog stabla), a u okviru fiberbronhoskopije 347 u dijagnostičke svrhe (3 bronhografije), a 132 u terapijske svrhe (82 aplikacije sonde za endobronhijalnu brahiterapiju i 50 toaleta traheobronhijalnog stabla) (tabela 1).

U okviru dijagnostičkih bronhoskopija urađeno je 902 kateterbiopsije, 745 u okviru rigidne i 157 u okviru fleksibilne bronhoskopije (tabela 2).

U toku 1993. godine u Institutu je dijagnostikovano 492 bolesnika sa karcinomom bronha. Od toga je 157 dokazano drugim metodama (transtorakalna punkcija, ekološki pregled sputima ili pleuralnog punktata, pleuroskopija, torakotomija, obdukcija) bez urađene bronhoskopije, dok je 279 dokazano bronhološkom obradom, a u 56 slučajeva malignitet je dokazan drugim metodama, nakon urađene bronhoskopije koja nije razjasnila etiologiju bolesti (tabela 3).

Although the use of the flexible bronchoscope has supplanted that of the rigid one in many circumstances, the two instruments are properly viewed as complementary. Both the flexible and rigid instruments have features that may make one or the other particularly suitable for certain problems. Thus any bronchoscopist must have an experience and a working knowledge of both instruments. Improved tolerance by patients, increased safety, access to more peripheral airways, use in conjunction with local anesthesia and lower cost of the procedure as well as performing under conditions in which rigid bronchoscopy is contraindicated (limited extension of the neck, cerebrovascular diseases and others) have contributed to the widespread use of fiberoptic bronchoscopy. One of the reasons for that is also the possibility to obtain specimens from lung periphery by the flexible instrument (7, 8, 9, 10).

The reported overall diagnostic yields of bronchoscopy range from 68% to 98% for central tumors (8, 11). However, peripheral tumors not visible at bronchoscopy are less readily diagnosed than are central tumors. Fiberoptic bronchoscopy is diagnostic in approximately half of patients with peripheral lesions (8). In case of small tumors, less than 2 cm in diameter, the positive yield is only 20% to 40% (8, 12, 13, 14). The yield increases from 60% to 80% for tumors that exceed 2 cm in diameter (13, 14, 15, 16). Transbronchial forceps biopsies are reported as used technique for the diagnostic yield mentioned above and as many as 10 biopsies have been suggested to optimize the diagnostic yield for peripheral carcinomas (8, 16).

The overall diagnostic yields of catheter biopsy range from 32% to 78% (4, 17, 18, 19).

This study contributes to the opinion that bronchoscopy is a very useful method for lung cancer diagnosis. Bronchoscopy was positive in 83% of the patients with lung cancer. Also, we can conclude that catheter biopsy is a sampling technique useful for the bronchoscopic diagnosis of peripheral lung cancer. The yield of histologic diagnosis by catheter biopsy in this study is 67%. These results are very good, especially as the diameter of tumors was not analyzed in this study.

The diagnostic yield of catheter biopsy in peripheral lung cancer diagnosis by rigid bronchoscope in this study is 63%, making rigid bronchoscopy suitable for the diagnosis of pe-

Tabela — Table 1

Bronhoskopije urađene u Institutu za plućne bolesti i tbc u Sremskoj Kamenici u toku 1993. godine

Bronchoscopies performed at the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis in Sremska aKmenica, Yugoslavia, during 1993.

Vrsta Type	Rađeno Performed	Bronhoskopija Bronchoscopy		Ukupno Total
		Fiber Fiber	Rigidna Rigid	
Dijagnostička Diagnostic	Sa uzorcima Specimens	344 (27%)	938 (73%)	1282
	Bronhografija Bronchography	3	51	54
Terapijska Therapeutic	Toaleta Aspiration	50	24	74
	Brahiterapija Brachytherapy	82	—	82
	Ukupno Total	479	1013	1492

Tabela — Table 2

Kateterbiopsija u okviru bronhoskopije urađene u dijagnostičke svrhe sa uzimanjem uzoraka

Catheter biopsy during diagnostic bronchoscopy

Kateterbiopsija Catheter biopsy	Bronhoskopija Bronchoscopy		Ukupno Total
	Fiber Fiber	Rigidna Rigid	
Rađena — Yes	157 (46%)	745 (80%)	902 (70%)
Nije rađena — No	187 (54%)	193 (20%)	380 (30%)
Ukupno — Total	334	938	1282

Tabela — Table 3

Broj bolesnika sa dijagnostikovanim karcinomom bronha tokom 1993. godine u Institutu za plućne bolesti i tbc, Sremska Kamenica

The patients with lung cancer diagnosed at the Institute of Lung Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica, Yugoslavia, during 1993.

Dijagnostikovan Diagnosed by	Karcinom bronha Lung cancer patients
Bronhoskopski — Bronchoscopy	279 (57%)
Drugim metodama (bronhoskop. rađena, negat.) Other methods (no bronchoscopy)	157 (32%)
Drugim metodama bronhoskopija rađena Other methods (bronchoscopy negative)	56 (11%)
Ukupno — Total	492

Od ukupno 335 bolesnika sa dijagnostikovanim karcinomom bronha kojima je rađena bronhoskopija, u 279 (83%) slučajeva je dijagnoza dobijena bronhoskopski.

Na tabeli 4. su prikazane bronhoskopije kod 279 bolesnika kod kojih je bronhoskopski dokazan karcinom bronha.

Od 173 bolesnika kod kojih je rađena kateterbiopsija, u 117 (68%) slučajeva lokalizacija tumora je bila centralna, a u 56 (32%) periferna. Rezultati patohistološkog pregleda uzoraka uzetih kateterbiopsijom u slučajevima kada je lokalizacija tumora bila periferna su prikazani na tabeli 5.

Ako u obzir uzmemo i bolesnike kod kojih je rađena bronhoskopija a malignitet je dokazan na drugi način (njih 56), od kojih je u 36 slučajeva rađena kateterbiopsija (4 u fiberbronhoskopiji i 32 u rigidnoj), i ako analiziramo i promene koje su na Rdg snimku lokalizovane periferno a bronhoskopski postoje znaci kao što su kompresija, stenoza, zadebljanje sluznice itd., gde su bronhobiopsijski rezultati bili negativni a kateterbiopsijski pozitivni, dobijaju se rezultati prikazani na tabeli 6.

Diskusija

Bronhoskopija je jedna od najkorisnijih modaliteta u dijagnostici, proceni proširenosti i, u poslednje vreme, terapiji karcinoma bronha (4, 5, 6).

Mada je fleksibilna fiberbronhoskopija u poslednjoj deceniji uzela primat nad rigidnom bronhoskopijom, može se reći da su ove dve metode komplementarne i da imaju osobine koje u određenim slučajevima jednu čine pogodnijom u odnosu na drugu. Iz tog razloga, izbor načina izvođenja bronhoskopije zavisi od slučaja do slučaja, zbog čega bronhoskopista mora poznavati obe metode i imati iskustva u radu i sa jednom i sa drugom metodom. Smatra se da su osobine fiberbronhoskopije kao što su: bolje podnošenje od strane bolesnika, smanjen broj komplikacija, mogućnost uzimanja uzoraka sa same periferije, rad u lokalnoj anesteziji, mogućnost izvođenja u nekim slučajevima gde je rigidna bronhoskopija kontraindicovana (ograničena pokretljivost vrata, cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti itd.) i niža cena procedure bili razlozi za njenu sve širu primenu u poslednje vreme. Jedan od razloga za favorizaciju fiberbronhoskopije u odnosu na rigidnu bronhoskopiju je, kao što je navedeno, to što je fiberbronhoskopija, po navodima literature, pogodnija za uzimanje uzoraka sa periferije pluća (7, 8, 9, 10).

Peripheral lung cancer. A flexible instrument allows the passage of a catheter to the periphery of the lung, so the sampling of the peripheral lesions by a flexible fiberbronchoscope is also possible with this technique. The diagnostic yield of catheter biopsy by a flexible instrument in peripheral lung cancer diagnosis is 82% in this study.

Complications after catheter biopsy are minimal. In most cases it is bleeding which is usually minor and self-limited, neither requiring any specific therapy nor limiting the procedure. However, the possibility of severe hemorrhage always exists.

Kada su u pitanju centralno lokalizovani karcinomi bronha, bronhoskopija dovodi do pravilne dijagnoze u 68–98% slučajeva (7, 11). Kada se radi o periferno lokalizovanim tumorima, rezultati bronhoskopije variraju u zavisnosti od toga da li se radi o solitarnim nodusima, ili o infiltrativnim promenama i od njihovih veličina i kreću se od 20–40%, kada su u pitanju nodusi i infiltrativne promene veličine do 2 cm (7, 12, 13, 14), pa do 60–80%, kada su u pitanju nodusi i infiltrativne promene veličine preko 2 cm (12, 13, 14, 15). Tehnika kojom se dobijaju uzorci za patohistološki pregled je transbronhijalna biopsija fleksibilnim forcepsom uz preporuku da se uzima 4–6 uzoraka, ponekad i svih 10 (7, 16).

Dijagnoza perifernog karcinoma bronha kateterbiopsijom se postiže u 32–78% slučajeva (17, 18, 19).

U Institutu za plućne bolesti i tbc u Sremskoj Kamenici, u periodu 1966–1972. godine, urađeno je 2400 rigidnih bronhoskopija, a u 860 (36%) slučajeva urađena je kateterbiopsija. U istom periodu bilo je dijagnostikovano 327 bolesnika sa karcinomom bronha, a od toga 250 (76%) kateterbiopsijom. Ukoliko se analiziraju rezultati kateterbiopsije kod endoskopski urednog nalaza, vidi se da je kateterbiopsija dovela do dijagnoze maligniteta u 69% slučajeva.

Tabela — Table 4

Kateterbiopsija u okviru bronhoskopija kod bolesnika
sa dijagnostikovanim karcinomom bronha
Catheter biopsy during bronchoscopy in patients with lung cancer

Kateterbiopsija Catheter biopsy	Bronhoskopija Bronchoscopy		Ukupno Total
	Fiber Fiber	Rigidna Rigid	
Rađena — Yes	36 (53%)	137 (65%)	173 (62%)
Nije rađena — No	32 (47%)	74 (35%)	106 (38%)
Ukupno — Total	68	211	279(100%)

Tabela — Table 5

Patohistološki rezultati kateterbiopsija kod bolesnika
sa dijagnostikovanim perifernim karcinomom bronha
Histopathological results of catheter bioptic specimens
in peripheral lung cancer (no endobronchial abnormalities)

PH nalaz Specimen	Bronhoskopija Bronchoscopy		Ukupno Total
	Fiber Fiber	Rigidna Rigid	
Pozitivan — Positive	21 (100%)	29 (83%)	50 (89%)
Negativan — Negative	0	6 (17%)	6 (11%)
Ukupno — Total	21	35	56(100%)

Tabela — Table 6

Patološki rezultati kateterbiopsija, uključujući i bronhoskopski
nedijagnostikovane, kao i slučajeve sa indirektnim znacima centralnog
rasta tumora i Rdg promenom na periferiji

Histopathological results of catheter bioptic specimens in peripheral
lung cancer including both the catheter negative specimens in broncho-
scopied but not diagnosed cases and the cases with indirect symptoms
of the central spread of the tumor and a radiologic change at the
periphery

PH nalaz Specimen	Bronhoskopija Bronchoscopy		Ukupno Total
	Fiber Fiber	Rigidna Rigid	
Pozitivan — Positive	28 (82%)	64 (63%)	92 (67%;
Negativan — Negative	6 (18%)	38 (37%)	44 (33%)
Ukupno — Total	34	102	136(100%)

va (119 pozitivnih kateterbiopsija od 171 endoskopski urednog nalaza). Kateterbiopsije su pozitivne u 74% slučajeva, ukoliko se uračunaju i slučajevi sa bronhoskopskim znacima kao što su kompresivne i nespecifične upalne promene (3).

Rezultati ovog rada pokazuju, pre svega, da je bronhoskopija suverena metoda za dijagnostikovanje karcinoma bronha, odnosno da 83% slučajeva karcinoma bronha dijagnostikovanih bronhoskopski svrstavaju ovu metodu u metodu izbora za dijagnostikovanje karcinoma bronha.

Kateterbiopsija kao metoda za dobijanje uzorka kod perifernog karcinoma bronha je pogodna metoda koja u našem slučaju u prihvatljivom broju (67%) dovodi do pravilne dijagnoze. Treba imati u vidu da u ovom radu nismo posebno obrađivali dijagnostičku vrednost kateterbiopsije kod perifernih karcinoma bronha u odnosu na njihovu veličinu i način prezentacije.

Rigidna bronhoskopija, uz ostale svoje prednosti koje ima u odnosu na fleksibilnu bronhoskopiju, pogodna je i za dobijanje uzoraka sa periferije pluća, pre svega putem kateterbiopsije (63% pozitivnih kateterbiopsija urađenih rigidnim bronhoskopom), i ima svoje mesto u rutinskom dijagnostikovanju karcinoma bronha.

Kateterbiopsija putem fleksibilnog fiberbronhoskopa ima svoje mesto među ostalim tehnikama za uzimanje uzoraka sa periferije pluća u okviru fiberbronhoskopije, a bolji rezultati u odnosu na rigidnu bronhoskopiju (82:63%) mogu se objasniti boljom manipulacijom vrhom fiberbronhoskopa i njegovom insercijom pod vizuelnom kontrolom u željeni bronh, čime se kateter preciznije vodi do same promene.

Komplikacije nakon uzimanja uzorka kateterbiopsijom su minimalne i praktično bezopasne. Najčešće se javlja krvarenje koje ne zahteva posebno zbrinjavanje.

LITERATURA — REFERENCES

1. Ikeda S. Atlas of flexible bronchofiberscopy. Georg Thieme, Stuttgart, 1974.
2. Friedel H. Die Katheterbiopsie des peripheren Lungenherdes. Tuberkulose-Bibliothek 1961; № 99.
3. Piliš I. Bronhoskopska sondaža pluća i njene mogućnosti. Doktorska disertacija, Novi Sad, 1973.
4. Febvre M, Capron F. Les examens histologiques lors, de l'endoscopie bronchique: biopsies bronchiques et transbronchiques. Rev Mai Respir, 1992; 9:31—38.
5. Arroliga Ac, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. Clin Chest Med, 1993; 14:87—98.
6. Schranz W. Indikationsspektrum der flexiblen Bronchoskopie. Die Bedeutung in einem Krankenhaus der Grundversorgung Fortschr Med, 1992; 110:215—218.
7. Haponik EF, Kvale P, Wang KP. Bronchoscopy and related procedures. In: Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders, Second edition. McGraw-Hill, 1988; 437—463.
8. Sugarbaker PH, Roth JA. Specialized techniques of diagnosis. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, Principles & Practice of Oncology, 2nd edition, JB. Lippincott Co. 1985; 353—374.
9. Solliday HN. Improving diagnostic yield from fiberoptic bronchoscopy. Chest, 1976; 69: 710—711.
10. Kvale PA. Collection and preparation of bronchoscopic specimens. Chest, 1978; 70:7—11.
11. Martini N, McKormack PM. Assessment of endoscopically visible bronchial carcinomas. Chest, 1978; 73:718—720.
12. Kvale PA, Bode FR, Kini S. Diagnostic accuracy in lung cancer. Comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. Chest, 1976; 69:752—757.
13. Radke JR, Conway WA, Eyle WR. et al. Diagnostic accuracy in peripheral lung lesions — factor predicting success with flexible fiberoptic bronchoscopy. Chest, 1979; 76:176—179.
14. Wallace JM, Deutsch AL. Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. Chest, 1982; 81:665—671.
15. Mitchell DM, Emerson CJ, Collins JV, Stableforth DE. Transbronchial lung biopsy with the fiberoptic bronchoscope: Analysis of results in 433 patients. Br Dis Chest, 1981; 75: 258—262.
16. Popovich J.Jr, Kvale PA, Eichenhorst MS, Radke JR, Ohorodnik JM, Fine G. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. A comparison of central versus peripheral carcinoma. Am Rev Resp Dis, 1982; 125:521—523.
17. Menne W. Frühdiagnose und Differentialdiagnose des Bronchialkarzinoms durch biotische Untersuchungen in der Lungenklinik. Z Erkr Atm, 1970; 133:185.
18. Maassen W. Katheterbiopsie — Mediastinoskopie. Beitr Klin Tuberk, 1969; 140:238.
19. Friedel H. Ein Anwendungsgebiet der bronchographischen Forschung: die Katheterisierung der Lungenperipherie. Z Tuberk, 1961; 115:3—6.

Rad je primljen: 15. 12. 1994. god.

ORIGINALNI NAUČNI RAD — ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

HISTOLOGIJA SARKOIDOZE U STRUKTURAMA BRONHA

HISTOLOGY OF SARCOIDOSIS IN BRONCHIAL TISSUES

Zdravko Kosjerina*, Vesna Oštrić-Kosjerina

SAŽETAK

U radu su analizirane morfološke karakteristike sarkoidoze u strukturama bronha dobijenih bronhobiopsijom. Infiltrati inflamatornih i imunokompetentnih ćelija u lamini propriji bronha su fokalni i u 83,33% slučajeva oskudni sa predominacijom limfocita. Bronhijalne žlezde su hipertrofične u 66,66% slučajeva, a epitel bronha je pseudostratifikovani cilindrični sa retkom deskvamacijom ćelija. Granulomi imaju jasnu granicu prema periferiji i lokalizovani su kako u lamini propriji, tako i između bronhijalnih žlezda. U centru granuloma, pored epiteloidnih i džinovskih ćelija, ima i puno limfocita, a na periferiji dominiraju limfociti.

Ključne reci: sarkoidoza bronha, histologija.

SUMMARY

The paper presents an analysis of morphologic characteristics of sarcoidosis in bronchial tissue samples obtained by bronchoscopy. Infiltrations of inflammatory and immunocompetent cells in the lamina propria of the bronchus are focal and mostly scarce with prevailing lymphocytes in 83,33% of cases. Bronchial glands are hypertrophic in 66,66% of the cases. Bronchial epithelium is pseudostratified cylindrical with rare desquamation of cells. Granulomas have a clearly distinguishable edge to the periphery and are localized in the lamina propria, as well as between bronchial glands. Beside epithelioid and giant cells, in the centre of the granuloma there are numerous lymphocytes which are the prevailing cell type at its periphery, too.

Key words: bronchial sarcoidosis, histology.

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

Uvod

Sarkoidoza je multisistemsko granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije, koje se karakteriše pojačanim celularnim imunološkim procesima na mestima zapaljenja (1). U histološkoj slici sarkoidoze se razlikuju 3 stadijuma: alveolitis, granulomi i fibroza. U bronhobiopsijama se dijagnoza sarkoidoze postavlja na osnovu prisustva granuloma u lamini propriji i/ili između žlezda. Mogućno je i prisustvo fibroziranih granuloma, dok se alveolitis nalazi isključivo u alveolarnom tkivu pluća. Međutim, u sluznici bronha mogu biti prisutni granulomi i kod niza drugih granulomatoznih oboljenja, usled čega je deciderano postavljanje dijagnoze

sarkoidoze otežano. Zbog toga smo odlučili da analiziramo histološke karakteristike svih struktura bronha, kao i granulome kod sarkoidoze, što bi eventualno moglo poboljšati dijagnostiku ovog oboljenja. To je ujedno i osnovni cilj rada.

Materijal i metode

Materijal za ispitivanje predstavlja 18 bronhobiopsija uzetih od 18 sarkoidoznih bolesnika, 4 (22,22%) muškaraca i 14 (77,78%) žena, starosti od 26 do 62 godine, prosečne starosti 42,1 godine. Svi bolesnici su imali odgovarajuće kliničke, rendgenološke i laboratorijske

pokazatelje koji su govorili u prilog sarkoidoze. Nijedan bolesnik nije bio BK pozitivan.

Uzeti materijal je perfundovan 70% alkoholom, ukalupljen u parafin, a parafinski rezovi su bojeni metodama HE, alcian-blau PAS, PAS po Ziehl-Neelsenu i po Mallory-ju.

Količina, sastav i distribucija pojedinih ćelijskih elemenata su određivani semikvantitativno. U odnosu na količinu ćelijskih, odnosno vezivnih elemenata, razlikovali smo 3 stepena intenziteta promena:

a. Oskudan — kada su ćelijski i vezivni elementi umnoženi manje od 1/3 u odnosu na normalan nalaz;

b. Srednje obilan — kada su ćelijski i vezivni elementi umnoženi više od 1/3, a manje od 1/2 u odnosu na normalan nalaz;

c. Obilan — kada su navedeni elementi umnoženi više od 1/2 u odnosu na normalan nalaz.

Količina, sastav i distribucija pojedinih ćelijskih elemenata u granulomu su analizirani takođe semikvantitativno. U odnosu na količinu ćelijskih elemenata, razlikovali smo 4 stepena intenziteta promena:

Bazalna membrana bronha je 12 (66,66%) puta zadebljala u lakom i 3 (16,66%) puta u umerenom stepenu. Zadebljanje bazalne membrane u jakom stepenu nije nađeno.

Infiltrati inflamatornih i imunokompetentnih ćelija u lamini propriji bronha su uglavnom fokalni, i to: 15 (83,33%) puta oskudni i 3 (16,66%) puta srednje obilni. Obilni infiltrati ovih ćelija nisu nađeni u lamini propriji. Od svih infiltratornih i imunokompetentnih ćelija su neuporedivo najbrojniji limfociti, zatim plazma ćelije, dok je makrofaga, neutrofilnih i eozinofilnih granulocita znatno manje (tabela (1)).

Pored inflamatornih i imunokompetentnih ćelija, u lamini propriji bronha su nađeni lako umnoženi fibroblasti i fibrociti u jednoj (535%) biopsiji, a lako umnoženo vezivo u 3 (16,66%) biopsije.

Hipertrofija bronhijalnih žlezda je prisutna u 12 (66,66%) biopsija: 4 (22,22%) puta laka, 3 (16,66%) puta umerena i 5 (27,77%) puta jaka.

Između bronhijalnih žlezda su nađeni 7 (38,88%) puta oskudni infiltrati inflamatornih i imunokompetentnih ćelija, dok srednje obilni

Tabela 1.

Infiltrati inflamatornih i imunokompetentnih ćelija u lamini propriji bronha

	Oskudni		Srednje obil.		Obilni	
	broj	%	broj	%	broj	%
1. Limfociti	16	88,88	2	11,11	—	—
2. Plazma ćelije	17	94,44	1	5,55	—	—
3. Makrofagi	3	16,16	—	—	—	—
4. Neutrofilni gran.	1	5,55	—	—	—	—
5. Eozinofilni gran.	1	5,00	—	—	—	—

a. Retko — kada je nađen po koji ćelijski element u granulomu;

b. Malo — kada ćelijski elementi zauzimaju manje od 1/3 površine granuloma;

c. Umereno — kada ćelijski elementi zauzimaju manje od 1/2, a više od 1/3 površine granuloma;

d. Puno — kada ćelijski elementi zauzimaju više od 1/2 površine granuloma.

Rezultati istraživanja

U segmentu udaljenom od granuloma epitel je u svih 18 biopsija pseudostratifikovani cilindrični, dok je neposredno iznad granuloma u 2 (11,11%) biopsije epitel delimično deskvovan.

Peharaste ćelije su u svim biopsijama umnožene i to: 10 (55,55%) puta u lakoj i po 4 (22,22%) puta u srednjoj i jakoj meri.

i obilni infiltrati nisu nađeni. Od navedenih ćelija su najbrojniji limfociti, zatim plazma ćelije. U jednoj (5,55%) biopsiji je između bronhijalnih žlezda prisutno lako umnoženo vezivo.

Histološke promene kapilara u lamini propriji bronha su prikazane u tabeli 2.

Tabela 2.

Histološke promene kapilara u lamini propriji bronha

	Broj	%
1. Prošireni kapilari	3	16,66
2. Nabubrele endotelne ćelije	2	11,11
3. Neutrofilni i eozinofilni granul. u lumenu kapilara	2	11,11

U pregledanim biopsijama je nađeno ukupno 35 granuloma koji su najčešće lokalizovani u srednjoj trećini lamine proprije. Ostale lokalizacije granuloma su prikazane u tabeli 3.

Tabela 3.

Lokalizacija granuloma u strukturama bronha

	Broj	%
1. Neposredno ispod bazalne membrane	2	5,71
2. Spoljna trećina lamine proprije	10	28,57
3. Srednja trećina lamine proprije	11	31,42
4. Unutrašnja trećina lamine proprije	4	11,42
5. Između bronhijalnih žlezda	8	22,85

Granica granuloma prema periferiji je najčešće jasna — 21 (60,00%) puta, relativno jasna 10 (28,18%) puta i nejasna 4 (11,42%) puta.

U centralnom delu granuloma su nađene epiteloidne ćelije, džinovske ćelije, makrofagi, limfociti i plazma ćelije (tabela 4).

Od 35 pregledanih granuloma, džinovske ćelije su nađene u 25 (71,42%) granuloma, i to ukupno 112 ćelija tipa Langhans i 2 ćelije tipa »oko stranog tela«. U citoplazmi džinovskih će-

lija je 2 puta nađena krupna vakuola i 3 puta konhoidakio telo.

Na periferiji granuloma su nađeni sledeći ćelijski elementi: limfociti, plazma ćelije, makrofagi, fibroblasti i fibrociti (tabela 5).

Umnoženo vezivo oko sarkoidoznih granuloma je nađeno 4 puta u maloj količini, a u centru 2 granuloma je nađena fibrinoidna nekroza.

Diskusija

Epitel bronha je kod sarkoidoze uvek pseudostratifikovani cilindrični, što je u skladu sa nalazima drugih autora. Trump (2) navodi da je kod dugotrajne sarkoidoze moguća pločasto-slojevita metaplazija bronhijalnog epitela.

Peharaste ćelije su najčešće umnožene u lakom stepenu, a zadebljanje bazalne membrane je takođe lakog stepena. Morgenroth (3) opisuje intaktan epitel iznad granuloma u jednom slučaju sarkoidoze bronha.

Infiltrati inflamatomih i imunokompetentnih ćelija u lamini propriji bronha su najčešće oskudni (15/18 puta). Limfociti su najbrojniji i najčešće zastupljeni, slede plazme ćelije, dok je makrofaga, neutrofilnih i eozinofilnih granulocita znatno manje. Morgenroth (3) opisuje oskudne upalne infiltrate u lamini propriji bronha kod sarkoidoze, što je u skladu sa našim nalazima.

Tabela 4.

Ćelijski elementi u centralnom delu granuloma

	Retko	Malo	Umereno	Puno
1. Epiteloidne ćelije	22	3	15	17
2. Džinovske ćelije		25		
3. Makrofagi	32	3	—	—
4. Limfociti	7	24	4	—
5. Plazma ćelije	12	—	—	—

Tabela 5.

Ćelijski elementi u perifernom delu granuloma

	Retko	Malo	Umereno	Puno
1. Limfociti	1	7	12	15
2. Plazma ćelije	10	2	—	—
3. Makrofagi	19	—	—	—
4. Fibroblasti	12	—	—	—
5. Fibrociti	10	—	—	—

Bronhijalne žlezde su hipertrofične, najčešće u jakom stepenu (12/18 puta), što je u skladu sa nalazom Kollerstrom-a (4) koji kod sarkoidoze nalazi povećanje dijametra žlezda sa hipersekrecijom.

Granulomi su lokalizovani najčešće u srednjoj trećini lamine proprije, a u 8 biopsija između bronhijalnih žlezda. Ovo je u skladu sa navodima Đurića (5) da su sarkoidozni granulomi pretežno u dubljim partijama bronha.

Epiteloidne ćelije zauzimaju najveći deo površine centralnog dela granuloma, a na periferiji su najbrojniji limfociti. Većina autora se slaže sa ovim nalazima (5, 6).

Zaključci

1. Promene u epitelu bronha i zadebljanje bazalne membrane su kod sarkoidoze diskretne.

2. Infiltrati inflamatornih i imunokompetentnih ćelija u lamini propriji bronha su najčešće oskudni sa predominacijom limfocita.

3. Bronhijalne žlezde su najčešće hipertrofične.

4. Granulomi se često nalaze u dubljim delovima sluznice bronha, a njihova granica prema periferiji je najčešće jasna.

5. Epiteloidne ćelije zauzimaju najveći deo površine centralnog dela granuloma, a u perifernoj zoni su najbrojniji limfociti.

6. Za postavljanje decidirane dijagnoze sarkoidoze potrebno je i poznavanje relevantnih kliničkih podataka.

LITERATURA

1. Crystal RG. et al. Pulmonary Sarcoidosis: A disease characterized and perpetuated by activated lung T-lymphocytes. *Ann Intern Med* 1981; 94:73—94.

2. Trump BF. et al. The respiratory epithelium. Histiogenesis of epidermoid metaplasia and carcinoma in situ in the human. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61:563—575.

3. Morgenroth K, Newhouse MT. Bronchitis, P. V. G., München, 1983.

4. Kollerstrom N, Lord PW, Whimister WF. Distribution of acid mucus in bronchial mucus gland. *Thorax* 1977; 32:160—162.

5. Đurić B. Sarcoidosis. Monografija, Medicinski fakultet Novi Sad, 1975; 5:121.

6. Ferluga D. Histomorfološki aspekti sarkoidoze različitih organa. *Pluć Bol Tuberk* 1973; 1—2:40—54.

Rad je primljen: 06. 03. 1994. god.

ORIGINALNI STRUČNI RAD — ORIGINAL PROFESSIONAL PAPER

**ZNAČAJ DEZOPSTRUKCIJE BRONHIJALNOG STABLA U TRETMANU
POSTENOTIČNIH PNEUMONITISA KOD KARCINOMA BRONHA
LOCIRANIH U VELIKIM DISAJNIM PUTEVIMA**

**THE IMPORTANCE OF REMOVING A BRONCHIAL TREE
OBSTRUCTION IN THE TREATMENT OF POSTSTENOTIC
PNEUMONITIS OF THE LUNG CANCER LOCALIZED
IN LARGE AIRWAYS**

Vukašin Čanak*, Tamara Žikić, Gordana Balaban, Branislav Perin

SAŽETAK

Istraživanjem su obuhvaćena 128 bolesnika sa centralno lociranim, inoperabilnim karcinomima bronha, lečenim u trogodišnjem periodu u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici. Istraživanje se odnosi na klinički odgovor, odnosno bronhoskopski odgovor, na primenjenu perkutanu radioterapiju, endobronhijalnu brahiterapiju i na kombinaciju ova dva modaliteta zračenja. U ispitivanoj grupi prosečna starost je iznosila 58-67 godina, odnos muškaraca prema ženama 11,8:1. Patohistološkom analizom nađeno je 12,6% epidermoidnih, 15,6% mikrocelularnih karcinoma, 9,4% adenokarcinoma i 2,4% ostalih histoloških tipova. U II kliničkom stadijumu bolesti je bilo 2,3%, u III-A 34%, u III-B 60,2% i IV stadijumu bolesti 3,1% bolesnika.

Kombinacijom perkutanog zračenja i endobronhijalne brahiterapije dobijeni su najbolji rezultati. Dezopstrukciju bronhijskog stabla za više od 50% nalazimo čak u 80,43% slučajeva, a nakon primenjenog zračenja u ispitivanoj grupi, uz primenu antibiotske terapije nije bilo ni jednog bolesnika sa znacima pneumonitisa.

Ključne reci: Karcinom bronha, radioterapija, endobronhijalna brahiterapija, dezopstrukcija bronhijskog stabla.

SUMMARY

The present investigation included 128 patients with centrally located, inoperable bronchial carcinoma, treated over a three-year period at the Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis in Sremska Kamenica. The research was aimed at defining the clinical and bronchoscopic response of the tumor to radiotherapy applied either percutaneously, endobronchial brachytherapy and a combination of these two radiation modalities. Average age of patients in the investigated group was 58,67 years, with a male to female ratio 11,8:1. Histopathological analysis revealed 12,6% epidermal carcinomas, 15,6% micro-cellular carcinomas, 9,4% adenocarcinomas and 2,4% of other histological types. Distribution of patients according to the clinical stages was as follows: stage II — 2,3%, stage III-A — 34%, stage III-B — 60,2% and stage IV — 3,1%.

The best results have been obtained by a combination of percutaneous radiotherapy and endobronchial brachytherapy. Reduction of the obstruction of the bronchial tree by the tumor for more than 50% has been found even in 80,43% of

patients. There were no patients with signs of pneumonitis in the investigated group after the application of radiation and antibiotic therap.

Key words: bronchial carcinoma, radiotherapy, endobronchial brachytherapy, reduction of tumor obstructed broncial tree.

* Mr. dr med. Vukašin Čanak, specijalista pneumofiziolog, šef odseka bronhološkog odeljenja
Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Uvod

Kod oko 60% obolelih od karcinoma bronha neposredni uzrok smrti je opstrukcija velikih disajnih puteva (1) koja prouzrokuje poremećaje plućne funkcije, poststenotične pneumonije i sepsu (2, 3, 4). Neke ranije analize učestalosti pneumonitisa kao simptoma u obolelih od karcinoma bronha u Institutu za plućne bolesti i Tbc, znatno se razlikuju, a odnosile su se na sve obolele, bez obzira na lokalizaciju tumora. Tako Zrilić 1982. godine (5) navodi pojavu pneumonija kao simptom u svega 4% slučajeva, Zikić 1987. godine (6) u 26,6%, a Zew 1991. godine (7) u 12% slučajeva.

Pneumonitisi su znatno češća pojava kod centralno lociranih tumora bronha (8) zbog opstrukcije velikih disajnih puteva, koja direktno utiče na pojavu poststenotičnih pneumonitisa i septičnih stanja. Stoga, pored antibiotskog tretmana, dezopstrukcija bronhijalnog stabla ima svoje značajno mesto u tretmanu ove pojave (9).

Cilj rada

Cilj rada je da utvrdimo: 1) učestalost poststenotičnih pneumonitisa kod tumora lociranih u velikim disajnim putevima, 2) učestalost pneumonitisa nakon izvršene dezopstrukcije bronhijalnog stabla primenom radioterapije, 3) da kompariramo efekte stepena dezopstrukcije, obzirom na razmčite modalitete zračenja primenjene u ovu svrhu, i učestalost pneumonitisa nakon dezopstrukcije bronhijalnog stabla.

Metode i materijal

Istraživanjem je obuhvaćeno 128 bolesnika sa centralno lociranim, inoperabilnim karcinomima bronha, lečenim u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici. Istraživanje se odnosi na klinički odgovor, odnosno smanjenje učestalosti pneumonitisa, na primenjenu perkutanu radioterapiju (SPLIT COURSE protokol u ukupnoj dozi od 40 Gy), endobronhijalnu radioterapiju (2x7 Gy po frakciji na 1 cm od izvora zračenja) i na kombina-

ciju ova dva modaliteta zračenja (2x7 Gy, zatim u kontinuitetu i 40 Gy po Split Course protokolu).

U istraživanoj grupi prosečna starost je iznosila 58,67 godina, a odnos muškaraca prema ženama je bio 11,8:1. Patomstološkom analizom nađeno je 72,6% epidermoidnih, 15,6% mikrocilularnih karcinoma, 9,4% adenokarcinoma i 2,4% ostalih histoloških tipova. U II kliničkom stadijumu bolesti je bilo 2,3%, u III-A 34%, u III-B 60,2% i IV stadijumu bolesti 3,1% bolesnika.

Zavisno od modaliteta primenjenog zračenja, formirane su istraživačke grupe. Tako je formirana grupa od 41 bolesnika u kojoj je primenjena samo transtorakalna teleradioterapija (TT), zatim grupa, takođe od 41 bolesnika, kod kojih je primenjena samo endobronhijalna brachiterapija (EB), i treća grupa od 46 bolesnika u kojoj je primenjena kombinacija ove dve vrste zračenja (EB/TT).

Procena opstrukcije bronhijalnog stabla, odnosno procena bronhoskopskog nalaza vršena je na osnovu opstrukcijskog skora koji se izračunava na osnovu opturacije lumena bronha tumorom i pojave atelektaze ili infiltracije u plućnom parenhimu (Speiser 1990) (10). Srednje vrednosti opstrukcijskog skora i njihove promene nakon zračenja su uzete kao kriterijum za procenu endobronhijalnog odgovora tumora i dezopstrukcije bronhijalnog stabla.

Opstrukcijski skor se izračunava na sledeći način:

Lokalizacija	Stepen opturacije	Skor
Traheja	više od 50%	10
	manje od 50%	6
	manje od 10%	2
Glavni bronh	više od 50%	6
	manje od 50%	3
	manje od 10%	1
Lobarni bronh	više od 50%	2
	manje od 50%	1
Atelektaza		2 po lobusu
Pneumonija		2 po lobusu

Na osnovu kliničke slike, prisustva povišene telesne temperature, Rđg nalaza na plućima i leukocitoze, Speiser je 1990. godine (10) izradio protokol po kojem je i u našem ispitivanju praćeno prisustvo ili odsustvo pneumonije.

Pneumonija — povišena temperatura

Skor	Definicija
0	Normalna telesna temperatura, bez infiltrata u plućnom parenhimu, leukociti ispod 10.000×10^9 u ml
1	Temperatura viša od $38,5^\circ\text{C}$, prisutni infiltrati u plućima, leukociti ispod 10.000×10^9 u ml
2	Temperatura viša od $38,5^\circ\text{C}$, prisutni infiltrati u plućima, leukociti iznad 10.000×10^9 u ml
3	Temperatura viša od $38,5^\circ\text{C}$, zasaćenje najmanje jednog lobusa na radiografijama pluća, leukociti iznad 10.000×10^9 u ml
4	Pneumonija ili povišena temperatura koja zahteva hospitalizaciju

Rezultati

Endoskopski nalaz na plućima je evaluiran na osnovu srednjih vrednosti opstruktivskog skora pre i posle zraćenja (tabela 1).

Tabela 1. Opetnikljski »kor pre i po»le zraćenja

	Br.	Pre zraćenja		Posle zraćenja		Smanjenje u %		Signifikantnost
		Srednja vrednost	SD	Srednja vrednost	SD	srednja vrednost	za	
EB	41	8,51	3,79	4,07	3,40	52,15	63,41	$p < 0,00005$
TT	40	8,56	4,09	5,53	4,45	31,79	41,46	$p = 0,0011$
EB/TT	40	8,55	3,75	3,31	3,07	61,30	80,43	$p < 0,00001$
Ukupni uzorak	120	8,54	3,82	4,38	3,79	48,95	62,50	$p < 0,00005$

Opstruktivski skor se statistički značajno smanjio posle zraćenja, kako u ukupnom uzorku, tako i u pojedinim grupama. Najveće smanjenje se uočava u grupi EB/TT — za 61,30%, koje u poređenju sa grupama EB ($p=0,0364$), i TT ($p=0,012$) pokazuje statistički značajnu razliku. Poređenje grupe EB u odnosu na grupu TT daje takođe statistički značajnu razliku ($p=0,0231$) u korist grupe EB.

Smanjenje opstruktivskog skora za 50% i više, odnosno zadovoljavajući odgovor, u grupi TT nalazimo u 41,46% bolesnika, u grupi EB u 63,41%, dok ubedljivo najbolji odgovor imamo u grupi EB/TT — u 80,43% bolesnika. Ovakav rezultat je adekvatan rezultatima dobijenim evaluacijom srednjih vrednosti opstruktivskog

skora i takođe postoji statistička signifikantna razlika između pojedinih grupa kao u prethodnoj analizi.

Ovakav endoskopski odgovor, dva meseca nakon primenjene radioterapije, zavisno od modaliteta primenjenog zraćenja direktno je uticao na učestalost pneumonitisa u pojedinim ispitivanim grupama nakon zraćenja.

Pneumonija se pre zraćenja kao simptom (sekundarna pneumonija) javlja u 66 (52%) slučajeva u ukupnom uzorku i nema statistički značajne razlike u distribuciji ovog simptoma po pojedinim grupama (tabela 2).

Nakon zraćenja, pneumonija se u ukupnom uzorku javlja u 25 (20,2%) bolesnika, što predstavlja smanjenje za 62,3%. Posmatrano po pojedinim grupama, pneumonija se u grupi EB javlja u 11 (28,2%) slučajeva i u odnosu na 22 (63,7%) predstavlja poboljšanje za 50%, dok u grupi EB/TT nakon zraćenja nema ni jednog bolesnika sa znacima pneumonije, što predstavlja poboljšanje za 100%. U svim grupama, kao i u ukupnom uzorku, smanjenje učestalosti pneumonije posle zraćenja je statistički značajno. Takođe je statistički značajna razlika u grupi EB/TT u odnosu na ostale dve grupe, kao i odnos grupe EB prema grupi TT ($p < 0,00005$), (tabela 2).

Tabela 2. Učestalost pneumonije pre i posle zraćenja

	Ukupni uzorak		Vrsta zraćenja					
			EB		TT		EB/TT	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Pre zraćenja								
Normalna TT, bez infiltrata u pl.	61	48,0	19	46,3	15	36,8	27	60,6
TT > $38,5^\circ\text{C}$, infiltrati u pl., LE < 10000	14	11,0	1	2,4	11	26,8	2	4,4
TT > $38,5^\circ\text{C}$, infiltrati u pl., LE > 10000	21	16,5	5	12,2	5	12,2	11	24,4
TT > $38,5^\circ\text{C}$, LE > 10000, zasaćenje 2 jednog lobusa	30	23,0	15	36,6	10	24,4	5	11,1
Pneumonija koja zahteva hospitalizaciju	1	0,8	1	2,4	0	0	0	0
Svega sa pneumonijom	66	52,0	22	63,7	26	63,4	18	40,0
Ukupno bolesnika	127	100	41	32,3	41	32,3	46	36,4
Posle zraćenja								
Normalna TT, bez infiltrata u pl.	99	79,8	28	71,9	27	65,9	41	100
TT > $38,5^\circ\text{C}$, infiltrati u pl., LE < 10000	5	4,0	0	0	5	12,2	0	0
TT > $38,5^\circ\text{C}$, infiltrati u pl., LE > 10000	4	3,2	3	7,7	1	2,4	0	0
TT > $38,5^\circ\text{C}$, LE > 10000, zasaćenje 2 jednog lobusa	14	11,3	7	17,9	7	17,1	0	0
Pneumonija koja zahteva hospitalizaciju	2	1,6	1	2,6	1	2,4	0	0
Svega sa pneumonijom	25	20,2	11	28,2	14	34,1	0	0
Ukupno bolesnika	124	100	39	31,5	41	33,1	44	35,5
Poboljšanje		52,2 %		52,0 %		49,15 %		100 %
								$p < 0,00001$
								$p < 0,00001$

Diskusija

Kod centralno lociranih tumora bronha nalazimo znatno češće pneumonitis kao simptom, čak u 52% slučajeva, u odnosu na neke ranije

analize vršene u Institutu za plućne bolesti i tuberkulozu u Sremskoj Kamenici kada su u analizu ulazili svi oboleli od karcinoma bronha; bez obzira na lokalizaciju tumora.

Nakon primenjene radioterapije, iako sve tri vrste zračenja daju statistički značajno poboljšanje srednje vrednosti opstrakcijskog skora u odnosu na skor pre zračenja, u grupi zračenju endobronhijalno (EB) imamo poboljšanje za 52,15%, što predstavlja statistički znatno bolje rezultate u odnosu na grupu zračenju transkutano (TT), gde ovo poboljšanje iznosi svega 31,69%. Međutim, ubedljivo najbolje rezultate daje kombinacija ove dve vrste zračenja, 61,30% poboljšanja srednjih vrednosti opstrakcijskog skora, što je statistički značajno bolji rezultat u odnosu na obe vrste zračenja primenjene pojedinačno.

Zadovoljavajući odgovor, remisiju za 50% i više, imamo u grupi EB u 63,41%, u grupi TT u 41,46%, a u grupi EB/TT u 80,43% bolesnika. Ova analiza daje praktično identične rezultate kao i analiza srednjih vrednosti opstrakcijskog skora pre i posle zračenja, a time su i razlike između pojedinih grupa takođe statistički značajne kao u prethodnoj analizi.

Ovako postignuta dezopstrukcija bronhijalnog stabla, zavisno od modaliteta primenjenog zračenja, ima direktan uticaj na učestalost pneumonitisa nakon zračenja.

Učestalost pneumonija kao simptoma se statistički značajno smanjuje u sve tri ispitivane grupe, bez obzira na vrstu zračenja. Međutim, poboljšanje u grupi zračenju endobronhijalno (EB) za 35,5% nije statistički značajno bolje u odnosu na grupu zračenju transkutano (19,3%). Kombinacija ove dve vrste zračenja daje neverovatan odgovor od 100%, što je statistički značajno u odnosu na obe vrste zračenja, pojedinačno primenjene, i sigurno je posledica sumacije efekata ovih zračenja, odnosno znatno veće tumorske doze, koja dovodi do ubedljivo najbolje dezopstrukcije bronhijalnog stabla, a time i otklanjanja uzroka pneumonitisa.

Zaključci

1. Pneumonitisi su veoma česta pojava kod tumora lociranih u velikim disajnim putevima, zbog stenoze ili kompletne opstrukcije glavnih

bronha tumorom i mogu biti uzrokom raznih septičkih stanja.

2. Dezopstrukcija bronhijalnog stabla direktno otklanja uzrok nastanka pneumonitisa i uz antibiotsku terapiju ima značajno mesto u lečenju ove pojave.

3. Ubedljivo najbolje efekte u smanjenju učestalosti pneumonitisa daje kombinovano zračenje, brahiterapija u kombinaciji sa perkutanom teleradioterapijom, jer se ovim modalitetom zračenja postižu statistički značajno bolji efekti u dezopstrukciji bronhijalnog stabla.

LITERATURA

1. Cvejin B, Vučković D. Patomorfološki supstrat pneumonija u karcinomu bronha. Saopštenja Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica, 1991; 29:(3-4):149-152.
2. Mehta MP, Shahabi S, Jarjour NN, Kinsella TJ. Endobronchial irradiation for malignant airway obstruction. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989; 17: (4):847-851.
3. Macha HN, Koch K, Wahlers B. Endoluminal irradiation in obstructing bronchial tumors. Brachytherapy 2. In: Proceedings of the 5th International Electron Users' Meeting, 1988; 461-484.
4. Macha HN, Koch K, Wahlers B. Endobronchial irradiation in obstructing bronchial tumors. Activity, Pulmonary Brachytherapy Supplement, 1990; 1:38-39.
5. Zimić V. Neke epidemiološke i kliničke karakteristike (karcinoma bronha u Vojvodini. Saopštenja, 1982; 20: (1-2): 14-20.
6. Zikić T. Karcinom bronha: simptomi i znaci. Saopštenja, 1987; 25:(1-2):61-63.
7. Zew M. Analiza i sudbina pacijenata sa karcinomom bronha. Magistrski rad, Novi Sad, 1991.
8. Čanak V. Endoluminalna brahiterapija karcinoma bronha. U: Savremena naučna dostignuća u medicini, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, 1990.
9. Kanvkar B, Stern P, Alberti W, Nakhosteen JA. Complications associated with brachytherapy alone or with laser in lung cancer. Chest, 1991; 99: (5): 1062-1065.
10. Speiser B. Protocol for local control of endobronchial carcinoma using remote afterloading HDR brachytherapy. Activity, Pulmonary Brachytherapy Supplement, 1990; 1:16-19.

Rad je primljen: 13. 12. 1994. god.

ORIGINALNI STRUČNI RAD — ORIGINAL PROFESSIONAL PAPER

**ELEKTROKARDIOGRAFSKE, RADIOLOŠKE I EHOKARDIOGRAFSKE
KARAKTERISTIKE HIPERTENZIVNIH BOLESNIKA**

**ELECTROCARDIOGRAPHIC, RADIOLOGIC AND
ECHOCARDIOGRAPHIC CHANGES IN PATIENTS WITH
ARTERIAL HYPERTENSION**

Olga Najić*, Željko Dobrić**

SAŽETAK

U studiji bolesnika sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom (grupa I=70) i teškom hipertenzijom (grupa II = 150), prema SZO, opservirali smo pojedine promene iz elektrokardiograma, teleradiograma i ehokardiograma srca. Nađena je korelacija između SV-1 sa indeksom Sokolow-Lyon (ISL) ≥ 35 mm već u I grupi bolesnika, kao i između RV-6 sa ISL ≥ 35 mm, a između RV-5 sa ISL ≥ 35 mm u II grupi bolesnika.

Između Rdg promena nije bilo statistički značajne korelacije u I grupi bolesnika, dok je u II grupi nađena korelacija između longitudinalnog i transverzalnog prečnika srca.

Ehokardiografske promene smo opservirali u I grupi bolesnika (n=70). Kontrolnu grupu je činilo 30 normotenzivnih ispitanika. Statistički značajna razlika između obe grupe je nađena u odnosu na indeks mase leve komore i dijastolmi debljinu zadnjeg zida leve komore.

Cilj rada je da prikazemo naša iskustva u dijagnozi arterijske hipertenzije i hipertenzivnog srca i da dsroz analizu pojedinih varijabli iz elektrokardiograma, teleradiograma i ehokardiograma damo svoj doprinos u praćeni stepena arterijske hipertenzije, što je od posebnog značaja u praćenju efekta lekova i donošenja prognostičkog zaključka.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, EKG, Rdg, ehokardiografske karakteristike.

SUMMARY

In this study of patients with mild and moderate arterial hypertension (group I=70) and severe hypertension (group II = 150), according the classification of the World Health Organization, some ECG, chest X-ray and echocardiographic changes were observed. There was a good correlation between SV-1 and index Sokolow-Lyon (ISL) ≥ 35 mm, and RV-6 with ISL ≥ 35 mm in group I, and between RV-5 with ISL ≥ 35 mm in group II.

In group I was found between chest X-ray changes no statistically significant correlation. There was slight correlation between longitudinal and transversal diameters in group II.

Echocardiographic changes were observed in group I (n=70), with mild and moderate arterial hypertension. The control subjects were normotensive (n=30). There was statistically significant difference between left-ventricular mass index and diastolic left-ventricular wall thickness in both group.

ECG, chest X-ray and echocardiographic change are significant for the diagnosis and prognosis of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, ECG, chest X-ray and echocardiographic changes.

* Mr. sci. dr. Olga Najić, internista-kardiolog, Zdravstveni centar, Interno odeljenje — Kardiologija, Subotica

** Mr. sci. dr. Željko Dobrić, pulmolog-onkolog, Zdravstveni centar, Grudno odeljenje, Subotica

Uvod

Elektrokardiografska dijagnoza je od značaja u proceni stanja leve komore miokarda u arterijskoj hipertenziji. EKG je normalan čak u 25 do 50% slučajeva sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom. Skretanje električne osovine srca ulevo je česta pojava, čak 90% slučajeva. Hipertenzija koja traje godinama dovodi do sistolnog opterećenja leve komore i hipertrofije leve komore, a promene u elektrokardiogramu su: skretanje električne osovine srca ulevo, depresija ST segmenta i negativizacija T-talasa zbog sistolnog opterećenja leve komore ili relativne koronarne insuficijencije. Prema Colandre-u (1), koronarna bolest je češća u osoba sa arterijskom hipertenzijom (sistolni pritisak 162,2 mmHg i diastolni 78,9 mmHg) u odnosu na kontrolnu grupu (sistolni pritisak 127,3 mmHg i diastolni 68,9 mmHg).

EKG promene se javljaju zavisno od visine sistolnog i diastolnog krvnog pritiska, kao i dužine trajanja arterijske hipertenzije (2). Promene ST segmenta i T-talasa, uz kliničku sliku insuficijencije srca, loš su prognostički znak. Glavni EKG pokazatelj hipertrofije leve komore je indeks Sokolow-Lyon, koji je ≥ 35 mm.

Radiološki pregled srca daje uvid u oblik i veličinu srca. Početne Rdg promene su neznatne. Prvo nastaje tonogena dilatacija, kada se povećava uzdužni ili longitudinalni prečnik srca, a kasnije miogena dilatacija srca, kada se povećava transversalni prečnik srca.

Ehokardiografski pregled srca ukazuje na povećanje indeksa mase leve komore, koji je značajan pokazatelj hipertrofije leve komore. Ehokardiografija daje uvid u diastolni dijametar leve komore, debljinu zadnjeg zida leve komore i međukomorske pregrade u diastoli, kao i u kontraktilnu funkciju srca, merenjem ejskione frakcije i frakcioniranog skraćenja unutrašnjih dimenzija leve komore (3).

Materijala i metod rada

Ispitali smo grupu bolesnika sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom (prema SZO) (grupa I=70 bolesnika) i grupu sa teškom arterijskom hipertenzijom (grupa II=150 bolesnika) (4). U obe grupe ispitanika smo pratili pojedine EKG, Rdg i ehokardiografske promene.

EKG ispitivanja su se odnosila na merenje određenih varijabli u grupi I i II: S zupca u V-1, V-2, V-5, V-6, indeksa Sokolov-Lyon $\wedge$ 35 mm, koji je znak hipertrofije leve komore (HLK). Pratili smo promene ST segmenta i T-talasa, kao i položaj električne osovine srca.

Tražili smo međusobnu povezanost EKG varijabli unutar grupe I i grupe II.

Rdg ispitivanja su se odnosila na merenje torakalnog prečnika grudnog koša, longitudinalnog i transversalnog prečnika srca, na određivanje ugla »alfa«, kojeg gradi kongitudinalni prečnik srca sa grudnog vetikalom. Odredili smo proporcionalnu veličinu srca deljenjem zbira torakalnog prečnika i 1/10 telesne visine sa zbirom longitudinalnog i dijagonalnog prečnika srca. Rdg pregled je učinjen u P-A pravcu — teleradiografija srca. Tražili smo međusobnu povezanost Rdg varijabli unutar I i II grupe hipertenzivnih bolesnika.

Ehokardiografska ispitivanja su se odnosila na određivanje pojedinih varijabli unutar I grupe bolesnika (n=70), sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom. Kontrolnu grupu je činilo 30 normotenzivnih ispitanika. Pregled je rađen sa aparatom Acuson 128X P/E (kompjuterizovani sistem), sa transduserom od 3,5 MHz, u levom lateralnom položaju, u jednoj, dvodimenzionalnoj i kolor Doppler tehnici. Merili smo: diastolnu dimenziju leve komore (Dd), debljinu zadnjeg zida u diastoli (ZZd), debljinu međukomorske pregrade u diastoli (Sd). Za procenu kontraktilne funkcije odredili smo ejskionu frakciju (EF), kao i frakcionirano skraćenje unutrašnjih dimenzija leve komore (FS). Merena je masa leve komore prema formuli Devereux-Reichneka (5). Deljenjem mase leve komore sa telesnom površinom dobili smo indeks mase leve komore (IMLK), koji je glavni ehokardiografski pokazatelj hipertrofije leve komore. Dijametar leve komore je meren ispod mitralnog ušća, gde se vide obrisi mitralnih kuspisa, po preporuci Američkog ehokardiografskog društva (6). Tražili smo statističku značajnost razlike između pojedinih ehokardiografskih varijabli između grupe I hipertenzivnih bolesnika i kontrolne grupe normotenzivnih ispitanika.

Statističke metode: tabelarni prikaz, grafički prikaz, korelaciona analiza, Studentov T-test.

Rezultati ispitivanja

Ispitano je 70 bolesnika sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom i 150 bolesnika sa teškom arterijskom hipertenzijom. Najviše bolesnika je imalo esencijalnu hipertenziju (94,55%). U obe grupe smo pratili promene u elektrokardiogramu i teleradiogramu srca. Zatim smo bolesnike sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom ispitali i ehokardiografski, a promene uporedili sa grupom normotenzivnih ispitanika.

Kliničke karakteristike ispitanika su prikazane na sledećoj tabeli:

Tabela 1

Kliničke karakteristike naših ispitanika

$\bar{x} \pm SD$	n=70	n=150
Godine starosti	44,371 $\pm 2,554$	48,192 $\pm 5,41$
STA	23,073 $\pm 1,459$	25,46 $\pm 2,562$
DTA	13,683 $\pm 0,522$	15,787 $\pm 0,687$
Vreme proteklo od otkrivanja TA	4,857 $\pm 2,554$	6,193 $\pm 3,769$
Telesna težina	71,314 $\pm 8,308$	78,506 $\pm 11,334$

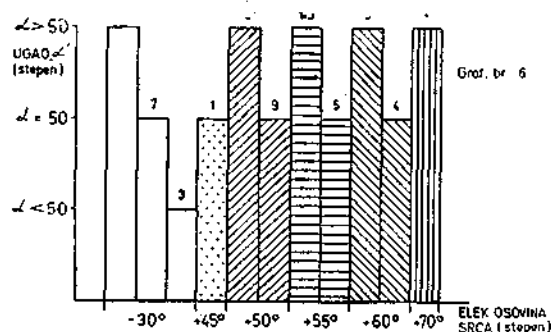
Tabela 2

Polna struktura naših bolesnika

Pol	n=50 Broj (%)	n=150 Broj (%)
M	31 (44,29)	53 (35,33)
ž	39 (55,71)	57 (64,47)

Na sledećim tabelama i grafikonima je prikazana povezanost pojedinih varijabli. Prikazan je položaj električne osovine srca (QRS) u odnosu na ugao »alfa« u I grupi arterijske hipertenzije. Promene ST segmenta u odnosu na T-talas su prikazane II grupi ispitanika. Dat je prikaz intervala R-zupoa u odnosu na srednje vrednosti indeksa Sokolow-Lyon, svih ispitanika obuhvaćenih studijom.

U I grupi bolesnika (n=70) položaj električne osovine srca u elektrokardiogramu je bio najčešće $+50^\circ$ (31,43), zatim $+55^\circ$ (28,57%) -30° (24,28%), $+60^\circ$ (12,86%), $+45^\circ$ (1,43%) i $+70^\circ$ (1,43%). Ugao »alfa« iz teleradiograma srca je najčešće bio veći od 50° u 41 bolesnika (58,57%), jednak 50° u 26 bolesnika (37,14%) i manji od 50° u 3 bolesnika (4,29%).



Grafikon 1 — Položaj električne osovine srca (QRS) u odnosu na ugao »alfa« (n=70 bolesnika)

Promene ST segmenta i T-talasa su klasifikovane prema Minesota-kodeksu (7). Iz tabele se vidi da je promenjen T-talas prisutan u 92 bolesnika (61,33%), dok je promenjen ST segment (prema Minesota-kodeksu 4,2; 4,3; 4,1) rađen u 61-og bolesnika (40,66%). Uz T-talas (prema Minesota-kodeksu (5,3), ST segment je najčešće bio $-0,5$ mm, descendentnog tipa (prema Minesota-kodeksu 4,3), u 24,00% bolesnika.

T-talas od $+1,0$ mm do $+3,0$ mm je nađen u 58 bolesnika (38,67%).

Tabela 3

Položaj električne osovine srca (QRS) u odnosu na ugao »alfa« (n=70 bolesnika)

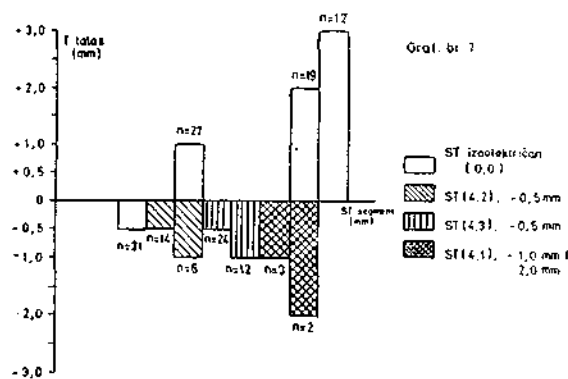
Položaj električne osovine srca	Ugao »alfa« (stepen)			Ukupno: broj (%)
	$>50^\circ$	$=50^\circ$	$<50^\circ$	
-30°	7	7	3	17(24,28)
$+45^\circ$		1		1(1,43)
$+50^\circ$	13	9		22(31,43)
$+55^\circ$	15	5		20(28,57)
$+60^\circ$	5	4		9(12,86)
$+70^\circ$	1			1(1,43)
Ukupno:	41(58,57%)	26(37,14%)	3 (4,29%)	70(100%)

Tabela 4

Promene ST segmenta u odnosu na T-talas (n=150 bolesnika)

T-talas (mm)	ST segment (mm)				%
	0,0	-0,5 mm (4,2)	-0,5 mm (43)	-1,0 mm -2,0 mm -(4,1)	
T-talas (5,3) -0,5 mm	31	14	24	—	46,00
T-talas (5,2) -1,0 mm i -2, mm	—	6	12	3 2	14,00 1,33
Ukupno:	31(20,67%)	20(13,33%)	36(24,00%)	5(3,33%)	61,33%
Normalan T-talas (mm)					
+ 1,0 mm	27	—	—	—	18,00
+ 2,0 mm	19	—	—	—	12,67
+ 3,0 mm	12	—	—	—	8,00
Ukupno:	58(38,67%)				38,67%

Izoelektričan ST segment (0,0) je nađen u 89 bolesnika (59,34%).



Grafikon 2 — Promene ST segmenta u odnosu na promene T-talasa (n=150 bolesnika)

Tabela 5

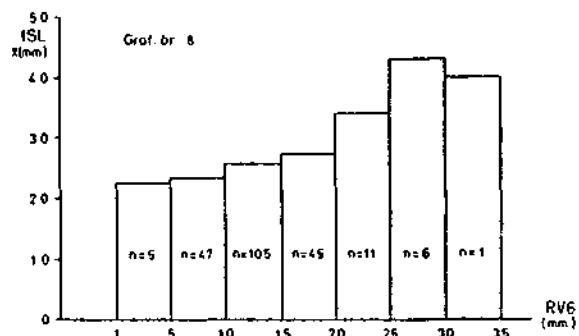
Prikaz grupnih intervala R-zupca u odvodu V-6 u odnosu na srednje vrednosti indeksa Sokolow-Lyon (ISL) (n=220 bolesnika)

RV-6 (grupni interval) (mm)	ISL ($\bar{x}$) (mm)	Broj bolesnika (n=220)
1-4	22,60	5
5-9	23,19	47
10-14	25,65	105
15-19	27,26	45
20-24	34,03	11
25-29	43,00	6
30-34	40,00	1

Prikazani su grupni intervali R-zupca u odvodu V-6 u odnosu na srednje vrednosti indeksa Sokolow-Lyon (ISL). Kod najvećeg broja bolesnika (n=105) R-zubac u odvodu V-6 je bdo od 10-14 mm, sa srednjom vrednošću ISL ($\bar{x}$ =25,65 mm).

Najveća srednja vrednost ISL ($\bar{x}$ =43 mm) se odnosila na grupni interval R-zubca u odvodu V-6 od 25-29 mm (6 bolesnika).

Samo jedan bolesnik je imao R-zubac u odvodu V-6 u grupnom intervalu od 30-34 mm.



Grafikon 3 — Prikaz grupnih intervala R-zupca u odvodu V-6 u odnosu na srednje vrednosti indeksa Sokolow-Lyon (ISL) (n=220 bolesnika)

Ehokardiografske karakteristike su ispitanе u grupi I (n=70), sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom. Kontrolnu grupu su činili normotenzivni ispitanici (n=30).

Tabela 6

**Distribucija bolesnika po vrednostima
ejeckione frakcije**

EF (%)	Broj bolesnika (%)	
	n=70	n=30
40—49	8(11,43)	—
50—59	10(14,29)	7(23,33)
60—69	30(42,86)	19(63,33)
70—79	22(31,42)	2(6,67)
80—89	—	2(6,67)

Iz tabele se vidi da je najveći broj bolesnika u obe grupe imao ejeckoionu frakciju od 60 do 69%.

Tabela 7

**Zastuplenost pojedinih promena iz
ehokardiograma**

EHO promene	Broj bolesnika (%)	
	n=70	n=30
Dd>5,7 cm	9(12,85)	—
FS<28%	7(10,00)	2(6,6)
EF<50%	10(14,28)	—
IMLK>134g/m ² (M)	7(10,00)	—
IMLK>110g/m ² (Ž)	8(15,71)	—
ZZd>1,1 cm	16(32,00)	—
Sd>1,1 cm	11(22,00)	—

EHO promene	Broj bolesnika (%)	
	n=70	n=30
Dd>5,7 cm	9(12,85)	—
FS<28%	7(10,00)	2(6,6)
EF<50%	10(14,28)	—
IMLK>134g/m ² (M)	7(10,00)	—
IMLK>110g/m ² (Ž)	8(15,71)	—
ZZd>1,1 cm	16(32,00)	—
Sd>1,1 cm	11(22,00)	—

Iz tabele se vidi da je povećanje dijastome dimenzije leve komore i povećanje indeksa mase leve komore za muškarce iznad 134g/m² i iznad 110g/m² za žene nađeno samo u hipertenzivnoj grupi bolesnika. Smanjenje ejeckione frakcije ispod 50% je nađeno samo u hipertenzivnoj grupi bolesnika.

Grupa	Broj bolesnika (%)	
	n=70	n=30
Sa TA	4,95	1,069
Bez TA	4,19	0,964

n=70	±10,60	±0,187	±0,166	±56,66	±3,91	±6,95
Bez TA	±0,23	±0,03	±0,143	± 6,55	±5,06	±3,71

p>0,05 p<0,01 p>0,05 p<0,01 p>0,05 p>0,05

živnoj grupi ispitanika, dok je frakcionirano skraćenje unutrašnjih dimenzija leve komore manje od 28% nađeno i u dva bolesnika bez arterijske hipertenzije.

Statistički značajna razlika između ispitivanih grupa je nađena između dijastome debljine zadnjeg zida leve komore i indeksa mase leve komore.

Tražili smo korelaciju između ehokardiografskih promena sa sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom.

Visoka korelacija je nađena između sistalnog krvnog pritiska i indeksa mase leve komore (IMLK) (r=0,747, p<0,01), a i između sistalnog pritiska i debljine zadnjeg zida leve komore (ZZd) (r=0,966, p<0,01).

Između dijastalnog krvnog pritiska i indeksa mase leve komore korelacija je bila laka (r=0,348, p<0,05), dok je između dijastalnog krvnog pritiska i debljine zadnjeg zida leve komore u dijastoli povezanost bila visoka (r=0,948, p<0,01).

Diskusija

Ispitivanje se odnosilo na analizu pojedinih EKG, Rdg i ehokardiografskih promena u arterijskoj hipertenziji, bez obzira na etiologiju, ispitanika starosti od 18 do 55 godina. EKG i Rdg promene smo pratili u 1 grupi bolesnika (n=70) sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom, prema SZO (4), i u II grupi bolesnika sa teškom arterijskom hipertenzijom (n=150). Tražili smo korelaciju između EKG varijabli unutaru obe grupe, kao i povezanost između pojedinih Rdg varijabli unutar obe grupe. Ehokardiografska ispitivanja su se odnosila na I grupu bolesnika (n=70) sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom. Tražili smo statističku značajnost razlike između pojedinih ehokardiografskih promena u odnosu na kontrolnu grupu normotenzivnih ispitanika

(n=30). Prema Wood-u (8), ehokardiografija je pouzdanija metoda od elektrokardiograma i terleradiograma za dijagnozu hipertrofije leve komore, preko određivanja indeksa mase leve komore.

Visoka povezanost je nađena u I grupi bolesnika između SV-1 i indeksa Sokolow-Lyon ≥ 35 mm ($r=0,7164$, $t=8,467$, $p<0,001$), zatim između RV-6 sa ISL $\wedge 35$ mm ($r=0,6855$, $t=7,763$, $p<0,01$). Između T-talasa i ST segmenta povezanost je bila laka u I grupi bolesnika ($r=0,3205$, $t=2,79$, $p<0,01$). Statistički značajnija povezanost je bila između T-talasa i ST segmenta u II grupi bolesnika ($r=0,5431$, $t=7,869$, $p<0,001$). Najveći broj bolesnika je imao normalan položaj električne osovine srca u I grupi ($45-70^\circ$), dok je skretanje ulevo (-30°) nađeno u 24,28%. U II grupi bolesnika skretanje električne osovine srca je bilo najčešće ulevo (-30°), u 73,33%. Carr (2) navodi da je EKG nalaz normalan čak u 25–50% bolesnika sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom. Voltažna merenja indeksa Sokolow-Lyon (ISL) su bazična za EKG dijagnozu hipertrofije leve komore, ako je veći od 35 mm (9). 10% naših bolesnika je imalo ISL $\wedge 35$ mm u I grupi, a 53,33% u II grupi. Piineš sa sar. (10) nalazi u 25% hipertenzivne populacije promene T-talasa, a u 10% promene ST segmenta, kao i dijastolnog krvnog pritiskak od 12,0–15,3 kPa (90–115 mmHg). U našim ispitivanjima su nađene promene T-talasa u I grupi bolesnika u 4,28%, a u istom procentu su bile i promene ST segmenta. Promene T-talasa i ST segmenta su nađene u II grupi bolesnika u 61,33% i 40,66%.

U I grupi bolesnika nije bilo statistički značajne povezanosti između Rdg varijabli. U II grupi je nađena pozitivna i neznatna povezanost longitudinalnog i transversalnog prečnika srca ($r=0,664$, $t=2,053$, $p<0,01$). U I grupi bolesnika longitudinalni prečnik srca $>15,5$ cm je bio u većem procentu u odnosu na transversalni $>14,5$ cm (48,56:34,28%). U II grupi bolesnika je transversalni prečnik $>14,5$ cm bio zastupljen u većem procentu (62%) u odnosu na longitudinalni $>15,5$ cm (41,33%). To odgovara saznanjima iz literatura, gde se navodi da u početku bolesti raste longitudinalni, a kasnije transversalni prečnik srca (11). Najveća broj bolesnika je imao ugao »alfa« veći od 50° u obe grupe. Takav nalaz je u I grupi najverovatnije zbog povećane telesne težine bolesnika, pošto je nađena laka i pozitivna korelacija između godina starosti i telesne težine ($r=0,306$, $t=2,651$, $p<0,01$). Nađena je laka i pozitivna korelacija između ugla »alfa« i električne osovine srca već u I grupi ispitanika ($r=0,326$, $t=2,843$, $p<0,01$).

Ehokardiografskim pregledom smo našli statistički značajnu razliku između indeksa mase leve komore grupe I, sa blagom III umerenom arterijskom hipertenzijom, u odnosu na grupu normotenzivnih ispitanika ($p<0,01$). Ista statistička značajnost razlike je nađena između dijastolne debljine zadnjeg zida leve komore u obe grupe ($p<0,01$). Srednje vrednosti ejekcione frakcije, frakcioniranog skraćanja unutrašnjih dimenzija leve komore, dijastolnog dijalmetra leve komore i dijastolne dimenzije međukomorske pregrade nisu bile statistički značajno različite između obe grupe. I u radu drugih autora nije bilo statistički značajne razlike između tih varijabli (12). Statistički značajna korelacija je ustanovljena između dijastolnog krvnog pritiska i indeksa mase leve komore ($<0,05$), kao i između dijastolne debljine zadnjeg zida leve komore ($p<0,01$). Između sistolnog krvnog pritiska i indeksa mase leve komore je utvrđena statistički značajna povezanost ($p<0,01$), isto tako i sa dijastolnom debljinom zadnjeg zida leve komore ($p<0,01$). U radu drugih autora sistolnd krvni pritisak je korelirao sa pojedinim eho-promenama samo nakon napora (12).

Između srednjih vrednosti dijastolnog krvnog pritiska i T-talasa korelacija je bila laka i negativna, već u I grupi bolesnika ($r=0,285$, $t=2,458$, $p>0,05$), što znači da je povećanje dijastolnog krvnog pritiska uticalo da T-talas ide u negativitet.

Vreme proteklo od otkrivanja arterijske hipertenzije je bilo u neznatnoj i pozitivnoj korelaciji sa transversalnim prečnikom srca ($r=0,1626$, $t=2,005$, $p>0,05$), sa bazalnim prečnikom srca ($r=0,1997$, $t=2,40$, $p>0,025$). Laka povezanost je nađena između proporcionalne veličine srca i vremena poteklog od otkrivanja hipertenzije ($r=0,1079$, $t=2,583$, $p<0,01$), a to znači da je srce bilo veće što je koeficijent veličine bio manji (11). Nismo našli statistički značajnu korelaciju između EKG ili EHO pramena sa vremenom proteklom od otkrivanja arterijske hipertenzije.

Zaključak

Najčešće EKG promene u I grupi bolesnika sa blagom ili umerenom arterijskom hipertenzijom su bile povećanje indeksa Sokolow-Lyon, koji je veći od 35 mm i glavni EKG pokazatelj hipertrofije leve komore. Već u I grupi bolesnika postojala je korelacija između SV-1 i ISL $\wedge 35$ mm, kao između RV-6 i ISL ≥ 35 mm. Položaj električne osovine srca je

najčešće bio normalan u I grupi bolesnika, dok je u II grupi najčešće bilo skretanje električne osovine srca ulevo (-30°).

U I grupi bolesnika nije nađena korelacija između pojedinih Rdg varijabli, ali u II grupi je postojala povezanost između longitudinalnog i transverznog prečnika, što znači da je povećanjem jednog došlo do povećanja i drugog prečnika srca.

Najizraženije ehokardiografske promene u blagoj ili umerenoj arterijskoj hipertenziji su se odnosile na povećanje indeksa mase leve komore i dijastolne debljine zadnjeg zida leve komore. Postojala je statistički značajna razlika između ovih promena u odnosu na grupu normotenzivnih bolesnika.

Svaka EKG, Rdg ili ehokardiografska promena je od posebnog značaja, a sve zajedno imaju značaj u proceni stepena arterijske hipertenzije i donošenju prognostičkog zaključka u uslovima ambulantnog ispitivanja.

LITERATURA

1. Colendrea M, Friedman CD, Nichman MZ. et al. Systolic hypertension in the elderly: an epidemiologic assemets. *Circulation*, 1970; 238—45.
2. Carr A, Prinsant M, Watkins D. Detection of hypertensive ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1988; 7:948—54.
3. Feigenbaum H. *Echocardiography*. Philadelphia. Le Febiger, 1986.
4. Memorandum from WHO/ISH meeting. Guidelines for the World Health Organization, 1983; 61(1):53—6.
5. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613—618.
6. Henry WL. et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980; 62:212.
7. Prineas RJ, Crow R, Blackburn H. *Minnesota Code Manual of Electrocardiographic findings*. Littleton, Massachusetts: John Wright-PSG, 1982.
8. Wood WJ, Barow GL, Gilford RW, Kirkendall ED, Lee RE, Williamson F. et al. Guidelines for population, diagnosis and management of hypertensive population. Hypertension study Group, *Circulation* 1971; 44/a:263.
9. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Heart J* 1949; 37:161—86.
10. Prineas RJ. et al. Baseline echocardiographic characteristics of hypertensive participants. Suppl IV. *Hypertension* 1983; 5/6:16—89.
11. Magarašević M. *Radiologija*. Nova knjiga, Beograd, 1976; 51—63.
12. Lović B, Tasić S, Tomašević M, Deljanin-Ilić M, Ilić S, Miladinović-Tasić N. Hipertrofija leve komore i ambulantni monitoring arterijskog krvnog pritiska u primarnoj hipertenziji. U: *Disfunkcija miokarda leve komore i srčana insuficijencija u koronarnoj bolesti*. Izdavač: Zavod za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju reumatičkih i kardiovaskularnih bolesnika, Niska Banja, 1993; 270—274.

Rad je primljen: 25. 10. 1994. god.

**SAHARINSKI TEST — ZNAČAJ I PRIMENA U DIJAGNOSTICI
MUKOCILIJARNOG KLIRENSA KOD HRONIČNIH OPSTRUKTIVNIH
BOLESTI PLUĆA**

**SACHARINE TEST IN THE DIAGNOSIS OF MUCOCILIARY
CLEARANCE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES**

Slavica Obradović-Andelić*

SAŽETAK

Za ispitivanje mukocilijarnog klirensa za rutinske potrebe je najpogodniji saharinski test, pošto je njegovo izvođenje jednostavno, test je jeftin, može se sprovesti i u ambulantnim uslovima. Pokazuje brzinu eliminacije u području nazofarinksa.

Ispitivanje u ovom radu je pokazalo da je u bolesnika s hroničnim opstruktivnim bronhitisom saharinski test bio na gornjoj granici normalnih vrednosti, što je u odnosu na ostale grupe ispitanika znatno produženo. Neophodno je podvući da produženo vreme saharinskog testa iznad normalnih vrednosti (60 minuta) ukazuje na urođene poremećaje u traheobranhijalnom stablu, i otuda je saharinski test pogodan kao »screening« metoda za rano otkrivanje poremećaja mukocilijarnog klirensa.

Ključne reci: mukocilijarni Mirens, hronični opstruktivni poremećaj, ventilacija.

SUMMARY

Saccharine test is the most suitable method for examining mucociliary clearance in routine, everyday practice. The method is cheap and easy to perform even in ordinary outpatient departments. The test shows the speed of elimination in the region of nasopharynx.

This research has revealed that in patients with chronic obstructive bronchitis saccharine test had the upper limit of normal values what is, in regard to other examined groups of patients, considerably prolonged. It should be emphasized that a markedly prolonged saccharine test time (60 min.) points to some congenital malformations in the tracheobronchial tree. It is therefore very convenient a »screening method« for an early discovery of MCC disorders.

Key words: mucociliary clearance, chronic obstructive disorders, pulmonary ventilation.

* Doc. dr med. sci. Slavica Obradović-Andelić, načelnik Drugog pulmološkog odeljenja, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Saharinski test predstavlja značajnu »screening« metodu kojom se identifikuju pacijenti kojima je potrebno uraditi in vitro ispitivanje mukocilijarnog transporta. Test se zasniva na poznatim, fiziološkim činjenicama da su trepljastim epitelom obloženi i gornji respiratorni putovi uključujući i nosne šupljine. Ovaj trep-

ljasti epitel, zahvaljujući svojoj specifičnoj građi, omogućava eliminaciju stvorenog sekreta i inhaliranih i »nataloženih« čestica u pravcu orofarinksa sa ciljem da se peroralno izbace. Mišto je rede progutaju (1). Ukupna površina ovog epitela do orofarinksa iznosi približno 150 cm², a brzina kojom se treplje kreću je 4–6

mm u minuti (2). Osećaj ukusa smešten je u jeziku, u epitelu gustativnih papila, u vidu gustatornih pupoljaka. U građi ovih pupoljaka učestvuju dve vrste ćelija: gustatorne i potporne. Gustatorne ćelije su stereocilijarne, a prema gustatornoj poni sadrže i više krutih dlačica. Ove ćelije su sekundarni receptori, obuhvataju ili nervna vlakna, ili su oko gustatornog pupoljka. One su zapravo odgovorne za percepciju slasti. Stavljanjem saharinskih čestica na početni deo cilijarnog trakta, tj. njegov nosni deo, pokretima cilija čestice saharina se prenose prema faninksu, gde u visini forniksa svojim »dolaskom« izazivaju osećaj slasti.

Vreme »putovanja« ovih čestica od početnog dela disajnih puteva do orofarinksa zavisi od brzine i kvaliteta trepljastog epitela pa se saharinski test uzima kao indirektan pokazatelj kvaliteta i stanja čili jamnog aparata čitavog respiratornog trakta.

Neophodno je istaći da se isti metod može izvesti na način kada se umesto saharinskih čestica koristi metilensko plavilo, opservirajući i mereći vreme javljanja u orofarinksu. Nazalni izotopni test je sledeća mogućnost ispitivanja mukocilijamog transporta; međutim, njegov izvođenje zahteva skupu opremu, a zračenje povećava potencijalnu opasnost za bolesnika, pa je i ponavljanje diskutabilno (3).

Materijal i metoda

Ispitivanjem je obuhvaćeno 120 bolesnika, koji su na osnovu određenih kriterijuma podeljeni u nekoliko grupa. Osnovni kriterijumi za formiranje grupa bazirali su se na kliničkom stanju i laboratorijskim nalazima karakterističnim za pojedine vrste bolesti. Na taj način formirale su se četiri grupe ispitanika, i to:

— grupa s hroničnim opstruktivnim bronhitisom (HOB),

— grupa s bronhijalnom astmom (A), i
— grupa s bronhiektazijama (B).

Četvrta, ili kontrolna grupa (K) koju su sačinjavali pacijenti koji nisu bolovali od pkićnih, odnosno respiratornih oboljenja. Međutim, da bi prema osnovnim pokazateljima kontrolna grupa bila što komparabilnija sa ispitivanom, praćeni su samo oni bolesnici koji su prema starosti, polu i dužini pušačkih navika najbliži ispitivanoj grupi.

Prosečna životna dob pojedinih grupa, kao i starosna struktura prema polovima prikazana je na tabeli 1.

Uočava se približno homogena starosna struktura svih ispitivanih grupa, uključujući i kontrolnu populaciju. U odnosu na starost svih ispitanika po polu ne postoje statistički značajne razlike. Otorinolaringološki nalaz je ukazivao da je u grupi bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bolestima osam imalo i sinusitis (27%), u grupi obolelih od bronhijalne astme 23, tj. (77%), u bronhiektazija svega u 3 (10%) dok u kontrolnoj grupi nijedan ispitanik nije imao sinusitis.

Samo izvođenje testa je jednostavno, a radi se tako što se uzimaju čestice saharina veličine 1 mm i polažu uz prednji rub donje nosne školjke, nakon čega se meri vreme do oseta slatkog ukusa saharina. Vreme početne percepcije slatunjavog ukusa beleženo je u minutima. Ako ni posle 60 minuta nema percepcije, test se prekida, a mogućnost opšte percepcije za slatko proverava da se ne bi dobio lažno negativan rezultat.

Rezultati

Prosečne vrednosti saharinskog testa u grupi ispitanika koji su služili kao kontrola ostalim grupama prikazani su na tabeli 2 i stubičastom dijagramu 1.

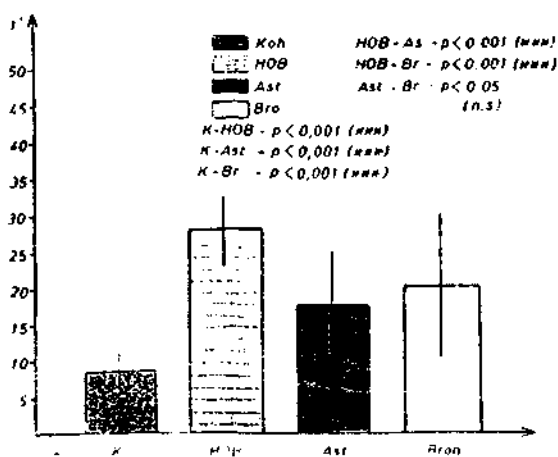
Tabela 1.

		Prosečna starost							
		K		HOB		A		B	
		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
n=30		40,63	±11,36	46,57	±9,32	41,9	±9,72	45,2	±11,16
♂	16		15		20		9		
	53%	38,94	±12,45	50%	48,00	±9,31	67%	42,05	±8,87
								30%	44,0
									±7,78
♀	14		15		10		21		
	47%	42,57	±10,01	50%	45,1	±9,43	33%	41,6	±11,77
								70%	42,3
									±10,56

p<0,05

Tabela 2.

n=30	K 6—14	HOB 12—36	A 7—37	B 9—40
$\bar{x}$	8,43	27,70	17,33	20,33
SD	2,24	5,45	7,91	9,35
KV	26,54	19,66	45,61	45,99
SE	0,40	0,99	1,44	1,70



Dijagram 1 — Prosečne vrednosti saharinskog testa (u minutima)

Iz tabele se uočava da je najmanja vrednost saharinskog testa iznosila 6 minuta, a najveća 14 minuta, dok je prosečna vrednost iznosila 8,4 minuta (SD 2,24) u K grupi).

Diskusija

Polazilo se od činjenice da je respiratorni trepljasti epitel po svojoj građi identičan i u gornjim i u donjim dišajnim putevima pa je i njegova funkcija »čišćenja« traheobronhijalnog stabla jedinstvena. Iz tog razloga se došlo na ideju da se izvođenjem saharinskog testa indirektno proceni i kvalitet MCC u plućima. Iz tabele 2 se zapaža da najmanju prosečnu vrednost saharinskog testa ima kontrolna grupa i grupa ispitanika obolelih od bronhijalne astme, dok ispitanici sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom i bronhiektazijama imaju signifikantno veće vrednosti saharinskog testa, naročito izražene u odnosu na kontrolnu grupu. Značajno je istaći da vrednosti saharinskog testa veće od 60 minuta upućuju na postojanje urođenog defekta, odnosno na primarnu cilijarnu dismeneziju, što indikuje dalje dopunsko ispitivanje u smislu uzimanja biopsije mukoze radi

ispitivanja cilijarne aktivnosti i utvrđivanja ultrastrukturnih anomalija. Ispitanici u ovom radu su imali prosečno vreme saharinskog testa u tolerantnim granicama, odnosno ono nije prelazilo 60 minuta; međutim, i u okviru tog vremena su se uočavale značajne razlike koje su ukazivale na poremećenu funkciju mukocilijarnog eskalatora i označavale oboljenja u kojima je najviše poremećen.

Grupa autora sa Veerman-om i Baanom (4) našla je očuvan nazalni mukocilijarni klirens u zdravih ispitanika; međutim, u ispitanika sa hroničnim opstruktivnim bolestima pluća bio je usporen, tj. prosečne vrednosti saharinskog testa su bile na gornjim, tolerantnim vrednostima. Prosečne vrednosti saharinskog testa koje su publikovali Pavia i sar. (5) nalazile su se u osoba obolelih od hroničnih opstruktivnih bolesti na gornjoj, fiziološkoj granici, dok one koje su se nalazile u zdravih ispitanika, kod istih autora, pokazuju slične vrednosti kao i u ovom radu. Anderson i sar. (6) su našli pozitivnu korelaciju između merenja klirensa u traheobronhijalnom stablu i saharinskog testa u zdravih odraslih osoba. Sakakura i sar. (7) takođe su našli pozitivnu korelaciju između ove dve metode kod pacijenata sa sinusitom. Napominjemo da su drugi autori (8, 9, 10) do sada ispitivali nazalni mukocilijarni klirens različitim tehnikama, koje se znatno razlikuju od načina na koji sam to izvela u ovom radu. Međutim, njihovi rezultati ukazuju, naročito kod bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom, usporeniji nazalni mukocilijarni klirens, dok su za ostale grupe ispitanika prosečne vrednosti bile slične grupi zdravih, odraslih ispitanika.

Zaključak

Za ispitivanje mukocilijarnog klirensa za rutinske potrebe je najpogodniji saharinski test, pošto je njegovo izvođenje jednostavno, test je jeftin, može se sprovesti i u ambulantnim uslovima.

Pokazuje brzinu eliminacije u području nazofarinksa. Ispitivanje u ovom radu je pokazalo da je u bolesnika sa hroničnim opstruktivnim bronhitisom saharinski test bio na gornjoj granici normalnih vrednosti, što je u odnosu na ostale grupe ispitanika znatno produženo. Neophodno je podvući da produženo vreme saharinskog testa iznad normalnih vrednosti (60 minuta) ukazuje na urođene poremećaje u traheobronhijalnom stablu, i otuda saharinski test koristimo kao »screening« metodu za rano otkrivanje poremećaja mukocilijarnog klirensa.

LITERATURA

1. Spencer H. Pathology of the lung. Pergamon Press, Oxford 1977.
2. Afzelius BA. Immotile cilia. Thorax 1980; 35:401-404.
3. Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, Koshimo H, Esaki Y. Response of nasal ciliated cells of the guinea — pig during allergic reactions in human blood. Eur Resp J 1988; 1:621—625.
4. S van der Baan, Veerman AJP, Heiden-dahl GAK den Hollander W. Primary Ciliary Dyskinesia and Nasal Mucociliary Clearance. Respiration 1987; 52:69—75.
5. PaviaD, BatemanJRM, Clarke SW. Deposition and clearance of inhaled particles. Bull Eur Physiopath. Resp 1980; 16:335—366.
6. Andersen IB, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. Nasal clearance in monozygotic twins. Amer Rev Resp Dis 1974; 110:301—305.
7. Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, Mirai S, Haroda T, Miyoshi Y. Nasal mucociliary clearance under various conditions. Acta oto — lar, 1973; 96:167—173.
8. Rutland I, Cole JP. Nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis. Thorax 1981; 36:654—658.
9. Rutland J, Cole JP, Griffin V. Nasal Brushing and Measurement of ciliary Beat Frequency. Chest 1981; 80:865—867.
10. Rutland J, Cole JP. Non invasive sampling of nasal cilia for measurement of beat frequency and study of ultrastructure. Lancet 1980; 564—565.

Rad je primljen: 14. 09. 1992. god.

Prikazi slučajeva — Case reports

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

UDK 616.124.08.46:616-008.64:616.24

STRUČNI RAD — PROFESSIONAL PAPER

SRČANA INSUFICIJENCIJA POD VIDOM PLUĆNE INSUFICIJENCIJE

CARDIAC FAILURE MASQUERADING AS PULMONARY INSUFFICIENCY

Vesna Stanković*, Marija Mitić-Miliclđ, Dobrivoje Miladinović,
Ružica Milutlnović, Miodrag Vukčević, Ljudmila Nagorni-Obradović

SAŽETAK

Razlikovanje plućne od srčane insuficijencije nije uvek jednostavno i pored dobrog poznavanja patofizioloških poremećaja kod ovih stanja, kliničkih znakova osnovnih bolesti koje do njih dovode, kao i preduzimanja svih raspoloživih dijagnostičkih postupaka. Nekada se diferencijalna dijagnoza može postaviti jedino na osnovu specijalizovanih hemodinamsko-ventilacionih ispitivanja. U svakodnevnom radu obično se diferencijalna dijagnostika između plućne i srčane insuficijencije zasniva na kliničkom nalazu, dijagnostičkim testovima (rendgenogram, elektrokardiogram, ehokardiogram, testovi plućne funkcije), uz obaveznu analizu respiratornih gasova u arterijskoj krvi. I pored preduzimanja svih navedenih postupaka, dešava se da bolesnici sa srčanom insuficijencijom bivaju upućeni u pulmološke ustanove. Nije retka i udruženost ova dva poremećaja.

U ovom radu prikazana su tri bolesnika koja su imala manifestnu srčanu insuficijenciju, sa manje ili više ispoljenim znacima srčane bolesti, koji su zbog ispoljenih poremećaja gasne razmene u plućima bili upućeni i lečeni u pulmološkoj ustanovi. Date su i osnovne smernice za razlikovanje ove dve vrste insuficijencije, sa posebnim osvrtom na značaj analiza respiratornih gasova u arterijskoj krvi.

Ključne reci: plućna insuficijencija, srčana insuficijencija.

SUMMARY

Differentiating pulmonary from cardiac insufficiency is not always easy, even when pathophysiological changes and clinical symptoms of the pulmonary illnesses, which provoked them, are well known and all available diagnostic methods are implemented. Sometimes a differential diagnosis can be made only on the basis of hemodynamic and ventilatory examinations. In every day practice, differential diagnosis between pulmonary and cardiac insufficiency is based on clinical findings, diagnostic tests (X-ray, ECG, echosonography, pulmonary function test) and mandatory arterial blood gas analysis. Despite carrying out all the mentioned procedures, it happens that patients with cardiac insufficiency are admitted to pulmonary clinics. It is not rare for these two conditions to occur simultaneously.

In this paper we present 3 patients who manifested cardiac insufficiency with less or more prominent symptoms of cardiac disease. Since the patients exhibited pulmonary gas exchange abnormalities, they were admitted to and treated at

pulmonary clinics. Basic instructions are given for differentiating between these two types of insufficiencies. Particular attention is paid to the significance of arterial respiratory blood gas analysis.

Key words: cardiac failure, pulmonary insufficiency

* Dr Vesna Stanković, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu UKC, Beograd

Bolesnici sa insuficijencijom levog srca često se prihvataju u pulmološkim ustanovama, pod sumnjom da se radi o plućnoj insuficijenciji. Razlozi su brojni: neprepoznavanje pravog uzroka teškog kliničkog stanja bolesnika, nedovoljno ispoljena klinička slika bolesti, nemogućnost otkrivanja bolesti srca rutinskim dijagnostičkim postupcima, a ponekad i nedovoljno iskustvo lekara koji prihvata ove bolesnike.

Poseban problem predstavljaju opstrukcijske bolesti pluća udružene sa zastojnim promenama u plućima usled slabosti levog srca, što otežava brzo otkrivanje plućnog edema i adekvatan terapijski pristup. U takvim stanjima često se uzrok poremećaja gasne razmene u plućima otkriva tek posle primene dijagnostičkih postupaka i terapijskih mera.

Cilj ovog rada je da se prikazom tri bolesnika s edemom pluća usled insuficijencije levog srca, kliničkom slikom i dijagnozom respiracijske insuficijencije ukaže na dijagnostičke teškoće, kao i na mogućnosti razlikovanja primarno plućne od primarno srčano uzrokovanih poremećaja gasne razmene u plućima.

Prikaz bolesnika

I — Bolesnica B. A., stara 62 godine, domaćica, primljena je u bolnicu kao hitan slučaj zbog izrazitog gušenja nastalog posle lakšeg fizičkog naprezanja i malakalosti. Reč je o dugogodišnjem umerenom pušaču cigareta, s disajnim tegobama koje traju 15 godina. Poslednjih godinu dana sve slabije podnosi fizički napor. Pogoršanje tegoba je nastupilo 10 dana pre prijema, praćeno pojačanim gušenjem tokom noći, kada je bila prisiljena da sedi u postelji.

Pri prijemu u bolnicu bolesnica je tahipnoična, ortopnoična, cijanotična. Fizikalni nalaz na plućima: oblubljen disajni šum, produžen ekspirijum; na srcu: tahikardija (F-100/min.), mukli tonovi, TA 180/100 mmHg; jetra se palpirala na rebarnom luku; na udovima: laka prebijalna edemi; u arterijskoj krvi: teška hipoksemija s hiperkapnijom (tabela 1); elektrokardiografski: sinusni ritam, levogram, multifokalne atrijske ekstrasistole, retke ventriku-

lame ekstrasistole, qR u aVL i nizak R od V-1 do V3 bez promena u segmentu ST i T-talasu; rendgenogram grudnog koša pokazao je uvećanu srčanu senku s obostrano bazalno smanjenom transparentijom plućnih polja.

Tabela 1

Rezultati testova plućne funkcije

	I	II	III
PaO ₂ (kPa)	4,8	8,1	10,02
SaO ₂	0,55	0,91	0,95
PaCO ₂ (kPa)	7,82	5,93	4,61
pH	7,18	7,42	7,42
VC (%)	76		
FEV ₁ (%)	49		
FEV ₁ /VC (%)	50		
PEF (%)	44		
FEF ₅₀ (%)	10		
FEF ₂₅ (%)	15		

LEGENDA: I — pri prijemu u bolnicu, II — trećeg dana lečenja u bolnici, III — pri otpustu iz bolnice. PaO₂ — parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi, PaCCH — parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi, SaO₂ — saturacija hemoglobina kiseonikom, VC — vitalni kapacitet, FEV₁ — forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi, PEF — vršni ekspirijumski protok, FEF₅₀ — forsirani ekspirijumski protok pri 50% vitalnog kapaciteta, FEF₂₅ — forsirani ekspirijumski protok pri 25% vitalnog kapaciteta.

Primenjena je oksigenoterapija, teofilinski preparati, kardiotonici i diuretici lekovi i antihipertenzivna sredstva.

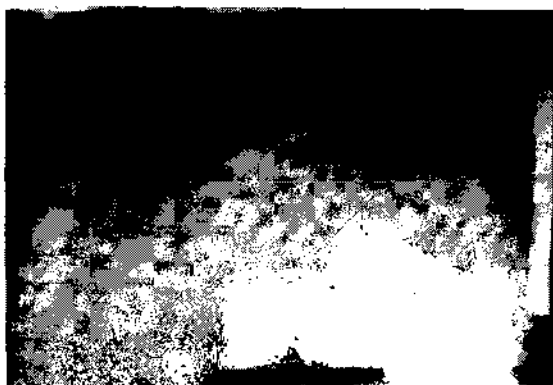
Nastupilo je brzo kliničko poboljšanje i normalni nivo respiracijskih gasova u arterijskoj krvi u toku tri dana lečenja. Rendgenske promene u plućima su se povukle, srčana senka se smanjila.

Zaključeno je da je kod bolesnice reč o dekompenzaciji hronične hipertenzivne kardiomiopatije s pridruženom opstrukcijskom bolešću pluća.

II — Bolesnica T. R., stara 51 godinu, do-
maćica, primljena je u bolnicu posle pregleda
u kardiološkoj ambulanti zbog teške arterijske
hipoksemije s hipokapnijom i rendgenskim na-
lazom difuznih mrljastih senki u plućima, pod
sumnjom na respiracioni ddstres sindrom od-
raslih (ARDS).

Prema anamnestičkim podacima, bolesnica
10 godina ima arterijsku hipertenziju, posled-
nje 4 godine javlja se povremeno otežano disa-
nje sa sviranjem u grudima, što je lečeno kao
bronhitis. Pogoršanje stanja nastupilo je neko-
lika dana uoči prijema, s progresivnom dispne-
jom i ortopnejom. Javilo se i iskašljavanje pe-
nušavog sadržaja.

Fizički nalaz: bolesnica je gojazna, taht
pnoična, ortopnoična, s vidljivim mišićnim na-
porom pri disanju. Nad donjim polovinama
plućnih polja čuju se inspirijumski pukoti; na
srcu: taMfcardija (F-120/min.), bez drugog nala-
za koji bi ukazivao na organsku bolest srca;
edektrokardiografski: sinusni ritam, levogram,
nešto širi i dvogrb talas P, bez promena na
segmentu ST i T-talasu; na rendgenogramu
grudnog koša normalna srčana senka s konflu-
entnim mrljastim infiltratima u plućima, obo-
strano (slika 1). Rezultati ispitivanja plućne
funkcije pokazani su u tabeli 2.



Slika 1/a

Pod oksigenoterapijom, kardiotoničnim i
diuretskim letovima došlo je do brzog klinič-
kog oporavka, uspostavljanja normalne konc-
centracije respiracijskih gasova u arterijskoj krvi,
kao i povlačenje rendgenoloških promena u
plućima.

Ehokardiografskim pregledom je dijagno-
stikovana miksoma u levoj pretkomori, dimenzi-
ja 2,5x2,6 cm., vezan peteljkom za interatri-
jumski septum ispod fose ovalis; nisu nađene

morfološke promene na mitralnom zalisku;
protok krvi kroz mitrakio ušće je **normalan**;
leva pretkomora je lako uvećana, a leva komo-
ra normalne veličine i debljine zidova.

Bolesnica je prevedena u Institut za kar-
diovascularne bolesti, gde je uspešno operisa-
na.

Prema tome, miksom leve pretkomore kod
ove bolesnice je bio uzrok akutnog plućnog
edema. Može se pretpostaviti da su d ranije te-
gobe bolesnice, tumačene kao pogoršanje hro-
ničnog bronhitisa, bile epizode staze u plući-
ma izazvane miksomom u levoj pretkomori.

Tabela 2

Rezultati testova plućne funkcije

	I	II	III
PaO ₂ (kPa)	4,3	10,64	11,61
SaO ₂	0,64	0,95	0,96
PaCO ₂ (kPa)	3,59	4,77	438
pH	7,43	7,39	7,39
VC (%)	82		
FEV ₁ (%)	88		
FEV ₁ /VC (%)	82		
PEF (%)	100		
FEF ₅₀ (%)	88		
FEF ₂₅ (%)	89		

Viideti legendu u tabeli 1.



Slika 1/b

III — Bolesnica B. Lj., stara 60 godina do-
maćica, primljena je u Institut za plućne bole-
sti u veoma teškom stanju, bez svesti, s teškim
poremećajem nivoa gasova u arterijskoj krvi.
Prema heteroanamnestičkim podacima, bolesni-
ca se nekoliko godina »leci od srca«, bez bližih
podataka o vrsti bolesti srca. Sadašnje pogor-
šanje nastupilo je posle »prehlade«, od kada je
počela brzo da se zamara i morala je da leži u
postelji s podignutim uzglavljem. Na dan pri-
jema u bolnicu javilo se izrazito gušenje, s
»krkljanjem« u grudima, pomodrelošću i gubit-
kom svesti. Fizički nalaz pri prijemu: na plući-
ma »pljusak« inspirijumskih pukota; na srcu:
tahikardija (F 150/min./TA 150/100 mmHg; je-
tra nije uvećana; nije bilo edema na potkole-
nicama; na radiografiji pluća: obostrano u do-
njim plućnim poljima, više desno, mrljaste
konfluentne senke, srčana senka proširena u
celini; elektrokardiogram: paroksizmalna sup-
raventrikularna tahikardija s blokom leve gra-
ne Hisovog snopa.

Posle konverzije u sinusni ritam, prime-
nom kardiotoničnih lekova, čuo se galopski ri-
tam.

Oksigenoterapijom, kardiotoničnim i dhi-
mtskirn lekovima, dolazi do znatnog kliničkog
poboljšanja, već u toku prvog dana lečenja,
kao i do potpune normalne koncentracije res-
piracijskih gasova u arterijskoj krvi. Rendge-
nološke promene u plućima su se povukle, zao-
stala je samo malo proširena senka srca.

Rezultati plućne funkcije prikazani su u
tabeli 3.

Tabela 3

Rezultati testova plućne funkcije

	I	II	III	IV
PaOr (kPa)	5,9		10,1	
SaOs	0,59		0,95	
PaCO _r (kPa)	ПД		4,69	
PH	7,07		7,42	
VC (%)			107	
FEV _i (%)			94	93
FEV _i /VC (%)			68	69
PEF C/o			82	100
FEF _{so} (%)			44	57
FEF _{as} (o/o)			37	56

Vide ti legendu u tabeli 1. IV — Rezultati testova plućne funkcije pri kontrolnom pregledu mesec dana posle lečenja.

Ehokardiografski pregled je pokazao znake dilatacione kardiomiopatije, s uvećanom dimen-
zijom leve komore, koja je u celini hipokontrak-
tilna. Intraventrikularni septum je fibrozirau
i kreće se kao u bloku leve grane. U levoj pret-
komori, koja je graničnih dimenzija, zabeležena
je relativna mitralna regurgitacija (+2).

Kod ove bolesnice je akutna srčana insufi-
cijencija verovatno uzrokovana pojavom parok-
sizmalne tahikardije, uz dilatacionu kardiomio-
patiju.

Diskusija

Insuficijencija levog srca kao uzrok akutne
respiracijske insuficijencije predstavlja pone-
kad dijagnostički problem: može biti neprepoz-
nata ili zamenjena nekim od plućnih opstruk-
cijskih sindroma.

U prvom stadijumu kardijalnog edema plu-
ća (I II), i pored povećanog prelaska tečnosti
u intersticijski prostor, zapremina intersti-
cijumske tečnosti ostaje nepromenjena zbog
nadražaja receptora J i pojačanog rada limfne
»pumpe«. Bolesnik ima dispneju.

U drugom stadijumu, nakupljanje tečnosti
u intersticijskom prostoru veće je od kapaciteta limfne
»pumpe«, te se tečnost sakuplja u okolini arte-
riola, bronhiola i venula. Nastaje poremećaj
odnosa ventilacija: perfuzija, javlja se hipok-
semija i bronhokonstrikcija s vizingom. Rend-
genski se vide »zamazgleni« hilusi, proširena
senka srca i zadebljana septa plućnog tkiva
(Kerlejeve linije) "kao znak intersticijskog
edema.

U trećem stadijumu nastaje »plavljenje« al-
veola tkivnom tečnošću. Disajni putevi se po-
stepeno pune sukrvičavom penom. Fizikalnim
pregledom nad plućima se otkriva »pljusak«
kasno inspirijumskih pukota. Zbog očuvane
perfuzije prepunjenih alveola, nastaje desno-le-
vi intrapulmonalni šant, sa znatnom hipoksemi-
jom i hipokapnijom. Bolesnik je u teškom sta-
nju, ortopnoičan, cijanotčan, krkljanje u gru-
dima može biti čujno na daljinu. U ekstremno
teškim stanjima može nastati i hiperkapnija s
akutnom respiracijskom acidozom. Rendgenski
se vide konfluentni mrljasti infiltrati u pluć-
nim poljima.

Simptomi i znaci popuštanja levog srca,
dispneja i ortopneja, mogu biti zamenjeni slič-
nim ili istim simptomima i znacima čiji je uz-
rok opstruktivna bolest pluća. Razlikovanje
ova dva stanja zavisi od anamnestičkih poda-
taka, kliničkog nalaza i niza rutinskih specifič-
nih dijagnostičkih postupaka.

	Opstrukijska bolest pluća	Bolest levog srca
Anamnestički podaci	Hroničan kašalj, iskašljavanje, gušenje, pogoršanje u fazama bronhopulmonalnih infekcija.	Brzo zamaranje i gušenje samo pri fizičkom naporu, podaci o prethodnom infarktu miokarda, visokom arterijskom pritisku, srčanoj manji, poremećajima ritma rada srca.
Klinički nalaz	Piskavo i/ili strugavo zviždanje, cijanoza centralnog tipa, znaci insuficijencije desnog srca.	U edemu pluća cijanoza pretežno perifernog tipa, znaci primarne bolesti srca, ritam galopa, nad plućima masa kasno inspirijumskih pukota.
Radiološki nalaz	Smanjena periferna vaskularna mreža u plućima, bule, karakteristične svetline kod bronhiektazija, sekvele ranijeg specifičnog procesa, senka srca mala i karakteristično izmenjena, kao kod plućnog srca.	Proširena senka srca, naznačen luk leve komore, »zamađljeni hilusi«, Kerlejeve linije, sliveni infiltrati usled izliva tečnosti u alveolama.
Elektrokardiogram	Neizmenjen, ili desna električna osovina srca, indirektni ili direktni znaci hipertrofije desne komore.	Ponekad normalan. Znaci opterećenja ili hipertrofije leve komore, infarktne ožiljci, aritmije, blokovi.
Testovi pućne funkcije	Uvek patološki rezultati. Najčešće opstrakcdjski poremećaji ventilacije pluća s parcijalnom ili globalnom respiracijskom insuficijencijom.	Najčešće normalni rezultati III respiracijski poremećaji ventilacije pluća, parcijalna respiracijska insuficijencija, ali u terminalnom stanju moguća globalna.

Specifične dijagnostičke metode, kao što su ehokardiografija, radionuklidna ventrikulografija i kontrastna ventrikulografija, pouzdane su u otkrivanju funkcionalnih i morfoloških pramena na srcu i stoga su od velikog značaja za postavljanje tačne dijagnoze bolesti.

Pravovremeno prepoznavanje i razlikovanje ovih stanja, kao i terapijski pristup, prema tome zavise od anamnestičkih podataka, kliničkog, rendgenološkog i elektrokardiografskog nalaza, testova plućne funkcije, kao i dopunskih dijagnostičkih postupaka (ehokardiografija i dr.).

Brzo uspostavljanje normalne gasne razmene u plućima, već u toku prvih nekoliko sati ili dana, pramenom lekova koji popravljaju funkciju srca, uz normalne ili u manjem stepenu izmenjene rezultate testova plućne funkcije, ukazuju da je reč o bolesti i srca, odnosno insuficijenciji srca pod vidom plućne insuficijencije.

Zaključak

Izuzetno je važno istaći da u svakodnevnom praktičnom radu nije lako klinički razlikovati lakše poremećaje, odnosno lakše oblike (početni stadijum) srčane od respiratorne insuficijencije. Ako mogućnosti dozvoljavaju, a obično to nije slučaj, tada treba primeniti specijalizovane metode za dijagnostiku hemodinamsko-ventilacionih poremećaja, čime se bave posebne laboratorije ili timovi stručnjaka. Kod jasno ispoljenih poremećaja jednog ili drugog sistema obično se, nakon preduzetih uobičajenih

nih dijagnostičkih postupaka, može postaviti diferencijalna dijagnostika i preduzeti adekvatno lečenje. Od velikog je značaja kliničko stanje bolesnika nakon preduzetih terapijskih mera, što u nejasnim slučajevima može biti pokazatelj vrste poremećaja. U teškim kliničkim oblicima srčane insuficijencije (edem pluća) dolazi do poremećaja respiratornih gasova u arterijskoj krvi i tada je neophodno poznavati osnove patofizioloških poremećaja razmene gasova u plućima. Obično je teška klinička slika bolesti s lakom hipoksemijom i bipokapnijom znak srčane insuficijencije, dok se kod bolesnika sa respiratornom insuficijencijom manifestuje teška hipoksemija s hiperkapnijom (3, 4). Razvoj hiperkapnije i teške hipoksemije kod srčane insuficijencije obično ukazuje na pridruženu plućnu bolest.

LITERATURA

1. Ingram HR, Braunwald E. Pulmonary edema: cardiogenic and noncardiogenic. In: Braunwald (edt.). Heart Disease. Saunders, Philadelphia 1988; 553—5.
2. Fishman AP. Pulmonary edema. In: Fishman AP. (edt.). Pulmonary Diseases and Disorders, Me Graw-Hill, New York 1980; 747—9.
3. Turino GM. The Lung and Heart Disease. In: Murray JF, Nadel JA. (eds.). Textbook of Respiratory Medicine. Saunders, Philadelphia-London-Torino 1988; 1983—93.
4. Johanson WG. General principles and initial approach, sec. r. respiratory failure. In: Murray JF, Nadel JA. (eds.). Textbook of Respiratory Medicine, Saunders, Philadelphia-London-Torino 1988; 1973—6.

Rad je primljen: 12. 12. 1994. god.

HIDATIDNA BOLEST PLUĆA

HYDATID LUNG DISEASE

Svetlana Jovanović*, Sava Milivojević, Srđa Trifković

SAŽETAK

Kompleksnost hidatidne patologije je ozbiljan problem. Hidatidna bolest nije samo bolest zahvaćenog organa, već bolest čije reperkusije vrlo često daju polior-ganski karakter u kliničkom, morfološkom i terapeutskom smislu. Hidatidoza u praksi predstavlja problem zbog još uvek velikog broja zaraženih pasa, nedovoljnog broja higijenski uređenih klanica, zbog klanja stoke bez kontrole veterinarskih organa, neznanja i nedovoljne prosvećenosti, kao i zbog nedovoljnog sprovođenja profilaktičkih mera. Uvođenjem savremenih elektronskih dijagnostičkih metoda (scintigrafija, UZ i CT), obogaćene su dosadašnje dijagnostičke metode u pogledu: identifikacije ove bolesti, broja cista, lokalizacije, nastalih komplikacija i operativnog pristupa. Primenjuju se mnogobrojne operativne metode čiji je cilj odstranje-nje parazita, koje bi dovelo do anatomo-fiziološke restitucije obolelog organa.

Ključne reči: hidatidna bolest, pas

SUMMARY

Hydatid disease is a parasite disease almost eradicated in our country. It is not only the disease of an affected organ but the one which very often consequently affects other organs as well, thus attaining a polyorganic character in clinical, morphological and therapeutic sense. Due to a great number of infected dogs still existing, lack of hygienic slaughterhouses, slaughtering the live-stock without veterinary control, ignorance, lack of education and insufficient application of profilactic measures, this disease represents an outstanding problem. In respect of identification of this disease, the number of cysts, location, complications arising and surgical approach, diagnostic methods have been considerably enriched by introducing electronic diagnostic methods (Scintigraphy, US and CT). Numerous surgical methods aimed at removal of the parasite, elimination of irreversible sequelae and achievement of anatomo-physiological restitution of the affected organ are applied.

Key words: hydatid disease, dog.

* Pr. med. Svetlana Jovanović, lekar na specijalizaciji iz pneumoftizilogije. Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Istorijat

— Otkriće uzročnika hidatidne bolesti

Prve podatke o velikim »vodenastim« cista-ma jetre i pluća u ljudi nalazimo u spisima Hipokrata, Areteja i Galena. »Vodenasti« mehu-ri kod žrtvovanih životinja spominju se još u

Talmudu. Ipak, ova od davnina zapažena bo-lest, predstavljala je zagonetku sve do polovine

XIX veka -

Ideja da su »vodenaste«, hidatidne ciste (grčki: hidatos = vodeni mehur) animalnog po-rekla pripada Rediju, koji je objavljuje 1684. god., otkrivajući čitav niz novih helminata u domaćih i divljih životinja. Helmintolog Gece

(Goeze) je dokazao 1781. god. parazitarnu prirodu »vodenastih« cista kod životinja, posmatrajući njihov sadržaj pod mikroskopom i uočavajući glave tenija (skolekse).

Pod uticajem mikroskopske slike evaginiranih skoleksa, Rudolf i (Rudolphi) je 1801. god. dao naziv vodenastim cistama »ehinokokus«, sjedinjujući dve grčke reci: ehinos (jež) i kokus (bobica). Godine 1805., on je zajedno sa Gece-om pronašao skolekse u hidatidnim cistama čoveka, čime je postavljen temelj pretpostavke o istovetnoj prirodi bolesti u životinja i ljudi.

Godine 1852., fon Zibolt (von Siebold) je, braneći pse ehinokoknim cistama ovaca i goveda, dokazao da mesožderi iz roda kanida, progutavši skolekse, u vijugama tankog creva dobijaju zrele tenije, koje je nazvao *Taenia echinococcus*. Tri godine kasnije, Haubner (Haubner) je dao ovcama jajašca ehinokoknih tenija 1 nakon dvadesetak dana našao hidatidne ciste u jetrama istih životinja. Ovim eksperimentom je dokazan tzv. veliki evolutivni ciklus parazita.

Aleksinski je 1897. godine eksperimentalno utvrdio razvoj sekundarne hidatidne bolesti, tj. da se iz elemenata same ciste, kao i skoleksa, mogu razviti kod istog domaćina nove hidatide, čime je dokazan tzv. mali evolutivni ciklus ehinokoka.

Prvi podatak o multilokularnoj hidatidozi se javlja u medicinskoj literaturi 1721. godine, kada je Rois (Ruysch) opisao autopsijski nalaz jetre, ispunjene mnogobrojnim cistama želatinoznog sadržaja. U eri otkrića prirode bolesti cističnog ehinokoka, mislilo se da se kod alveolarne hidatidoze radi o karcinomu jetre, jer ova forma oboljenja ne sadrži u cistama skolekse, njihov sadržaj je sterilan, a prisutna je i obimna nekroza parenhima. Lojckart je 1863. godine dokazao da je oboljenje uzrokovano pantljičarom ehinokokusa, koja je zbog izgleda larvalnog oblika u čoveka, dobila ime *Echinococcus multilocularis*. Nakon ovog otkrića, čitav vek su se vodile rasprave o tome da li pronađena tenija predstavlja mutant granuloznog specijesa, ili je posebna vrsta. Međutim, Modino je 1876. godine dokazao da je *E. multilocularis* posebna pantljičara.

Razvitak dijagnostičkih metoda

Uporedo sa otkrivanjem prirodnog ciklusa parazita i patomorfoloških pramena koje on izaziva u obolelim organima, nekolicina istraživača je krajem prošlog i početkom ovog veka tragala za mogućnošću postavljanja dijagnoze bolesti u čoveka.

Godine 1887. Debov (Debove) je zapazio urtikarnu reakciju na mestu ubrizgavanja hidatidnog sadržaja. Na osnovu ove činjenice i klinički dobro poznate pojave da prosuti sadržaj hidatidne ciste u peritonealnu šupljinu može da izazove žestoku, ponekad i smrtonosnu alergijsku reakciju, Trojze (Troisier), Boldin i Laroš (Laroshe) su ubrizgali u kožu malu količinu hidatidne tečnosti i izazvali reakciju kod bolesnika koji imaju cistu.

Ipak, ostaje zabeleženo ime Tomasa Kazonija (Casoni) koji je usavršio metod intrakutane ehinantigenske reakcije i uveo je u kliničku praksu 1912. godine. Ivo Botteri je 1924. godine dao klinički doprinos ovom ranije široko upotrebljavanom testu, deleći reakcije na tri faze. Slično intradermalnom, Ponta (Pontan) 1920. godine uvodi subkutani ehinantigenski test i sa većom sigurnošću dokazuje prisustvo hidatidnih cista.

Gedini (Ghedini) i Vajnberg (Weinberg), od 1906. do 1908. godine, uz pomoć komplementa i hemolitičkog sistema utemeljili su u dijagnostici hidatidoze reakciju vezivanja komplementa.

Zbog značajnog broja lažno pozitivnih i kontradiktornih rezultata, kao i nemogućnosti praćenja postoperativnog toka usled produžene ehinantigenske senzibilizacije kutanim probama, u drugoj polovini XX veka se razvijaju specifičnije i osjetljivije imunološke metode za otkrivanje i praćenje hidatidne bolesti.

Napredak alergologije i laboratorijske tehnike šesdesetih godina omogućava metodu imunoelektroforeze, pomoću koje je otkriven tj. izolovan »antigen 5«, specifičan za humanu hidatidozu, kao i »antigen B« (1971. godine).

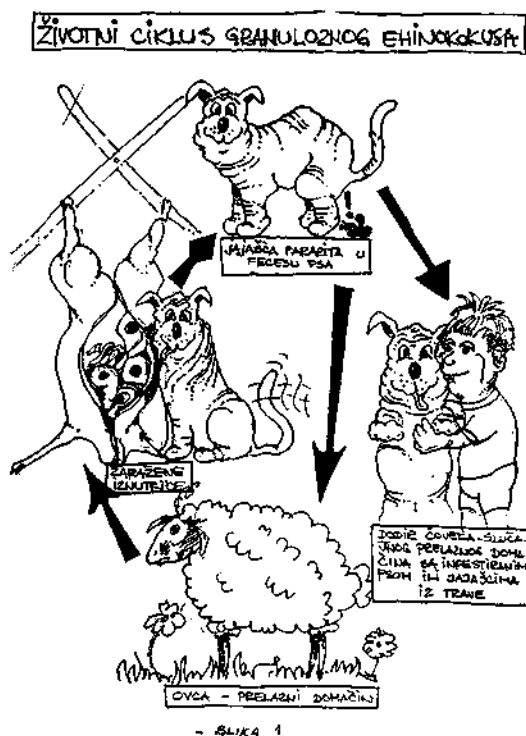
Poslednjih godina, u upotrebi su test indirektnih hemaglutinacije, indirektna imunofluoresencija, analiza specifičnih Ig, flokulacijska reakcija bentonita i Latexa.

I pored velikih dostignuća u imunološkoj dijagnostici humane hidatidoze, u kliničkoj praksi se ne mogu zaobići otkrića neinvazivnih morfoloških dijagnostičkih metoda: ultrazvuka i kompjuterizovane tomografije.

Etiopatogeneza i evolucija hidatidne bolesti

Hidatidoza je široko rasprostranjena parazitarna zoonoza uzrokovana ehinokoknim pantljičarima u kojoj čovek predstavlja prelaznog domaćina i u njemu se razvija larvalna forma parazita, dok su životinje i glavni prelazni domaćini.

Prirodno boravište uzročnika hidatidoze je tanko crevo karnivora (definitivni, glavni domaćin), u čijem lumenu hermafroditna pantljičara stvara jajašca (slika 1). Nakon sazrevanja



Slika 1

i izbacivanja, ova jajašca, noseći embrionalne zametke, doprevaju u digestivni trakt određenih biljojeda (uobičajeni prelazni domaćin), ili čoveka (slučajni prelazni domaćin), gde se opna rastopi, a oslobođeni embrion uđe u zid tankog creva. Zreli zametak portalnim krvotokom stigne u jetru, gde se razvija larvalni (cistični III alveolarni) oblik parazita, koji se kod čoveka manifestuje kao bolest. Poneki embrion prođe kroz kapilarnu barijeru jetre i dospe u pluća, gde se, kao i u jetri, razvija u hidatidnu cistu. Prolaskom kroz zid želuca i duodenuma, embrioni mogu i limfnim sistemom, preko ductus thoracicus, dospeti u pluća, čime se zaobilazi jetra i to objašnjava hidatidozu u slučajevima kada jetra nije zahvaćena bolešću.

Ovakav ciklus, u kome parazit za svoj razvoj treba dva domaćina (glavnog i prelaznog), naziva se veliki ili seksualni evolutivni ciklus, a patološko stanje u kome se larvalna forma

razvija iz embriona pantljičare je primarna hidatidoza.

Osim ovog redovnog, uobičajenog ciklusa, postoji i mali, aseksualni evolutivni ciklus, kada se ciste razvijaju iz samih elemenata larvalne forme: germinativne membrane, skoleksa ili cista mladica. Ovakvo patološko stanje se naziva sekundarna hidatidoza.

U epidemiološkom smislu, za evolutivni ciklus granuloznog ehinokoka značajni su kanidi (naročito psi), u čijem tankom crevu može biti na stotine hiljada zrelih tenija koje svakodnevno izbacuju milione jajašaca. U slučaju alveolarnog ehinokokusa, epidemiološki važan domaćin su lisice.

U crevima čoveka nikada se ne nalazi adulta forma pantljičare, a pošto protoskoleksi iz cista ne doprevaju u digestivni trakt glavnog domaćina, humana hidatidoza nema ulogu u širenju zoonoze, već se smatra kao kraj epidemiološkog lanca (sem u izuzetnim slučajevima kanibalizma i leševa na ratištu i u elementarnim nepogodama).

Uobičajeni prelazni (intermedijarni) domaćini za cistični ehinokok su biljojedi iz grupe preživara (najčešće ovce i goveda), zbog čega se ova zoonoza sreće u stočarskim krajevima sa nerazvijenim veterinarskim nadzorom i niskom zdravstvenom kulturom.

Alveolarni ehinokok ima za uobičajene, prelazne domaćine rodentide (najčešće miševe), kao i primata. Smatra se da u epidemiologiji ove parazitoze najznačajniju ulogu imaju glavni domaćini, lisice i neke divlje mačke, posebno kontakti u obradi koža ovih životinja.

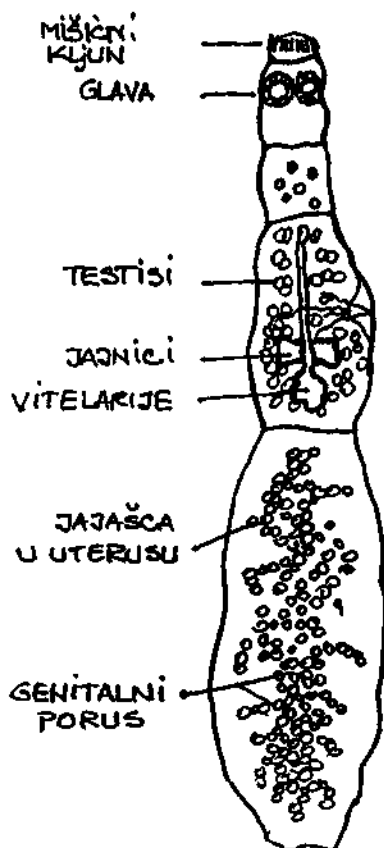
Morfologija odraslog parazita

U klasi Cestoda, Platyhelminthes, postoje tri vrste ehinokoknih pantljičara koje mogu u čoveka izazvati bolesti razvitkom svojih larvalnih oblika. To su:

- Echinococcus granulosus
- Echinococcus multilocularis
- Echinococcus oligarthrus

Echinococcus granulosus je mala pantljičara koji se sastoji iz četiri (pet) segmenata u ukupnoj dužini od 3 do 6 mm. Glava tenije (scolex) ima na vrhu mali mišićni kljun (rostelum) iza koga se nalaze dva venca kukica kao i četiri sisaljke. Prvi članak (proglotis) iza glave je najmanji i najuži, te predstavlja vrat tenije. Slede dva do tri segmenta pre poslednjeg, koji je najveći, u kome se hermafroditnom oplod-

njom razvija četiri stotine, pa čak i hiljadu jajašaca (embriofores) veličine nekoliko desetina mikrona (slika 2).



SLIKA 2

Slika 2

Životni vek pantljičare je dve godine. Za svo vreme polne zrelosti u zadnjoj progлотidi sazrevaju jajašca, koja se aktivnim kretanjama ovog članka izbacuju napolje. Na kraju sazrevanja i sama zadnja progлотida se odcepi od parazita i delom pasivno, a delom aktivnim kretanjama prolazi kroz creva kanida. U predelu anusa ove aktivne kretanje izazivaju svrab, što životinju (najčešće pas) primorava na češanje njuškom ili jezikom, šireći embriofores i na ove regije tela. U crevu definitivnih domaćina može biti na stotine hiljada tenija, sa milionskom produkcijom embriofores svakodnevno.

Jajašca granuloznog ehinokokusa su vrlo otporna u prirodi. Dobro podnose temperaturu od -1°C do $+42^{\circ}\text{C}$, čime se objašnjava široka rasprostranjenost ove pantljičare u zemljama umerenog pojasa severa i južne polulopte. En-

demska područja u svetu su Južna Amerika, jug Afrike, Australija, Novi Zeland, Mediteran, Hercegovina, Dalmacija i Crna Gora.

Patofiziologija hidatidoze

Nakon unošenja embriofores u tanko crevo intermedijarnog domaćina, alkalni duodenalni sok rastapa opnu jajašaca, a oslobođeni embrioni svojim kukicama aktivno probijaju epitel sluznice i dospeva u submukoznu kapilarnu mrežu. U kapilarima gubi kukice i pasivno nošen krvnom strujom dospeva u parenhimatozne organe, gde će se desiti implantacija embriona. Nakon sedam dana, na mestu implantacije se formira kuglasta formacija, a nakon petnaest dana u sredini kugle se pojavljuje tečnost, čime je stvorena mikroskopska hidatida.

Najčešće krvotokom vene porte dospeva u jetru, u čijim kapilarima se većina zadržava. Poneki embrion prođe kroz kapilarnu barijeru jetre i dospe u pluća, gde se takođe razvija u cistu. Prolaskom kroz zid želuca i duodenuma, embrioni mogu i limfnim sistemom preko ductus thoracicus, dospeti u pluća u slučajevima kada jetra nije zahvaćena bolešću. Ako postoje srčane anomalije i šantovi na velikim krvnim sudovima, embrion može da pređe iz jetrenog krvotoka direktno u veliki krvotok.

Hidatidna cista je elastičan mehur bisernosive boje, ispunjen bezbojnom tečnošću u kojoj se nalaze ciste kćeri. Spoljašnja, hitinska membrana ili kutikula, uglavnom mehanički štiti cistu spolja, dok unutrašnji, germinativni sloj opne stvara skolekse i hidatidnu tečnost.

Rastom, hidatidna cista pluća dospeva do pleure, a pritiskom izaziva atelektazu okolnog plućnog parenhima, obrazujući tako vlaknasti sloj koji se naziva »adventicija« ili »pericista«.

Cista u plućima raste u proseku oko 2 do 3 cm (čak i do 6 cm) u prečniku godišnje i ukoliko se ne otkrije rentgenografijom, asimptomatski može dostići velike dimenzije. Rast ciste zavisi od anatomske građe organa u kome se nalazi, vitalnosti parazita, lokalizacije i broja cista.

Klinička slika

Na osnovu evolucije, hidatidoze pluća tj. ehinokokne ciste pluća mogu se podeliti u dve grupe:

- I nekomplikovane hidatidne ciste
- II komplikovane hidatidne ciste

Glavna osobina nekotrd kovanih cista je njena latentnost. Po pravilu se hidatidna cista otkriva slučajno radiografski. Bolest je uglavnom asimptomatska, mada se poneki bolesnik žali na bol u grudima i kašalj. Moguće su i hemoptizije. Na radiogramu grudnog koša se uočava okrugla, ovalna ili homogena senka nepravilnog oblika, jasno ograničena od okoline, dok je plućni parenhim bez patoloških promena. U hilusu ne postoje uvećane limfne žlezde. Velika hidatidna cista u donjem režnju može dati sliku pleuralnog izliva. Profilna radiografija i tomografija su neophodne radi određivanja tačne lokalizacije. U diferencijaciji promena u donjim partijama pluća i u subfreničnom prostoru potrebno je učiniti i dijagnostički pneumoperitoneum. Bronhoskopija spada u rutinsku dijagnostičku metodu, s tim da ukoliko se postavi sumnja na postojanje hidatidne ciste, treba voditi računa da ne dođe do perforacije.

Od savremenih elektronskih dijagnostičkih metoda, koriste se UZ i scintigrafija jetre, scintigrafija pluća i CT.

Od imunobioloških reakcija se koriste: intrakutana reakcija Botteri-Casoni, fiksacija komplementa Weinberg, test imunofluorescence. Ipak, njihov značaj u dijagnostici hidatidne bolesti pluća nije velik, jer je rentgenski nalaz toliko izrazit da nijedan biološki test ne može bitno uticati na indicaciju za hirurški tretman.

Diferencijabilno-dijagnostički u obzir dolaze: benigni i maligni tumori pluća, medijastinuma i torakalnog zida, tuberkulomi, aspergilonii, hronična pneumonija, bronhogene ciste, diafragmalne hernije.

Evolucija hidatidne ciste može biti komplikovana rupturom u bronh, pleura, perikard ili krvni sud, kada se govori o komplikovanim ili perforiranim hidatidnim cistama pluća.

Perforacija u bronh se manifestuje pojavom napornog kašlja, osećaja bola i gušenja. Ponekad je perforacija praćena hemoptojom, a vrlo retko anafilaksom u vidu eritema, povraćanja, uznemirenosti i nesvesti. Alergijske komplikacije kod granuloznog ehinokoka se kreću od najblažih urtikarnih pojava na koži, pa do anafilaktičnih reakcija koje dovode do smrti bolesnika.

Obzirom da se imuni odgovor čoveka na ehinantigene odvija po tipu reakcije preosetljivosti, ehinokokna anafilaksa klinički može da se manifestuje unutar nekoliko sekundi, najčešće u toku hirurške intervencije, kada dolazi do prosipanja hidatidne tečnosti. Prodor velike količine antigena u krvotok, rezultira vezivanjem sa homoototropnim antitelima uz membranu mastocita, što dovodi do oslobađanja

histamina i leukotrijena. Ovi hemijski medijatori prvenstveno deluju na pluća i krvne sudove stimulišući permeabilnost kapilara, sekreciju egzokrinih žlezda i kontrakciju glatkih bronha i bronhiola. Respiratornim traktom dominira bronhospazam, kožom generalizovana urtikarija, a u digestivnom traktu dolazi do hiperperistaltiteta i hipersekreocije.

Hidatidna cista se može komplikovati i infekcijom, tj. zagnojavanjem sadržaja ciste, koje je najčešće uzrokovano uzročnicima dospelim u nju hematogenim putem.

Patognomonični radiološki znaci omogućavaju dijagnostikovanje perforacije hidatidne ciste u bronh:

- Eskudero-Nemenov znak pokazuje promenu oblika ciste pri disanju.

- Polumesečasto rasvetljenje, je zbog ulaska vazduha kroz bronhijalnu fistulu znak peripneumociste.

Nalaz horizontalnog nivoa ukazuje na to da je po sredi perforacija čistine membrane sa delimičnim ispražnjenjem sadržaja. Iznad horizontalne linije nalazi se polumesečasto rasvetljavanje zbog ulaska vazduha. Nalaz na horizontalnoj liniji, koji odgovara zaostaloj tečnosti, izbočena membrana sa cistama i mehurima vazduha je Eskudero-Tobiasov znak, karakterističan za delimično ekspektorisanu hidatidnu cistu.

Kada se na zaostaloj tečnosti zadrži membrana, te površine ciste više nije ravna, to nazivamo znakom Kamalota ili znakom lokvanja (water lily sign). Ovaj znak razlikuje ovu senku od polumesečaste senke aspergiloma.

Nalaz horizontalnog nivoa u donjem segmentu, sa dva polumesečasta rasvetljenja iznad, znak je dvostruke arkade (Ivaniševićev znak), zbog prodora vazduha u pericistični i cistični prostor.

Cumb-ov znak predstavlja potpuno ispražnjenje oističnog sadržaja sa ostatkom oistične membrane u donjem delu perioiste.

Terapija

Svaka sumnja na hidatidnu cistu pluća opravdava indicaciju za hiruršku intervenciju, tim pre što se pre toga ne može uvek postaviti definitivna dijagnoza i otkloniti sumnja na maligno oboljenje. Svaka hidatidna cista može biti uzrok smrti nosioca ciste.

Hirurško lečenje hidatidoze pluća, u zavisnosti od operativno-tehničkih mogućnosti, prošlo je dug razvojni put, počev od marsupijalizacije (dobila ime po redu torbara Ordo marsupialia) do perioistektomije i resekcijih zahvata.

Od svake operacijske metode koja se koristi u tečenju plućne hidatidoze se uglavnom zahteva:

- kompletno odstranjenje parazita uz sprečavanje sekundarne hidatidoze
- postizanje definitivnog izlječenja s uspostavljanjem funkcije organa
- uklanjanje patoloških promena pluća i pleure uz maksimalnu štednju plućnog parenhima.

Hirurške metode koje se koriste u lečenju plućne hidatidoze se mogu podeliti u dve grupe:

- poštadne, ekonomične ili »konzervativne« metode koje se sastoje u ablaciji hidatidne oiste i peiciste (ili bez peiciste), sa očuvanim plućnim parenhimom
- radikalni ili resekcijski zahvati prilikom kojih se, osim hidatidne oiste i periciste, uklanja i deo plućnog parenhima.

Danas se, kada god je to moguće, u zavisnosti od lokalnog nalaza, preporučuju i izvode poštadne metode.

Cilj Mrurškog zahvata je da ukloni cistu sa sadržajem bez kontaminacije okolnog prostora.

Lečenje plućne hidatidoze još uvek spada u domen hirurške terapije, jer do sada nije pronađeno parazitocidno sredstvo koje bi bilo u stanju da prođe kroz hitinsku membranu i izazove smrt parazita, a da je pri tome neškodljivo za nosioca paracita*. S obzirom na prethodno navedeno, dakle da je hirurško lečenje plućne hidatidoze jedino uspešno, treba ga primeniti odmah nakon otkrivanja, u tzv. nekomplikovanim oblicima oboljenja.

Prevenција bolesti

Mere za efikasno suzbijanje endemijske hidatidoze moraju biti usredsređene na glavne učesnike. Bolestan čovek, uslovno govoreći, ni-

je izvor zaraze (sem u izuzetnim slučajevima kanibalizma), ali je ljudsko neznanje razlog da se životni ciklus parazita održava u domaćini životinjama.

Veterinarskom službom i zdravstvenim prosvetivanjem bi trebalo ostvariti sledeće:

- pronaći i izlečiti pse koji boluju od ehinokokne tendije
- obezbediti stručnu kontrolu u klanicama i mesarama
- prosvetivanjem i sanitarnom inspekcijom sprečiti da se prilikom klanja stoke u privatnim domaćinstvima bolesni organi daju psima
- u svim aktivnostima zdravstvenog prosvetivanja naglašavati važnost pranja ruku odmah posle direktnog kontakta sa psom.

LITERATURA

1. Dail DH, Hammar SP. »Pulmonary Pathology«, Springer-Verlag, New York-Berlin-Heidelberg, 1987; 345—346.
2. Ofher E. Metastatska ehinokokoza pluća. »Tuberkuloza« 1961; XIII:210.
3. Duić B. Torakama lokalizacija ehinokoka. »Plućne bolesti i tuberkuloza« 1969; XXI: 310.
4. Gibbon. Surgery of the chest. Saunders, New York 1976; chapter 19:527.
5. Petričević A. Ehmokokoza pluća. »Acta chirurgica Yugoslavica« 1989; vol. XXXVI suppl. 2.
6. Ljalji P, Kostić Lj. Medikamentozno i hirurško lečenje hidatidoze. »Acta chirurgica Yugoslavica« 1989; vol. XXXVI suppl. 2.
7. Malenić S. Plućna hidatidoza. Doktorska disertacija. Beograd 1978.
8. Milačić O. Ehmokokoza. »Acta chirurgica Yugoslavica« 1989; vol. XXXVI suppl. 2.

Rad je primljen: 9. 12. 1994. god.

*) Postoje pokušaji tečenja Mebendazolom i Albendazolom, međutim rezultati još uvek nisu zadovoljavajući. U literaturi se spominju dobri rezultati medikamentoznog lečenja kod alveolarne hidatidoze.

PNEUMOCISTIS KARINI PNEUMONIJA — (PNEUMOCISTOZA)

PNEUMOCYSTIS CARINU PNEUMONIA — (PNEUMOCYSTOSIS)

Biljana Zvezdin*, Zivka Eri

SAŽETAK

Pneumocistoza je akutna, plućna oportunistička infekcija, prouzrokovana organizmima koji se smatraju protozoama, a koja se javlja u imunodeficientnih bolesnika. U radu su izneti teoretski aspekti koji se odnose na etiologiju, epidemiologiju, kliničku sliku, dijagnostiku, terapijski i preventivni tretman, kao i prognozu ove bolesti.

Ključne reci: pneumocistis karini, pneumocistoza.

SUMMARY

Pneumocystosis is an acute, pulmonary, opportunistic infection caused by microorganisms considered to be protozoas. The disease develops in immunodeficient patients. The paper describes theoretic aspects concerning the etiology, epidemiology, clinical symptoms, diagnostics, therapeutic and preventive treatment, as well as the prognosis of this disease.

Key words: Pneumocystis Carinii, pneumocystosis.

* Dr med. Biljana Zvezdin, lekar na specijalizaciji iz pneumoftizilogije, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica

Pneumocistoza je akutna, oportunistička plućna infekcija, uzrokovana organizmima koji se smatraju protozoama, a koja se javlja u imunodeficientnih bolesnika. Imunokompromitovana stanja u kojima se najčešće javlja ova bolest su: pothranjenost, period fiziološke hipogamaglobulinemije kod dece, pacijenti sa transplantiranim organima, oboleli od AIDS-a (sindrom stečene imunodefijencije), neoplastična oboljenja. Dosta autora se slaže da malignitet »per se« nije toliko značajan, koliko je to tip imunosupresivne terapije. Kortikosteroidi se stavljaju na prvo mesto, potom hemioterapeutici, citotoksični agensi, radioterapija (1, 3, 4, 10).

Interesovanje za ovaj entitet traje više od osamdeset godina i još je aktuelno. Prvi put su cistične formacije u plućima pacova i zamorca opisane od strane Carini-a i Chagas-a. Za vreme i posle II Svetskog rata opisane su epidemije »plazmaćelijskog intersticijalnog pneumonitisa« u pothranjene dece smeštene u sirotištima, kod kojih su Jirovec i saradnici, takođe, utvrdili prisustvo cističnih formacija u

plućnom tkivu, šezdesetih i sedamdesetih godina je već dokazano da se bolest javlja u osoba koje su ili imunodeficientne (pogotovo sa oštećenim celularnim imunitetom) ili primaju imunosupresivnu terapiju. Tokom osamdesetih godina, uočena je pojava pneumocistis infekcije u slučajevima koji su označeni kao AIDS, kao prva na rang listi oportunističkih infekcija u HIV-inficiranih osoba (1, 4, 6, 7, 8).

Epidemiologija i etiologija

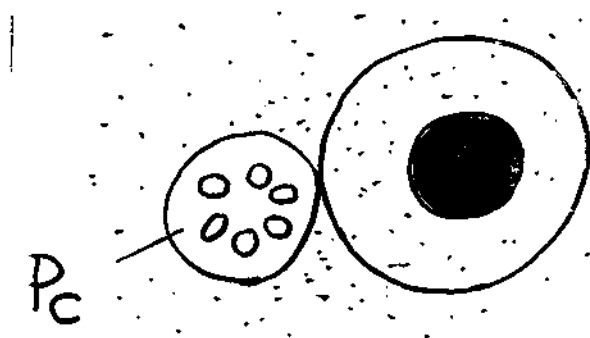
Pneumocistis karini se smatra protozom zbog dva razloga:

a) svetlosne i elektronmikroskopske studije su pokazale prisustvo cističnih i trofozoitnih formacija u inficiranom tkivu, što je karakteristično klasičnih protozoa, i

b) tretman i prevencija su uspešni koristeći agense koji deluju i na protozoe (na primer, antimikotici nisu efikasni).

U čoveku se pneumocistis obično nalazi u obliku okruglih ili jajolikih cista promera 7—10 mikrometara, koje sadrže rozetu od osam o-

valnih intracističnih telašaca, »merozoita« (promera oko 1–2 mikrometra) (slika 1). Trofoziti verovatno nastaju od merozoita, koji prolaze kroz zid ciste (kada ona prsne) te se uvećavaju i sazrevaju u formaciju klasične ciste (14).



Slika 1

Posle toliko godina, nakon što je ovaj patogen otkriven, još uvek je dosta toga nepoznato o patogenezi, životni ciklus pneumocistis karini-a nije sa sigurnošću utvrđen, kultura in vitro nije opisana. Smatra se da je apatogen, da se u posebnim uslovima razmnožava deobom i ispunjava alveolarni protsor. Mnogobrojne studije su opisale postojanje litra pneumocističnih antitela još u ranom detinjstvu (4, 5, 11). Mehaniizam reaktivacije (»trigger«) je time postao, naravno, veoma značajan kao predmet istraživanja.

Bolest nastaje sporadično i epidemijski. Način infekcije nije dokazan. Neki pretpostavljaju da je moguć prenos cista sa domaćina (miševi i pacovi, kod kojih ne uzrokuju oboljenje) i ljudi parazatonosa udisanjem ili digestivnim putem (5, 4, 12).

Epidemiološki koncept bi, izgleda, trebao uključiti sledeće:

- 1) klinički inaparentna infekcija je česta u prvih pet godina života,
- 2) klinički pneumocistis postaje evidentan u osoba sa kongenitalnom ili stečenom imunodeficijencijom,
- 3) posle detinjstva, većina pneumocistis infekcija predstavlja reaktivaciju latentne (larvane) infekcije,
- 4) moguće je širenje infekcije vazdušnim ili digestivnim putem.

Patoanatomski nalaz

Svetlosnom mikroskopijom se u plućnom tfeivu uočava penušav alveolarni eksudat. Ultrastrukturalna ispitivanja su pokazala da eksu-

dat predstavlja zrele ciste, okružene eozinofilnim materijalom. U alveolama se, takođe, može naći povećan broj makrofaga.

Intersticijski prostor je infiltriran histiocitima, plazma ćelijama i limfocitima (slika 2). Histološki oblici, kao nekroza, hemoragija i angitis su retki u pneumocistis **pneumoniji** (više su karakteristični za druge oportune infekcije).

Rutinsko hematoksilinsko i eozin bojenje ne otkriva ciste ili trofocitne forme. Samo bojenje metanamin srebrom omogućuje prepoznavanje takvih formacija (4, 14).

Klinička slika

Inkubacija traje oko četiri nedelje, ali može biti i duža. Pneumoniji može, ponekad, prethoditi infekcija gornjih respiratornih puteva ili digestivni poremećaji.

Glavne kliničke manifestacije pneumocistis pneumonije su dispneja (68%), suv kašalj (81%) i febrilnost (81%). Često su prisutne nespecifične — umor, anoreksija, a rede hemoptizije.

Najčešće je tok bolesti postepen. Ponekad (pogotovo u slučajevima imunosupresije) može biti fulminantan sa povišenom telesnom temperaturom, uznemirenošću, tahipnejom, cijanozom i epizodama kašlja i dispneje koji mogu trajati danima i nedeljama (11). Skoro svi slučajevi obolelih koje su proučavali Hughes i saradnici su imali trijas: temperatura, tahipneja i abnormalan radiološki nalaz (4). DeRemme sugerira: temperatura + difuzni intersticijski infiltrat su signal imunokompromitovanog pacijenta (2).

Fizikalni nalaz na plućima je negativan ili diskretno pozitivan. Auskultatorni znaci konsolidacije, pukoti nisu uobičajeni (nalaze se u manje od 1/3 obolelih), osim ako ne postoji i bakterijska infekcija (1, 4, 11, 12).

Radiološki nalaz je nespecifičan i zavisi od faze bolesti. U 5–15% obolelih sa histološki potvrđenom pneumocistis pneumonijom, nalaz je uredan. Najranija promena je peribronhijalna infiltracija, potom perihilarna difuzna retikulonodularna infiltracija. U krajnjem stadijumu mogu postojati masivne konsolidacije. Rede se mogu videti pleuralne efuzije, medijastinalna limfadenopatija, plućni apsces, pneumotoraks (spontani, ali i nakon dijagnostičkih ili terapijskih procedura) (4, 9, 11).

Funkcionalni plućni testovi pokazuju kod ovakvih pacijenata smanjenje plućnih volumena. Hipoksemija sa ili bez hiperkapnije je aadeana u svih slučajeva gde je pneumocistis evidentiran histološki. Kako bolest progredira hi-

poksemija je više izražena, smanjen je kapacitet difuzije, mogu se javiti i znaci respiratorne acidoze (4, 11).

Laboratorijski nalaz: Postoji, uglavnom znatna limfopenija, koja je povezana sa bitnim smanjenjem postotka T-ćelija (manje od 30%), normalno više od 60%). Odnos helper/supresor T-ćelija obično je manji od 0,5 (normalno više od 1,7). Funkcionalni testovi T-limfocita perifere krvi su patološki — smanjena je reakcija na antigene (ili je nema). Ispitivanje B-ćelijske imunosti pokazuje povećan nivo svih klasa imunoglobulina, a bolesnici nisu sposobni stvarati specifična antitela. Smanjena je aktivnost NK-ćelija, kao i specifična citotoksičnost protiv ćelija zaraženih virusom. Stvaranje interleukina može biti nenormalno sa smanjenim stvaranjem interleukina-2 u T-ćelijama. Serumska LDH je povećana u preko 90% slučajeva pneumocistis pneumonije, zbog povećanja koncentracije izoenzima LDH-3 i LDH-4 (iz plućnog parenhima). Sedimentacija eritrocita je ponekad ubrzana.

Dijagnoza

Ni jedan klinički ili laboratorijski nalaz ne može utvrditi dijagnozu pneumocistis infekcije. Mnogi procesi mogu imitirati ili postojati simultano: CMV (citomegalo-virus) pneumonije, nokardioza, aspergiloza, zigomikoza, mikoplazma pneumonije, virusna, bakterijska, mikobakterijalna infekcija, reakcija na lekove, metastaze, postradijaciona fibroza, cistična fibroza.. Hamman-Rich, plućne hemosideroze, plućna alveolarna proteinoza. Jedini način potvrde dijagnoze je demonstracija patogena u plućnom tkivu ili respiratornom sekretu. Definitivna dijagnostička procedura je ona kojom se dobije ovakav materijal: indukcija sputuma, transtrachealna aspiracija, fiberbronhoskopija, perkutana transtorakalna iglena punkcija, a na kraju otvorena plućna biopsija (sve metode su različitog stepena uspeha i za sve postoje rizici).

Pacijenti uglavnom ne produkuju sputum. Ipak, ekspektorat se može dobiti nakon 5–20 minuta inhalacije hipertonog rastvora soli. U sputumu, sa Giemsa bojenjem se utvrđuju trofozoiti *P. Carinii*, dok se ciste vide rede i boje se metanamin srebrom. Postoje studije kojima je dijagnoza ovom metodom potvrđena u 50–60% slučajeva, te se predlaže kao glavni i inicijalni dijagnostički postupak (7, 11).

Fiberoptičkom bronhoskopijom u lokalnoj anesteziji se dobijaju tkivni isecci (transbronhijalna biopsija — TBB) i bronhoalveolarna lavaža. Ova metoda se smatra procedurom izbo-

ra u dijagnozi pneumocistose u HIV pozitivnih osoba sa respiratornim smetnjama (10). Mnogo je studija koje su komparirale dijagnostički značaj TBB-a i BAL-a. Najmanje 90% slučajeva se dijagnostikuje prvim, a 40–80% drugim metodom. Većina centara predlaže i radi oba. Bronhoalveolarna lavaža, sama, se predlaže kod pacijenata sa koagulopatijama, trombocitopenijom, intrabronhijalnim Kaposijevim sarkomom, da bi se izbegle komplikacije — pneumotoraks i hemoragija (11).

Perkutana iglena punkcija može dati adekvatan uzorak za identifikaciju *P. Carinii* (više od 90%) ali se češće komplikuje pneumotoraksom (44%) (Wallace i sar.) (7, 10).

Povećan titar antitela u serumu na čistične antigene nije senzitan, jer su mnogi pacijenti imunosuprimovani (titar antitela je u ovakvih pacijenata povećan na sve antigene kojim su izloženi zbog poliklonalne B-ćelijske aktivacije). Negativan test ne isključuje bolest (1, 11).

Radioizotopsko ispitivanje. Tuazon i saradnici su ispitivali nakupljanje Galiuma-67 u areama gde postoji inflamacija izazvana *P. carinii*. Iako je ono povećano, metod nije specifičan. Skeñiranje je korisno kod pacijenata sa respiratornim simptomima, umerenim smanjenjem kapaciteta difuzije i normalnim radiogramom grudnog koša, kada je povećano nakupljanje indikacija za dalje ispitivanje (11). Ovaj metod može biti koristan i u diferencijalno-dijagnostičkom smislu, u odnosu na intrapulmonalni Kaposijev sarkom. Naime, dokazano je da lezije ovog sarkoma ne prihvataju Galium-67 citrat (9).

Lečenje

Pneumocistis karini pneumonija se leci kotrimoksazolom (trimetoprim + sulfametoksazol) ili pentamidinom, ili u kombinaciji. Godine 1958. primećena je efikasnost pentamidina u lečenju »intersticijalne plazma ćelijske pneumonije«. Njegovim uvođenjem u terapiju, smrtnost dece je sa 50% smanjena na manje od 5%. Daje se u dozi od 4 mg/kg TT dnevno, 14 dana, intramuskularno, intravenozno ili inhalatorno. Neželjeni efekti su hipotenzija, hipoglikemija, tahikardija, mučnina, povraćanje, oštećenje jetre i bubrega, a javljaju se u oko 50% pacijenata. Inhalatornim načinom primene leka izbegavaju se sistemski nus efekti, a efikasnost je jednaka.

Dve decenije nakon primene pentamidina, uočena je efikasnost i druge grupe farmaka, folatnih antagonista. Kotrimoksazol se daje u dozi od 20 mg trimetoprima i 100 mg sulfome-

toksazola na kg telesne težine dnevno, podeľjeno u tri jednake doze per os. Lečenje traje 3 nedelje. U težim slučajevima predlaže se intravenska primena leka. Sporedni, toksični, efekti su manje izraženi (potiču od sulfamida, pretežno) u odnosu na pentamidin. Mogu da se jave makulopapulozni raš, nauzeja, dijareje, leukopenija, tromboitopenija. Ukoliko su reakcije blage, mogu se dati antihistaminici ili antiemetici, ili se doza leka smanji za 50%.

Glavna klinička dilema nastaje ako nema odgovora na inicijalni tretman nakon 5 dana. Ukoliko nema kliničkog poboljšanja, tretman se mora promeniti.

Miller i saradnici su uradili prvu studiju o validnosti empirijskog tretmana pacijenata sa kliničkim i radiološkim znacima koji su pobuđivali sumnju na pneumocistis infekciju. Tretman se pokazao vrednim čak u 95% slučajeva, te je smanjio za 63% potrebu za bronhoskopijom u HIV pozitivnih osoba sa respiratornim smetnjama (4, 7, 8, 11, 12).

Pacijenti sa pneumocistis infekcijom zahtevaju i sfnptomatsku terapiju. Ona podrazumeva primenu anitipiretika, kiseonika, mehaničke ili asistirane ventilacije (kada je pH arterijske krvi niži od 7,25 i kada se hipoksemija i hiperkapnija iz časa u čas pogoršavaju), hidraciju, korekciju elektroltskog disbalansa (predlaže se prāmena 5 ili 10% glikoze u cilju prevencije hipoglikemije, koja nastaje u toku primene pentamidina), administraciju multivitamina, transfuzije krvi (kada je hemoglobin ispod 9 mg/100 ml). Eventualno imunosupresivnu terapiju treba prekinuti. Pacijentima kod kojih postoji humoralni tip imunodefijencije treba dati gamma-globuline (4, 12). Ukoliko se uporedo sa pneumocistis pneumonijom razvije sepsa ili bakterijska pneumonija, treba dati antibiotike, po mogućnosti prema antibiogramu.

Prognoza i prevencija

Ova dva aspekta se mogu posniatrati zajedno, jer su preventivne mere neophodne zbog recidivantnih infekcija, koje se javljaju u više od 50% obolelih. Tkivo se, zapravo, nikada ne eradica od pneumocističnog parazita. Profilaksa podrazumeva primenu kontrimoksazola (trimetoprim 4–6 mo/kg TT, sulfometoksazol pet puta više dnevno u dve pojedinačne doze). Koppen i saradnici su u HIV pozitivnih pacijenata primenjivam inhalacije pentamidin izetio-

nata, preko jet-nebulizatora, te dokazali visoku efikasnost u profilaksi pneumocistis infekcije (13).

Bolest se u 10–30% slučajeva završava letalno. Kada nastupe znaci globalne plućne insuficijencije izgledi za izlečenje su rrinirnalni. Povećanje koncentracije serumskog LDH, uporedo sa lečenjem, takođe je prognostički loš znak (4, 11).

LITERATURA

1. Netter FH. Respiratory System. The Ciba Collection of Medical Illustrations, New Jersey 1980; 185–186.
2. De Remee RA. Clinical Profiles of Difusse Interstitial Pulmonary Disease. Futura Publish. Comp. Rochester 1990; 90–96.
3. Stites DP, Stobo JD, Wells JV. Osnovna i klinička imunologija. Savremena administracija Beograd 1989; 346–353.
4. Pennington J. Respiratory infections: Diagnosis and managements. Raven Press New York 1983; 429–f36.
5. Karakašević B. Mikrobiologija i parazitologija. Medicinska knjiga Beograd–Zagreb 1987; 1105–1106.
6. Eri Ž, Stanić J, Vlatković B. Plućne patološke promene u imunodefijentnim stanjima. Saopštenja Instituta za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica 1991; 30/3–4: 141–144.
7. Miller EF. et all. Empirical treatment without bronchoscopy for Pneumocystis Carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Thorax 1989; 44:559–563.
8. Miller RF. et all. Nebulised pentamidine as treatment for Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Thorax 1989; 44:565–569.
9. Birley HD. et all. Granulomatous Pneumocystis carinii pneumonia in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Thorax 1990; 45:769–771.
10. Siminski J. et all. Reversed Helper/Suppressor T-lymphocyte Ratio in Bronchioalveolar Lavage Fluid from Patients with Breast cancer and Pneumocystis carinii pneumonia. Amer Rev Resp Dis 1991; 143:437–439.
11. Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM. Respiratory Medicine. Batilliere Tindall London 1990; 944–952.
12. Šićević S. Plućne bolesti u dece. Savremena administracija Beograd 1990; 301–303.
13. Koppen B. et all. Inhaled pentamidine for primary and secondary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia: one year experience. Amer Rev Resp Dis. World conference on Lung Health Boston 1990; 141 :A–151. hology Springer-Verlag New York 1987; 301–306.

Rad je primljen: 5. 12. 1994. god.

UPUTSTVO SARADNICIMA

TEHNIČKA UPUTSTVA

HARTIJA: Treba da bude pisaća, 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 traka ispravna (čitava i ne stara). Kucati s dvostrukim proredom i s marginom 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.

PRILoge: Fotose, crteže, grafikone (koji se kliširaju, 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 poleđini 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 1 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 reči (na primer, epidemiologija, tuberkuloza). Na drugoj strani treba otkucati tekst Summary-a, pa takođe na toj strani na kraju

Key words (isti primer: tuberculosis, epidemiology). 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 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 najbitnije 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., Miinchen, Dustri, 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 rad 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, čonkić B, Lazić D. (Edts.), Sremska Kamenica, 1—3 aprila 1971. pp. 19—24.

12. Rubrike

- | | |
|-------------------------|------------------------------------|
| 1. Van rubrike | 7. Aktuelni problemi |
| 2. Originalni radovi | 8. Osvrti |
| 3. Prethodna saopštenja | 9. In Memoriam |
| 4. Opšti pregled | 10. Vesti |
| 5. Terapija | 11. Izveštaj sa kongresa, sastanka |
| 6. Prikaz slučajeve | 12. Prikazi knjiga i članaka |